

ИЗУЧЕНИЕ ПОСТПИЩЕВОЙ ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫМ И НЕЗДОРОВЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© Г.А. Матвеев, Е.Ю. Васильева, А.Ю. Бабенко*, Е.В. Шляхто

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Ожирение в высокой степени способствует развитию сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Между тем разные фенотипы ожирения значительно различаются по степени риска, и индикация ранних предикторов, способных помочь спрогнозировать вероятность развития кардиометаболических нарушений, является важной задачей. Особенности изменения уровня гормонов, вовлеченных в энергетический гомеостаз, в постпищевом статусе при ожирении свидетельствуют в пользу развития резистентности не только к инсулину, но и к лептину, грелину, и, возможно, к инкретинам.

Цель исследования. Изучить взаимосвязи между динамикой уровня гормонов, вовлеченных в энергетический гомеостаз, в пробе со стандартным углеводным завтраком и метаболическим здоровьем.

Материалы и методы. У 90 пациентов с ожирением (ИМТ $37,31 \pm 4,83$ кг/м²) была выполнена оценка метаболических параметров (иНОМА-ИР и иНОМА-В, липидограмма, уровень глюкозы, АД), ряда биомаркеров (адипонектин, СРБ). Уровни лептина, грелина, ГПП1 и ГИП оценены до и через 60 минут после стандартного углеводного завтрака. Пациенты были поделены на группы метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения: сначала по наиболее часто используемым критериям (Meigs и соавт.), затем на основании обсуждаемых в литературе критериев абсолютно здорового ожирения, при котором отсутствуют какие-либо метаболические нарушения.

Результаты. Проведенный анализ показал, что пациенты без метаболических нарушений имели профиль уровня грелина, аналогичный таковому у здоровых людей без ожирения, в то время как у пациентов, имевших хотя бы одно из проявлений метаболического синдрома, отмечались проявления грелинорезистентности (уровень грелина натощак снижен, а после еды не происходит его адекватного снижения). Уровень адипонектина был в норме у метаболически здоровых пациентов. Уровень инкретин носил однонаправленные изменения при ожирении вне зависимости от метаболического статуса. Уровень СРБ не отличался между группами. Уровень гликемии был достоверно ниже у метаболически здоровых пациентов (группа характеризовалась нормальным уровнем инсулина и имела меньшую степень инсулинорезистентности).

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать грелинорезистентность как ранний и достаточно чувствительный индикатор развития метаболических нарушений при ожирении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; грелинорезистентность; инсулинорезистентность; метаболически здоровое ожирение; критерии Мейгца; инкретины; адипоцитокины.

STUDY OF POST-NUTRITION DYNAMICS HORMONE CONCENTRATIONS IN METABOLICALLY HEALTHY AND UNHEALTHY OBESE PATIENTS

© Georgy A. Matveev, Elena Yu. Vasilieva, Alina Y. Babenko*, Evgeny V. Shlyakhto

Almazov National Research Centre, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Obesity is a pathology that highly contributes to the development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Meanwhile, different obesity phenotypes have varying levels of risk, and the indication of early predictors that can help determine the likelihood of developing cardiometabolic disorders is an important task. Since obesity is characterized by excessive energy intake, hormones involved in energy homeostasis (leptin and other adipokines, ghrelin, incretins) can be considered as serious candidates for the role of such predictors. The profile of changes in their level in the post-nutrition status testifies in favor of the development of resistance not only to insulin, but also to leptin, and to ghrelin, and, possibly, to incretins.

AIM: This study aims to investigate the relationship between the dynamics of the level of hormones involved in energy homeostasis in a sample with a standard carbohydrate breakfast and metabolic health.

MATERIALS AND METHODS: Metabolic parameters (including HOMA-IR and HOMA-B, lipid profile, glucose level, blood pressure) were assessed in 90 obese patients (BMI 37.31 ± 4.83 kg/m²). Additionally, biomarkers such as adiponectin, CRP were measured. Levels of leptin, ghrelin, GLP1 and GIP were assessed before and 60 minutes after a standard carbohydrate breakfast. These hormone levels were classified depending on the nature of the changes, considering the physiological

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



dynamics described in the literature in healthy people or not. Patients were divided into groups of metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity, first using the most commonly known criteria (Meigs et al.), then based on the criteria discussed in the literature for perfectly healthy obesity, in which there are no metabolic disorders.

RESULTS: The analysis revealed that patients without metabolic disorders had a ghrelin level profile similar to that in healthy people without obesity, while patients with at least one of the manifestations of the metabolic syndrome showed evidence of ghrelin resistance (the level of ghrelin on an empty stomach was reduced, and after food it was not adequately reduced). Adiponectin levels were normal in metabolically healthy patients. Incretin levels showed unidirectional changes in obesity, regardless of metabolic status. The level of CRP did not differ between the groups. The glycemic level was significantly lower in metabolically healthy patients (the group was characterized by normal insulin levels and had a lower degree of insulin resistance).

CONCLUSION: The data obtained allow us to consider ghrelin resistance as an early and rather sensitive indicator of the development of metabolic disorders in obesity.

KEYWORDS: obesity; ghrelin resistance; insulin resistance; metabolically healthy obesity; incretins; adipocytokines.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение обозначено как неинфекционная пандемия, и с его развитием ассоциируют рост частоты случаев сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Между тем эти патологии прежде всего взаимосвязаны с метаболически нездоровым ожирением (МНО), которое характеризуется преимущественным увеличением объема висцерального жира. Этим термином определяют ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²) и наличие не более двух компонентов метаболического синдрома (МС), в соответствии с наиболее часто используемыми критериями (Meigs и соавт) [1]:

- 1) увеличенная окружность талии (ОТ) (>102 см для мужчин; >88 см для женщин);
- 2) триглицериды (ТГ) \geq 1,65 ммоль/л;
- 3) низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (мужчины <1,03 ммоль/л, женщины <1,29 ммоль/л);
- 4) артериальная гипертензия (АГ) (\geq 130/ \geq 85 мм рт.ст.);
- 5) и нарушение гликемии (\geq 5,55 ммоль/л или прием антидиабетических препаратов (АДП)) или сахарный диабет (СД) [1].

Между тем увеличение ОТ является закономерным следствием роста ИМТ и, таким образом, в существенно меньшей степени имеет прямую связь с СС-риском, чем АГ, дислипидемия (ДЛП) и дисгликемия, которые значимо связаны со смертностью от всех причин и ССЗ [2]. Кроме того, долговременные наблюдения продемонстрировали, что основанное на вышеперечисленных критериях разделение на метаболически здоровое ожирение (МЗО)/МНО отличается низкой точностью, так как сохранение нормального метаболизма при таком делении носит временный характер. Как показало исследование здоровья медсестер, через 20 лет значительно большее число женщин с МЗО формирует метаболические нарушения по сравнению с женщинами без ожирения (84% против 68%) [3]. Опираясь на эти факты, мы решили провести поиск более чувствительных маркеров метаболического нездоровья, сопоставив кандидатные маркеры у пациентов, которые имели 0 «агрессивных» компонентов МС (АГ, ДЛП, дисгликемия), и пациентов, которые имели какое-либо число этих проявлений. Как кандидатные, мы рассмотрели параметры, которые обсуждаются в качестве маркеров МНО, но еще не вполне доказали свою значимость: резистентность к лептину

и грелину, нарушение продукции инкретинов, провоспалительный статус [4]. Многие авторы обозначают как биомаркер МЗО более высокие концентрации адипонектина по сравнению с МНО [5], однако точное значение (cut off) для разделения не установлено. Сложность оценки резистентности к лептину (РЛ) детерминирована отсутствием четких критериев этого состояния. Предлагается использовать для подтверждения РЛ определение лептина натощак [6], уровня растворимых рецепторов лептина (рРЦЛ) в циркуляции [7], оценку индексов и математических моделей, включающих, кроме определения лептина, соотношения лептина, рРЦЛ и ИМТ [7], а также изменения его постпищевое уровня [8]. Оценка постпищевой динамики представляется достаточно простым и доступным в реальной клинической практике методом диагностики чувствительности к гормонам, регулирующим энергетический баланс. При этом в норме уровни орексигенных гормонов (грелин) выше натощак и снижаются после еды, а уровни анорексигенных гормонов (инсулин, лептин, глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП1) и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) низки натощак и повышаются после еды. При наличии резистентности уровень орексигенного гормона будет низким натощак и не снижается после еды, а уровень анорексигенного гормона будет высок натощак и не повышается после еды. Это достаточно хорошо продемонстрировано в отношении резистентности к инсулину и грелину. Для ожирения характерна гиперинсулинемия как натощак, так и после еды, без существенного изменения его уровня в постпищевом статусе. Известно, что уровень инсулина у здоровых худощавых людей натощак находится в диапазоне 3–15 мЕд/л или 21–105 пмоль/л, а значения натощак выше 115 пмоль/л при эугликемии следует считать гиперинсулинемией [9]. Установлено, что при ожирении уровень грелина натощак значительно ниже (в среднем на 50–68%), чем у людей с нормальной массой тела [10], а после еды при нормальной массе тела снижается на 30–50% (с 60-й минуты после приема пищи) [11], а при ожирении недостаточно подавляется или аномально повышается после еды [12]. Между тем в нашем более раннем исследовании [13] мы обнаружили, что разные пациенты с ожирением имеют различную динамику грелина в постпищевом статусе: у 39,2% отмечалось адекватное подавление грелина после стандартного углеводного завтрака, у остальных была аномальная динамика. При этом пациенты с адекватной

постпищевой динамикой имели более высокий уровень грелина натошак и меньшую представленность метаболических нарушений [13]. Анорексигенный гормон лептин в норме должен повышаться в постпищевом статусе, а при развитии резистентности он будет высоким постоянно. Однако результаты его оценки в постпищевом статусе противоречивы [14]. Хроническое переедание приводит к развитию гиперлептинемии, и его уровень становится высоким натошак без существенной динамики в постпищевом статусе. Из других гормонов, участвующих в регуляции энергетического баланса, значительное место в предикции развития метаболических нарушений, особенно нарушений обмена глюкозы и липидов, отводится инкретинам — гормонам ЖКТ, регулирующих секрецию инсулина. В настоящее время оценка их динамики при развитии ожирения неоднозначна: ряд авторов отмечают повышение уровня либо глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП1) [15], либо глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) [16] натошак, расценивая высокий тощачковый уровень инкретин как маркер метаболического нездоровья. В других исследованиях отмечался как низкий уровень инкретин натошак, так и отсутствие адекватного (более 50%) повышения их секреции в постпищевом статусе [17]. Однако сравнительного анализа постпищевой динамики в зависимости от статуса метаболического здоровья в этом исследовании не выполнялось. В вышеупомянутом нашем исследовании [13] уровень ГИП натошак был значимо снижен по сравнению со здоровым контролем, а уровень ГПП1 — повышен. Аномальная постпищевая динамика ГПП1 была ассоциирована с гипертриглицеридемией, а аномальная постпищевая динамика ГИП — с повышением уровня глюкозы и инсулинорезистентностью. Для оценки провоспалительного статуса наиболее часто используется уровень С-реактивного белка (СРБ), однако он является достаточно поздним маркером метаболических нарушений, чаще следуя за ними, чем предшествуя им. Поэтому мы сосредоточились в своем исследовании на особенностях гормонального статуса у пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым ожирением, оцененным как по принятым в настоящее время критериям, так и по «жестким» критериям, по которым метаболически здоровым считалось ожирение в отсутствие метаболических нарушений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязи между динамикой уровня гормонов, вовлеченных в энергетический гомеостаз, в пробе со стандартным углеводным завтраком и метаболическим здоровьем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, с использованием базы данных НМИЦ Алмазова.

Время исследования. Обследование пациентов с ожирением было выполнено в период с августа 2018 по март 2022 гг. в соответствии с критериями включения и невклю-

чения. Соответственно, продолжительность периода включения составила 3,5 года. Изучаемые популяции

В исследовании изучались 2 клинические группы.

1 — группа пациентов с ожирением. *Критерии включения:* мужчины и женщины старше 18 лет с ИМТ ≥ 30 кг/м²; документально оформленное согласие пациента на участие в исследовании. *Критерии невключения:* патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия (АГ) с нецелевыми уровнями артериального давления (АД), наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, стенокардии, хронической сердечной недостаточности выше 2-го функционального класса по NYHA, аритмий высокого риска); наличие сахарного диабета (СД); наличие заболеваний, сопровождающихся изменением функции щитовидной железы; хроническая патология почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Часть пациентов получала антигипертензивную (20%) и гиполипидемическую (2,2%) терапию, которая была стабильна на протяжении не менее трех месяцев до включения в исследование, это были препараты группы ингибиторов АПФ (44,5%), сартаны (33,2%), блокаторы кальциевых каналов (16,7%), В-блокаторы (5,6%) и розувастатин (100%).

2 — группа здоровых людей, сотрудников НМИЦ им. В.А. Алмазова, подписавших информированное согласие и не имевших каких-либо хронических заболеваний, включая дислипидемию, нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию и ожирение по результатам диспансеризации.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась произвольным способом на основании обследования, включавшего сбор анамнеза, определение антропометрических и лабораторных показателей в соответствии с заданными критериями.

Дизайн исследования

Поперечное не интервенционное исследование случай-контроль НМИЦ им. В.А. Алмазова. В исследование включались пациенты с ожирением, соответствующие критериям включения и исключения и согласившиеся принять участие в исследовании (подписавшие информированное согласие). Контрольная группа представлена здоровыми сотрудниками НМИЦ им. В.А. Алмазова, сопоставимыми по возрасту, полу, без отклонений в показателях углеводного и липидного обменов, массы тела (ИМТ < 25 кг/м²) и без артериальной гипертензии

Методы

Методы стандартизации питания

Для стандартизации питания включенных пациентов давались рекомендации по коррекции питания: умеренное гипокалорийное питание 15 ккал/кг (углеводы 45–55%, белки 15–20%, жиры 20–35%, клетчатка 35 г/сут) или из расчета на идеальную массу тела по формуле Миффлина-Сан Жеора с коррекцией на уровень физических нагрузок. Уровень гормонов и адипокинов у пациентов с ожирением также был оценен после стандартного завтрака.

Стандартный углеводный завтрак включал: 2 куса хлеба (50 грамм черного хлеба), 1 небольшой фрукт (яблоко 200 г или апельсин 200 г) и стакан сладкого сока (250 мл).

Методы регистрации исходных показателей

Для исключения пациентов с патологией печени проводился анализ крови на АЛТ, АСТ, общий билирубин, патологией почек — креатинин, скорость клубочковой фильтрации (расчет по Кокрофту-Голту), с патологией углеводного обмена — уровень глюкозы плазмы натощак. Исключение патологии со стороны сердечно-сосудистой системы проводилось анамнестически (наличие в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности III–IV ФК (NYHA), АГ с нецелевыми уровнями АД).

Методы регистрации антропометрических данных

При включении в исследование всем пациентам выполнялся физикальный осмотр: измерение роста в см, веса — в кг, расчет ИМТ в кг/м², измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) в см, измерения уровня АД в мм рт.ст.

Методы регистрации биохимических и метаболических параметров

Оценку биохимических параметров проводили с использованием автоматического анализатора (Cobas c311, Roche, автоматизированный биохимический анализатор, Швейцария) и коммерческих наборов (наборы реагентов Roche, Швейцария).

Референсные значения для различных биохимических параметров: глюкоза в плазме натощак 3,30–6,10 ммоль/л с диапазоном измерения 0,11–41,1 ммоль/л; общий холестерин (ОХС) с диапазоном измерения 0,1–20,7 ммоль/л и нормальным значением 3,50–5,00 ммоль/л; триглицериды сыворотки с диапазоном измерения 0,1–10,0 ммоль/л и нормальным значением <1,77 ммоль/л; липопротеины высокой плотности с диапазоном измерения 0,08–3,12 ммоль/л и нормальным значением для женщин >1,2 ммоль/л, для мужчин >1,0 ммоль/л. Уровень инсулина в сыворотке крови измеряли с использованием автоматического анализатора (Cobas e411, Roche, полностью автоматизированный иммунохимический электрохемилюминесцентный анализатор, Швейцария) и с использованием коммерческих наборов Insulin Elecsys, Cobas e (Roche, Швейцария), с диапазоном измерения 1,39–6945 МкМЕ/мл и нормальным значением 17,8–173,0 пмоль/л. Коэффициент пересчета пмоль/л × 0,144 = мкМЕ/мл.

Уровень грелина, ГПП-1 и ГИП в плазме крови, а лептина — в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием автоматического анализатора (BioRad 680-монометр, автоматизированный анализатор, США). Для грелина (коммерческий набор BCM Diagnostics, США) диапазон измерения 0,0–1000 пг/мл, для ГПП-1 (коммерческий набор BCM Diagnostics, США) диапазон измерения 0,0–25,0 пг/мл, чувствительность 0,04 пг/мл, для ГИП (коммерческий набор ELISA Kit for Gastric Inhibitory Polypeptide (Cloud-CloneCorp., США) диапазон измерения 61,7–5000 пг/мл, коэффициент чувствительности <23,9 пг/мл, для лептина (коммерческий набор для проведения иммунофер-

ментного анализа (DBC, США) диапазон измерения от 2,0 до 11,0 нг/мл, чувствительность 0,5 нг/мл.

Уровень гормонов и адипокинов у пациентов с ожирением был оценен после стандартного завтрака. Пациенты сдавали кровь в 08:30, строго натощак, после 8-часового голода. После сдачи крови натощак, в 09:00, пациенты получали завтрак, затем в течение 15 минут принимали его. Кровь на лептин, ГИП, ГПП-1 и грелин забиралась через 60 минут после стандартного завтрака.

В связи с отсутствием общепринятой нормы для ГПП-1, ГИП и грелина в исследование была включена группа здоровых людей, состоящая из сотрудников НМИЦ им. В.А. Алмазова, подписавших информированное согласие и не имевших каких-либо хронических заболеваний, включая дислипидемию, нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию и ожирение по результатам диспансеризации.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием STATISTICA 10 (StatSoftInc», США) для Windows. Данные были представлены как среднее ± стандартное отклонение, медианы и квартили. Распределение изучаемых переменных имело отклонение от нормального (тест на нормальность рассчитан по критерию Колмогорова-Смирнова, расчет дисперсии производился по тесту Левена). В связи с тем, что распределение в группах по некоторым параметрам носит неравномерный характер, использование простых методов расчета (Т-критерий Стьюдента и др.) нецелесообразно. Поэтому для оценки исследуемых групп нами использовались непараметрические методы статистики (для сравнения двух независимых выборок с интервальной шкалой применялся критерий Манна-Уитни, для оценки связей фактора с зависимой переменной для сравнения двух зависимых выборок между собой по уровню выраженности какого-либо признака — Т-критерий Вилкоксона). Мощность исследования при расчете на 50 пациентов составила 0,8. Критический уровень значимости (р) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

Этическая экспертиза

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (выписка из протокола № 022018-14д от 12 февраля 2018 г.).

Результаты

В настоящее исследование включались пациенты с ожирением, соответствующие критериям включения/невключения. В исследование были включены 90 пациентов (18% — мужчины и 82% — женщины) с ожирением, средний возраст 37,8±10,8 лет, средняя масса тела (сМТ) 105,2±16,7 кг, ИМТ 37,3±4,8 кг/м². Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1. В связи с отсутствием общепринятой нормы для ГПП-1, ГИП и грелина, в исследование была включена группа здоровых людей, состоящая из 19 человек. Эта группа включала 5 мужчин (26,3%) и 14 женщин (73,7%) и была сопоставима по возрасту и соотношению полов с группой пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	Пациенты с ожирением (n=90)	Пациенты ГЗК (n=19)	Р
Возраст (лет)	40 (30; 48)	38,9 (29; 49)	>0,05
% мужчин	18	26,3	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	35,5 (32,4; 40,0)	23,3 (22,1; 24,9)	<0,05
Глюкоза (ммоль/л)	5,35 (5,07; 5,63)	4,71 (4,4; 5,4)	<0,05
ОХС (ммоль/л)	5,01 (4,42; 5,78)	4,2 (3,81; 4,63)	<0,05
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,32 (1,0; 1,53)	1,4 (1,3; 1,51)	>0,05
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	2,95 (2,49; 3,61)	1,68 (1,59; 2,7)	<0,05
ТГ (ммоль/л)	1,38 (0,96; 1,75)	1,29 (1,01; 1,68)	>0,05
САД (мм рт.ст.)	120,9 (110,5; 130,8)	116,8 (111,3; 128,8)	>0,05
ДАД (мм рт.ст.)	70,9 (69,8; 82,3)	76 (71,1; 81,3)	>0,05
ГПП-1 (нг/мл)	3,75 (2,8; 4,36)	2,0 (1,3; 3,2)	<0,001
ГИП (пг/мл)	173,1 (121,2; 286,4)	549,0 (525,6; 741,5)	<0,001
Грелин натошак (нг/мл)	3,05 (2,01; 5,94)	4,75 (2,81; 10,7)	≤0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный пептид.

Note: BMI — body mass index; TC — total cholesterol; HDL cholesterol — high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure, GLP-1 — glucagon-like peptide 1; GIP — glucose-dependent insulinotropic peptide.

Таблица 2. Сопоставление антропометрических и метаболических параметров пациентов, распределенных в группы МЗО и МНО по критериям Мейгца

Table 2. Comparison of anthropometric and metabolic parameters of patients divided into groups of metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity according to the Meigz criteria

Параметр	МНО (n=34)	МЗО (n=56)	Р
Возраст (лет)	43 (33; 49)	36,5 (27,5; 47)	0,05
% мужчин	20,6%	21,4%	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	37 (33,5; 41)	35 (31,7; 39)	0,06
Глюкоза (ммоль/л)	5,6 (5,4; 6,0)	5,2 (4,8; 5,4)	0,01
Инсулин (пмоль/л)	172,0 (137,2; 244)	110,0 (74,2; 167,4)	0,001
НОМА-IR	6,7 (4,8; 9,0)	3,8 (2,4; 5,4)	0,005
ОХС (ммоль/л)	5,1 (4,5; 6)	5 (4,2; 5,7)	0,3
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (1; 1,1)	1,4 (1,1; 1,7)	0,01
ТГ (ммоль/л)	1,8 (1,5; 2)	1,2 (0,9; 1,4)	0,01
САД (мм рт.ст.)	120 (110; 130)	120 (110; 120)	0,6
ДАД (мм рт.ст.)	73 (70; 80)	70 (70; 80)	0,1
СРБ (мг/л)	3,5 (2,0; 6,1)	2,5 (1,3; 5,8)	0,3

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок.

Note: BMI — body mass index; TC — total cholesterol; HDL cholesterol — high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure.

Таблица 3. Сопоставление уровня гормонов, регулирующих энергетический баланс у пациентов, распределенных в группы МЗО и МНО по критериям Мейгца**Table 3.** Comparison level of hormones regulating energy balance in patients divided into groups of metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity according to the Meigz criteria

Параметр	МНО (n=34)	МЗО (n=56)	P	Референс и/или данные ГЗК (n=19)
Грелин н/т (пг/мл)	2,7 (1,5; 4,0)*	3,1 (2,3; 5,4)*	0,06	8,5–16,6/ 4,75 (2,81; 10,7)
Грелин п/е (пг/мл)	↑4,1 (2,4; 6,0)*	↓2,9 (1,9; 9,1) (↓6%)*	0,07	↓≥30%
ГПП1 (нг/мл)	3,6 (2,7; 4)*	3,9 (3,2; 4,6)*	>0,05	2,0 (1,3; 3,2)
ГПП1 п/е (нг/мл)	3,7 (2,6; 5)	3,9 (3,2; 4,5)	>0,05	↑на 50%
ГИП (пг/мл)	172,3 (135,5; 304)*	174 (106,3; 268,8)*	>0,05	549,0 (525,6; 741,5)
ГИП п/е (пг/мл)	149,2 (131,9; 189)	176,6 (144; 256,9)	>0,05	↑на 50%
Лептин н/т (нг/мл)	75,2 (39,7; 97)*	62,5 (39,2; 87,3)*	>0,05	0,5–13,8 — м 1,1–27,6 — ж
Лептин п/е (нг/мл)	↓69,1 (38,7; 88)	↓48,9 (28,5; 88)	>0,05	↑
Адипонектин (мкг/мл)	7,0 (4,6; 10,0)	9,6 (6,0; 13,8)	0,07	≥12

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный пептид; н/т — натощак; п/е — после еды.

* — $p < 0,05$ по сравнению с ГЗК

Note: GLP-1 — glucagon-like peptide 1; GIP — glucose-dependent insulinotropic peptide.

* — $p < 0,05$ compared to the healthy control group.

с ожирением. Характеристика этой группы в сравнении с группой ожирения представлена в таблице 1.

При распределении пациентов на группы по классическим критериям Мейгца МЗО имело у 62% пациентов (табл. 2). Из таблицы следует, что пациенты с МНО имели более высокий уровень глюкозы, патологически высокий уровень инсулина (медиана выше 115 пмоль/л), значимо более высокий уровень иНОМА-ИР, более выраженные изменения тех параметров липидограммы, которые ассоциированы с ожирением (ЛПВП и ТГ).

Далее мы сопоставили уровень гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса натощак и после стандартного углеводного завтрака у пациентов групп МЗО и МНО (табл. 3).

Уровень грелина натощак был значимо ниже, чем в группе здорового контроля (ГЗК) ($p=0,04$) в обеих группах ожирения и не отличался значимо в группах МЗО и МНО, хотя имелась тенденция к более низкому уровню в группе МНО ($p=0,06$). Постпищевая динамика носила аномальный характер в обеих группах, при оценке абсолютной динамики уровня грелина после СУЗ в группе МНО отмечалось его значимое повышение ($p=0,02$), в группе МЗО динамика была статистически незначима. Однако при оценке динамики в процентах в группе МЗО имело значимое снижение грелина после СУЗ ($p=0,049$), а в группе МНО динамика была статистически незначима. Уровень ГПП1 натощак был повышен в обеих группах с ожирением и не нарастал в постпищевом статусе. Уровень ГИП, напротив, натощак был значимо ниже при ожирении по сравнению с ГЗК вне зависимости от метаболического статуса, а его постпищевая динамика также носила аномальный характер: уровень ГИП не только не повышался по сравнению с тощачковым, но имел тенденцию к снижению, однако статистической значимости он не достигал ($p=0,3$). Уровень лептина был значимо повышен натощак в группах с ожирени-

ем независимо от метаболического статуса и не только не повышался в постпищевом статусе, а наоборот имел тенденцию к снижению. Уровень адипонектина имел тенденцию к более низким значениям по сравнению с ГЗК в обеих группах с ожирением, более выраженную в группе с МНО. Не было различий в уровне плазменных биомаркеров воспаления (СРБ). Ожидаемо, процент пациентов с проявлениями метаболического синдрома был выше в группе МНО (табл. 4).

Между тем наличие нарушений углеводного обмена (НУО), как и АГ, значимо повышают риск ССЗ, поэтому обозначение состояния, которое характеризуется предиабетом и/или АГ как метаболически здорового, представляется не логичным. Поэтому мы сформировали «жесткие» критерии метаболического здоровья, обозначив как МЗО состояние, при котором нет ни одного из компонентов метаболического синдрома (МС), кроме наличия ожирения и, соответственно, увеличенного объема талии (ОТ).

Пациенты были перераспределены на основании этих «жестких» критериев, в соответствии с которыми в группу МЗО вошли только те пациенты, у которых не было ни одного метаболического отклонения (АГ, ДЛП, дисгликемии). В этом случае МЗО было только у 25% пациентов (табл. 5). При разделении на основе жестких критериев пациенты с МЗО и МНО по-прежнему не различались по возрасту, соотношению полов и ИМТ, хотя отмечалась тенденция к более молодому возрасту пациентов с МЗО ($p=0,07$).

Хотя средняя гликемия была в норме в обеих группах, уровень глюкозы был значимо ниже в группе МЗО ($p=0,001$). Средний уровень инсулина находился в референсе в обеих группах, но исходя из представленных в литературе данных о том, что уровень инсулина натощак при эугликемии выше 115 пмоль/л может быть категоризован как гиперинсулинемия, нормаинсулинемия отмечалась только в группе МЗО. иНОМА-ИР хотя и был >2,5 в обеих группах, был в 2 раза выше при МНО ($p=0,01$).

Таблица 4. Процент пациентов с проявлениями метаболического синдрома в группах МЗО и МНО при разделении по критериям Мейгца**Table 4.** Percentage of patients with manifestations of metabolic syndrome in patients divided into groups of metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity according to the Meigz criteria

Параметр	МНО (n=34)	МЗО (n=56)	p
НТГ	7 (20,6%)	4 (7,1%)	0,01
АГ	13 (38,2%)	5 (8,9%)	0,01
ДЛП	26 (76,5%)	37 (66,1%)	>0,05

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; ДЛП — дислипидемия.**Note:** AH — arterial hypertension; IGT — impaired glucose tolerance; DLP — dyslipidemia.**Таблица 5.** Сравнение данных пациентов при разделении по «жестким» критериям метаболического здоровья**Table 5.** Comparison of patient data when divided according to “tough” criteria for metabolic health

Параметр	МНО (n=67)	МЗО (n=23)	p
Возраст (лет)	41 (30; 49)	33 (24; 47)	0,07
% мужчин	21	17	>0,05
Вес (кг)	101 (89; 117)	102 (89; 116)	>0,05
ОТ/ОБ (см)	0,91 (0,83; 0,98)	0,85 (0,81; 0,98)	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	35,5 (32,7; 40)	35,6 (32,5; 39,4)	>0,05
САД (мм рт.ст.)	120 (109; 130)	120 (110; 120)	>0,05
ДАД (мм рт.ст.)	70 (70; 80)	70 (64; 80)	>0,05
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 (5,1; 5,7)	5,0 (4,8; 5,45)	0,001
Инсулин (пмоль/л)	154 (93; 232)	102,3 (74,2; 148)	0,001
НОМА-IR	4,94 (2,93; 8,6)	3,07 (2,45; 5,04)	0,01
ОХС (моль/л)	4,91 (4,25; 5,67)	5,49 (4,45; 5,85)	>0,05
ХС-ЛПВП (моль/д)	1,12 (0,95; 1,49)	1,52 (1,41; 1,75)	0,01
ТГ (моль/л)	1,46 (1,06; 1,92)	1,24 (0,89; 1,41)	0,01
СРБ (мг/л)	3,5 (1,3; 6,16)	2,38 (1,38; 4,72)	0,2

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СРБ — С-реактивный белок.**Note:** BMI — body mass index; TC — total cholesterol; HDL cholesterol — high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure.

В таблице 6 представлены уровни гормонов, вовлеченных в энергетический обмен, при распределении пациентов в группы МЗО и МНО по «жестким» критериям.

При разделении на основании «жестких» критериев у пациентов с МЗО уровень грелина натощак был аналогичен таковому в ГЗК, и постпрандиальная динамика достигла параметров, характерных для здоровых людей (снижение на 27,4%), а медиана уровня адипонектина, как и уровня инсулина, была в пределах референса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки для пациентов с ожирением подтверждается наличием критериев, характерных для ожирения, наличием параметров, характерных для метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения, изменением уровня изучаемых параметров,

типичных для ожирения, в то время как ГЗК характеризовалась нормальной массой тела и отсутствием метаболических нарушений.

Сопоставление с другими публикациями

Последние годы появились посылы к изменению критериев МЗО. Вполне логичным выглядит предположение, что наличие даже одной метаболической девиации (ДЛП, дисгликемии, АГ) закономерно повышает СС-риск, что было показано в ряде исследований [2]. Истинно нормометаболическое состояние встречается достаточно редко и определяется рядом факторов. Так, по данным Y. Marcus и соавт. [18], среди 2087 испытуемых с ИМТ \geq 30 кг/м² истинное нормометаболическое состояние (0 проявлений метаболического синдрома) наблюдалось только у 7,5%, снижаясь до менее чем 1% при ИМТ \geq 36 кг/м². Женщины чаще сохраняли метаболическое здоровье по сравнению с мужчинами в возрасте

Таблица 6. Сопоставление уровня гормонов у пациентов, распределенных в группы МЗО и МНО по «жестким» критериям**Table 6.** Comparison of hormone levels in patients divided into groups of metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity according “tough” criteria for metabolic health

Параметр	МНО (n=67)	МЗО (n=23)	p	Норма/ГЗК
Грелин н/т (пг/мл)	2,78 (1,85; 4,16)*	4,3 (2,7; 6,4)	0,02	8,5–16,6/4,75 (2,81; 10,7)
Грелин п/е (пг/мл)	3,19 (1,9; 6,0)	↓3,39 (2,09; 8,98) (↓27,4%)	0,1	↓≥30%
ГПП1 (нг/мл)	3,7 (2,8; 4,1)*	3,8 (2,6; 4,4)*	>0,05	2,0 (1,3; 3,2)
ГПП1 п/е (нг/мл)	3,8 (3,2; 4,7)	3,8 (2,1; 4,4)	>0,05	↑на 50%
ГИП (пг/мл)	161,2 (111,1; 268,8)*	196,2 (147,45; 366)*	>0,05	549,0 (525,6; 741,5)
ГИП п/е (пг/мл)	162,3 (140,6; 256,9)	166 (139,6; 185,2)	>0,05	↑на 50%
Лептин н/т (нг/мл)	69,5 (39,3; 90,1)*	54 (31,5; 88) *	>0,05	0,5–13,8 — м 1,1–27,6 — ж
Лептин п/е (нг/мл)	53,9 (31,14; 87,61)*	52,6 (25,3; 88,5)	>0,05	↑
Адипонектин (мкг/мл)	7,1 (4,8; 11,2)	11,6 (6,1–16,6)	0,01	6–12

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный пептид.**Note:** GLP-1— glucagon-like peptide 1; GIP— glucose-dependent insulinotropic peptide.

от 30 до 50 лет. Эти данные указывают на то, что сохранение метаболического здоровья зависит от возраста, пола и ИМТ. Более высокий процент метаболически здоровых пациентов в нашем исследовании (25%) может объясняться несколько более молодым возрастом выборки ($37,83 \pm 10,83$ лет в нашем исследовании и $39,5 \pm 10$ лет в исследовании Y. Marcus и соавт. [18]) и значительно большим процентом женщин (мужчины составили 18% в нашем исследовании и 77% в исследовании Y. Marcus и соавт. [18]). Между тем эти детерминанты однозначно не являются единственными, так как метаболически нездоровое ожирение встречается даже у детей с 1 степенью ожирения. Поэтому в исследованиях последних лет не затухают дебаты по определению более чувствительных критериев метаболического здоровья и предикторов его утраты. По мере увеличения объема знаний о том, как избыток жировой ткани в целом и висцеральной жировой ткани в частности влияет на изменение различных параметров, научное сообщество выдвигает новые факторы, являющиеся кандидатами на роль маркеров, позволяющих отграничить состояние метаболического здоровья. Выявление таких детерминант важно, так как позволяет максимально рано начать профилактические мероприятия и использовать их таргетно. Среди кандидатов на роль маркеров рассматриваются гормоны, вовлеченные в регуляцию энергетического гомеостаза [4]. Интерес к изменению уровня грелина натощак и в постпищевом статусе отмечается в течение ряда лет. Грелин вырабатывается в фундаментальных отделах желудка и представлен двумя молекулярными формами (ацилированный и деацилированный грелин). Этот гормон стимулирует аппетит и вызывает положительный энергетический баланс, приводя к прибавке веса и в нормальных условиях выступая как антагонист лептина. Грелин участвует в регуляции секреции лептина и инсулина, а они в свою очередь регулируют продукцию грелина, находясь с ним в антагонистических отношениях. Грелин идентифицирован как эндогенный лиганд для рецептора соматотропина. Стоит учесть, что достаточность эффектов СТГ важна для сохранения нор-

мальной композиции тела, а в условиях их дефицита происходит избыточное накопление висцерального жира. Кроме того, для деацилированного грелина описано его антинекротическое действие и кардипротективная активность. В нормометаболических условиях грелин оказывает благоприятные гемодинамические эффекты у людей, уменьшая сердечную постнагрузку и увеличивая сердечный выброс без увеличения частоты сердечного ритма. Ожирение должно сопровождаться снижением продукции грелина, так как ингибиторами его секреции являются прием пищи, особенно богатой жирами, высокий уровень интерлейкина 1β (ИЛ- 1β), между тем многими авторами было отмечено, что при ожирении уровень грелина значительно изменен по сравнению с людьми с нормальной массой тела. У здоровых людей уровень грелина наиболее высок натощак, что определяется его орексигенной функцией, а в постпищевом статусе снижается на 30–50%, достигая минимума через 30–60 мин после приема пищи [19]. Эту ситуацию расценивают как резистентность к грелину при ожирении. В пользу этого свидетельствует и повышение уровня грелина натощак, отмеченное после снижения веса [20]. Между тем в нашем более раннем исследовании мы отметили, что часть пациентов с ожирением сохраняет нормальную постпищевую динамику грелина, и в этой группе минимальны изменения уровня глюкозы и ТГ [21]. Наличие подгруппы пациентов с ожирением и сохраненной регуляцией грелина было отмечено и в маленьком исследовании Hansen и соавт. (8 пациенток с ожирением), но взаимосвязи с метаболическими параметрами изучены не были [20]. Особенностью висцерального, МНО является экспансия жира преимущественно путем гипертрофии. Для МЗО характерна преимущественная гиперплазия подкожной жировой ткани, для которой необходима сохранная дифференцировка преадипоцитов. Грелин может непосредственно стимулировать дифференцировку преадипоцитов и ингибировать липолиз [22], играя роль в процессе адипогенеза [23] по метаболически здоровому типу. В ряде исследований особенности изменения уровня грелина как натощак, так и в течение дня были

взаимосвязаны с ответом на различные методы лечения ожирения. Так, в исследовании Crujeiras A.B. et al. [24] были выявлены отличия в динамике грелина у людей, успешно снизивших вес при модификации образа жизни, по сравнению с людьми, не ответившими на лечение. В работе Деревницкого И.В. и соавт. [25] уровень грелина вошел в предиктивную шкалу, разработанную для прогнозирования ответа на терапию снижения веса. В нашем более раннем исследовании у пациентов с ожирением и сахарным диабетом особенности постпищевой динамики грелина были определены как предиктор ответа на терапию лираглутидом в отношении снижения веса и триглицеридов [26]. Многочисленные исследования обсуждали связь грелина с сердечно-сосудистыми рисками и событиями как в эксперименте [27], так и в клинике [28]. Выявленная нами в настоящем исследовании взаимосвязь между сохранением нормальных соотношений между уровнем грелина и нутритивным статусом (высокий натощак, значимое снижение после приема пищи) и метаболическим статусом является еще одним признаком, указывающим на существенную роль грелина и нормальной чувствительности к нему в развитии патологических нарушений при ожирении.

Адипонектин является общепризнанным маркером метаболического здоровья, но до последнего времени нет четкого определения уровня, позволяющего дифференцировать МЗО и МНО. Результаты проведенного исследования указывают на то, что у людей с МЗО сохраняется нормальный уровень адипонектина, а его снижения ниже референса можно рассматривать как сигнал о начале трансформации в МНО. Грелин продемонстрировал влияние на экспрессию адипонектина, уменьшая ее при дифференцировке адипоцитов [29], что может являться одним из механизмов переключения МЗО в МНО.

В тоже время уровень лептина как натощак, так и в постпищевом статусе, не отличался у пациентов с МЗО и МНО. Многочисленные исследования указывают на то, что уровень лептина четко коррелирует с количеством жировой ткани, независимо от ее локализации. Это не позволяет рассматривать лептин как предиктор метаболического нездоровья. Динамика постпищевой уровня лептина чрезвычайно гетерогенна. Разные виды пищи оказывают различное действие на постпищевую динамику лептина. Так, в литературе описано более быстрое и выраженное повышение лептина после приема углеводов (по некоторым данным, на 25–30% в течение часа после еды) и медленное, неотчетливое повышение после приема жиров. Кроме того, постпищевая динамика лептина зависит от массы тела и пола обследуемых. Указанные факторы сильно усложняют установление роли этого гормона в развитии метаболически нездоровых форм ожирения. В нашем исследовании постпищевая динамика лептина была оценена в условиях стандартизации питания. Масса тела пациентов была преимущественно в диапазоне 2 степени ожирения. Существенных отличий в постпищевой динамике в зависимости от пола и массы тела пациентов мы не отметили. Это позволяет с достаточной долей уверенности полагать, что постпищевая динамика лептина также не является фактором, детерминирующим фенотип ожирения (МЗО/МНО).

Уровень инкретинов носил однонаправленные изменения при ожирении вне зависимости от метабо-

лического статуса. Между тем, учитывая их вовлеченность прежде всего в регуляцию углеводного обмена, их тощачовый уровень может значительно колебаться в зависимости от уровня глюкозы натощак, а постпрандиальный — в зависимости от состава принимаемой пищи. В нашем исследовании использовался стандартный углеводный завтрак, что позволило минимизировать гетерогенность постпищевой динамики, однако, учитывая, что ГИП в большей степени вовлечен в метаболизм жиров, его ответ на углеводный завтрак может быть незначительным. Описанное в литературе повышение на 50% происходит в ходе глюкозотолерантного теста, поэтому в рамках нашего исследования такая динамика может быть нетипичной. Таким образом, зависимость уровня инкретинов от нутриентов, уровня глюкозы в крови затрудняет оценку их роли в разграничении МЗО и МНО. Можно предположить, что аномальная динамика инкретинов в постпищевом статусе ассоциирована лишь с отдельными компонентами метаболического синдрома. Исходя из наших ранее опубликованных данных, для ГПП1 характерна взаимосвязь с наличием липидных нарушений, а для ГИП — с развитием инсулинорезистентности и дисгликемии [21]. Кроме того, нормальные уровни инкретинов как натощак, так и в постпищевом статусе сохранялись у очень небольшой части обследованных нами пациентов. Это, с одной стороны, может указывать на то, что для пациентов с ожирением в принципе типичны аномальные уровни этих гормонов, с другой стороны, это может указывать на очень раннее изменение их уровня в условиях липо- и глюкокотоксичности, обозначая их изменения как наиболее чувствительный и ранний предиктор развития метаболического нездоровья.

Уровень СРБ не отличался между группами МЗО и МНО вне зависимости от использованных критериев, что может объясняться молодым возрастом включенных в исследование пациентов. Стоит отметить, что другие исследовательские группы также отметили умеренное повышение уровня СРБ при ожирении и отсутствие различий в его уровне у пациентов с проявлениями метаболического синдрома и без них [30]. В недавнем исследовании, изучившем динамику биомаркеров воспаления, включая СРБ, в процессе лечения МЗО изменением образа жизни (средиземноморская диета и повышение физической активности) отметили, что хотя ОТ и индекс «ОТ/рост» — показатели, отражающие количество висцерального жира, — значимо уменьшились через 12 месяцев вмешательства, ИМТ не изменился и уровень СРБ также не изменился значимо [31]. Эти данные еще раз подчеркивают, что СРБ в большей степени ассоциирован именно с наличием и выраженностью ожирения, а не со статусом метаболического здоровья при ожирении.

Клиническая значимость результатов

Утрата нормальных взаимосвязей между воздействием пищевого стимула и динамикой гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса, может рассматриваться как ранний признак, указывающий на начало трансформации МЗО в МНО. Наша информированность об этих изменениях может помочь в разработке новых целевых подходов к профилактике и лечению МНО.

Ограничения исследования

Данный фрагмент исследования носил характер поперечного одномоментного, что является его ограничением. Дальнейшее проспективное наблюдение поможет уточнить вклад выявленных изменений в предикцию метаболических изменений.

Сложность оценки резистентности к изучаемым показателям детерминирована отсутствием четких критериев этого состояния, а также отсутствием четких референсных постпищевых интервалов исследуемых гормонов. Частота метаболически здорового ожирения очень значительно варьирует в зависимости от используемых критериев и особенностей выборки.

Направления дальнейших исследований

Выявленные нарушения будут учтены при создании шкал риска трансформации МЗО в МНО. Это позволит своевременно оценить повышение риска и начать активные профилактические вмешательства. Разработка такого веб-приложения осуществляется в настоящее время нашим коллективом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно отметить, что изменение гормонального баланса, ведущее как к нарушению чувства голода/насыщения, так и к дисрегуляции депонирования энергии, видимо, является одним из ранних изменений, ведущих к формированию метаболически нездорового ожирения. Мы показали, что изменение динамики грелина предшествовало развитию метаболических нарушений, поэтому рассматриваем его как раннее изменение. У пациентов, имеющих метаболические нарушения (ДЛП, НТГ, АГ), изменения постпищевой динамики грелина были более выражены (при наличии 1–2 нарушений (то, что по критериям Мейца определяется как метаболически здоровое ожирение) отмечалось снижение грелина лишь на 6%, а при наличии более двух метаболических

нарушений — аномальное повышение)); это позволяет говорить о том, что эти изменения появляются рано в континууме метаболических нарушений и прогрессируют по мере их нарастания. Это позволяет рассматривать постпищевую динамику грелина как индикатор для начала профилактических мероприятий и хороший предиктор формирования МНО. Таким образом, полученные нами данные позволяют рассматривать нормальный уровень грелина натощак и его адекватное снижение в постпрандиальном статусе как надежный маркер метаболического здоровья, определяемого по наиболее жестким критериям. Изменение продукции адипоцитов, вероятно, входит в число вторичных изменений, возникающих уже вследствие перераспределения премущественного накопления жира из подкожного депо в висцеральное. Снижение продукции адипонектина ниже 12 мкг/мл можно рассматривать как условную границу между МЗО и МНО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Матвеев Г.А. — сбор биологических образцов и клинической информации, анализ клинической информации, выполнение статистического анализа результатов исследования, обсуждение результатов; Васильева Е.Ю. — лабораторное исследование биологических образцов, обсуждение результатов; Бабенко А.Ю. — планирование исследования, обсуждение результатов, участие в написании текста; Шляхто Е.В. — планирование исследования, обсуждение результатов.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2906-12. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0594>
- Mazloomzadeh S, Karami Zarandi F, Shoghli A, et al. Metabolic syndrome, its components and mortality: A population-based study. *Med J Islam Repub Iran.* 2019;33:11. doi: <https://doi.org/10.34171/mjiri.33.11>
- Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):714-724. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30137-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2)
- Oussaada SM, van Galen KA, Cooiman MI, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019;92:26-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.012>
- Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004;30(6):569-72. doi: [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70156-8](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70156-8)
- Larsen MA, Isaksen VT, Paulssen EJ, et al. Postprandial leptin and adiponectin in response to sugar and fat in obese and normal weight individuals. *Endocrine.* 2019;66(3):517-525. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02102-9>
- Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом // *Ожирение и метаболизм.* — 2017. — Т. 14. — №1. — С. 30-34. [Smirnova EN, Shulkina SG. Leptin, soluble leptin receptor, and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2017;14(1):30-34. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017130-34>
- Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, et al. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci.* 2015;140:57-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
- Kahn SE, McCulloch DK, Porte D. Insulin secretion in the normal and diabetic human. In: Alberti KGMM, Zimmet P, Defronzo RA, editors & Keen H, (hon) editor. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* (2nd ed) John Wiley & Sons, New York; 1997 p. 337-54
- Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr.* 2005;135(5):1320-5. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.1320>
- Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, et al. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(2):E297-304. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00582.2003>
- Zwirska-Korczała K, Konturek SJ, Sadowski M, et al. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 1:13-35

13. Бабенко А.Ю., Матвеев Г.А. Дисбаланс гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса у больных ожирением, — изучение вклада в нарушение пищевого поведения и метаболических параметров. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — Т. 108. — №9. — С. 1159–1174. [Babenko AY, Matveev GA. Disbalans gormonov, вовлеченных в регуляциyu energeticheskogo balansa u bol'nyh ozhireniem — izuchenie vklada v narushenie pishchevogo povedeniya i metabolicheskikh parametrov. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 108(9):1159–1174 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/S0869813922090047>
14. Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*. 2015;64(1):35–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.015>
15. Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide - a new link in the development of obesity. *Obesity and metabolism*. 2015;12(1):16–19. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/omet2015116-19>
16. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, et al. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 9:17. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-17>
17. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):872–8. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2054>
18. Marcus Y, Segev E, Shefer G, et al. Metabolically Healthy Obesity Is a Misnomer: Components of the Metabolic Syndrome Linearly Increase with BMI as a Function of Age and Gender. *Biology (Basel)*. 2023;12(5):719. doi: <https://doi.org/10.3390/biology12050719>
19. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, et al. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(2):E297–304. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00582.2003>
20. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(2):203–6. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01456.x>
21. Babenko AY, Matveev GA. Imbalance of Hormones Involved in Energy Balance Regulation in Obese Patients: a Study of Its Relationship with Disturbed Eating Behavior and Abnormal Metabolic Parameters. *J Evol Biochem Phys*. 2022;58:1491–1502. doi: <https://doi.org/10.1134/S0022093022050192>
22. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707–9. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.707>
23. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology*. 2001;74(3):143–7. doi: <https://doi.org/10.1159/000054680>
24. Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5037–44. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2566>
25. Derevitskii IV, Matveev GA, Babenko AY, et al. Predictive Modelling of Weight -Loss-Therapy Results for Patients with Obesity. *Procedia Computer Science*. Available online 7 December 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2020.11.027>
26. Babenko AY, Savitskaya DA, Kononova YuA, et al. Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *Journal of Diabetes Research*. 2019;1365162
27. Zhang GG, Cai HQ, Li YH, et al. Ghrelin protects heart against ERS-induced injury and apoptosis by activating AMP-activated protein kinase. *Peptides*. 2013;48:156–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.08.015>
28. Khatib MN, Simkhada P, Gode D. Cardioprotective effects of ghrelin in heart failure: from gut to heart. *Heart Views*. 2014;15(3):74–6. doi: <https://doi.org/10.4103/1995-705X.144792>
29. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res*. 2002;34(11–12):640–5. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2002-38261>
30. Aronson D, Bartha P, Zinder O, et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(5):674–9. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.sjjo.0802609>
31. Cobos-Palacios L, Ruiz-Moreno MI, Vilches-Perez A, et al. Metabolically healthy obesity: Inflammatory biomarkers and adipokines in elderly population. *PLoS One*. 2022;17(6):e0265362. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265362>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор [Alina Y. Babenko, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; eLibrary SPIN: 9388-1077; Researcher ID: Q-6714-2016; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Матвеев Георгий Александрович [Georgy A. Matveev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>; eLibrary SPIN: 5197-0619; Scopus Author ID: 57217105577; e-mail: matveev_ga@almazovcentre.ru

Васильева Елена Юрьевна [Elena Yu. Vasilieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3185-3957>; eLibrary SPIN: 8546-5546; e-mail: elena-almazlab@yandex.ru

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; eLibrary SPIN: 6679-7621; e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Матвеев Г.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Изучение постпищевой динамики концентрации гормонов у лиц с метаболически здоровым и нездоровым ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 125–135. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13037>

TO CITE THIS ARTICLE:

Matveev GA, Vasilieva EYu, Babenko AY, Shlyakhto EV. Study of post-nutrition dynamics hormone concentrations in metabolically healthy and unhealthy obese patients. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):125–135. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13037>