

ОЖИРЕНИЕ. ФЕНОТИПЫ И КОМОРБИДНОСТЬ НА РАННИХ ЭТАПАХ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОНТИНУУМА

НУРИЕВА АЛЬБИНА РАШИДОВНА, ORCID ID: 0000-0001-7518-0964; Scopus Author ID: 57225888886; RSCI Author ID: 1159560; ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: 8 (987) 239-17-54. E-mail: albina-rashidovna@mail.ru
СИНЕГЛАЗОВА АЛЬБИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7951-0040; Scopus Author ID: 55001894700; RSCI Author ID: 629346; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: sineglazovaav@mail.ru

Реферат. Введение. Увеличение общего числа лиц с ожирением во всем мире и в России, углубление понимания метаболизма жировой ткани и появление новых методов ее идентификации, омоложение пациентов с повышенной массой тела и необходимость разработки научно-обоснованных профилактических стратегий коморбидных ожирению заболеваний определяют значимость работ в данном направлении. **Цель исследования** – обзор научной медицинской литературы, содержащей информацию о различных типах ожирения и их роли в формировании коморбидности на начальных этапах кардиометаболического континуума. **Материалы и методы.** Обзор и анализ опубликованных статей 2013-2024 годах (PubMed, eLibrary, Google Scholar, ResearchGate), посвященных изучению гетерогенности жировой ткани и ее ассоциации с ранним формированием коморбидных ожирению заболеваний. **Результаты и обсуждения.** Сложные патогенетические механизмы развития отдельных видов соматических патологий при экзогенно-конституциональном, абдоминальном и висцеральном ожирении наблюдаются вследствие неоднородности жировой ткани. На сегодняшний момент было показано, что экзогенно-конституциональное ожирение в большей степени ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, остеоартрита, синдрома обструктивного апноэ сна преимущественно через механическое воздействие, а висцеральное ожирение – с развитием дислипидемии, предиабета, артериальной гипертензии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, стеатоза печени и поджелудочной железы, остеоартрита, синдрома обструктивного апноэ сна, как проявлений влияния адипозопатии. У лиц с одновременным наличием экзогенно-конституционального, абдоминального и висцерального ожирения увеличивается число заболеваний и степень тяжести коморбидности. **Заключение.** Анализ литературы демонстрирует необходимость дифференцированного подхода как к идентификации типа ожирения, так и к ассоциированной с ним коморбидности. Дальнейшее изучение особенностей коморбидного статуса при различных фенотипах ожирения может быть полезно для разработки персонализированных научно-обоснованных профилактических стратегий. **Ключевые слова:** обзор, ожирение, абдоминальное ожирение, висцеральный жир, коморбидность. **Для ссылки:** Нуриева А.П., Синеглазова А.В. Ожирение. Фенотипы и коморбидность на ранних этапах кардиометаболического континуума // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 4. – С.7-17. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(4).7-17.

OBESITY. PHENOTYPES AND COMORBIDITY IN THE EARLY STAGES OF THE CARDIOMETABOLIC CONTINUUM

NURIEVA ALBINA R., ORCID ID: 0000-0001-7518-0964; Scopus Author ID: 57225888886; RSCI Author ID: 1159560; Assistant Professor at the Department of Primary Care and General Practice, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel. +7-987-239-17-54. E-mail: albina-rashidovna@mail.ru
SINEGLAZOVA ALBINA V., ORCID ID: 0000-0002-7951-0040; Scopus Author ID: 55001894700; RSCI Author ID: 629346; Dr. sc. med., Professor, Head at the Department of Primary Care and General Practice, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: sineglazovaav@mail.ru

Abstracts. Introduction. The increase in the total number of obese individuals worldwide, particularly in Russia, a deeper understanding of adipose tissue metabolism, the emergence of new methods to identify it, the younger age of patients with increased body weight, and the need for developing evidence-based preventive strategies for obesity-related comorbid diseases determine the importance of studies in this area. **Aim.** The aim of the study was to review medical literature containing information on different types of obesity and their role in formation of comorbidity at the initial stages of the cardiometabolic continuum. **Materials and Methods.** Review and analysis of articles published between 2013-2024 (PubMed, eLibrary, Google Scholar, and ResearchGate) devoted to the study of heterogeneity of adipose tissue and its association with the early formation of obesity-related comorbidities. **Results and Discussion.** Complex pathogenic mechanisms for development of certain somatic pathologies in general, abdominal, and visceral obesity are observed due to the heterogeneity of adipose tissue. To date, it has been shown that general obesity mostly associated with the development of arterial hypertension, gastroesophageal reflux disease, osteoarthritis, obstructive sleep apnea mainly through mechanical effects, and visceral obesity is associated with the development

of dyslipidemia, prediabetes, arterial hypertension, gastroesophageal reflux disease diseases, steatosis of the liver and pancreas, osteoarthritis, obstructive sleep apnea, as manifestations of the influence of adiposopathy. Number of diseases and severity of comorbidity increases in individuals with the simultaneous presence of general, abdominal, and visceral obesity. In individuals with the simultaneous presence of general, abdominal and visceral obesity, the number of diseases and the severity of comorbidity increases. **Conclusions.** Literature analysis demonstrated the need for a differentiated approach to both identifying the type of obesity and the comorbidity associated with it. Further study of the characteristics of comorbidity status in various obesity phenotypes may be useful for developing personalized, evidence-based prevention strategies.

Keywords: review, obesity, abdominal obesity, visceral fat, comorbidity.

For reference: Nurieva AR, Sineglazova AV. Obesity. Phenotypes and comorbidity in the early stages of the cardiometabolic continuum. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (4): 7–17.

DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(4).7-17.

Введение. Увеличение общего числа лиц с ожирением наблюдается как в России, так и во всем мире, достигая масштабов пандемии [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Прогнозируемое абсолютное число людей с этой патологией может увеличиться к 2030 году и составить около 20% населения земного шара [7]. На сегодняшний день ожирение представлено и как самостоятельное заболевание, и как фактор риска (ФР) хронических заболеваний [5, 8, 9]. У лиц с ожирением и даже с избыточной массой тела (ИЗМТ) часто диагностируются другие соматические патологии [5, 6, 10-13]. При этом наблюдается наличие не только атерогенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета 2-го типа (СД) [8, 14-17], но и болезней желудочно-кишечного тракта [18-20], опорно-двигательного аппарата [21, 22], мочеполовой системы [10, 23, 24] и других [25-27]. Вызывает интерес тот факт, что риск присутствия у одного пациента нескольких заболеваний одновременно возрастает при увеличении индекса массы тела (ИМТ) [28, 29], что повышает медико-социальную значимость и важность первичной профилактики ожирения.

Углубление понимания метаболизма жировой ткани [30] и появление новых методов ее идентификации при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), биоимпедансометрии [31, 32] легло в основу дифференцированного подхода к диагностике ожирения. Это позволило выделить различные его типы, такие как экзогенно-конституциональное (ЭКО), абдоминальное (АО) и висцеральное ожирение (ВО) [33], сочетание которых в разных фенотипах является наиболее неблагоприятным. На сегодняшний день многие исследования продемонстрировали, что риски кардиометаболических осложнений менялись в зависимости от рассматриваемого параметра ожирения [29, 34-38]. В связи с чем вызван интерес изучения имеющихся научных данных о влиянии различных типов ожирения на формирование ассоциированной с ней коморбидности до момента развития кардиометаболических заболеваний и осложнений.

Цель исследования – обзор научной медицинской литературы, содержащей информацию о различных типах ожирений и их роли в формировании коморбидности на начальных этапах кардиометаболического континуума.

Материалы и методы. Обзор литературы произведен с 2013 по 2024 год, опубликованных в электронных базах PubMed, eLibrary, Google Scholar,

ResearchGate. Анализировались полнотекстовые статьи, посвященные изучению гетерогенности жировой ткани и ее ассоциации с коморбидными ожирению заболеваниями. При отборе наиболее подходящих научных работ поиск литературы также производили в списках «схожих статьей», рекомендованных непосредственно на указанных сайтах.

Результаты и обсуждения.

Определение и фенотипирование ожирения.

Ожирение в рутинной клинической практике определяется по критериям ИМТ и окружности талии (ОТ) [6, 11]. Однако, современные представления свидетельствуют о том, что ИМТ не дифференцирует истинную полноту тела, поскольку при его расчете учитывается вес как жировой, так и мышечной массы [39]. А наличие АО может быть связано с повышением как подкожного, так и висцерального жира [13, 31]. Кроме этого, многие исследования продемонстрировали, что риски кардиометаболических осложнений менялись в зависимости от накопления жира в определенных анатомических областях: подкожной, брюшной полости, паренхиме внутренних органов и мышц [13, 34, 36], что может являться следствием гетерогенности жировой ткани и адипозопатии [31, 39].

Подкожному жиру, представленному белой жировой тканью, распределенной по всему телу человека (дерма, подкожный слой, молочные железы, вокруг лимфатических узлов) [40], определено несколько важных функций: терморегуляция, цикличность роста волос, заживление ран, фиброз и рубцевание, а также важная роль в иммунной системе [41]. Повышенное содержание белой жировой ткани в нижней части тела, действует как метаболический буфер притока холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) с пищей и защищает другие ткани от липотоксичности [13, 42]. Ряд крупных исследований демонстрирует у лиц с повышенным содержанием подкожного жира меньшее бремя кардиоваскулярных заболеваний [43-45].

Жировые прослойки висцерального жира в брюшной полости, существующие в норме у всех людей [30], являются эндокринным органом, продуцирующим про- или противовоспалительные адипокины [39, 46]. Нарастание объема жировой ткани, ее гипертрофия приводит к нарушению сигнальных путей на молекулярном уровне, накоплению триглицеридов в других клетках, включая гепатоциты и миоциты, усилению липолиза и апоптоза адипоцитов, повышению в крови концентрации свободных жирных кислот, активных форм кислорода, возник-

новению тканевой гипоксии [13, 47]. Данный процесс сопровождается продукцией цитокинов, таких как интерлейкин-1 бета (IL-1 β), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (IL-6), а также С-реактивного белка, лептина, ангиотензина II [39, 46, 47]. Запускается каскад механизмов развития инсулинорезистентности, стимуляции ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной дисфункции, увеличения задержки натрия, нарушение баро-рефлективного сердечно-сосудистого контроля, снижение парасимпатического тонуса и повышение симпатической активности [48-50], создавая потенциальную основу развития коморбидности [51, 52].

На сегодняшний день существуют несколько методов количественного анализа и визуализации висцерального жира: при помощи ультразвукового исследования, КТ, МРТ, DEXA, биоимпедансометрии, гидростатической денситометрии, плетизмографии со смещением воздуха. Каждый из них имеет преимущества и недостатки, которые базируются на стоимости, противопоказаниях, ограничениях по массе тела, наличии лучевой нагрузки, продолжительности выполнения исследования [31, 53, 54].

Новые системы классификации для фенотипирования ожирения предполагают использование состава тела, определяя содержание висцерального жира, массы скелетных мышц и жировой ткани, наравне с генетикой, морфологией адипоцитов и метаболическими признаками [33]. С этой позиции, биоимпедансный анализ состава тела имеет преимущество в том, что данный метод экономичен, прост в выполнении (затраченное время в среднем 5-10 минут на одного пациента), имеет возможность применения в масштабных скрининговых исследованиях и реальной клинической практике [32]. Однако, внедрение оценки распределения жировой ткани в рутинную практику остается непростой задачей.

Ожирение и коморбидность

Существуют различные взгляды на оценку коморбидности при ожирении. На сегодняшний день выделяют перечень заболеваний, которые напрямую ассоциированы с ожирением: дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), предиабет, СД 2 типа, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), стеатоз поджелудочной железы (ПЖ), остеоартрит, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), синдром поликистоза яичника, дизурические и психологические расстройства [5, 6, 12, 39, 51]. Тем не менее накапливается все больше данных об ассоциации ожирения с более широким перечнем заболеваний, в частности обструктивными заболеваниями легких [26, 55].

Понятие «коморбидность» рассматривается как сочетание заболеваний, связанных патогенетическими механизмами с индексной болезнью [56, 57]. Одним из методов анализа коморбидности является метод «простого подсчета» числа заболеваний. При этом отдельно выделяется понятие «полипатия», под которым понимается наличие трех и более заболеваний [58].

На сегодняшний день вызывает интерес тот факт, что риск присутствия у одного пациента нескольких

патологий возрастает при увеличении ИМТ [59, 60]. В крупном проспективном когортном исследовании 2017 года, включавшем в себя 120 813 участников из Европы и США, установлено, что у лиц с ИзМТ риск развития коморбидности был в два раза выше, у лиц с ожирением I степени – почти в пять раз выше, у лиц с ожирением II и III степени – в 15 раз выше по сравнению с группой с нормальным ИМТ [59].

В другой работе 2022 года, в котором приняло участие 114 657 взрослых в Финляндии на протяжении 12 лет, авторами показана связь ожирения с 21 непересекающимися кардиометаболическими, желудочно-кишечными, респираторными, неврологическими, скелетно-мышечными и инфекционными заболеваниями, а шанс развития четырех и более сопутствующих патологий составил 12,39 (95% ДИ = 9,26 – 16,58) по сравнению с лицами с нормальным весом [60].

Немаловажным является то, что многие эпидемиологические и клинические исследования продемонстрировали тесную связь не только ЭКО, но и АО, ВО с развитием клинических состояний, характеризующихся атерогенной дислипидемией, АГ, атеросклерозом, неблагоприятным ремоделированием сердца и сердечной недостаточностью, инсулинорезистентностью и СД 2 типа как за рубежом [17, 38, 61, 62], так и в российской популяции [14, 63-66].

Наличие неоднородности жировой ткани в центральной части тела и различного влияния на сопутствующую патологию у лиц с ожирением в возрасте 20-59 лет показано в крупном исследовании NHANES 2023 года [17]. Авторы обнаружили, что увеличение общего объема жира в центральной части тела может быть представлено как висцеральным жиром, так и подкожным. При этом установлено различное влияние оценки ожирения по данным измерения ОТ и массы жировой ткани методом DEXA на вероятность развития сопутствующей патологии. Этот вывод отличается от результатов предыдущих исследований, указывающих на то, что абдоминальное ожирение независимо от локализации жира является самостоятельным ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [36, 67].

Zhang Q.Н. с соавторами в своей работе продемонстрировали, что площадь висцерального жира независимо от ИМТ имела значимую взаимосвязь со множественными кардиометаболическими ФР, такими как повышенное артериальное давление (АД), гипергликемия, гипертриглицеридемия (ГТГ), повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), а также с количеством их сочетаний. В то время как, площадь подкожного жира даже после корректировки на ИМТ не вносила значимого вклада в наличие кардиометаболических ФР [68].

Таким образом, ВО является основным фактором кардиометаболического риска и коморбидности, превышающего роль ЭКО и АО, верифицированного по ОТ и/или соотношения ОТ к окружности бедер (ОБ) [30, 69, 70], а сочетание разных типов ожирения (ЭКО, АО и ВО) с формированием различных его фенотипов [71] может оказывать большее неблаго-

приятное воздействие, нежели каждый тип ожирения по отдельности.

Ожирение и предиабет/сахарный диабет.

Ожирение является начальным этапом естественного кардиометаболического континуума: от инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе и гипергликемии натощак до СД 2 типа [72, 73, 74, 75]. При гипертрофии жировой ткани избыточная продукция макрофагами цитокинов, таких как ФНО- α , напрямую ингибирует передачу сигналов инсулина в адипоцитах, вызывая снижение транспорта глюкозы, снижение поглощения свободных жирных кислот и их повторной этерификации, а также усиление липолиза. В мышечной и других тканях возникает периферическая инсулинорезистентность. В дальнейшем все это способствует развитию инсулинорезистентности на центральном уровне путем нарушения сигнальных путей в головном мозге и возможностей инсулина подавлять гепатическую продукцию глюкозы [78-80].

Это нашло отражение в результатах первого национального эпидемиологического поперечного исследования (NATION) 2016 года, включавшего в себя восемь федеральных округов Российской Федерации. Было установлено значимое увеличение распространенности предиабета и СД 2 типа у лиц с ожирением и ИзМТ, по сравнению с нормальным ИМТ [76]. В то же время, изучение ранних нарушений углеводного обмена при различных фенотипах ожирения показало нарастание частоты встречаемости предиабета с увеличением выраженности и сочетаний избыточной массы тела, конституционального, абдоминального и висцерального ожирения. При этом повышенный уровень висцерального жира был взаимосвязан с увеличением риска наличия предиабета [71].

В 2022 году в Китае у 18 458 участников среди популяции азиатских народов был исследован композиционный состав тела методом биоимпедансометрии и изучена связь с различным статусом гликометаболизма. Выявлено, что ИМТ, ОТ и уровень висцерального жира, были значимо выше у лиц на этапе верификации предиабета [77].

В 2019 году по данным метанализа ученого Gupta P. С соавторами установили, что при увеличении висцерального жира на один килограмм вероятность развития СД 2 типа увеличивалась в два раза у мужчин и более чем в 4 раза у женщин [16].

Ожирение и дислипидемия.

Дислипидемия часто встречается в сочетании с ожирением, при этом характеризуется ГТГ, повышенным уровнем ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), аполипопротеина В (апо-В), снижением уровня ХС-ЛПВП, что является наиболее атерогенным сочетанием [77, 81]. Развитие дислипидемии на уровне патофизиологии сложное, состоящее из многих звеньев: инфильтрация печени и других тканей свободными жирными кислотами из адипоцитов, избыточная продукция ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП в печени, снижение расщепление циркулирующих молекул триглицеридов (ТГ) и нарушение захвата свободных жирных кис-

лот в периферическом кровотоке [82]. Локальное воспаление в кровеносных сосудах, вызванное провосполнительными адипокинами (IL-6, ФНО- α , iNOS), способствует возникновению эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосудов, что в совокупности может привести к повышению их жесткости, АГ и атеросклерозу [69, 83, 84].

Junjie Zhu с соавторами в рамках крупномасштабного когортного исследования по выявлению факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у взрослого населения Китая проанализировали данные 40406 лиц и установили, что частота дислипидемии была выше среди лиц с ожирением [85]. Основными типами дислипидемии у лиц как с ЭКО, так и с АО являлись ГТГ и снижение ХС-ЛПВП, что согласуется с другими исследованиями [61, 68, 71] и, вероятно, связано с развитием адипозопатии, избыточным накоплением висцерального жира в брюшной полости и нарушением функции печени [47, 86].

В поперечном исследовании в Испании среди 337 девушек-подростков Bland V.L. с соавторами исследовали взаимосвязь висцерального жира, выявленного методом DEXA, с кардиометаболическими ФР. Установлена связь показателя висцерального жира с ГТГ и инсулинорезистентностью, верифицированной по индексу HOMA-IR, у лиц с избыточной массой тела и ожирением [87]. Кроме того, с нарастанием частоты и выраженности АО и повышением уровня висцерального жира нарастает частота ГТГ, снижения ХС-ЛПВП, комбинированных нарушений липидного обмена, а также повышение интегральных показателей атерогенности липидного профиля (холестерина липопротеинов невысокой плотности, индекса атерогенности) [88].

Ожирение, артериальная гипертензия и ранние изменения сердечно-сосудистой системы.

Повышение артериального давления (АД) при ожирении развивается вследствие включения разных путей: активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение баро-рефлективного сердечно-сосудистого контроля, снижение парасимпатического тонуса и повышение симпатической активности, избыточное высвобождение норэпинефрина, сдавление почек избыточным объемом жировой ткани, [45, 49]. Выработка гипертрофированной жировой тканью ангиотензина II, минералкортикоидных факторов (лептин, белок STRP-1), вызывает увеличение секреции альдостерона, что приводит к задержке Na^{2+} [50]. Таким образом, на сегодняшний день стадийное развитие связанного с гипертензией заболевания рассматривается в тесной связи с факторами риска и метаболическими драйверами, в том числе, ожирением [89].

В рамках крупномасштабного исследования Framingham Heart Study в течение 6,2 лет велось наблюдение за 1730 участниками среди жителей города Фрамингем, штат Массачусетс. Выявлено, что у женщин при повышении исходного объема висцерального жира на 500 см³, идентифицированного методом МРТ, уровень систолического АД увеличивается на 1,77 мм рт ст (95% ДИ = 1,04 –

2,50), диастолического – на 1,04 мм рт ст (95% ДИ = 0,56 – 1,51), уровень глюкозы плазмы натощак – на 2,34 мг/дл (95% ДИ = 1,71 – 2,97), уровень ТГ – на 0,05 мг/дл (95% ДИ = 0,03 – 0,07), а уровень ХС-ЛПВП понижается на 1,62 мг/дл (95% ДИ = 0,97 – 2,28). Данные результаты оставались значимыми после корректировки на ИМТ. Результаты у мужчин были аналогичными, но менее впечатляющими [61].

Метаболический драйвер, ассоциированный с адипозопатией, является пусковым для развития ранних структурно-функциональных изменений сердца до развития асимптомной сердечной недостаточности, проявляющихся в повышении конечных объемов левого желудочка, объема левого предсердия, ремоделирования и гипертрофии левого желудочка, повышения общего периферического сопротивления сосудов [34, 90] и ассоциируется с развитием в последующем отдельного фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [91]. Кроме того, происходящие при ожирении изменения в сердце способствуют формированию проаритмогенного субстрата, повышая риск развития фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти [92].

Ожирение и стеатоз печени.

Стеатоз печени представлен отложением триглицеридов в печени и может ассоциироваться с ожирением и метаболическим синдромом [93]. В тоже время ряд исследователей показали независимую от ожирения связь НАЖБП с дисметаболическими процессами [94]. На сегодняшний день при наличии ИзМТ или АО как факторов кардиометаболического риска предложено использовать новый термин «стеатотическое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией» (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)) [95].

Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, жировая дистрофия печени (стеатоз), повреждение гепатоцитов, несбалансированные провоспалительные цитокины, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, воспаление печени (стеатогепатит) и фиброз являются основными звеньями патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [18]. Висцеральное ожирение играет ведущую роль как в начальном процессе развития стеатоза печени, так и в его прогрессировании [96].

В крупномасштабном Российском исследовании ЭССЕ-РФ2 была показана ассоциация НАЖБП с компонентами метаболического синдрома, такими как АО, уровень ХС-ЛПВП и ТГ [97].

Chung G.E. с соавторами проанализировали данные 17540 лиц, проходящих медицинский осмотр в Корее, и выявили аддитивное взаимодействие между ЭКО, диагностированным по оценке ИМТ, и висцеральным ожирением, выявленным биоимпедансным методом, на риск развития НАЖБП. Количество выявленных случаев НАЖБП среди лиц с ЭКО без висцерального ожирения составило 868, среди лиц только с висцеральным ожирением – 926, а при сочетании ЭКО и висцерального жира – более чем в два раза чаще, 2602 случаев [98].

Ожирение и стеатоз поджелудочной железы.

Жировые отложения в поджелудочной железе и их влияние на кардиометаболические нарушения стали активно изучаться относительно недавно. Интерес вызван тем, что хроническое накопление жира в поджелудочной железе может привести к нарушению метаболизма глюкозы и секреции инсулина, развитию инсулинорезистентности [99].

Аналогично со стеатозом печени, несколько исследований выявили связь между висцеральным ожирением и риском развития стеатоза поджелудочной железы [20, 100, 101].

Ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Взаимосвязь ИМТ, ОТ, висцерального жира с риском развития ГЭРБ подтверждается рядом исследований [19, 102, 103]. Ранее связь ожирения с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и ее осложнениями, такими как аденокарцинома пищевода и пищевод Барретта рассматривали с позиции механического воздействия жировой ткани в брюшной полости путём повышения внутрибрюшного давления, приводящим к гастроэзофагеальному рефлюксу [104, 105]. На сегодняшний день показано, что висцеральная жировая ткань продуцирует множество цитокинов, которые могут вызывать нарушения целостности барьера слизистой оболочки пищевода посредством независимых от рефлюкса механизмов [19]. И слизистая пищевода становится особенно восприимчивой к повреждениям, вызванным ГЭРБ [106]. Так, Коо J. E. с соавторами при исследовании 5338 участников с использованием моделей логистической регрессии показали влияние повышенной площади висцерального жира, идентифицированной при помощи КТ, на симптомы гастроэзофагеального рефлюкса и эрозивного эзофагита даже при нормальных значениях ИМТ и ОТ обследованных [107].

Ожирение и остеоартрит.

Ожирение тесно связано с развитием остеоартрита (ОА), и снижение веса считается основным методом немедикаментозного вмешательства, особенно при ОА коленного сустава [108]. Однако, в патогенезе ОА у лиц с ожирением обсуждается не только механическое воздействие на суставы [109], но и роль воспалительного компонента, повышения продукции провоспалительных цитокинов [22, 110]. Также описана ассоциация ОА с другой коморбидностью [71], ухудшающей течение заболевания [110, 111]. В статье Xie D. X. (2017 г.) продемонстрировано, что у лиц с верифицированным остеоартритом частота встречаемости как отдельных, так и трех и более критериев метаболического синдрома, а именно ИМТ ≥ 25 кг/м², повышения АД и/или наличие АГ, дислипидемии, повышения уровня глюкозы и/или установленного диагноза СД, была выше по сравнению с лицами со здоровыми суставами [111].

В лонгитюдном обсервационном исследовании Li S. et al. (2020 г.) 3026 пациентов с остеоартритом коленного сустава было установлено, что содержание висцерального жира связано с выраженностью боли и количеством болезненных суставов [21].

В другом популяционном кросс-секционном исследовании Visser W. et al. (2014 г.) в Нидерландах среди 5313 участников установили корреляционную значимую связь показателей ожирения (ОТ, соотношения ОТ/ОБ, площадь висцерального жира по данным МРТ) с ОА суставов кисти, что продемонстрировало влияние ожирения не только на крупные, но и на мелкие суставы [112].

Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна.

Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) особенно высока у пациентов с ожирением [27]. С одной стороны, у лиц с ЭКО уменьшается размер и изменяется конформация верхних дыхательных путей, затрудняется полное расширение легких при вдохе, что приводит к уменьшению объема легких [113]. С другой стороны, ожирение способствует развитию воспаления, инсулинорезистентности, устойчивости к лептину, который физиологически стимулирует вентиляцию легких и играет важную роль в патогенезе СОАС через гипопункцию гипоталамуса [114].

В поперечном исследовании Bingwei Ma с соавторами изучали ассоциацию СОАС с жировой тканью у 122 пациентов с ожирением. Методом логистической регрессии был выявлен высокий риск развития СОАС при повышении уровня висцерального жира, идентифицированного методом биоимпедансометрии, но не с увеличением уровня подкожного жира в области центральной части тела [115].

В другой оригинальной работе, включавшей 81 пациента с избыточной массой тела установлена ассоциация СОАС с повышенными значениями ИМТ, ОТ и объема висцерального жира, выявленного методом МРТ [116].

При изучении СОАС при отдельных фенотипах ожирения продемонстрировано достоверное нарастание его частоты у лиц с сочетанием конституционального, абдоминального и висцерального ожирения. Кроме того, показана ассоциация уровня висцерального жира, оцененного биоимпедансным методом, с вероятностью наличия СОАС [71].

Ожирение и дизурические расстройства.

Патогенетический механизм связи между ожирением и дизурическими расстройствами (никтурия, неполное опорожнение мочевого пузыря, прерывистое мочеиспускание, недержание мочи) пока четко не определен. Возможно, у некоторых людей, страдающих ожирением, никтурия возникает вследствие избыточного приема пищи или питья в ночное время, особенно алкогольных напитков [117]. Не исключена роль механического воздействия висцерального ожирения, повышающего внутрибрюшное давление, приводящего к дизурии [24, 118]. Также выявлена связь ожирения с размерами простаты и скоростью ее роста при воспалении, что может объясняться продукцией цитокинов при гипертрофии жировой ткани [119].

Ожирение и хроническая болезнь почек.

Патологический процесс развития хронической болезни почек (ХБП) при ожирении может быть напрямую связан с гломерулопатией и косвенно – через ассоциированную с ожирением коморбидность, такую как АГ, предиабет, атеросклероз, СД

2 типа [10, 23]. Эктопические отложения липидов оказывают влияние на различные клетки почек (подоциты, эндотелиальные и мезангиальные клетки), что приводит к нарушению целостности клубочков и канальцев, альбуминурии, митохондриальной дисфункции и тубулоинтерстициальному фиброзу. Периваскулярные жировые отложения способствуют механическому сдавлению вен и лимфатических сосудов, а также появлению гиперфльтрации [120, 121]. Как известно, гипертрофированная висцеральная ткань избыточно продуцирует лептин, ФНО α , эндотелин, ангиотензин II, что может приводить к дальнейшему прогрессированию поражения почек при ожирении [122].

Ожирение является одним из факторов дебюта кардиоренального синдрома в связи с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, СД, ХБП. На сегодняшний день дисфункция почек все чаще признается ключевым посредником взаимосвязи между метаболическими факторами риска и ССЗ, особенно сердечной недостаточностью, в связи с чем необходимо рассматривать их наложение как более широкую конструкцию синдрома ХБП с использованием термина кардиоренометаболического синдрома [23].

Ожирение и обструктивные заболевания легких.

Ожирение оказывает влияние на развитие и прогрессирование обструктивных заболеваний легких, таких как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [55]. Ряд исследований демонстрируют связь повышенного абдоминального давления, возникающего вследствие увеличения висцерального жира, с нарастанием внутригрудного давления, что приводит к снижению параметров дыхательной функции [26, 107, 123]. При сочетании БА как с ЭКО, так и с ВО, чаще встречаются пациенты с тяжелым течением заболевания, низким показателем контроля БА, резистентностью к базисной терапии в сочетании с более частым использованием терапии для купирования симптомов обострения, частыми госпитализациями [52].

Таким образом, жировая ткань может оказывать различное влияние на развитие соматической патологии: не только механическим воздействием, но и выработкой большого числа биологических активных веществ [48, 50, 80].

Сложные патогенетические механизмы развития отдельных видов соматических патологий при ЭКО, АО и ВО наблюдаются вследствие неоднородности жировой ткани. В связи с чем на сегодняшний момент было показано, что ЭКО в большей степени ассоциировано с развитием АГ, ГЭРБ, остеоартрита, СОАС через механическое воздействие. Тогда как ВО в большей степени ассоциировано с развитием дислипидемии, предиабета, АГ, ГЭРБ, стеатоза печени и поджелудочной железы, остеоартрита, СОАС через избыточную выработку провоспалительных цитокинов. У лиц с одновременным наличием ЭКО, АО и ВО увеличивается число заболеваний и степень тяжести коморбидности.

Обследование на наличие коморбидных заболеваний должно проводиться с учетом разных типов

ожирения и их сочетаний у конкретного пациента, что будет способствовать более эффективному ведению.

Заключение.

Проведенный анализ литературы демонстрирует необходимость дифференцированного подхода как к идентификации типа ожирения, так и к ассоциированной с ним коморбидности. При сочетаниях различных типов ожирения наблюдается эффект негативного синергетического потенцирования на наличие и степень тяжести коморбидности.

В связи с тем, что ожирение лежит в основе формирования многих соматических патологий, перспективным является дальнейшее изучение особенностей коморбидного статуса при различных фенотипах ожирения, что может быть полезно для разработки персонализированных научно-обоснованных профилактических стратегий.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., [и др.]. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. – 2018. – No 6. – С.123–130. [Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Ozhirenie v rossijskoj populyacii – rasprostranennost' i associacii s faktorami riska hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij [Obesity in russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 6: 123-130 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
2. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism. 2019; 92: 6-10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
3. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, et al. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. BMJ Glob Health. 2022; 7 (9): e009773. DOI:10.1136/bmjgh-2022-009773
4. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020; 396 (10258): 1223-1249. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
5. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. Metabolism. 2022; 133: 155217. DOI:10.1016/j.metabol.2022.155217
6. Gilden AH, Catenacci VA, Taormina JM. Obesity. Ann Intern Med. 2024; 177 (5): ITC65-ITC80. DOI:10.7326/AITC202405210
7. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond). 2008; 32: 1431-1437. DOI: 10.1038/ijo.2008.102
8. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA. Global burden of cardiovascular diseases and risks collaborators. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022. J Am Coll Cardiol. 2023; 82 (25): 2350-2473. DOI:10.1016/j.jacc.2023.11.007
9. Janssen JAMJL. Hyperinsulinemia and its pivotal role in aging, obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. Int J Mol Sci. 2021; 22 (15): 7797. DOI: 10.3390/ijms22157797
10. Cosentino F, Verma S, Ambery P, et al. Cardiometabolic risk management: insights from a European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. Eur Heart J. 2023; 44 (39): 4141-4156. DOI:10.1093/eurheartj/ehad445
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., [и др.]. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, вып. 1 – С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Mezhdisciplinarnye klinicheskie rekomendacii «Lechenie ozhireniya i komorbidnyh zabolevanij» [Interdisciplinary clinical practice guidelines “Management of obesity and its comorbidities”]. Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]. 2021; 18 (1): 5-99. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12714
12. Daniel S, Soleymani T, Garvey WT. A complications-based clinical staging of obesity to guide treatment modality and intensity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013; 20 (5): 377-388. DOI: 10.1097/01.med.0000433067.01671.f5
13. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity. Circulation. 2018; 137 (13): 1391-1406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617
14. Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д., [и др.]. Кардиометаболические факторы риска у лиц с ожирением и риск развития сахарного диабета 2 типа в 12-летнем проспективном исследовании // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, вып. 1. – С. 52-61. [Mustafina SV, Vinter DA, Rymar OD, et al. Kardiometabolicheskie faktory riska u lic s ozhireniem i risk razvitiya saharnogo diabeta 2 tipa v 12-letnem prospektivnom issledovanii [Cardiometabolic risk factors in obese individuals and the risk of incident diabetes mellitus in 12-year prospective study]. Ateroskleroz [Atherosclerosis]. 2021; 17 (1): 52-61. (In Russ.)]. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-52-61
15. Carrillo-Larco RM, Guzman-Vilca WC, Xu X, Bernabe-Ortiz A. Mean age and body mass index at type 2 diabetes diagnosis: Pooled analysis of 56 health surveys across income groups and world regions. Diabet Med. 2024; 41 (2): e15174. DOI:10.1111/dme.15174
16. Gupta P, Lanca C, Gan ATL, et al. The association between body composition using dual energy x-ray absorptiometry and type-2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Sci Rep. 2019; 9 (1): 12634. DOI: 10.1038/s41598-019-49162-5
17. Liu CA, Liu T, Ruan GT, et al. The relationship between fat distribution in central region and comorbidities in obese people: based on NHANES 2011-2018. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14: 1114963. DOI: 10.3389/fendo.2023.1114963
18. Zaman CF, Sultana J, Dey P, et al. A multidisciplinary approach and current perspective of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. Cureus. 2022; 14 (9): e29657. DOI: 10.7759/cureus.29657
19. Gibbens YY, Lansing R, Johnson ML, et al. Effects of central obesity on esophageal epithelial barrier function.

- Am J Gastroenterol. 2021; 116 (7): 1537-1541. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001196
20. Blahó M, Macháčková J, Dítě P, et al. Use of magnetic resonance imaging to quantify fat and steatosis in the pancreas in patients after bariatric surgery: a retrospective study. *Obes Surg.* 2022; 32 (11): 3666-3674. DOI: 10.1007/s11695-022-06278-4
 21. Li S, Schwartz AV, LaValley MP, et al. Association of visceral adiposity with pain but not structural osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (7): 1103-1110. DOI: 10.1002/art.41222
 22. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, et al. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022; 33: 907750. DOI: 10.3389/fimmu.2022.907750
 23. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2023; 148 (20): 1606-1635. DOI:10.1161/CIR.0000000000001184
 24. Moon S, Chung HS, Yu JM, et al. The association between obesity and the nocturia in the U.S. population. *Int Neurourol J.* 2019; 23 (2): 169-176. DOI: 10.5213/inj.1938062.031
 25. Rask-Andersen M, Ivansson E, Höglund J. Adiposity and sex-specific cancer risk. *Cancer Cell.* 2023; 41 (6): 1186-1197.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.05.010
 26. Hou P, Pi Y, Jiao Z, et al. Association of body composition with pulmonary function in ningxia: the China Northwest cohort. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022; 15: 3243-3254. DOI: 10.2147/DMSO.S383098
 27. Kurnool S, McCowen KC, Bernstein NA, Malhotra A. Sleep apnea, obesity, and diabetes - an intertwined trio. *Curr Diab Rep.* 2023; 23 (7): 165-171. DOI: 10.1007/s11892-023-01510-6
 28. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, et al. Healthy weight and obesity prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (13): 1506-1531. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1037
 29. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143 (21): e984-e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973
 30. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3 (2): e000582. DOI: 10.1161/JAHA.113.000582
 31. Neeland IJ, Yokoo T, Leinhard OD, et al. 21st Century advances in multimodal imaging of obesity for care of the cardiovascular patient. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2021; 14 (2): 482-494. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.02.031
 32. Драпкина О.М., Максимова О.А., Шептулина А.Ф., [и др.]. Биоимпедансный анализ состава тела: что важно знать терапевту? // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, вып. 10. – С. 91-96. [Drapkina OM, Maksimova OA, Sheptulina AF, et al. Bioimpedansnyi analiz sostava tela: chto vazhno znat' terapevtu? [Bioimpedance analysis of body composition: what should general practitioner know?]. *Profilakticheskaya medicina [Profilakticheskaya Meditsina].* 2022; 25 (10): 91-96. (In Russ.]. DOI: 10.17116/profmed20222510191
 33. Salmón-Gómez L, Catalán V, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Relevance of body composition in phenotyping the obesities. *Rev Endocr Metab Disord (Epub ahead of print).* 2023; 24 (5): 809-823. DOI:10.1007/s11154-023-09796-3
 34. de Oliveira Correia ET, Mechanick JI, Dos Santos Barbeta LM, et al. Cardiometabolic-based chronic disease: adiposity and dysglycemia drivers of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2023; 28 (1): 47-61. DOI:10.1007/s10741-022-10233-x
 35. Zhang C, Fang S, Wang H, et al. Factors related to metabolic syndrome development and recovery in Chinese adults: a prospective longitudinal study. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 923650. DOI: 10.3389/fendo.2022.923650
 36. Choi D, Choi S, Son JS, et al. Impact of discrepancies in general and abdominal obesity on major adverse cardiac events. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (18): e013471. DOI: 10.1161/JAHA.119.013471
 37. Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61 (2): 103-113.
 38. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, 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
 39. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., [и др.]. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. - Москва: Силицей-Полиграф, 2021. – 174 с. [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Ozhirenie: ocenka i taktika vedeniya pacientov; Kollektivnaya monografiya [Obesity: assessment and tactics of patient management; A collective monograph]. *Moskva: Siliceya-Poligraf [Moscow: Siliceya-Poligraf].* 2021; 174 p. (In Russ.].]
 40. Chen SX, Zhang LJ, Gallo RL. Dermal white adipose tissue: a newly recognized layer of skin innate defense. *J Invest Dermatol.* 2019; 139 (5): 1002-1009. DOI: 10.1016/j.jid.2018.12.031
 41. Segalla L, Chirumbolo S, Sbarbati A. Dermal white adipose tissue: much more than a metabolic, lipid-storage organ? *Tissue Cell.* 2021; 71: 101583. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101583
 42. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., [и др.]. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, вып. 3. – С. 3-10. [Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, et al. Visceral'noe ozhirenie i kardiometabolicheskij risk: osobennosti gormonal'noj i immunnnoj regulyacii [Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation]. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism].* 2017; 14 (3): 3-10 (In Russ.].] DOI: 10.14341/OMET201733-10
 43. Gupta A, Pandey A, Ayers C, et al. An analysis of individual body fat depots and risk of developing cancer: insights from the Dallas Heart Study. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92 (4): 536-543. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.023
 44. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Body fat distribution and incident cardiovascular disease in obese adults. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (19): 2150-2151. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.061
 45. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (10): 997-1002. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.057
 46. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest.* 2018; 48 (9): e12997. DOI: 10.1111/eci.12997
 47. Ferrara D, Montecucco F, Dallegri F, Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (12): 21630-21641. DOI: 10.1002/jcp.28821
 48. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal

- mechanisms. *Circ Res*. 2015; 116 (6): 991-1006. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
49. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017; 122: 1-7. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.05.013
 50. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2017; 32 (3): 197-209. DOI: 10.1152/physiol.00037.2016
 51. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., [и др.]. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С.7-13. [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. Konceptiya novyh nacional'nyh klinicheskikh rekomendacij po ozhireniyu [The concept of novel national clinical guidelines on obesity]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russ J Cardiol]*. 2016; 4 (132): 7-13. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13
 52. Недогода С.В., Вёрткин А.Л., Наумов А.В., [и др.]. Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача. часть III: лечение ожирения и коморбидной патологии // Амбулаторный прием. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 31-42. [Nedogoda SV, Vértkin AL, Naumov AV, et al. Ozhirenie i komorbidnaya patologiya v praktike poliklinicheskogo vracha. chast' III: lechenie ozhireniya i komorbidnoj patologii [Obesity and comorbid pathology in the practice of an outpatient physician. part III: treatment of obesity and comorbid pathology]. *Ambulatornyj priem [Outpatient Reception]*. 2016; 2 (3): 31-42. (In Russ.).]
 53. Holmes CJ, Racette SB. The utility of body composition assessment in nutrition and clinical practice: an overview of current methodology. *Nutrients*. 2021; 13 (8): 2493. DOI:10.3390/nu13082493
 54. Самойлов А.С., Жолинский А.В., Рылова Н.В., [и др.]. Современные методы анализа композиционного состава тела // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, вып. 1. – С. 21-26. [Samoylov AS, Zholinskiy AV, Rylova NV, et al. Sovremennye metody analiza kompozitsionnogo sostava tela [Modern methods of body composition analysis]. *Prakticheskaya medicina [Practical medicine]*. 2022; 20 (1): 21-26. (In Russ.).] DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-21-26
 55. Pi YY, Hu WX, Jiao ZM, et al. Relationship between body composition and pulmonary function in the general population—a cross-sectional study in Ningxia. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 17877. DOI:10.1038/s41598-023-44486-9
 56. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 65-69. [Drapkina OM, Shutov AM, Efremova EV. Komorbidnost', mul'timorbidnost', dvojnój diaгноз – sinonimy ili raznye ponyatiya? [Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis – synonyms or different terms?]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2019; 18 (2): 65-69. (In Russ.).]
 57. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., [и др.]. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 3996. [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Komorbidnost' pacientov s khronicheskimi neinfekcionny'mi zabolovaniyami v praktike vrachaterapevta. Evrazijskoe rukovodstvo [Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2024; 23 (3): 3996. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3996
 58. Шамурова Ю.Ю., Калев О. Ф. Полипатии: монография // Москва: Перо, 2019. – 191 с. [Shamurova YuYu, Kalev OF. Polipatii: monografiya [Polypathies: a monograph]. Moscow: Pero [Moscow: Pero]. 2019; 191 p. (In Russ.).]
 59. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Heal*. 2017; 2 (6): e277-e285. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30074-9
 60. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10 (4): 253-263. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00033-X
 61. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation*. 2015; 132 (17): 1639-1647. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000
 62. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, et al. Association of changes in abdominal fat quantity and quality with incident cardiovascular disease risk factors. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (14): 1509-1521. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.067
 63. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Заславская Е.Л., [и др.]. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом // Российский Кардиологический Журнал. – 2021. – Т. 26, вып. 3. – С.36-45. [Ionin VA, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, et al. Biomarkery vospaleniya, parametry, harakterizuyushchie ozhirenie i remodelirovanie serdca, u pacientov s fibrillyaciej predserdij i metabolicheskim sindromom [Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2021; 26 (3): 36-45. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4343
 64. Стрельникова М.В., Синеглазова А.В., Сумеркина В.А., Чулков В.С. Гуморальные медиаторы жировой ткани у мужчин с острым коронарным синдромом и артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, вып. 3. – С. 278-284. [Strelnikova MV, Sineglazova AV, Sumerkina VA, Chulkov VS. Gumoral'nye mediatory zhirovoj tkani u muzhchin s ostrym koronarnym sindromom i arterial'noj gipertenziej [Humoral mediators in men with acute coronary syndrome and hypertension]. *Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2019; 25 (3): 278-284. (In Russ.).] DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-278-284
 65. Мустафина С.В., Денисова Д.В., Алфёрова В.И., [и др.]. Лептин и кардиометаболические факторы риска у лиц с избыточной массой тела в молодом возрасте // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, вып. 2. – С. 51-60. [Mustafina SV, Denisova DV, Alferova VI, et al. Leptin i kardiometabolicheskie faktory riska u lic s izbytochnoj massoj tela v molodom vozraste [Leptin and cardiometabolic risk factors in overweight persons in young age]. *Ateroskleroz [Atherosclerosis]*. 2021; 17 (2): 51-60 (In Russ.).] DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-2-51-60
 66. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Ерина А.М., [и др.]. Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип в популяции жителей Санкт-Петербурга (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, вып. 3 – С. 279-290. [Boyarinova MA, Rotar OP, Erina

- AM, et al. Metabolicheski zdravoe ozhirenie: prediktory transformacii v nezdorovyj fenotip v populyacii zhitelej Sankt-Peterburga (po dannym issledovaniya ESSE-RF) [Metabolically healthy obesity: predictors of transformation to unhealthy phenotype in St Petersburg population (according to the ESSE-RF study)]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2021; 27 (3): 279–290 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290
67. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (5): 553-560. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.03
68. Zhang QH, Xie LH, Zhang HN, et al. Magnetic resonance imaging assessment of abdominal ectopic fat deposition in correlation with cardiometabolic risk factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 820023. DOI: 10.3389/fendo.2022.820023
69. Molica F, Morel S, Kwak BR, et al. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2015; 113 (3): 553-566. DOI: 10.1160/TH14-06-0513
70. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, et al. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 2018; 17 (1): 218. DOI:10.1186/s12944-018-0856-8
71. Nurieva AR, Parve SD, Sineglazova AV. Heterogeneous comorbidity in individuals with different phenotypes of obesity. *Cureus*. 2023; 15 (5): e38995. DOI 10.7759/cureus.38995
72. Mechanick JL, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-based chronic disease, adiposity and dysglycemia drivers: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (5): 525-538. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.044
73. Mechanick JL, Garber AJ, Grunberger G, et al. Dysglycemia-based chronic disease: an american association of clinical endocrinologists position statement. *Endocr Pract*. 2018; 24 (11): 995-1011. DOI:10.4158/PS-2018-0139
74. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and cardiovascular disease: pathophysiology and interventions for prevention and risk reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47 (1): 33-50. DOI:10.1016/j.ecl.2017.10.001
75. Rentsch CT, Garfield V, Mathur R, et al. Sex-specific risks for cardiovascular disease across the glycaemic spectrum: a population-based cohort study using the UK Biobank. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 32: 100693. DOI:10.1016/j.lanep.2023.100693
76. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. – 2016. – Т. 19, вып. 2. – С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Rasprostranennost' saharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION) [The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study)]. *Saharnyj diabet [Diabetes Mellitus]*. 2016; 19 (2): 104-112. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM2004116-17
77. Li S, Li S, Ding J, Zhou W. Visceral fat area and body fat percentage measured by bioelectrical impedance analysis correlate with glycometabolism. *BMC Endocr Disord*. 2022; 22 (1): 231. DOI:10.1186/s12902-022-01142-z
78. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018; 48 (9): e12997. DOI: 10.1111/eci.12997
79. Hill JH, Solt C, Foster MT. Obesity associated disease risk: the role of inherent differences and location of adipose depots. 2018; 33 (2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547393/> DOI: 10.1515/hmbci-2018-0012
80. Parvanova A, Reseghetti E, Abbate M, Ruggenenti P. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension-part 1: mechanisms. *Clin Kidney J*. 2023; 17 (1): sfad282. DOI:10.1093/ckj/sfad282
81. Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol Metab*. 2020; 42: 101092. DOI:10.1016/j.molmet.2020.101092
82. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013; 5 (4): 1218-1240. DOI:10.3390/nu5041218
83. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res*. 2021; 128 (7): 951-968. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093
84. Ragino YI, Stakhneva EM, Polonskaya YV, Kashtanova EV. The role of secretory activity molecules of visceral adipocytes in abdominal obesity in the development of cardiovascular disease: a review. *Biomolecules*. 2020; 10 (3): 374. DOI:10.3390/biom10030374
85. Zhu J, Zhang Y, Wu Y, et al. Obesity and dyslipidemia in chinese adults: a cross-sectional study in shanghai, china. *Nutrients*. 2022; 14 (11): 2321. DOI:10.3390/nu14112321
86. Zhang T, Chen J, Tang X, et al. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2019; 18 (1): 223. DOI:10.1186/s12944-019-1170-9
87. Bland VL, Kindler JM, Blew RM, et al. Visceral adipose tissue and cardiometabolic risk factors in young Hispanic and non-Hispanic girls. *Front Pediatr*. 2022; 10: 892206. DOI:10.3389/fped.2022.892206
88. Синеглазова А.В., Фахрутдинова А.Ш., Парве С.Д., [и др.] Дислипидемический профиль, как важная доминанта кардиометаболического риска в молодом возрасте // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 2. [Sineglazova AV, Faxrutdinova ASH, Parve SD, et al. Dislipidemicheskij profil', kak vazhnaya dominanta kardiometabolicheskogo riska v molodom vozraste [Dyslipidaemic profile as an important dominator of cardiometabolic risk in young age]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]* 2023; (2). (In Russ.). Режим доступа [URL]: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32546> (дата обращения: 29.05.2024)
89. Correia ETO, Mechanick JL, Jorge AJL, et al. The hypertension-based chronic disease model in a primary care setting. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023; 18: 200204. DOI:10.1016/j.ijcrp.2023.200204
90. Parve SD, Sineglazova AV. Cardiac structure and function in young adults with various cardiometabolic profiles. *Cureus*. 2023; 15 (6): e40524. DOI:10.7759/cureus.40524
91. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143 (21): e984-e1010. DOI:10.1161/CIR.0000000000000973
92. Galli E, Bourg C, Kosmala W, et al. Phenomapping heart failure with preserved ejection fraction using machine learning cluster analysis: prognostic and therapeutic implications. *Heart Fail Clin*. 2021; 17 (3): 499-518. DOI:10.1016/j.hfc.2021.02.010
93. Kim D, Chung GE, Kwak MS, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14 (1): 132-138. DOI:10.1016/j.cgh.2015.07.024
94. Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (22): 3375-3384. DOI:10.3748/wjg.v19.i22.3375
95. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease

- nomenclature. *Hepatology*. 2023; 78 (6): 1966-1986. DOI:10.1097/HEP.0000000000000520
96. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (28): 9330-9337. DOI:10.3748/wjg.v20.i28.9330
 97. Викторова И.А., Моисеева М.В., Ширлина Н.Г., [и др.] Абдоминальное ожирение – независимый фактор риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий по данным проспективного наблюдательного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ2 // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 6. – С. 40-46. [Viktorova IA, Moiseeva MV, Shirлина NG, et al. Abdominal'noe ozhirenje – nezavisimyj faktor riska razvitiya fatal'nyh i nefatal'nyh serdechno-sosudistykh sobytij po dannym prospektivnogo nablyudatel'nogo epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF2 [Abdominal obesity is an independent risk factor for the development of fatal and non-fatal cardiovascular events according to the prospective observational epidemiological study ESSE-RF2]. *Profilakticheskaya medicina [Preventive Medicine]*. 2022; 25 (6): 40-46. (In Russ.]. DOI: 10.17116/profmed20222506140
 98. Chung GE, Oh S, Ahn DW, et al. Effects of additive interactions among obesity, visceral adiposity, and sarcopenia on nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 3628. DOI:10.1038/s41598-023-30833-3
 99. Wagner R, Eckstein SS, Yamazaki H, et al. Metabolic implications of pancreatic fat accumulation. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18 (1): 43-54. DOI:10.1038/s41574-021-00573-3
 100. Cho JY, You SK, Lim HH, Kim HJ. Clinical significance of pancreatic fat in children: a single-center experience. *Pancreas*. 2022; 51 (8): 972-975. DOI: 10.1097/MPA.0000000000002121
 101. Ponce-de-Leon M, Hannemann A, Linseisen J, et al. Links between ectopic and abdominal fat and systemic inflammation: new insights from the SHIP-Trend study. *Dig Liver Dis*. 2022; 54 (8): 1030-1037. DOI: 10.1016/j.dld.2022.02.003
 102. Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11 (11): 1399-1412. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.009
 103. Ohashi S, Maruno T, Fukuyama K, et al. Visceral fat obesity is the key risk factor for the development of reflux erosive esophagitis in 40-69-years subjects. *Esophagus*. 2021; 18 (4): 889-899. DOI:10.1007/s10388-021-00859-5
 104. Lee YY, McColl KE. Disruption of the gastroesophageal junction by central obesity and waist belt: role of raised intra-abdominal pressure. *Dis Esophagus*. 2015; 28 (4): 318-325. DOI:10.1111/dote.12202
 105. Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: pathophysiology and treatment. *Surgery*. 2016; 159 (2): 475-486. DOI:10.1016/j.surg.2015.04.034
 106. Paris S, Ekeanyanwu R, Jiang Y, et al. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021; 321 (3): G335-G343. DOI:10.1152/ajpgi.00199.2021
 107. Koo JE, Chang HS, Park HW, et al. High visceral-to-subcutaneous fat ratio is associated with an increased risk of gastroesophageal reflux disease in nonobese adults. *Dig Dis*. 2023; 41 (4): 666-676. DOI:10.1159/000529814
 108. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82 (1): 3-18. DOI:10.1136/ard-2022-223356
 109. Chang J, Liao Z, Lu M, et al. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; 26 (7): 864-871. DOI:10.1016/j.joca.2018.03.004
 110. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: the link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018; 44: 38-50. DOI:10.1016/j.cytogfr.2018.10.002
 111. Xie DX, Wei J, Zeng C, et al. Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 18 (1): 533. DOI: 10.1186/s12891-017-1890-9
 112. Visser AW, Ioan-Facsinay A, de Mutsert R, et al. Adiposity and hand osteoarthritis: the Netherlands epidemiology of obesity study. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16 (1): R19. DOI:10.1186/ar4447
 113. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014; 383 (9918): 736-747. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60734-5
 114. Salzano G, Maglito F, Bisogno A, et al. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: relationship with obesity and management in obese patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021; 41 (2): 120-130. DOI:10.14639/0392-100X-N1100
 115. Ma B, Li Y, Wang X, et al. Association between abdominal adipose tissue distribution and obstructive sleep apnea in chinese obese patients. *front endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 847324. DOI:10.3389/fendo.2022.847324
 116. Kritikou I, Basta M, Tappouni R, et al. Sleep apnoea and visceral adiposity in middle-aged male and female subjects. *Eur Respir J*. 2013; 41 (3): 601-609. DOI:10.1183/09031936.00183411
 117. Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol*. 2016; 13 (10): 573-583. DOI:10.1038/nrurol.2016.134
 118. Moon S, Chung HS, Yu JM, et al. The association between obesity and the nocturia in the U.S. population. *Int Neurourol J*. 2019; 23 (2): 169-176. DOI:10.5213/inj.1938062.031
 119. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (14): 1345-1354. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.022
 120. Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD - what should nephrologists know? *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24 (11): 1727-1736. DOI:10.1681/ASN.2013040330
 121. Sharma I, Liao Y, Zheng X, Kanwar YS. New pandemic: obesity and associated nephropathy. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 673556. DOI:10.3389/fmed.2021.673556
 122. Nguyen A, Khafagy R, Gao Y, et al. Association between obesity and chronic kidney disease: multivariable mendelian randomization analysis and observational data from a bariatric surgery cohort. *Diabetes*. 2023; 72 (4): 496-510. DOI:10.2337/db22-0696
 123. Wu T, Jahangir MR, Mensink-Bout SM, et al. Visceral adiposity and respiratory outcomes in children and adults: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2022; 46 (6): 1083-1100. DOI:10.1038/s41366-022-01091-6