

Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.²

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

Ожирение ассоциировано с многочисленными метаболическими нарушениями, развитием и прогрессированием широкого спектра состояний и заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа. Одним из широко обсуждаемых феноменов, возникающих при анализе ассоциации ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их осложнениями и смертностью, является феномен «гетерогенности фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска». В настоящее время выделено два основных фенотипа — метаболически здоровое и метаболически нездоровое ожирение, первый из которых характеризует пациентов с избыточным весом и ожирением в отсутствие ассоциированных метаболических нарушений. Вместе с тем сегодня широко обсуждается не только целесообразность выделения, но и существование этого фенотипа как такового. В статье приводится обзор существующих подходов к верификации метаболических

фенотипов ожирения и информации, касающейся вопросов эпидемиологии и ассоциации метаболически здорового ожирения с риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, а также обсуждаются факторы, определяющие характер фенотипа ожирения.

Ключевые слова: фенотип ожирения, метаболически здоровое ожирение, висцеральное ожирение, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):161–167
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-161-167>

Поступила 17/05-2018

Принята к публикации 24/08-2018

Рецензия получена 02/07-2018



Heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.²

¹Industrial hospital of the Federal Security Service Administration of Russia in the Republic of Karelia. Petrozavodsk; ²Petrozavodsk State University. Petrozavodsk, Russia

Obesity is associated with numerous metabolic disorders, the development and progression of a wide range of conditions and diseases, primarily cardiovascular disease and type 2 diabetes. One of the widely discussed phenomena of the association of obesity with cardiovascular diseases, their complications and mortality is the phenomenon of “heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk”. Currently, two main phenotypes have been identified — metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity. At the same time, not only the expediency of separation, but also the existence of this phenotype is widely discussed today. The article provides an overview of existing approaches to the verification of metabolic phenotypes of obesity and data relating to the epidemiology and the association of metabolically healthy obesity with the risk of cardiovascular diseases and death, and also discusses the factors that determine the features of the obesity phenotype.

Key words: obesity phenotype, metabolically healthy obesity, visceral obesity, cardiovascular risk.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):161–167
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-161-167>

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

Received: 17/05-2018 **Revision Received:** 02/07-2018 **Accepted:** 24/08-2018

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МЗНВ — метаболически здоровые с нормальным весом, МЗО — метаболически здоровое ожирение, МНЗО — метаболически нездоровое ожирение, МС — метаболический синдром, ОР — относительный риск, ОТ — окружность талии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Ожирение в настоящее время приобрело характер пандемии. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2015г ~1,9 млрд человек в мире имели избыточный вес и ~600 млн

человек — ожирение, при этом каждое десятилетие наблюдается рост индекса массы тела (ИМТ) в среднем на 0,4 кг/м² у мужчин и на 0,5 кг/м² у женщин [1].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (911) 403-19-48; +7 (8142) 738-848

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., зав. 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].

Рассматриваемое как хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание и проявляющееся избыточным накоплением жировой ткани ожирение ассоциировано с многочисленными метаболическими нарушениями, развитием и прогрессированием широкого спектра состояний и заболеваний, в первую очередь, кардиоваскулярной патологии и сахарного диабета 2 типа [2], что в сочетании с обозначенной проблемой роста распространенности, определяет его как одну из главных проблем общественного здравоохранения, вносящей существенный вклад в преждевременную смертность, увеличивающей расходы на медицинскую помощь и ухудшающей качество жизни пациентов [3].

Этими фактами объясняется резкое повышение научного интереса к проблемным вопросам, связанным с ожирением. По данным базы PubMed за период 2013-2015гг было опубликовано >13 тыс. статей, посвященных методам его диагностики, выявлению дисфункции жировой ткани, изучению роли адипокинов, а также различным феноменам, возникающим при анализе ассоциации ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), их осложнениями и смертностью, — “парадоксам ожирения” и “гетерогенности фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска (ССР)” [4]. Заложена в их основу гипотеза, что “ожирение не является облигатным фактором риска”, при рассмотрении последнего доказываемая с позиции “non-inferiority” путем поиска механизмов и закономерностей существования варианта “доброкачественного” ожирения.

На основании результатов многочисленных исследований, продемонстрировавших, что ожирение не всегда ассоциировано с неблагоприятным кардиометаболическим профилем, было выделено два основных фенотипа: метаболически здоровое (МЗО) и метаболически нездоровое ожирение (МНЗО), первый из которых характеризовал пациентов с избыточным весом и ожирением в отсутствии ассоциированных метаболических нарушений [5, 6].

Несмотря на отмечавшиеся противоречия в подходах к верификации и отличия в показателях распространенности МЗО в различных работах [7], их авторы первоначально были единогласны во мнении, что лица с таким фенотипом не отличаются от метаболически здоровых пациентов с нормальным весом (МЗНВ) по риску развития ССЗ, их осложнений и смерти [6].

Однако, в последующих когортных проспективных исследованиях и мета-анализах, изучавших роль различных фенотипов ожирения в кардиоваскулярном континууме, были показаны противоположные результаты [8, 9], следствием чего стало отрицание отдельными авторами не только целесообразности выделения, но и существования фено-

типа МЗО как такового [10]. Другие эксперты, в т.ч. в рамках рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике Европейского общества кардиологов 2016г, рассматривают такой фенотип ожирения как транзитное состояние, трансформирующееся со временем в МНЗО [11].

Вместе с тем, отсутствие стандартизованного определения метаболического здоровья и критические аспекты существующих классификационных критериев самого ожирения, не позволяющие в полной мере идентифицировать истинную величину ССР, являются основными факторами формирования противоречивых концепций в отношении ассоциации ожирения и кардиоваскулярной патологии [12]. Главным же проблемным вопросом в контексте рассматриваемого феномена становится оценка новых возможностей для более персонализированного подхода в назначении лечебно-профилактических мероприятий пациентам при стратификации ожирения на основании его различных фенотипов.

В статье приводится обзор существующих подходов к верификации метаболических фенотипов ожирения и данных, касающихся вопросов эпидемиологии и ассоциации МЗО с риском ССЗ и смерти, а также обсуждаются факторы, определяющие характер фенотипа ожирения.

Критерии метаболических фенотипов ожирения

Концепция МЗО впервые была предложена в 1982г Sims E, et al. на основании результатов ранее проведенных эпидемиологических исследований, а с 1981г появляются различные варианты фенотипа МНЗО, к которым стали относить и “метаболически тучных лиц”, “метаболически тучных лиц с нормальным весом”, характеризующих пациентов с метаболическими нарушениями, ассоциированными с избыточным содержанием жировой ткани, при ИМТ <30 кг/м² или 25 кг/м², соответственно [13].

В 2004г Karelis A, et al. предложили критерии метаболически аномального фенотипа, включающие сниженную чувствительность к инсулину (по индексу НОМА-IR), патологический липидный и гликемический профили, повышение артериального давления и высокий уровень С-реактивного белка крови. В свою очередь, пациенты с МНЗО характеризовались наличием как минимум двух из указанных нарушений при ИМТ ≥30 кг/м² [7].

После появления первых дефиниций метаболических фенотипов к настоящему времени в литературе описаны различные подходы их верификации, при этом различия заключаются как в определении главной составляющей — ожирения: пороговые величины ИМТ, процентное содержания жировой ткани и/или окружность талии (ОТ), так

и перечня и количество критериев, необходимых для констатации метаболически аномального фенотипа, которые в большинстве случаев соответствовали различным определениям метаболического синдрома (МС) [12, 13].

Меньшая пороговая величина ИМТ ($25,0 \text{ кг/м}^2$) для верификации ожирения предлагалась не только в странах Азии [14], но и для лиц европеоидной расы [15]. Кроме того, отдельные авторы считали возможным выбор между критериями ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ и процентным содержанием жировой ткани — $>25\%$ для мужчин и $>30\%$ для женщин [16]. Косвенный критерий абдоминального висцерального ожирения (ВО) ОТ в ряде концепций предлагался в качестве альтернативного критерия ожирения [17], в других — в качестве одного из компонентов метаболически аномального фенотипа [18].

В 2013г группой европейских экспертов в рамках программы BioSHaRE-EU (Biobank Standardization and Harmonization for Research Excellence in the European Union) были разработаны диагностические критерии МЗО, включающие наличие ожирения (ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$) и отсутствие всех компонентов МС согласно определению Третьей Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США, в т.ч. абдоминального ожирения, верифицированного на основании пороговой величины ОТ [19].

Аналогичный подход был предложен в 2016г американскими экспертами за исключением отсутствия пороговой величины ОТ среди компонентов метаболически аномального фенотипа, который в остальном соответствовал дефинициям Согласованного определения МС 2009г [4].

Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению 2016г также предусматривает выделение метаболических фенотипов ожирения, но преимущественно на основании только совокупной оценки показателей ИМТ и ОТ [3].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют единые стандартизованные критерии метаболических фенотипов ожирения, что затрудняет сравнительный анализ результатов исследований, посвященных изучению их роли в кардиоваскулярном континууме, и лежит в основе существенных различий показателей распространенности и противоречий в отношении прогностического значения.

Эпидемиология и прогностическое значение МЗО

Распространенность фенотипа МЗО составляет от 2,2% до 11,9% в общей популяции и от 6% до $\geq 40\%$ среди лиц с ожирением [5, 7]. Примером отчетливой зависимости этого показателя от дефи-

циний МЗО являются результаты исследования NHNES (the National Health and Nutrition Examination Surveys), среди 5440 участников которого 31,7% пациентов с ожирением были расценены как метаболически здоровые с учетом наличия у них не более одного из шести критериев метаболически аномального фенотипа. При более строгом подходе — отсутствие всех шести критериев, к группе МЗО были отнесены лишь 16,6% лиц с ожирением, а изменение пороговых значений индекса НОМА-IR с 5,1 до 2,5 привело к сокращению количества пациентов с МЗО до 6% [20].

Была продемонстрирована зависимость распространенности фенотипа МЗО от используемых критериев оценки самого ожирения: в случае его диагностики на основании пороговой величины ИМТ ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$) она составила 34%, а при использовании пороговых значений процентного содержания жировой ткани, определяемого с помощью рентгеновской абсорбциометрии, — 47,7% [21].

Авторы мета-анализа 27 исследований, выполненных в странах Европы, Северной Америки, Азии и Океании, в которых распространенность МЗО составляла 6-75% с учетом использования разных дефиниций, предположили, что на популяционную вариабельность этого показателя влияет не только выбор критериев, но и различия в образе жизни: особенности питания, физическая активность, курение, а также популяционно обусловленные генетические и эпигенетические факторы [22]. Этот вывод подтверждается результатами мета-анализа 10 когортных исследований ($n=163517$), пациенты без ССЗ, из 7 стран Европы: при одинаковых дефинициях фенотипа — ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ без какого-либо компонента МС, распространенность МЗО находилась в диапазоне 7-28% среди женщин и 2-19% среди мужчин, снижаясь с увеличением возраста пациентов [19].

Другим важным эпидемиологическим аспектом является стабильность фенотипа МЗО, при этом многие проспективные исследования характеризуются отсутствием динамического анализа его критериев на протяжении всего периода наблюдения за пациентами, у части которых менялись как метаболический статус, так и характеристики веса.

По данным ряда авторов, трансформация метаболического статуса у пациентов с исходно верифицированным МЗО была характерна для 30-50% лиц и ассоциировалась с динамикой показателей ИМТ и ОТ, а также уровнями абдоминальной висцеральной жировой ткани (ВЖТ), инсулина натощак и гликированного гемоглобина, липидного спектра и С-реактивного белка крови. Факторами, предотвращающими такую конверсию, являлись правильное питание, высокий уровень физической активности, отсутствие курения или отказ от него, более низкий уровень сис-

темных воспалительных реакций, оптимальный инкретиновый ответ [23-25].

Результаты исследований, характеризующих риск развития ССЗ и их осложнений у пациентов с МЗО, крайне противоречивы, в связи с чем на сегодняшний день не существует однозначного ответа на вопрос, является ли факт наличия этого фенотипа нейтральным при риск-стратификации [12].

В более ранних работах с длительностью наблюдения, как правило, не более 10 лет, не было выявлено различий величины ССР у лиц с таким фенотипом и МЗНВ [17, 26]. В частности, в исследовании [17] (n=22203, длительность наблюдения 7 лет, пациенты без ССЗ, 22% с фенотипом МЗО, относительный риск (ОР) смерти в группе с МЗО по сравнению с МЗНВ составил 1,26; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74-2,13, в отличие от пациентов с МНЗО — ОР 1,64; 95% ДИ 1,17-2,3.

В последующих исследованиях и мета-анализах были показаны как более высокая величина ССР у лиц с этим фенотипом по сравнению с МЗНВ, так и практически аналогичные уровни ССР при сопоставлении с пациентами с МНЗО [8, 27-30].

В частности, по результатам двух больших когортных исследований — The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study и The Atherosclerosis Risk in Communities Study, с длительностью наблюдения 18,7 и 20 лет, соответственно, риск коронарной болезни сердца, инсульта и смерти у лиц с фенотипом МЗО занимал промежуточное положение между аналогичными показателями для МЗНВ и пациентов с МНЗО [27]. На основании анализа результатов исследования The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (n=17640), длительность наблюдения 12,2 лет, показали, что ожирение увеличивало ССР, несмотря на наличие или отсутствие метаболических нарушений. ОР коронарной болезни сердца для метаболически здоровых лиц с избыточным весом и пациентов с МЗО составил 1,26; 95% ДИ 1,14-1,40 и 1,28; 95% ДИ 1,03-1,58, соответственно, по сравнению с МЗНВ [28]. После оценки электронных баз данных — 3,5 млн. пациентов без анамнеза ССЗ, длительностью наблюдения 5,4 года, продемонстрировано, что лица с ИМТ ≥ 30 кг/м² в отсутствии сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и дислипидемии характеризовались увеличением ОР коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности на 49% и 96%, соответственно, по сравнению с МЗНВ [29].

В свою очередь, в исследовании the Whitehall II Study (n=7122), длительность наблюдения 17,4 лет, ОР развития ССЗ и их осложнений у лиц с МЗО не отличался от такового среди пациентов с МНЗО — 1,23, 95% ДИ 0,81-1,87 [8], что оказалось сопоставимым с результатами других работ [30, 31].

Факторы, определяющие фенотип ожирения

В последние десятилетия в многочисленных исследованиях проводится подробная детализация фенотипов ожирения. Благодаря успехам в области генетики, внедрению новых технологий изучения жировой ткани установлены механизмы, предопределяющие сохранность метаболического здоровья и препятствующие развитию кардиоваскулярного ремоделирования, ведется поиск генов, регулирующих дифференциацию и пластичность адипоцитов, их протеомный и секретомный профили, особенности распределения жировой ткани и ее функциональную активность [12].

Вместе с тем, при комплексном анализе этиологии наблюдающегося феномена “гетерогенности фенотипов ожирения”, как и в случае феномена “парадокса ожирения”, необходимо также выделять причины, связанные с несовершенством методологических подходов в исследованиях [32]. Недооценка влияния других факторов, в частности возраста, пола, курения, уровня кардиореспираторного фитнеса, на величину риска развития изучаемых показателей и ассоциацию “фенотип ожирения — исходы”, методологические ошибки при формировании выборки и оценке результатов в отдельных работах могли стать причиной формирования ошибочных представлений о гетерогенности фенотипов ожирения в отношении ССР. Например, в мета-анализе 10 проспективных исследований было показано, что тренированные пациенты с высоким и нормальным ИМТ имеют аналогичный ОР смерти, при этом ожирение ассоциировалось с 2,5-кратным увеличением риска смерти — 95% ДИ 1,9-3,1, в случае низкого уровня кардиореспираторного фитнеса [33].

Отдельно следует обозначить фактор длительности наблюдения в исследованиях, особенно при отсутствии динамической оценки наличия критериев МЗО. Вероятность трансформации этого фенотипа в МНЗО и время экспозиции вносят вклад в итоговую величину ССР. В мета-анализах продемонстрировано существенное увеличение ССР для пациентов с МЗО только после 10 и 15 лет наблюдения, соответственно [34, 35].

Вторая группа факторов, не имеющих непосредственного отношения к истинному феномену “гетерогенности фенотипов ожирения”, связана с недостатками используемых диагностических критериев как самого ожирения, так и ассоциированных метаболических нарушений.

ИМТ, предлагаемый в качестве единственного критерия ожирения в различных дефинициях его фенотипов [4, 19], характеризуется ограниченной способностью дифференцировать жировую массу от безжировой [36], что не позволяет учитывать пациентов с избыточным количеством жировой ткани в случае значений показателя, не превышаю-

щих пороговые величины [37], а в случае верификации МЗО определяет вероятность включения пациентов с нормальным процентным содержанием жировой ткани, объясняющим сохраненный метаболический профиль.

Вопрос о компонентах метаболически аномального фенотипа является не менее сложным. Во-первых, те или иные метаболические нарушения, включаемые в дефиницию метаболического фенотипа ожирения, должны быть в каждом случае этиопатогенетически обусловлены последним [38]. Во-вторых, традиционный набор компонентов, входящих в критерии МС [39], далеко не полностью отражает весь спектр метаболических нарушений, присущих фенотипу МНЗО, с учетом современных представлений об ассоциации ожирения и ССЗ, определяющих ведущее значение в развитии кардиоваскулярного ремоделирования параметров нейрогуморальной активности жировой ткани в рамках развивающейся дисадипокинемии [40]. Наконец, практически любые компоненты метаболически аномального фенотипа, так называемые “циркулирующие” биомаркеры, не являются константными величинами и подвержены временным колебаниям значений, что ограничивает возможность точной риск-стратификации на основании их определения [41].

Вполне возможно, что акцент на метаболических нарушениях, изначально положенных во главу концепции “гетерогенности фенотипов ожирения”, нежели на количественных и качественных характеристиках самой жировой ткани, является одной из основных причин неоднозначных результатов исследований, анализирующих ассоциацию фенотипов ожирения с риском развития ССЗ и их осложнений.

Сегодня, когда становится все более очевидным факт максимальной роли в увеличении ССР определенного характера распределения жировой ткани, преобладания висцерального жира, морфологических изменений ВЖТ в рамках процессов ремоделирования и воспаления с последующим развитием ее дисфункции, подход к верификации ожирения, являющегося основополагающим компонентом любого фенотипа, должен включать определение своего рода “тканевых” биомаркеров перечисленных компонентов, а не сводиться исключительно к оценке ИМТ [6, 42, 43].

Одним из таких биомаркеров, безусловно, должен стать параметр, отражающий выраженность ВЖТ в абдоминальном и/или эктопических висцеральных жировых депо, т.е. критерий ВО, в качестве скринингового которым может являться показатель его косвенной оценки, например, пороговая величина ОТ. Интересными в данном аспекте являются результаты исследования [44], показавшие, что “метаболическое здоровье” удалось сохранить

пациентам, у которых в течение 8 лет наблюдения не менялась величина ОТ.

Однако, исследования с использованием современных методов визуализации жировой ткани, позволили сделать вывод, что ВО может сочетаться с любыми значениями как ИМТ, так и ОТ, вследствие чего прямая оценка ВЖТ является лучшим инструментом его диагностики и соответственно лучшим предиктором нарушенной кардиоваскулярной морфологии и высокого ССР [42, 43]. Несомненно, метод прямой верификации ВО должен быть, по возможности, общедоступен, воспроизводим, не требующим существенных временных и материальных затрат, чему более всего соответствуют ультразвуковые методы, в частности, ультразвуковая оценка толщины абдоминальной ВЖТ и ее отношения к толщине подкожно-жировой клетчатки, а также эхокардиографическая оценка толщины эпикардального жира [45].

Другими “тканевыми” биомаркерами, определяющими наличие ремоделирования и дисфункции жировой ткани, а, соответственно, и характер фенотипа ожирения, могут являться характер протеомного и секретомного профиля адипоцитов, тип экспансии жировой ткани (гипертрофия или гиперплазия), степень фиброза экстрацеллюлярного матрикса и инфильтрации макрофагами, выраженность процессов ангиогенеза и “коричневения” адипоцитов, эндогенного иммунного ответа жировой ткани и местных паракринных взаимодействий [32].

В частности, было показано, что при фенотипе МЗО в жировой ткани наблюдается меньшее количество M_1 -макрофагов, отмечается более низкий уровень провоспалительных адипоцитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, С-реактивного белка, ингибитора активатора плазминогена-1, лептина, резистина, ретинол-связывающего белка 4-го типа, и более высокая продукция адипонектина, обладающего антиатерогенными, антидиабетогенными, противовоспалительными эффектами [46], а размер адипоцитов в среднем на 15% меньше, чем при фенотипе МНЗО [47]. Менее выраженный фиброз жировой ткани при МЗО, определяемый по уровню экспрессии коллагена 6-го типа, способствует более высокой ее пластичности и способности к здоровой экспансии [48]. Соотношение различных видов жировой ткани (белой, бежевой и бурой) в различных жировых депо также предполагается в качестве детерминанты величины ССР при ожирении [49].

Вместе с тем, генетические и эпигенетические факторы, а также факторы окружающей среды, определяющие вышеуказанные свойства жировой ткани, остаются все еще до конца нераскрытыми. Требуется проведение многочисленных клинических и экспериментальных исследований, направ-

ленных на изучение ее пластичности, метаболизма, протеомики и транскриптомики адипоцитов, а также поиск биомаркеров, ассоциированных с дисфункцией жировой ткани и прогнозирующих развитие ожирением обусловленных состояний и заболеваний [12].

Заключение

Выделение различных фенотипов ожирения должно быть обусловлено необходимостью верификации пациентов с высоким ССР для своевременного начала проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению развития или прогрессирования ассоциированных состояний и заболеваний, а также направленных на редукцию и восстановление физиологических функций жировой ткани.

Концепция метаболических фенотипов ожирения в том виде, в котором она существует в настоящее время, не позволяет в полной мере решать данные задачи, подвергаясь все большей критике, равно как и модель МС [43].

Пациенты с фенотипом МЗО, учитывая используемые сегодня дефиниции, характеризуются различной величиной ССР, в связи с чем необходимо внедрение более чувствительных критериев для стратификации пациентов с ожирением “невы-

сокого” риска, основными чертами которого являются сохраненная чувствительность к инсулину, определенный характер распределения жировой ткани с более низким количеством ВЖТ, в т.ч. в составе эктопических висцеральных жировых депо, ее нормальная функциональная активность и физиологический паттерн секреции адипокинов, а также высокие уровни физической активности и кардиореспираторного фитнеса, отсутствие субклинического кардиоваскулярного ремоделирования и клинически значимых ССЗ.

Исходя из этого, истинная величина показателя распространенности данного фенотипа окажется более низкой. Ожирение “невысокого” риска (“доброкачественное” ожирение) не означает “здоровое”, и данные пациенты нуждаются в переоценке соответствующих критериев с учетом возможной и, вероятно, происходящей в динамике трансформации, что требует проведения соответствующих исследований, посвященных анализу ее предикторов для определения потенциальных целей терапевтического вмешательства [11].

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

Литература/References

- World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. World Health Organization website. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (15 July 2016).
- 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.
- 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
- Ortega F, Lavie C, Blair S. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2016;118:1752-70. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306883.
- Phillips C. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14:219-27. doi:10.1007/s11154-013-9252-x.
- Samocha-Bonet D, Dixit V, Kahn C, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese: the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev.* 2014;15(9):697-708. doi:10.1111/obr.12199.
- Velho S, Paccaud F, Waeber G, et al. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(10):1043-51. doi:10.1038/ejcn.2010.114.
- Hinnouho G, Czernichow S, Dugravot A, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36(9):551-9. doi:10.1093/eurheartj/ehv123.
- Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):956-66. doi:10.1177/2047487315623884.
- Garcia-Moll X. Obesity and prognosis: Time to forget about metabolically healthy obesity. *Eur Heart J.* 2018;39(5):407-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx535.
- 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.
- Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;1(1):75-86. (In Russ.) Романцова Т. И., Островская Е. В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины.* 2015;1(1):75-86. doi:10.18786/2072-0505-2015-1-75-86.
- Kim S, Després J, Koh K. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J.* 2016;37(48):3560-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv509.
- Park J, Kim S, Cho G, et al. Obesity phenotype and cardiovascular changes. *J Hypertens.* 2011;29(9):1765-72. doi:10.1097/HJH.0b013e32834a50f3.
- Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, et al. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(10):2063-9. doi:10.1038/oby.2012.69.
- Ortega F, Lee D, Katzmarzyk P, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J.* 2013;34(5):389-97. doi:10.1093/eurheartj/ehs174.
- Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2482-8. doi:10.1210/jc.2011-3475.
- Roberson L, Aneni E, Maziak W, et al. Beyond BMI: The “Metabolically healthy obese” phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality — a systematic review. *BMC Public Health.* 2014;14:14. doi:10.1186/1471-2458-14-14.
- van Vliet-Ostapchouk J, Nuotio M, Stagter S, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9. doi:10.1186/1472-6823-14-9.
- Wildman R, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617-24. doi:10.1001/archinte.168.15.1617.
- Shea J, Randall E, Sun G. The Prevalence of Metabolically Healthy Obese Subjects Defined by BMI and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Obesity.* 2011;19(3):624-30. doi:10.1038/oby.2010.174.
- Rey-López J, de Rezende L, Pastor-Valero M, et al. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev.* 2014;15(10):781-90. doi:10.1111/obr.12198.
- Hamer M, Bell J, Sabia S, et al. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):703-8. doi:10.1530/EJE-15-0449.

24. Eshtiaghi R, Keihani S, Hosseini F, et al. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Obes*. 2015;39(3):514-9. doi:10.1038/ijo.2014.176.
25. Hwang Y, Hayashi T, Fujimoto W, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(9):1365-70. doi:10.1038/ijo.2015.75.
26. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*. 2011;34(1):210-5. doi:10.2337/dc10-0665.
27. Guo F, Garvey W. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: stability of metabolic health status in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(2):516-25. doi:10.1002/oby.21344.
28. Lassale C, Tzoulaki I, Moons K, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(5):397-406. doi:10.1093/eurheartj/ehx448.
29. Caleyachetty R, Thomas G, Toulis K, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *JACC*. 2017;70(12):1429-37. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.763.
30. Hansen L, Netterstrøm M, Johansen N, et al. Metabolically healthy obesity and ischemic heart disease: A 10-year follow-up of the Inter99 Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):1934-42. doi:10.1210/jc.2016-3346.
31. Mongraw-Chaffin M, Foster M, Kalyani R, et al. Obesity severity and duration are associated with incident metabolic syndrome: evidence against metabolically healthy obesity from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4117-24. doi:10.1210/jc.2016-2460.
32. Antonopoulos A, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Research* 2017;113:1074-86. doi:10.1093/cvr/cvx106.
33. 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.
34. Kramer C, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):758-69. doi:10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
35. Fan J, Song Y, Chen Y, et al. Combined effect of obesity and cardiometabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):4761-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.230.
36. Blundell J, Dulloo A, Salvador J, et al. Beyond BMI — phenotyping the obesities. *Obes Facts*. 2014;7(5):322-8. doi:10.1159/000368783.
37. Franco L, Morais C, Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutr Rev*. 2016;74(9):558-70. doi:10.1093/nutrit/nuw019.
38. Titov VN, Dmitriev VA. Obesity is a pathology of adipocytes: cell number, arterial bed volume, local circulation pools in vivo, natriuretic peptides and arterial hypertension. *Translational Medicine*. 2015;1:26-38. (In Russ.) Титов В.Н., Дмитриев В.А. Ожирение — патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции in vivo, натрийуретические пептиды и артериальная гипертония. *Трансляционная медицина*. 2015;1:26-38. doi:10.18705/2311-4495-2015-0-1-26-38.
39. Alberti K, Eckel R, Grundy S, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; and International association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
40. Molica F, Morel S, Kwak B. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2015;113(3):553-66. doi:10.1160/TH14-06-0513.
41. Nilsson P, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114.
42. Druzhiлова 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.
43. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. 200 с. ISBN 978-5-9704-3988-3.
44. Appleton S, Seaborn C, Visvanathan R, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2388-94. doi:10.2337/dc12-1971.
45. Kuznetsova TY, 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.
46. Khan U, Ogorodnikova A, Xu L, et al. The adipokine profile of metabolically benign obese and at-risk normal weight postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):786-94. doi:10.1002/oby.20139.
47. Badoud F, Perreault M, Zulyniak M, et al. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J*. 2015;29(3):748-58. doi:10.1096/fj.14-263913.
48. Khan T, Muise E, Iyengar P, et al. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol*. 2009;29(6):1575-91. doi:10.1128/MCB.01300-08.
49. Cedikova M, Kripnerova M, Dvorakova J, et al. Mitochondria in white, brown, and beige adipocytes. *Stem Cells Int*. 2016; ID 6067349. doi:10.1155/2016/6067349.