

ФАКТОРЫ РИСКА РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

Осипова Е. С.^{1,3}, Веселовская Н. Г.^{1,2,3}, Чумакова Г. А.^{1,2,3}, Елыкомов В. А.¹

Цель. Изучить предоперационные факторы риска (ФР), наиболее значимо связанные с рестенозом коронарных артерий (КА) у женщин с ожирением в период менопаузы.

Материал и методы. В исследование было включено 94 женщины в возрасте 44-70 лет (55,44±6,3 лет) с ожирением I-III степени по классификации ВОЗ (2003г), с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-IV ф.к. с показанием к стентированию одной КА. Группу 1 (n=19) составили пациентки с рестенозом в зоне стентирования КА; группу 2 (n=65) — пациентки без рестеноза и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В группах сравнения был проведен анализ основных и дополнительных ФР, далее с помощью метода логистической регрессии — поиск наиболее неблагоприятной совокупности ФР, связанной с рестенозом КА у женщин с ожирением в период менопаузы.

Результаты. У пациенток группы 1 (n=19) в предоперационном периоде были определены более высокие показатели уровней глюкозы (p=0,044), инсулина крови (p=0,036), индекса HOMA-IR (p=0,052), липопротеина(a) (p=0,003), интерлейкина-6 (p=0,003), фактора некроза опухоли-α (p=0,001), лептина (p=0,003), а также более высокие показатели возраста (p=0,01). Наиболее неблагоприятной совокупностью ФР, связанных с рестенозом КА, стали показатель, характеризующий висцеральное ожирение — толщина эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), инсулин и показатель возраста.

Заключение. Полученная совокупность ФР позволяет выбрать более перспективные и рациональные схемы медикаментозной и немедикаментозной профилактики рестеноза КА. Полученные данные являются ценным материалом для проведения дальнейших научных исследований с изучением роли нейрогуморальной и провоспалительной активности висцеральной жировой ткани в риске ССО у пациентов с ожирением.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 34–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-34-39>

Ключевые слова: ожирение, рестеноз коронарных артерий, менопауза, факторы риска.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, СО РАМН, Кемерово; ³КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Осипова Е. С.* — аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, Веселовская Н. Г. — д.м.н., ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, зав. кардиологическим отделением № 4, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Елыкомов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 agmu_elena@mail.ru

ДАД — диастолическое артериальное давление, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, КА — коронарные артерии, ЛПА — липопротеин "а", САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ФР — фактор риска, ХС — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance, ApoA1 — аполипопротеин A1, ApoB — аполипопротеин B.

Рукопись получена 13.03.2018
 Рецензия получена 04.04.2018
 Принята к публикации 12.04.2018

RISK FACTORS OF CORONARY ARTERIES RESTENOSIS AFTER STENTING IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OBESITY

Osipova E. S.^{1,3}, Veselovskaya N. G.^{1,2,3}, Chumakova G. A.^{1,2,3}, Elykomov V. A.¹

Aim. To assess the preoperational risk factors (RF) most significantly related to coronary arteries (CA) restenosis in postmenopausal women with obesity.

Material and methods. To the study, 94 women included, age 44-70 y.o. (55.44±6.3 y.o.) with obesity of I-III grade by WHO (2003), and CHD: stable angina II-IV functional class, with indicated stenting of one of CA. Group 1 (n=19) consisted of restenosis patients with restenosis in the zone CA stenting; group 2 (n=65) — no restenosis and no other cardiovascular complications (CVC). In the comparison groups, analysis of the main and additional RF was done, and with the logistic regression — search for the most adverse RF combination related to CA restenosis in women with obesity and post-menopause.

Results. In the group 1 patients, during the post-surgery period, the highest levels of glucose were found (p=0,044), of blood insulin (p=0,036), index HOMA-IR (p=0,052), lipoprotein(a) (p=0,003), interleukin-6 (p=0,003), tumor necrosis factor α (p=0,001), leptin (p=0,003), and older age (p=0,01). Most adverse RF combination related to CA restenosis, were epicardial fat tissue thickness, insulin and age.

Conclusion. The revealed RF combination makes it to select most perspective and rational schemes of medication and non-medication prevention of CA restenosis. The data is a worthy material for further research on the roles of neurohumoral and pro-inflammatory activity of visceral fat tissue in CVC risk in obesity patients.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 34–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-34-39>

Key words: obesity, coronary restenosis, menopause, risk factors.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ²SRI of Complex Issues of Cardiovascular Diseases SD RAS, Kemerovo; ³Altai Kray Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции среди причин смертности населения во всем мире в течение последних 15 лет, особенно, в женской популяции. При этом в России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 5-7 раз выше, чем в европейских странах [1].

Ожирение является одним из ведущих поддающихся коррекции факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Ежегодное увеличение распространенности ожирения во всем мире было названо глобальной пандемией [3].

Установлено, что распространенность ожирения выше среди женщин по сравнению с мужчинами, при этом индекс массы тела (ИМТ) увеличивается с возрастом [4]. Женщины в период менопаузы наиболее подвержены развитию ожирения, особенно, висцерального. Это связано со снижением уровней прогестерона и эстрогена [5]. Висцеральная жировая ткань участвует в регуляции метаболических процессов, ангиогенезе, а также модуляции реакции воспаления [6].

Для лечения стенотического поражения коронарных артерий (КА) применяется метод чрескожного коронарного вмешательства со стентированием, поскольку он является малотравматичным и связан с меньшим количеством осложнений. Однако, сохраняется проблема рестеноза в зоне стентирования, частота возникновения которого колеблется от 12 до 32% в разных клинических группах [7].

Таким образом, актуально изучение предикторов рестеноза КА, с использованием новых данных о роли нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани, локальных жировых депо в сердечно-сосудистой патологии с целью профилактики осложнений и улучшения прогноза после реваскуляризации.

Цель: изучить факторы риска (ФР), наиболее значимо связанные с рестенозом КА у женщин с ожирением в период менопаузы.

Материал и методы

В исследовании участвовали 94 пациентки, находящиеся на стационарном лечении в КГБУЗ “Алтайский краевой кардиологический диспансер” в возрасте 44-70 ($55,44 \pm 6,3$) лет с общим ожирением I-III степени по классификации ВОЗ (2003г), находящиеся в периоде менопаузы в течение $9,5 \pm 1,1$ лет, с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-IV ф.кл., с показаниями к стентированию одной КА.

Всем пациенткам проводились антропометрические измерения (ИМТ, окружность талии). Оценка метаболических, нейрогуморальных факторов, провоспалительных маркеров, показателей инсулинорезистентности (ИР) проводилась с помощью лабораторных методов исследования. Всем пациенткам были определены уровни общего холестерина (ХС)

крови, холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), аполипопротеин А1 (АпоА1), аполипопротеин В (АпоВ) и липопротеин “а” (ЛП_а) оценивались с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации. Также всем пациенткам была проведена оценка уровней глюкозы, инсулина крови (методом иммуноферментного анализа) и расчет индекса НОМА-IR, который проводился по формуле: [инсулин натощак (мкМЕ/мл) x глюкоза крови натощак (ммоль/л)]/22,5. Определение концентрации адипокинов и цитокинов — фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), адипонектина — в сыворотке крови проводили методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа, концентрация резистина и лептина измерялась “сэндвич”-методом иммуноферментного анализа.

Степень эпикардиального ожирения оценивалась методом эхокардиографии. Измерение линейной толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) проводилось в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка за свободной стенкой правого желудочка в диастолу.

Также всем пациенткам проводились нагрузочные пробы — велоэргометрия. Проба расценивалась как положительная при возникновении приступа стенокардии, депрессии сегмента ST не менее чем в двух смежных отведениях на 2 мм и более от изолинии.

При наличии положительного теста по велоэргометрии пациенткам проводилась коронароангиография. Показанием к стентированию симптом-зависимой артерии было выявление гемодинамически значимого стеноза более 70%. Для стентирования КА использовались стенты без лекарственного покрытия. Определение тяжести поражения коронарного русла проводили по шкале SYNTAX. В исследование были включены пациенты только с умеренным поражением коронарного русла (средний балл по шкале SYNTAX составил $15,68 \pm 3,85$).

С целью оценки исходов реваскуляризации миокарда наблюдение за пациентками проводилось в течение 1 года ($9,4 \pm 1,2$ месяцев). В этот период пациентки проходили повторные нагрузочные тесты с диагностической целью. В случае положительного теста далее проводилась коронарография с оценкой зоны стентирования. Рестенозом считалось сужение просвета стента на 50% и более. В случае неполных, отрицательных или сомнительных нагрузочных тестов проводилась мультиспиральная компьютерная томография КА с контрастированием. У 20% женщин был выявлен рестеноз КА в зоне стентирования.

Таким образом, было сформировано две группы пациенток: первая группа — с рестенозом КА: P(+), n=19 и вторая группа — без рестеноза и других сер-

Таблица 1
Сравнительная характеристика клинических ФР у женщин в группах с рестенозом и без рестеноза КА

Факторы риска	Женщины		p
	P(+), n=19	P(-), n=65	
ИМТ, кг/м ²	33,9±2,4	33,5±2,7	0,357
Окружность талии, см	89,4 (80; 104)	89,5 (81; 102)	0,902
САД, мм рт.ст.	146 (110; 170)	145 (110; 180)	0,567
ДАД, мм рт.ст.	92 (70; 100)	89 (60; 110)	0,224
Табакокурение, n (%)	2 (2,4%)	4 (4,76%)	0,249
Наследственность, n (%)	16 (19%)	13 (15,1%)	0,621
Возраст, (лет)	59,6±6,1	55,4±6,3	0,01

Таблица 2
Сравнительная характеристика метаболических показателей у женщин в группах с рестенозом и без рестеноза КА

Фактор риска	Женщины		p
	P(+), n=19	P(-), n=65	
ХС, ммоль/л	5,1 (3,9; 7,1)	5,2 (3,3; 7,1)	0,542
ХС ЛПВП, моль/л	1,0 (0,56; 1,37)	1,1 (0,56; 2,3)	0,246
ХС ЛПНП, моль/л	2,7 (1,6; 5,0)	2,6 (1,4; 5,0)	0,965
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,2; 3,6)	1,8 (1,0; 3,6)	0,126
АпоА1, г/л	1,1 (0,6; 2,0)	1,1 (0,56; 2,14)	0,344
АпоВ, г/л	1,1 (0,8; 1,61)	1,1 (0,34; 1,88)	0,748
ЛПв, мг/л	294±94,2	240±73,8	0,003
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,8	4,9±0,8	0,044
Инсулин, мкМЕ/мл	6,3±1,9	5,1±1,6	0,036
НОМА-IR	1,5±0,7	1,1±0,5	0,052

дечно-сосудистых осложнений, исключенных из анализа: P(-), n=65.

Методы статистического анализа. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистической программы Statistica 10 и пакета статистического анализа программы MS Excel, 2010. Порог статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимался равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. В оценке достоверности различия показателей в группах сравнения в случае ненормальности распределения использовался U-критерий Манна-Уитни. Для каждой из величин при нормальном распределении признака приведены средние (M) и стандартное отклонение (SD), при ненормальном — медиана (Med), верхний и нижний квартиль (Hкв, Вкв). Между количественными признаками взаимосвязь изучалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, так как большинство количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения. Положительная статистически значимая корреляционная зависимость принималась при

коэффициенте корреляции $r > 0,20$, отрицательная — при коэффициенте $r > -0,20$. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя (рестеноз КА) и подмножеством количественных признаков проводился с использованием метода логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов. Результат оценки уравнения логистической регрессии представлен коэффициентами регрессии, достигнутым уровнем значимости, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии.

Результаты

Нами был проведен анализ клинических характеристик пациенток в двух группах сравнения (табл. 1). Среди клинических ФР между двумя группами не было отличий по показателям ИМТ, окружности талии, САД, ДАД, частоте курения и отягощенной наследственности. Однако выявлено, что женщины группы P(+), были в среднем на 4 года старше женщин группы P(-) ($p=0,01$).

Далее нами был проведен анализ метаболических ФР (табл. 2). При анализе нарушений липидного обмена у больных, включенных в исследование, значимых различий между основными показателями липидного спектра крови выявлено не было. Группы были сопоставимы по уровням ХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в крови.

В группе P(+), были выявлены более высокие показатели ЛПв в сравнении с группой P(-) ($p=0,003$), по показателям АпоВ и АпоА1 различий в группах выявлено не было. У пациенток группы P(+), также определялись более высокие показатели глюкозы, инсулина крови и индекс ИР — НОМА-IR.

Далее была проведена оценка нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани с анализом уровней адипокинов и цитокинов (табл. 3). Показатели адипонектина и резистина в группах P(+), и P(-) статистически значимо не различались. При оценке уровней лептина, ИЛ-6 и ФНО- α было выявлено, что у пациенток группы P(+), значения этих ФР были выше по сравнению с пациентками группы P(-).

Далее нами был проведен поиск и изучение наиболее значимой совокупности ФР, связанной с рестенозом КА, с помощью метода логистической регрессии. Было получено более десятка уравнений логит-регрессии с различной комбинацией ФР, из которых выбрано уравнение с наибольшей предсказательной ценностью. Уравнение имело следующий вид:

$$P = \exp(-13,1181 + 0,1739 \cdot X1 + 0,2962 \cdot X2 + 0,0725 \cdot X3) / (1 + \exp(-13,1181 + 0,1739 \cdot X1 + 0,2962 \cdot X2 + 0,0725 \cdot X3))$$

где, P — вероятность рестеноза (%), X1 — значение тЭЖТ (мм); X2 — значение инсулина (мкМЕ/мл);

X3 — значение возраста пациентки (лет); -13,1181 — свободный член уравнения.

При оценке уравнения регрессии использовался метод пошагового включения предикторов с расчетом процента верного предсказания на каждом шаге (табл. 4). При включении первого предиктора — тЭЖТ, уравнение обеспечивало уровень конкордации в 71,1%, далее при включении инсулина уровень конкордации составил уже 83,4%. На третьем и последнем шаге в уравнение логит-регрессии был включен показатель возраста, при этом значение процента верного предсказания для всего уравнения составило 86,6%. Самый большой вклад в прогнозирование рестеноза КА внес показатель тЭЖТ, стандартизованный коэффициент регрессии для него составил 0,7360.

Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой. Площадь под ROC-кривой составила 0,8659, что указывает на высокое качество данной математической модели (рис. 1).

На базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2010 нами был создан калькулятор, использующий указанное выше уравнение, с целью более удобного расчета вероятности рестеноза КА. В калькулятор вносятся числовые значения ФР, затем автоматически отображаются искомые величины “у” в числовом выражении и вероятность развития рестеноза — в процентах (табл. 5).

Таким образом, результаты многофакторного анализа показали, что для оценки риска рестеноза КА у женщин с ожирением в период менопаузы значимой совокупностью ФР, обеспечивающей процент

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей адипокинов висцеральной жировой ткани в группах с рестенозом и без рестеноза КА

Фактор риска	Женщины		p
	P(+), n=19	P(-), n=65	
Адипонектин, мкг/мл	8,4 (5,7; 14,6)	7,9 (3,8; 17,3)	0,481
Резистин, нг/мл	7,6 (3,3; 12,3)	6,5 (2,3; 12,8)	0,085
Лептин, нг/мл	7,8±3,1	6,1±2,1	0,003
ИЛ-6, пкг/мл	6,6±2,1	5,5±1,8	0,003
ФНО-α, пг/мл	6,2±2,1	5,5±1,4	0,001

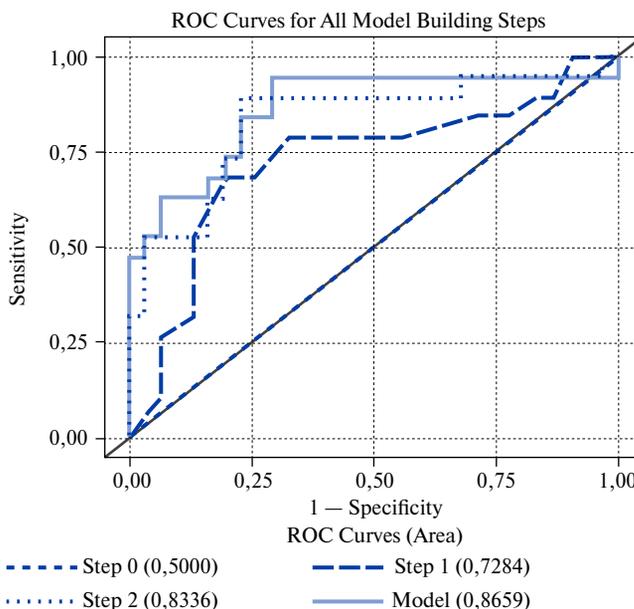


Рис. 1. ROC-кривая для модели прогнозирования рестеноза у женщин на основе регрессионного анализа.

Таблица 4

Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии у женщин

Шаг	Признак	Статистика Вальда Хи-квадрат	Стандартизованный коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	P
1	тЭЖТ	7,4857	0,7360	71,1%	0,003
2	Инсулин	12,5067	0,4821	83,4%	0,001
3	Возраст	13,1533	0,4224	86,6%	0,061

Таблица 5

Модель прогноза рестеноза КА. Вероятностный калькулятор прогноза рестеноза на базе табличного редактора MS Excel

A	B	C	D	E	F
	тЭЖТ	Инсулин	Возраст	Значение функции “у”	Вероятность развития рестеноза
	X1	X2	X3		
Коэффициенты модели	0,1739	0,2962	0,0725		
Результаты обследования					
Расчет вероятности					

Инструкция: 1. В ячейки “результаты обследования” внести значения ФР конкретной пациентки перед стентированием КА 2. В ячейке с адресом F отобразится значение вероятности рестеноза (%).

верного предсказания 86,6%, являются показатели тЭЖТ, инсулина крови и возраста.

Обсуждение

В нашем исследовании женщины с рестенозом КА были старше женщин без рестеноза. В ранее проведенных исследованиях также было установлено, что риск рестеноза КА увеличивается с возрастом, выше у женщин, чем у мужчин [8]. В связи с гормональными изменениями с возрастом у женщин увеличивается количество висцерального жира, что значительно увеличивает риск развития ИР [9]. Свободные жирные кислоты висцерального жирового депо в процессе липолиза поступают в печень, связывают инсулин, усиливая глюконеогенез, это приводит к развитию гиперинсулинемии и ИР [10].

Так, в нашем исследовании женщины группы P(+), в сравнении с группой P(-), имели более высокие показатели глюкозы, инсулина крови и индекса НОМА-IR. В ранее проведенных исследованиях установлено, что объем эпикардального жира положительно связан с уровнем глюкозы натощак, инсулином натощак и НОМА-IR, и отрицательно связан с уровнем ХС ЛПВП. Это приводит к снижению дилатационной способности КА и прогрессированию их кальцификации [11].

Среди показателей липидного обмена в нашем исследовании в группе P(+), в сравнении с группой P(-), был выявлен более высокий уровень ЛПв в крови. Известно, что при повышении уровня ЛПв в крови повышается атерогенность и усиливается продукция провоспалительных цитокинов сосудистым эндотелием, индуцируя экспрессию молекул адгезии на эндотелий сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток, что способствует увеличению артериальной жесткости и прогрессированию атеросклероза [12].

Известно, что у лиц с ожирением отмечается высокий уровень лептина в крови и лептинорезистентность. Лептин повышает уровень медиаторов воспаления, инсулина в крови, индуцирует эндотелиальную дисфункцию и вызывает атерогенез [6]. Установлено, что при остром инфаркте миокарда концентрация лептина в сыворотке крови увеличивается, а также доказано, что повышенный уровень лептина в крови

ассоциирован с риском рестеноза КА после стентирования [13]. В нашем исследовании в группе P(+), в сравнении с группой P(-), были более высокие значения лептина, чем в группе P(-).

Кроме того, в группе женщин с рестенозом КА нами были определены более высокие значения ИЛ-6 и ФНО- α . Так, известно, что ФНО- α способствует индукции пролиферации и апоптозу в клетках гладких мышц сосудов. Его экспрессия и секреция в висцеральной жировой ткани в два раза выше по сравнению с подкожной жировой тканью, а индекс висцерального ожирения, связанный с сердечно-сосудистым риском, положительно коррелирует с повышенным уровнем циркуляции ФНО- α . При полиморфизме гена ФНО- α увеличивается риск развития ИБС [14]. Другой провоспалительный цитокин, ИЛ-6, является медиатором острой фазы воспаления, способствуя повреждению сосудистой стенки. При повышенном уровне ИЛ-6 отмечается увеличение жесткости артериальной стенки, стимуляция миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, а также синтез металлопротеиназ и окисление липидов. Установлено, что концентрация ИЛ-6 обратно пропорциональна общей жировой массе организма, и прямо пропорциональна уровню ИР [15].

В нашем исследовании наиболее неблагоприятной совокупностью ФР, связанной с рестенозом КА у женщин с ожирением, стали показатели тЭЖТ, инсулина крови и возраста. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической связи между степенью висцерального ожирения, ИР и развитием рестеноза в течение года после стентирования у женщин в период менопаузы.

Заключение

Взаимосвязь метаболических ФР с возникновением рестеноза КА у женщин с ожирением в период постменопаузы до настоящего времени не изучалась. В нашем исследовании определены наиболее значимые предоперационные предикторы рестеноза КА, которые могут быть включены в алгоритм обследования перед плановым стентированием, что позволит проводить профилактические мероприятия как в предоперационном периоде, так и после (коррекция веса, ИР) с целью улучшения результатов реваскуляризации.

Литература

- Shenkova NN, Veselovskaya NG, Chumakova GA, et al. Risk prediction for subclinical atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries in obese women. *Russian Journal of Cardiology* 2017; 4: 54-60. (In Russ.) Шенкова Н.Н., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А. и др. Прогнозирование риска субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин с ожирением. *Российский кардиологический журнал* 2017; 4: 54-60. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-54-60.
- Mongraw-Chaffin ML, Peters SA, Huxley RR, et al. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (6): 437-49. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00086-8.
- Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, et al. Sensitivity of various adiposity indices in identifying cardiometabolic diseases in Arab adults. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 101. DOI: 10.1186/s12933-015-0265-5.
- Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 402: 113-9. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
- Lesser IA, Guenette JA, Hoogbruin A, et al. Association between exercise-induced change in body composition and change in cardiometabolic risk factors in postmenopausal South Asian women. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41 (9): 931-7. DOI: 10.1139/apnm-2016-0082.
- Farb MG, Gokce N. Visceral adiposopathy: a vascular perspective. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2015; 21 (2): 125-36. DOI: 10.1515/hmbci-2014-0047.
- Kobayashi N, Ito Y, Nakano M, et al. Incidence and Characteristics of Late Catch-Up Phenomenon Between Sirolimus-Eluting Stent and Everolimus-Eluting Stent: A Propensity Matched Study. *J Interv Cardiol* 2015; 28 (6): 551-62. DOI: 10.1111/joic.12247.
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Shenkova NN, et al. Risk prediction model of coronary atherosclerosis of patients with visceral obesity. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 4:

- 49-55. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Шенкова Н. Н и др. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. Российский кардиологический журнал 2015; 4: 49-55. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-04-49-54.
9. Pagidipati NJ, Hemal K, Coles A, et al. Douglas sex differences in functional and CT angiography testing in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (22): 2607-16. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.523.
10. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, et al. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation* 2015; 132 (17): 1639-47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000.
11. Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhirov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russ J Cardiol* 2017; 4: 81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2017; 4: 81-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
12. Kaneva AM, Potolitsyna NN, Wojko ER, et al. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. *Dis Markers* 2015; 2015: 591454. DOI: 10.1155/2015/591454.
13. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Elykomov VA, et al. Restenosis risk factors after coronary artery stenting in obese patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (3): 4-9. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А. и др. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12 (3): 4-9). DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-4-9.
14. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, et al. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2016; 118 (11): 1786-807. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885.
15. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow. GEOTAR-Media, 2016. p. 160. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.