

Е.А. Шестакова, И.А. Скляник*, А.С. Паневина, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

С чем связано отсутствие нарушений углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения — с низкой инсулинорезистентностью или сохранной секрецией инсулина?

Обоснование. В настоящее время все больше внимания уделяется такому состоянию, как метаболически здоровое ожирение. Более чем у половины людей с длительным анамнезом ожирения отсутствуют какие-либо нарушения углеводного обмена. Однако физиологические факторы, лежащие в основе благоприятного метаболического профиля у этих лиц, определены недостаточно. **Цель** — оценить выраженность инсулинорезистентности, уровень секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и вклад этих двух механизмов в поддержание нормального углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения. **Методы.** Проведено наблюдательное одномоментное неослепленное выборочное сравнительное исследование по принципу «случай-контроль». Объектами исследования выступили лица с длительным анамнезом ожирения без нарушений углеводного обмена и с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Были изучены показатели инсулинорезистентности (M-индекс, HOMA-IR); индексы базальной (HOMA-% β), стимулированной (индекс инсулиногенности) секреции инсулина, а также секреции инсулина в условиях инсулинорезистентности (индекс утилизации глюкозы); показатели композитного состава тела (количество общего жира и площадь висцерального жира). **Результаты.** В анализ включены сведения о 68 участниках исследования — 34 с ожирением и нормальным углеводным обменом (группа «Ожирение и НормУО») и 34 с ожирением и СД2 (группа «Ожирение и СД2»), сопоставимых по индексу массы тела, известной длительности ожирения и соотношению полов (мужчины/женщины) в каждой группе. Группа «Ожирение и НормУО» значимо отличалась от группы «Ожирение и СД2» по следующим показателям: меньшему уровню инсулинорезистентности (медиана M-индекса 4,13 и 1,52 мг/кг в минуту соответственно, $p < 0,001$; медиана HOMA-IR 4,84 против 9,94, $p < 0,001$); лучшей секреции инсулина (медиана индекса инсулиногенности 28,15 и 15,24, $p < 0,002$; медиана HOMA-% β 115,63 и 25,94, $p < 0,001$); более высокому индексу утилизации глюкозы (медиана 115,63 и 25,94, $p < 0,001$); меньшей площади висцерального жира (медиана 170,00 и 230,00 см² соответственно, $p < 0,001$). Различия в общем количестве жировой ткани в организме (в %) были статистически незначимы. **Выводы.** Лица группы с ожирением и НормУО в сравнении с пациентами с ожирением и СД2 имеют менее выраженную инсулинорезистентность и более сохранную секрецию инсулина, как базальную, так и стимулированную, что позволяет поддерживать нормальный углеводный обмен. Этому также способствует меньшая площадь висцеральной жировой ткани. Наиболее вероятно, что в сохранение нормального углеводного обмена у лиц с ожирением больший вклад вносит именно достаточная для преодоления инсулинорезистентности секреция инсулина, что подтверждается высоким (почти в 4,5 раза большим, чем у лиц с СД2) индексом утилизации глюкозы.

Ключевые слова: метаболическое здоровое ожирение, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, секреция инсулина, гиперинсулинемический эуликемический клэмп-тест, индекс инсулиногенности, индекс утилизации глюкозы.

(Для цитирования: Шестакова Е.А., Скляник И.А., Паневина А.С., Шестакова М.В. С чем связано отсутствие нарушений углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения — с низкой инсулинорезистентностью или сохранной секрецией инсулина? Вестник РАМН. 2018;73(5):344–353. doi: 10.15690/vramn1027)

Обоснование

Ожирение является глобальной проблемой здравоохранения и одним из важнейших факторов риска ряда заболеваний, в частности сахарного диабета 2-го типа (СД2). Существует четкая взаимосвязь между избыточной массой тела и развитием метаболических осложнений. Тем не менее в клинической практике не всегда наблюдается полное соответствие между степенью ожирения и выраженностью метаболических расстройств. Существует группа пациентов, длительно, более 10–15 лет, страдающих ожирением (индекс массы тела, (ИМТ), более 30 кг/м²) и не имеющих при этом ряда компонентов метаболического синдрома — нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и др. Данный феномен был описан около 15 лет назад и получил название метаболически здорового ожирения (МЗО) [1].

Применяемые в научных исследованиях критерии МЗО сильно разнятся, поэтому в литературе представ-

лены противоречивые сведения о распространенности этого явления — от 10 до 40% в зависимости от выбранного метода определения данного состояния [2]. Так, при использовании наиболее жестких критериев, таких как отсутствие ведущих факторов кардиометаболического риска (СД2 и предиабет, дислипидемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия), распространенность метаболически здорового ожирения окажется крайне невысокой: в Национальном обследовании в области здравоохранения и питания (National Health and Nutrition Examination Surveys, NHANES; США) среди 5440 участников факторы кардиометаболического риска полностью отсутствовали лишь в 16,6% случаев [3]. Пациенты с длительным анамнезом ожирения и изолированным отсутствием только нарушений углеводного обмена встречаются чаще. В общероссийском исследовании NATION (Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Adult Russian population) ожирение (ИМТ >30 кг/м²) среди 26 620 участников было выявлено в 31% случаев, из них

у половины (54,9%) нарушения углеводного обмена отсутствовали [4]. Причина большей или меньшей предрасположенности лиц с ожирением к развитию нарушений углеводного обмена остается неясной.

Хорошо известно, что основными механизмами, ведущими к развитию СД2, являются нарастание инсулинорезистентности периферических тканей и снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы до тех значений, когда уровня инсулина уже не хватает, чтобы преодолеть имеющуюся инсулинорезистентность [5]. Мы предположили, что у людей с длительным анамнезом ожирения, но без нарушений углеводного обмена, показатели, характеризующие инсулинорезистентность и секрецию инсулина, отличаются от таковых у лиц с ожирением и СД2. Понимание фенотипических различий между этими группами пациентов позволит выработать тактику персонализированного подхода к профилактике СД2.

Цель — оценить выраженность инсулинорезистентности, уровень секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и вклад этих двух механизмов в сохранение нормального углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения.

Методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одномоментное открытое сравнительное исследование по принципу «случай-контроль».

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- ИМТ более 35 кг/м²;
- отсутствие выраженной декомпенсации углеводного обмена у лиц с СД2 (гликированный гемоглобин <9,5%);
- известная длительность ожирения более 10 лет;
- подписанное информированное согласие.

Критерии не включения:

- СД1 и другие специфические виды СД;
- предиабетические нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе и/или нарушенная гликемия натощак);
- ожирение, связанное с другими эндокринными заболеваниями или приемом лекарственных средств;
- отсутствие возможности у пациента осуществлять запланированные визиты для проведения исследований.

Условия проведения

Набор пациентов производился во время амбулаторного приема на базах столичных учреждений: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, АО «Центр эндохирургии и литотрипсии», ЦКБ № 1 – филиал НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД».

Все лабораторные и инструментальные исследования и медицинские вмешательства были проведены на базе

E.A. Shestakova, I.A. Sklyanik*, A.S. Panevina, M.V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Is Absence of Carbohydrate Metabolism Disorders in Patients with Prolonged History of Obesity due to Low Insulin Resistance or Preserved Insulin Secretion?

Background: At present a lot of attention is paid to the so-called “metabolically healthy obesity”. More than a half of patients with prolonged history of obesity lack any carbohydrate metabolism disorders. Unfortunately, physiological factors forming the foundation of a favorable metabolic profile in such patients are not sufficiently defined. **Aims:** Evaluation of insulin resistance (IR) degree, the level of insulin secretion by pancreatic β -cells, and the contribution of both these mechanisms to the maintenance of normal carbohydrate metabolism in patients with prolonged history of obesity. **Methods:** An observational cross-sectional non-blinded selective comparative case-control study was performed. Patients with prolonged history of obesity without carbohydrate metabolism disorders and with type 2 diabetes mellitus (DM2) were included into the study. The following parameters were analyzed: IR parameters (M-index, HOMA-IR); insulin secretion parameters (HOMA-% β and insulinogenic index, glucose disposition index, GDI); body composition indices (total body fat and visceral fat area). **Results:** 68 patients participated in the study: 34 patients with obesity and normal carbohydrate metabolism («Obesity and NCM» group), and 34 patients with obesity and DM2 («Obesity and DM2» group); both groups were matched by body mass index, known obesity duration, and sex ratio (males/females) in each group. «Obesity and NCM» groups significantly differed from «Obesity and DM2» group by the following parameters: lower IR level (M-index median 4.13 vs 1.52 mg/kg/min, $p < 0.001$; HOMA-IR median 4.84 vs 9.94, $p < 0.001$); better insulin secretion (insulinogenic index median 28.15 vs 15.24, $p < 0.002$; HOMA-% β median 115.63 vs 25.94, $p < 0.001$); higher GDI (median 115.63 vs 25.94, $p < 0.001$); lower visceral fat area (median 170.00 vs 230.00 cm², $p < 0.001$). Differences in total body fat (%) were not statistically significant. **Conclusions:** Patients with obesity and NCM compared to patients with DM2 have a less significant IR and a more preserved basal & stimulated insulin secretion, which allows to maintain normal carbohydrate metabolism. Low visceral fat grade also contributes to this. Most likely, the most important factor contributing to the “maintenance” of normal carbohydrate metabolism in patients with obesity is preserved insulin secretion, which is confirmed by the high glucose disposal index (almost 4.5-fold higher than that in patients with DM2) characterizing the ability of β -cells to secrete the amount of insulin required to overcome IR.

Key words: metabolic healthy obesity, diabetes mellitus type 2, insulin resistance, insulin secretion, hyperinsulinemic euglycemic clamp, insulinogenic index, glucose disposition index.

(For citation: Shestakova EA, Sklyanik IA*, Panevina AS, Shestakova MV. Is Absence of Carbohydrate Metabolism Disorders in Patients with Prolonged History of Obesity due to Low Insulin Resistance or Preserved Insulin Secretion? *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(5):344–353. doi: 10.15690/vramn1027)

лаборатории клэмп-технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Каждый пациент совершил по два амбулаторных визита.

Продолжительность исследования

Включение и обследование пациентов проводилось с июля 2017 г. по март 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

Определение общеклинических и гормональных показателей, секреции инсулина

Для всех пациентов проведены антропометрическое исследование (измерение роста, веса, окружности талии, окружности бедер) и сбор анамнестических данных об известной длительности ожирения, длительности СД2, артериальной гипертензии и принимаемых медикаментах.

Пациентам без СД2 был выполнен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 82,5 г моногидрата глюкозы. Все участники выполнили требования проведения теста, сформулированные Всемирной организацией здравоохранения (2006) [6]. Этот же тест позволил исключить из исследования пациентов с предиабетическими состояниями (нарушенной толерантностью к глюкозе и/или нарушенной гликемией натощак) [6].

У лиц с ранее известным диагнозом СД2 был проведен тест со стандартизированной смешанной пищевой нагрузкой (mixed meal test, ММТ) [7], в качестве которой была использована смесь Oral Impact (Nestle Health Science, Швейцария): 1 порция — 237 мл, 18 г белков, 9,2 г жиров, 44,8 г углеводов. При проведении ММТ последний прием любых сахароснижающих препаратов происходил не позже чем за 12 ч до начала теста.

Забор крови проводился натощак, через 30 и 120 мин в ходе ПГТТ или ММТ.

Определение композитного состава тела

Для оценки количества подкожного и висцерального жира всем больным проведена биоимпедансометрия. Исследование проводилось натощак до клэмп-теста или ПГТТ/ММТ: пациент вставал босиком на блок анализатора (Body composition analyzer Tanita MC-780MA, TANITA Corporation, Япония) [8]; исследователь вводил информацию о пациенте (возраст, пол, рост); после того, как оценивалась масса тела, пациент брал ручки анализатора в обе руки. Полный анализ проводился менее чем за 20 сек.

Определение инсулинорезистентности

Выраженность инсулинорезистентности была оценена двумя способами — методом гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста (метод является «золотым стандартом» определения чувствительности периферических тканей к инсулину) и расчетным методом с использованием гомеостатической модели НОМА-IR (НОмеo-stasis Model Assessment-Insulin Resistance).

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест был проведен по классической методике R. DeFronzo [9]. За 48 ч до клэмп-теста пациентам был отменен прием метформина в связи с его влиянием на инсулинорезистентность. Последний прием любых сахароснижающих препаратов происходил не позже чем за 12 ч до клэмп-теста. Техника включала в себя внутривенное введение инсулина [инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)] с постоянной скоростью для достижения достаточного уровня гиперинсулинемии (100 мкЕд/мл) и подавления собственной секреции инсулина поджелу-

дочной железой и глюкозы печени. Одновременно внутривенно вводился 20%-ный раствор глюкозы (точность введения глюкозы обеспечивалась волуметрическим инфузионным насосом Infusomat fmS; B. Braun, Германия), и с помощью изменения ее скорости поддерживался нормальный уровень гликемии. Скорость инфузии инсулина (точность введения инсулина обеспечивалась инфузионной системой Perfusor compact; B. Braun, Германия) составляла 1 мЕд/кг в минуту. Измерение гликемии проводилось каждые 5–10 мин с помощью госпитального глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). Для устранения влияния гипергликемии на утилизацию глюкозы использовался нормогликемический вариант клэмп-теста, целевые значения гликемии были выбраны от 5,1 до 5,6 ммоль/л. При снижении гликемии скорость введения глюкозы увеличивалась, при повышении — снижалась. Примерно через 120–180 мин достигалось динамическое равновесие, т.е. скорость введения глюкозы была равна скорости ее поглощения тканями. После удержания динамического равновесия в течение 30–40 мин инфузию инсулина останавливали, затем скорость инфузии раствора глюкозы увеличивали до достижения глюкозы крови 9–10 ммоль/л с целью предотвращения гипогликемии.

Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования явились индексы, характеризующие инсулинорезистентность (М-индекс, полученный в ходе клэмп-теста, и расчетный индекс НОМА-IR); индексы, характеризующие базальную (НОМА-%β), стимулированную секрецию инсулина (индекс инсулиногенности) и индекс секреции инсулина в условиях инсулинорезистентности (индекс утилизации глюкозы, ИУГ); показатели композитного состава тела (количество общего и висцерального жира).

Анализ в группах

Были сформированы 2 группы: «Ожирение и СД2» и «Ожирение и нормальный углеводный обмен (НормУО)». Для достижения сопоставимости по длительности ожирения и ИМТ была использована стратификация методом подбора соответствующих пар больных с СД2 и НормУО.

Методы регистрации исходов

Оценка общеклинических и гормональных показателей

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c, референсные значения 4–6%) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).

Анализ глюкозы сыворотки (референсные значения натощак 3,1–6,1 ммоль/л) и липидного спектра крови проводился на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) стандартными наборами фирмы.

Диагноз СД2 выставлялся на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (2006) [6].

Критерии дислипидемии и артериальной гипертензии устанавливались согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (вып. 8; 2017): триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л, холестерин липопротеинов с низкой плотностью $\geq 2,5$ ммоль/л, артериальное давление систолическое > 140 мм рт.ст. и/или диастолическое > 85 мм рт.ст. [10].

Определение иммунореактивного инсулина (референсные значения натощак 2,3–26,4 мЕд/л) и базального

С-пептида (референсные значения натощак 1,1–4,4 нг/мл) проводилось в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.

Забор крови для определения уровней HbA1c, иммунореактивного инсулина, С-пептида, глюкозы и липидного спектра был выполнен натощак во время взятия нулевой точки при выполнении ПГТТ/ММТ.

Расчет индексов инсулинорезистентности

Выражением инсулинорезистентности, определенной с помощью клэмп-теста, служит М-индекс, рассчитываемый как среднее арифметическое из 6–8 дискретных значений скорости инфузии глюкозы в течение 30–40 мин равновесного состояния деленное на массу тела за 1 мин. Таким образом, М-индекс отражает количество поглощаемой глюкозы одним килограммом тела пациента в минуту (мг/кг в минуту). Градациями степени тяжести инсулинорезистентности по данным М-индекса были приняты следующие значения: ≤ 2 — тяжелая, $>2-4$ — средняя; $>4-6$ — легкая степень, >6 — нет инсулинорезистентности [11].

Для расчета индекса НОМА-IR применялась формула, предложенная D. Matthews и соавт. в 1985 г. [12]:

$$\text{Инсулин натощак} \left(\frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right) \times \\ \times \text{Гликемия натощак} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) / 22,5.$$

По данным различных исследований в европейских популяциях взрослых пациентов в возрасте 20–79 лет, значения индекса НОМА-IR $>2,77$ (80-я перцентиль) считаются отрезной точкой для установления факта инсулинорезистентности [13].

Оценка секреции инсулина

Базальная секреция инсулина была оценена с помощью гомеостатической модели определения функции β -клеток (НОМА- $\% \beta$) [12]. Индекс НОМА- $\% \beta$ рассчитывался в процентном соотношении по формуле:

$$\frac{20 \times \text{Инсулин натощак} \left(\frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right)}{\text{Гликемия натощак} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) - 3,5}$$

Для расчета индекса НОМА- $\% \beta$ пациентам, получающим инсулин, была применена формула [14]:

$$\frac{0,27 \times \text{С-пептид натощак} \left(\frac{\text{нг}}{\text{мл}} \right)}{\text{Гликемия натощак} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) - 3,5}$$

Стимулированная секреция инсулина (1-я фаза секреции инсулина) была оценена по индексу инсулиногенности, рассчитанному как соотношение прироста секреции инсулина к приросту гликемии в первые 30 мин ПГТТ или ММТ [15]:

$$\frac{(\text{Инс}30 - \text{Инс}0)}{(\text{Глюк}30 - \text{Глюк}0)}$$

Оценка секреции инсулина в условиях инсулинорезистентности

Индекс утилизации глюкозы — индекс, предложенный для оценки способности β -клеток секретировать нужное количество инсулина для преодоления инсули-

норезистентности [16]. Для расчета этого показателя для каждого конкретного больного были проведены гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест (для расчета М-индекса, характеризующего инсулинорезистентность) и ПГТТ (или ММТ) для расчета индекса инсулиногенности [17]:

$$\text{Индекс инсулиногенности} \times \text{М-индекс.}$$

Оценка композитного состава тела

В качестве оценки количества висцеральной жировой ткани анализатор применял висцеральный индекс (от 1-го до 55-го уровня). Один уровень соответствует 10 см² висцеральной жировой ткани на уровне межпозвоночного диска L4–L5 [8]. Общее количество жира в организме отражено в процентном соотношении к общей массе тела.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола № 9 от 10 мая 2017). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка была проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics v 23 (IBM, США). Для проверки нормальности распределения использован тест Колмогорова–Смирнова. В связи с тем, что распределение признаков было отличным от нормального, применялись непараметрические методы статистики. Различия между группами «Ожирение и СД2» и «Ожирение и НормУО» оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для проверки гипотезы о значимости различий частоты распределения использовался хи-квадрат Пирсона. Данные представлены в виде медианы и квартильного размаха (Ме [Q25; Q75]). Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (*n*) и относительные (%) значения. Достоверный уровень значимости при проверке гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Критериям включения соответствовали 95 пациентов, из них в данное исследование попарно были отобраны 68: 34 пациента с ожирением и СД2 и 34 — с ожирением и НормУО, сопоставимые по длительности ожирения, ИМТ и соотношению мужчин и женщин в каждой группе.

В табл. 1 отражена клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование.

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о полном соответствии двух групп больных по критериям, характеризующим выраженность ожирения (ИМТ, соотношение окружности талии/бедер) и его длительность. Также важно, что обе группы были выравнены по соотношению мужчин и женщин и значимо не различались по частоте выявления других кардиометаболических факторов риска (дислипидемии, артериаль-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Ожирение и СД2 n=34	Ожирение и НормУО n=34	p
Пол (М/Ж)	12/22	11/23	
Возраст, лет	49,00 [45,50; 54,00]	41,00 [35,75; 47,00]	0,01
Вес, кг	121,55 [111,25; 145,08]	121,75 [112,00; 140,13]	0,797
Рост, см	168,00 [161,75; 181,25]	170,00 [162,75; 178,00]	0,917
Индекс массы тела, кг/м ²	41,80 [37,78; 44,75]	43,58 [40,83; 46,68]	0,109
Длительность ожирения, лет	20,00 [15,00; 28,50]	18,00 [15,00; 25,00]	0,156
Окружность талии/бедер	0,98 [0,95; 1,04]	0,96 [0,90; 1,01]	0,075
Нарушения углеводного обмена в анамнезе, %	100	0	н/п
Длительность СД2, лет	9,00 [5,00; 12,25]	н/п	н/п
НbA1c, %	8,00 [7,20; 8,93]	5,40 [5,30; 5,63]	<0,001
Дислипидемия и/или прием липидоснижающих препаратов, n (%)	31 (91,2)	27 (79,4)	0,171
Артериальная гипертензия и/или прием антигипертензивных препаратов, n (%)	25 (73,5)	21 (61,8)	0,300

Примечания. СД2 — сахарный диабет 2-го типа, НормУО — нормальный углеводный обмен, НbA1c — гликированный гемоглобин, н/п — неприменимо. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

348

ной гипертензии). Единственным значимым различием между группами был возраст больных: лица с СД2 были старше пациентов группы без нарушений углеводного обмена, но возрастной диапазон был одинаков (30–60 лет). Таким образом, подбор пациентов в группы, сходные по длительности и выраженности ожирения и отличающиеся исключительно по наличию/отсутствию СД2, позволили нам провести детальный поиск различий между ними именно в тех параметрах, которые характеризуют механизмы, приводящие к развитию СД2, а именно в показателях инсулинорезистентности тканей и секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Основные результаты исследования

Как следует из полученных данных, у пациентов обеих групп выявлялась инсулинорезистентность, однако в группе больных с СД2 она была значимо выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена (табл. 2): М-индекс в группе лиц с СД2 свидетельствовал о наличии тяжелой, а в группе с НормУО — о средней или легкой степени инсулинорезистентности. Схожие результаты были получены и при расчете суррогатного показателя инсулинорезистентности — индекса НОМА-IR, значения которого $>2,77$ свидетельствуют о ее наличии [13]. НОМА-IR указывал на наличие инсулинорезистентности в обеих группах, но в группе с СД2 она была выражена

наиболее значимо. Таким образом, лица с ожирением и СД2 имели более высокую степень инсулинорезистентности по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена как по данным клэмп-теста, так и по результатам определения индекса НОМА-IR.

Базальная секреция инсулина, оцененная по данным расчетного индекса НОМА-% β , оказалась в 2,5 раза выше у лиц с НормУО по сравнению с лицами с СД2.

Стимулированная секреция инсулина была оценена по индексу инсулиногенности в ходе ПГТТ (у лиц с НормУО) и ММТ (у лиц с СД2), где пиковая концентрация глюкозы и пиковая секреция инсулина определялись на 30-й мин теста (табл. 3). Индекс инсулиногенности был почти в 2 раза выше у пациентов с НормУО (см. табл. 2). При этом любопытно, что уровни инсулина плазмы, как базального (0-я мин), так и стимулированного (на 30-й и 120-й мин), значимо не различались между группами (см. табл. 3).

Таким образом, как базальная, так и стимулированная секреция инсулина была значимо выше у лиц с ожирением с НормУО по сравнению с сопоставимыми по степени и длительности ожирения лицами с СД2.

Используя данные клэмп-теста и ПГТТ/ММТ, мы рассчитали дополнительный показатель, который характеризует способность β -клеток секретировать достаточное количество инсулина для преодоления инсулинорезистентности и усвоения глюкозы тканями — ИУГ

Таблица 2. Сравнительная характеристика инсулинорезистентности у лиц с ожирением с СД2 и с нормальным углеводным обменом (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Ожирение и СД2 n=34	Ожирение и НормУО n=34	p
М-индекс, мг/кг в минуту	1,52 [0,98; 2,23]	4,13 [3,40; 5,35]	<0,001
НОМА-IR	9,94 [6,12; 15,30]	4,84 [2,95; 5,84]	<0,001
НОМА-% β	94,22 [44,23; 146,63]	228,50 [165,57; 307,32]	<0,001
Индекс инсулиногенности (ИИ), мЕд/ммоль	15,24 [7,05; 25,39]	28,15 [15,81; 64,59]	<0,002
Индекс утилизации глюкозы (М-индекс \times ИИ)	25,94 [6,00; 48,18]	115,63 [69,14; 307,32]	<0,001

Примечания. СД2 — сахарный диабет 2-го типа, НормУО — нормальный углеводный обмен. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 3. Динамика концентраций инсулина и глюкозы крови в ходе выполнения ПГТТ/ММТ на 0-й, 30-й и 120-й мин (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Ожирение и СД2 n=34	Ожирение и НормУО n=34	p
Глюкоза 0, ммоль/л	8,89 [7,27; 12,53]	5,16 [4,87; 5,78]	<0,001
Глюкоза 30, ммоль/л	13,76 [10,33; 17,08]	8,17 [7,47; 9,54]	<0,001
Глюкоза 120, ммоль/л	12,26 [8,73; 15,98]	5,74 [4,50; 7,21]	<0,001
Инсулин 0, мЕд/л	23,91 [13,92; 35,22]	20,57 [13,71; 24,62]	0,099
Инсулин 30, мЕд/л	92,37 [42,28; 121,75]	104,40 [74,13; 185,05]	0,068
Инсулин 120, мЕд/л	41,25 [24,62; 58,72]	56,49 [23,67; 85,17]	0,286

Примечание. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, ММТ — тест со стандартизированной смешанной пищевой нагрузкой; СД2 — сахарный диабет 2-го типа, НормУО — нормальный углеводный обмен. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

(glucose disposition index) [16]. Чем выше данный показатель, тем лучше β -клетки адаптированы к условиям инсулинорезистентности. По результатам нашего исследования, у лиц с нормальным углеводным обменом отмечается почти в 4,5 раза более высокий индекс ИУГ (см. табл. 2), что свидетельствует о способности β -клеток этой группы лиц к гиперсекреции инсулина для преодоления инсулинорезистентности.

Композитный состав тела у всех включенных пациентов с длительным анамнезом ожирения отражал равное количество общего жира (в %) в обеих группах (рис. 1). При этом у лиц с СД2 наблюдалась статистически значимо большая площадь висцерального жира по сравнению с лицами с НормУО (рис. 2).

Таким образом, при сравнении пациентов с длительным анамнезом ожирения, страдающих СД2 и не

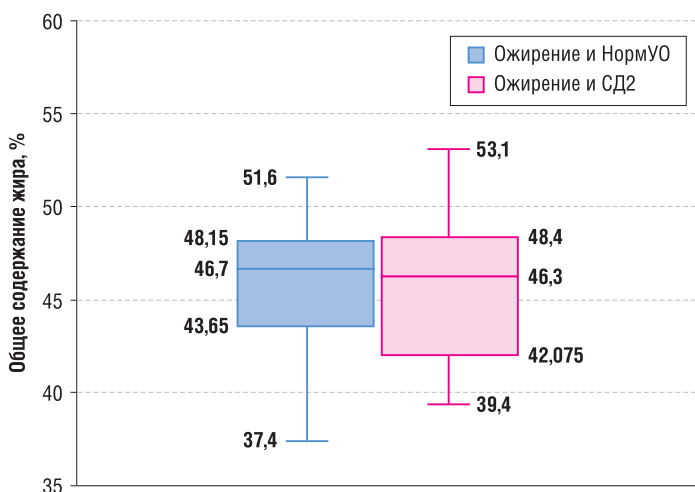


Рис. 1. Общее содержание жира у пациентов с ожирением и СД2 и с ожирением и НормУО (Ме [Q25; Q75])

Примечания. СД2 — сахарный диабет 2-го типа, НормУО — нормальный углеводный обмен.

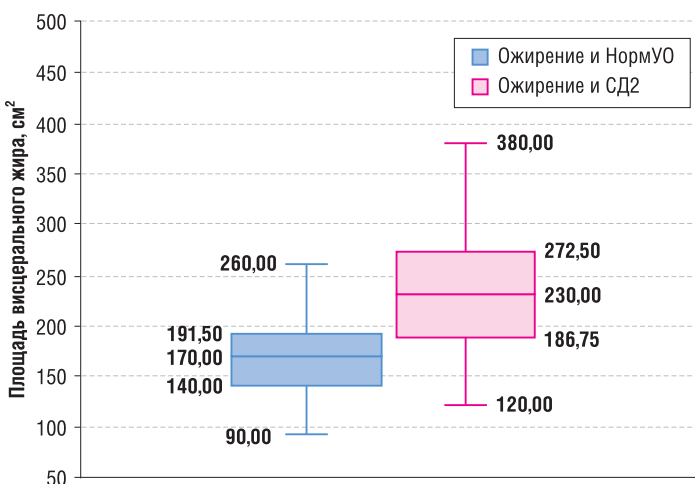


Рис. 2. Площадь висцерального жира у пациентов с ожирением и СД2 и с ожирением и НормУО (Ме [Q25; Q75])

Примечания. СД2 — сахарный диабет 2-го типа, НормУО — нормальный углеводный обмен.

имеющих нарушений углеводного обмена, было выявлено, что, несмотря на отсутствие значимых отличий в длительности ожирения (около 20 лет в обеих группах), соотношении окружности талии/бедер и ИМТ, пациенты с СД2 характеризовались более выраженной инсулинорезистентностью (как по клэмп-тесту, так и по индексу НОМА-IR), значимо меньшей базальной и стимулированной секрецией инсулина, а также большей площадью висцерального жира.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

На примере двух групп пациентов с длительным (около 20 лет) ожирением, отличающихся только наличием/отсутствием нарушений углеводного обмена, показано, что для поддержания нормального метаболизма глюкозы и преодоления имеющейся инсулинорезистентности необходимы сохраненная базальная и стимулированная секреция инсулина, достаточные для ее преодоления. Такой фенотип ожирения (с инсулинорезистентностью, но сохраненной секрецией инсулина) приближает нас к пониманию механизмов «метаболического здоровья» и определяет возможные направления профилактики развития нарушений углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения.

Обсуждение основного результата исследования

Причинно-следственная связь между наличием ожирения и развитием СД2 не вызывает сомнений. Установлено, что чем выше ИМТ и чем дольше длительность ожирения, тем выше риски развития СД2 [18–21]. Нас заинтересовала группа лиц, которая не укладывается в данную традиционную концепцию и которая сохраняет нормальный углеводный обмен даже при большой длительности ожирения. Представляют интерес результаты клинических исследований, в которых было показано, что не столько длительность ожирения ассоциирована с развитием СД2, сколько неуклонный прирост ИМТ с течением времени [22, 23]. Если же исключить факт нарастания ИМТ с годами, то риск развития СД2 практически не увеличивается. Другими словами, при стабильном удержании одинаковой (хоть и высокой) массы тела в течение многих лет риск развития СД2 не возрастает.

В наше исследование были включены больные с длительным (более 10 лет) анамнезом ожирения и нормальным углеводным обменом (без СД2 и предиабета). Группой сравнения для них служили лица с такой же длительностью и выраженностью ожирения (по ИМТ), но с развившимся СД2. Целью исследования было определить различия между этими группами по степени инсулинорезистентности, базальной и стимулированной секреции инсулина, а также определить, что именно удерживает людей без нарушений углеводного обмена в категории «метаболического здоровья» — более низкая степень инсулинорезистентности или более сохраненная секреция инсулина?

Инсулинорезистентность оценивали методом «золотого стандарта» в ходе гиперинсулинемического эугликемического теста, а также расчетным методом НОМА-IR. По результатам нашего исследования, все пациенты с ожирением независимо от степени нарушения углеводного обмена имели инсулинорезистентность, однако у лиц с СД2 патологический процесс невосприимчивости инсулина был значимо более выраженным по сравнению

с лицами с НормУО как по результатам гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста (М-индекс), так и по данным расчетного индекса НОМА-IR.

Хорошо известно, что сама по себе инсулинорезистентность не приводит к развитию СД2 в случае достаточной компенсаторной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы [24, 25].

Для характеристики базальной секреции инсулина мы использовали расчетный индекс НОМА-% β , для оценки стимулированной (1-й фазы) секреции инсулина — индекс инсулиногенности. По обоим индексам пациенты с ожирением без нарушений углеводного обмена характеризовались более сохраненной как базальной, так и стимулированной секреторной функцией β -клеток.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что базальная секреция инсулина зависит от количества сопутствующих метаболических факторов, входящих в понятие «метаболический синдром» (ожирение, гипергликемия, дислипидемия, гипертония и пр.): чем больше этих факторов у каждого конкретного человека, тем ниже у него секреция инсулина [26]. В нашем исследовании группы обследованных лиц различались только лишь по уровню гликемии (что отчасти требованиям дизайна исследования), и были сопоставимы по другим метаболическим факторам (по ИМТ, окружности талии/бедер, частоте дислипидемии и артериальной гипертензии). При этом базальная и стимулированная секреция инсулина у людей без СД2 превосходила таковую у лиц с СД2 в 2,4 и 1,8 раз соответственно. По-видимому, такая гиперсекреция инсулина у лиц без нарушений углеводного обмена и позволила справиться с той умеренной инсулинорезистентностью периферических тканей и обеспечить нормальный уровень гликемии натощак, а сохраненная 1-я фаза секреции инсулина позволила сохранить у них нормальный постпрандиальный уровень гликемии (см. табл. 3).

Показателем, объединяющим инсулинорезистентность и секрецию инсулина, является индекс утилизации глюкозы — интегральный показатель, отражающий способность клеток организма поглощать глюкозу крови. Более высокий показатель говорит о хорошей адаптации β -клетки к условиям инсулинорезистентности. Существует несколько способов оценки ИУГ. Первоначально способ был предложен R. Bergman с соавт. [27]: он предполагал связь чувствительности к инсулину и продленной секреции инсулина, полученных с помощью минимальной модели (MINIMOD), подразумевающей внутривенное введение глюкозы. С течением времени количество способов оценки ИУГ увеличилось. Так, например, в настоящее время более распространено использование именно первой фазы секреции инсулина. Кроме того, для оценки первой фазы секреции инсулина применяются как внутривенное введение глюкозы, так и пероральные тесты [17, 28]. Однако как такового «золотого стандарта» определения ИУГ до сих пор не выработано.

Для определения ИУГ в нашей работе мы использовали М-индекс, а также индекс инсулиногенности, определенный в ходе пероральных тестов ПГТТ/ММТ. Мы считаем, что данная формула наиболее полно отражает ИУГ: во-первых, М-индекс является «золотым стандартом» отражения инсулинорезистентности, во-вторых, индекс инсулиногенности, полученный в ходе перорального теста, включает в себя в том числе влияние инкретинов (гормонов желудочно-кишечного тракта) на секрецию инсулина, исключенное при проведении внутривенного введения глюкозы.

В нашем исследовании у пациентов с СД2 ИУГ был значимо ниже, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. При этом на низкий показатель ИУГ у лиц с СД2 влияли как повышение инсулинорезистентности, так и снижение секреторной функции β -клеток.

Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований. В работе Т. Chen с соавт. [28] ИУГ был значимо больше у пациентов без СД2. Представляется интересным, что ИУГ снижается не только у пациентов с СД2. В исследовании М. Magini с соавт. [17] включили 196 пациентов с ожирением без СД2, после чего были выделены группы с наличием и отсутствием кардиометаболических рисков. При сравнении групп было показано, что ИУГ значимо ниже у «метаболически нездоровых» участников. Кроме того, некоторые авторы сообщают, что сниженное значение ИУГ является ранним маркером неадекватной работы β -клеток и может служить предиктором развития СД2 в течение ближайших 10 лет [7]. В нашем исследовании в группе пациентов с ожирением и НормУО ИУГ был выше, чем у пациентов с СД2. Однако в связи с отсутствием в нашей работе группы участников без ожирения мы не можем сказать, насколько изменен ИУГ у пациентов с ожирением в сравнении с пациентами без ожирения, а также какой компонент вносит больший вклад в изменение ИУГ у пациентов с ожирением. Дальнейшие исследования могут внести большую ясность в данный вопрос.

Инсулинорезистентность тканей во многом зависит не только от общего количества жира в организме, но и от его распределения. Множество работ отождествляют риски развития СД2 с увеличением количества висцерального жира, накапливаемого в сальнике и внутренних органах. Так, в работе I. Neeland с соавт. [29] в течение 7 лет велось наблюдение за 732 пациентами с ожирением и нормальным углеводным обменом. За время наблюдения у 11,5% пациентов развился СД2. Среди факторов, отличающих данную группу пациентов от лиц, сохранивших нормальную толерантность к глюкозе, авторы выделили исходно более высокий уровень инсулинорезистентности и более высокое содержание висцерального жира при идентичном количестве общего и подкожного жира. Схожие данные были получены при наблюдении 2204 пациентов с исходным «метаболически здоровым» фенотипом: чем больше был процент висцерального жира исходно, тем выше оказалась вероятность развития СД2 за время наблюдения [30]. В нашем исследовании мы получили аналогичные закономерности: обе группы лиц с ожирением не различались по процентному содержанию общего жира (см. рис. 1), но значимо различались по площади висцерального жира, которая была выше в группе больных с СД2 (см. рис. 2).

Ограничения исследования

Большинство набранных пациентов были кандидатами на проведение бариатрической операции, имели длительное выраженное ожирение. Большинство пациентов с СД2 не имели удовлетворительной компенсации углеводного обмена, что могло отразиться на показателях секреции инсулина, однако из исследования были исключены больные с выраженной декомпенсацией ($HbA1c >9,5\%$), что позволило нам сопоставить группы обследованных лиц по всем выбранным параметрам. Для выполнения задач данного исследования (поиск различий между пациентами с ожирением с СД2 и с НормУО) было

достаточно этих двух групп. Однако для экстраполяции результатов исследования на популяцию в целом в будущем необходимо будет сравнить указанные группы с лицами без ожирения.

Выводы

1. Пациентов с длительным анамнезом ожирения и без нарушений углеводного обмена в сравнении с пациентами с ожирением и СД2 характеризуют меньшая степень инсулинорезистентности и более сохранная как базальная, так и стимулированная секреция инсулина.
2. Наиболее вероятно, что в поддержании нормального углеводного обмена у лиц с ожирением больший вклад вносит именно сохранная секреция инсулина, что подтверждается высоким (почти в 4,5 раза по сравнению с лицами с СД2) индексом утилизации глюкозы, характеризующим способность β -клеток секретировать нужное количество инсулина для преодоления инсулинорезистентности.
3. Распределение жировой ткани у лиц с ожирением и СД2 в большей степени, смещено в сторону висцеральных депо при равном содержании общего жира.

351

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 17-15-01435 «Ожирение и сахарный диабет: поиск протективных генетических, гормонально-метаболических и молекулярно-клеточных факторов, препятствующих развитию сахарного диабета у лиц с ожирением»).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Е.А. Шестакова — проведение ПГТТ/ММТ, анализ данных, написание текста, редактирование текста; И.А. Скляник — проведение клэмп-тестов, ПГТТ/ММТ, статистическая обработка, анализ данных, написание текста; А.С. Паневина — проведение клэмп-тестов, ПГТТ/ММТ, написание текста; М.В. Шестакова — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста, редактирование текста.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам клинических центров, принимавших участие в наборе пациентов: д.м.н., проф. Яшкову Юрию Ивановичу (АО «Центр эндохирургии и литотрипсии»); д.м.н., проф. Феден-

ко Вадиму Викторовичу; д.м.н. Евдошенко Владимиру Викторовичу; к.м.н. Бордан Наталье Семёновне (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России); к.м.н. Войчик Эмме Анатольевне; д.м.н. Юрасову Анатолию Владимировичу;

Яхьяеву Камилу Абусаидовичу (ЦКБ № 1 — филиал НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД»).

Авторы выражают благодарность медицинскому брату ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Гаспаряну Араму Гагиковичу, принимавшему участие в проведении клэмп-тестов, а также ПГТТ/ММТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001;50(12):1499–1504. doi: 10.1053/meta.2001.27213.
2. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // *Альманах клинической медицины*. — 2015. — №S1 — С. 75–86. [Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolically healthy obesity: definations, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(S1):75–86. (In Russ).]
3. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617–1624. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №2 — С. 104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ).] doi: 10.14341/DM2004116-17.
5. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787–794. doi: 10.1172/JCI7231.
6. World Health Organization, International Diabetes Federation. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia* [Internet]. Geneva: WHO; 2006. 50 p. [cited 2018 Sep 12]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43588>.
7. Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, et al. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care*. 2009;32(2):335–341. doi: 10.2337/dc08-1478.
8. Verney J, Schwartz C, Amiche S, et al. Comparisons of a multi-frequency bioelectrical impedance analysis to the dual-energy x-ray absorptiometry scan in healthy young adults depending on their physical activity level. *J Hum Kinet*. 2015;47:73–80. doi: 10.1515/hukin-2015-0063.
9. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214–223. doi: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т.20. — №1S — С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1S):1–121. (In Russ).] doi: 10.14341/DM20171S8.
11. Майоров А.Ю. *Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2009. [Mayorov AY. *Condition of insulinresistance in the evolution of type 2 diabetes mellitus*. [dissertation abstract] Moscow; 2009. (In Russ).] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/sostoyanie-insulinorezistentnosti-v-evolyutsii-saharnogo-diabeta-2-tipa>. Ссылка активна на 14.06.2018.
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419. doi: 10.1007/bf00280883.
13. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodriguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:47. doi: 10.1186/1472-6823-13-47.
14. Li X, Zhou ZG, Qi HY, et al. [Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function. (In Chinese).] *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2004;29(4):419–423.
15. Tura A, Kautzky-Willer A, Pacini G. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(3):298–301. doi: 10.1016/j.diabres.2005.10.005.
16. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes*. 2002;51Suppl 1:S212–220. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.s212.
17. Marini MA, Frontoni S, Succurro E, et al. Differences in insulin clearance between metabolically healthy and unhealthy obese subjects. *Acta Diabetol*. 2014;51(2):257–261. doi: 10.1007/s00592-013-0511-9.
18. Power C, Thomas C. Changes in BMI, duration of overweight and obesity, and glucose metabolism: 45 years of follow-up of a birth cohort. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1986–1991. doi: 10.2337/dc10-1482.
19. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Kalyani RR, et al. Obesity severity and duration are associated with incident metabolic syndrome: evidence against metabolically healthy obesity from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4117–4124. doi: 10.1210/jc.2016-2460.
20. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2014;15(6):504–515. doi: 10.1111/obr.12157.
21. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CA, et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1857–1865. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
22. Hu Y, Bhupathiraju SN, De Koning L, Hu FB. Duration of obesity and overweight and risk of type 2 diabetes among US women. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(10):2267–2273. doi: 10.1002/oby.20851.
23. Abdullah A, Stoelwinder J, Shortreed S, et al. The duration of obesity and the risk of type 2 diabetes. *Public Health Nutr*. 2011;14(1):119–126. doi: 10.1017/S1368980010001813.
24. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest*. 2000;106(3):329–333. doi: 10.1172/JCI10761.

25. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, et al. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: the inter99 study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):439–444. doi: 10.2337/dc08-1195.
26. Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Study of beta-cell function (by HOMA model) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15 Suppl 1:S44–49. doi: 10.4103/2230-8210.83059.
27. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*. 1981;68(6):1456–1467. doi: 10.1172/JCI110398.
28. Chen T, Xu F, Su JB, et al. Glycemic variability in relation to oral disposition index in the subjects with different stages of glucose tolerance. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5:38. doi: 10.1186/1758-5996-5-38.
29. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012;308(11):1150–1159. doi: 10.1001/2012.jama.11132.
30. Kang YM, Jung CH, Cho YK, et al. Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179635. doi: 10.1371/journal.pone.0179635.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Скляник Игорь Александрович**, аспирант, н.с. [*Igor A. Sklyanik*, MD, PhD student, research associate];
адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russian Federation],
e-mail: sklyanik.igor@gmail.com, SPIN-код: 7081-8077, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7768-4717>

Шестакова Екатерина Алексеевна, к.м.н., в.н.с. [*Ekaterina A. Shestakova*, MD, PhD, leading research associate],
e-mail: katiashestakova@mail.ru, SPIN-код: 1124-7600, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6612-6851>

Паневина Анна Сергеевна, н.с. [*Anna S. Panevina*, MD, research associate], e-mail: annapv3010@gmail.com,
SPIN-код: 7247-7419, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2744-7550>

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Marina V. Shestakova*, MD, PhD, Professor],
e-mail: nephro@endocrincentr.ru, SPIN-код: 7584-7015, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3893-9972>