



Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья

М.Р. Оразов ✉, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко, В.А. Рябова

ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить имеющиеся в современной литературе данные о влиянии ожирения на здоровье и качество жизни женщины. **Основные положения.** Термин metabesity подразумевает спектр состояний, ассоциированных с ожирением и его последствиями. Патогенетически его относят к метаболическим абберациям, связанным с ожирением: вялотекущее воспаление, митохондриальная дисфункция и изменения микробиома кишечника. Наряду с генетической составляющей, фенотипы metabesity во многом являются результатом малоподвижного образа жизни и нездорового питания. Metabesity связано с целым рядом сопутствующих заболеваний, угрожающих не только здоровью, но и жизни, включая артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и инсульт. Инсулинорезистентность, гипертоническая болезнь, прогрессирующий атеросклероз, дислипидемия и жировой гепатоз у лиц с ожирением встречаются значительно чаще, чем в популяции. В представленном литературном обзоре резюмированы современные представления о влиянии metabesity на здоровье женщины в долгосрочной перспективе.

Заключение. В последние годы растет интерес к прогнозированию и профилактике заболеваний, предопределяющих качество и продолжительность жизни. С учетом закономерных изменений гендерной составляющей населения с возрастом особый интерес представляет влияние ожирения и его последствий на здоровье женщин всех возрастных категорий. Ожирение увеличивает риск и общую смертность от рака. Metabesity отрицательно влияет на гормональный гомеостаз в женском организме и повышает риск дегенеративных состояний, в том числе деменции. С учетом генетической составляющей стратегии борьбы с metabesity, включая нивелирование влияния малоподвижного образа жизни и нерационального питания, следует реализовать начиная с раннего детства. Модификация образа жизни — единственный доказанный способ лечить/профилактировать metabesity и связанные/обусловленные им болезни.

Ключевые слова: metabesity, ожирение, метаболический синдром, женское здоровье, рак, диабет, резистентность к инсулину.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С., Рябова В.А. Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья. Доктор.Ру. 2023; 22(1):11–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15

Metabesity in Women: Long-term Health Effects

M.R. Orazov ✉, V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, I.A. Mullina, Yu.S. Artemenko, V.A. Ryabova

Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay Str., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Objective of the Review: To present the available data on the impact of obesity on woman's health and quality of life.

Key Points. The term "metabesity" includes a range of conditions associated with obesity and its sequelae. From pathogenic point of view, it is an obesity-associated metabolic aberration: subacute inflammation, mitochondrial dysfunction, and changed gut microbiome. Together with a genetic component, the phenotypes of metabesity are mostly a result of sedentary lifestyle and unhealthy eating. Metabesity is associated with a number of both health- and life-threatening comorbidities, including arterial hypertension, cardiac failure, myocardial infarction, and stroke. Insulin resistance, hypertensive disease, advanced arteriosclerosis, dyslipidemia and fatty hepatosis are more frequent in obese people than in the general population. This literature overview presents a modern idea of the metabesity impact on the long-term health of a woman.

Conclusion. Recently, forecasting and prevention of diseases affecting the quality and duration of life have been attracting more and more interest. Taking into account the regular changes in the gender component of the population with age, obesity and its impact on the health of women from various age categories are of special interest. Obesity increases the risk and overall cancer mortality. Metabesity affects hormonal homeostasis in the female body and increases the risk of degenerative conditions, including dementia. Taking into account the genetic component, the strategies to tackle metabesity, including a campaign against sedentary lifestyle and unhealthy eating, should be initiated since early childhood. Lifestyle modification is the only proven way to manage/prevent metabesity and associated diseases.

Keywords: metabesity, obesity, metabolic syndrome, female health, cancer, diabetes, insulin resistance.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko Yu.S., Ryabova V.A. Metabesity in women: long-term health effects. Doctor.Ru. 2023;22(1):11–15. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15

В настоящее время ожирение прочно вошло в перечень основных глобальных проблем общественного здравоохранения. Согласно современной парадигме, ожирение патогенетически связано с рядом хронических заболеваний, таких как АГ, СД, болезни сердца, атеросклероз, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), рак и другие, которые принято считать его последствиями или осложнениями. Самостоятельно и при сопутствующих заболеваниях ожирение служит частой причиной

смерти, нездорового старения и неблагоприятных исходов во взрослой жизни. Этот спектр состояний, который включает реализацию механизмов нарушений, варьирующихся от митохондриальной дисфункции, воспаления и изменения микробиома до негативного влияния лекарств и факторов окружающей среды, получил название metabesity [1].

Нужно отметить, что ожирение и резистентность к инсулину представляют собой особую группу метаболических нарушений, в нее входят непереносимость глюкозы,

✉ Оразов Мекан Рахимбердыевич / Orazov, M.R. — E-mail: omekan@mail.ru



гиперинсулинизм, дислипидемия и повышение уровня СРБ в плазме, но на фоне снижения массы тела они могут быть обратимыми [2]. Ожирение и резистентность к инсулину являются ключевыми элементами, описывающими метаболический синдром (МС), который увеличивает риск диабета и сердечно-сосудистых событий. Критерии диагностики МС также включают дислипидемию, в том числе высокие уровни триглицеридов и ЛПНП, низкое содержание ЛПВП и гипертензию [3].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ METABESITY

По существующим представлениям, ожирение имеет специфические маркеры, которые обнаруживаются при увеличении ИМТ и зависят от характера распределения жировой ткани и наличия критериев МС. Генетические детерминанты ожирения включают мутации или полиморфизмы гена, связанного с массой жира и ожирением (*FTO*), гена рецептора меланокортина 4 (*MC4R*) и гена рецептора гастроингибиторного полипептида (*GIPR*) [4]. Генетические детерминанты распределения жира имеют локусы рядом с *TFAP2B*, *MSRA* и *LYPLAL1*, которые связаны с окружностью талии и соотношением окружностей талии и бедер. Кроме того, гены *FTO* и нейрексина 3 (*NRXN3*) также связаны с окружностью талии и ИМТ [5].

Последние полногеномные ассоциативные исследования доказали, что ожирение родителей является важным фактором риска развития ожирения у детей, и описали более сотни генетических вариантов, которые предшествуют манифестации ожирения [6].

Однако стоит подчеркнуть, что на развитие ожирения, помимо сложных взаимодействий генов, влияют поведенческие и экологические условия [7]. Сидячий образ жизни наряду с чрезмерным потреблением калорий становится распространенной причиной увеличения массы тела и риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Для более точной диагностики ожирения определяют ИМТ и окружность талии [8]. По классификации ВОЗ, ИМТ 15,5–24,9 кг/м² соответствует норме, тогда как ИМТ 25,0–29,9 кг/м² и ≥ 30 кг/м² — избыточной массе тела и ожирению. Крайнюю степень ожирения диагностируют при ИМТ ≥ 40 кг/м²¹. Выделяют еще морбидное ожирение (ИМТ ≥ 35 кг/м²).

Данная классификация оптимальна для европеоидной расы. С учетом генетической предрасположенности стоит признать, что этническая принадлежность является важным фактором, определяющим характер распределения в теле жировой ткани [9, 10].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ METABESITY

Ожирение — значительный и независимый фактор риска ССЗ, таких как АГ, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, и внезапной сердечной смерти. Основные механизмы сердечно-сосудистого риска включают быстрое прогрессирование атеросклероза, увеличение выбросов медиаторов воспаления, изменения в сосудистом гомеостазе и ремоделирование желудочков [11].

Ожирение служит триггером метаболических нарушений, в частности дислипидемии, гипергликемии и системного воспаления, которые значительно ускоряют развитие и прогрессирование ССЗ. Во Фрэммингском исследовании у 15% женщин ИБС была связана с ожирением, а увеличение смертности зависело от продолжительности существования метаболических нарушений [12, 13].

По данным статистики, смертность от ССЗ на фоне ожирения каждые 2 года подряд возрастала на 7% [14].

Принято считать, что физическая активность, соблюдение диеты и кардиологическая реабилитация могут улучшить исходы ССЗ. Так, физические упражнения, способствуя уменьшению жировой ткани в организме, могут разорвать порочный круг и улучшить метаболические параметры, в частности чувствительность к инсулину и липидный спектр [15]. По последним данным, для поддержания здоровья и профилактики избыточной массы рекомендуемая физическая активность при ее умеренной интенсивности составляет не менее 30 минут в течение дня [16].

Потеря массы у людей с ожирением ассоциирована с улучшением метаболических показателей и уменьшением риска ССЗ, поскольку она снижает вероятность прогрессирования сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, гипергликемия и дислипидемия [17].

С. Ма и соавт. (2017), проанализировав результаты 54 рандомизированных контролируемых исследований, выявили, что снижение массы тела у женщин с ожирением уменьшает риск смертности от всех причин [18].

ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД 2 типа является частым сопутствующим заболеванием при ожирении. Метаболические расстройства и низкая физическая активность или ее отсутствие предрасполагают людей с ожирением к формированию стойкой резистентности к инсулину и стабильно высоким уровням глюкозы. Кроме того, лечение статинами (при дислипидемии, атеросклерозе) может послужить фактором ятрогенного риска развития СД [19].

Известно, что такая терапия отрицательно влияет на метаболизм глюкозы и усугубляет риск СД [20].

Гинекологические заболевания, например синдром поликистозных яичников, могут также потенцировать вероятность развития ожирения и увеличивают скорость формирования клинически манифестных форм СД, МС и ССЗ [21, 22].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ

МАЗБП связана с висцеральным ожирением, прогрессирующим атеросклерозом, резистентностью к инсулину, высоким уровнем глюкозы в крови, гипертензией и дислипидемией. Это состояние, характеризующееся жировыми изменениями, некрозом гепатоцитов, лобулярным воспалением и перисинусоидальным фиброзом, по существу, является печеночным проявлением МС [23].

МАЗБП представляет собой хроническое системное воспаление, повышающее риск ряда обменно-метаболических кардиальных изменений и болезней почек. МАЗБП связана с хронической болезнью почек (ХБП) и альбуминурией. Сообщается, что распространенность ХБП при МАЗБП у женщин колеблется от 20 до 55%. Это примерно вдвое выше, чем у пациенток без МАЗБП. Риск и тяжесть ХБП увеличиваются с утяжелением проявлений МАЗБП [24].

Микробиом кишечника также может играть важную роль в развитии МАЗБП за счет усиления печеночного липогенеза и продукции активных форм кислорода и создания провоспалительной среды, ведущей к повреждению печени, некрозу и фиброзу. В свою очередь, нарушения печеночного гомеостаза замыкают порочный круг дисбиоза кишечника.

¹ Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults — the evidence report. National Institutes of Health. *Obes. Res.* 1998;6(suppl.2):51S–209S.

Дисбиоз и недостаточность инфламмасы являются типичными составляющими патофизиологии МАЖБП [25].

МЕТАБЕСИТИ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ

Ожирение и МС связаны с более высоким риском возникновения и прогрессирования рака. Основные его факторы включают висцеральное ожирение, повышение уровня инсулина и влияние инсулиноподобного фактора роста 1, изменения уровней липидов, синтеза факторов роста, колебания уровней половых гормонов и медиаторов воспаления.

Увеличение резистентности к инсулину, содержания холестерина в сыворотке и экспрессии циклооксигеназы усиливает внутриклеточную и межклеточную передачу сигналов, стимулируя внутриопухолевый стероидогенез и ангиогенез. Хроническое слабовыраженное воспаление при ожирении является важным механизмом, связывающим его с повышенным риском и прогрессированием рака [26].

Имеются убедительные доказательства того, что избыточная масса тела ассоциируется с риском рака как минимум 13 анатомических локализаций: аденокарциномы эндометрия, пищевода, почек и поджелудочной железы; гепатоцеллюлярной карциномы; рака кардиального отдела желудка; менингиомы; множественной миеломы; колоректального рака, рака молочной железы (РМЖ) в постменопаузе, рака яичников, желчного пузыря и щитовидной железы [27].

Ограничение потребления калорий и потеря массы противодействуют онкогенным свойствам ожирения. Кроме этого, лечение сопутствующих заболеваний при ожирении снижает риск возникновения и смертности от рака [26].

Выделяют связь между ожирением и раком, которая обусловлена несколькими небиологическими механизмами. У лиц, страдающих ожирением, высока вероятность поздней диагностики и стертой клинической картины, что влечет за собой возможность неадекватного лечения и влияет на дальнейший прогноз заболевания [2]. Общеизвестно, что ожирение, будучи модифицируемым фактором, представляет собой важное звено профилактики и лечения рака в масштабах популяции [28].

Вместе с тем висцеральная жировая ткань играет важную роль в патогенезе некоторых видов рака, возможно, за счет синтеза в ней цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6, которые оказывают провоспалительное влияние и связаны с онкогенными путями. Так, в метаанализе 12 проспективных когортных исследований доказана линейная связь между ожирением и РМЖ [29]. При увеличении ИМТ на каждые 5 кг/м² риск развития РМЖ возрастал на 2%. Особенно сильно он увеличивался у женщин в постменопаузе, так как жировая ткань становится преобладающим местом продукции эстрогенов. Следовательно, женщины с ожирением имеют более высокие постменопаузальные уровни эстрогена и больше подвержены эстроген-зависимым пролиферативным эффектам. По данным литературы, при всех подтипах РМЖ ожирение снижает безрецидивную выживаемость и повышает общую смертность [30].

Рак почки, который по своей сути является метаболическим заболеванием, ассоциируется с МС. Некоторые гены, связанные с раком почки, например *MET*, *FLCN*, фумаратгидратаза, *VHL*, сукцинатдегидрогеназа В и сукцинатдегидрогеназа D, также участвуют в клеточных механизмах, ассоциированных с окислением, обработкой питательных веществ и образованием энергии. Эта метаболическая основа рака почки — потенциальная мишень для новых методов лечения [31].

ДРУГИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ

Воспалительные механизмы, лежащие в основе *metabesity*, повышают риск сосудистых и дегенеративных состояний. МС увеличивает скорость старения и ускоряет дегенерацию тканей, повышая риск опосредованной возрастом гибели клеток. Доказана связь ожирения с такими дегенеративными болезнями, как остеоартрит, деменция и ССЗ. В многоцентровом тайваньском исследовании выявлена взаимосвязь между МС и риском развития деменции: риск дегенеративных заболеваний на фоне ухудшения течения МС усиливается. Авторы предполагают, что ранняя диагностика и лечение МС позволят профилактировать дегенеративные заболевания [32].

Metabesity связано с эндокринной адаптацией, включая изменения метаболизма витамина D. Дефицит и субоптимальные уровни витамина D, определяемые сывороточной концентрацией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) < 20 нг/мл/л и < 20–30 нг/мл соответственно, ассоциируются с неблагоприятными метаболическими фенотипами, в т. ч. резистентностью к инсулину, диабетом и ССЗ.

Недостаточность витамина D как самостоятельное патологическое состояние тесно связана с ожирением. Изменения статуса витамина D и его метаболизма в почках и печени при ожирении можно объяснить повышенной секвестрацией жирорастворимого витамина в жировых тканях и механизмами отрицательной обратной связи из-за повышения уровня циркулирующего 1,25-дигидроксивитамина D₃. Кроме того, малоподвижный образ жизни людей с ожирением может уменьшить воздействие солнца на них, а в таких случаях нарушается адекватный синтез холекальциферола [33].

Metabesity отрицательно влияет на общее состояние здоровья и снижает качество жизни. Поэтому возникает потребность в воздействии на хроническое воспаление при ожирении. Препараты, уменьшающие массу тела, будут потенциально полезными, поскольку они могут помочь снизить уровни макрофагов жировой ткани, которые играют ключевую роль в воспалении, связанном с ожирением [34–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Metabesity — клиническая проблема современной медицины, далекая от окончательного решения. Проанализировав данные литературы, можно выделить нижеследующие основные моменты.

- Ожирение увеличивает риск и общую смертность от рака многих локализаций, а возможно, и от всех причин.
- *Metabesity* отрицательно влияет на гормональный гомеостаз и системное воспаление в организме и тем самым увеличивает риск манифестации метаболического синдрома и дегенеративных заболеваний и состояний, включая деменцию.
- *Metabesity* — это сформировавшаяся пандемия с серьезными последствиями для общественного здравоохранения, с огромным клиническим, социально-экономическим и гуманитарным бременем.
- Чтобы предотвратить возникновение и прогрессирование *metabesity*, борьбу с малоподвижным образом жизни и нерациональным питанием следует начинать уже в раннем возрасте.

В заключение хотелось бы добавить, что один из принципов современной медицины — прогнозирование. Технологии прогноза направлены на своевременное выявление и облегчение осложнений, обусловленных пандемией *metabesity*, влекущих за собой долгосрочные последствия для здоровья женщин, включая снижение продолжительности и качества жизни.

Нобелевский лауреат по физике Нильс Бор однажды сказал, что «решение проблемы — это не вопрос, а ответ». Сказанное в полной мере относится к проблеме *metabesity*. Мир в целом не готов модифицировать образ жизни — снизить энергоизбыточное потребление и повысить физическую нагрузку на организм. Но медицина не стоит на месте. Интеграция научных достижений и многогранного клинического опыта позволяет врачам разных специальностей выбрать максимально верную тактику ведения пациенток с ожирением, направленную на снижение метаболических и онкологических рисков.

Для гинекологов самой значимой проблемой стал рак эндометрия, обогнавший по частоте и темпам распростране-

ния рак шейки матки. Более того, в отличие от рака шейки матки и молочной железы, нет скрининговых программ раннего обнаружения рака эндометрия. Только гинеколог может выявить на приеме женщину перименопаузального возраста с ожирением, гипертонической болезнью, зачастую — с диабетом, и направить ее на сонографическое определение толщины эндометрия.

Утолщенный эндометрий у таких женщин — основание для непереносимой гистероскопии и вакуум-аспирации с последующей морфологической верификацией диагноза. Другой перспективы снижения частоты рака эндометрия в мире пока не существует.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Оразов М.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. — обзор публикаций по теме статьи, обработка текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Муллина И.А., Артеменко Ю.С. — поиск публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом; Рябова В.А. — поиск публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Orazov, M.R. — thematic publications reviewing, text of the article, analytical processing of the text, approval of the manuscript for publication; Radzinsky, V.E., Khamoshina, M.B. — thematic publications reviewing, manuscript preparation, analytical processing of the text, approval of the manuscript for publication; Mullina, I.A., Artemenko, Yu.S. — thematic publications search, processing and writing text of the article, analytical processing of the text; Ryabova, V.A. — thematic publications search, text of the article, analytical processing of the text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Оразов Мекан Рахимбердыевич / Orazov, M.R. — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>. E-mail: omekan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич / Radzinsky, V.E. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. <https://orcid.org/0000-0003-1101-4419>. E-mail: radzinsky@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна / Khamoshina, M.B. — профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6790-4499. <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>. E-mail: khamoshina@mail.ru

Муллина Ирина Александровна / Mullina, I.A. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9914-6514. <https://orcid.org/0000-0002-5773-6399>. E-mail: 211irina2111@rambler.ru

Артеменко Юлия Сергеевна / Artemenko, Yu.S. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7954-6537. <https://orcid.org/0000-0003-2116-1420>. E-mail: iu.pavlova@yandex.ru

Рябова Валентина Андреевна / Ryabova, V.A. — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0003-4292-6728>. E-mail: mikhe-valentina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mendrick D.L., Diehl A.M., Topor L.S., Dietert R.R. et al. *Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic. Toxicol. Sci.* 2018;162(1):36–42. DOI: 10.1093/toxsci/kfx233
- Raza S.A., Sabir S.S., Ali K.B., Ali C.A. et al. *Metabesity: expert panel recommendation for taking up the challenge by a multidisciplinary approach. J. Pak. Med. Assoc.* 2020;70(8):1418–24. DOI: 10.5455/JPMA.56654
- Gauthier B.R., Bermúdez-Silva F.J. *Advances in genetics of regeneration in metabesity. Genes (Basel).* 2019;10(5):383. DOI: 10.3390/genes10050383
- Fall T., Ingelsson E. *Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. Mol. Cell Endocrinol.* 2014;382(1):740–57. DOI: 10.1016/j.mce.2012.08.018
- Heard-Costa N., Zillikens M.C., Monda K.L., Johansson A. et al. *NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genomewide association study from the CHARGE Consortium. PLoS Genet.* 2009;5(6):e1000539. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000539
- Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E. et al. *Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature.* 2015;518(7538):197–206. DOI: 10.1038/nature14177
- Albuquerque D., Nóbrega C., Manco L., Padez C. *The contribution of genetics and environment to obesity. Br. Med. Bull.* 2017;123(1):159–73. DOI: 10.1093/bmb/ldx022
- Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R. *Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. Arch. Intern. Med.* 2002;162(18):2074–9. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2074
- Staiano A.E., Broyles S.T., Gupta A.K., Katzmarzyk P.T. *Ethnic and sex differences in visceral, subcutaneous, and total body fat in children and adolescents. Obesity (Silver Spring).* 2013;21(6):1251–5. DOI: 10.1002/oby.20210
- Owens S., Gutin B., Ferguson M., Allison J. et al. *Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. J. Pediatr.* 1998;133(1):41–5. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70175-1
- Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A. *Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. Metabolism.* 2019;92:98–107. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.011
- Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Sullivan L., Parise H. et al. *Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch. Intern. Med.* 2002;162(16):1867–72. DOI: 10.1001/archinte.162.16.1867

13. Ortega F.B., Lavie C.J., Blair S.N. Obesity and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2016;118(11):1752–70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883
14. Abdullah A., Wolfe R., Stoelwinder J.U., de Courten M. 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
15. Wedell-Neergaard A.S., Krogh-Madsen R., Petersen G.L., Hansen Å.M. et al. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194991. DOI: 10.1371/journal.pone.0194991
16. Hainer V., Toplak H., Stich V. Fat or fit: what is more important? *Diabetes Care.* 2009;32(suppl.2):S392–7. DOI: 10.2337/dc09-S346
17. Rueda-Clausen C.F., Ogunleye A.A., Sharma A.M. Health benefits of long-term weight-loss maintenance. *Annu. Rev. Nutr.* 2015;35:475–516. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034434
18. Ma C., Avenell A., Bolland M., Hudson J. et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2017;359:j4849. DOI: 10.1136/bmj.j4849
19. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J. et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2016;316(19):1997–2007. DOI: 10.1001/jama.2016.15450
20. Wang S., Cai R., Yuan Y., Varghese Z. et al. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017;7:39982. DOI: 10.1038/srep39982
21. Orio F., Muscogiuri G., Nese C., Palomba S. et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an uptodate in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;207:214–19. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.026
22. Colberg S.R., Sigal R.J., Yardley J.E., Riddell M.C. et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2065–79. DOI: 10.2337/dc16-1728
23. Kanwar P., Nelson J.E., Yates K., Kleiner D.E. et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among NAFLD patients without diabetes. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3(1):e000114. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000114
24. Han E., Lee Y.H. Non-alcoholic fatty liver disease: the emerging burden in cardiometabolic and renal diseases. *Diabetes Metab. J.* 2017;41(6):430–7. DOI: 10.4093/dmj.2017.41.6.430
25. Mokhtari Z., Gibson D.L., Hekmatdoost A. Nonalcoholic fatty liver disease, the gut microbiome, and diet. *Adv. Nutr.* 2017;8(2):240–52. DOI: 10.3945/an.116.013151
26. Allott E.H., Hursting S.D. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr. Relat. Cancer.* 2015;22(6):R365–86. DOI: 10.1530/ERC-15-0400
27. Avgerinos K.I., Spyrou N., Mantzoros C.S., Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019;92:121–35. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.001
28. Sung H., Siegel R.L., Rosenberg P.S., Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health.* 2019;4(3):e137–47. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30267-6
29. Liu K., Zhang W., Dai Z., Wang M. et al. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose-response meta-analysis. *Cancer Manag. Res.* 2018;10:143–51. DOI: 10.2147/CMAR.S144619
30. Devericks E.N., Carson M.S., McCullough L.E., Coleman M.F. et al. The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. *Cancer Metastasis Rev.* 2022;41(3):607–25. DOI: 10.1007/s10555-022-10043-5
31. Linehan W.M., Ricketts C.J. The metabolic basis of kidney cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2013;23(1):46–55. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.06.002
32. Fan Y.C., Chou C.C., You S.L., Sun C.A. et al. Impact of worsened metabolic syndrome on the risk of dementia: a nationwide cohort study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(9):e004749. DOI: 10.1161/JAHA.116.004749
33. Pourshahidi L.K. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc. Nutr. Soc.* 2015;74(2):115–24. DOI: 10.1017/S0029665114001578
34. Grondhuis S.N., Aman M.G. Overweight and obesity in youth with developmental disabilities: a call to action. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2014;58(9):787–99. DOI: 10.1111/jir.12090
35. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L. et al. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol. Cell Endocrinol.* 2018;461:256–64. DOI: 10.1016/j.mce.2017.09.025
36. Maniar K., Moideen A., Bhattacharyya R., Banerjee D. Metformin exerts anti-obesity effect via gut microbiome modulation in prediabetics. *Med. Hypotheses.* 2017;104:117–20. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.06.001

Поступила / Received: 27.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 03.04.2023