

Ожирение и сахарный диабет – всегда ли вместе?

М.В. Шестакова^{✉1}, Е.А. Шестакова¹, И.А. Складник¹, Ю.С. Стафеев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – два взаимосвязанных метаболических заболевания, широкое распространение которых охватило все развитые страны мира. Однако до 30% лиц с длительным анамнезом ожирения не имеют нарушений углеводного обмена. В статье представлены результаты многолетних исследований по изучению биологии жировой ткани у лиц с ожирением и СД 2 в сравнении с лицами с равным по длительности ожирением, но без СД 2. Сравнительный анализ гормональных, клеточных и генетических факторов двух групп пациентов показал, что СД 2 развивается у тех людей, у которых нарушаются пролиферация и адипогенная дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток (МСК) жировой ткани, развиваются гипертрофия адипоцитов, воспалительная инфильтрация макрофагами жировой ткани, что в совокупности приводит к усилению инсулинорезистентности и диабетогенному эффекту. В основе этих нарушений лежит нарушенная экспрессия генов, отвечающих за пролиферацию и адипогенную дифференцировку МСК. Перспективным направлением данной работы представляется изучение возможной обратимости патологических изменений МСК жировой ткани у больных с ожирением после значимого снижения массы тела и ремиссии СД 2. Возможность управления прогениторными клетками жировой ткани может представлять собой новую мишень для терапии и/или профилактики метаболических нарушений при ожирении.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, гормоны, адипоциты, мезенхимальные стволовые клетки, экспрессия генов

Для цитирования: Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Складник И.А., Стафеев Ю.С. Ожирение и сахарный диабет – всегда ли вместе? Терапевтический архив. 2022;94(10):1131–1135. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201880

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

EDITORIAL ARTICLE

Obesity and diabetes – are they always together?

Marina V. Shestakova^{✉1}, Ekaterina A. Shestakova¹, Igor A. Sklyanik¹, Iurii S. Stafeev²

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Obesity and type 2 diabetes mellitus (DM 2) are two interrelated metabolic diseases widespread throughout the developed world. However, up to 30% of individuals with a long history of obesity do not have a carbohydrate metabolism disorder. This article presents the results of a multi-year study of adipose tissue biology in obese individuals with DM 2 compared with individuals with the same history of obesity without DM 2. Comparative analysis of hormonal, cellular, and genetic factors in two groups of patients showed that DM 2 occurs in individuals with abnormal proliferation and adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) of adipose tissue. It leads to adipocyte hypertrophy and inflammatory infiltration of adipose tissue macrophages, resulting in increased insulin resistance and diabetogenic effects. These disorders are due to abnormal expression of genes responsible for the proliferation and adipogenic differentiation of MSCs. The study of the possible reversibility of abnormal changes in adipose tissue MSCs in obese patients after significant weight loss and DM 2 remission appears to be a promising research direction. The ability to control adipose tissue progenitor cells may represent a new target for treating and preventing metabolic disorders in obesity.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, hormones, adipocytes, mesenchymal stem cells, gene expression

For citation: Shestakova MV, Shestakova EA, Sklyanik IA, Stafeev IuS. Obesity and diabetes – are they always together? Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1131–1135. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201880

Ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД 2) – две ассоциированные друг с другом неинфекционные пандемии, охватившие население всех развитых стран мира и продолжающие нарастать по распространенности среди взрослых и детей, несмотря на усилия государственных систем здравоохранения и принимаемые социальные меры.

Распространенность ожирения и СД в мире

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 1 млрд людей с ожирением (650 млн взрослых, 340 млн подростков и 39 млн детей), и ожидается, что к 2025 г. их число увеличится еще на 167 млн человек [1].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. диабетологии и диетологии, дир. Института диабета, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5057-127X

Шестакова Екатерина Алексеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6612-6851

Складник Игорь Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. прогнозирования и инноваций диабета, эндокринолог отд. ожирения и патологии метаболизма ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-7768-4717

Стафеев Юрий Сергеевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-3514-3936

✉ Marina V. Shestakova. E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5057-127X

Ekaterina A. Shestakova. ORCID: 0000-0001-6612-6851

Igor A. Sklyanik. ORCID: 0000-0002-7768-4717

Iurii S. Stafeev. ORCID: 0000-0003-3514-3936

С эпидемией ожирения неразрывно связано увеличение численности больных СД 2. Сегодня в мире СД болеет каждый 10-й житель планеты. В 2021 г., согласно данным Международной диабетической федерации, насчитывалось 537 млн взрослых, больных СД, и прогнозируется прирост к 2030 г. до 643 млн человек [2]. Иными словами, ежегодно численность больных СД будет увеличиваться на 10–11 млн человек за счет пациентов из зоны «высокого риска», имеющих ожирение и предиабет, число которых сегодня превышает 540 млн [2].

По данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. умерли 6,7 млн больных СД [2]. Только 10% этих людей погибают от причин, непосредственно связанных с СД, т.е. от диабетических ком, терминальной почечной недостаточности, гангрены и сепсиса. Основной же причиной гибели более 50–60% пациентов с СД 2 являются сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, сердечная недостаточность и др. [3].

Распространенность ожирения и СД в России

В России распространенность ожирения оценивается при проведении инициативных эпидемиологических общероссийских исследований (NATION, ЭССЭ-РФ) и выборочных наблюдений за состоянием здоровья, проводимых Росстатом [4–6]. Результаты, полученные в перечисленных исследованиях, проведенных в 2015–2018 гг., совпадают и свидетельствуют, что 25–30% россиян старше 18 лет имеют ожирение, т.е. индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², что составляет не менее 40 млн человек.

Распространенность СД оценивается как по статистическим формам Росстата, так и по данным «Регистра больных СД», который представляет собой электронную базу данных всех пациентов с СД на территории России, обратившихся в государственные лечебные учреждения страны. Методологическим и организационным референс-центром «Регистра СД» является ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». С 2014 г. Регистр заполняется в онлайн-формате. Согласно обоим источникам (Росстат и «Регистр СД») по данным обращаемости в лечебные учреждения в России на конец 2021 г. зарегистрированы около 5 млн больных СД, что составляет 3,5% населения [3, 6].

Для объективизации данных об истинной распространенности СД в России в период 2013–2015 гг. по инициативе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проведено Российское эпидемиологическое исследование NATION, в ходе которого случайным образом отобраны 26 620 жителей различных регионов страны в возрасте 20–79 лет. Вероятность СД 2 устанавливалась по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$, предиабета – при $5,7 \leq HbA_{1c} < 6,5\%$. В результате СД 2 выявлен у 5,4% обследованных, при этом почти 55% больных не знали о своей болезни [4]. Это позволяет предположить, что истинное число больных СД 2 в России превышает официально зарегистрированное более чем в 2 раза. Таким образом, прогнозируемое число больных СД в России в настоящее время составляет около 10–12 млн человек. Кроме того, согласно результатам этого же исследования около 20% населения (25 млн человек) находятся в состоянии предиабета [4].

Всегда ли СД сопутствует ожирению?

Ожирение является мощным самостоятельным фактором риска развития СД 2. Даже при отсутствии генетической предрасположенности ожирение повышает риск

развития СД 2 в 8 раз [7, 8], но при наличииотягощенного семейного анамнеза по СД 2 или предрасполагающих генов ожирение повышает риски развития СД 2 в 15 раз [7, 8].

В то же время анализ клинических исследований и данные собственных наблюдений показали, что даже длительное – более 30 лет – наличие ожирения, в том числе морбидного (ИМТ ≥ 40 кг/м²), у 10–30% пациентов не сопровождается развитием СД 2 [9, 10]. Это может означать, что такие лица имеют некие «защитные» механизмы, препятствующие быстрому развитию СД 2 при выраженном ожирении.

В серии клинических и экспериментальных исследований группа ученых из Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» поставили цель осуществить поиск «протективных» механизмов (гормональных, клеточных, генетических), обеспечивающих «защиту» от быстрого «срыва адаптации» углеводного обмена при нарастающей массе адипоцитов.

Гормональные изменения у лиц с ожирением

При обследовании 2 групп пациентов с равной длительностью морбидного ожирения (18–20 лет) и различным статусом углеводного обмена – без СД 2 и с наличием СД 2 – установлено, что при равных ИМТ, площади общей массы жира и длительности ожирения пациенты с СД 2 отличались от пациентов без СД 2 значимо большей площадью висцерального жира, большей степенью инсулинорезистентности (ИР), более низкой базальной и стимулированной секрецией инсулина, но большей стимулированной секрецией глюкагона, а также в 3 раза более низким профилем стимулированной секреции глюкагоноподобного пептида-1 – ГПП-1 (табл. 1) [11]. ГПП-1 – это инкретиновый гормон желудочно-кишечного тракта, продуцируемый L-клетками слизистой оболочки подвздошной кишки в ответ на пероральный прием углеводов, стимулирующий секрецию инсулина [12].

Снижение стимулированной секреции инсулина в ответ на углеводную нагрузку у лиц с СД 2 согласуется с результатами предыдущих наблюдений, однако механизм отсутствия подавления уровня глюкагона после приема пищи у этих больных непонятен [13]. Возможно, недостаточное подавление уровня глюкагона происходит из-за снижения секреции ГПП-1, который не только стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой, но и является важным регулятором уровня глюкагона в постпрандиальный период [12].

Биология жировой ткани у лиц с ожирением

Остается неясным вопрос, каким же образом висцеральная жировая ткань оказывает диабетогенное влияние и способствует нарушениям углеводного обмена? Для ответа на этот вопрос у пациентов с ожирением с СД 2 и с нормальным углеводным обменом проанализированы образцы жировой ткани из двух депо – подкожного и висцерального. Образцы ткани получены у этих пациентов в ходе проведения бариатрических операций. Оценивались степень инфильтрации жировой ткани макрофагами, их фенотип (провоспалительный – М1 тип, или противовоспалительный – М2 тип) и размеры адипоцитов.

В результате выявлены существенные различия иммунофенотипа резидентных макрофагов жировой ткани и пролиферации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) у больных СД 2 и без СД 2. Так, в жировых депо у больных СД 2 выявлены нарушения дифференцировки, пролифе-

Таблица 1. Сравнение клинико-лабораторного и гормонального профиля больных с ожирением с СД 2 и без СД 2
Table 1. Comparison of clinical, laboratory, and hormonal profiles of obese patients with and without type 2 diabetes mellitus (DM 2)

	Больные с ожирением		p (U-test)
	без СД 2	с СД 2	
ИМТ (кг/м ²)	43,2 [40,3; 46,5]	42,3 [39,1; 48,3]	0,826
Длительность ожирения, годы	18 [15; 25]	20 [15; 27]	0,12
Площадь общей массы жира, %	47,5 [44; 49,1]	45,3 [40,2; 48,4]	0,129
Площадь висцерального жира, уровень	160 [140; 181]	225 [190; 280]	<0,000001
ИР в ходе клэмп-теста (М-индекс, мг/кг×мин)	4,1 [3,1; 5,0]	1,5 [1,0; 2,2]	<0,000001
Базальная секреция инсулина, НОМА-В%	231,2 [154,1; 321,8]	119,2 [62,0; 164,9]	<0,000003
Стимулированная секреция инсулина (индекс инсулиногенности, мЕд/ммоль)	29,3 [17,0; 58,1]	14,8 [4,9; 28,4]	<0,0005
Стимулированная секреция глюкагона (площадь под кривой, пмоль/л×ч)	17,3 [15,1; 19,4]	25,2 [22,8; 30,1]	<0,000001
Стимулированная секреция ГПП-1 (площадь под кривой, пмоль/л×ч)	68,8 [51,4; 84,8]	22,3 [19,3; 25,8]	<0,000001

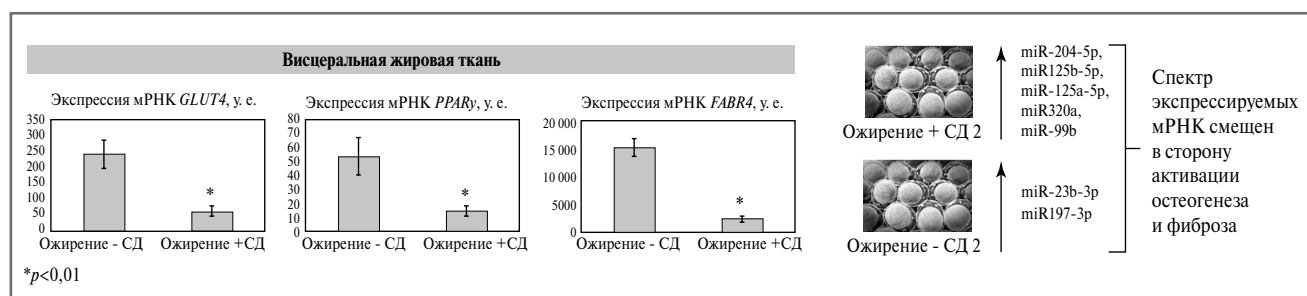


Рис. 1. Экспрессия генов-маркеров адипогенной дифференцировки в висцеральной жировой ткани пациентов с ожирением с СД 2 и без СД 2.

Fig. 1. Expression of adipogenic differentiation marker genes in visceral adipose tissue of obese patients with and without DM 2.

рации и самообновления МСК жировой ткани, что привело к формированию крупных (гипертрофированных) адипоцитов. Размеры адипоцитов у пациентов с СД 2 в 1,5–2 раза больше, чем у больных без СД 2. Кроме того, у лиц с СД 2 наблюдалась в 2 раза большая инфильтрация жировой ткани, особенно висцеральной, макрофагами типа М1 и М2 со смещением их соотношения в сторону провоспалительной популяции макрофагов М1 типа, что указывало на повышенный уровень воспаления обоих жировых депо у больных СД 2. Напротив, адипоциты жировых депо больных без СД 2 отличались в 1,5–2 раза меньшими размерами и большим количеством клеток (гиперплазия клеток) [14]. Аналогичные результаты получены зарубежными авторами из Китая, повторившими дизайн нашего исследования и подтвердившими, что гипертрофия висцеральных адипоцитов у пациентов с ожирением сопряжена с выраженной ИР, сниженной секрецией инсулина и развитием СД 2 [15].

Таким образом, гипертрофия адипоцитов сопровождается инфильтрацией жировой ткани провоспалительными макрофагами, что способствует развитию ИР и последующих нарушений углеводного обмена.

Гены адипогенной дифференцировки у лиц с ожирением

Образцы висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением с СД 2 и без СД 2 исследованы в отношении

экспрессии генов адипогенной дифференцировки (мРНК *GLUT4*, *PPARγ* и *FABP4*). Обнаружено значимое снижение экспрессии этих генов у лиц с СД 2 (рис. 1). Кроме того, в ходе изучения полногеномных профилей экспрессии мРНК и микроРНК обнаружены 7 дифференциально экспрессирующихся микроРНК с уровнем значимости <0,1 после поправки на множественность сравнений. Пять из них имели повышенный уровень экспрессии в группе пациентов с СД 2: miR-204-5p, miR125b-5p, miR-125a-5p, miR320a, miR-99b, а 2 имели повышенный уровень экспрессии в группе пациентов без СД 2: miR-23b-3p и miR197-3p. Эти 7 микроРНК нацелены на 2 группы генов: матриксные металлопротеиназы и гены сигнального пути трансформирующего фактора роста β (см. рис. 1). Полученные данные свидетельствуют, что у больных СД 2 в большей степени активированы гены, регулирующие не адипогенную, но остеогенную дифференцировку жировой ткани [16]. В настоящее время наличие антагонистических взаимоотношений между процессами адипогенной и остеогенной дифференцировки является достаточно известным фактом [17]. Таким образом, можно предположить, что риск развития СД 2 у лиц с ожирением выше в том случае, если имеется смещение дифференцировки МСК жировых клеток в остеогенном направлении, что препятствует адипогенной дифференцировке и тем самым способствует развитию инсулиновой резистентности.

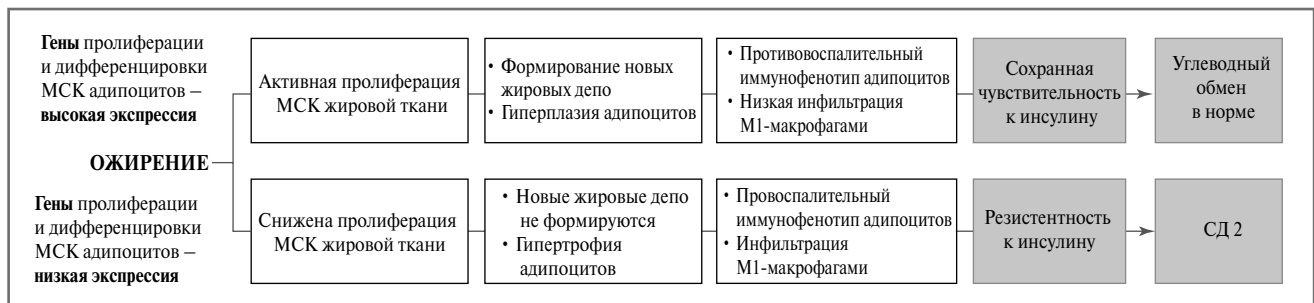


Рис. 2. Взаимодействие генетических, клеточных и гормональных факторов у лиц с ожирением, приводящее и не приводящее к развитию СД 2 [14].

Fig. 2. Interaction of genetic, cellular, and hormonal factors in obese individuals with and without DM 2 [14].

Взаимодействие «диабетогенных» гормональных, клеточных и генетических факторов при ожирении

Подводя итог проведенным исследованиям, можно констатировать, что риски развития СД 2 у лиц с ожирением определяются взаимодействием генетических, клеточных и гормональных факторов. Ключевым звеном риска диабетогенных изменений является активность генов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку МСК адипоцитов: СД 2 развивается у тех людей, у которых нарушены пролиферация и адипогенная дифференцировка стволовых клеток. У таких пациентов формируется дефицит жировых депо, и в условиях продолжающегося поступления килокалорий происходит гипертрофия (увеличение в размерах) и перерастягивание старых адипоцитов, что активизирует инфильтрацию жировой ткани провоспалительными макрофагами. Развивается субклиническое воспаление с последующим снижением чувствительности ткани к инсулину и развитием СД 2.

Напротив, у людей с ожирением и сохранной генетической регуляцией адипогенной дифференцировки стволовых клеток жировой ткани происходит обновление жировых депо за счет гиперплазии (увеличения количества) адипоцитов, что сопровождается лишь незначительной воспалительной инфильтрацией макрофагами, при этом сохраняются резервы секреции гормонов (инсулина, ГПП-1), позволяющих преодолеть диабетогенное воздействие избыточной жировой массы.

Оба «сценария» последовательности событий у лиц с ожирением, приводящим к развитию СД 2, и ожирением без развития углеводных нарушений, основанных на генетической предрасположенности, перестройки клеточных и гормональных факторов, отражены на рис. 2.

Перспективы дальнейших исследований в области биологии жировой ткани

Хорошо известно, что снижение массы тела у лиц с ожирением приводит к улучшению метаболических показателей. Наиболее эффективны в этом плане бариатрические вмешательства, которые приводят к снижению массы подкожной и висцеральной жировой ткани до 20–30% и ремиссии СД 2 [18]. Остается ряд вопросов: обратимы ли патологические изменения функции МСК жировой ткани пациентов с ожирением и СД 2 на фоне снижения массы

тела и ремиссии СД 2 после бариатрических операций? Восстанавливается ли их пролиферативный и адипогенный потенциал? Снижается ли инфильтрация жировой ткани провоспалительными макрофагами? Как изменяется экспрессия генов, регулирующих биологию жировой ткани? К сожалению, количество клинических исследований, посвященных этому вопросу, пока крайне ограничено.

Впереди предстоит серия клинических и экспериментальных работ коллективов Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в рамках гранта РНФ 2022–2024 гг., которая позволит найти ответ на эти вопросы. Если гипотеза о ключевой роли МСК жировой ткани в предрасположенности к развитию СД 2 правильна, то обратимость патологии прогениторных клеток будет представлять новую мишень для терапии метаболических нарушений при ожирении.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.В. Шестакова – концепция работы, написание текста; Е.А. Шестакова – концепция работы, написание текста; И.А. Скляник – редактирование текста; Ю.С. Стафеев – редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors' contribution. The authors declare their authorship to meet the ICMJE criteria. Marina V. Shestakova — study concept, text writing; Ekaterina A. Shestakova — study concept, text writing; Igor A. Sklyanik — text editing; Iurii S. Stafeev — text editing. All authors contributed substantially to the study and preparation of the paper and read and approved the final version before publication.

Источник финансирования. Реализация проекта осуществляется в рамках гранта Российского научного фонда (РНФ) №22-15-00365.

Funding source. The project is implemented within the Russian Science Foundation (RSF) Grant No. 22-15-00365.

Список сокращений

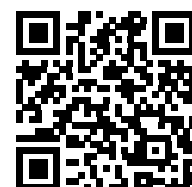
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
МСК – мезенхимальные стволовые клетки

СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity. Available at: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>. Accessed: 07.05.2022.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. 2021.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the russian federation: Clinical and statistical analysis according to the federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellit*. 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2004116-17
- 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;6:123-30 [Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2018;236:123-30 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
- Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник/Росстат. М., 2021. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. Ссылка активна на 01.06.2022 [Health care in Russia. 2021. Statistical collection / Rosstat. Moscow, 2021. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. Accessed: 06/01/2022 (in Russian)].
- Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):4-11 [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12286
- Schnurr TM, Jakupović H, Carrasquilla GD, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia*. 2020;63(7):1324-32. DOI:10.1007/s00125-020-05140-5
- Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa004. DOI:10.1210/edrv/bnaa004
- Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Реброва О.Ю., и др. Сравнение анамнестических характеристик, особенностей образа жизни и сопутствующих заболеваний у пациентов с ожирением при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(4):332-9 [Shestakova EA, Yashkov YI, Rebrova OY, et al. Obesity with and without type 2 diabetes: are there differences in obesity history, lifestyle factors or concomitant pathology? *Ozhirenie i metabolizm*. 2020;17(4):332-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12701
- Шестакова Е.А., Скляник И.А., Паневина А.С., Шестакова М.В. С чем связано отсутствие нарушений углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения – с низкой инсулинорезистентностью или сохранной секрецией инсулина? *Вестник РАМН*. 2018;73(5):344-53 [Shestakova EA, Sklyanik IA, Panevina AS, et al. Is absence of carbohydrate metabolism disorders in patients with prolonged history of obesity due to low insulin resistance or preserved insulin secretion? *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2018;73(5):344-53 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1027
- Kieffer TJ, Francis Habener J. The Glucagon-Like Peptides. *Endocr Rev*. 1999;20(6):876-913. DOI:10.1210/edrv.20.6.0385
- Scott RV, Bloom S. Problem or solution: The strange story of glucagon. *Peptides*. 2018;10036-41. DOI:10.1016/j.peptides.2017.11.013
- Stafeev I, Podkuychenko N, Michurina S, et al. Low proliferative potential of adipose-derived stromal cells associates with hypertrophy and inflammation in subcutaneous and omental adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2019;33(2):148-59. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2018.10.011
- Liu F, He J, Liu B, et al. Association of Omental Adipocyte Hypertrophy and Fibrosis with Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Obesity*. 2021;29(6):976-84. DOI:10.1002/oby.23155
- Brovkina O, Nikitin A, Khodyrev D, et al. Role of MicroRNAs in the Regulation of Subcutaneous White Adipose Tissue in Individuals With Obesity and Without Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10840. DOI:10.3389/fendo.2019.00840
- Chen Q, Shou P, Zheng C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? *Cell Death Differ*. 2016;23(7):1128-39. DOI:10.1038/cdd.2015.168
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-34. DOI:10.1111/joim.12012

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2022



OMNIDOCTOR.RU