

Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии?

Бородкина Д.А.^{1,2*}, Груздева О.В.^{1,3}, Квиткова Л.В.³, Барбараш О.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева, г. Кемерово

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

На сегодняшний день, несмотря на все предпринимаемые меры, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной временной утраты трудоспособности, инвалидизации и смертности. Ожирение является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений от них. Тем не менее, не все жировые депо обладают одинаковой провоспалительной, паракринной и метаболической активностью. Недавние исследования показали, что накопление именно висцерального жира, а не подкожного связано с повышением кардиометаболического риска. В то же время есть данные, что увеличение площади висцерального жира является защитным механизмом против липотоксичности. Целью данного обзора является обсуждение данных современной литературы, отражающих особенности висцерального, эпикардального и периваскулярного жирового депо, а также их ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: висцеральное ожирение, эпикардальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань, сердечно-сосудистые заболевания.

Body fat distribution: the answer to the apparent paradox of obesity in cardiology?

Borodkina D.A.^{1,2*}, Gruzdeva O.V.^{1,3}, Kvitzkova L.V.³, Barbarash O.L.^{1,3}

¹Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²State Autonomous institution of healthcare "Kemerovo regional clinical hospital", Kemerovo, Russia

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Today, despite all the measures taken, cardiovascular diseases remain the main cause of temporary invalidization, disability and mortality. Obesity is a major risk factor of cardiovascular diseases and complications from them. However, not all fat depots have the same proinflammatory, paracrine and metabolic activity. Recent studies have shown that the accumulation of visceral fat, and not subcutaneous fat, is associated with an increase in cardiometabolic risk. At the same time, there is evidence that an increase in the area of visceral fat is a protective mechanism against lipotoxicity. The purpose of this review is to discuss current literature data reflecting the characteristics of the visceral, epicardial and perivascular fat depots, and also their association with cardiovascular diseases.

Keywords: visceral obesity, epicardial adipose tissue, perivascular adipose tissue, cardiovascular disease.

*Автор для переписки/Correspondence author — alphea@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET201723-8

На сегодняшний день, несмотря на все предпринимаемые меры, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной временной утраты трудоспособности, инвалидизации и смертности [1]. В 2013 г. они стали причиной смерти 17,3 млн человек, что превышает показатели 1990 г. на 40,8% [2]. Во многом это обусловлено ростом численности населения и его общим старением, но и немаловажную роль продолжают играть сердечно-сосудистые факторы риска. Многие эпидемиологические и клинические исследования существенно расширили представления о немодифицируемых и модифицируемых факторах риска [3]. Высокий уровень индекса массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), повышение концентраций глюкозы и холестерина играют важную роль в развитии и смертности

от ССЗ [4]. В течение последних 50 лет меры, направленные на снижение распространенности курения, АГ и гиперхолестеринемии, позволили снизить смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в экономически развитых странах примерно в 2 раза [5]. Тем не менее, текущий уровень потребления высококалорийных продуктов в сочетании с гиподинамией сделали ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) ведущими факторами риска развития и прогрессирования ССЗ [6]. На сегодняшний день два крупных исследования — Фремингемское и «Nurses Health Study» продемонстрировали, что у пациентов с ожирением риск развития сердечной недостаточности (СН) был в 2 раза выше, а прогрессирование кардиоваскулярных заболеваний в 4,1 раза выше по сравнению с лицами с нормальным весом [7, 8].

Взаимосвязь регионального распределения жировых отложений с кардиоваскулярными и метаболическими рисками

Ожирение отражает избыток жировой ткани в организме и традиционно оценивается по величине ИМТ — антропометрического показателя, основанного на определении соотношения массы тела к росту ($\text{кг}/\text{м}^2$) [9]. В течение последних 10 лет многие перспективные исследования доказали U-образную зависимость между значениями ИМТ и смертностью от ССЗ, причем выявленная взаимосвязь зарегистрирована во всех этнических группах и не зависит от пола [10, 11]. Исследования, проведенные в начале 80-х гг. XX в. в Швеции и США, убедительно продемонстрировали, что оценка регионарного распределения жировой ткани с использованием простого антропометрического метода — отношения величины окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), более информативна для характеристики риска метаболических и кардиоваскулярных осложнений, чем ИМТ [12]. Ряд исследований продемонстрировал, что у пациентов с ожирением могут отсутствовать такие проявления метаболического синдрома (МС), как АГ, гипергликемия, дислипидемия. На основании полученных результатов был предложен термин — «метаболически здоровое ожирение» [13]. Очевидно, что описанный феномен свидетельствует о метаболической гетерогенности ожирения, обусловленной характером распределения жировой ткани в разных эктопических депо, и требует более дифференцированного подхода для оценки риска ССЗ.

Использование методов визуализации жировой ткани, таких как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ), позволило выявить индивидуальные различия в распределении жира в организме. В настоящее время эктопические жировые депо разделяют на два подтипа по принципу местного или системного воздействия. В соответствии с этой моделью, висцеральная жировая ткань (ВЖТ), жировые отложения в печени и скелетных мышцах характеризуются системным эффектом, в то время как периваскулярные, эпикардиальные и паранефральные жировые депо оказывают преимущественно локальное воздействие [14]. Большинство эктопических жировых отложений продемонстрировало тесную ассоциацию с кардиометаболическими рисками и клиническими проявлениями большинства ССЗ [15].

Висцеральная жировая ткань

В 1980-х гг. в своих работах Fujioka S. в Японии и Sjöström с соавт. в Швеции продемонстрировали, что характер распределения жировой ткани не зависит от величины ИМТ [16, 17]. Внедрение постпроцессорных способов обработки изображений позволило им определять объемные характеристики тканей, в том числе локализацию и объем жировой ткани. Так, КТ — метод лучевой диагностики, основанный на расчете коэффициента ослабления интенсивности рентгеновского излучения при прохождении через ткани, выраженного в единицах Хаусфилда.

Диапазоном визуализации жировой ткани является область от -190 до -30 единиц Хаусфилда, при выполнении среза на уровне LIV—V можно определить площадь ВЖТ, подкожной жировой ткани (ПЖТ), значение площади ВЖТ $>130 \text{ см}^2$ соответствовало висцеральному ожирению. В последующем были разработаны методики для определения объема и/или толщины жировых депо методами МРТ и УЗ-диагностики. Накопление общего жира в организме происходит в результате отложения жира в подкожных и висцеральных депо. На начальном этапе преимущественно увеличивается подкожное депо [18]. Тем не менее, в какой-то момент происходит диспропорция накопления жировой ткани с преимущественным отложением в висцеральных депо. Формирование абдоминально-висцерального ожирения сочетается с неблагоприятным метаболическим профилем и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Метаболическая активность висцерального жира позволяет рассматривать его как ключевой фактор развития связанных с ожирением осложнений [19].

Липолитическая активность ВЖТ значительно превосходит таковую в ПЖТ. Данная особенность связана с увеличением экспрессии и функциональной активности $\beta 3$ -адренорецепторов и снижением числа рецепторов к инсулину в висцеральных адипоцитах, что приводит к более интенсивному метаболизму липидов в ВЖТ, по сравнению с другими жировыми депо [20]. Воротная вена проходит через толщу ВЖТ, что облегчает поступление свободных жирных кислот (СЖК) в печень. Избыточное поступление СЖК в гепатоциты приводит к снижению их чувствительности к инсулину и развитию инсулинорезистентности (ИР), а также к системной гиперинсулинемии, что, в свою очередь, способствует развитию периферической ИР [21]. ИР и избыток СЖК на фоне ожирения приводят к нарушению обмена липидов и развитию атерогенной дислипидемии [22]. Увеличение размеров адипоцитов и накопление в них триглицеридов (ТГ) при ожирении сопровождается усилением экспрессии лептина и формированием лептинорезистентности [23]. Лептинорезистентность приводит к росту синтеза СЖК из глюкозы de novo вследствие гиперэкспрессии ряда протеинов, участвующих в этом процессе, причем этот синтез происходит независимо от концентрации СЖК в плазме [24]. Увеличение концентрации лептина и уменьшение количества его рецепторов повышает продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1) и блокирует продукцию противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-4) [25]. Таким образом, взаимодействия между лептином и маркерами воспаления являются двусторонними: провоспалительные цитокины увеличивают синтез и высвобождение лептина, который, в свою очередь, способствуют поддержанию хронического воспалительного состояния при ожирении. В условиях висцерального ожирения (ВО) и лептинорезистентности, вероятно, усиливается влияние лептина на кальцификацию сосудов, накопление холестерина макрофагами, запуск оксидативного стресса, повышение тонуса симпатической нервной системы,

повышение АД [26]. Все эти факторы в совокупности снижают комплаентность артерий в отношении атеросклеротических процессов.

P.J. Anderson (1997), исследуя взаимосвязь между ВЖТ и факторами кардиоваскулярного риска у больных СД2, вывел ее пороговое значение, равное 132 см² [27]. В своих работах J.P. Després и A.M. Sironi показали, что значение площади ВЖТ связано с повышенным риском ИБС [28, 29]. Так, у мужчин превышение ВЖТ свыше 131 см² было ассоциировано с увеличением риска развития коронарной болезни. Кардиологами клиники Мэйо в Рочестере, которые изучали влияние ВО на сердечно-сосудистый риск, установлено, что распределение жировой ткани имеет наибольшее значение для пациентов, имеющих нормальную массу тела, в связи с наивысшим риском смертности в данной группе. Было установлено, что у людей с нормальной массой тела и наличием ВО кардиоваскулярный риск выше в 2,75 раз, а риск смерти от всех причин – в 2,08, чем у людей с нормальной массой тела без ВО [30]. В этом контексте имеет огромное значение факт значительной (до 40%) распространенности ВО у лиц с нормальным ИМТ и ИБС [31]. В работах Després и Lamarche показано, что значение площади ВЖТ у женщин выше 110 см² было связано с повышенным риском ИБС в пре- и постменопаузе [32]. Некоторые авторы при изучении большого количества пациентов с МС публикуют данные о возможности оценки не только абсолютных, но и расчетных (относительных) количественных показателей висцерального жира. Японские и корейские исследователи ввели в свою методику анализ коэффициента ВЖТ/ПЖТ. Они доказали, что соотношение площадей интраабдоминальной ВЖТ к ПЖТ тесно связано с расстройствами углеводного и жирового обмена у лиц, страдающих ожирением. Эти метаболические показатели были значительно выше в так называемой «висцеральной» группе (с уровнем ВЖТ/ПЖТ не менее 0,4), по сравнению с «подкожной» (с уровнем ВЖТ/ПЖТ менее 0,4) [33]. Те же авторы обнаружили в «висцеральной» группе независимость нарушений углеводного и липидного обменов от пола, возраста и ИМТ. Хотя в общей популяции исследуемых лиц рост коэффициента ВЖТ/ПЖТ увеличивался с возрастом пациентов и был выше у мужчин. ВЖТ окружает внутренние органы и характеризуется ассоциацией с кардиометаболическими факторами риска, независимо от общей жировой массы.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, возникающее вследствие избыточного накопления жиров (преимущественно триглицеридов) в виде стеатоза в печени лиц, которые не употребляют алкоголь в количествах, способных вызвать повреждение печени. НАЖБП включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. В литературе неоднократно публиковались данные о взаимосопряженности НАСГ и МС [34]. Однако только благодаря развитию лучевой диагностики удалось точно количественно определить содержание

жира в печени. Результаты МРТ и КТ печени продемонстрировали наличие прямой связи между выраженностью жировой дистрофии печени и ростом риска развития СД2 и ССЗ [35]. Полученные результаты можно объяснить тем, что печень является ключевым органом регуляции углеводного и липидного обменов.

В основе патогенеза НАСГ лежит нарушение баланса между синтезом и утилизацией ТГ и других производных холестерина (ХС) с избыточным их накоплением в гепатоцитах. Данное состояние сопровождается усилением липолиза и секреции ЛПОНП [36] с развитием атерогенной дислипидемии – увеличение концентрации ЛПНП и снижение ЛПВП [37], гипергликемии, вследствие гиперпродукции глюкозы печенью на фоне снижения чувствительности гепатоцитов к инсулину, повышенное высвобождение факторов воспаления, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), С-реактивный белок (СРБ) [38].

Все эти метаболические нарушения у пациентов с НАСГ могут способствовать развитию атеросклероза. Так, ряд исследований показал ассоциацию НАСГ с увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий и коронарным атеросклерозом [39], эндотелиальной дисфункцией и ИБС [38]. В исследовании RISC было показано, что наличие избыточного накопления жира в печени связано с увеличением коронарного риска даже у лиц, не страдающих СД2 и гипертонией, то есть у пациентов с низким кардиоваскулярным риском по основным оценочным шкалам [40]. Более того, у пациентов с НАСГ, даже без МС, чаще встречаются нестабильные коронарные бляшки, чем у здоровых в контрольной группе [41].

Эпикардальная жировая ткань

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является уникальным и многогранным жировым депо с местными и системными эффектами. Эта ткань отличается от других висцеральных жировых депо рядом анатомических и метаболических свойств. Так, скорость синтеза СЖК, а также их высвобождение в ответ на воздействие катехоламинов в ЭЖТ значительно выше, чем в других жировых депо. Интенсивный липолиз в эпикардиальных адипоцитах может быть связан с низкой чувствительностью к действию инсулина и большим количеством β3-адренорецепторов [42]. Также для ЭЖТ характерно большее содержание белка и низкая способность к окислению глюкозы по сравнению с ВЖТ [43]. Интенсивность секреции маркеров воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-6 и растворимый рецептор ИЛ-6, ФНО-α) в эпикардиальных адипоцитах превосходит таковую в подкожных [44]. Секреция защитных адипокинов адипонектина и адреномедулина на фоне ИБС ниже на 40% по сравнению с пациентами без ССЗ.

Эпикардиальные адипоциты в физиологических условиях выполняют ряд важных для миокарда функций: метаболическую (абсорбция избытка СЖК, источник энергии в условиях ишемии), термогенную (защита миокарда от перегрева) и механическую, а также синтезируют адипонектин и адреномедулин, обладающие кардиопротективными свойствами [45]. Однако на фоне ожирения положительные стороны

сменяются отрицательными, избыток эпикардального жира сопровождается: гипертрофией миокарда, фиброзом и апоптозом кардиомиоцитов, снижением синтеза адипонектина и усилением образования маркеров воспаления [46]. Равновесие между защитным и патологическим воздействием ЭЖТ крайне хрупкое. Увеличение площади эпикардального жира может приводить к избыточной продукции СЖК, которые препятствуют генерации и распространению нервного импульса по волокнам сердца, потенцируя развитие желудочковых аритмий [47], напротив, высокая липолитическая активность ЭЖТ, в условиях ишемии, позволяет удовлетворить возросшие энергетические потребности миокарда. Так, у пациентов с ИБС экспрессия и секреция sPLA2-IIA (секреторная фосфолипаза A2 II типа) в ЭЖТ были достоверно выше, чем у пациентов без ИБС. sPLA2-IIA катализирует гидролиз sn-2-эфирной связи фосфолипидов с образованием СЖК и лизофосфолипидов. Тем не менее, до сих пор точно неизвестно, можно ли рассматривать эти изменения как причину гиперпродукции СЖК из ЭЖТ на фоне ожирения. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для оценки участия ЭЖТ в патогенезе сердечно-сосудистой дисфункции.

В настоящее время два крупных популяционных исследования: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis и Framingham Heart Study выделили жировые отложения вокруг сердца в качестве независимого предиктора риска ССЗ [48]. В этих исследованиях было показано, что толщина и объем ЭЖТ увеличены у больных с ИБС по сравнению с пациентами группы контроля, а также у больных с нестабильной стенокардией по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией или атипичной болью в грудной клетке. Причем у больных с ИБС толщина ЭЖТ коррелировала с тяжестью поражения коронарного русла. По данным аутопсии показано, что объем ЭЖТ коррелирует с гипотрофией миокарда [49]. Так, у тучных пациентов величина толщины ЭЖТ ассоциирована с массой миокарда левого желудочка и размером полости правого желудочка. А у пациентов с нормальным значением ИМТ увеличение ЭЖТ было связано с более тяжелым поражением коронарных артерий. Толщина ЭЖТ достоверно выше у пациентов с МС [50]. Кроме того, объем ЭЖТ напрямую коррелирует с такими компонентами МС, как висцеральное ожирение, уровень гликемии натощак и ИР, АГ, повышение концентрации ТГ и пониженные уровни ЛПВП [51].

Таким образом, измерения толщины ЭЖТ имеют важное практическое значение, так как толщина или объем ЭЖТ напрямую коррелируют с ВО, ИБС, МС и НАСГ. Поэтому ЭЖТ является надежным маркером сердечно-сосудистого риска и привлекательным материалом для оценки эффективности лекарственных средств, воздействующих на количество и эндокринную работу жировой ткани.

Периваскулярная жировая ткань.

К периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) относятся ее скопления вокруг сосудов различного калибра. Жировая клетчатка сосудистых сетей сердца, почек,

брыжейки, мышц является полноценным фрагментом сосудистой стенки, тесно связанным с другими ее составляющими. ПВЖТ не имеет барьеров, отделяющих ее от адвентиции сосуда [52]. Для ПВЖТ характерен смешанный состав, включающий как белую жировую ткань, так и бурую, причем их соотношение существенно разнится в зависимости от окружающего сосуда. Согласно данным Frontini и Cinti, аорта и ее основные ветви (сонные, подключичные, межреберные и почечные артерии) у людей представлены преимущественно бурой жировой тканью. В то время как по коронарным артериям данные достаточно противоречивы [53]. Согласно данным Sacks и соавт., периваскулярные адипоциты, окружающие правую коронарную артерию, по генетическим маркерам соответствуют бурой жировой ткани [54]. Chatterjee и соавт. указывают на то, что профиль экспрессии генов в периваскулярных адипоцитах, окружающих коронарные артерии, соответствует белой жировой ткани [55]. Выявленные различия могут быть связаны с тем, что при заборе материала не всегда удается отделить периваскулярную ткань от эпикардального жирового депо, так как между ними нет фасции. Возможно, что различные коронарные артерии покрыты жировой тканью разного происхождения. Некоторые авторы объясняют это явление условиями внешней среды обитания организма. Так, длительное пребывание в низких температурах потенцирует развитие бурой жировой ткани, в то время как пищевые ограничения усиливают пролиферацию адипоцитов белой жировой ткани, что согласуется с их функциями в организме [56].

Измерение толщины ПВЖТ с помощью КТ показало, что количество ПВЖТ напрямую коррелирует с площадью ВЖТ и умеренно коррелирует с площадью ПЖТ и массой тела [57]. До сих пор проведены лишь малочисленные исследования о влиянии толщины ПВЖТ на развитие ИР. Так, толщина ПВЖТ на плечевой артерии достоверно коррелирует с резистентностью к инсулину [58]. В Framingham Heart Study измерение ПВЖТ вокруг грудного отдела аорты показало значительную корреляцию этого депо с ИМТ, ВО, АГ и СД 2 типа [59].

Заключение

Таким образом, все больше данных свидетельствует о том, что региональное распределение жировой ткани играет важную роль в развитии МС и ССЗ. Очевидно, что большинство эктопических жировых депо взаимосвязаны между собой. Раскрытие значимости участия каждого из них в патофизиологических механизмах развития ССЗ, таких как стенокардия, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, инсульт, аортальный стеноз и т.д., представляет большой интерес для будущих исследований в кардиологии.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2095-2128. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61728-0.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(14):1333-1341. doi: 10.1056/NEJMoa1406656.
- Lainscak M, Blue L, Clark AL, et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(2):115-126. doi: 10.1093/eurjhf/hfq219.
- Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Archives of Medical Research*. 2015;46(5):328-338. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(23):2388-2398. doi: 10.1056/NEJMsa053935.
- Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to Promote Physical Activity and Dietary Lifestyle Changes for Cardiovascular Risk Factor Reduction in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(4):406-441. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e8edf1.
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9(1). doi: 10.1186/1471-2458-9-88.
- Куликов В. А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11. – №. 2. – С. 16-23. [Kulikov VA. Fremingemское issledovanie serdtsa: 65 let izucheniya prichin atero-skleroza. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012; 11(2): 16-23. (In Russ.)]
- Brauer P, Gorber SC, Shaw E, et al. Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioural and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in adults in primary care. *Canadian Medical Association Journal*. 2015;187(3):184-195. doi: 10.1503/cmaj.140887.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. – World Health Organization, 2000. – №. 894. available at: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/# (Ссылка активна на 01.03.2017)
- Holley TJ, Collins CE, Morgan PJ, et al. Weight expectations, motivations for weight change and perceived factors influencing weight management in young Australian women: a cross-sectional study. *Public Health Nutrition*. 2015;19(02):275-286. doi: 10.1017/s1368980015000993.
- Ohlson LO, Larsson B, Svarsudd K, et al. The Influence of Body Fat Distribution on the Incidence of Diabetes Mellitus: 13.5 Years of Follow-up of the Participants in the Study of Men Born in 1913. *Diabetes*. 1985;34(10):1055-1058. doi: 10.2337/diab.34.10.1055.
- Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, et al. Identifying Metabolically Healthy but Obese Individuals in Sedentary Postmenopausal Women. *Obesity*. 2009;18(5):911-917. doi: 10.1038/oby.2009.364.
- Britton KA, Fox CS. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2011;124(24):e837-e841. doi: 10.1161/circulationaha.111.077602.
- Lima MMO, Pareja JC, Alegre SM, et al. Visceral fat resection in humans: Effect on insulin sensitivity, beta-cell function, adipokines, and inflammatory markers. *Obesity*. 2013;21(3):E182-E189. doi: 10.1002/oby.20030.
- Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*. 1987;36(1):54-59. doi: 10.1016/0026-0495(87)90063-1.
- Sjostrom L, Kvist H, Cederblad A, Tylen U. Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1986;250(6):E736-E745.
- Veilleux A, Tchernof A. Sex Differences in Body Fat Distribution. 2012:123-166. doi: 10.1007/978-1-4614-0965-6_5.
- Ashwell M. Obesity risk: importance of the waist-to-height ratio. *Nursing Standard*. 2009;23(41):49-54. doi: 10.7748/ns2009.06.23.41.49.c7050.
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced Hypertension: Role of Sympathetic Nervous System, Leptin, and Melanocortins. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(23):17271-17276. doi: 10.1074/jbc.R110.113175.
- Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic Actions of Insulin Resistance and Inflammation in Metabolic Homeostasis. *Science*. 2013;339(6116):172-177. doi: 10.1126/science.1230721.
- Kovalik JP, Slentz D, Stevens RD, et al. Metabolic Remodeling of Human Skeletal Myocytes by Cocultured Adipocytes Depends on the Lipolytic State of the System. *Diabetes*. 2011;60(7):1882-1893. doi: 10.2337/db10-0427.
- Литвинова Л.С., Василенко М.А., Затолокин П.А., и др. Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения // Сахарный диабет. – 2014. – №3. – С.51-59. [Litvinova LS, Vasilenko MA, Zatolokin PA, et al. Adipokines in metabolic processes regulating during obesity treatment. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):51-59. (In Russ)] doi: 10.14341/DM2014351-59
- Köner AC, Brüning Jens C. Selective Insulin and Leptin Resistance in Metabolic Disorders. *Cell Metabolism*. 2012;16(2):144-152. doi: 10.1016/j.cmet.2012.07.004.
- Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №4. – С. 4-18. [Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. A Resistance to Leptin in Development of Different Obesity Phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*. 2016(4):14-18. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-14-18
- Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 10-13. [Butrova SA, Dzgoeva FK. Vistseral'noe ozhirenie — klyuchevoye zveno metabolicheskogo sindroma. *Obesity and metabolism*. 2004;1(1):10-13. (In Russ)] doi: 10.14341/2071-8713-5173
- Anderson PJ, Chan JCN, Chan YL, et al. Visceral Fat and Cardiovascular Risk Factors in Chinese NIDDM Patients. *Diabetes Care*. 1997;20(12):1854-1858. doi: 10.2337/diacare.20.12.1854.
- Despres JP. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-1313. doi: 10.1161/circulationaha.111.067264.
- Sironi AM, Petz R, De Marchi D, et al. Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. *Diabetic Medicine*. 2012;29(5):622-627. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03503.x.
- St-Pierre J, Lemieux I, Vohl M-C, et al. Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(1):15-18. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02378-0.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(21):1925-1932. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
- Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014;15(4):277-287. doi: 10.1007/s11154-014-9301-0.
- Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, et al. Obesity: The Gateway to Ill Health – an EASO Position Statement on a Rising Public Health, Clinical and Scientific Challenge in Europe. *Obesity Facts*. 2013;6(2):117-120. doi: 10.1159/000350627.
- Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34(6):649-657. doi: 10.1016/s1262-3636(08)74600-7.
- Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty Liver: A Novel Component of the Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;28(1):27-38. doi: 10.1161/atvbaha.107.147538.
- Абдулкадирова Ф. Р., Аметов А. С., Доскина Е. В., Покровская Р.А.. Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирении // Ожирение и метаболизм. – 2014. – №. 2. – С. – 8-12. [Abdulkadirova FR, Ametov AS, Doskina EV, Pokrovskaya RA. The role of the lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Obesity and metabolism*. 2014;11(2):8-12. (In Russ.)] doi: 10.14341/omet201428-12
- Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty Liver, Insulin Resistance, and Features of Metabolic Syndrome: Relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2359-2364. doi: 10.2337/dc12-0515.
- Gastaldello A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship Between Hepatic/Visceral Fat and Hepatic Insulin Resistance in Nondiabetic and Type 2 Diabetic Subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(2):496-506. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.068.
- Targher G, Zoppini G, Day CP. Risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2010;60(11):1602-1603. doi: 10.1136/gut.2010.230656.
- Kozakova M, Palombo C, Paterni Eng M, et al. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology*. 2012;55(5):1406-1415. doi: 10.1002/hep.25555.
- Bonapace S, Perseghin G, Molon G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;35(2):389-395. doi: 10.2337/dc11-1820.
- Assy N, Djibre A, Farah R, et al. Presence of Coronary Plaques in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Radiology*. 2010;254(2):393-400. doi: 10.1148/radiol.09090769.
- Pezeshkian M, Noori M, Najarpour-Jabbari H, et al. Fatty Acid Composition of Epicardial and Subcutaneous Human Adipose Tissue. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009;7(2):125-132. doi: 10.1089/met.2008.0056.
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biochemical and clinical relationships with the heart. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2005;2(10):536-543. doi: 10.1038/ncpcardio0319.

45. Lohn M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *The FASEB Journal*. 2002;16(9):1057-1063. doi: 10.1096/fj.02-0024com.
46. Yamaguchi Y, Cavallero S, Patterson M, et al. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: A novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPAR γ activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(7):2070-2075. doi: 10.1073/pnas.1417232112.
47. Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, et al. Role of Free Fatty Acids on Cardiac Autonomic Nervous System in Noninsulin-Dependent Diabetic Patients: Effects of Metabolic Control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(6):2769-2774. doi: 10.1210/jcem.86.6.7553.
48. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *European Heart Journal*. 2008;30(7):850-856. doi: 10.1093/eurheartj/ehn573.
49. Corradi D, Maestri R, Callegari S, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular Pathology*. 2004;13(6):313-316. doi: 10.1016/j.carpath.2004.08.005.
50. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(3):211-217. doi: 10.1016/j.numecd.2008.05.002.
51. Wang C-P, Hsu H-L, Hung W-C, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical Endocrinology*. 2009;70(6):876-882. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03411.x.
52. Романцова Т.И., Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12. – № 4. – С. 5-13. [Romantsova TI Ovsyannikovna AV. Perivascular adipose tissue: role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Obesity and metabolism*. 2015;12(4):5-13. (In Russ.)] doi: 10.14341/omet201545-13
53. Miao C-Y, Li Z-Y. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. *British Journal of Pharmacology*. 2012;165(3):643-658. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01404.x.
54. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and Perivascular Adipose Tissues and Their Influence on Cardiovascular Disease: Basic Mechanisms and Clinical Associations. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(2):e000582-e000582. doi: 10.1161/jaha.113.000582.
55. Brown NK, Zhou Z, Zhang J, et al. Perivascular Adipose Tissue in Vascular Function and Disease: A Review of Current Research and Animal Models. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(8):1621-1630. doi: 10.1161/atvbaha.114.303029.
56. Li T, Liu X, Ni L, et al. Perivascular adipose tissue alleviates inflammatory factors and stenosis in diabetic blood vessels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;480(2):147-152. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.106.
57. Schlett CL, Massaro JM, Lehman SJ, et al. Novel measurements of periaortic adipose tissue in comparison to anthropometric measures of obesity, and abdominal adipose tissue. *International Journal of Obesity*. 2009;33(2):226-232. doi: 10.1038/ijo.2008.267.
58. Rittig K, Staib K, Machann J, et al. Perivascular fatty tissue at the brachial artery is linked to insulin resistance but not to local endothelial dysfunction. *Diabetologia*. 2008;51(11):2093-2099. doi: 10.1007/s00125-008-1128-3.
59. Lehman SJ, Massaro JM, Schlett CL, et al. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):656-661. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.007.

Информация об авторах [Authors Info]

Бородкина Дарья Андреевна, врач [Dar'ya A. Borodkina, MD]; Адрес: 650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22 [Address: 22, Oktyabr'skiy Ave., Kemerovo, 650000 Russia]; eLibrary SPIN: 8666-3500 Email: alphea@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н. [Ol'ga V. Gruzdeva, ScD] eLibrary SPIN: 4322-0963. Людмила Владимировна Квиткова, д.м.н., проф. [Lyudmila V. Kvitkova, ScD, prof.] eLibrary SPIN: 4678-1318. Ольга Леонидовна Барбараш, д.м.н., проф. [Ol'ga L. Barbarash, ScD, prof.] eLibrary SPIN: 5373-7620

Цитировать:

Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 2 — С.3-8. doi: 10.14341/OMET201723-8

To cite this article:

Borodkina DA, Gruzdeva OV, Kvitkova LV, Barbarash OL. Body fat distribution: the answer to the apparent paradox of obesity in cardiology? *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):3-8. doi: 10.14341/OMET201723-8