

УДК 616-008.9-056.257-073.7-074

**ИНДЕКС ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРА У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ:
КЛИНИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ****М.Р. Микитюк^{1,2}, О.О. Хижняк²,**¹Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины,²ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского» НАМН Украины», г. Харьков*Микитюк Мирослава Ростиславовна – e-mail: myroslavamk@mail.ru*

Показано, что индекс висцерального жира (ИВЖ) у больных акромегалией (n=88) коррелирует с уровнем соматотропного гормона гипофиза (СТГ) ($r_s=0,31$, $p=0,005$) и клинически экспрессируется снижением чувствительности тканей к инсулин-опосредованному усвоению глюкозы, ухудшением постпрандиального усвоения глюкозы, повышением резистентности к инсулину на фоне неадекватной продукции инсулина, гиперлептинемией, повышением атерогенного потенциала плазмы. Больные акромегалией с высоким ИВЖ имеют более высокий кардиоваскулярный риск по сравнению с нормальным ИВЖ. Предиктором увеличения ИВЖ у больных акромегалией является уровень СТГ ($t=4,55$, $p=0,00001$) и глюкозы натощак ($t=7,57$, $p=0,00001$) в крови.

Ключевые слова: акромегалия, соматотропный гормон гипофиза, висцеральная жировая ткань, индекс висцерального жира.

Shows that the of visceral adiposity index (VAI) in patients with acromegaly (n=88) correlates with the level of growth hormone (GH) ($r_s=0,31$, $p=0,005$) and clinically expressed decreased the sensitivity of tissues to insulin-glucose absorption, postprandial decrease in glucose disposition, increasing insulin resistance, inadequate production of insulin, high level of leptin, increased atherogenic potential of plasma. Patients with acromegaly with high AVI have higher cardiovascular risk compared to normal AVI. Predictors of increased AVI in patients with acromegaly is the level of GH ($t=4,55$, $p=0,00001$) and fasting glucose ($t=7,57$, $p=0,00001$).

Key words: acromegaly, growth hormone, visceral adiposity tissue, visceral adiposity index.

Висследованиях показано, что в общей популяции риск кардиоваскулярных и метаболических осложнений определяет не масса жировой ткани в организме человека, а особенности ее распределения [1]. Показано, что висцеральная жировая ткань (ВЖТ) обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией, продуцируя ряд биологически активных веществ, регулирующих метаболические процессы и иммунные реакции, участвующих в воспалении, в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности, патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) [2, 3].

Несмотря на внедрение в клиническую практику современных методов количественной оценки массы ВЖТ в

организме человека (компьютерная и магнитно-резонансная томографии) антропометрический метод не утратил своего научного и практического значения. Антропометрический метод базируется на определении суррогатных индексов висцерального ожирения – индекса массы тела (ИМТ), индекса обхвата талии/обхвата бедер (ИОТ/ОБ), индекса висцерального жира (ИВЖ) и индекса обхвата талии/рост (ИОТ/Р) [4]. ИВЖ – маркер дисфункции ВЖТ, независимо коррелирующий со всеми компонентами метаболического синдрома и риском кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений в общей популяции и обладающий большей информативностью для прогнозирования сахарного диабета, чем отдельные

компоненты метаболического синдрома (МС) [5, 6]. Показано, что у больных гепатитом С генотип 1 и НЖБП ИВЖ ассоциируются с активностью воспалительно-некротических процессов и выраженностью фиброза и стеатоза [7, 8]. У женщин с поликистозом яичников ИВЖ позволяет оценить риск сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированный с олигоменореей [9].

Акромегалия в этом контексте интересна тем, что, с одной стороны, соматотропный гормон гипофиза (СТГ) стимулирует липолиз и способствует формированию инсулинорезистентности, с другой стороны, инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИРФ-1) проявляет антилиполитическую активность и повышает чувствительность тканей к инсулину [10]. Избыточный липолиз и выраженная инсулинорезистентность на фоне гиперсоматотропинемии приводят к накоплению в кровотоке пула свободных жирных кислот, обладающих токсическим потенциалом на органы мишени (феномен липотоксичности) [11]. У больных акромегалией активация липолиза приводит также к уменьшению массы общей жировой ткани. Наша гипотеза базируется на том, что клиническим отражением феномена липотоксичности у больных акромегалией может выступать ИВЖ. Отмечено, что у больных акромегалией частота высокого ИВЖ в два раза выше, чем в общей популяции (45,8% и 22,78%, соответственно) [12].

Цель исследования: изучить связь ИВЖ с клиническими, гормонально-биохимическими показателями у больных акромегалией.

Материалы и методы

Обследовано 88 больных акромегалией (30 мужчин и 58 женщин) в возрасте от 17 до 75 лет ($48,27 \pm 12,14$) лет и длительностью заболевания $144,02 \pm 100,3$ мес. Диагноз акромегалии устанавливали на основании рекомендаций международного консенсуса 2009 года [13]. Акромегалию *de novo* диагностировали у 35 больных (39,8%).

По данным анамнеза заболевания определяли возраст на момент манифестации заболевания (годы) (возрастманифест.), длительность донозологического периода (ДДП) (мес.) и общую длительность заболевания (ДЗ) (мес.).

Антропометрическое исследование включало определение роста (см), массы тела (кг), обхвата талии (ОТ) (см), обхвата бедер (ОБ) (см). Рассчитывали ИМТ, ИОТ/ОБ и ИОТ/рост. Наличие и степень выраженности ожирения оценивали по ИМТ [14]. Процентное содержание жира (Fat,%) определяли с помощью электронного биоимпедансного анализатора Omron BF-306 (Япония).

Метаболический синдром (МС) диагностировали по критериям IDF [15].

Глюкозу крови натощак (ГлюО) определяли на анализаторе «Biosen С» глюкозооксидазным методом. Нарушения углеводного обмена диагностировали согласно рекомендациям ВОЗ (1999) [16]. При проведении орального теста толерантности к глюкозе (ОТТГ) после установки катетера отбор проб венозной крови для определения уровня Глю осуществляли каждые 30 мин на протяжении двух часов после стандартной нагрузки 75 г глюкозы. Суммарную площадь под кривой уровня глюкозы в крови (АусГлюОТТГ) (ммоль/л/мин), полученной в ОТТГ, рассчитывали методом трапеций [17].

Оценивали чувствительность тканей к инсулин-опосредованному усвоению глюкозы по индексу HOMA2-

%S, напряжение секреторной активности β -клеток поджелудочной железы – по индексу HOMA2-%B, степень выраженности резистентности к инсулину – по индексу HOMA2-IR, которые рассчитывали с помощью сертифицированной программы для свободного пользования «HOMA Calculator» v2.2 [18].

Исследование уровня общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) проводили ферментативным методом на аппарате «Флюорат-02-АБЛФ-Т» с помощью коммерческих наборов реактивов «ДИАЛИПОН ДС» (Россия). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и коэффициент атерогенности (КА) определяли расчетным методом по формулам Фридвальда [19].

Определение уровней аполипопротеинов А1 (АпоА1) и В (АпоВ) в крови проводили иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом модуле автоматического анализатора Cobas 6000 («Roche Diagnostics», Швейцария).

Уровень СТГ, концентрацию ИРФ-1 и лептина в крови определяли в пробах венозной крови, полученных натощак, иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100 с помощью коммерческих наборов реагентов фирмы «ELISA» (DRG Diagnostics, USA). Результаты исследования ИРФ-1 представлены в виде отношения полученной концентрации ИРФ-1 в крови к верхней границе референтного значения для пола и возраста больного (ИРФ-1_{ULN}).

ИВЖ рассчитывали по формулам, предложенным М.С. Amato и соавт. [5]

$$\text{ИВО (муж)} = \left(\frac{\text{ОТ}}{39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})} \right) \times \left(\frac{\text{ТГ}}{1,03} \right) \times \left(\frac{1,31}{\text{ХС} - \text{ЛПВП}} \right)$$

$$\text{ИВО (жен)} = \left(\frac{\text{ОТ}}{36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})} \right) \times \left(\frac{\text{ТГ}}{0,81} \right) \times \left(\frac{1,52}{\text{ХС} - \text{ЛПВП}} \right)$$

Нормальными значениями ИВО считали в возрастной группе до 30 лет <2,52, от 31 до 42 лет <2,23, от 43 до 52 лет <1,92, от 53 до 66 лет <1,93 и более 67 лет <2,00 [12].

Объем гипофиза (Vгипофиз) (мм³) рассчитывали по формуле Di-Chiro-Nelson [20].

Общий 10-летний сердечно-сосудистый риск рассчитывали с помощью калькулятора для свободного пользования General CVD Risk Prediction [21].

Группы сравнения, репрезентативную по полу и возрасту, составили здоровые пациенты (n=20).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statgraphics Plus for Windows 3.0 (Manugistic Inc. USA). Проводили проверку распределения количественных признаков на соответствие закону Гаусса. Для сравнения количественных переменных независимых выборок использовали дисперсионный анализ (непараметрический критерий Краскела-Уоллиса). Для сравнения частот качественных переменных применяли критерий «хи-квадрат» (χ^2). Связь между количественными переменными устанавливали с помощью корреляционного анализа по Спирмену (r_s). Для выявления связи между ИВЖ и анализируемыми показателями использовали множественный регрессионный анализ. Оценку риска сердечно-сосудистых осложнений и МС проводили путем подсчета отношения шансов (OR). Проверку нулевых гипотез проводили с использованием критериев Н и χ^2 при

уровне значимости $p \leq 0,05$. Полученные результаты представлены в виде $M \pm SD$; Me, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, R_2 – коэффициент детерминации.

Результаты и их обсуждение

Результаты анализа антропометрических, гормональных и биохимических показателей у больных акромегалией представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.

Клиническая и биохимическая характеристика больных акромегалией, ($M \pm SD$) (Me)

Показатель	Группа сравнения (n=20)	Больные акромегалией (n=88)	p
ИМТ, кг/м ²	25,68 ± 3,88 (25,76)	30,45 ± 5,08 (29,47)	0,0001
ОТ, см	86,32 ± 9,52 (89,00)	96,15 ± 11,80 (97,00)	0,001
ИОТ/ОБ, у.е.	0,88 ± 0,09 (0,85)	0,91 ± 0,08 (0,90)	0,11
ИОТ/рост, у.е.	0,52 ± 0,06 (0,51)	0,57 ± 0,08 (0,57)	0,01
ИВЖ, у.е.	1,26 ± 1,10 (0,95)	2,09 ± 1,20 (1,90)	0,0008
Fat, %	32,47 ± 8,22 (32,40)	29,84 ± 8,72 (30,80)	0,25
СТГ, нг/мл	0,90 ± 1,44 (0,45)	34,80 ± 83,61 (18,40)	0,00001
ИРФ-1, нг/мл	269,33 ± 79,88 (280,00)	592,21 ± 381,62 (521,00)	0,02
ГлюО, ммоль/л	4,64 ± 1,06 (4,83)	6,42 ± 2,63 (5,60)	0,0006
ИРИ, мкЕд/мл	11,38 ± 6,05 (11,00)	20,97 ± 14,54 (17,60)	0,0001
АусГлюОТТГ	743,70 ± 85,11 (733,65)	852,43 ± 238,45 (827,40)	0,037
НОМА2_S%, у.е.	90,39 ± 55,61 (71,90)	50,89 ± 34,77 (44,25)	0,00007
НОМА2_V%, у.е.	134,38 ± 64,21 (138,15)	141,40 ± 84,37 (128,65)	0,97
НОМА2_IR, у.е.	1,44 ± 0,76 (1,40)	2,55 ± 1,21 (2,30)	0,00004
Лептин, нг/мл	9,98 ± 6,71 (8,80)	12,08 ± 11,79 (7,65)	0,88
ХС, ммоль/л	4,90 ± 1,09 (4,70)	5,65 ± 1,32 (5,40)	0,0006
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,46 ± 0,36 (1,45)	1,33 ± 0,32 (1,34)	0,02
ТГ, ммоль/л	1,26 ± 0,61 (1,11)	1,53 ± 0,61 (1,40)	0,007

Как следует из таблицы 1, у больных акромегалией выявлены значимо большие ИМТ, ОТ, ИОТ/рост и ИВЖ, снижение чувствительности тканей к инсулиноопосредованному усвоению глюкозы, повышение уровня ИРИ в крови и резистентности к инсулину по отношению к группе сравнения.

Учитывая значение ИВЖ, все обследованные больные были разделены на две группы: с нормальным ИВЖ (55,7%) (группа 1) и высоким ИВЖ (44,3%) (группа 2). Результаты анализа клинических и гормонально-биохимических показателей в выделенных группах представлены в таблице 2.

Количество больных с акромегалией de novo в исследуемых группах было сопоставимым (n=21 и n=14 соответственно) ($\chi^2=0,44$, $p=0,51$). Анализ полового состава выявил доминирование женщин в группе 2 по сравнению с группой 1 (55,1% и 79,5% соответственно) ($\chi^2=5,75$, $p=0,02$). В группе 1 нарушения углеводного обмена имели место у 19 из 49 (38,8%) больных, в т. ч. у 4 – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), в группе 2 – у 21 из 39 (53,8%), в т. ч. у 3 – НТГ ($\chi^2=2,24$, $p=0,13$).

Выявлено, что в группе 2 10-летний общий кардиоваскулярный риск и риск МС по критериям IDF в 1,6 и 1,4 раза, соответственно, выше, чем в группе 1 (OR 1,56, OR 1,42).

Как следует из таблицы 2, для больных акромегалией группы 2 присущи высокая гормональная активность аде-

номы гипопфиза, более выраженное снижение способности к инсулиноопосредованному захвату глюкозы, компенсаторное повышение резистентности к инсулину и секреции инсулина, ухудшение постпрандиального усвоения глюкозы, повышение атерогенного потенциала плазмы, гиперлептинемия и значимо более высокий кардиоваскулярный риск.

ТАБЛИЦА 2.

Клинико-биохимическая характеристика больных исследуемых групп ($M \pm SD$) (Me)

Показатель	Группа 1 (n=49)	Группа 2 (n=39)	p
Возраст, годы	45,30 ± 12,90 (44,00)	49,93 ± 10,20 (52,00)	0,09
Возрастманифест., годы	38,64 ± 11,19 (39,00)	42,94 ± 11,18 (43,50)	0,06
ДДП, мес.	47,91 ± 61,08 (24,00)	65,34 ± 76,78 (30,00)	0,43
ДЗ, мес.	131,39 ± 100,57 (108,00)	150,97 ± 108,87 (126,00)	0,47
Vгипофиз, мм ³	7825,05 ± 10735,70 -3875,81	6198,64 ± 4951,26 -4521,6	0,60
ИМТ, кг/м ²	29,73 ± 5,74 (28,78)	31,56 ± 4,67 (30,45)	0,08
ОТ, см	94,70 ± 12,13 (96,00)	98,91 ± 10,44 (97,00)	0,14
ИОТ/ОБ, у.е.	0,91 ± 0,08 (0,92)	0,90 ± 0,06 (0,89)	0,50
ИОТ/Рост, у.е.	0,55 ± 0,08 (0,56)	0,59 ± 0,07 (0,59)	0,048
Fat, %	25,84 ± 7,79 (24,85)	34,08 ± 7,78 (35,70)	0,003
ИВЖ, у.е.	1,24 ± 0,45 (1,14)	3,22 ± 0,90 (3,04)	0,00001
САД, мм рт.ст.	142,50 ± 22,75 (150,00)	144,15 ± 21,77 (150,00)	0,64
ДАД, мм рт.ст.	87,19 ± 14,14 (90,00)	86,43 ± 10,97 (90,00)	0,92
СТГ, нг/мл	21,68 ± 18,05 (11,45)	33,62 ± 30,19 (22,60)	0,03
ИРФ-1, нг/мл	625,12 ± 351,89 (571,80)	553,45 ± 368,18 (489,50)	0,32
ИРФ-1ULN	2,35 ± 1,36 (2,20)	2,19 ± 1,39 (1,85)	0,52
Лептин, нг/мл	8,81 ± 8,37 (6,00)	16,62 ± 14,81 (9,50)	0,05
ГлюО, ммоль/л	6,35 ± 2,61 (5,24)	7,68 ± 2,88 (6,66)	0,006
HbA1c, %	5,93 ± 1,68 (5,36)	6,76 ± 2,01 (6,07)	0,01
ИРИ, мкЕд/мл	18,02 ± 8,83 (17,10)	22,36 ± 11,23 (20,40)	0,08
АусГлюОТТГ, ммоль/л/мин	836,11 ± 232,33 (796,80)	955,21 ± 238,76 (1014,90)	0,06
НОМА2_S%	52,49 ± 27,01 (44,50)	47,25 ± 46,80 (36,20)	0,06
НОМА2_V%	153,26 ± 100,43 (131,40)	132,26 ± 85,03 (121,50)	0,33
НОМА2_IR	2,37 ± 1,12 (2,20)	2,99 ± 1,39 (2,80)	0,05
ХС, ммоль/л	5,09 ± 0,77 (5,19)	6,01 ± 1,28 (5,67)	0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,46 ± 0,32 (1,40)	1,22 ± 0,24 (1,21)	0,002
ТГ, ммоль/л	1,11 ± 0,34 (1,10)	2,06 ± 0,52 (1,98)	0,00001
ТГ/ХС-ЛПВП, у.е.	0,81 ± 0,31 (0,72)	1,74 ± 0,51 (1,62)	0,00001
АпоА1, г/л	1,53 ± 0,34 (1,47)	1,40 ± 0,29 (1,46)	0,23
АпоВ, г/л	0,88 ± 0,18 (0,92)	1,14 ± 0,23 (1,14)	0,00004
АпоА1/АпоВ, у.е.	1,77 ± 0,39 (1,72)	1,28 ± 0,37 (1,34)	0,00002

На следующем этапе исследования проводили анализ корреляций ИВЖ с исследуемыми клиническими и гормонально-биохимическими показателями. Выявлено, что у больных акромегалией ИВЖ положительно коррелирует с Vгипофиз ($r_s=0,39$, $p=0,014$), ИМТ ($r_s=0,29$, $p=0,004$), ОТ ($r_s=0,26$, $p=0,01$), ИОТ/рост ($r_s=0,24$, $p=0,02$), уровнем СТГ ($r_s=0,31$, $p=0,005$), ГлюО ($r_s=0,36$, $p=0,001$), HbA1c ($r_s=0,28$, $p=0,02$), ИРИ ($r_s=0,29$, $p=0,01$), ХС ($r_s=0,35$, $p=0,0006$), ТГ ($r_s=0,90$, $p=0,00001$), АпоВ ($r_s=0,44$, $p=0,0006$), отношением ТГ/ХС-ЛПВП ($r_s=0,94$, $p=0,00001$), АусГлю ($r_s=0,27$, $p=0,057$), индексом НОМА2_IR ($r_s=0,32$, $p=0,008$) и отрицательно с индексом НОМА2_S% ($r_s=-0,29$, $p=0,015$), уровнем ХС-ЛПВП



($r_s = -0,56$, $p = 0,0001$), АпоА1 ($r_s = -0,28$, $p = 0,025$) и отношением АпоА1/АпоВ ($r_s = -0,58$, $p = 0,00001$).

У больных акромегалией ИВЖ не коррелировал с возрастом больного на момент манифестации заболевания и обследования ($r_s = 0,05$, $p = 0,65$ и $r_s = 0,06$, $p = 0,62$ соответственно), ДДП и ДЗ ($r_s = 0,04$, $p = 0,71$ и $r_s = -0,01$, $p = 0,92$ соответственно), ИОТ/ОБ ($r_s = 0,05$, $p = 0,64$), концентрацией ИРФ-1 ($r_s = 0,14$, $p = 0,23$), лептина ($r_s = 0,20$, $p = 0,15$) в крови, индексом НОМА2_V% ($r_s = -0,22$, $p = 0,85$), Fat,% ($r_s = 0,18$, $p = 0,17$), уровнем САД ($r_s = -0,07$, $p = 0,55$) и ДАД ($r_s = -0,07$, $p = 0,52$).

Как показали результаты корреляционного анализа в общей выборке больных акромегалией, наиболее сильная корреляция ИВЖ отмечена с ТГ/ХС-ЛПВП ($r_s = 0,94$, $p = 0,00001$). Выявлено, что сила связи ИВЖ с ТГ/ХС-ЛПВП не зависела от пола и была сопоставима у мужчин и у женщин ($r_s = 0,97$, $p = 0,00001$ и $r_s = 0,96$, $p = 0,00001$ соответственно).

Как следует из таблицы 1, значимо большие значения ИМТ у больных акромегалией по отношению к группе сравнения не связаны с увеличением общей массы жировой ткани. ИМТ у больных акромегалией в большей степени отражает ретенцию воды, увеличение массы костной и мышечной тканей, чем массы жировой ткани [22]. P.U. Freda и соавт. указывают на уменьшение висцерального и подкожного жира и увеличение количества межмышечного жира у больных активной акромегалией по сравнению со здоровыми пациентами [11]. Показано также уменьшение массы жировой ткани у больных активной акромегалией по сравнению с больными в ремиссии [23]. Следовательно, такие особенности строения тела больных акромегалией могут существенно лимитировать использование ИВЖ (ИМТ входит в формулу для его расчета) при этой патологии [20].

Учитывая выявленную сильную корреляционную связь ИВЖ с ТГ/ХС-ЛПВП можно предположить, что ТГ/ХС-ЛПВП может служить более адекватным критерием оценки дисфункции ВЖТ у больных акромегалией. Это предположение подтверждает выявленная нами у больных в общей выборке положительная корреляция ТГ/ХС-ЛПВП с уровнем СТГ в крови ($r_s = 0,38$, $p = 0,0001$). Ранее ТГ/ХС-ЛПВП было предложено использовать для идентификации кардиометаболического риска в общей популяции [24].

Для оценки влияния исследуемых клинических и гормонально-биохимических показателей на ИВЖ у больных акромегалией проводили пошаговый мультифакторный регрессионный анализ, где зависимой переменной был ИВЖ, независимыми – возраст, уровень СТГ в крови, ИРФ-1_{ULN}, ГлюО и ИРИ. Полученная в результате анализа модель обуславливает 79,01% вариативности ИВЖ ($R_2 = 79,01\%$, $p = 0,00001$). Результаты анализа показали, что предикторами увеличения ИВЖ у больных акромегалией есть уровень СТГ ($t = 4,55$, $p = 0,00001$) и ГлюО ($t = 7,57$, $p = 0,00001$) в крови.

Заключение

Таким образом, ИВЖ у больных акромегалией коррелирует с гормональной активностью аденомы гипофиза и клинически проявляется снижением чувствительности тканей к инсулин-опосредованному усвоению глюкозы, ухудшением постпрандиального усвоения глюкозы, повышением резистентности к инсулину на фоне неадекватной

продукции инсулина, гиперлептинемией, повышением атерогенного потенциала плазмы. У больных акромегалией с высоким ИВЖ 10-летний общий кардиоваскулярный риск и риск МС (по критериям IDF) в 1,6 и 1,4 раза, соответственно, выше, чем в группе с нормальным ИВЖ. Эквивалентом ИВЖ для оценки выраженности висцерального ожирения и дисфункции ВЖТ у больных акромегалией может служить также и соотношение ТГ/ХС-ЛПВП.



ЛИТЕРАТУРА

1. Britton K.A., Massaro J.M., Murabito J.M., Kreger B.E., Hoffmann U., Fox C.S. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. № 62 (10). P. 921-925.
2. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation and insulin resistance. *Gastroenterology.* 2007. № 132. P. 2169-2180.
3. Despres J.P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006. № 444. P. 881-887.
4. Melmer A., Lamina C., Tschoner A., Röss C., Kaser S., Laimer M., Sandhofer A., Paulweber B., Ebenbichler C.F. Body adiposity index and other indexes of body composition in the SAPHIR study: association with cardiovascular risk factors. *Obesity (Silver Spring).* 2013. № 21 (4). P. 775-781.
5. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S., Midiri M., Galluzzo A.; For the AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index (VAI): A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010. № 33. P. 920-922.
6. Bozorgmanesh M., Hadaegh F., Azizi F. Predictive performance of the visceral adiposity index for a visceral adiposity-related risk: type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2011. № 10. P. 88.
7. Petta S., Amato M., Cabibi D., Camma` C., Di Marco V., Giordano C., Galluzzo A., Craxi A. Visceral adiposity index associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology.* 2011. № 52. P. 1543-1552.
8. Petta S., Amato M.C., Di Marco V., Camma` C., Pizzolanti G., Barcellona M.R., Cabibi D., Galluzzo A., Sinagra D., Giordano C., Craxi A. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. № 35. P. 238-247.
9. Amato M.C., Verghi M., Galluzzo A., Giordano C. The oligomenorrhic phenotypes of polycystic ovary syndrome are characterized by a high visceral adiposity index: a likely condition of cardio-metabolic risk. *Hum. Reprod.* 2011. № 26. P. 1486-1494.
10. Moller N., Jorgensen J.O.L. Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. *Endocr. Rev.* 30 (2). P. 152-177.
11. Freda P.U., Shen W., Heymsfield S.B., Reyes-Vidal C.M., Geer E.B., Bruce J.N., Gallagher D. Lower visceral and subcutaneous but higher intermuscular adipose tissue depots in patients with growth hormone and insulin-like growth factor I excess due to acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. № 93. P. 2334-2343.
12. Amato M.C., Giordano C., Pitrone M., Galluzzo A. A Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis.* 2011. № 10. P. 183.
13. Melmed S., Colao A., Barkan A., Molitch M., Grossman A.B., Kleinberg D., Clemmons D., Chanson P., Laws E., Schlechte J., Vance M.L., Ho K., Giustina A.; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. № 94 (5). P. 1509-1517.
14. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic [Text]: Technical report series no. 894. Geneva: WHO, 2000. 23 p.
15. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet.* 2005. № 366 (9491). P. 1059-1062.
16. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO Consultation 1999.
17. Seltzer M., Allen W., Herron A., Brenna M. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1967. № 46. P. 323-330.
18. www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php.
19. Климов А.Н., Никульчева Ю.Г. Обмен липидов и липопротеидов и их нарушения. СПб. 1999. 505 с.



Klimov A.N., Nikul'cheva Yu.G. Obmen lipidov i lipoproteidov i ikh narushenij. Spb. 1999. 505 s.

20. Di Chiro G., Nelson K. B. The volume of the cella turcica. Amer. J. Radiol. 1962. № 87. P. 989-1008.

21. <http://www.framinghamheartstudy.org/>

22. O'Sullivan A.J., Kelly J.J., Hoffman D.M., Freund J., Ho K.K. Body composition and energy expenditure in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. № 78. P. 381-386.

23. Sucunza N., Barahona M.J., Resmini E., Fernandez-Real J.M., Farrerons J., Luch P., Puig T., Wagner A.M., Ricart W., Webb S.M. Gender dimorphism in body composition abnormalities in acromegaly: males are more affected than females. Eur. J. Endocrinol. 2008. № 159. P. 773-779.

24. Salazar M.R., Carbajal H.A., Espeche W.G., Aizpurua M., Maciel P.M., Reaven G.M. Identification of Cardiometabolic Risk: Visceral Adiposity Index Versus Triglyceride/HDL Cholesterol Ratio. Am. J. Med. 2014. № 127 (2). P. 152-157.