

Частота метаболически здорового и нездорового фенотипов у женщин 25–44 лет при разных уровнях тиреотропного гормона, пролактина, лептина

В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина, О.Д. Рымар, С.М. Воевода, Л.В. Щербакова, Е.М. Стахнёва, Д.В. Денисова

НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Резюме

Сообщения о том, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении неодинаков, привели к выделению метаболически здорового и нездорового фенотипов (МЗФ и МНЗФ), в основе этой концепции лежит способность жировой ткани продуцировать ряд адипокинов, например лептин. Интересны с точки зрения влияния на метаболизм такие гормоны, как тиреотропный гормон (ТТГ) и пролактин. Цель исследования – изучить распространенность МЗФ и МНЗФ у женщин молодого возраста с разным индексом массы тела (ИМТ) и особенности гормонального статуса (ТТГ, пролактин, лептин) при разных фенотипах. **Материал и методы.** Из репрезентативной выборки населения г. Новосибирска в возрасте 25–44 лет выделена группа женщин ($n = 655$) для изучения клинико-лабораторных показателей. Дизайн – одномоментное наблюдательное одноцентровое исследование. Для оценки МЗФ и МНЗФ использовались критерии IDF, 2005 и NCEP ATR III, 2001. **Результаты и их обсуждение.** Распространенность МНЗФ у молодых женщин г. Новосибирска составила 22,3 %, МЗФ – 77,7 % по IDF, 2005; по NCEP ATR III, 2001 – соответственно 13,1 и 86,9 %. Частота МНЗФ увеличивалась по мере роста ИМТ с 4,0 до 72,0 % (IDF, 2005) и с 2,3 до 58,0 % (NCEP ATR III, 2001). У женщин с ожирением МНЗФ определялся в два раза чаще, чем МЗФ, – 72 и 28 % по IDF, 2005, 58 и 42 % по NCEP ATR III, 2001 соответственно. ТТГ и пролактин не дают информации о метаболическом здоровье у молодых женщин. Содержание лептина ассоциировано с ИМТ. Пороговое значение уровня лептина составило 18,3 нг/мл при максимальной чувствительности и специфичности ($Se = 53,3 \%$, $Sp = 81,5 \%$), 14,5 нг/мл – при равенстве чувствительности и специфичности ($Se = 65,7 \%$, $Sp = 65,7 \%$). Площадь под ROC-кривой (AUC) для диагностики МНЗФ составила 0,727 ($SE = 0,029$, $p < 0,0001$). **Заключение.** Распространенность МЗФ у молодых женщин уменьшается при увеличении ИМТ. МНЗФ распространен в 3,5 раза реже, чем МЗФ, по критериям IDF, 2005. ТТГ и пролактин не ассоциированы с метаболическим фенотипом у молодых женщин. Уровень лептина более 18,3 нг/мл определен как один из маркеров для распознавания МНЗФ у женщин в возрасте 25–44 лет независимо от ИМТ.

Ключевые слова: метаболическое здоровье, индекс массы тела, ожирение, молодые женщины, тиреотропный гормон, пролактин, лептин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Алфёрова В.И., e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Для цитирования: Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Воевода С.М., Щербакова Л.В., Стахнёва Е.М., Денисова Д.В. Частота метаболически здорового и нездорового фенотипов у женщин 25–44 лет при разных уровнях тиреотропного гормона, пролактина, лептина. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(1):111–123. doi: 10.18699/SSMJ20230112

The frequency of metabolically healthy and unhealthy phenotypes in women aged 25–44 years with different levels of thyroid-stimulating hormone, prolactin, leptin

V.I. Alferova, S.V. Mustafina, O.D. Rymar, S.M. Voevoda, L.V. Shcherbakova, E.M. Stakhneva, D.V. Denisova

Research Institute of Internal and Preventive Medicine –

Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS

630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1

Abstract

Reports that the risk of developing cardiovascular diseases in obesity is not the same, led to the allocation of metabolically healthy and unhealthy phenotypes (MHP and MUHP), this concept is based on the ability of adipose tissue to produce a number of adipokines, one of which is leptin. Hormones such as thyroid-stimulating hormone (TSH) and prolactin (PRL) are interesting from the point of view of their effect on metabolism. Aim of the study was to investigate the prevalence of MHP and MUHP in young women with different body mass index (BMI) and hormonal status (TSH, PRL, leptin) in different phenotypes. **Material and methods.** A group of women ($n = 655$) was selected from a representative sample of the Novosibirsk population aged 25–44 to study clinical and laboratory parameters. The design is a cross – sectional, observational, single – centre study. IDF, 2005 and NCEP ATP III, 2001 criteria were used to evaluate the MHP and MUHP. **Results and discussion.** The prevalence of MUHP in young women in Novosibirsk was 22.3 %, MHP – 77.7 % according to IDF, 2005; according to NCEP ATP III, 2001 – 13.1 and 86.9 %, respectively. The prevalence of MUHP increased with increasing BMI from 4.0 to 72.0 % according to IDF, 2005 and from 2.3 to 58.0 % according to NCEP ATP III, 2001, respectively. In obese women, MUHP was detected twice as often as MHP – 72 and 28 % according to IDF, 2005, 58 and 42 % according to NCEP ATP III, 2001. TSH and PRL do not provide information about metabolic health in young women. Leptin content is associated with BMI. The threshold value of the leptin level was 18.3 ng/ml with maximum sensitivity and specificity ($Se = 53.3 \%$, $Sp = 81.5 \%$), 14.5 ng/ml with equal sensitivity and specificity ($Se = 65.7 \%$, $Sp = 65.7 \%$). The area under ROC curve (AUC) for diagnosis of MUHP was 0.727 ($SE = 0.029$, $p < 0.0001$). **Conclusion.** The frequency of MHP in young women decreases with increasing BMI. MUHP is 3.5 times less common than MHP according to IDF criteria, 2005. TSH and PRL are not associated with the metabolic phenotype in young women. A leptin level more than 18.3 ng/ml has been identified as one of the markers for the recognition of MUHP in women aged 25–44 years, regardless of BMI.

Key words: metabolic health, body mass index, obesity, young women, thyroid-stimulating hormone, prolactin, leptin.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Alferova V.I., e-mail: lady.alfyoroova2009@yandex.ru

Citation: Alferova V.I., Mustafina S.V., Rymar O.D., Voevoda S.M., Shcherbakova L.V., Stakhneva E.M., Denisova D.V. The frequency of metabolically healthy and unhealthy phenotypes in women aged 25–44 years with different levels of thyroid-stimulating hormone, prolactin, leptin. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(1):111–123. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230112

Введение

В настоящее время ожирение считается ведущим фактором риска развития атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), а также сахарного диабета 2 типа [1]. В последние годы появляется все больше данных о том, что риск развития ССЗ у лиц с ожирением неодинаков. Исследование этой гипотезы привело к возникновению классификации ожирения на метаболически здоровый (МЗФО) и метаболически нездоровый (МНЗФО) фенотипы [2–4]. Впоследствии эта концепция была экстраполирована на лиц с любым индексом массы тела (ИМТ), что привело к разделению людей на лиц с МЗФ или

МНЗФ при нормальной, избыточной массе тела и ожирении [3, 5].

Во всем мире ведутся исследования, направленные на установление точных протективных механизмов, реализующихся у лиц с МЗФ. Одной из наиболее перспективных видится эндокринная теория, согласно которой жировая ткань, как крупный эндокринный орган, способна вырабатывать широкий спектр гормонов-адипоцитокитинов [6], одним из которых является лептин. Лептин – гормон-регулятор аппетита и пищевого поведения [7, 8], при этом в мировой литературе сообщается, что у людей с МЗФ и МНЗФО концентрация адипоцитокитинов, в том числе лептина, различается – лица с МНЗФО имеют значительно

более низкий уровень лептина по сравнению с метаболически здоровыми людьми с ожирением [9, 10].

Помимо активного изучения роли адипокинов в регуляции метаболизма, не ослабевает интерес научного сообщества к участию в ней таких «классических» гормонов, как тиреотропный гормон (ТТГ) и пролактин. Данных о вкладе ТТГ и пролактина в формирование МЗФ и МНЗФ в литературе немного, и они в основном свидетельствуют о неблагоприятных эффектах, оказываемых повышением концентрации этих гормонов (соответственно при гипотиреозе и гиперпролактинемии опухолевого генеза) [11–13]. Однако все еще остается малоизученным вопрос, каким образом ТТГ и пролактин влияют на метаболизм вне болезни (в пределах референсных значений). Также изучается влияние на метаболический профиль человека умеренного повышения содержания пролактина [13].

Необходимо отметить, что распространенность МЗФ и МНЗФ у молодых женщин, а также клинико-лабораторные особенности различных фенотипов мало изучены. Таким образом, изучение частоты МЗФ и МНЗФ и их характеристик у женщин молодого возраста является актуальной проблемой.

Цель исследования – изучить распространенность МЗФ и МНЗФ у женщин молодого возраста с разной массой тела и особенности гормонального статуса (ТТГ, пролактин, лептин) при разных фенотипах.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) с 2013 по 2017 г. В изучаемую выборку включены все женщины, участвующие в скрининге. Критерии включения в анализ: женский пол, возраст 25–44 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из анализа: беременность и лактация на момент проведения исследования, отказ от забора венозной крови.

Исследование проведено на основе репрезентативной выборки из неорганизованной популяции женщин в возрасте 25–44 лет, обследованных в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (рег. № 122031700094–5).

Репрезентативная выборка в количестве 2500 человек сформирована из населения Октябрьского района г. Новосибирска методом случайных чисел. Октябрьский район по своим социальным, этническим и промышленным характеристикам является типичным административным районом Новосибирска. Выборка построена на основе данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования лиц в возрасте 25–44 лет. Применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования (почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ). Отклик составил 60,5 %, всего обследовано 1513 человек, из них 840 женщин. При формировании итоговой выборки из анализа исключены 185 участниц с подтвержденной беременностью и неполным биохимическим анализом крови.

Итоговая выборка женщин (655 человек) проанализирована в группах индекса массы тела (ИМТ), который оценивался по критериям ВОЗ, 1997: за нормальную принимали массу тела при ИМТ < 25,0 кг/м², масса тела при ИМТ 25,0–29,9 кг/м² считалась избыточной, а при ИМТ ≥ 30,0 кг/м² диагностировалось ожирение. В каждой группе изучались МЗФ и МНЗФ.

Сбор информации осуществлялся путем анкетирования участниц с помощью стандартного опросника. Далее проводились антропометрические измерения (масса тела и рост с последующим расчетом ИМТ по формуле: масса тела (кг) / рост (м²), окружность талии (ОТ)). Рост измеряли в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартном ростомере, точность измерения до 0,5 см, массу тела – в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартных медицинских рычажных весах, прошедших метрологическую поверку, точность измерения до 0,1 кг. ОТ определяли при помощи гибкой сантиметровой ленты на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхним краем гребня подвздошной кости (точность измерения 1 см). Артериальное давление (АД) измеряли трехкратно с помощью механического сфигмоманометра, в протокол заносили среднее значение трех измерений. Для проведения биохимического и гормонального исследования производили забор венозной крови из локтевой вены утром натощак, через 12 часов после последнего приема пищи. Пробирки с кровью центрифугировали, после чего сыворотку замораживали и хранили в низкотемпературной камере (–70 °С). Проведена оценка гормональных показателей (содержание ТТГ, пролактина, лептина), а также биохимических показателей (концентрация глюкозы плазмы натощак (ГПН), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плот-

ности, триглицеридов (ТГ), общего и прямого билирубина, креатинина, активность АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ)).

Содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ГПН, активность АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Thermo Fisher Scientific Oy, Финляндии) с использованием стандартных наборов (Thermo Fisher Scientific Oy). Концентрацию ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда (ХС ЛПНП = ОХС – (ТГ / 2,2 + ХС ЛПВП), ГПН – по формуле: ГПН = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки крови. Активность АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ определяли кинетическим методом, рекомендованным Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC). Содержание общего и прямого билирубина измеряли методом конечной точки с солью 4-нитробензолдиазония и с диазотированной сульфаниловой кислотой соответственно. СКФ рассчитывали по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD – EPI) при помощи онлайн-калькулятора [14].

Уровень ТТГ и пролактина определяли с помощью тест-систем Thyrotropin (TSH) и Prolactin Hormone (PRL) Elisa Monobind Inc. (США) на ИФА-анализаторе Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, США). Референсные значения указаны в инструкциях к используемым наборам (ТТГ – 0,39–6,16 мЕд/л, пролактин – 1,2–19,5 нг/мл). Концентрацию лептина измеряли методом мультиплексного анализа на проточном флуориметре MAGPIX (Luminex, США) с использованием панели Human Adipokine Panel 1 (Sigma-Aldrich, США).

Для оценки метаболического здоровья использовали критерии Международной федерации диабета (IDF), 2005 г. [15] для диагностики метаболического синдрома: ОТ ≥ 80 см при наличии двух и более дополнительных критериев (ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; ХС ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л; артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.; ГПН $\geq 5,6$ ммоль/л); женщины без метаболического синдрома и с его наличием считались соответственно метаболически здоровыми и нездоровыми. Дополнительно использовали критерии National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP АТР III), 2001 [16]: ОТ больше 88 см, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л у женщин, ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л; метаболически здоровым признавался фенотип при наличии не более двух любых критериев.

Статистическая обработка включала в себя создание и автоматизированную проверку базы

данных, статистический анализ. С целью оценки распределения переменных проведен тест Колмогорова – Смирнова. При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде Ме [25; 75], где Ме – медиана выборки, [25; 75] – 25-й и 75-й процентиля, при нормальном распределении – в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. Непараметрический критерий Манна – Уитни применялся для сравнения двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением. Для анализа чувствительности и специфичности диагностического теста проведен ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC) – показателя, используемого для получения численного значения клинической значимости теста, где значения AUC 0,9–1,0 рассматриваются как отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – удовлетворительное, 0,5–0,6 – неудовлетворительное. Для определения статистической значимости качественных признаков применяли метод Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол № 53 от 17.12.2013.

Результаты

Возраст обследованных составил $36,3 \pm 5,4$ года, ИМТ – $25,0 \pm 5,7$ кг/м², распространенность нормальной массы тела – 61,1 % ($n = 400$), ИМТ $25,0$ – $29,9$ кг/м² – 23,7 % ($n = 155$), ожирения – 15,2 % ($n = 100$). Частота МЗФ в изучаемой выборке составила по критериям IDF, 2005 77,7 %, МНЗФ – 22,3 % ($p < 0,0001$), по критериям NCEP АТР III, 2001 – 86,9 и 13,1 % соответственно ($p < 0,0001$). Во всей изучаемой выборке частота МЗФ оказалась выше при использовании критериев NCEP АТР III, 2001 ($p < 0,0001$).

Данные о распространенности метаболически здорового и нездорового профиля у женщин 25–44 лет с разным ИМТ представлены на рис. 1. Обнаружено, что МЗФ по всем изучаемым классификациям у молодых женщин встречается тем реже, чем больше их ИМТ. Так, по критериям IDF, 2005 частота МЗФ в группе с нормальной массой тела была в 24 раза выше, чем МНЗФ ($p < 0,0001$), при избытке массы тела – в 2 раза больше ($p < 0,0001$), при ожирении, напротив, МНЗФ встречался в 2,6 раза чаще, чем МЗФ ($p < 0,0001$). По критериям NCEP АТР III, 2001 частота МЗФ в группе с ИМТ $< 25,0$ кг/м² и при ИМТ $25,0$ – $29,9$ кг/м² была больше, чем частота МНЗФ, соответственно в 43,3 и 7,2 раза ($p < 0,0001$), при ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² – в 1,4 раза меньше ($p = 0,025$).

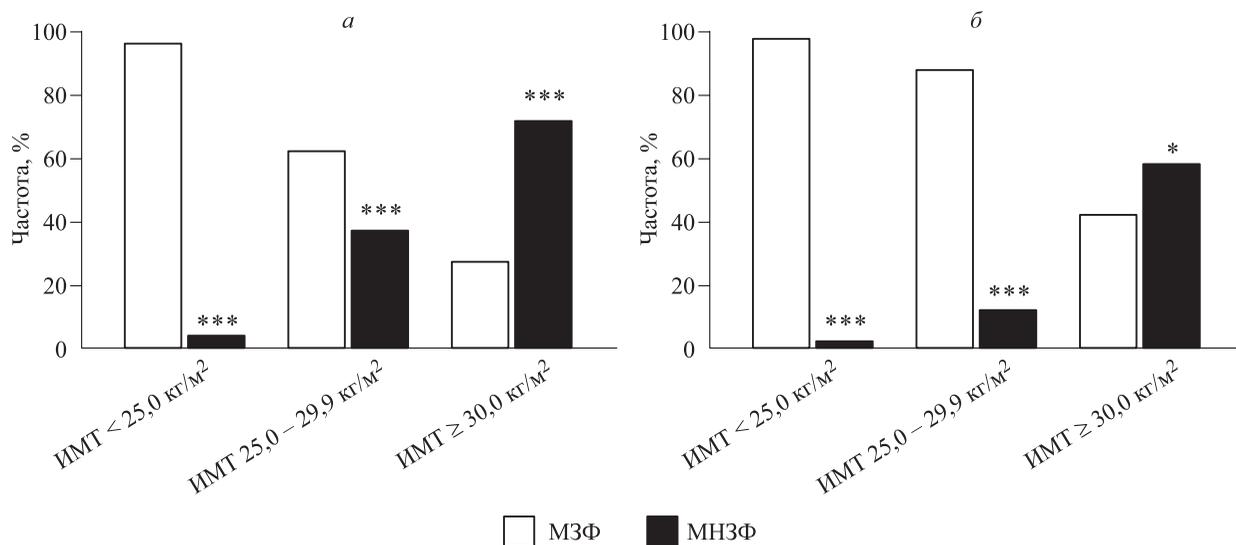


Рис. 1. Частота метаболического здоровья и нездоровья у женщин 25–44 лет при разных значениях ИМТ по критериям IDF, 2005 (а) и NCEP ATP III, 2001 (б). Обозначены статистически значимые отличия от величины показателя женщин с МЗФ: * – при $p < 0,05$, *** – при $p < 0,0001$

Fig. 1. The frequency of metabolic healthy / unhealthy phenotypes in women aged 25–44 years with different values of body mass index according to IDF criteria, 2005 (a) and NCEP ATP III criteria, 2001. Statistically significant differences from the value of women with MHF are indicated: * – at $p < 0.05$, *** – at $p < 0.0001$

Проанализированы тренды клинико-лабораторных показателей у женщин с МЗФ и MNЗФ с разной массой тела (табл. 1). В группе метаболически здоровых женщин по мере повышения ИМТ отмечено статистически достоверное повышение среднего возраста, в группе с MNЗФ таких отличий не зафиксировано. Как среди метаболически здоровых, так и у метаболически нездоровых молодых женщин по мере повышения ИМТ выявлено увеличение всех изученных антропометрических показателей (ОТ, ОБ, индекса ОТ/ОБ). В группе с МЗФ АД также возрастало, в группе с MNЗФ отмечено снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Показатели липидного профиля и ГПН не отличались в группах МЗФ и MNЗФ при разных значениях ИМТ ($p > 0,05$). Среди метаболически нездоровых женщин по мере увеличения ИМТ повышались активность ЩФ и содержание прямого билирубина. В группе метаболически здоровых участниц обнаружено значимое снижение концентрации общего билирубина при увеличении ИМТ. Уровень лептина возрастал как среди лиц с МЗФ, так и среди участниц с MNЗФ. Одной из целей нашей работы было изучение ассоциации между содержанием гормонов (ТТГ, пролактин, лептин) и метаболическим здоровьем у женщин. Средний уровень ТТГ в первом квартале составил $0,7 \pm 0,2$ мЕд/л, во втором – $1,3 \pm 0,2$ мЕд/л, в третьем – $1,8 \pm 0,2$ мЕд/л, в четвертом – $3,7 \pm 1,8$ мЕд/л. Обнаружено, что частота МЗФ и MNЗФ у молодых женщин значимо не ме-

нялась по мере увеличения уровня ТТГ (табл. 2). Содержание пролактина в первом квартале составило 4,6 [3,6; 5,5] нг/мл, во втором – 9,4 [8,0; 10,8] нг/мл, в третьем – 14,9 [13,5; 16,2] нг/мл, в четвертом – 24,5 [20,9; 30,1] нг/мл, при повышении уровня пролактина частота МЗФ и MNЗФ не менялась. Таким образом, концентрация ТТГ и пролактина у женщин 25–44 лет одинакова при разных метаболических фенотипах.

Содержание лептина составило у женщин с нормальной массой тела 8,1 [3,2; 14,5] нг/мл, с избытком массы тела – 16,2 [8,9; 23,1] нг/мл, с ожирением – 24,4 [16,1; 29,4] нг/мл ($p_{1/2} < 0,0001$, $p_{1/3} < 0,0001$, $p_{2/3} < 0,0001$). В первом квартале оно равнялось 2,6 [1,6; 4,2] нг/мл, во втором – 9,1 [6,6; 10,4], в третьем – 15,5 [13,7; 17,5], в четвертом – 27,5 [23,2; 31,6] нг/мл. В квартилях лептина при нормальной массе тела (ИМТ $< 25,0 \text{ кг/м}^2$) отмечается уменьшение частоты МЗФ, при избыточной массе тела – напротив, увеличение, при ожирении частота MNЗФ повышалась (см. табл. 2). Во всей выборке в квартилях лептина частота МЗФ снижалась, а частота MNЗФ возрастала. Также отмечено, что во всей выборке в первом и втором квартилях лептина выше частота МЗФ, чем MNЗФ, а в четвертом квартале чаще регистрировался MNЗФ (см. табл. 2).

В связи с отсутствием нормативных значений уровня лептина, пролактина и ТТГ для метаболически нездоровых женщин нами построена ROC-кривая для определения порогового значения. Так как не получено статистических различий со-

Таблица 1. Клинико-гормональные характеристики метаболически здоровых и нездоровых женщин 25–44 лет с разной массой тела
Table 1. Clinical and hormonal characteristics of metabolically healthy and unhealthy women aged 25–44 with different body weights

Показатель	МЗФ			p	МНЗФ			p
	ИМТ < 25,0 кг/м ² (n = 384)	ИМТ 25,0–29,9 кг/м ² (n = 97)	ИМТ ≥ 30,0 кг/м ² (n = 28)		ИМТ < 25,0 кг/м ² (n = 16)	ИМТ 25,0–29,9 кг/м ² (n = 58)	ИМТ ≥ 30,0 кг/м ² (n = 72)	
Возраст, лет	35,5 ± 5,5 35,6 [31,1; 40,6]	36,9 ± 5,3 37,8 [31,9; 41,0]	37,1 ± 5,0 37,6 [34,0; 41,8]	0,039	37,8 ± 5,0 39,2 [33,3; 41,9]	37,3 ± 5,1 38,3 [33,5; 41,3]	38,7 ± 4,6 40,4 [34,9; 42,6]	0,237
ИМТ, кг/м ²	21,4 ± 2,0 21,6 [20,0; 22,9]	27,0 ± 1,4 26,8 [25,8; 28,1]	34,6 ± 5,2 32,6 [31,2; 37,7]	<0,0001	23,5 ± 1,2 23,6 [22,7; 24,6]	27,3 ± 1,6 27,1 [26,0; 28,9]	35,8 ± 5,6 33,3 [31,8; 39,6]	<0,0001
ОГ, см	72,0 ± 6,2 71,9 [67,4; 76,0]	82,8 ± 6,3 82,0 [78,8; 86,6]	98,5 ± 9,7 96,9 [90,5; 103,0]	<0,0001	83,5 ± 3,0 83,0 [81,0; 85,0]	87,6 ± 5,1 86,8 [83,8; 90,9]	102,3 ± 11,2 101,5 [96,0; 108,8]	<0,0001
ОБ, см	95,0 ± 5,5 95,0 [91,5; 98,4]	105,3 ± 6,1 105,0 [102,0; 108,7]	119,8 ± 10,5 117,1 [113,2; 126,6]	<0,0001	102,1 ± 4,0 101,4 [99,9; 105,0]	106,2 ± 4,7 105,7 [102,3; 108,9]	121,0 ± 11,0 119,1 [113,0; 127,9]	<0,0001
ОГ/ОБ	0,76 ± 0,05 0,75 [0,73; 0,79]	0,79 ± 0,06 0,79 [0,75; 0,83]	0,82 ± 0,05 0,83 [0,79; 0,85]	<0,0001	0,82 ± 0,04 0,81 [0,79; 0,84]	0,83 ± 0,04 0,82 [0,80; 0,85]	0,85 ± 0,06 0,86 [0,82; 0,89]	0,001
САД, мм рт. ст.	110,2 ± 10,8 109,0 [103,1; 117,0]	111,9 ± 9,2 111,0 [106,3; 117,5]	117,4 ± 10,3 118,8 [112,0; 124,4]	<0,0001	132,0 ± 27,1 128,8 [112,5; 140,8]	120,7 ± 15,1 119,5 [110,8; 127,9]	130,3 ± 16,5 130,8 [121,1; 138,3]	0,001
ДАД, мм рт. ст.	71,9 ± 8,5 71,3 [66,5; 76,9]	73,4 ± 8,3 73,0 [69,5; 79,0]	75,5 ± 9,4 77,8 [69,0; 82,3]	<0,0001	86,8 ± 16,7 86,8 [72,1; 97,5]	79,6 ± 10,9 80,3 [71,5; 86,1]	85,9 ± 11,0 85,8 [79,5; 91,9]	0,006
Содержание глюкозы, ммоль/л	5,4 ± 0,5 5,4 [5,0; 5,7]	5,4 ± 0,5 5,4 [5,1; 5,7]	5,4 ± 0,6 5,4 [4,9; 5,7]	0,861	5,8 ± 0,3 5,8 [5,6; 6,1]	5,9 ± 0,5 5,9 [5,6; 6,2]	6,0 ± 0,6 5,9 [5,6; 6,2]	0,618
Содержание ОХС, ммоль/л	4,8 ± 0,9 4,7 [4,2; 5,4]	4,9 ± 0,8 4,9 [4,3; 5,5]	5,0 ± 0,7 4,9 [4,4; 5,7]	0,193	5,0 ± 1,0 4,7 [4,2; 5,5]	5,2 ± 0,9 5,2 [4,4; 5,9]	5,2 ± 1,0 5,2 [4,4; 5,9]	0,441
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,3 1,4 [1,3; 1,7]	1,5 ± 0,2 1,5 [1,3; 1,6]	1,5 ± 0,3 1,4 [1,3; 1,6]	<0,0001	1,2 ± 0,3 1,1 [1,1; 1,5]	1,2 ± 0,3 1,2 [1,1; 1,3]	1,2 ± 0,2 1,2 [1,1; 1,3]	0,934
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 ± 0,8 2,9 [2,3; 3,5]	3,0 ± 0,7 3,1 [2,5; 3,6]	3,2 ± 0,7 3,1 [2,7; 3,6]	0,864	3,2 ± 1,0 3,1 [2,6; 3,8]	3,2 ± 0,9 3,3 [2,7; 3,9]	3,3 ± 0,8 3,3 [2,7; 3,9]	0,751
Содержание ТГ, ммоль/л	0,8 ± 0,4 0,7 [0,6; 1,0]	0,9 ± 0,4 0,9 [0,6; 1,1]	0,9 ± 0,3 0,9 [0,6; 1,1]	0,067	1,1 ± 0,5 1,0 [0,7; 1,5]	1,6 ± 1,4 1,3 [0,9; 2,0]	1,4 ± 0,7 1,1 [0,9; 1,8]	0,172

Содержание креатинина, мкмоль/л	71,7 ± 9,4 71,0 [66,0; 76,0]	70,5 ± 7,8 70,0 [63,8; 74,3]	69,7 ± 7,0 69,0 [64,8; 74,5]	0,499	69,3 ± 6,8 66,0 [64,0; 74,5]	69,3 ± 8,8 68,5 [63,3; 74,0]	71,5 ± 8,6 70,0 [66,0; 75,0]	0,357
СКФ, мл/ин/1,7м ²	95,7 ± 13,4 96,0 [87,0; 106,0]	96,3 ± 13,2 95,5 [86,0; 107,0]	97,3 ± 12,3 96,0 [89,0; 107,0]	0,932	98,1 ± 10,8 102,0 [90,0; 107,0]	97,6 ± 13,0 98,0 [89,5; 108,8]	94,9 ± 12,0 94,0 [87,0; 102,0]	0,200
Активность АЛАТ, Ед/л	6,3 ± 8,5 4,0 [4,0; 6,0]	5,6 ± 2,2 5,0 [4,0; 6,3]	5,8 ± 2,2 5,0 [4,0; 7,0]	0,379	4,7 ± 1,0 4,0 [4,0; 6,0]	8,4 ± 6,2 5,5 [4,0; 11,8]	7,1 ± 5,5 5,0 [4,0; 8,3]	0,296
Активность АсАТ, Ед/л	12,3 ± 20,9 10,0 [7,0; 13,0]	11,0 ± 6,2 10,0 [7,0; 13,0]	10,7 ± 4,0 10,0 [7,5; 14,0]	0,938	9,2 ± 4,9 8,5 [4,8; 13,8]	10,4 ± 4,4 9,0 [7,3; 13,5]	12,6 ± 9,4 11,0 [7,8; 13,0]	0,574
Активность ГГТП, Ед/л	22,8 ± 15,9 19,0 [16,0; 25,0]	25,4 ± 23,5 20,5 [15,8; 28,3]	29,7 ± 15,3 27,0 [18,5; 32,5]	0,063	37,3 ± 23,8 25,5 [21,3; 63,0]	31,2 ± 11,6 30,5 [23,3; 38,3]	33,3 ± 20,2 29,5 [21,8; 37,3]	0,914
Активность ЩФ, Ед/л	127,9 ± 38,9 124,0 [103,0; 145,0]	131,3 ± 36,5 133,0 [100,0; 161,0]	152,5 ± 44,3 148,0 [112,5; 193,5]	0,114	114,3 ± 21,9 105,0 [101,0; 131,0]	162,0 ± 40,9 161,0 [127,5; 182,8]	159,4 ± 39,7 156,5 [132,0; 179,5]	0,010
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	8,4 ± 8,1 6,7 [5,0; 9,9]	6,6 ± 3,2 5,9 [4,3; 8,0]	5,8 ± 3,1 4,5 [3,6; 8,0]	0,032	4,7 ± 1,8 4,2 [3,3; 6,8]	6,4 ± 3,4 5,8 [3,9; 8,4]	6,0 ± 2,9 5,0 [4,0; 7,1]	0,340
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л	3,4 ± 18,6 1,6 [1,1; 2,5]	1,8 ± 1,0 1,7 [1,1; 2,3]	1,7 ± 1,3 1,4 [0,9; 2,1]	0,571	1,0 ± 0,4 1,0 [0,6; 1,4]	2,2 ± 1,7 1,8 [1,0; 3,3]	1,5 ± 1,1 1,2 [0,9; 1,8]	0,031
Содержание ТТГ, мЕд/л	1,7 ± 1,3 1,4 [1,0; 2,0]	1,8 ± 1,5 1,5 [1,0; 2,1]	2,2 ± 1,8 1,8 [1,0; 2,9]	0,507	1,8 ± 1,0 1,1 [1,0; 2,9]	1,9 ± 1,1 1,8 [1,4; 2,6]	2,2 ± 2,0 1,5 [0,9; 2,6]	0,932
Содержание пролактина, нг/мл	14,4 ± 9,2 12,9 [7,3; 19,5]	13,7 ± 10,6 12,2 [5,9; 16,3]	12,4 ± 6,0 12,1 [6,6; 15,6]	0,528	16,0 ± 8,8 13,4 [10,9; 20,7]	12,5 ± 9,1 9,9 [5,5; 16,7]	14,5 ± 12,9 10,0 [5,7; 16,2]	0,411
Содержание лептина, нг/мл	9,3 ± 7,4 7,9 [3,1; 14,5]	18,5 ± 10,7 18,1 [10,3; 25,0]	22,8 ± 11,0 23,9 [13,9; 26,9]	<0,0001	13,9 ± 9,8 11,3 [5,6; 26,0]	15,5 ± 9,4 13,6 [7,9; 22,0]	24,3 ± 11,0 25,3 [16,1; 29,7]	<0,0001

Таблица 2. Частота метаболически здорового и нездорового фенотипа в квартилях уровня тиреотропного гормона, пролактина и лептина, n (%)
Table 2. Frequency of metabolically healthy and unhealthy phenotype in quartiles of thyroid-stimulating hormone, prolactin, and leptin levels, n (%)

ИМТ, кг/м ²	Метаболический профиль	Содержание ТТГ				Содержание пролактина				Содержание лептина				p ₂		
		Q ₁ (0,1–1,0 МЕд/л)	Q ₂ (1,0–1,5 МЕд/л)	Q ₃ (1,5–2,2 МЕд/л)	Q ₄ (2,2–10,4 МЕд/л)	p ₂	Q ₁ (1,5–6,7 нг/мл)	Q ₂ (6,7–12,1 нг/мл)	Q ₃ (12,1–18,8 нг/мл)	Q ₄ (18,8–63,1 нг/мл)	p ₂	Q ₁ (1,6–10,7 нг/мл)	Q ₂ (10,9–21,1 нг/мл)		Q ₃ (21,8–40,4 нг/мл)	Q ₄ (40,4–134,5 нг/мл)
<25,0	МЗФ	47 (24,1)	60 (30,8)	47 (24,1)	41 (21,0)	0,467	43 (21,9)	49 (25,0)	48 (24,5)	56 (28,6)	0,132	76 (37,4)	63 (31,0)	50 (24,6)	14 (6,9)	<0,0001
	МНЗФ	0	3 (60,0)	0	2 (40,0)	0	0	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	0	3 (27,3)	3 (27,3)	2 (18,2)	3 (27,3)	>0,05
	p ₁	0	0,166	0	0,309		0	0,169	0,622	0,524		0,497	0,793	0,628	0,016	
25,0–29,9	МЗФ	14 (26,4)	14 (26,4)	13 (24,5)	12 (22,6)	0,652	15 (28,3)	10 (18,9)	17 (32,1)	11 (20,8)	0,369	5 (10,2)	9 (18,4)	15 (30,6)	20 (40,8)	<0,001
	МНЗФ	7 (21,9)	2 (6,3)	14 (43,8)	9 (28,1)	0,566	10 (32,3)	9 (29,0)	5 (16,1)	7 (22,6)	0,396	6 (15,8)	9 (23,7)	11 (28,9)	12 (31,6)	0,110
	p ₁	0,639	0,024	0,069	0,572		0,703	0,286	0,113	0,844		0,439	0,545	0,867	0,378	
≥30,0	МЗФ	4 (26,7)	1 (6,7)	4 (26,7)	6 (40,0)	0,445	4 (26,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	3 (20,0)	0,669	0	3 (23,1)	3 (23,1)	7 (53,8)	>0,05
	МНЗФ	12 (27,9)	7 (16,3)	8 (18,6)	16 (37,2)	0,360	14 (32,6)	11 (25,6)	10 (23,3)	8 (18,6)	0,142	2 (3,6)	6 (10,7)	12 (21,4)	36 (64,3)	<0,0001
	p ₁	0,967	0,357	0,510	0,849		0,673	0,934	0,791	0,906		0	0,237	0,897	0,486	
Вся выборка	МЗФ	65 (24,7)	75 (28,5)	64 (24,3)	59 (22,4)	0,538	62 (23,5)	63 (23,9)	69 (26,1)	70 (26,5)	0,422	81 (30,6)	75 (28,3)	68 (25,7)	41 (15,5)	<0,0001
	МНЗФ	19 (23,8)	12 (15,0)	22 (27,5)	27 (33,8)	0,164	24 (30,0)	23 (28,8)	17 (21,3)	16 (20,0)	0,146	11 (10,5)	18 (17,1)	25 (23,8)	51 (48,6)	<0,0001
	p ₁	0,861	0,015	0,568	0,042		0,239	0,377	0,377	0,239		<0,001	0,026	0,712	<0,0001	

Примечание. p₁ – вероятность различий между группами МЗФ и МНЗФ; p₂ – вероятность различий между Q₁ и Q₄.

Note. p₁ is the probability of differences between the MHP and MUNP groups; p₂ is the probability of differences between Q₁ and Q₄.

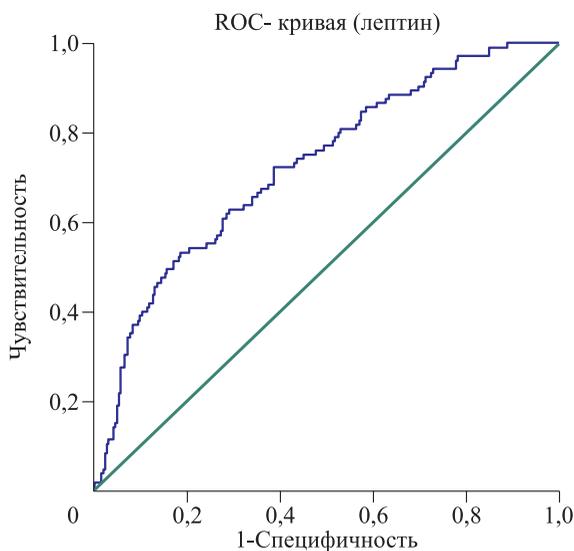


Рис. 2. ROC-анализ связи уровня лептина и МНЗФ у молодых женщин

Fig. 2. ROC analysis of leptin levels and MUHP in young women

держания пролактина и ТТГ между метаболически здоровыми и нездоровыми женщинами, поиск отрезных точек для распознавания МНЗФ по уровню данных гормонов не целесообразен. Построенная ROC-кривая для определения отрезной точки лептина для выявления МНЗФ представлена на рис. 2. Данная модель показала хорошее качество AUC для диагностики МНЗФ по критериям IDF, 2005 (0,727, SE = 0,029, $p < 0,0001$). Пороговое значение уровня лептина у молодых женщин составило 18,3 нг/мл при максимальной чувствительности и специфичности (Se = 53,3 %, Sp = 81,5 %), 14,5 нг/мл – при равенстве чувствительности и специфичности (Se = 65,7 %, Sp = 65,7 %).

Обсуждение

Данные о распространенности МЗФ и МНЗФ в современной литературе представлены в виде немногочисленных и достаточно неоднозначных исследований, при этом преимущественно оценивается распространенность метаболически здорового ожирения. Е.В. Островская и соавт. сообщали, что на территории Московской области при ретроспективном анализе медицинской документации женщин с ожирением по ИМТ в возрасте 18–60 лет за 2003–2015 гг. ($n = 389$) распространенность МЗФ по критериям IDF, 2005 составила 38,6 % [17]. В сибирской популяции женщин старшей возрастной группы с ожирением ($n = 2340$ человек с ИМТ $\geq 30,0$ кг/м², средний возраст $58,2 \pm 6,8$ года) частота МЗФ по критериям IDF составила 25,0 %, по критериям NCEP

АТР III, 2001 – 43,0 % [18]. Нами изучена выборка молодых женщин, в которой при ожирении распространенность МЗФ составляет 28,0 % по критериям IDF, 2005 и 42,0 % по критериям NCEP АТР III, 2001.

Результаты Фрамингемского исследования (1998–2001 гг.) показали, что при оценке по классификации NCEP АТР III, 2001 распространенность МЗФ среди женщин ($n = 2235$, средний возраст 44,7 года) без ожирения составила 66,2 %, с ожирением – 4,8 %, МНЗФ при нормальной массе тела – 21,0 %, метаболически нездорового ожирения – 8,0 % [19]. В нашем исследовании частота МЗФ составила 77,7 % при использовании критериев IDF, 2005 и 86,9 % – согласно критериям NCEP АТР III, 2001.

По данным метаанализа BioSHARe – EU Healthy Obese, включавшего в себя данные десяти крупных исследований распространенности МЗФ в разных европейских странах ($n = 163\,517$ человек, 18–80 лет) по единым критериям (NCEP АТР III, 2001 г.), частота МЗФ в Европе среди женщин колеблется от 7 % в Финляндии (Health2000, 2000 г.) до 28 % в Великобритании (NCDS, 2002 г.). Авторы обзора отмечают, что даже при оценке по единой системе критериев получены значительные отличия в распространенности МЗФ в различных европейских странах [20]. Наиболее сопоставимы с нашими результатами (42,0 % по критериям NCEP АТР III, 2001) данные британского исследования NCDS (National Child Development Study – Национальное исследование развития детей отслеживает жизнь первых 17415 человек, родившихся в Англии, Шотландии и Уэльсе за одну неделю 1958 г.), согласно которому среди 796 женщин с ожирением 38,4 % были метаболически здоровыми [20].

Нами установлено, что метаболически нездоровые женщины при любом значении ИМТ имели более высокие величины ОТ, индекса ОТ/ОБ, САД, ДАД, содержание ГПН, ТГ и меньшую концентрацию ХС ЛПВП. Полученные в описываемом исследовании данные по ожирению совпадают с результатами первой волны скрининга ЭССЕ-РФ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации»), проведенного в 2012–2013 гг. в г. Санкт-Петербурге ($n = 1600$ человек, из них 64,0 % женщин, средний возраст $48,1 \pm 11,4$ года), в котором установлено, что у метаболически нездоровых лиц с ожирением по сравнению с метаболически здоровыми участниками были больше ОТ (соответственно $106,6 \pm 10,7$ и $100,7 \pm 11,3$ см, $p < 0,0001$), ИМТ ($33,1$ [31,4; 36,3] и $32,4$ [31,2; 34,3] кг/м², $p = 0,019$), индекс ОТ/ОБ (0,92 [0,86; 0,98] и 0,89 [0,82; 0,97], $p = 0,008$), САД (140,0 [130,0; 150,0] и 123,3 [117,8; 136,0] мм рт. ст.,

$p < 0,0001$), ДАД (87,8 [80,0; 94,8] и 80,0 [73,3; 85,2] мм рт. ст., $p < 0,0001$), содержание ТГ (1,8 [1,3; 2,5] и 1,1 [0,9; 1,4] ммоль/л, $p < 0,0001$), ГПН (5,6 [5,1; 6,1] и 5,1 [4,8; 5,4] ммоль/л, $p < 0,0001$), а уровень ХС ЛПВП – меньше (соответственно 1,1 [1,0; 1,3] и 1,4 [1,2; 1,6] ммоль/л, $p < 0,0001$) [21].

В нашем исследовании при нормальной массе тела у женщин с МНЗФ по сравнению с лицами с МЗФ получены достоверно более высокие значения ИМТ (соответственно $23,5 \pm 1,2$ и $21,4 \pm 2,0$ кг/м², $p < 0,0001$) и ОБ ($102,1 \pm 4,0$ и $95,0 \pm 5,5$ см, $p < 0,0001$). Можно предположить, что, хотя масса тела по критериям ВОЗ в данной подгруппе соответствует нормальной, у метаболически нездоровых женщин уже набрана критическая масса абдоминальной жировой ткани, необходимая для развития метаболических нарушений: у женщин с МНЗФ с ИМТ $< 25,0$ кг/м² ОТ составила $83,5 \pm 3,0$ см, что соответствует абдоминальному ожирению (ОТ > 80 см), тогда как у участниц из той же подгруппы с МЗФ она равнялась $72,0 \pm 6,2$ см ($p < 0,0001$).

Публикации по анализу МЗФ и МНЗФ при нормальной массе тела немногочисленны, в российских журналах в основном представлены клинические работы. Так, например, В.С. Чулков и соавт. сообщали, что в 2013–2016 гг. при анализе клинико-лабораторных характеристик лиц в возрасте 18–44 лет ($n = 251$, их них 50,6 % женщин) выявлены следующие особенности. При разделении всех участников на группы согласно ИМТ и метаболическому профилю (метаболически здоровые с нормальной массой тела, метаболически нездоровые с нормальной массой тела, МЗФО, МНЗФО) оказалось, что лица с МНЗФО имели самые высокие показатели возраста, ИМТ, уровня ГПН, ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и самое низкое содержание ХС ЛПВП ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами. Также отмечено, что уровень ОХС у метаболически нездоровых участников с нормальной массой тела был больше, чем в группах метаболически здоровых с нормальным весом и МЗФО [22]. В нашем исследовании концентрация ОХС и ХС ЛПНП значимо не различалась при разных метаболических профилях.

По полученным нами данным, частота МЗФ и МНЗФ в квартилях ТТГ и пролактина у молодых женщин значимо не менялась.

Как установлено в упомянутом выше исследовании ЭССЕ-РФ, среди участников с ожирением ($n = 416$) лица с МЗФО и МНЗФО не отличались друг от друга по содержанию лептина (24,6 [16,7; 41,0] и 24,4 [14,4; 43,3] нг/мл соответственно, $p = 0,667$), т.е. на распространенность МЗФ и МНЗФ оно не влияло [21]. В исследовании, проведенном в Испании в 2008–2010 гг. ($n = 11540$,

50,5 % женщин, возраст $46,9 \pm 17,0$ года), изучался уровень лептина при различных кардио-метаболических нарушениях. Его содержание составило 24,5 [14,1–37,0] нг/мл у женщин и 7,2 [3,3–14,3] нг/мл у мужчин. Метаболически нездоровые лица имели более высокую концентрацию лептина, чем метаболически здоровые лица с нормальным весом ($p < 0,001$) [23]. В нашем исследовании у женщин с нормальной массой тела в квартилях лептина частота МЗФ снижалась, а при избыточной массе – возрастала, при ожирении частота МНЗФ значимо увеличивалась; в отношении всей выборки отмечено уменьшение частоты МЗФ и увеличение встречаемости МНЗФ.

Нами не обнаружены публикации, в которых проводится оценка распространенности МЗФ и МНЗФ при разных значениях массы тела у лиц с разным уровнем лептина. Если рассуждать в теоретическом ключе, то нужно сказать, что поскольку концентрация лептина прямо коррелирует с массой жировой ткани [8], выглядит логичным увеличение его содержания у лиц с ожирением. Но как объяснить взаимосвязь данного гормона с частотой МЗФ и МНЗФ? Вероятно, одним из ключевых моментов является уже упомянутое нами ранее абдоминальное ожирение. В нашем исследовании установлено, что у женщин с МНЗФО ОТ и индекс ОТ/ОБ больше, чем у метаболически здоровых участниц при любом значении ИМТ ($p < 0,0001$ для всех групп). Известно, что по мере увеличения массы абдоминального жира нарастают проявления так называемого мезенхимального (или низкоинтенсивного) воспаления, в ходе которого возникает и прогрессирует дисбаланс различных медиаторов воспаления – адипокинов (адипоцитокинов), одним из которых является лептин [24]. В данном контексте кажется вполне объяснимым и даже закономерным снижение частоты метаболически здорового профиля по мере увеличения содержания лептина.

Учитывая, что лептин не рассматривается в качестве маркера метаболического здоровья или нездоровья, нам было интересно изучить, какой уровень лептина ассоциирован с МНЗФ. По нашим данным, в выборке женщин в возрасте 25–44 лет содержание лептина, ассоциированное с кардиометаболическими нарушениями, составляет 18,3 нг/мл, AUC = 0,727 (SE = 0,029, $p < 0,0001$), Se = 53,3 %, Sp = 81,5 %. T. Gijón-Conde et al. также изучали способность лептина распознавать наличие метаболического синдрома. Анализ ROC-кривой показал, что пороговый уровень лептина для выявления кардиометаболических нарушений составил 23,75 нг/мл для женщин (AUC = 0,722, Se = 72,3 %, Sp = 58,7 %), 6,45 нг/мл – для мужчин (AUC = 0,716, Se = 71,4 %, Sp = 60,2 %) [23].

Заключение

Распространенность МНЗФ у молодых женщин г. Новосибирска в 3,5 раза меньше, чем встречаемость МЗФ, по критериям IDF, 2005 (22,3 и 77,7 % соответственно), и в 6,6 раза – по критериям NCEP АТР III, 2001 (соответственно 13,1 и 86,9 %). Распространенность МНЗФ увеличивается по мере роста ИМТ с 4,0 до 72,0 % по критериям IDF, 2005 и с 2,3 до 58,0 % по критериям NCEP АТР III, 2001. У женщин с ожирением МНЗФ определен в два раза чаще, чем МЗФ (соответственно 72 и 28 % по критериям IDF, 2005, и 58 и 42 % по критериям NCEP АТР III, 2001). У лиц с разными метаболическими фенотипами по мере увеличения ИМТ повышается САД как основной фактор риска ССЗ. ТТГ и пролактин не дают информации о метаболическом здоровье у молодых женщин. Содержание лептина ассоциировано с ИМТ. По данным ROC-анализа, уровень лептина более 18,3 нг/мл определен как один из маркеров для распознавания МНЗФ у женщин в возрасте 25–44 лет независимо от ИМТ.

Список литературы

1. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Рос. кардиол. ж.* 2016;21(6):73–79. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-73-79
2. Sims E.A. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism.* 2001;50(12):1499–1504. doi: 10.1053/meta.2001.27213
3. Karelis A.D., Brochu M., Rabasa-Lhoret R., Garrel D., Poehlman E.T. Clinical markers for the identification of metabolically healthy but obese individuals. *Diabetes Obes. Metab.* 2004;6(6):456–457. doi: 10.1111/j.1462-8902.2004.00377.x
4. Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Козупеева Д.А., Малютина С.К., Рагино Ю.И., Рымар О.Д. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(4):31–37. doi: 10.14341/ОМЕТ9615
5. Phillips C.M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann. NY Acad. Sci.* 2017;1391(1):85–100. doi: 10.1111/nyas.13230
6. Косыгина А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике. *Ожирение и метаболизм.* 2011;8(1):32–39. doi: 10.14341/2071-8713-5189
7. Chan J.L., Heist K., DePaoli A.M., Veldhuis J.D., Mantzoros C.S. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J. Clin. Invest.* 2003;111:1409–1421. doi: 10.1172/JCI17490
8. Farr O.M., Gavrieli A., Mantzoros C.S. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015;22(5):353–359. doi: 10.1097/MED.000000000000184
9. Jamar G., Caranti D.A., de Cassia Cesar H., Masquio D.C.L., Bandoni D.H., Pisani L.P. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: Hyperleptinemia in metabolically healthy obese. *Appetite.* 2017;108:477–482. doi: 10.1016/j.appet.2016.11.013
10. Farkhondeh T., Llorens S., Pourbagher-Shahri A.M., Ashrafizadeh M., Talebi M., Shaki-baei M., Samarghandian S. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules.* 2020;25(21):5218. doi: 10.3390/molecules25215218
11. Teixeira P.F.D.S., dos Santos P.B., Pazzos-Moura C.C. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020;11:2042018820917869. doi: 10.1177/2042018820917869
12. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Субклинический гипотиреоз и метаболический синдром: основания для медикаментозного вмешательства. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(1):41–47. doi: 10.14341/omet12282
13. Воевода С.М., Щербакова Л.В., Денисова Д.В., Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И., Стахнёва Е.М., Рымар О.Д. Связь атеросклероз-ассоциированных кардиоваскулярных факторов риска с разным уровнем пролактина у женщин репродуктивного возраста. *Атеросклероз.* 2018;14(4):67–72. doi: 10.15372/ATER20180407
14. Levin A., Stevens P.E. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: Behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85:49–61. doi: 10.1038/ki.2013.444
15. Мамедов М.Н. Консенсус Международной Федерации Диабета по определению метаболического синдрома: факты и комментарии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2009;5(6):47–50. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-6-47-50
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486
17. Островская Е.В., Романцова Т.И., Герасимов А.Н., Новоселова Т.Е. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным выборки Московского региона. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(4):51–56.
18. Мустафина С.В., Винтер Д.А., Щербакова Л.В., Малютина С.К., Рагино Ю.И., Рымар О.Д. Половозрастные особенности распространенности

метаболически здорового фенотипа ожирения. *Бюл. сиб. мед.* 2020;19(1):76–84. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-76–84

19. Echouffo-Tcheugui J.B., Short M.I., Xanthakis V., Field P., Sponholtz T.R., Larson M.G., Vasan R.S. Natural history of obesity subphenotypes: dynamic changes over two decades and prognosis in the framingham heart study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(3):738–752. doi: 10.1210/jc.2018-01321

20. van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D., Fischer K., Foco L., Gaye A., Gögele M., Heier M., Hiekkalinna T., ... Wolfenbuttel B.H.. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr. Disord.* 2014;14:9. doi: 10.1186/1472-6823-14-9

21. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Ерина А.М., Паскарь Н.А., Алиева А.С., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Конради А.О. Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип в популяции жителей Санкт-Петербурга (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Артериал. гипертензия.* 2021;27(3):279–290. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290

22. Чулков В.С., Синицкий А.И., Вереина Н.К., Гаврилова Е.С., Чулков Вл.С., Мартынов С.А., Ткаченко П.Е. Факторы кардиометаболического риска при различных фенотипах ожирения в молодом возрасте. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2020;6:181. doi: 10.17513/spno.30438

23. Gijón-Conde T., Graciani A., Guallar-Castillón P., Aguilera M.T., Rodríguez-Artalejo F., Bane-gas J.R. Leptin Reference values and cutoffs for identifying cardiometabolic abnormalities in the spanish population. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2015;68(8):672–679. doi: 10.1016/j.rec.2014.08.015

24. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альм. клин. мед.* 2015;S1:75–87. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86

References

1. Drapkina O.M., Eliashevich S.O., Shepel R.N. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2016;(6):73–79. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-73-79

2. Sims E.A. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism.* 2001;50(12):1499–1504. doi: 10.1053/meta.2001.27213

3. Karelis A.D., Brochu M., Rabasa-Lhoret R., Garrel D., Poehlman E.T. Clinical markers for the identification of metabolically healthy but obese individuals. *Diabetes Obes. Metab.* 2004;6(6):456–457. doi: 10.1111/j.1462-8902.2004.00377.x

4. Mustafina S.V., Shcherbakova L.V., Kozupeva D.A., Maljutina S.K., Ragino Yu.I., Rymar O.D. The prevalence of metabolically healthy obesity: data from the epidemiological survey in of Novosibirsk. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2018;15(4):31–37. [In Russian]. doi:10.14341/omet9615

5. Phillips C.M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann. NY Acad. Sci.* 2017;1391(1):85–100. doi: 10.1111/nyas.13230

6. Kosygina A.V. Adipocytokines in scientific and clinical practice. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2011;8(1):32–39. [In Russian]. doi: 10.14341/2071-8713-5189

7. Chan J.L., Heist K., DePaoli A.M., Veldhuis J.D., Mantzoros C.S. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J. Clin. Invest.* 2003;111:1409–1421. doi: 10.1172/JCI17490

8. Farr O.M., Gavrieli A., Mantzoros C.S. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015;22(5):353–359. doi: 10.1097/MED.000000000000184

9. Jamar G., Caranti D.A., de Cassia Cesar H., Masquio D.C.L., Bandoni D.H., Pisani L.P. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: Hyperleptinemia in metabolically healthy obese. *Appetite.* 2017;108:477–482. doi: 10.1016/j.appet.2016.11.013

10. Farkhondeh T., Llorens S., Pourbagher-Shahri A.M., Ashrafizadeh M., Talebi M., Shaki-baei M., Samarghandian S. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules.* 2020;25(21):5218. doi: 10.3390/molecules25215218

11. Teixeira P.F.D.S., dos Santos P.B., Pazos-Moura C.C. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020;11:2042018820917869. doi: 10.1177/2042018820917869

12. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: reasons for drug intervention. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2020;17(1):41–47. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12282

13. Voevoda S.M., Shcherbakova L.V., Denisova D.V., Shakhtshneyder E.V., Ragino Yu.I., Stakhneva E.M., Rymar O.D. Association of atherosclerosis-associated cardiovascular risk factors at different levels of prolactin in women of reproductive age. *Ateroskleroz = Atherosclerosis.* 2018;14(4):67–72. [In Russian]. doi: 10.15372/ATER20180407

14. Levin A., Stevens P.E. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: Behind the scenes, need for

guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85:49–61. doi: 10.1038/ki.2013.444

15. Mamedov M.N. International diabetes federation consensus on definition of the metabolic syndrome: facts and comments. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;5(6):47–50. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-6-47-50

16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486

17. Ostrovskaya E.V., Romantsova T.I., Gerasimov A.N., Novoselova T.E. The prevalence of metabolically healthy obesity according to the sample of the Moscow region. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2017;14(4):51–56. [In Russian]. doi: 10.14341/OMET2017451-56

18. Mustafina S.V., Vinter D.A., Shcherbakova L.V., Maljutina S.K., Ragino Yu.I., Rymar O.D. The gender-specific features prevalence of the metabolic healthy obesity phenotype. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(1):76–84. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-76-84

19. Echouffo-Tcheugui J.B., Short M.I., Xanthakis V., Field P., Sponholtz T.R., Larson M.G., Vasan R.S. Natural history of obesity subphenotypes: dynamic changes over two decades and prognosis in the framingham heart study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(3):738–752. doi: 10.1210/jc.2018-01321

20. van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D., Fischer K., Foco L., Gaye A.,

Gögele M., Heier M., Hiekkalinna T., ... Wolffenbuttel B.H.. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr. Disord.* 2014;14:9. doi: 10.1186/1472-6823-14-9

21. Boyarinova M.A., Rotar O.P., Erina A.M., Paskar N.A., Alieva A.S., Moguchaia E.V., Kolesova E.P., Konradi A.O. Metabolically healthy obesity: predictors of transformation to unhealthy phenotype in St Petersburg population (according to the ESSE-RF study). *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2021;27(3):279–290. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290

22. Chulkov V.S., Sinitskiy A.I., Vereina N.K., Gavrilova E.S., Chulkov V.I.S., Martynov S.A., Tkachenko P.E. Factors of cardiometabolic risk in various phenotypes of obesity in the young. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2020;6:181. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.30438

23. Gijón-Conde T., Graciani A., Guallar-Castillón P., Aguilera M.T., Rodríguez-Artalejo F., Banegas J.R. Leptin Reference values and cutoffs for identifying cardiometabolic abnormalities in the spanish population. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.).* 2015;68(8):672–679. doi: 10.1016/j.rec.2014.08.015

24. Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2015;S1:75–87. [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86

Сведения об авторах:

Влада Игоревна Алфёрова, ORCID: 0000-0002-1645-5523; e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru
Светлана Владимировна Мустафина, д.м.н., ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4716-876X, e-mail: svetlana3548@gmail.com
Оксана Дмитриевна Рymar, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com
Светлана Михайловна Воевода, ORCID: 0000-0002-2908-002X, e-mail: sm.voevoda@mail.ru
Лилия Валерьевна Щербакова, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru
Екатерина Михайловна Стахнёва, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0484-6540; e-mail: stahneva@yandex.ru
Диана Вахтанговна Денисова, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Information about the authors:

Vlada I. Alferova, ORCID: 0000-0002-1645-5523; e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru
Svetlana V. Mustafina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4716-876X, e-mail: svetlana3548@gmail.com
Oksana D. Rymar, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com
Svetlana M. Voevoda, ORCID: 0000-0002-2908-002X, e-mail: sm.voevoda@mail.ru
Liliya V. Shcherbakova, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru
Ekaterina M. Stakhneva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0484-6540; e-mail: stahneva@yandex.ru
Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Поступила в редакцию 19.10.2022
Принята к публикации 11.01.2023

Received 19.10.2022
Accepted 11.01.2023