



Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость

Романцова Т.И. • Островская Е.В.

Романцова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии¹
 ✉ 119991, г. Москва, ул. Трубцкая, 8/2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (499) 248 38 66.
 E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

Островская Елена Владимировна – аспирант кафедры эндокринологии¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубцкая, 8/2, Российская Федерация

Ожирение – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, тем не менее у ряда больных ожирением кардиометаболические осложнения отсутствуют. Для определения этой группы пациентов в 1982 г. был предложен термин «метаболически здоровое ожирение» (МЗО). В настоящее время стандартных дефиниций МЗО не существует, сведения о его распространенности крайне вариабельны. Механизмы, предопределяющие этот фенотип, остаются не ясными. Предположительно, сохранная чувствительность к инсулину, высокий уровень физической активности и генетические особенности лежат в основе отличий МЗО от метаболически нездорового ожирения. Медленно прогрессирующее воспаление жировой ткани выступает ключевым патогенетическим фактором метаболических заболеваний. По сравнению с метаболически нездоровым

ожирением фенотип МЗО характеризуется более благоприятным профилем воспаления в жировой ткани, меньшим объемом висцеральных депо, менее выраженной инфильтрацией макрофагами, меньшим размером адипоцитов. Остается открытым вопрос о стабильности фенотипа МЗО.

Целью настоящего обзора является обсуждение данных современной литературы, отражающих характеристику фенотипа МЗО, его дефиниции, распространенность и потенциально протективные факторы, предопределяющие метаболическое здоровье. Кроме того, обсуждается клиническая значимость выделения фенотипа МЗО.

Ключевые слова: метаболически здоровое ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, жировая ткань.

Ожирение – хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся широкой распространенностью, прогрессирующим ростом заболеваемости, высоким кардиометаболическим риском.

По данным на 2014 г., 2,1 млрд населения планеты имеют избыточную массу тела, в том числе 671 млн – ожирение. За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире возросла на 27,5% у взрослых и на 47,1% – у детей. В Российской Федерации

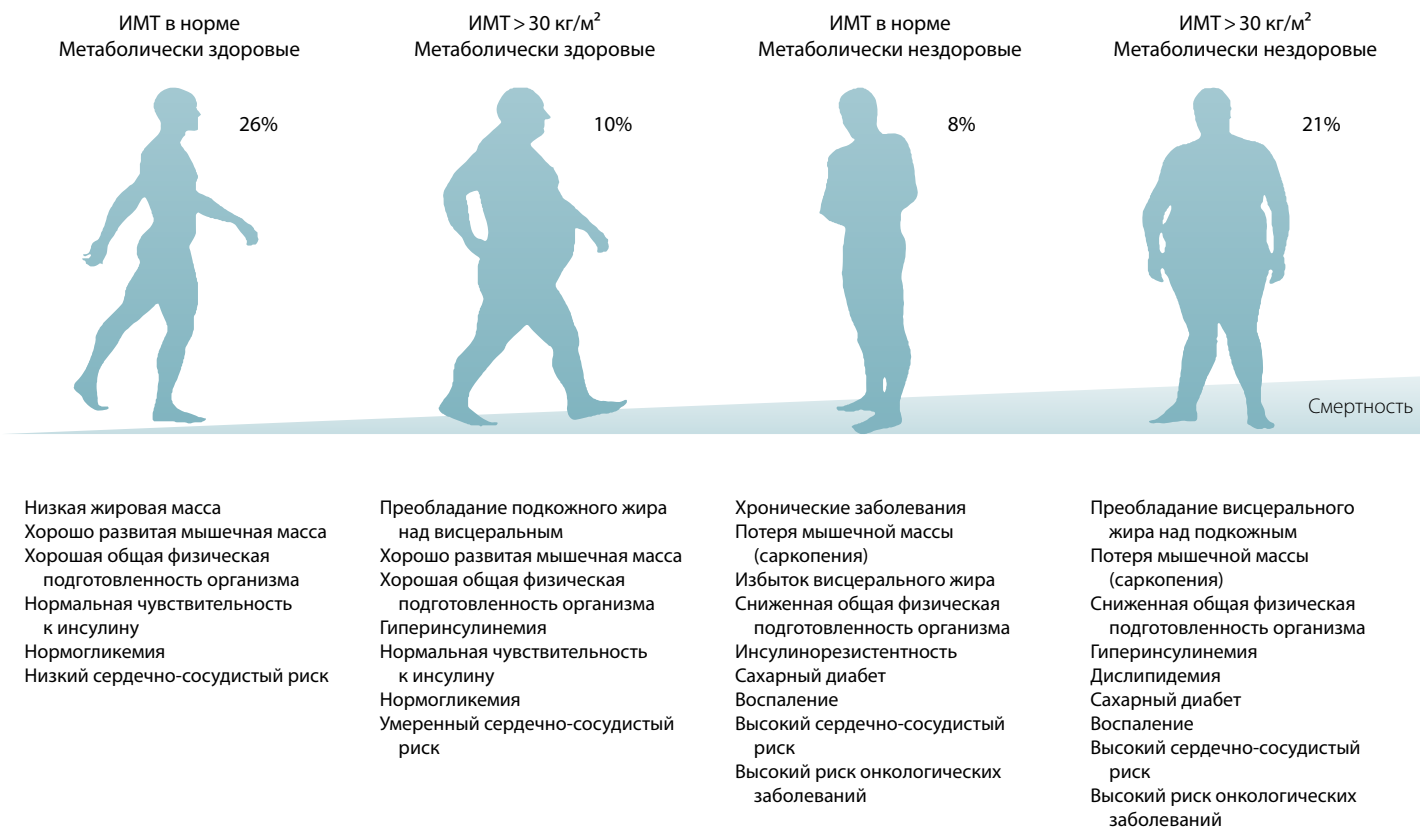


Рис. 1. Основные характеристики и распространенность различных фенотипов ожирения; ИМТ – индекс массы тела (адаптировано по [5])

распространенность избыточной массы тела составляет 59,2%, а непосредственно ожирения – 24,1%, в США – 67,4 и 33,3%, в Великобритании – 63,6 и 25,8% соответственно [1]. Ожирение как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета неизменно входит в состав критериев метаболического синдрома вне зависимости от вариантов его дефиниций. По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44% всех случаев сахарного диабета 2-го типа, до 23% случаев ишемической болезни сердца [2]. Патологической основой ожирения и ассоциированных с ним заболеваний является хроническое медленно прогрессирующее воспаление.

Тем не менее не у всех больных ожирением отмечаются выраженные метаболические нарушения: от 10 до 40% пациентов имеют сохраненные показатели углеводного обмена, липидного профиля, артериального давления. В то же время у 10–27% лиц с нормальной массой тела встречаются инсулинорезистентность и дислипидемия [3, 4, 5, 6].

В настоящее время у исследователей вызывает интерес особый фенотип заболевания,

получивший название «метаболически здоровое ожирение» (МЗО). В качестве синонимов используются термины «метаболически доброкачественное», «метаболически нормальное», «метаболически защищенное», «инсулинчувствительное», «неосложненное» ожирение, либо «ожирение без факторов сердечно-сосудистого риска» [7]. В группы сравнения традиционно включаются метаболически «нездоровые» больные ожирением, а также метаболически «нездоровые» пациенты с нормальной массой тела (рис. 1) [5].

Концепция МЗО впервые была сформулирована E. Sims в 1982 г. на основании результатов ранее проведенных эпидемиологических исследований, продемонстрировавших, что избыточная масса тела и ожирение не всегда ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [8, 9, 10]. В последние годы проводится подробная детализация этого фенотипа. Благодаря успехам в области генетики, внедрению новых технологий изучения жировой ткани установлен ряд механизмов, определяющих сохранность метаболического здоровья.

Основным камнем преткновения при идентификации протективных факторов

**Таблица 1.** Критерии метаболически здорового ожирения в разных исследованиях (адаптировано по [15])

Показатель	Автор					
	Aguilar-Salinas CA et al. [11]	Karelis AD et al. [12]	Meigs JB et al. [13]*	Meigs JB et al. [13]**	Wildman RP et al. [5]	NCEP ATP III [14]
АД, мм рт. ст.	САД < 140 и ДАД < 90 или отсутствие гипотензивной терапии	–	САД ≥ 130 и ДАД ≥ 85 или гипотензивная терапия	–	САД ≥ 130 и ДАД ≥ 85 или гипотензивная терапия	САД > 130 и ДАД > 85
ТГ, ммоль/л	–	≤ 1,7	≥ 1,7	–	≥ 1,7	≥ 1,7
ЛПВП, ммоль/л	≥ 1,04	≥ 1,3 и отсутствие гипопишемической терапии	≤ 1,04 у мужчин < 1,3 у женщин	–	< 1,04 у мужчин < 1,3 у женщин или гипопишемическая терапия	< 1,03 у мужчин < 1,29 у женщин
ЛПНП, ммоль/л	–	≤ 2,6 и отсутствие гипопишемической терапии	–	–	–	–
Общий холестерин, ммоль/л	–	≥ 5,2	–	–	–	–
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	< 7 и отсутствие сахароснижающей терапии	–	≥ 5,6 или сахароснижающая терапия	–	≥ 5,55 или сахароснижающая терапия	≥ 5,6
НОМА	–	≤ 1,95	–	Менее 75-й перцентили***	Более 90-й перцентили	–
Другое	–	–	ОТ > 102 см у мужчин > 88 см у женщин	–	СРБ > 90-й перцентили	ОТ > 102 см у мужчин > 88 см у женщин
Критерии	Все перечисленное	4 и более перечисленных выше показателей	Менее 3 перечисленных выше показателей	Все перечисленные выше показатели	Менее 2 перечисленных выше показателей	Менее 3 перечисленных выше показателей

NCEP ATP III (Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)) – Третий отчет Комиссии экспертов по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых в рамках Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, НОМА (Homeostasis Model Assessment) – модель оценки гомеостаза, ОТ – окружность талии, СРБ – С-реактивный белок

* Использование критериев метаболического синдрома

** Использование только НОМА-критериев

*** Среди лиц, не имеющих сахарного диабета

у метаболически здоровых тучных пациентов является отсутствие стандарта определения этого фенотипа. Отсутствием единых дефиниций объясняется также крайняя вариабельность данных о распространенности МЗО и его естественном течении.

Дефиниции

В большинстве исследований отправной точкой для определения понятия МЗО служат критерии метаболического синдрома. В этом случае к группе МЗО, как правило, относят пациентов,

имеющих помимо ожирения не более одного дополнительного критерия метаболического синдрома. В ряде других работ приоритетным аспектом является нормальная чувствительность тканей к инсулину (табл. 1) [11, 12, 13, 14, 15]. Необходимо подчеркнуть, что термин «метаболически здоровое ожирение» используется лишь в отношении факторов кардиометаболического риска.

Оба подхода предусматривают множество вариантов. Прежде всего, прослеживаются существенные различия при выборе критериев



Таблица 2. Критерии диагностики метаболического синдрома

Критерий	Организация				
	WHO (1998)	EGIR	NCEP ATP III (2005)	AACE (2003)	IDF (2005)*
Инсулинорезистентность	НГН, НТГ, СД 2-го типа или снижение чувствительности к инсулину**, а также наличие любых 2 из перечисленных ниже факторов	Уровень инсулина плазмы выше 75-й перцентили, а также наличие любых 2 из перечисленных ниже факторов	Нет, но наличие любых 3 из 5 перечисленных ниже факторов	НГН, НТГ, а также наличие любого из перечисленных ниже факторов, основываясь на клинической оценке	Нет
Абдоминальное ожирение	ОТ/ОБ > 0,9 у мужчин ОТ/ОБ > 0,85 у женщин и/или ИМТ > 30 кг/м ²	ОТ ≥ 94 см у мужчин ОТ ≥ 80 см у женщин	ОТ ≥ 102 см у мужчин ОТ ≥ 88 см у женщин	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	Увеличение ОТ (популяционные особенности), а также наличие любых 2 из перечисленных ниже факторов
Липиды	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л и/или ЛПВП < 0,9 ммоль/л у мужчин ЛПВП < 1,01 ммоль/л у женщин	ТГ ≥ 2,0 ммоль/л и/или ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин ЛПВП < 1,0 ммоль/л у женщин	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л и ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин ЛПВП < 1,29 ммоль/л у женщин или гиполлипидемическая терапия	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л и ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин ЛПВП < 1,29 ммоль/л у женщин	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л и ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин ЛПВП < 1,29 ммоль/л у женщин или гиполлипидемическая терапия
Артериальное давление	≥ 140/90 мм рт. ст.	≥ 140/90 мм рт. ст. или гипотензивная терапия	САД ≥ 130 мм рт. ст. или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. или гипотензивная терапия	≥ 130/85 мм рт. ст.	САД ≥ 130 мм рт. ст. или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. или гипотензивная терапия
Глюкоза	НГН, НТГ или СД 2-го типа	НГН или НТГ (за исключением СД)	≥ 5,6 ммоль/л (включая СД)	НГН или НТГ (за исключением СД)	≥ 5,6 ммоль/л (включая СД)
Другое	Микроальбуминурия	–	–	Другие параметры инсулинорезистентности	–

WHO (World Health Organization) – Всемирная организация здравоохранения, EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) – Европейская группа по изучению инсулинорезистентности, NCEP ATP III (Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)) – Третий отчет Комиссии экспертов по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых в рамках Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США, AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) – Американская ассоциация клинических эндокринологов, IDF (International Diabetes Federation) – Международная федерация диабета, НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

* В 2009 г. IDF и AHA/NHLBI (American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute – Американская ассоциация кардиологов / Национальный институт сердца, легких и крови США) разработали дефиниции, согласно которым висцеральное ожирение является равнозначным критерием по отношению к другим дефинициям метаболического синдрома, при этом любые 3 комбинации из 5 факторов соответствуют наличию метаболического синдрома

** Чувствительность к инсулину (индекс НОМА)

ожирения: это либо индекс массы тела (ИМТ), либо показатели окружности талии, либо процентное содержание жировой ткани. Несмотря на выдвинутое в 2009 г. группой международных и национальных медицинских организаций предложение о применении стандартизированных дефиниций метаболического синдрома, до сих пор используются разные классификации, в том числе для выделения фенотипа МЗО (табл. 2) [16, 17].

«Золотым стандартом» определения чувствительности тканей к инсулину является гиперинсулинемический эугликемический

клэмп. Учитывая его трудоемкость, оценка наличия инсулинорезистентности в больших выборках обычно проводится на основании косвенных методов: определения индексов НОМА (Homeostasis Model Assessment – модель оценки гомеостаза) и Matsuda. Единого мнения о пороговых значениях данных показателей в исследованиях, посвященных МЗО, не существует [17].

Кроме того, ряд исследователей в качестве дополнительных критериев включают в дефиниции МЗО уровни С-реактивного белка (СРБ), холестерина липопротеинов низкой плотности,



лейкоцитов, фибриногена, гликированного гемоглобина, показатели отношения окружности талии к окружности бедер [15, 18].

В 2013 г. группой европейских экспертов с целью стандартизации биомедицинских исследовательских баз данных была создана программа BioSHaRE-EU (Biobank Standardization and Harmonization for Research Excellence in the European Union) [19]. Первой научной разработкой программы стал проект по МЗО (Healthy Obese Project). В этом проекте к метаболически здоровым отнесены пациенты с ожирением (ИМТ от 30 кг/м² и более), не имеющие ни одного проявления метаболического синдрома по критериям Третьей Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США (NCEP ATP III).

В целом в настоящее время в ходе проведения клинических исследований используется около 30 различных дефиниций МЗО [18].

Эпидемиология

Примером отчетливой зависимости показателей распространенности МЗО от его дефиниций являются результаты исследования состояния здоровья и питания в США NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys). Среди 5440 его участников 31,7% пациентов с ожирением расценены как метаболически здоровые с учетом присутствия у них не более одного из 6 факторов кардиометаболического риска – повышения показателей артериального давления, уровня триглицеридов, гликемии натощак, СРБ, снижения липопротеинов высокой плотности и чувствительности к инсулину. При более строгих критериях – отсутствие всех 6 факторов – к группе МЗО было отнесено лишь 16,6% больных ожирением. В этой же выборке изменение пороговых значений индекса НОМА от 5,1 до 2,5 привело к сокращению количества пациентов с метаболически нормальным ожирением до 6% [5].

По результатам метаанализа, объединяющего данные 27 исследований, выполненных в странах Европы, Северной Америки, Азии и Океании, распространенность МЗО составила от 10 до 51%. В изучавшихся популяциях использовано 30 различных дефиниций МЗО. Авторы полагают, что на популяционную вариативность распространенности МЗО может влиять не только выбор его критериев, но и различия в привычном образе жизни (особенности питания, физической активности, курение), а также популяционно обусловленные генетические и эпигенетические факторы [18].

Так, несмотря на то что в проекте программы BioSHaRE-EU по здоровому ожирению (Healthy Obese Project) были определены единые дефиниции МЗО, его распространенность по данным 10 когортных исследований, выполненных в 8 странах Евросоюза, существенно колебалась. В базу данных проекта в целом было включено 163 157 человек, ожирение выявлено у 17%. Распространенность ожирения варьировала от 11,6% в когорте, представленной итальянскими участниками, до 26,3% в немецкой когорте. Частота метаболического синдрома составила от 24% у женщин и 43% у мужчин в Италии до 65 и 78% соответственно в Финляндии. Распространенность ожирения без факторов кардиометаболического риска у женщин составила от 7% (Финляндия) до 28% (Норвегия), у мужчин – от 2% (Финляндия) до 19% (Италия). Вне зависимости от изучаемой популяции распространенность МЗО у женщин выше, чем у мужчин; по мере увеличения возраста она снижается [19].

Прогноз

Результаты исследований, характеризующие риск сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у пациентов с МЗО, крайне противоречивы.

В проспективном исследовании, выполненном S. Li и соавт. (2012), было показано, что у детей с фенотипом МЗО шансы сохранить метаболическое здоровье во взрослом возрасте в 2,7–9,3 раза выше, чем у детей с метаболически неблагоприятным профилем. Период наблюдения данной когорты с участием 1098 человек в среднем составил 24 года [20].

В работе, опубликованной E.J. Rhee и соавт. (2014), приведены результаты четырехлетнего наблюдения за выборкой, включавшей 6748 человек. Исходно, в зависимости от состояния кардиометаболических показателей, пациенты были разделены на 4 группы. В группу МЗО вошли 11,3% человек, к категории метаболически нездоровых с нормальной массой тела отнесено 21,7%, в группу метаболически осложненного ожирения – 21,7%, практически здоровыми были 45,3% участников (референсная группа). Отношение шансов (ОШ) развития диабета при МЗО составило 1,34 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–2,67), в других группах – соответственно 4,32 (95% ДИ 2,7–6,9) и 5,99 (95% ДИ 3,56–10,08). По мнению авторов, метаболическое здоровье является более значимой детерминантой развития сахарного диабета, чем факт наличия ожирения [21].

По данным J. Al Suwaidi (2014), вне зависимости от длительности заболевания и показателей ИМТ, риск инфаркта миокарда при МЗО спустя 12 лет наблюдения не повысился (выборка включала 61 299 человек) [22].

Во Фрамингемском исследовании с участием 2902 мужчин и женщин, длительностью наблюдения 11 лет, J.V. Meigs и соавт. (2006) показали, что МЗО не сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа [23]. Аналогичные выводы сделаны в работе D. Luo и соавт. (2014) с участием 2764 человек, продолжительность наблюдения составила 4 года [24].

М. Намег и соавт. (2012) в течение 7 лет изучали риск смерти в выборке, включавшей 22 203 человека, исходно не имевших сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие ожирения отмечено у 24% человек, среди них у 22% выявлен метаболически здоровый фенотип. По сравнению со здоровыми участниками исследования, имевшими нормальные показатели ИМТ, риск смерти при МЗО не повышался (ОШ 1,26; 95% ДИ 0,74–2,13). Наличие двух и более метаболических отклонений увеличивало риск смерти как при нормальной массе тела (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,3–1,94), так и при наличии ожирения (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,17–2,3) [25]. Сходные результаты получили G. Calori и соавт. (2011), наблюдавшие в течение 15 лет выборку в составе 2011 человек. По сравнению с участниками исследования, имевшими ожирение либо нормальную массу тела в сочетании с инсулинорезистентностью, риск общей смерти и смерти вследствие сердечно-сосудистых либо онкологических заболеваний в группе МЗО не повышался [26].

Тем не менее опубликовано немало работ, свидетельствующих, что МЗО не является стабильным состоянием. Как показали S.L. Appleton и соавт. (2013), кардиометаболический риск не менялся в течение 8 лет у 67% обследованных с фенотипом МЗО, остальные пациенты перешли в категорию осложненного ожирения [27]. Согласно данным F. Soriguer и соавт. (2013), показатели метаболического здоровья оставались сохранными в течение шестилетнего периода наблюдения лишь у 47,6% пациентов с МЗО [28].

По данным метаанализа, включившего результаты 8 проспективных исследований, относительный риск сахарного диабета 2-го типа у метаболически здоровых пациентов с ожирением ($n=1770$) постепенно возрастал в течение периода наблюдения, который в среднем составил 5,9 года. Спустя этот период времени по

сравнению со здоровыми участниками, имевшими нормальный ИМТ, в подгруппе МЗО риск сахарного диабета составил 4,03 (95% ДИ 2,66–6,09), у пациентов с ожирением и наличием не менее двух критериев метаболического синдрома – 8,93 (95% ДИ 6,86–11,62) [29].

В исследовании San Antonio Heart Study проведена оценка риска сахарного диабета 2-го типа (среди 2814 человек) и сердечно-сосудистой патологии (у 3700 участников). Продолжительность наблюдения пациентов составила в среднем 7,4 года. Наличие ожирения вне зависимости от его исходных метаболических характеристик к концу периода наблюдения было ассоциировано с повышением риска изучавшихся заболеваний [30].

В проспективное исследование, выполненное G.M. Hinnouho и соавт. (2013), было включено 5269 человек; наличие ожирения диагностировано у 638 (12,1%). Распространенность МЗО в зависимости от дефиниций (использовано 5 различных вариантов) составила от 9 до 41%. Через 17 лет риск общей и сердечно-сосудистой смерти при метаболически здоровом и осложненном ожирении был сопоставим (за исключением варианта диагностики МЗО по критерию индекса НОМА) [31].

На основании выполненного метаанализа, включавшего результаты обследования 61 386 человек, С.К. Крамер и соавт. (2013) пришли к сходным выводам. При периоде наблюдения не менее 10 лет относительный риск общей и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ожирением даже в случаях отсутствия метаболических нарушений был статистически значимо выше, чем у здоровых участников с нормальной массой тела [32].

По данным систематического обзора, объединившего результаты 20 исследований (15 когортных и 5 одномоментных), о повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний при МЗО сообщалось в 3 работах (33%), риска смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии – в 1 работе (14%), общей смерти – в 2 работах (30%). По мнению авторов, МЗО представляет собой временное, переходное состояние от нормы к патологии; для изучения данного феномена необходимо проведение новых длительных проспективных исследований [33].

Однако нельзя исключить, что многие пациенты, включавшиеся в исследования, не вполне идеально соответствовали концепции МЗО. Как отмечают R. Brown и J.L. Kuk (2014), истинное МЗО без клинических и субклинических



факторов риска представляет собой достаточно редкое явление, его реальная распространенность не может превышать 3–6% среди пациентов с ИМТ > 30 кг/м² [34].

Показатели риска смерти, ассоциированной с ожирением, требуют дальнейшего тщательного изучения с учетом работы, опубликованной в 2013 г. К.М. Flegal и соавт. Метаанализ, включавший выборку в составе 2,88 млн человек, показал: наличие избыточной массы тела снижало риск смерти, ожирение I степени не оказывало существенного влияния на риск смерти, повышение риска смерти ассоциировано с ожирением II и III степени [35].

Детерминанты метаболического здоровья

В процессе поиска факторов, предопределяющих формирование МЗО, основное внимание уделяется изучению характера питания, физической активности, структуры и функции жировой ткани, генетическим особенностям. Кроме того, обсуждаются особенности состава кишечной микрофлоры, структуры мышечной ткани, реакции инкретинов в ответ на прием пищи и др. (рис. 2) [36].

Состояние жировой ткани

На долю жировой ткани приходится от 5 до 60% массы тела. Белая жировая ткань на 50% состоит из зрелых адипоцитов, оставшаяся часть представлена стромальным сосудистым комплексом, включающим преадипоциты, фибробласты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры, а также клетки иммунной системы (макрофаги, лимфоциты, дендритные клетки, эозинофилы, мастоциты). В последние годы установлено, что белая жировая ткань содержит бежевые клетки, обладающие рядом свойств бурых адипоцитов [37].

Помимо основной роли – депонирования запасов энергии в виде триглицеридов и мобилизации свободных жирных кислот – белая жировая ткань обеспечивает регуляцию сосудистого, метаболического и иммунного гомеостаза. Адипоциты вырабатывают порядка 600 адипокинов – биологически активных субстанций, действующих на основе паракринных, аутокринных либо эндокринных эффектов и осуществляющих коммуникации с центральной нервной системой, сердцем, мышечной тканью, сосудами, поджелудочной железой, другими органами и тканями. Адипокины включают классические цитокины, хемокины, белки альтернативной



Рис. 2. Протективные факторы, предопределяющие формирование метаболически здорового фенотипа (адаптировано по [36])

системы комплемента, а также белки, регулирующие сосудистый гомеостаз, ангиогенез, артериальное давление, метаболизм липидов, углеводов [38].

При избыточном поступлении нутриентов жировая ткань подвергается ремоделированию: развиваются гипертрофия адипоцитов (и как следствие – гипоксия), фиброз внеклеточного матрикса, нарушение ангиогенеза, инфильтрация нейтрофилами и T1-макрофагами. Являясь основными источниками фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкина-6, макрофаги образуют короноподобные структуры вокруг погибших адипоцитов. Каждый килограмм лишнего жира приводит к накоплению до 30 млн макрофагов. Резко возрастает продукция провоспалительных цитокинов как макрофагами, так и адипоцитами. Присущее ожирению состояние хронического медленно прогрессирующего воспаления является основой инсулинорезистентности и предопределяет развитие множества ассоциированных заболеваний [39].

При МЗО структура и функция жировой ткани имеют ряд существенных особенностей. Исследования с применением методов визуализации показали, что объем висцеральной жировой ткани при МЗО на 50% меньше, чем у пациентов, имеющих метаболические нарушения. Гипертрофическое ожирение (увеличение размера адипоцитов) более тесно ассоциировано с инсулинорезистентностью, чем гиперпластическое ожирение (увеличение количества жировых

клеток). Размер адипоцитов при фенотипе МЗО на 15% меньше, чем при осложненном ожирении [40].

Как в подкожных, так и в висцеральных жировых депо при фенотипе МЗО наблюдается меньшее количество макрофагов-рекрутов и короноподобных структур. Соответственно, отмечается более низкий уровень провоспалительных цитокинов и адипокинов: ФНО- α , интерлейкина-6, СРБ, ингибитора активатора плазминогена-1, лептина, резистина, хемерина, ретинол-связывающего белка-4. Наряду с этим обнаруживается более высокая продукция адипонектина, обладающего антиатерогенными, антидиабетогенными, противовоспалительными эффектами [41].

Внеклеточный матрикс жировой ткани представлен структурными белками (преимущественно коллагеном и фибронектином), обеспечивающими ее нормальную архитектуру. Вследствие гипоксии, повышения уровня провоспалительных цитокинов при ожирении происходит избыточное накопление коллагена. Развитие фиброза ограничивает возможность адипоцитов накапливать липиды (размер адипоцита обратно пропорционален степени фиброза), начинается эктопия жира в «тощие» ткани [39]. Накопление жировой ткани в печени меняет характер выработки гепатокинов, в частности, повышается уровень фетуина-А, подавляющего проведение сигналов инсулина и активирующего продукцию провоспалительных цитокинов [42].

Фиброз жировой ткани, определяемый по уровню экспрессии коллагена 6-го типа, существенно меньше выражен при МЗО, что способствует более высокой пластичности жировой ткани, ее способности к здоровой экспансии [43]. Присутствие эктопического жира как в скелетных мышцах, так и в печени у пациентов с МЗО низкое [44]. В работе А.Д. Огородникова и соавт. (2013) показано, что содержание эпикардиальной, перикардиальной и внутривисцеральной жировой ткани при МЗО меньше, чем у больных ожирением в сочетании с метаболическими нарушениями [45]. Низкое содержание жировой ткани в печени расценивается как чрезвычайно надежный индикатор метаболического здоровья.

Образ жизни

Некоторые биологически активные компоненты, входящие в состав пищи (полифенолы, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины

группы А, D, E), благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам могут оказывать благоприятное влияние на патогенетические факторы ожирения и метаболического синдрома. Лабораторные и клинические исследования подтвердили положительный эффект ряда нутриентов на дифференциацию адипоцитов, состояние липидного обмена, гомеостаз глюкозы [46]. К настоящему моменту выполнено небольшое количество работ, посвященных оценке фактора питания в формировании МЗО. При сравнительной оценке суточного калоража, состава макро- и микронутриентов у пациентов с МЗО и осложненным ожирением существенной разницы между двумя группами не выявлено [46, 47, 48]. По данным С.М. Phillips и соавт. (2013), группа пациентов с МЗО характеризовалась лишь несколько большей приверженностью к соблюдению принципов пирамиды питания [48].

Время, отведенное на просмотр телевизионных программ либо работу с компьютером, было также сопоставимо в изучаемых группах [49]. Тем не менее, по данным популяционных исследований, опубликованных американскими и европейскими учеными, более высокий уровень физической нагрузки ассоциируется с метаболически здоровым фенотипом [5, 50, 51]. Как отмечают S.M. Samhi и соавт. (2013), каждая минута физической активности повышала шансы сохранить метаболическое здоровье на 36% [51]. Согласно результатам исследования F.V. Ortega и соавт. (2013), при наличии высокой толерантности к физической нагрузке, оцененной с помощью тредмил-теста, в группе пациентов с МЗО риск общей смерти, а также смерти вследствие сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний был на 30–50% меньше по сравнению с таковым у пациентов с осложненным ожирением [52].

Генетические особенности

Для уточнения механизмов, предопределяющих метаболическое здоровье, ведется поиск генов, регулирующих дифференциацию и пластичность адипоцитов, особенности распределения жировой ткани и реакции медленно прогрессирующего воспаления. У пациентов с МЗО экспрессия гена протеина-2, разобщающего окислительное фосфорилирование, гена рецептора PPAR δ и гена гормонально-зависимой липазы была выше, чем при осложненном ожирении [53]. В работе A. Jais и соавт. (2014) показано, что при МЗО в печени и жировой ткани отмечается



более низкая экспрессия гена гемоксигеназы-1 – белка, участвующего в реализации окислительного стресса [54]. В висцеральной жировой ткани у этих пациентов выявлена более низкая экспрессия генов, кодирующих ряд провоспалительных факторов: ненасыщенных жирных кислот, интерлейкина-8, хемокина CCL5 и его рецепторов, маркера макрофагов CD68, маркера нейтрофилов MPO и маркера Т-клеток CD4⁺ [55, 56, 57]. В подкожной жировой ткани экспрессия генов, участвующих в дифференциации адипоцитов, была в 2–3 раза выше, чем при ожирении в сочетании с метаболическими нарушениями [40].

J. Naukkarinen и соавт. (2014) провели уникальное исследование с участием 16 пар монозиготных близнецов, дискордантных по массе тела (разница в среднем составила 17 кг). Наблюдавшиеся были разделены на 2 группы (по 8 пар близнецов в каждой) в зависимости от состояния метаболического здоровья участников, имевших ожирение. По сравнению со своими здоровыми братьями (сестрами), пациенты с ожирением в сочетании с метаболическими нарушениями имели гораздо более высокое содержание жира в печени ($\Delta 718\%$), более крупный размер адипоцитов; в подкожной жировой ткани отмечалась низкая экспрессия генов, участвующих в обмене короткоцепочечных аминокислот, окислении жирных кислот. Кроме того, в этой подгруппе выявлено нарушение биогенеза митохондрий. Участники с фенотипом МЗО по всем указанным параметрам не отличались от своих близнецов. Авторы отмечают, что сохранность биогенеза митохондрий при МЗО является важнейшим залогом нормальной дифференциации адипоцитов и, соответственно, снижения содержания эктопического жира. Предположительно, разница в массе тела может объясняться наличием точечных мутаций митохондриального генома (гетероплазмия). По мнению исследователей, помимо генов определен вклад в формирование метаболически здорового фенотипа мог внести и здоровый образ жизни: у близнецов без факторов кардиометаболического риска был более высокий уровень физической нагрузки [58].

Клиническая значимость

Одним из множества нерешенных вопросов в области изучения проблемы МЗО является определение целесообразности назначения терапии, направленной на снижение массы тела у данной категории пациентов. В нескольких исследованиях

установлено, что снижение массы тела у больных с МЗО сопровождается улучшением композиционного состава тела, показателей кардиометаболического риска, толерантности к физической нагрузке [59, 60, 61]. Ряд других работ свидетельствует, что на фоне уменьшения массы тела значимых изменений со стороны факторов метаболического риска не прослеживается [62, 63].

Имеются настораживающие сообщения о том, что снижение массы тела может оказывать отрицательное влияние на состояние здоровья пациентов с ожирением без факторов кардиометаболического риска. Так, по данным A.D. Karelis и соавт. (2008), после шестимесячного периода терапии, включавшей ограничение суточного калоража, чувствительность к инсулину повысилась в группе осложненного ожирения, но снизилась (в среднем на 13%) в группе МЗО [64]. Более того, интенсивное уменьшение массы тела у больных с неосложненным ожирением может сопровождаться увеличением риска смерти по сравнению с пациентами, вес которых оставался стабильным [34, 65, 66].

Безусловно, это не означает, что пациенты с метаболически здоровым фенотипом не нуждаются в лечении; чрезмерный вес у многих из них предопределяет развитие остеоартритов, синдрома ночного апноэ и других осложнений и ассоциированных заболеваний. Кроме того, МЗО не является стабильным состоянием, у многих больных с течением времени наблюдается ухудшение метаболических показателей. Как отмечают S.L. Appleton и соавт. (2013), спустя 8 лет после первичного обследования метаболическое здоровье удалось сохранить пациентам, у которых благодаря поддержанию здорового образа жизни не менялись показатели окружности талии [27]. Недооценка сопряженного с МЗО риска развития сердечно-сосудистой патологии может привести к тому, что не будут предприняты необходимые в этой ситуации превентивные и терапевтические шаги [67].

Таким образом, рекомендации, включающие как минимум профилактику дальнейшего увеличения массы тела и мониторинг метаболических показателей, являются крайне актуальными при ведении пациентов с МЗО. Стратификация ожирения с учетом факторов кардиометаболического риска необходима для выработки оптимальной лечебной стратегии, в частности, для идентификации пациентов, приоритетно нуждающихся в назначении соответствующей медикаментозной терапии либо хирургическом лечении [15, 68].



Заключение

Ожирение является гетерогенным заболеванием. Как отмечает G.V. Denis, перефразируя известное выражение Л.Н. Толстого, все здоровые люди похожи друг на друга, каждый пациент с ожирением болен по-своему [69]. Концепция МЗО появилась сравнительно давно, но в ее современном виде сформировалась лишь в последние 5 лет. Для уточнения клинической значимости выделения фенотипа МЗО необходимо решить множество вопросов:

- выработать единое определение фенотипа МЗО;
- осуществить систематический контроль факторов риска сердечно-сосудистой патологии с четким определением их пороговых значений для дифференциации больных ожирением по соответствующим подгруппам;

- идентифицировать детерминанты метаболического здоровья с учетом пола, возраста, этнической принадлежности;
- инициировать рандомизированные контролируемые исследования для сравнительной оценки эффективности изменения образа жизни и медикаментозной терапии у больных с МЗО и осложненным ожирением;
- провести фармакоэкономический анализ различных вариантов терапии ожирения с учетом стратификации по фенотипу МЗО;
- расширить фундаментальные исследования, направленные на идентификацию предикторов метаболического здоровья [17].

Стратификация больных ожирением с учетом их индивидуальных особенностей позволит ускорить реализацию принципов персонализированной терапии. ☺

Литература (References)

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anvari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
2. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no 311. Geneva: World Health Organization; 2013.
3. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):971–81.
4. Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):38–43.
5. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617–24.
6. Samocha-Bonet D, Chisholm DJ, Tonks K, Campbell LV, Greenfield JR. Insulin-sensitive obesity in humans – a 'favorable fat' phenotype? *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(3):116–24.
7. Alam I, Ng TP, Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:456456.
8. Sims EAH. Characterization of the syndromes of obesity. In: Brodoff BN, Bleicher SJ, editors. *Diabetes Mellitus and Obesity*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1982. p. 219–26.
9. Keys A. Overweight and the risk of heart attack and sudden death. In: *Obesity in perspective*. DHEW Publ. No. (NIH) 75–708. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1973.
10. Andres R. Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes*. 1980;4(4):381–6.
11. Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, Melgarejo MA, Zamora M, Guillen-Pineda LE, Mehta R, Canizales-Quinteros S, Tusie Luna MT, Gómez-Pérez FJ. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):4075–9.
12. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*. 2004;30(6):569–72.
13. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2906–12.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–97.
15. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(3):219–27.
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
17. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):152–62.
18. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014;15(10):781–90.
19. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Gögele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Julia A, Kootstra-Ros JE, Kvaløy K, Holmen TL, Männistö S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM,



- Waldenberger M, Perola M, Wolffenbuttel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9.
20. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Relation of childhood obesity/cardiomatabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176 Suppl 7:S142–9.
21. Rhee EJ, Lee MK, Kim JD, Jeon WS, Bae JC, Park SE, Park CY, Oh KW, Park SW, Lee WY. Metabolic health is a more important determinant for diabetes development than simple obesity: a 4-year retrospective longitudinal study. *PLoS One.* 2014;9(5):e98369.
22. Al Suwaidi J. Is there an increased cardiovascular risk in metabolically healthy obese individuals? Lessons from the HUNT (Nord-Trøndelag Health) study. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;2014(2):44–7.
23. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2906–12.
24. Luo D, Liu F, Li X, Yin D, Lin Z, Liu H, Hou X, Wang C, Jia W. Comparison of the effect of 'metabolically healthy but obese' and 'metabolically abnormal but not obese' phenotypes on development of diabetes and cardiovascular disease in Chinese. *Endocrine.* 2014;9:23–33.
25. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2482–8.
26. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragnogna F, Villa M, Mannino S, Crosignani P, Bosi E, Luzi L, Ruotolo G, Perseghin G. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care.* 2011;34(1):210–5.
27. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, Adams RJ; North West Adelaide Health Study Team. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2388–94.
28. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, Esteve de Antonio I, de Adana MS, Chaves FJ, Morcillo S, Valdés S, Rojo-Martínez G. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2318–25.
29. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2014;15(6):504–15.
30. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA, Haffner SM. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):462–8.
31. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care.* 2013;36(8):2294–300.
32. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(11):758–69.
33. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, Tran T, Blaha MJ, Santos RD, Sposito A, Al-Mallah MH, Blankstein R, Budoff MJ, Nasir K. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. *BMC Public Health.* 2014;14:14.
34. Brown RE, Kuk JL. Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position. *Obes Rev.* 2015;16(1):77–87.
35. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(1):71–82.
36. Samocha-Bonet D, Dixit VD, Kahn CR, Leibel RL, Lin X, Nieuwdorp M, Pietiläinen KH, Rabasa-Lhoret R, Roden M, Scherer PE, Klein S, Ravussin E. Metabolically healthy and unhealthy obese – the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev.* 2014;15(9):697–708.
37. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell.* 2014;156(1–2):20–44.
38. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014;63(4):250–9.
39. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2094–101.
40. Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, Mutch DM. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J.* 2014 Nov 19. pii: fj.14-263913.
41. Khan UI, Ogorodnikova AD, Xu L, Wang D, Wassertheil-Smoller S, Ho GY, Sowers MF, Rajpathak SN, Allison MA, Mackey RH, Vitolins MZ, Manson JE, Wildman RP. The adipokine profile of metabolically benign obese and at-risk normal weight postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(3):786–94.
42. Stefan N, Häring HU. Circulating fetuin-A and free fatty acids interact to predict insulin resistance in humans. *Nat Med.* 2013;19(4):394–5.
43. Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, Zhang BB, Bonaldo P, Chua S, Scherer PE. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol.* 2009;29(6):1575–91.
44. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(7):971–81.
45. Ogorodnikova AD, Khan UI, McGinn AP, Zeb I, Budoff MJ, Harman SM, Miller VM, Brinton EA, Manson JE, Hodis HN, Merriam GR, Cedars MI, Taylor HS, Naftolin F, Lobo RA, Santoro N, Wildman RP. Ectopic fat and adipokines in metabolically benign overweight/obese women: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(8):1726–33.
46. Navarro E, Funtikova AN, Fito M, Schröder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(1):75–93.
47. Plourde G, Karelis AD. Current issues in the identification and treatment of metabolically healthy but obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(5):455–9.
48. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, Fitzgerald AP, Perry IJ. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One.* 2013;8(10):e76188.
49. Bell JA, Kivimaki M, Batty GD, Hamer M. Metabolically healthy obesity: what is the role of sedentary behaviour? *Prev Med.* 2014;62:35–7.
50. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(10):1043–51.
51. Camhi SM, Waring ME, Sisson SB, Hayman LL, Must A. Physical activity and screen time in metabolically healthy obese phenotypes in adolescents and adults. *J Obes.* 2013;2013:984613.
52. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, Blair SN. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J.* 2013;34(5):389–97.
53. Telle-Hansen VH, Halvorsen B, Dalen KT, Narverud I, Wesseltoft-Rao N, Granlund L, Ulven SM, Holven KB. Altered expression of genes involved in lipid metabolism in obese subjects with unfavourable phenotype. *Genes Nutr.* 2013;8(4):425–34.



54. Jais A, Einwallner E, Sharif O, Gossens K, Lu TT, Soyol SM, Medgyesi D, Neureiter D, Paier-Pourani J, Dalgaard K, Duvigneau JC, Lindroos-Christensen J, Zapf TC, Amann S, Saluzzo S, Jantscher F, Stiedl P, Todoric J, Martins R, Oberkofler H, Müller S, Hauser-Kronberger C, Kenner L, Casanova E, Sutterlüty-Fall H, Bilban M, Miller K, Kozlov AV, Krempler F, Knapp S, Lumeng CN, Patsch W, Wagner O, Pospisilik JA, Esterbauer H. Heme oxygenase-1 drives metaflammation and insulin resistance in mouse and man. *Cell*. 2014;158(1):25–40.
55. Xu XJ, Gauthier MS, Hess DT, Apovian CM, Cacicado JM, Gokce N, Farb M, Valentine RJ, Ruderman NB. Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot-specific changes in gene expression in adipose tissue. *J Lipid Res*. 2012;53(4):792–801.
56. Hardy OT, Perugini RA, Nicoloso SM, Gallagher-Dorval K, Puri V, Straubhaar J, Czech MP. Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(1):60–7.
57. Mathur SK, Jain P, Mathur P, Punjabi P, Agarwal A, Sharma A. Transcriptomic analysis of visceral adipose from healthy and diabetic obese subjects. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):446–50.
58. Naukkarinen J, Heinonen S, Hakkarainen A, Lundbom J, Vuolteenaho K, Saarinen L, Hautaniemi S, Rodriguez A, Frühbeck G, Pajunen P, Hyötyläinen T, Orešič M, Moilanen E, Suomalainen A, Lundbom N, Kaprio J, Rissanen A, Pietiläinen KH. Characterising metabolically healthy obesity in weight-discordant monozygotic twins. *Diabetologia*. 2014;57(1):167–76.
59. Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1957–9.
60. Sesti G, Folli F, Perego L, Hribal ML, Pontiroli AE. Effects of weight loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *PLoS One*. 2011;6(3):e17737.
61. Dalzell C, Nigam A, Juneau M, Guilbeault V, Latour E, Mauriège P, Gayda M. Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. *Can J Cardiol*. 2014;30(4):434–40.
62. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia*. 2011;54(4):864–8.
63. Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I, Després JP, Ross R, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):530–3.
64. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. 2008;51(9):1752–4.
65. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40–64 years. *Am J Epidemiol*. 1999;149(6):491–503.
66. Sørensen TI, Rissanen A, Korkeila M, Kaprio J. Intention to lose weight, weight changes, and 18-y mortality in overweight individuals without co-morbidities. *PLoS Med*. 2005;2(6):e171.
67. Берштейн ЛМ, Коваленко ИГ. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? *Проблемы эндокринологии*. 2010;3:47–51. (Bershteyn LM, Kovalenko IG. [Metabolically healthy obese subjects and metabolic signs of obesity in subjects with normal body weight: what is behind?]. *Problemy endokrinologii*. 2010;3:47–51. Russian).
68. Berstein LM. Dark and light side of obesity: mortality of metabolically healthy obese people. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7(6):629–32.
69. Denis GV, Obin MS. 'Metabolically healthy obesity': origins and implications. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):59–70.

Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance

Romantsova T.I. • Ostrovskaya E.V.

Obesity is a risk factor for the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes; nevertheless, in many obese patients no cardiometabolic complications are present. For this group of patients the term “metabolically healthy obesity” (MHO) has been established in 1982. Currently, there is no standardized definition of MHO, and there are large variations in its prevalence rate. The underlying mechanisms of this phenotype are not clear. It has been suggested that preserved insulin sensitivity, as well as high levels of physical activity and genetic predisposition may differentiate metabolically healthy from unhealthy obese adults. Low grade inflammation in the adipose tissue is considered to be a crucial factor for the

pathogenesis of metabolic diseases. Compared to the metabolically unhealthy obese phenotype, MHO is characterized by a more favorable inflammatory profile in adipose tissue, less visceral fat, less macrophagal infiltration of adipose tissue, smaller adipocyte cell size. The question remains of stability of the MHO phenotype.

The aim of this review is to discuss the current literature data concerning characteristics of MHO phenotype, definitions, prevalence and potential protective mechanisms underlying MHO. We also discuss clinical implications of MHO phenotype.

Key words: metabolically healthy obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, adipose tissue.

Romantsova Tatiana Ivanovna – MD, PhD, Professor, Department of Endocrinology¹

✉ 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation.

Tel.: +7 (499) 248 38 66.

E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

Ostrovskaya Elena Vladimirovna – Postgraduate Student, Department of Endocrinology¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation