

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.21>

## Метаболически здоровое ожирение: факторы, влияющие на стабильность и прогноз

В.М. Бондаренко<sup>1</sup>, С.И. Пиманов<sup>1</sup>, Е.В. Макаренко<sup>1</sup>, Е.Ф. Бондаренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 21-32.

## Metabolically healthy obesity: factors influencing stability and prognosis

V.M. Bondarenko<sup>1</sup>, S.I. Pimanov<sup>1</sup>, E.V. Makarenko<sup>1</sup>, E.F. Bondarenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):21-32.

---

### Резюме.

Ожирение традиционно считается значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. Тем не менее, существуют значительные отличия между пациентами с ожирением по количеству сопутствующих метаболических нарушений и риску развития осложнений. Выяснение причины формирования разных фенотипов ожирения (метаболически здорового и нездорового) является целью многочисленных исследований. Установлено влияние генетических факторов и образа жизни пациентов с ожирением на клинические исходы. Вопрос о том, является ли метаболически здоровое ожирение (МЗО) доброкачественным состоянием, остается предметом продолжающихся дискуссий. Замечено, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа у людей с МЗО выше, чем у метаболически здоровых субъектов с нормальной массой тела. Результаты мета-анализов и проспективных исследований показали, что со временем у значительной части пациентов с МЗО появляются заболевания, характерные для индивидуумов с метаболически нездоровым ожирением. По этой причине МЗО можно рассматривать как преходящий фенотип с трансформацией в метаболически нездоровый вариант с течением времени.

*Ключевые слова:* метаболически здоровое ожирение, метаболически нездоровое ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, кардиометаболический риск, висцеральная жировая ткань, генетические факторы, диета, кардиореспираторная выносливость.

### Abstract.

Obesity has traditionally been considered as a significant risk factor for cardiovascular diseases and metabolic disorders. However, there are significant differences between obese patients in terms of the number of associated metabolic disorders and the risk of complications development. Finding out the reason for the formation of different obesity phenotypes (metabolically healthy and unhealthy) is the goal of numerous studies. The influence of genetic factors and lifestyle of obese patients on clinical outcomes has been established. The question of whether metabolically healthy obesity (MHO) is a benign condition remains a matter of ongoing debate. It has been observed that the risk of developing cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus in people with MHO is higher than that in metabolically healthy subjects with normal body weight. The results of meta-analyses and prospective studies have shown that over time, a significant proportion of patients with MHO develops diseases that are characteristic of individuals with metabolically unhealthy obesity. For this reason, MHO can be viewed as a transient phenotype with the transformation into a metabolically unhealthy variant with the lapse of time.

*Keywords:* metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, cardiometabolic risk, visceral adipose tissue, genetic factors, diet, cardiorespiratory endurance.

Ожирение традиционно считается патологией с высокой вероятностью развития сопутствующих заболеваний, влияющих на продолжительность жизни пациентов [1]. В то же время, результаты клинических наблюдений показали, что у части субъектов с ожирением отсутствуют значимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболические нарушения. В связи этим появился термин – метаболически здоровое ожирение (МЗО) [2]. Активно изучаются факторы, влияющие на формирование различных фенотипов ожирения. Предметом дискуссий остается прогноз при МЗО. Проспективные исследования показали, что, несмотря на благоприятный метаболический профиль, вероятность развития коморбидной патологии у людей с МЗО выше, чем у метаболически здоровых субъектов с нормальным весом [3, 4]. Обсуждается также возможность сохранения метаболически здорового статуса при ожирении в течение всей жизни, однако результаты исследований неоднозначны.

Цель нашего обзора заключалась в анализе причин, влияющих на формирование метаболически здорового и нездорового ожирения, а также в оценке стабильности МЗО в течение жизни.

### **Генетические факторы ожирения и регионального распределения жира**

Имеются убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что формирование жировых депо в организме регулируется генетическими факторами. С. Bouchard с соавт. более 25 лет назад пришли к такому выводу на основе наблюдения за близнецами, заметив у них сходство адаптации к длительному перееданию и распределению жира [4].

Паттерны распределения жира варьируют в зависимости от этнических групп. Содержание висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у азиатов больше, а у африканцев меньше по сравнению с европейцами. Вероятно, по этой причине азиаты в большей степени склонны к возникновению сахарного диабета (СД) 2 типа даже при более низких показателях индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с европейцами [5]. Отличие между фенотипом МЗО и метаболически нездорового ожирения (МНО) может быть частично связано со специфическими генетическими признаками, модулирующими распределение жира в региональных жировых депо, которые обладают различными биологическими свойствами и функциями [4,

6]. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS) выявили набор локусов, несущих гены, возможно, контролирующих как распределение жира в организме, так и метаболический профиль ожирения (МЗО или МНО). На сегодняшний день установлено в общей сложности 14 генетических вариантов, которые сопряжены с более низким риском развития метаболических нарушений, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), СД 2 типа, и, как следствие, ССЗ вне зависимости от величины ИМТ [4].

Обнаружены множественные локусы, ассоциированные с ИМТ и распределением жировых отложений. В частности, были идентифицированы 97 локусов, связанных с ИМТ, среди которых ген FTO (fat mass and obesity associated), ген MC4R (melanocortin 4 receptor gene) и TMEM18 ген (transmembrane protein 18) показали самые сильные ассоциации [7]. Кроме того, выявлено несколько полиморфизмов в генах развития (включая TBX15, HOXC13, RSPO3 и CREB4), тесно связанных с распределением жировой ткани (ЖТ). Такие гены, как TBX15, не только проявляют дифференциальную экспрессию в различных жировых депо, но также коррелируют с ожирением [8].

В результате обследования 605 здоровых взрослых, 1087 здоровых подростков и 6013 пациентов с СД 2 типа из Гонконга установлено, что европейские аллели в пяти локусах, включая GNPDA2, BCDIN3D/FAIM2, SH2B1, FTO и KCTD15, были в значительной степени сопряжены с увеличенным ИМТ, ОТ и/или риском ожирения в китайской популяции [9].

Значимые ассоциации с ожирением были получены для 11 однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) генома из следующих десяти локусов у участников из Японии: SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, MTCH2, BCDIN3D-FAIM2, SH2B1-ATP2A1, FTO, MC4R и KCTD15. Наиболее сильная связь наблюдалась у TMEM18 rs4854344. Ассоциация с СД 2 типа, включая поправку на ИМТ, была очень значима для локуса FTO у выходцев из Восточной Азии (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,09–1,18) с существенной межэтнической неоднородностью ( $p=0,003$ ) [10].

Имеются ограниченные данные о генетической предрасположенности к МЗО. В проведенное в Китае исследование было включено 1213 детей в возрасте от 6 до 18 лет [11]. Цель исследо-

вания заключалась в оценке экологических и генетических факторов, влияющих на статус МЗО. Участники были классифицированы как МЗО или МНО на основании факторов резистентности к инсулину или кардиометаболического риска. Полученные результаты показали, что гены KCNQ1 - rs2237892 и KCNQ1 - rs2237897 были независимыми предикторами МЗО.

А. Berezina с соавт. [12] обследовали 503 жителя Санкт-Петербурга в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст  $45,8 \pm 0,3$  лет) с абдоминальным ожирением без ССЗ, из которых 91,3% пациентов имели МНО и 8,7% – МЗО. Пациенты с МЗО были моложе, с меньшим ИМТ и окружностью талии (ОТ), а также отличались большей продолжительностью физических тренировок по сравнению с участниками, имеющими МНО ( $p < 0,05$ ). Различий в распределение генотипов G19G, G19A и A19A гена лептина и генотипов G276G, G276T и T276T гена адипонектина между субъектами с МЗО и МНО не было отмечено. Генотип T45T гена адипонектина ассоциировался с увеличением риска метаболических нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением (отношение шансов (ОШ) 2,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–5,13).

### **Влияние факторов окружающей среды и образа жизни**

Факторы окружающей среды, такие как диетические особенности, физическая активность, употребление алкоголя и курение играют немаловажную роль в развитии осложнений, связанных с ожирением. Чрезмерное потребление калорийной пищи в сочетании с низким уровнем физической активности и/или сидячим образом жизни способствует положительному энергетическому балансу и накоплению жира в организме [2].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что происхождение многих хронических заболеваний, включая ожирение, метаболический синдром (МС), ССЗ и СД 2 типа, фактически начинается в детстве [13, 14] и воздействие ряда факторов окружающей среды, включая питание в раннем возрасте, играет решающую роль в их возникновении [2].

Установлено, что наиболее тесно связанными с фенотипом МНО факторами являются ИМТ и возраст, за ними следуют наличие у пациентов гиперхолестеринемии, мужской пол, курение, злоупотребление алкоголем и отсутствие физи-

ческих упражнений [15]. Имеются данные о том, что потребление определенных видов продуктов различается между группами субъектов с МЗО и МНО. МЗО было связано с более низким использованием сахара, подслащенных напитков, насыщенных жиров и более высоким потреблением цельных фруктов, цельного зерна и белка из растительных источников [16]. В то же время, есть основания полагать, что богатый углеводами рацион питания (хлеб, картофель и сладкие блюда) препятствует сохранению метаболически здорового статуса при ожирении [17].

Влияние здорового образа жизни и рационального питания на увеличение продолжительности жизни пациентов с ожирением подтверждается рядом исследований. Установлено, что умеренное потребление алкоголя, отказ от курения, 30 минут упражнений в день и ежедневное употребление пяти или более порций овощей и фруктов связано со значительным снижением смертности независимо от исходного ИМТ [3, 18]. Систематический обзор семи исследований позволил сделать вывод о том, что приверженность здоровому питанию может предотвратить переход от МЗО к метаболически нездоровому фенотипу ожирения и снизить риск ССЗ и смертности [19]. Поперечное исследование, выполненное в Австралии с участием 2415 взрослых испытуемых среднего возраста, показало, что переход на здоровое питание повышал на 16% вероятность сохранения метаболически здорового профиля (ОШ 1,16; 95 % ДИ 1,04–1,29) [20].

Средиземноморская диета неизменно ассоциируется с положительным влиянием на здоровье пациентов. Y.-M. Park с соавт. [21] исследовали связь между средиземноморской диетой, метаболическими фенотипами и риском смертности в репрезентативной популяции США с ожирением. Были проанализированы данные 1739 взрослых людей в возрасте от 20 до 88 лет в рамках проспективного когортного анализа. Участники были классифицированы как имеющие фенотип МЗО и фенотип МНО. У индивидуумов с МЗО отсутствовали метаболические нарушения или присутствовал 1 показатель из следующих: повышенный уровень в крови глюкозы, триглицеридов (ТГ), С-реактивного белка (СРБ), сниженное содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (хЛПВП), инсулинорезистентность и АГ. Пациенты с МНО имели два или более метаболических нарушения из перечисленных выше. В течение периода наблюдения (18,5 лет) у лиц

с МЗО и МНО было зарегистрировано соответственно 12,9% и 27,1% случаев смерти. Достижение высокой приверженности к средиземноморской диете снижало риск смерти от всех причин на 41% (относительный риск (ОР) 0,59; 95% ДИ 0,37–0,94).

J.R. Ruiz и соавт. [22] изучили влияние 12-недельной диеты с ограничением калоража на кардиометаболический риск у женщин в пременопаузе в группе с МНО (n=53) и МЗО (n=25). Масса тела, ОТ и общая жировая масса значительно снизились в ответ на такое вмешательство как у женщин с МНО, так и у участниц с МЗО (p<0,001), в то время как уровень общего холестерина, ТГ и СРБ в крови достоверно снижался только у пациенток с МНО (p<0,001).

C.M. Phillips с соавт. [23] в когорте из 2047 мужчин и женщин среднего возраста провели сравнение диетических факторов и образа жизни между пациентами с МЗО и МНО, а также метаболически здоровыми и нездоровыми субъектами без ожирения. Калораж пищи, состав питательных макронутриентов, физическая активность, употребление алкоголя и курение были аналогичными у метаболически здоровых и нездоровых людей, независимо от ИМТ. Тем не менее, лучшая приверженность рекомендациям по здоровому питанию и более высокая физическая активность были у метаболически здоровых пациентов.

Снижение массы тела на 5-10% считается клинически значимым и может улучшить метаболическое здоровье у людей с ожирением [3]. P.M. Janiszewski и соавт. [24] оценивали влияние потери веса, вызванной физическими упражнениями или диетой, на кардиометаболический риск у 63 взрослых участников с МЗО и 43 – с МНО в течение 3-6 месяцев. Масса тела, ОТ, общее количество ЖТ и ВЖТ уменьшились у всех испытуемых (p<0,05). Положительное влияние уменьшения массы тела на чувствительность к инсулину наблюдалось у мужчин и женщин с МЗО и МНО (p<0,05), но было больше у лиц с МНО (p<0,05).

R.H. Liu с соавт. [25] исследовали влияние снижения веса на 5% у 392 человек с МЗО и МНО. Среди тех, кто добился целевого снижения массы тела, наблюдалось положительное влияние в отношении большинства факторов риска независимо от метаболического статуса здоровья. Это позволило предположить, что клинически значимая потеря веса полезна для снижения кардиометаболического риска у всех пациентов с ожирением.

D. Soll и соавт. [26] проанализировали данные 143 пациентов с избыточной массой тела/ожирением (ИМТ $\geq$ 27 кг/м<sup>2</sup>) до и после 3-месячной программы снижения веса ( $\geq$ 8% потери массы тела), после 12-месячного периода рандомизированного исследования по поддержанию массы тела (n=121) и еще через 6 месяцев без вмешательства (n=112). Участники исследования были ретроспективно распределены в группы МЗО и МНО. Несмотря на схожую краткосрочную и долгосрочную потерю веса, через 3 месяца уменьшение инсулинорезистентности, вызванное снижением массы тела, было более выраженным в группе пациентов с МНО, чем у тех, кто имел МЗО. Через 21 месяц у субъектов с МЗО положительный эффект уже не наблюдался, а у индивидуумов с МНО сохранялся частично. Краткосрочные улучшения липидного профиля были одинаковыми в обеих группах, однако долгосрочные улучшения наблюдались только в группе пациентов с МНО.

Недостаточная физическая активность и плохая кардиореспираторная выносливость (cardiorespiratory fitness) являются общими чертами фенотипа МНО и способствуют повышенному кардиометаболическому риску. В свою очередь, более высокие уровни кардиореспираторной выносливости независимо связаны со здоровым метаболическим профилем и меньшим риском возникновения ССЗ и смертности от сердечно-сосудистых осложнений [2]. Результаты мета-анализа, объединившего данные 15 исследований, установили, что кардиореспираторная выносливость, оцениваемая по максимальному потреблению кислорода во время упражнений, была выше у людей с МЗО, чем у пациентов с МНО [16].

F.V. Ortega с соавт. [27] оценивали физическую подготовку 43265 взрослых с избыточной массой тела при помощи теста максимальной физической нагрузки на беговой дорожке и установили, что метаболически здоровые, но страдающие ожирением участники имели лучшую физическую форму и более низкий риск смертности от всех причин, несмертельных и фатальных ССЗ, чем пациенты с МНО (p<0,001).

L.C. Dalleck с соавт. [28] наблюдали за 332 пациентами до и после контролируемой 14-недельной программы упражнений, предназначенной для снижения кардиометаболических факторов риска. Физические упражнения способствовали переходу 40% испытуемых из МНО в группу метаболически здоровых. При этом у пациентов

с МНО, которые выполняли более высокие объемы упражнений, значительно улучшилась физическая форма. Это позволило предположить, что физические упражнения могут быть эффективной моделью первичной профилактики ССЗ.

Уменьшение продолжительности и плохое качество сна оказывают неблагоприятное воздействие на метаболическую функцию и связаны с ожирением [16]. Было обнаружено различие между пациентами с МЗО и МНО в отношении качества сна (продолжительность, проблемы с засыпанием, чувство беспокойства и чрезмерная сонливость в течение дня) [4]. Проанализированы результаты популяционного исследования с участием 775 взрослых американцев среднего возраста, страдающих ожирением, где 19% обследованных соответствовали критериям МЗО. Состав диеты, оцененный как потребление определенных групп пищевых продуктов и макро/микронутриентов, а также уровень физической активности (время просмотра телевизора, малоподвижный образ жизни и уровни физической активности) были одинаковыми для здорового и нездорового фенотипов ожирения. Исключение составляла большая продолжительность сна у женщин с МЗО. Предполагается, что более короткая продолжительность сна может быть связана с ожирением через нейроэндокринные изменения, которые влияют на аппетит и способствуют положительному энергетическому балансу. Другие факторы, в том числе ИМТ, потребление энергии и социально-демографические характеристики, были сходными для фенотипов МЗО и МНО. Хотя показатели малоподвижного образа жизни статистически не отличались между группами с разными фенотипами ожирения, метаболически здоровые мужчины с ожирением сообщали о меньшем количестве часов просмотра телевизора, а метаболически здоровые женщины с ожирением указали на большую продолжительность физической активности, чем участницы с факторами риска. Средний возраст пациентов с МЗО был на 3 года меньше [29].

### **Стабильность метаболически здорового ожирения на протяжении всей жизни**

МЗО первоначально рассматривалось как статичное состояние. Было высказано предположение, что фенотип МЗО начинается в детстве и сохраняется во взрослом возрасте [2]. F. Guo и W.T. Garvey [30] на основании прове-

денных в США проспективных исследований Atherosclerosis Risk in Communities Study с участием 14685 пациентов и Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (4990 человек) установили, что в течение 18,7 года наблюдения метаболический статус участников оставался относительно стабильным несмотря на увеличение ИМТ.

Тем не менее, прогностическая ценность МЗО активно обсуждается в связи с возможностью его постепенной трансформации в МНО [4]. Несмотря на то, что некоторые индивидуумы могут сохранять здоровый метаболический статус длительное время, становится очевидным, что МЗО носит преходящий характер, и с течением времени формируется метаболически нездоровый фенотип ожирения [3]. Почти у половины участников многоэтнического исследования атеросклероза (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA), которые изначально были определены как МЗО, развились метаболические нарушения в течение примерно 12-летнего периода наблюдения [31].

На основании проведенного в Китае исследования с участием 458246 человек и сроком наблюдения 10 лет было установлено, что пациенты с МЗО имеют высокий риск ССЗ, а метаболическое здоровье является преходящим состоянием [32].

Проспективное популяционное исследование, включающее 3038 участников в возрасте  $49,9 \pm 9,9$  года, у которых не было МС и ССЗ на исходном уровне, продемонстрировало, что через 5,6 года и 10,9 года наблюдения значительная часть людей с МЗО потеряла свой статус и у них появились сердечно-сосудистые факторы риска [33].

В другом продольном исследовании (English Longitudinal Study of Ageing) осуществлялось наблюдение за 2422 мужчинами и женщинами в возрасте  $63,3 \pm 7,7$  года. Ожирение определялось как  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ . На основании уровня АД, хЛПВП, ТГ, гликированного гемоглобина и СРБ участники были классифицированы как «здоровые» (0 или 1 метаболическая аномалия) или «нездоровые» ( $\geq 2$  метаболических аномалий). В течение 8-летнего наблюдения 44,5% лиц с МЗО стали метаболически нездоровым, при этом риск развития МНО не зависел от факторов образа жизни, включая физическую активность. Прогрессирование до нездорового состояния также было связано со значительным увеличением ОТ [34].

Динамическое наблюдение в течение 5,5-10,3 года за когортой из 4056 взрослых, проведенное

в Северо-Западной Аделаиде (Австралия), показало, что 33% пациентов с МЗО со временем стали метаболически нездоровыми. У остальных обследованных сохранялся стабильный статус МЗО, что ассоциировалось с благоприятными кардиометаболическими исходами. Устойчивое метаболическое здоровье у участников с ожирением было связано с возрастом до 40 лет и меньшей ОТ [35].

Есть основание полагать, что не само ожирение, а наличие сопутствующих метаболических нарушений способствует переходу МЗО в МНО. К. Dhana с соавт. продемонстрировали, что ожирение без метаболических нарушений не увеличивало риск ССЗ у пожилых людей. В противоположность этому, наличие МС было тесно связано с ССЗ независимо от ИМТ [36].

В общей сложности 916 субъектов с метаболически здоровым абдоминальным ожирением принимали участие в проспективном исследовании (Tehran Lipid and Glucose Study) в течение 10 лет. Для определения абдоминального ожирения использовались национальные пороговые значения ОТ. Метаболическое здоровье определялось как  $\leq 1$  компонента МС. В конце наблюдения у 42,1% участников с МЗО развился МС. При этом низкий уровень хЛПВП, гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность на исходном уровне были значимыми предикторами изменения метаболического состояния здоровья [37].

В продольном популяционном исследовании по оценке кардиометаболических факторов риска среди американцев мексиканского происхождения и неиспаноязычных белых (San Antonio Heart Study) оценивалась стабильность МЗО. Длительность наблюдения составила 7,8 лет. На исходном уровне у 2368 участников не было ни МНО, ни СД 2 типа. МЗО определяли как ожирение с  $\leq 1$  метаболической аномалией, а МНО – как ожирение с  $\geq 2$  аномалиями. Результаты наблюдения позволили установить, что МЗО не является стабильным состоянием. Исследователи предположили, что определение уровня ТГ и хЛПВП может быть полезным для прогнозирования перехода от МЗО до МНО [38].

D. Elías-López с соавт. [39] осуществляли наблюдение за 5541 практически здоровым городским жителем Мексики в течение 3 лет. Отмечены более высокие показатели заболеваемости и риска возникновения СД 2 типа и АГ у пациентов с фенотипом МНО и метаболически нездоровых субъектов без ожирения по сравнению с теми, кто

имел МЗО. Исследователи обозначили несколько факторов, связанных с переходом к метаболически нездоровому фенотипу: более низкий социально-экономический статус, большее количество беременностей, ожирение в анамнезе до 18 лет, недостаточное потребление овощей, высокое содержание углеводов в пище, избыточное потребление подслащенных напитков и низкий уровень физической активности. Однако основным предиктором перехода было увеличение ВЖТ, в то же время, потеря ВЖТ  $\geq 5\%$  была ассоциирована с реверсией метаболически нездорового фенотипа в метаболически здоровый (ОР 1,545; 95% ДИ 1,266–1,886). Напротив, факторы, препятствующие возврату от метаболически нездорового фенотипа к метаболически здоровому у лиц с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, включали курение, употребление алкоголя и подслащенных напитков.

Значение висцерального ожирения как значимого фактора перехода от МЗО к метаболически нездоровому фенотипу подтверждается и результатами других исследований. Y.C. Hwang с соавт. установили, что за 10 лет наблюдения 64,7% пациента с МЗО трансформировались в МНО. Статистически значимые предикторы конверсии включали дислипидемию, выраженную инсулинорезистентность и большую площадь висцерального и подкожного абдоминального жира. При этом величина ПЖТ не была независимым фактором развития МНО [40].

В совокупности проведенные исследования показывают, что метаболическое здоровье не является стабильным состоянием, не зависит только от статуса ожирения и ухудшается с возрастом [2].

### Клинические исходы метаболически здорового ожирения

Вопрос о том, является ли МЗО действительно доброкачественным состоянием, остается предметом продолжающихся дискуссий [3]. Результаты крупных эпидемиологических исследований и мета-анализов продемонстрировали, что пациенты с МЗО подвержены более высокому риску ССЗ, цереброваскулярных заболеваний, сердечной недостаточности, СД 2 типа и смертности от всех причин по сравнению с метаболически здоровыми людьми с нормальной массой тела [2].

Существует точка зрения, что любой вариант ожирения не может считаться безопасным. G.M. Ninnochio с соавт. [41] у 638 человек оценивали

связь фенотипа МЗО со смертностью в течение периода наблюдения 17,7 года и пришли к выводу, что пациенты с МЗО и МНО имеют повышенный риск смертности.

Исследование MONICA, проведенное в Северной Швеции в период с 1986 г. по 2009 г. с участием 8874 человек в возрасте от 25 до 64 лет, показало, что независимо от пола и возраста индивидуумы с избыточным весом и ожирением реже были метаболически здоровыми по сравнению с теми, кто имел нормальный вес [42].

Безусловно, наиболее значимым фактором неблагоприятных исходов для пациентов с ожирением может быть наличие у них метаболических нарушений. Вероятность возникновения СД 2 типа, ССЗ и смертности от всех причин ниже у субъектов с МЗО, чем у пациентов с МНО, но выше, чем у метаболически здоровых людей с нормальной массой тела. Риски неблагоприятных исходов при ожирении напрямую связаны с количеством и тяжестью метаболических нарушений [16].

В когортном исследовании с использованием данных третьего Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES-III), в котором оценивалась смертность от ССЗ и общая смертность у 12341 пациента в течение 7,8 лет установлено, что независимо от ИМТ все пациенты с МНО демонстрировали повышенный риск смертности [43].

Объединенные данные пяти крупных когортных исследований, в которых наблюдали за 54089 участниками в среднем в течение 13 лет, показали, что индивидуумы с общим и абдоминальным ожирением и отсутствием компонентов МС (за исключением ОТ) не имели повышенного риска смертности от всех причин. Однако наличие у пациента МЗО хотя бы одного показателя метаболических нарушений было связано с увеличением риска смертности (ОР 1,15; 95% ДИ 1,01–1,32) [16, 44].

Благоприятный прогноз при МЗО вызывает сомнение в связи с полученными результатами ряда продольных исследований. Мета-анализ, в котором были объединены данные 22 проспективных исследований с участием 584799 человек, подтверждает положительную связь между метаболически здоровым фенотипом ожирения и риском сердечно-сосудистых событий (ОР 1,50; 95% ДИ 1,27–1,77; ОР 1,60; 95% ДИ 1,38–1,84) [45].

Проведенное R. Caleyachetty с соавт. [46] наблюдение за когортой из 3,5 миллиона человек в возрасте 18 лет и старше в течение 5,4 года показало, что пациенты с МЗО подвергаются более высокому риску возникновения ИБС (относительный риск (ОР) 1,49 95% ДИ 1,45–1,54), цереброваскулярных заболеваний (ОР 1,07; 95% ДИ 1,04–1,11) и сердечной недостаточности (ОР 1,96; 95% ДИ 1,86–2,06), чем метаболически здоровые люди с нормальным весом. При этом риск ССЗ у субъектов с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением повышался с увеличением количества метаболических нарушений.

N. Eckel с соавт. [47] зафиксировали в исследовании Nurses' Health Study у 90 257 женщин в течение 2127391 человеко-лет наблюдения 6306 случаев ССЗ, в том числе 3304 случая инфаркта миокарда и 3080 инсультов. Риск ССЗ у женщин с МЗО был повышен по сравнению с метаболически здоровыми женщинами с нормальным весом (ОР 1,39; 95% ДИ 1,15–1,68). В то же время, риск ССЗ был значительно выше у женщин с метаболически нездоровым нормальным весом (ОР 2,43; 95% ДИ 2,19–2,68), избыточным весом (ОР 2,61; 95% ДИ 2,36–2,89) и ожирением (ОР 3,15; 95% ДИ 2,83–3,50). Авторы пришли к выводу, что даже если метаболическое здоровье поддерживается в течение длительного периода времени, ожирение остается фактором риска ССЗ. Наиболее высоким был риск у метаболически нездоровых женщин при любом ИМТ.

По результатам ретроспективной оценки 389321 человек в возрасте 45,6±14,5 года было установлено, что у четвертой части пациентов с МЗО был повышен риск фибрилляции предсердий [48].

МНО является известным фактором риска эректильной дисфункции. В то же время и МЗО не является доброкачественным состоянием. Продольные исследования показали, что у пациентов с МЗО возникает повреждение сосудов, вызывающее нарушение кровотока в половом члене, аналогичное тому, что обнаруживается у пациентов с ЭД [49].

Проведенное в Корее наблюдение за 514 866 пациентами позволило установить, что в группе МЗО и МНО риск развития рака почки был значительно выше, чем в группе метаболически здоровых людей без ожирения [50].

В то же время есть и другая точка зрения, свидетельствующая об отсутствии значимых сердечно-сосудистых рисков у пациентов с МЗО.

Наблюдение за 22303 метаболически здоровыми мужчинами и женщинами (средний возраст 54,1 года) с ожирением в течение 7 лет не выявило повышенного риска ССЗ и смертности от всех причин [3, 51]. Аналогичные данные получены в Кремонском популяционном исследовании (Италия) с участием 2074 представителей европеоидной расы среднего возраста. В отличие от пациентов с инсулинорезистентностью, страдающих ожирением, метаболически здоровые люди с ожирением в течение 15 лет не продемонстрировали повышенного риска смертности от всех причин [52].

Консенсусная конференция Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ)/Американского колледжа эндокринологов (АСЕ) по ожирению 2014 года была создана для формирования доказательной базы, которую можно было бы использовать для разработки комплексного плана по борьбе с ожирением. Ключевой задачей консенсуса была обозначена необходимость конкретизировать определение ожирения. Стало ясно, что диагноз, основанный исключительно на антропометрических показателях (например, ИМТ), не содержит информации, необходимой для согласованных действий медицинских работников и системы здравоохранения. Элементы для улучшения диагностики должны включать как антропометрический критерий, так и указание на степень негативного влияния увеличения веса на здоровье отдельных пациентов. Новый алгоритм диагностики ожирения включает в себя два компонента: (1) оценку массы тела, включая подтвержденные антропометрические данные с поправкой на этническую принадлежность, для выявления лиц с увеличенным содержанием ЖТ, подвергающей их риску; и (2) наличие и тяжесть осложнений, связанных с ожирением [53].

### Заключение

Остается не до конца решенным вопрос о возможности сохранения метаболического здоровья при ожирении в течение всей жизни. Результаты проспективных исследований дают основания считать МЗО преходящим состоянием с трансформацией в метаболически нездоровый фенотип. Предметом дискуссий остается вопрос о том, можно ли считать МЗО доброкачественным состоянием. Проведенные исследования показали, что частота сердечно-сосудистых собы-

тий и смертность у пациентов с МЗО ниже, чем у метаболически нездоровых людей, но выше при сравнении с метаболически здоровыми индивидуумами с нормальной массой тела. Очевидно, любой вариант ожирения потребует применения немедикаментозных и медикаментозных методов лечения, разработка которых ведется в настоящее время.

### Литература

1. Beh, S. Is metabolically healthy obesity a useful concept? / S. Beh // *Diabet Med.* 2019 May. Vol. 36. N 5. P. 539–545. doi: 10.1111/dme.13869.
2. Blüher, M. Metabolically Healthy Obesity / M. Blüher // *Endocr Rev.* 2020 May. Vol. 41, N 3. bnaa004. doi: 10.1210/edrv/bnaa004.
3. Phillips, C. M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications / C. M. Phillips // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2017 Mar. Vol. 1391, N 1. P. 85–100. doi: 10.1111/nyas.13230.
4. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity / C. Iacobini [et al.] // *Metabolism.* 2019 Mar. Vol. 92. P. 51–60. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
5. Sun, C. Genetics of Body Fat Distribution: Comparative Analyses in Populations with European, Asian and African Ancestries / C. Sun, P. Kovacs, E. Guiu-Jurado // *Genes (Basel).* 2021 May. Vol. 12, N 6. P. 841. doi: 10.3390/genes12060841.
6. Genetic Evidence for a Link Between Favorable Adiposity and Lower Risk of Type 2 Diabetes, Hypertension, and Heart Disease / H. Yaghoobkar [et al.] // *Diabetes.* 2016 Aug. Vol. 65, N 8. P. 2448–2460. doi: 10.2337/db15-1671.
7. Ген FTO как генетический фактор риска развития ожирения / Е. И. Гречухина [и др.] // *Universum: медицина и фармакология : электрон. научн. журн.* 2019. Т. 57, № 2. Режим доступа: <https://universum.com/ru/med/archive/item/7108>. Дата доступа: 15.06.2023.
8. The genetics of fat distribution / D. Schleinitz [et al.] // *Diabetologia.* 2014 Jul. vol. 57, N 7. P. 1276–1286. doi: 10.1007/s00125-014-3214-z.
9. Implication of genetic variants near NEGR1, SEC16B, TMEM18, ETV5/DGKG, GNPDA2, LIN7C/BDNF, MTCH2, BCDIN3D/FAIM2, SH2B1, FTO, MC4R, and KCTD15 with obesity and type 2 diabetes in 7705 Chinese / M. C. Y. Ng [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 May. Vol. 95, N 5. P. 2418–2425. doi: 10.1210/jc.2009-2077.
10. Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in Japanese individuals / F. Takeuchi [et al.] // *Diabetologia.* 2011 Jun. Vol. 54, N 6. P. 1350–1359. doi: 10.1007/s00125-011-2086-8.
11. Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study / L. Li [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Apr. Vol. 101, N 4. P. 1816–1825. doi: 10.1210/jc.2015-3760.
12. Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals / A. Berezina [et al.] // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. Art. 548734. doi: 10.1155/2015/548734.
13. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and

- premature death / P. W. Franks [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2010 Feb. Vol. 362, N 6. P. 485–493. doi: 10.1056/NEJMoa0904130.
14. Childhood obesity affects adult metabolic syndrome and diabetes / Y. Liang [et al.] // *Endocrine.* 2015 Sep. Vol. 50, N 1. P. 87–92. doi: 10.1007/s12020-015-0560-7.
  15. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study / A. Goday [et al.] // *BMC Public Health.* 2016 Apr. Vol. 16. P. 248. doi: 10.1186/s12889-016-2921-4.
  16. Smith, G. I. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies / G. I. Smith, B. Mittendorfer, S. Klein // *J. Clin. Invest.* 2019 Oct. Vol. 129, N 10. P. 3978–3989. doi: 10.1172/JCI129186.
  17. Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un) healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study / S. N. Slagter [et al.] // *Nutr J.* 2018 Feb. Vol. 17, N 1. P. 18. doi: 10.1186/s12937-018-0319-0.
  18. Matheson, E. M. Healthy lifestyle habits and mortality in overweight and obese individuals / E. M. Matheson, D. E. King, C. J. Everett // *J. Am. Board. Fam. Med.* 2012 Jan-Feb. Vol. 25, N 1. P. 9–15. doi: 10.3122/jabfm.2012.01.110164.
  19. Influence of dietary patterns on the metabolically healthy obesity phenotype: A systematic review / D. L. S. Vilela [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021 Sep. Vol. 31, N 10. P. 2779–2791. doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.007.
  20. Bell, L. K. The Relationship between Dietary Patterns and Metabolic Health in a Representative Sample of Adult Australians / L. K. Bell, S. Edwards, J. A. Grieger // *Nutrients.* 2015 Aug. Vol. 7, N 8. P. 6491–6505. doi: 10.3390/nu7085295.
  21. Mediterranean diet and mortality risk in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese phenotypes / Y. M. Park [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* 2016 Oct. Vol. 40, N 10. P. 1541–1549. doi: 10.1038/ijo.2016.114.
  22. Ruiz, J. R. A weight loss diet intervention has a similar beneficial effect on both metabolically abnormal obese and metabolically healthy but obese premenopausal women / J. R. Ruiz, F. B. Ortega, I. Labayen // *Ann. Nutr. Metab.* 2013. Vol. 62, N 3. P. 223–230. doi: 10.1159/000345026.
  23. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors / C. M. Phillips [et al.] // *PLoS One.* 2013 Oct. Vol. 8, N 10. e76188. doi: 10.1371/journal.pone.0076188.
  24. Janiszewski, P. M. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women / P. M. Janiszewski, R. Ross // *Diabetes Care.* 2010 Sep. Vol. 33, N 9. P. 1957–1959. doi: 10.2337/dc10-0547.
  25. Influence of a clinical lifestyle-based weight loss program on the metabolic risk profile of metabolically normal and abnormal obese adults / R. H. Liu [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* 2013 Aug. Vol. 21, N 8. P. 1533–1539. doi: 10.1002/oby.20219.
  26. Long-term impact of the metabolic status on weight loss-induced health benefits / D. Soll [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond).* 2022 Mar. Vol. 19, N 1. P. 25. doi: 10.1186/s12986-022-00660-w.
  27. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness / F. B. Ortega [et al.] // *Eur. Heart J.* 2013 Feb. Vol. 34, N 5. P. 389–397. doi: 10.1093/eurheartj/ehs174.
  28. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal obese adults to a metabolically healthy obese phenotype / L. C. Dalleck [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2014 Aug. Vol. 7. P. 369–380. doi: 10.2147/DMSO.S67441.
  29. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults / A. L. Hankinson [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* 2013 Mar. Vol. 21, N 3. P. 637–643. doi: 10.1002/oby.20257.
  30. Guo, F. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: Stability of metabolic health status in adults / F. Guo, W. T. Garvey // *Obesity (Silver Spring).* 2016 Feb. Vol. 24, N 2. P. 516–525. doi: 10.1002/oby.21344.
  31. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk / M. Mongraw-Chaffin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018 May. Vol. 71, N 17. P. 1857–1865. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
  32. Metabolically healthy obesity, transition to unhealthy metabolic status, and vascular disease in Chinese adults: A cohort study / M. Gao [et al.] // *PLoS Med.* 2020 Oct. Vol. 17, N 10. e1003351. doi: 10.1371/journal.pmed.1003351.
  33. Fingeret, M. Incidence of type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia in metabolically healthy obese and non-obese / M. Fingeret, P. Marques-Vidal, P. Vollenweider // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018 Oct. Vol. 28, N 10. P. 1036–1044. doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.011.
  34. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing / M. Hamer [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2015 Nov. Vol. 173, N 5. P. 703–708. doi: 10.1530/EJE-15-0449.
  35. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study / S. L. Appleton [et al.] // *Diabetes Care.* 2013 Aug. Vol. 36, N 8. P. 2388–2394. doi: 10.2337/dc12-1971.
  36. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population / K. Dhana [et al.] // *PLoS One.* 2016 Apr. Vol. 11, N 4. e0154273. doi: 10.1371/journal.pone.0154273.
  37. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study / R. Eshtiaghi [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* 2015 Mar. Vol. 39, N 3. P. 514–519. doi: 10.1038/ijo.2014.176.
  38. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype / I. Achilike [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* 2015 Feb. Vol. 39, N 2. P. 228–234. doi: 10.1038/ijo.2014.113.
  39. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases: a three years follow-up study / D. Elías-López [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* 2021 Apr. Vol. 21, N 1. P. 85. doi: 10.1186/s12902-021-00754-1.
  40. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype / Y. C. Hwang [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* 2015 Sep. Vol. 39, N 9. P. 1365–1370. doi: 10.1038/ijo.2015.75.
  41. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? / G. M. Hinnouho [et al.] // *Diabetes Care.* 2013 Aug. Vol. 36, N 8. P. 2294–2300. doi: 10.2337/dc12-1654.
  42. Improved metabolic health among the obese in six population surveys 1986 to 2009: the Northern Sweden MONICA study / M. Benckert [et al.] // *BMC Obes.* 2015 Feb. Vol. 2. P. 7. doi: 10.1186/s40608-015-0040-x.
  43. An Empirically Derived Definition of Metabolically Healthy Obesity Based on Risk of Cardiovascular and Total Mortality / A. Zembic [et al.] // *JAMA Netw. Open.* 2021 May. Vol. 4, N 5. e218505. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8505.
  44. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are

- not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women / J. L. Kuk [et al.] // *Clin. Obes.* 2018 Oct. Vol. 8, N 5. P. 305–312. doi: 10.1111/cob.12263.
45. Zheng, R. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis / R. Zheng, D. Zhou, Y. Zhu // *J. Epidemiol. Community Health.* 2016 Oct. Vol. 70, N 10. P. 1024–1031. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
  46. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women / R. Caleyachetty [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017 Sep. Vol. 70, N 12. P. 1429–1437. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763.
  47. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study / N. Eckel [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Sep. Vol. 6, N 9. P. 714–724. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
  48. Atrial fibrillation risk in metabolically healthy obesity: A nationwide population-based study / H. J. Lee [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2017 Aug. Vol. 240. P. 221–227. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.103.
  49. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility / G. Rastrelli [et al.] // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2019 Sep. Vol. 14, N 5. P. 321–334. doi: 10.1080/17446651.2019.1657827.
  50. Implications of metabolic health status and obesity on the risk of kidney cancer: A nationwide population-based cohort study / Y. K. Cho [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct. Vol. 13. Art. 976056. doi: 10.3389/fendo.2022.976056.
  51. Hamer, M. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality / M. Hamer, E. Stamatakis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Jul. Vol. 97, N 7. P. 2482–2488. doi: 10.1210/jc.2011-3475.
  52. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study / G. Calori [et al.] // *Diabetes Care.* 2011 Jan. Vol. 34, N 1. P. 210–215. doi: 10.2337/dc10-0665.
  53. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease / W. T. Garvey [et al.] // *Endocr. Pract.* 2014 Sep. Vol. 20, N 9. P. 977–989. doi: 10.4158/EP14280.PS.

Поступила 21.02.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

## References

1. Beh S. Is metabolically healthy obesity a useful concept? *Diabet Med.* 2019 May;36(5):539-45. doi: 10.1111/dme.13869.
2. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020 May;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/endrev/bnaa004.
3. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Mar;1391(1):85-100. doi: 10.1111/nyas.13230.
4. Iacobini C, Pugliese G, Fantauzzi CB, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:51-60. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
5. Sun C, Kovacs P, Guiu-Jurado E. Genetics of Body Fat Distribution: Comparative Analyses in Populations with European, Asian and African Ancestries. *Genes (Basel).* 2021 May;12(6):841. doi: 10.3390/genes12060841.
6. Yaghoobkar H, Lotta LA, Tyrrell J, Smit RAJ, Jones SE, Donnelly L, et al. Genetic Evidence for a Link Between Favorable Adiposity and Lower Risk of Type 2 Diabetes, Hypertension, and Heart Disease. *Diabetes.* 2016 Aug;65(8):2448-60. doi: 10.2337/db15-1671.
7. Grechukhina EI, Grechukhina MI, Kyvyrzhik DS, Startsev VYu, Lebedeva EN. FTO gene as a genetic risk factor for obesity. *Universum: meditsina i farmakologiya: elektron nauchn zhurn.* 2019;57(2). Rezhim dostupa: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/7108>. Data dostupa: 15.06.2023.
8. Schleinitz D, Böttcher Y, Blüher M, Kovacs P. The genetics of fat distribution. *Diabetologia.* 2014 Jul;57(7):1276-86. doi: 10.1007/s00125-014-3214-z.
9. Ng MCY, Tam CHT, So WY, Ho JSK, Chan AW, Lee HM, et al. Implication of genetic variants near NEGR1, SEC16B, TMEM18, ETV5/DGKG, GNPDA2, LIN7C/BDNF, MTCH2, BCDIN3D/FAIM2, SH2B1, FTO, MC4R, and KCTD15 with obesity and type 2 diabetes in 7705 Chinese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2418-25. doi: 10.1210/jc.2009-2077.
10. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, Nabika T, Sugiyama T, Fujioka A, et al. Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in Japanese individuals. *Diabetologia.* 2011 Jun;54(6):1350-9. doi: 10.1007/s00125-011-2086-8.
11. Li L, Yin J, Cheng H, Wang Y, Gao S, Li M, et al. Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1816-25. doi: 10.1210/jc.2015-3760.
12. Berezina A, Belyaeva O, Berkovich O, Baranova E, Karonova T, Bazhenova E, et al. Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals. *Biomed Res Int.* 2015;2015:548734. doi: 10.1155/2015/548734.
13. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med.* 2010 Feb;362(6):485-93. doi: 10.1056/NEJMoa0904130.
14. Liang Y, Hou D, Zhao X, Wang L, Hu Y, Liu J, et al. Childhood obesity affects adult metabolic syndrome and diabetes. *Endocrine.* 2015 Sep;50(1):87-92. doi: 10.1007/s12020-015-0560-7.
15. Goday A, Calvo E, Vázquez LA, Caveda E, Margallo T, Catalina-Romero C, et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health.* 2016 Apr;16:248. doi: 10.1186/s12889-016-2921-4.
16. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019 Oct;129(10):3978-89. doi: 10.1172/JCI129186.
17. Slagter SN, Corpeleijn E, van der Klauw MM, Sijtsma A, Swart-Busscher LG, Perenboom CWM, et al. Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un)healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study. *Nutr J.* 2018 Feb;17(1):18. doi: 10.1186/s12937-018-0319-0.

18. Matheson EM, King DE, Everett CJ. Healthy lifestyle habits and mortality in overweight and obese individuals. *J Am Board Fam Med.* 2012 Jan-Feb;25(1):9-15. doi: 10.3122/jabfm.2012.01.110164.
19. Vilela DLS, Fonseca PG, Pinto SL, Bressan J. Influence of dietary patterns on the metabolically healthy obesity phenotype: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Sep;31(10):2779-91. doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.007.
20. Bell LK, Edwards S, Grieger JA. The Relationship between Dietary Patterns and Metabolic Health in a Representative Sample of Adult Australians. *Nutrients.* 2015 Aug;7(8):6491-505. doi: 10.3390/nu7085295.
21. Park YM, Steck SE, Fung TT, Zhang J, Hazlett LJ, Han K, et al. Mediterranean diet and mortality risk in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese phenotypes. *Int J Obes (Lond).* 2016 Oct;40(10):1541-9. doi: 10.1038/ijo.2016.114.
22. Ruiz JR, Ortega FB, Labayen I. A weight loss diet intervention has a similar beneficial effect on both metabolically abnormal obese and metabolically healthy but obese premenopausal women. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(3):223-30. doi: 10.1159/000345026.
23. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJC, Kearney PM, Fitzgerald AP, et al. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One.* 2013 Oct;8(10):e76188. doi: 10.1371/journal.pone.0076188.
24. Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care.* 2010 Sep;33(9):1957-9. doi: 10.2337/dc10-0547.
25. Liu RH, Wharton S, Sharma AM, Ardern CI, Kuk JL. Influence of a clinical lifestyle-based weight loss program on the metabolic risk profile of metabolically normal and abnormal obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Aug;21(8):1533-9. doi: 10.1002/oby.20219.
26. Soll D, Gawron J, Pletsch-Borba L, Spranger J, Mai K. Long-term impact of the metabolic status on weight loss-induced health benefits. *Nutr Metab (Lond).* 2022 Mar;19(1):25. doi: 10.1186/s12986-022-00660-w.
27. Ortega FB, Lee D-C, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J.* 2013 Feb;34(5):389-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs174.
28. Dalleck LC, Van Guilder GP, Richardson TB, Bredle DL, Janot JM. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal obese adults to a metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 Aug;7:369-80. doi: 10.2147/DMSO.S67441.
29. Hankinson AL, Daviglius ML, Van Horn L, Chan Q, Brown I, Holmes E, et al. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Mar;21(3):637-43. doi: 10.1002/oby.20257.
30. Guo F, Garvey WT. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: Stability of metabolic health status in adults. *Obesity (Silver Spring).* 2016 Feb;24(2):516-25. doi: 10.1002/oby.21344.
31. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May;71(17):1857-65. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
32. Gao M, Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang R, et al. Metabolically healthy obesity, transition to unhealthy metabolic status, and vascular disease in Chinese adults: A cohort study. *PLoS Med.* 2020 Oct;17(10):e1003351. doi: 10.1371/journal.pmed.1003351.
33. Fingeret M, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Incidence of type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia in metabolically healthy obese and non-obese. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Oct;28(10):1036-44. doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.011.
34. Hamer M, Bell JA, Sabia S, Batty GD, Kivimäki M. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol.* 2015 Nov;173(5):703-8. doi: 10.1530/EJE-15-0449.
35. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2388-94. doi: 10.2337/dc12-1971.
36. Dhana K, Koolhaas CM, van Rossum EFC, Ikram MA, Hofman A, Kavousi M, et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. *PLoS One.* 2016 Apr 21;11(4):e0154273. doi: 10.1371/journal.pone.0154273.
37. Eshtiaghi R, Keihani S, Hosseinpanah F, Barzin M, Azizi F. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Obes (Lond).* 2015 Mar;39(3):514-9. doi: 10.1038/ijo.2014.176.
38. Achilike I, Hazuda HP, Fowler SP, Aung K, Lorenzo C. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. *Int J Obes (Lond).* 2015 Feb;39(2):228-34. doi: 10.1038/ijo.2014.113.
39. Elías-López D, Vargas-Vázquez A, Mehta R, Bautista IC, Del Razo Olvera F, Gómez-Velasco D, et al. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 28;21(1):85. doi: 10.1186/s12902-021-00754-1.
40. Hwang YC, Hayashi T, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes (Lond).* 2015 Sep;39(9):1365-70. doi: 10.1038/ijo.2015.75.
41. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2294-300. doi: 10.2337/dc12-1654.
42. Benckert M, Lilja M, Söderberg S, Eliasson M. Improved metabolic health among the obese in six population surveys 1986 to 2009: the Northern Sweden MONICA study. *BMC Obes.* 2015 Feb;2:7. doi: 10.1186/s40608-015-0040-x.
43. Zembic A, Eckel N, Stefan N, Baudry J, Schulze MB. An Empirically Derived Definition of Metabolically Healthy Obesity Based on Risk of Cardiovascular and Total Mortality. *JAMA Netw Open.* 2021 May;4(5):e218505. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8505.
44. Kuk JL, Rotondi M, Sui X, Blair SN, Ardern CI. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin Obes.* 2018 Oct;8(5):305-12. doi: 10.1111/

- cob.12263.
45. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
  46. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep;70(12):1429-37. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763.
  47. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Sep;6(9):714-24. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
  48. Lee HJ, Choi EK, Lee SH, Han KD, Rhee TM, Park CS, et al. Atrial fibrillation risk in metabolically healthy obesity: A nationwide population-based study. *Int J Cardiol*. 2017 Aug;240:221-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.103.
  49. Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y, Sforza A, Maggi M, Corona G. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Sep;14(5):321-34. doi: 10.1080/17446651.2019.1657827.
  50. Cho YK, Kim HS, Park JY, Lee WJ, Kim YJ, Jung CH. Implications of metabolic health status and obesity on the risk of kidney cancer: A nationwide population-based cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct;13:976056. doi: 10.3389/fendo.2022.976056.
  51. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):2482-8. doi: 10.1210/jc.2011-3475.
  52. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragona F, Villa M, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):210-5. doi: 10.2337/dc10-0665.
  53. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014 Sep;20(9):977-89. doi: 10.4158/EP14280.PS.

*Submitted 21.02.2023*

*Accepted 24.08.2023*

#### **Сведения об авторах:**

V.M. Bondarenko – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
e-mail: bondarenko\_v@tut.by – Bondarenko Владимир Михайлович;  
С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Е.В. Макаренко – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Е.Ф. Bondarenko – врач-анестезиолог-реаниматолог, Витебская областная клиническая больница.

#### **Information about authors:**

V.M. Bondarenko – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,  
e-mail: bondarenko\_v@tut.by – Vladimir M. Bondarenko;  
S.I. Pimanov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;  
E.V. Makarenko – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;  
E.F. Bondarenko – anesthesiologist-resuscitator, Vitebsk Regional Clinical Hospital.