



Оригинальная статья

# Профиль адипоцитокинов и эффективность снижения массы тела у пациентов с метаболически здоровым ожирением

Романцова Т.И.<sup>1</sup> • Островская Е.В.<sup>1</sup> • Герасимов А.Н.<sup>1</sup> • Новоселова Т.Е.<sup>1</sup> • Новикова О.В.<sup>1</sup> • Валиулина Д.С.<sup>1</sup>

**Романцова Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета<sup>1</sup>

**Островская Елена Владимировна** – аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета<sup>1</sup>

✉ 117513, г. Москва, Ленинский проспект, д. 123–1–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 626 56 54. E-mail: e-ostrovsky@mail.ru

**Герасимов Андрей Николаевич** – д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики медико-профилактического факультета<sup>1</sup>

**Новоселова Тамара Евгеньевна** – старший преподаватель кафедры медицинской информатики и статистики медико-профилактического факультета<sup>1</sup>

**Новикова Оксана Владимировна** – врач межклинической биохимической лаборатории централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса<sup>1</sup>

**Валиулина Динар Сандаровна** – врач-биолог межклинической биохимической лаборатории централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

**Актуальность.** Ожирение – важнейший фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее ряд больных ожирением имеют сохраненные показатели артериального давления, углеводного, липидного обменов – «метаболически здоровое ожирение» (МЗО). **Цель** – изучить содержание адипоцитокинов, оценить влияние снижения массы тела на факторы кардиометаболического риска у пациентов с МЗО. **Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ основных метаболических показателей, уровня адипоцитокинов у 44 пациенток с МЗО (с учетом критериев метаболического синдрома по International Diabetes Federation (2005) – пациенты с ожирением, имеющие не более одного дополнительного фактора кардиометаболического риска) и 33 женщин с метаболически нездоровым ожирением (МНО). Проведена оценка динамики указанных показателей у пациенток, снизивших массу тела на  $\geq 5\%$  через 6 месяцев. **Результаты.** Исходно показатели индекса массы тела, базального инсулина, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , адипонектина и ретинолсвязывающего белка-4 были сопоставимы в группах МЗО и МНО. Статистически значимое различие между этими группами наблюдалось по показателям индекса НОМА – 3,0 и 4,4 ( $p < 0,05$ ), аланинамнотрансферазы – 23,49 и 37,39 Ед/л ( $p = 0,001$ ), интерлейкина-6 – 0,76 и 1,85 пг/мл ( $p < 0,05$ ), хемерина – 322,4 и 369,2 нг/мл ( $p < 0,05$ ), а также по длительности ожирения – 18 и 22,6 года ( $p < 0,05$ ) соответственно. Через 6 месяцев в группе пациенток с МЗО, снизивших массу тела на  $\geq 5\%$  от исходной (66%), наблюдалось статистически значимое увеличение содержания адипонектина на  $4,54 \pm 0,83$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ), уменьшение

окружности талии –  $8,6 \pm 1$  см ( $p < 0,005$ ), индекса НОМА –  $-1,13 \pm 0,42$  ( $p < 0,05$ ), С-реактивного белка –  $1,7 \pm 0,4$  мг/л ( $p < 0,05$ ), ретинолсвязывающего белка-4 –  $2,9 \pm 1,0$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) и хемерина –  $46,6 \pm 17,0$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Мы отметили положительную корреляцию между изменениями уровня адипонектина и степенью снижения массы тела ( $p < 0,01$ ), изменениями ретинолсвязывающего белка-4 и окружности талии ( $p < 0,05$ ) и изменениями уровней интерлейкина-6 и липопротеинов высокой плотности ( $p < 0,05$ ) в группе МЗО. **Заключение.** По сравнению с осложненным ожирением МЗО ассоциируется с более коротким анамнезом заболевания, более низкими показателями индекса НОМА, интерлейкина-6, хемерина. Снижение массы тела при МЗО сопровождается уменьшением содержания провоспалительных адипоцитокинов и индекса НОМА, что предопределяет необходимость лечения ожирения вне зависимости от фенотипа.

**Ключевые слова:** метаболически здоровое ожирение, кардиометаболический риск, метаболический синдром, инсулинорезистентность, адипоцитокины

**Для цитирования:** Романцова ТИ, Островская ЕВ, Герасимов АН, Новоселова ТЕ, Новикова ОВ, Валиулина ДС. Профиль адипоцитокинов и эффективность снижения массы тела у пациентов с метаболически здоровым ожирением. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):212–21. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-212-221.

Поступила 21.01.2018;  
принята к публикации 26.02.2018



**В** настоящее время 107,7 млн детей и 603,7 млн взрослых во всем мире имеют ожирение. Пик распространенности заболевания приходится на возраст от 60 до 64 лет у женщин и от 50 до 54 лет у мужчин. С повышенным индексом массы тела (ИМТ) ассоциировано до 41% смертей, среди их причин доминируют сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Смертность у пациентов, страдающих СД 2-го типа, вдвое выше при наличии ожирения, чем при ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> [1]. Тем не менее в среднем 10% пациентов с ожирением имеют сохраненные показатели артериального давления, углеводного, липидного обмена [2]. Указанный фенотип получил название «метаболически здоровое ожирение» (МЗО) [3]. Большинство исследователей в качестве дефиниций МЗО учитывают критерии метаболического синдрома: к группе МЗО относятся пациенты, имеющие помимо ожирения не более одного дополнительного критерия метаболического синдрома. Альтернативный вариант предусматривает ожирение, характеризующееся нормальной чувствительностью тканей к инсулину [4].

В качестве потенциальных детерминант метаболического здоровья, предопределяющих формирование данного фенотипа, изучается характер питания, физической активности, генетические особенности, состав кишечной микрофлоры, структура мышечной ткани и др. Особое внимание уделяется изучению структуры и функции жировой ткани. Установлено, что количество висцеральной жировой ткани при МЗО существенно меньше, чем у больных с метаболически нездоровым (осложненным) ожирением (МНО). Выявлены также существенные различия в профиле генной экспрессии и протеоме жировой ткани у пациентов с МЗО и МНО [5, 6]. Инсулинорезистентность в большей степени связана с гипертрофией адипоцитов, чем с увеличением их количества. Показано, что размер адипоцитов при МНО на 15% больше, чем при МЗО. Увеличение экспрессии коллагена VI типа, вызывающего фиброзные изменения в адипоцитах в ответ на их гипертрофию и способствующего снижению пластичности жировой ткани, при фенотипе МЗО выражено значительно меньше. Таким образом, при МЗО объем эктопированной жировой ткани в скелетных мышцах, печени и других «тощих» тканях существенно меньше [7, 8]. Менее выраженная гипертрофия клеток как подкожной, так и висцеральной жировой ткани при данном фенотипе предопределяет меньшую выраженность тканевой гипоксии и макрофагальной инфильтрации.

Соответственно, отмечается более благоприятный профиль циркулирующих адипоцитокинов [9–11]. Дискутабельным остается вопрос о необходимости терапевтических интервенций, направленных на снижение массы тела у пациентов с МЗО. Значительное количество авторов приводят данные о том, что уменьшение массы тела при МЗО способствует улучшению показателей кардиометаболического риска, композиционного состава тела, повышению толерантности к физической нагрузке [12–14]. В других работах не удалось выявить на фоне снижения массы тела значимого уменьшения факторов кардиометаболического риска и улучшения чувствительности к инсулину [15, 16]. В исследовании A.D. Karelis и соавт. (2008) на фоне ограничения суточной калорийности рациона в течение 6 месяцев в группе МЗО было зарегистрировано снижение чувствительности к инсулину в среднем на 13%, тогда как в группе МНО инсулиночувствительность повысилась [17].

Целью данной работы было изучение содержания адипоцитокинов, оценка влияния снижения массы тела на факторы кардиометаболического риска у пациентов с МЗО.

## Материал и методы

В открытое проспективное исследование включены 77 женщин в возрасте от 19 до 59 лет с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Из них 44 были метаболически здоровыми (основная группа), у 33 наблюдалось МНО (контрольная группа). Все пациентки заполняли информированное согласие. Исследование проводилось на базе клиники эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 и кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России. Критериями исключения из исследования служили наличие СД 1-го типа, осложненной формы СД 2-го типа, хронические инфекционные и воспалительные заболевания в стадии обострения, наличие тяжелой соматической патологии, онкологические заболевания, беременность и лактация. Для выделения фенотипа МЗО были учтены дефиниции метаболического синдрома (International Diabetes Federation, 2005). Помимо обязательного критерия – ожирения (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) – в данную группу были включены пациентки, характеризующиеся наличием не более одного из следующих компонентов метаболического синдрома: уровень триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл (1,69 ммоль/л) или специфическая гиполипидемическая терапия; уровень холестерина липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП) < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин или специфическая гипополипидемическая терапия; систолическое артериальное давление  $\geq$  130 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление  $\geq$  85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия; повышение уровня глюкозы плазмы натощак  $\geq$  110 мг/дл (5,6 ммоль/л) или сахароснижающая терапия. В группу сравнения вошли пациентки с МНО.

Всем пациенткам были даны рекомендации о необходимости модификации образа жизни (изменение характера питания, расширение физической активности). Больным с многократными неэффективными попытками снижения массы тела на фоне диетотерапии в анамнезе дополнительно была назначена фармакотерапия ожирения (сIBUTРАМИН, орлистат).

Проведен сравнительный анализ исходных показателей антропометрии, липидного, углеводного обмена, функционального состояния печени, уровня адипоцитокинов и динамики этих показателей через 6 месяцев у больных, снизивших массу тела на  $\geq$  5%.

В ходе наблюдения за пациентками, которое продолжалось 6 месяцев, было 3 визита. На первом и третьем (через 6 месяцев) визитах оценивались данные антропометрии (рост (исходно), масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), ИМТ), показателей углеводного и липидного обмена, функциональное состояние печени, уровень адипоцитокинов. На втором визите (через 3 месяца) – масса тела, ОТ и ОБ. В течение 6 месяцев в одной из 2 подгрупп больных проводилась диетотерапия в сочетании с рекомендациями по расширению физической активности; в другой подгруппе, помимо модификации образа жизни, – фармакотерапия ожирения с применением различных препаратов: сибутрамина (препарат Редуксин) либо орлистата (препарат Ксеникал). Из анамнестических данных уделялось внимание длительности ожирения, изменению массы тела на протяжении жизни, наличию отягощенной наследственности по избыточному весу, ожирению и нарушениям углеводного обмена, результативности применяемых ранее методов лечения ожирения. ИМТ рассчитывался как отношение массы тела (кг) к квадрату роста ( $m^2$ ).

Все биохимические и гормональные исследования проводились в межклинической биохимической лаборатории централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России.

Из утренней порции крови, взятой из вены после 8-часового голодания, определялись следующие биохимические показатели: липидный спектр (общий холестерин, ЛПВП, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды), уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, С-пептида, инсулина сыворотки крови и рассчитывался косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment) по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)  $\times$  инсулин натощак (Ед/л) / 22,5. Индекс НОМА  $\geq$  2,7 служил критерием наличия инсулинорезистентности.

Показатели глюкозы, липидного спектра, АЛТ, АСТ определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Advia-1800 (Siemens) и Synchron CX5 и CX9 (Beckman Coulter). Определение уровня инсулина и С-пептида проводилось на анализаторе Immulite 2000 (Siemens).

Определение высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) выполнялось иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Advia-1200 (референсные значения – 0–5 мг/л). Определение остальных цитокинов проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА): фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – на тест-системе альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ производства ЗАО «Вектор-Бест» (референсные значения 0–6 пг/мл), адипонектина – на тест-системе Human Adiponectin ELISA производства BioVendor – Laboratorni medicina a.s. (средние референсные значения для женщин  $13,2 \pm 6,1$  мкг/мл), ретинолсвязывающего белка-4 (РСБ-4) – на тест-системе Assay Max Retinol-Binding Protein 4 (RBP-4) ELISA Kit производства Assaypro (среднее референсное значение – 27,6 нг/мл), интерлейкина-6 (ИЛ-6) – на тест-системе Human IL-6 Platinum ELISA производства eBioscience (среднее референсное значение в сыворотке 0–12,7 пг/мл), хемерина – на тест-системе Human Chemerin ELISA производства BioVendor (референсные значения для женщин 3–19 лет: 155–240 нг/мл; 20–39 лет: 140–245 нг/мл; 40–59 лет: 142–313,5 нг/мл; 60–79 лет: 170–452,2 нг/мл).

Клиническое исследование в рамках диссертационной работы одобрено Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медфармвузов России (протокол № 10 заседания Межвузовского комитета по этике при Ассоциации медфармвузов России от 17.11.2011).

*Статистический анализ.* Полученные данные были обработаны с помощью пакета статисти-



ческих программ IBM SPSS Statistics Version 22.0 для Windows. Оценивалось  $M \pm m$  (среднее значение  $\pm$  статистическая погрешность среднего значения). Для оценки статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей в исследуемых группах и определения различий между ними использовали дисперсионный анализ. Для отдельных показателей, заметно отличающихся от нормального распределения, использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Для показателей с большим коэффициентом эксцесса и потенциальной некорректностью применения методов параметрической статистики сравнивались медиана и другие квартили. Для сравнения качественных признаков использовали критерий  $\chi$ -квадрат. Для поиска связей между числовыми показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки динамики числовых показателей рассчитывалась величина изменения как разность  $\Delta$  между значением во время последнего и первого визита. Для определения достоверности изменения среднюю величину  $\Delta$  сравнивали с нулем при помощи критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходная характеристика исследуемых групп дана в табл. 1. Исходно ни средние значения, ни распределения показателей ИМТ, базального инсулина, СРБ, ФНО- $\alpha$ , адипонектина и РСБ-4 статистически значимо не различались в двух группах. Статистически значимые различия в группах МЗО и МНО были отмечены по показателям индекса НОМА – 3,0 и 4,4 ( $p < 0,05$ ), АЛТ – 23,5 и 37,4 ед/л ( $p = 0,001$ ), ИЛ-6 – 0,8 и 1,9 пг/мл ( $p < 0,05$ ), хемерина – 320,1 и 369,2 нг/мл ( $p < 0,05$ ), возраста на момент начала исследования – 34,6 и 42,6 года ( $p < 0,002$ ), длительности ожирения – 17,9 и 22,6 года ( $p < 0,05$ ). Частота стеатогепатоза, диагностированного по данным ультразвукового исследования печени, также статистически значимо различалась в указанных группах: 38,6 против 63,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

На втором визите (через 3 месяца) оценивалась динамика массы тела, ОТ, ОБ. В связи с неявкой двух больных на данном визите обследованы 43 пациентки из группы МЗО и 32 женщины с МНО. Все пациентки, получавшие различные препараты для лечения ожирения (сибутрамин:  $n = 8$ , орлистат:  $n = 5$ ), были объединены в единую подгруппу «Модификация образа жизни + фармакотерапия», далее – «Фармакотерапия» ( $n = 13$ ). Статистически значимых различий в изменении

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациенток в группах с метаболически здоровым (МЗО) и метаболически нездоровым (МНО) ожирением исходно (на 1-м визите до снижения массы тела)

Показатель	МЗО (n=44)		МНО (n=33)		p
	M	m	M	m	
Рост, см	166,4	0,7	162,4	1,0	0,001
Масса тела, кг	104,6	3,2	102,5	2,5	0,623
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	37,9	1,2	38,7	0,8	0,581
Окружность талии, см	106,0	2,2	113,0	2,1	0,027
Окружность бедер, см	125,2	2,1	124,6	2,1	0,838
САД, мм рт. ст.	123,1	1,2	130,5	2,5	0,005
ДАД, мм рт. ст.	78,9	1,0	81,4	1,5	0,168
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,0	0,1	5,8	0,2	< 0,001
Аланинаминотрансфераза, ед/л	23,5	1,3	37,4	4,5	0,001
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	22,0	0,9	27,8	2,9	0,035
Общий холестерин, ммоль/л	5,1	0,2	5,7	0,2	0,017
Триглицериды, ммоль/л	1,2	0,1	1,9	0,2	< 0,001
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,4	0,1	1,3	0,1	0,018
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,3	0,1	3,9	0,2	0,006
Инсулин базальный, мкЕд/мл	13,6	1,5	17,1	1,9	0,148
Индекс НОМА	3,0	0,4	4,4	0,6	0,031
С-пептид, пмоль/л	1132,7	89,6	1503,3	96,4	0,007
С-реактивный белок, мг/л	3,6	0,5	4,6	0,8	0,324
Фактор некроза опухоли- $\alpha$ , пг/л	0,5	0,0	0,7	0,1	0,066
Адипонектин, мкг/мл	11,1	0,8	10,2	0,9	0,431
Ретинолсвязывающий белок, нг/мл	41,0	0,6	41,2	0,7	0,885
Интерлейкин-6, пг/мл	0,8	0,2	1,9	0,6	0,045
Хемерин, нг/мл	320,1	14,5	369,2	19,7	0,044
Возраст, годы	34,6	1,5	42,6	2,1	0,002
Длительность ожирения, годы	17,9	1,5	22,6	2,6	0,108

M – среднее значение, m – статистическая погрешность среднего значения, n – число пациентов, p – статистическая значимость различия средних (дисперсионный анализ), САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление, измеренное на левой руке



**Таблица 2.** Динамика массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) в группах метаболически здорового (МЗО) и метаболически нездорового (МНО) ожирения на 2-м визите (через 3 месяца)

Группа	Показатель	Диета и физические нагрузки				Фармакотерапия (сибутрамин, орлистат)				p
		M	n	m	Me	M	n	m	Me	
МЗО	Масса тела, кг	-7,11	30	1,01	-5,25	-4,42	13	0,89	-4,1	0,110
	ОТ, см	-4,93	30	0,76	-4	-4,46	13	2,26	-2	0,802
	ОБ, см	-4,37	30	0,61	-3	-4,5	13	1,37	-2	0,918
МНО	Масса тела, кг	-4,61	19	0,85	-4	-5,76	13	1,11	-5,1	0,411
	ОТ, см	-4,79	19	0,82	-4	-6,23	13	0,95	-6	0,264
	ОБ, см	-3,84	19	0,92	-4	-2,38	13	1,76	-2	0,431

M – среднее значение, n – число пациентов, m – статистическая погрешность среднего значения, Me – медиана, p – статистическая значимость различия средних (дисперсионный анализ)

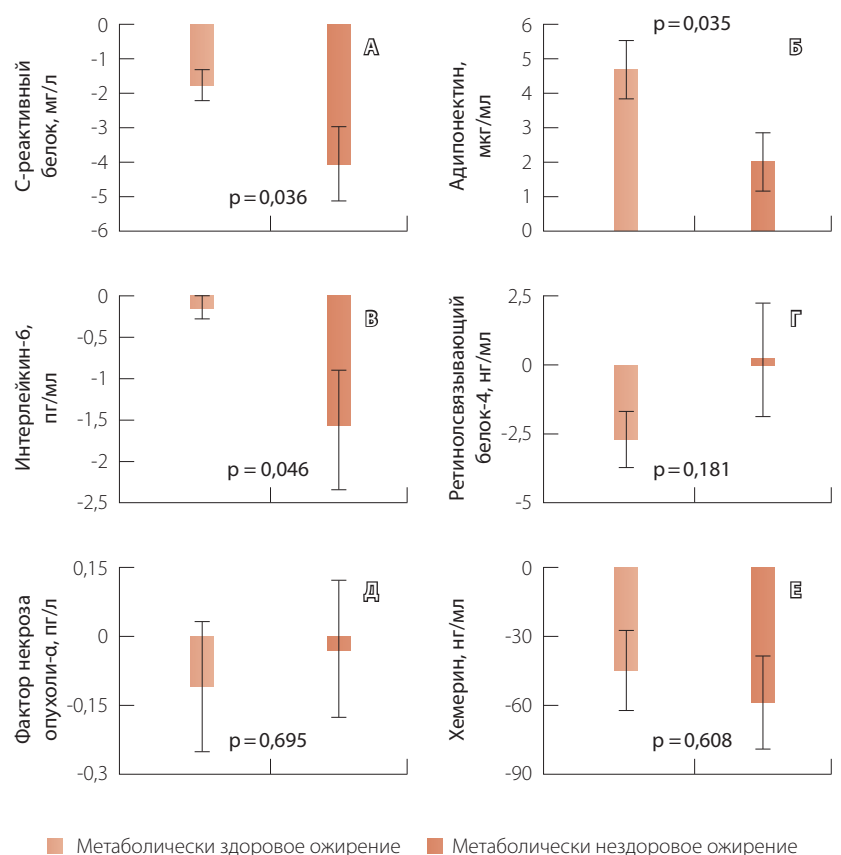
показателей массы тела, ОТ и ОБ на втором визите в подгруппах «Модификация образа жизни» и «Фармакотерапия (сибутрамин, орлистат)» не выявлено ни в группе МЗО, ни в группе МНО (табл. 2).

Через 6 месяцев в группе МЗО снижение массы тела на  $\geq 5\%$  отмечено у 28 (63,6%), при МНО – у 21 пациентки (63,6%). Разница изучавшихся показателей – исход, динамика ( $\Delta$ ) – приведена в табл. 3.

В группе МЗО отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение показателей ИМТ, ОТ, ОБ, систолического артериального давления, инсулина, индекса НОМА, СРБ, РСБ-4 и хемерина, а также статистически значимое повышение уровня адипонектина на фоне снижения массы тела на  $\geq 5\%$ . В группе МНО отмечено статистически значимое снижение ИМТ, ОТ, ОБ, глюкозы натощак, общего холестерина, ЛПНП, СРБ, ИЛ-6 и хемерина, а также статистически значимое повышение уровня адипонектина на фоне снижения массы тела на  $\geq 5\%$ .

Применение фармакотерапии в дополнение к модификации образа жизни не внесло существенных изменений в достигнутые после снижения массы тела основные исследуемые антропометрические и лабораторные показатели.

При сравнении динамики исследуемых показателей в группах МЗО и МНО статистически значимые различия были получены соответственно по уровню триглицеридов ( $+0,18 \pm 0,19$  ммоль/л и  $-0,32 \pm 0,25$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), СРБ ( $-1,72 \pm 0,43$  мг/л и  $-3,96 \pm 1,01$  мг/л,  $p < 0,05$ ), адипонектина ( $+4,55 \pm 0,83$  мкг/мл и  $+1,97 \pm 0,81$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ), ИЛ-6 ( $-0,14 \pm 0,14$  пг/мл и  $-1,49 \pm 0,74$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) (рисунок). Статистически значимых различий не



Динамика содержания адипоцитоклинов на фоне клинически значимого снижения массы тел: **А** – динамика содержания С-реактивного белка, **Б** – динамика содержания адипонектина, **В** – динамика содержания интерлейкина-6, **Г** – динамика содержания ретинолсвязывающего белка-4, **Д** – динамика содержания фактора некроза опухоли-α, **Е** – динамика содержания хемерина на фоне клинически значимого снижения массы тела через 6 месяцев; p – статистическая значимость различия средних (дисперсионный анализ). Данные представлены в виде M ± m (среднее значение ± статистическая погрешность среднего значения с использованием планок погрешностей)

**Таблица 3.** Разница исследуемых показателей через 6 месяцев после снижения массы тела

Показатель Δ	МЗО (n=28)		МНО (n=21)	
	M ± m	p	M ± m	p
Объем талии, см	-8,55 ± 1,00	< 0,001	-9,82 ± 1,12	< 0,001
Объем бедер, см	-7,66 ± 0,90	< 0,001	-7,68 ± 0,93	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	-4,82 ± 0,88	< 0,001	-3,76 ± 0,32	< 0,001
САД	-4,38 ± 1,53	0,01	-9,09 ± 5,05	0,09
ДАД	-1,03 ± 1,25	0,42	-1,59 ± 2,67	0,56
Глюкоза, ммоль/л	-0,05 ± 0,16	0,77	-0,49 ± 0,23	0,05
АЛТ, ед/л	-0,78 ± 2,18	0,72	-4,54 ± 4,15	0,29
АСТ, ед/л	-1,78 ± 1,45	0,23	-4,12 ± 2,35	0,1
Общий холестерин, ммоль/л	-0,03 ± 0,20	0,89	-0,57 ± 0,23	0,02
Триглицериды, ммоль/л	0,18 ± 0,19	0,33	-0,32 ± 0,25	0,23
ЛПВП, ммоль/л	0,07 ± 0,05	0,22	0,01 ± 0,06	0,91
ЛПНП, ммоль/л	-0,23 ± 0,19	0,24	-0,76 ± 0,21	< 0,001
Инсулин базальный, мкЕд/мл	-5,17 ± 2,52	0,012	-3,39 ± 2,62	0,21
Индекс НОМА	-1,13 ± 0,55	0,016	-1,21 ± 0,77	0,13
С-пептид, пмоль/л	-183,29 ± 124,89	0,15	-96,46 ± 160,23	0,56
С-реактивный белок, мг/л	-1,72 ± 0,43	< 0,001	-3,96 ± 1,01	< 0,001
ФНО-α, пг/л	-0,11 ± 0,14	0,44	-0,03 ± 0,14	0,85
Адипонектин, мкг/мл	4,55 ± 0,83	< 0,001	1,97 ± 0,81	0,02
РСБ, нг/мл	-2,97 ± 1,00	0,01	0,19 ± 2,01	0,79
Интерлейкин-6, пг/мл	-0,14 ± 0,14	0,32	-1,56 ± 0,74	0,06
Хемерин, нг/мл	-45,68 ± 17,06	0,01	-59,57 ± 20,39	< 0,001

M – среднее значение динамики показателя, m – статистическая погрешность среднего значения, Δ – динамика каждого показателя на 3-м визите (разность между значением на 3-м визите и начальным значением), p – статистическая значимость отличия среднего значения Δ от нуля, n – число пациентов, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, РСБ – ретинолсвязывающий белок

было получено по показателям ОТ, глюкозы натощак, ЛПВП, индекса НОМА, ФНО-α, РСБ-4, хемерина.

При использовании коэффициента ранговой корреляция Спирмена в группе МЗО отмечена положительная корреляция между изменением

адипонектина и степенью снижения массы тела ( $r=0,481$ ,  $p<0,01$ ), положительная корреляция между динамикой РСБ-4 и ОТ ( $r=0,427$ ,  $p<0,05$ ). В группе МНО наблюдалась положительная корреляция между динамикой хемерина и триглицеридов ( $r=0,430$ ,  $p<0,05$ ), положительная корреляция динамики РСБ-4 и НОМА ( $r=0,459$ ,  $p<0,05$ ). Положительная корреляция между динамикой ИЛ-6 и ЛПВП ( $r=0,417$ ,  $p<0,05$ ) выявлена в группе МЗО. Нежелательные явления в ходе исследования не зарегистрированы.

## Обсуждение

В своей работе особое внимание мы уделили изучению уровня адипоцитокинов. Адипонектин представляет собой адипокин, синтезируемый исключительно в жировой ткани. Он оказывает отчетливое антидиабетогенное, антиатерогенное, противовоспалительное действие. Адипонектин ингибирует фагоцитарную активность и продукцию ИЛ-6 и ФНО-α макрофагами, а также может индуцировать образование противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-1 моноцитами и макрофагами [18]. Исходно уровень адипонектина статистически значимо не различался в группах МЗО и МНО ( $11,1 \pm 0,8$  и  $10,2 \pm 0,9$  мкг/мл соответственно,  $p=0,43$ ), что можно объяснить сопоставимым ИМТ у данных пациентов ( $37,9 \pm 1,2$  и  $38,7 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>,  $p<0,581$ ). Вместе с тем на фоне снижения массы тела на  $\geq 5\%$  в группе МЗО повышение уровня адипонектина было статистически значимым ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой МНО, что свидетельствует о целесообразности снижения массы тела у всех больных ожирением независимо от фенотипа.

СРБ синтезируется главным образом в печени при стимулирующем влиянии ИЛ-6 и ФНО-α, а также в жировой ткани. Путем стимуляции экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелия (что приводит к связыванию и модификации холестерина на липопротеинов очень низкой плотности) СРБ инициирует хроническое сосудистое воспаление и процесс атерогенеза. Один из важнейших независимых факторов развития ишемической болезни сердца – повышение уровня СРБ в плазме крови [19]. Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в уровне СРБ в группах МЗО и МНО исходно ( $3,6 \pm 0,5$  и  $4,6 \pm 0,8$  мг/л,  $p=0,324$ ), после снижения массы тела на  $\geq 5\%$  уровень СРБ значимо уменьшился как в группе МЗО, так и МНО со статистически значимой разницей по группам ( $-1,7$  и  $-3,96$  мг/л соответственно,  $p<0,05$ ). Отмечена положительная корреляция между

снижением уровня СРБ и С-пептида в группе пациенток с МНО ( $r = 0,446$ ,  $p < 0,05$ ).

ФНО- $\alpha$  – провоспалительный цитокин, синтезируемый в моноцитах и макрофагах и наряду с ИЛ-6 играющий важнейшую роль в развитии воспаления и аутоиммунных заболеваний [20]. Экспрессия ФНО- $\alpha$  в жировой ткани человека сравнительно невелика и уменьшается по мере снижения массы тела. В эксперименте на нескольких независимых моделях животных было показано, что лечение анти-ФНО- $\alpha$  антителами снижает выраженность воспаления, жировой болезни печени и инсулинорезистентности [21]. В отношении ФНО- $\alpha$  не было зафиксировано статистически значимых различий между МЗО и МНО как исходно ( $0,5 \pm 0$  и  $0,7 \pm 0,1$  пг/л,  $p < 0,066$ ), так и после снижения массы тела на  $\geq 5\%$  в каждой из этих групп. Динамика уровня ФНО- $\alpha$  в группах составила  $-0,11$  ( $p = 0,44$ ) и  $-0,03$  ( $p = 0,85$ ) соответственно и  $p = 0,695$  между ними. Сходный результат получен в работе Л.М. Берштейна и соавт. (2017) [22]. При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена в группе пациенток с МНО нами была отмечена отрицательная корреляция между снижением уровня ФНО- $\alpha$  и возрастом ( $r = -0,541$ ,  $p < 0,01$ ).

ИЛ-6 может индуцировать синтез в печени провоспалительных белков, таких как фибриноген и СРБ. Под воздействием ИЛ-6 снижается экспрессия липопротеиновой липазы в адипоцитах и увеличивается поглощение ими свободных жирных кислот, что, в свою очередь, приводит к возрастанию продукции триглицеридов. Уровень ИЛ-6 в плазме отрицательно коррелирует с чувствительностью к инсулину [19]. В нашем исследовании более высокий уровень ИЛ-6 исходно отмечался в группе МНО ( $1,9 \pm 0,6$  и  $0,8 \pm 0,2$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). На фоне снижения массы тела за 6 месяцев на  $\geq 5\%$  именно в группе МНО произошло статистически значимое по сравнению с исходным и по сравнению с группой МЗО снижение уровня ИЛ-6 ( $-1,56$  и  $-0,15$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). В группах МЗО и МНО также была отмечена положительная корреляция между снижением уровня ИЛ-6 и повышением уровня ЛПВП ( $r = 0,417$ ,  $p < 0,05$ ).

РСБ-4 секретируется в адипоцитах и гепатоцитах и транспортирует ретинол из печени к различным тканям. Многие исследования показали взаимосвязь между уровнем РСБ-4 и артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией и снижением ЛПВП. РСБ-4 нарушает действие инсулина в мышцах путем уменьшения фосфорилирования тирозина в рецепторе [18]. По-видимому, отсутствие статистически значимой разницы в уровне

одного из наиболее ассоциированных с развитием инсулинорезистентности цитокинов – РСБ-4 – в группах МЗО и МНО ( $41,0 \pm 0,6$  и  $41,2 \pm 0,7$  нг/мл соответственно,  $p < 0,885$ ) отчасти связано со средним значением индекса НОМА в обеих группах  $> 2,7$ . После снижения массы тела на  $\geq 5\%$  в группе МЗО снижение уровня РСБ-4 было статистически значимым ( $p < 0,05$ ), в отличие от группы МНО ( $p = 0,79$ ), что свидетельствует о целесообразности снижения массы тела у метаболически здоровых пациенток. При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена в группе МЗО была отмечена положительная корреляция между динамикой РСБ-4 и ОТ ( $r = 0,427$ ,  $p < 0,05$ ). В то же время в группе МНО была отмечена положительная корреляция между снижением уровня РСБ-4 и уменьшением уровня инсулина и индекса НОМА ( $r = 0,459$ ,  $p < 0,05$ ).

Один из интересных и неоднозначных по своей роли адипокинов – хемерин – в основном секретируется адипоцитами, преадипоцитами и клетками сосудисто-стромальной фракции жировой ткани и является хемоаттрактантом для различных типов иммунных клеток. Он может способствовать как возникновению иммунных реакций (по данным большинства авторов), так и разрешению воспаления в зависимости от изомерной формы. Есть указание на противоопухолевое действие хемерина в легких, коже, репродуктивной системе, пищеварительном тракте [23]. По нашим данным, изначально в группе МЗО уровень хемерина был статистически значимо ниже, чем в группе МНО ( $320,1 \pm 14,5$  и  $369,2 \pm 19,7$  нг/мл,  $p = 0,044$ ), после снижения массы тела на  $\geq 5\%$  уровень хемерина статистически значимо снизился в каждой группе пациенток, но без существенной разницы между ними ( $-45,7$  и  $-59,6$  нг/мл,  $p = 0,6$ ). В группе пациенток с МНО отмечена отрицательная корреляция между динамикой уровня хемерина и ИМТ ( $p < 0,01$ ,  $r = -0,567$ ), динамикой уровня хемерина и ОТ ( $p < 0,05$ ,  $r = -0,5$ ), положительная – между динамикой уровня хемерина и триглицеридов ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,43$ ).

При использовании критериев International Diabetes Federation (2005) для распределения пациенток в группу МЗО либо МНО мы получили показатели индекса НОМА, соответствующие наличию инсулинорезистентности в обеих группах: у МЗО –  $3,0 \pm 0,4$ , у МНО –  $4,4 \pm 0,6$  при статистически значимой разнице ( $p < 0,031$ ), что соотносится с данными других авторов, использующих те же дефиниции МЗО [24]. Это в очередной раз указывает на необходимость оптимизации и унификации критериев МЗО.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Финансирование

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



## Заключение

По сравнению с осложненным ожирением фенотип МЗО характеризуется достоверно более низкими показателями глюкозы натощак, АЛТ, триглицеридов, ЛПНП, индекса НОМА, С-пептида, ИЛ-6, хемерина и частоты стеатогепатоза и более высоким уровнем ЛПВП. Клинически значимое снижение массы тела у пациенток с МЗО

по сравнению с МНО сопровождается несколько более выраженным уменьшением уровня базального инсулина, статистически значимым снижением индекса НОМА и уровней таких провоспалительных адипокинов, как РСБ-4 и ФНО- $\alpha$ , а также статистически более значимым повышением противовоспалительного адипокина – адипонектина. ©

## Литература

- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezegebe HB, Mirakhorimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiue I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
- Nichols GA, Horberg M, Koebnick C, Young DR, Waitzfelder B, Sherwood NE, Daley MF, Ferrara A. Cardiometabolic Risk Factors Among 1.3 Million Adults With Overweight or Obesity, but Not Diabetes, in 10 Geographically Diverse Regions of the United States, 2012–2013. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:E22. doi: 10.5888/pcd14.160438.
- Alam I, Ng TP, Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:456456. doi: 10.1155/2012/456456.
- Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14(3):219–27. doi: 10.1007/s11154-013-9252-x.
- Muniandy M, Heinonen S, Yki-Järvinen H, Hakkarainen A, Lundbom J, Lundbom N, Kaprio J, Rissanen A, Ollikainen M, Pietiläinen KH. Gene expression profile of subcutaneous adipose tissue in BMI-discordant monozygotic twin pairs unravels molecular and clinical changes associated with sub-types of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(8):1176–84. doi: 10.1038/ijo.2017.95.
- Alfadda A, Masood A, Al-Naami MY, Chaurand P, Benabdelkamel H. A Proteomics Based Approach Reveals Differential Regulation of Visceral Adipose Tissue Proteins between Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Patients. *Mol Cells.* 2017;40(9):685–95. doi: 10.14348/molcells.2017.0073.
- 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. doi: 10.1128/MCB.01300-08.
- 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. doi: 10.1038/ijo.2010.216.
- 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.* 2015;29(3):748–58. doi: 10.1096/fj.14-263913.
- Khan UI, Ogorodnikova AD, Xu L, Wang D, Wassertheil-Smoller S, Ho GY, Sowers MF, Rajpathak SN, Allison MA, Mackey RH, Vitollins 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. doi: 10.1002/oby.20139.
- Antoniades C. 'Dysfunctional' adipose tissue in cardiovascular disease: a reprogrammable target or an innocent bystander? *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):997–8. doi: 10.1093/cvr/cvx116.
- Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1957–9. doi: 10.2337/dc10-0547.
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0017737.
- Dalzell C, Nigam A, Juneau M, Guilbeault V, Lattour 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. doi: 10.1016/j.cjca.2013.11.033.
- 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. doi: 10.1007/s00125-010-2006-3.
- 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. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.009.
- 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. doi: 10.1007/s00125-008-1038-4.
- Andrade-Oliveira V, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *J Diabetes Res.* 2015;2015:681612. doi: 10.1155/2015/681612.
- Jeppesen J, Hansen TW, Olsen MH, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt PR, Madsbad S. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Eur J Car-*





- diiovasc Prev Rehabil. 2008;15(5):594–8. doi: 10.1097/HJR.0b013e328308bb8b.
20. Mauer J, Denson JL, Brüning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.* 2015;36(2):92–101. doi: 10.1016/j.it.2014.12.008.
21. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461–70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
22. Берштейн ЛМ, Порошина ТЕ, Васильев ДА. Адипокины, миокины и цитокины при раке эндометрия: связь с фенотипом избыточной массы тела и клинико-морфологическими особенностями опухоли. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(1):35–40. doi: 10.14341/OMET2017135-40.
23. Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflamm Res.* 2015;64(2):85–95. doi: 10.1007/s00011-014-0792-7.
24. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0076188.
- ## References
1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezgebe HB, Mirrakhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiuie I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
2. Nichols GA, Horberg M, Koebnick C, Young DR, Waitzfelder B, Sherwood NE, Daley MF, Ferrara A. Cardiometabolic Risk Factors Among 1.3 Million Adults With Overweight or Obesity, but Not Diabetes, in 10 Geographically Diverse Regions of the United States, 2012–2013. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:E22. doi: 10.5888/pcd14.160438.
3. Alam I, Ng TP, Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:456456. doi: 10.1155/2012/456456.
4. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14(3):219–27. doi: 10.1007/s11154-013-9252-x.
5. Muniandy M, Heinonen S, Yki-Järvinen H, Hakkarainen A, Lundbom J, Lundbom N, Kaprio J, Rissanen A, Ollikainen M, Pietiläinen KH. Gene expression profile of subcutaneous adipose tissue in BMI-discordant monozygotic twin pairs unravels molecular and clinical changes associated with sub-types of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(8):1176–84. doi: 10.1038/ijo.2017.95.
6. Alfadda A, Masood A, Al-Naami MY, Chaurand P, Benabdelkamel H. A Proteomics Based Approach Reveals Differential Regulation of Visceral Adipose Tissue Proteins between Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Patients. *Mol Cells.* 2017;40(9):685–95. doi: 10.14348/molcells.2017.0073.
7. 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. doi: 10.1128/MCB.01300-08.
8. 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. doi: 10.1038/ijo.2010.216.
9. 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.* 2015;29(3):748–58. doi: 10.1096/fj.14-263913.
10. 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. doi: 10.1002/oby.20139.
11. Antoniadou C. 'Dysfunctional' adipose tissue in cardiovascular disease: a reprogrammable target or an innocent bystander? *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):997–8. doi: 10.1093/cvr/cvx116.
12. Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1957–9. doi: 10.2337/dc10-0547.
13. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0017737.
14. Dalzill 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. doi: 10.1016/j.cjca.2013.11.033.
15. 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. doi: 10.1007/s00125-010-2006-3.
16. 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. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.009.
17. 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. doi: 10.1007/s00125-008-1038-4.
18. Andrade-Oliveira V, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *J Diabetes Res.* 2015;2015:681612. doi: 10.1155/2015/681612.
19. Jeppesen J, Hansen TW, Olsen MH, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt PR, Madsbad S. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Eur J Car-*



- diovasc Prev Rehabil. 2008;15(5):594–8. doi: 10.1097/HJR.0b013e328308bb8b.
20. Mauer J, Denson JL, Brüning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.* 2015;36(2):92–101. doi: 10.1016/j.it.2014.12.008.
21. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461–70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
22. Berstein LM, Poroshina TE, Vasilyev DA. Adipokines, myokines and cytokines in endometrial cancer patients: relations to obesity phenotype of excessive body mass and features of the tumor. *Obesity and metabolism.* 2017;14(1):35–40. Russian. doi: 10.14341/OMET2017135-40.
23. Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflamm Res.* 2015;64(2):85–95. doi: 10.1007/s00011-014-0792-7.
24. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0076188.

## Adipocytokine profile and effectiveness of the weight loss in patients with metabolically healthy obesity

T.I. Romantsova<sup>1</sup> • E.V. Ostrovskaya<sup>1</sup> • A.N. Gerasimov<sup>1</sup> • T.E. Novoselova<sup>1</sup> • O.V. Novikova<sup>1</sup> • D.S. Valiulina<sup>1</sup>

**Background:** Obesity is a major risk factor for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Nevertheless, some obese patients have normal parameters of blood arterial pressure, carbohydrate, and lipid metabolism ("metabolically healthy obesity", MHO). **Aim:** To study adipocytokine levels and to assess the effect of weight loss on cardiometabolic risk factors in patients with metabolically healthy obesity. **Materials and methods:** We conducted a comparative analysis of the main metabolic parameters and adipocytokine levels in 44 female patients with MHO (according to the IDF criteria of the metabolic syndrome, 2005: obese patients with no more than one additional cardiometabolic risk factor) and in 33 women with metabolically unhealthy obesity (MUHO). We also assessed changes of these indices in the patients who reduced their body weight by  $\geq 5\%$  at 6 months. **Results:** At baseline, body mass index (BMI) and the levels of basal insulin, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), adiponectin and retinol-binding protein-4 (RBP-4) in the MHO and MUHO groups were comparable. A significant difference between these groups was observed for the HOMA index (3.0 and 4.4, respectively;  $p < 0.05$ ), alanine aminotransferase (ALT) (23.49 and 37.39 U/l;  $p = 0.001$ ), interleukin-6 (0.76 and 1.5 pg/ml;  $p < 0.05$ ), chemerin (322.4 and 369.2 ng/ml;  $p < 0.05$ ), and the duration of obesity (18 and 22.6 years;  $p < 0.05$ ). At 6 months, in those MHO patients, who reduced body weight by  $\geq 5\%$  of the initial (66%), there was a significant increase

of adiponectin by  $4.54 \pm 0.83 \mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.05$ ) and a reduction of waist circumference (WC) by  $-8.6 \pm 1 \text{ cm}$  ( $p > 0.05$ ), HOMA index by  $-1.13 \pm 0.42$  ( $p < 0.05$ ), CRP by  $-1.7 \pm 0.4 \text{ mg/l}$  ( $p < 0.05$ ), RBP-4 by  $2.9 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0.05$ ), and chemerin by  $-46.6 \pm 17.0 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0.05$ ). In the MHO group, we found a positive correlation between changes in the adiponectin levels and the degree of reduction in body weight ( $p < 0.01$ ), changes in RBP-4 and WC ( $p < 0.05$ ), and changes in the levels of interleukin-6 and high-density lipoprotein ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Compared to the complicated obesity, MHO is associated with a shorter disease history, and lower levels of the HOMA index, interleukin-6, and chemerin levels. The body mass decrease in MHO is associated with a decrease in the proinflammatory adipocytokine levels and of the HOMA index that determines the need for treatment of obesity, regardless of its phenotype.

**Key words:** metabolically healthy obesity, cardiometabolic risk, metabolic syndrome, insulin resistance, adipocytokine

**For citation:** Romantsova TI, Ostrovskaya EV, Gerasimov AN, Novoselova TE, Novikova OV, Valiulina DS. Adipocytokine profile and effectiveness of the weight loss in patients with metabolically healthy obesity. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(3):212–21. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-212-221.

Received 21 January 2018; accepted 26 February 2018

**Tatiana I. Romantsova** – MD, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine<sup>1</sup>

**Elena V. Ostrovskaya** – Postgraduate Student, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine<sup>1</sup>  
✉ 123–1–8 Leninskiy prospekt, Moscow, 117513, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 626 56 54.  
E-mail: e-ostrovsky@mail.ru

**Andrey N. Gerasimov** – Dr. Sci. in Physics and Mathematics, Professor, Head of the Chair of Medical Informatics and Statistics, Faculty of Preventive Medicine<sup>1</sup>

**Tamara E. Novoselova** – Senior Lecturer, Chair of Medical Informatics and Statistics, Faculty of Preventive Medicine<sup>1</sup>

**Oksana V. Novikova** – MD, Doctor, Biochemical Laboratory, Centralized Laboratory Diagnostic Service of Laboratory Hemotransfusion Complex<sup>1</sup>

**Dinar S. Valiulina** – Biologist, Biochemical Laboratory, Centralized Laboratory Diagnostic Service of Laboratory Hemotransfusion Complex<sup>1</sup>

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

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