

Гиперлептинемия как маркер различных фенотипов избыточного веса у женщин с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой

Л.В. Кондратьева, Ю.Н. Горбунова, Т.А. Панафидина, Т.В. Попкова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Кондратьева Любовь Валерьевна,
kondratyeva.liubov@yandex.ru
Contacts:
Liubov Kondratyeva,
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила: 03.02.2023

Принята 26.04.2023

Цель исследования – выделить различные фенотипы избыточного веса у женщин с системной красной волчанкой (СКВ) и ревматоидным артритом (РА) на основании индекса массы тела (ИМТ) и уровня лептина в сыворотке крови, а также уточнить частоту различных метаболических нарушений, артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при отдельных фенотипах.

Материал и методы. В исследование включены 50 женщин с РА и 46 – с СКВ в возрасте от 18 до 65 лет без сахарного диабета в анамнезе и гипергликемии натощак. У всех пациентов определяли концентрацию лептина (иммуноферментный анализ), инсулина (электрохемилюминесцентный анализ), рассчитывали индекс НОМА-ИР. Гиперлептинемия диагностировали при концентрации лептина $>11,1$ нг/мл, инсулино-резистентность (ИР) – при значениях НОМА-ИР $\geq 2,77$. Выделяли три основных фенотипа избыточного веса: «классический» (ИМТ ≥ 25 кг/м² + гиперлептинемия); «здоровый» (ИМТ ≥ 25 кг/м², без гиперлептинемии); «скрытый» или «латентный» (ИМТ < 25 кг/м² + гиперлептинемия), а также «нормальный вес» (ИМТ < 25 кг/м², без гиперлептинемии).

Результаты. Больные РА и СКВ были сопоставимы по возрасту ($p=0,4$), длительности заболевания ($p=0,2$) и ИМТ ($p=0,5$). Гиперлептинемия обнаружена у 46% женщин при РА и у 74% при СКВ ($p=0,005$), ИР – у 10% и 22% пациентов соответственно ($p=0,2$). «Классический» фенотип избыточного веса был диагностирован в 30%, «здоровый» – в 8%, «скрытый» – в 16% случаев при РА; при СКВ – в 44%, 0% и 30% случаев соответственно. ИР обнаружена у 3%, АГ – у 6% больных с «нормальным весом». При «классическом» фенотипе ИР (29%) и АГ (66%) встречались чаще, чем при «нормальном весе» ($p<0,01$ во всех случаях); при «скрытом» фенотипе статистически значимые различия отмечались только по частоте АГ (45%; $p=0,0012$), но не ИР (18%).

3 из 4 женщин с ССО в анамнезе имели «классический» избыточный вес, одна пациентка – «нормальный вес». **Заключение.** У женщин с СКВ до 65 лет частота гиперлептинемии, но не ИР, выше, чем у больных РА. При обоих заболеваниях наиболее часто встречается «классический» фенотип избыточного веса. При РА реже, чем при СКВ, обнаруживали «скрытый» фенотип, в то же время «здоровый» фенотип для СКВ не характерен. Частота метаболических нарушений и АГ низкая при «нормальном весе» и «здоровом» фенотипе, высокая – при «классическом», промежуточная – при «скрытом» фенотипе.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, фенотипы, ожирение, избыточный вес, индекс массы тела, лептин, гиперлептинемия, инсулинорезистентность, НОМА-ИР

Для цитирования: Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Панафидина ТА, Попкова ТВ. Гиперлептинемия как маркер различных фенотипов избыточного веса у женщин с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(3):339–348.

HYPERLEPTINEMIA AS A MARKER OF VARIOUS PHENOTYPES OF OVERWEIGHT IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Liubov V. Kondratyeva, Yulia N. Gorbunova, Tatiana A. Panafidina, Tatiana V. Popkova

Objective – to identify different phenotypes of overweight in women with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) based on body mass index (BMI) and serum leptin levels, as well as to determine the frequencies of various metabolic disorders, hypertension and cardiovascular complications in individual phenotypes.

Material and methods. The study included 50 women with RA and 46 with SLE aged 18 to 65 years without a history of diabetes and fasting hyperglycemia. The concentration of leptin (ELISA), insulin (electrochemiluminescence analysis) was determined in all patients, and the HOMA-IR index was calculated. Hyperleptinemia was diagnosed at leptin concentrations $>11,1$ ng/ml, insulin resistance (IR) – at HOMA-IR values $\geq 2,77$. Three main phenotypes of overweight were distinguished: “classic” (BMI ≥ 25 kg/m² + hyperleptinemia), “healthy” (BMI ≥ 25 kg/m², without hyperleptinemia), “hidden” or “latent” (BMI < 25 kg/m² + hyperleptinemia), as well as “normal weight” (BMI < 25 kg/m², without hyperleptinemia).

Results. Patients with RA and SLE were similar in age ($p=0,4$), disease duration ($p=0,2$) and BMI ($p=0,5$). Hyperleptinemia was found in 46% of women with RA and 74% – with SLE ($p=0,005$), IR – in 10% and 22% of patients, respectively ($p=0,2$). The “classic” phenotype of overweight was diagnosed in 30%, “healthy” – in 8%, “hidden” – in 16% of cases with RA and in 44%, 0% and 30% of cases with SLE, respectively. IR was found in 3%, hypertension – in 6% of patients with “normal weight”. With the “classical” phenotype, IR (29%) and hypertension (66%) were more common than with “normal weight” ($p<0,01$ in all cases), with the “hidden” phenotype, significant differences were obtained only in hypertension frequency (45%; $p=0,0012$), but not IR (18%). 3 out of 4 women with a history of cardiovascular complications suffered from “classic” overweight, one patient had a “normal weight”.

Conclusion. In women with SLE up to 65 years of age, the frequency of hyperleptinemia, but not IR, is higher than in patients with RA. In both diseases, the “classic” overweight phenotype is most common. In RA, a “hidden” phenotype was detected less often than in SLE, at the same time, a “healthy” phenotype is not characteristic of SLE. The frequencies of metabolic disorders and hypertension is low with the “normal weight” and “healthy” phenotype, high – with the “classic”, intermediate – with the “hidden” phenotype.

Key words: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, phenotypes, obesity, overweight, body mass index, leptin, hyperleptinemia, insulin resistance, HOMA-IR

For citation: Kondrateva LV, Gorbunova YuN, Panafidina TA, Popkova TV. Hyperleptinemia as a marker of various phenotypes of obesity and overweight in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):339–348 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-339-348

Увеличение продолжительности жизни пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и ревматоидным артритом (РА), связанное с разработкой новых схем терапии за последние десятилетия, может привести к росту у них в среднем и пожилом возрасте распространенности сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), сахарный диабет (СД) 2-го типа. Первичная профилактика этой социально значимой патологии в общей популяции основана на своевременном обнаружении и коррекции обратимых факторов риска (дислипидемии, ожирения, артериальной гипертензии, АГ, гипергликемии). Однако при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) значение некоторых из перечисленных выше факторов не столь однозначно. Например, при РА развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ассоциировалось не с увеличением, а со снижением уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности («липидный парадокс») [1], а смертность – с низкой массой тела и похудением («парадокс ожирения») [2, 3].

В основе патогенеза как сердечно-сосудистых заболеваний, так и нарушений углеводного обмена при ИВРЗ лежит совместное влияние аутоиммунного хронического воспаления, противоревматических препаратов и традиционных кардиоваскулярных факторов риска, стандартная оценка которых часто дает противоречивые результаты. Так, при ИВРЗ накопление жировой массы может быть как клинически выраженным, не вызывающим сомнений в наличии ожирения при осмотре, так и скрытым, если сочетается с саркопенией. Обычные скрининговые методы – определение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) – не отражают реальный состав тела [4–6]. Например, при РА и системной склеродермии доля пациентов с избыточным содержанием общей жировой массы, по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, составляла 71,1% и 69,6%, хотя ИМТ \geq 25 кг/м² имели только 54,4% и 50% больных соответственно. Патологический комбинированный состав тела, включающий с одной стороны ожирение, а с другой – остеопороз и/или саркопению, выявляли в 32,4% и 45,7% случаев соответственно [7]. Кроме того, антропометрические показатели невозможно использовать для оценки имеющихся метаболических нарушений, вызванных избыточным весом, хотя, по некоторым данным, «метаболическое нездоровье» в популяции связано с неблагоприятными исходами в большей степени, чем ИМТ [8–10].

В большинстве случаев под термином «метаболическое нездоровье» понимают наличие тех или иных признаков метаболического синдрома и инсулинорезистентности (ИР). В качестве дополнительного критерия нередко рассматривают повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) $>$ 3 мг/л как маркер субклинического воспаления [10–12]. Однако при ИВРЗ перечисленные параметры могут быть искажены из-за наличия активного воспаления, аутоиммунных реакций, последствий поражения почек в рамках основного заболевания, применения ряда противовоспалительных

препаратов и могут быстро изменяться за короткий промежуток времени. С. Giraud и соавт. [13] продемонстрировали, что 16% больных РА с нормальным весом, 35% с избыточной массой тела и 15% с ожирением имели метаболический синдром, причем состав тела у пациентов без ожирения не отличался в группах «метаболического здоровья и нездоровья».

Необходим поиск новых «ранних», но более стабильных биомаркеров для выявления прогностически неблагоприятных фенотипов ожирения, избыточного и нормального веса. В этом качестве большой интерес представляет лептин – продуцируемый адипоцитами цитокин, отвечающий за регуляцию аппетита и энергетический обмен. В последнее время ему отводят также важную роль в дисрегуляции метаболизма. В общей популяции у пациентов с ожирением и гиперлептинемией более вероятно обнаружение ИР, СД 2 типа, АГ и гипертрофии миокарда [14–18]. Уровень лептина прямо коррелирует с толщиной интимомедиа сонных и кальцификацией коронарных артерий, прогрессированием атеросклероза, СН и тяжелым течением ИБС [19–25]. Данные об уровне лептина при РА и СКВ, а также о его взаимосвязи с метаболическими нарушениями противоречивы [26–29].

Цель работы – выделение различных фенотипов избыточного веса у женщин с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом на основании двух основных показателей – индекса массы тела и уровня лептина в сыворотке крови, а также уточнение частоты различных метаболических нарушений, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений при отдельных фенотипах.

Материал и методы

В наблюдательное исследование включены 96 пациентов: 50 женщин с РА и 46 – с СКВ. Критериями включения были: достоверный диагноз РА, согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [30], или СКВ по критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)/ACR 2012 г. [31]; наличие информированного согласия. Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 или старше 65 лет; беременность и лактация; наличие СД в анамнезе; гипергликемия натощак (глюкоза в венозной крови \geq 6,1 ммоль/л) и/или прием сахароснижающих препаратов в момент обследования. Характеристика больных РА представлена в таблице 1, пациентов с СКВ – в таблице 2.

У всех пациентов проводили измерение роста и веса, ОТ и объема бедер (ОБ), рассчитывали ИМТ и отношение ОТ/ОБ, определяли концентрацию лептина (наборы DBS (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада) для иммуноферментного анализа), инсулина (набор Elecsys для электрохемилюминесцентного анализатора Cobas e411 (Roche Diagnostics, США)), глюкозы, общего холестерина в сы-

Таблица 1. Характеристика больных ревматоидным артритом ($n=50$)

Показатели	Значения
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	42 [33; 57]
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,2 [20,4; 27,7]
ОТ (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	82 [71; 93]
ОТ/ОБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,85 [0,79; 0,92]
Менопауза, n (%)	22 (44)
Длительность РА (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 11]
Серопозитивность, n (%):	
РФ	45 (90)
АЦЦП	47 (94)
Активность РА по DAS28, n (%):	
1 – низкая (DAS28<3,2)	9 (18)
2 – умеренная (DAS28=3,2-5,1)	26 (52)
3 – высокая (DAS28>5,1)	15 (30)
Рентгенологическая стадия РА, n (%):	
I стадия	3 (6)
II стадия	23 (46)
III стадия	14 (28)
IV стадия	10 (20)
Функциональный класс, n (%):	
I класс	15 (30)
II класс	22 (44)
III класс	13 (26)
Прием ГК, n (%)	18 (36)
Доза ГК в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [5,0; 10,0]
Базисные противовоспалительные препараты, n (%):	
метотрексат	23 (46)
лефлуномид	6 (12)
другие	4 (8)
Генно-инженерные биологические препараты, n (%):	
ингибиторы фактора некроза опухоли α	2 (4)
ритуксимаб	10 (20)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – объем бедер; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; ГК – глюкокортикоиды

воротке крови натошак, измеряли артериальное давление (АД), учитывали потребность в постоянном приеме гипотензивных препаратов (как маркер АГ), собирали сведения о предшествующих ССО (инфаркт миокарда, операции по его реваскуляризации, инсульт). Рассчитывали индекс НОМА-IR по формуле: глюкоза (ммоль/л) \times инсулин (мкЕд/мл) / 22,5 [32]. «Гиперлептемию» диагностировали при концентрации лептина >11,1 нг/мл, ИР – при значениях НОМА-IR \geq 2,77.

Таблица 2. Характеристика больных системной красной волчанкой ($n=46$)

Показатели	Значения
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [31; 48]
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,3 [21,1; 27,2]
ОТ (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	85 [77; 93]
ОТ/ОБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,91 [0,85; 0,94]
Менопауза, n (%)	13 (28)
Длительность СКВ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [0,9; 9,0]
Проявления СКВ, n (%):	
поражение кожи	15 (33)
алопеция	5 (11)
язвы слизистых оболочек	2 (4)
артрит	13 (28)
серозит	3 (7)
нефрит	4 (9)
нейропсихические нарушения	0
гематологические нарушения	16 (35)
изолированная положительная прямая проба Кумбса	3 (7)
Иммунологические нарушения, n (%):	
повышение уровня АНФ	41 (89)
повышение уровня антител к ДНК	28 (61)
повышение уровня антител к Sm	1 (2)
повышение уровня антител к фосфолипидам	10 (22)
гипокомплементемия	27 (59)
Активность СКВ, n (%):	
низкая (SLEDAI-2K=1–5)	2 (4)
средняя (SLEDAI-2K=6–10)	17 (37)
высокая (SLEDAI-2K \geq 11)	19 (41)
ремиссия (SLEDAI-2K=0)	8 (17)
SLEDAI-2K (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 8]
ИП SLICC (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]
Терапия:	
приём ГК, n (%)	38 (83)
суточная доза ГК в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 10]
длительность приема ГК (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 9]
гидрохлорохин, n (%)	35 (76)
иммуносупрессанты, n (%)	10 (22)
генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, белимумаб), n (%)	5 (11)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – объем бедер; СКВ – системная красная волчанка; АНФ – антинуклеарный фактор; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ГК – глюкокортикоиды

Выделяли три основных фенотипа избыточного веса:

- 1) «классический» – ИМТ \geq 25 кг/м² + гиперлептемии;
- 2) «здоровый» – ИМТ \geq 25 кг/м², гиперлептемии нет;
- 3) «скрытый» или «латентный» – ИМТ < 25 кг/м² + гиперлептемии.

При ИМТ < 25 кг/м² и отсутствии гиперлептемии диагностировали «нормальный вес».

Статистическую обработку данных на всех этапах работы проводили методами параметрической и непараметрической статистики. При сравнении двух независимых групп по качественным признакам применяли метод χ^2 (при необходимости – с поправкой Йетса для малых частот), по количественным – критерий Манна – Уитни, при сравнении 3 групп – метод Краскела – Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, при множественных сравнениях, с учетом поправки Бонферрони – при $p < 0,017$.

Результаты

Больные РА и СКВ были сопоставимы по возрасту ($p=0,4$), длительности ИВРЗ ($p=0,2$), ИМТ ($p=0,5$), ОТ ($p=0,4$), доле участниц в состоянии менопаузы ($p=0,1$), однако отношение ОТ/ОБ оказалось больше в группе СКВ ($p=0,03$). При РА медиана концентрации лептина составила 10,8 [5,2; 23,1] нг/мл, при СКВ – 29,6 [10,3; 75,5] нг/мл ($p < 0,0001$). При РА гиперлептинемия обнаружена у 23 (46%) при СКВ – у 34 (74%) больных ($p=0,005$), ИР – у 5 (10%) и 10 (22%) соответственно ($p=0,2$). Уровни инсулина и НОМА-IR при СКВ были выше, чем при РА (8,26 [2,89; 12,05] против 5,32 [3,85; 7,72] нг/мл ($p=0,0007$) и 1,90 [1,23; 2,52] против 1,18 [0,88; 1,78] ($p=0,001$) соответственно); концентрации глюкозы ($p=0,3$) и общего холестерина ($p=0,6$) не различались.

Распределение фенотипов избыточного веса было следующим: при РА «классический» фенотип диагностирован у 15 (30%), «здоровый» – у 4 (8%), «скрытый» – у 8 (16%) больных; при СКВ – у 20 (44%), 0 (0%) и 14 (30%) соответственно (рис. 1).

В подгруппах до 45 лет при РА ($n=30$) «классический» фенотип встречался в 4 (13%) случаях, «здоро-

вый» – в 3 (10%), «скрытый» – в 3 (10%); при СКВ ($n=30$) – в 10 (33%), 0 (0%) и 12 (40%) случаях соответственно.

«Здоровый» избыточный вес выявлялся только у больных РА. ИМТ при этом фенотипе составлял в среднем 27,6 кг/м², медиана ОТ – 97 [87; 102] см, ОТ/ОБ – 0,9 [0,83; 0,99], что выше, чем группе больных с «нормальным весом» ($p < 0,001$ для всех параметров), а возраст, длительность и активность заболевания по DAS28 (Disease Activity Score 28), уровни маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов, СРБ), холестерина, глюкозы, индекс НОМА-IR, систолическое и диастолическое АД, частота применения гипотензивных препаратов оказались сопоставимы с таковыми у больных с «нормальным весом». Пациенты с «классическим» и «скрытым» избыточным весом при РА были старше, чем в группе с «нормальным весом», чаще находились в состоянии менопаузы. «Скрытый» фенотип характеризовался также тенденцией к большей длительности РА, более частому применению ГК и генноинженерных биологических препаратов (ГИБП; табл. 3).

При СКВ в трех группах – «классического», «скрытого» фенотипа избыточного веса и «нормального веса» – выявлены различия не только по возрасту, но и по максимальной дозе ГК за все время болезни, а также тенденция к меньшей длительности и большей активности ИВРЗ в последней из них (табл. 4).

У пациентов со «здоровым» фенотипом избыточного веса прием гипотензивных препаратов и ССО в анамнезе не встречались; различий с подгруппой с «нормальным весом» по уровню систолического и диастолического АД, концентрации инсулина, общего холестерина, глюкозы, индексу НОМА-IR выявлено не было. Метаболические показатели при «классическом» и «скрытом» фенотипах представлены в таблице 5.

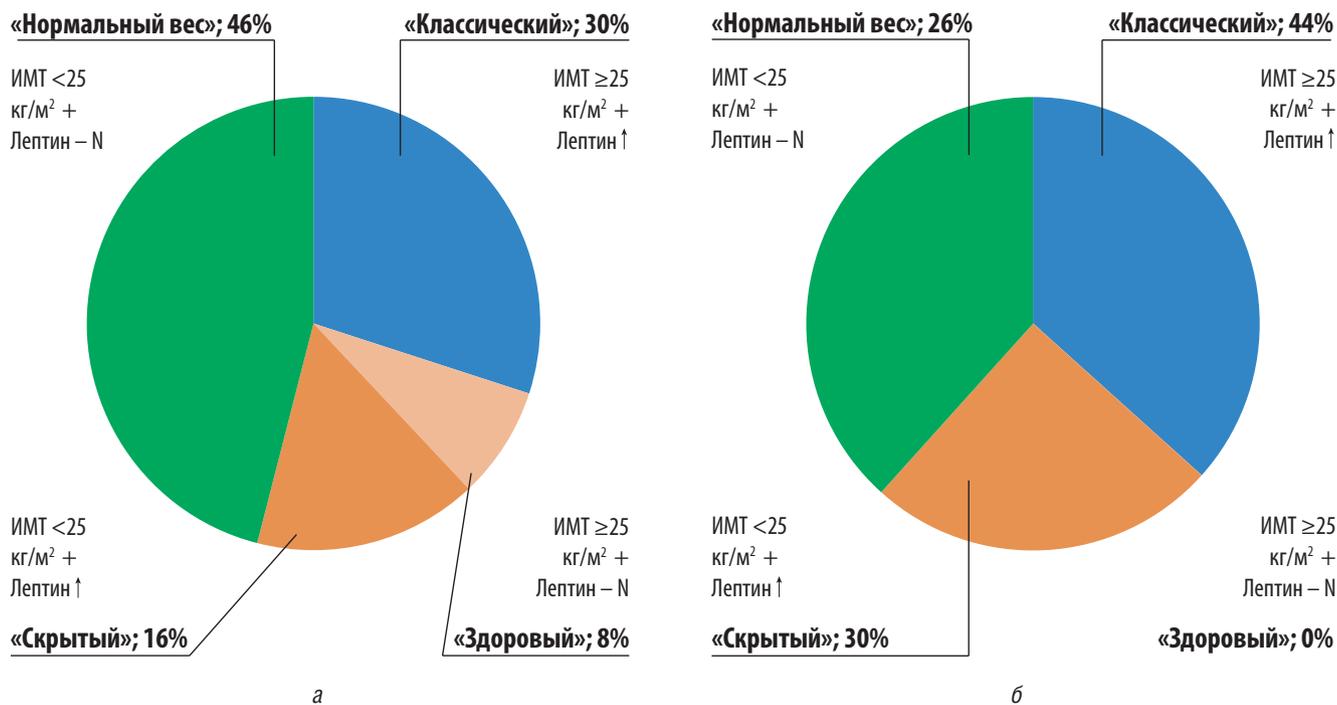


Рис. 1. Частота фенотипов избыточного веса у больных ревматоидным артритом (а) и системной красной волчанкой (б): ИМТ – индекс массы тела; N – норма

Таблица 3. Характеристика больных ревматоидным артритом с «классическим» и «скрытым» фенотипами избыточного веса и с «нормальным весом»

Параметры	Фенотип избыточного веса		Нормальный вес (n=23)	p
	Классический (n=15)	Скрытый (n=8)		
Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	57 [43; 61]	52 [42; 59]	34 [28; 41]	$p_{K-Y}=0,0004$ $p_{1-2}=0,73$ $p_{1-3}=0,0003$ $p_{2-3}=0,003$
ИМТ (кг/м ²), Me [25-й; 75-й перцентили]	29,6 [27,0; 31,1]	23,0 [20,6; 24,2]	20,5 [18,6; 21,7]	$p_{K-Y}<0,0001$ $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,023$
ОТ (см), Me [25-й; 75-й перцентили]	97 [89; 107]	82 [73; 87]	71 [69; 80]	$p_{K-Y}<0,0001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,09$
ОТ/ОБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,92 [0,86; 1,03]	0,87 [0,83; 0,92]	0,83 [0,78; 0,85]	$p_{K-Y}=0,0008$ $p_{1-2}=0,19$ $p_{1-3}=0,0002$ $p_{2-3}=0,054$
Менопауза, n (%)	10 (67)	6 (75%)	4 (17%)	$p_{1-2}=0,95$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,01$
Длительность РА (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 11]	12 [5; 24]	3 [1; 9]	$p_{K-Y}=0,08$ $p_{1-2}=0,17$ $p_{1-3}=0,25$ $p_{2-3}=0,038$
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,6 [3,1; 5,1]	4,4 [3,4; 4,9]	4,5 [3,8; 5,5]	$p_{K-Y}=0,46$ $p_{1-2}=0,97$ $p_{1-3}=0,30$ $p_{2-3}=0,34$
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	3,9 [1,1; 31,6]	7,3 [2,1; 11,7]	10,1 [2,0; 48,5]	$p_{K-Y}=0,54$ $p_{1-2}=0,83$ $p_{1-3}=0,41$ $p_{2-3}=0,36$
ГК, n (%)	5 (40)	6 (75)	6 (26)	$p_{1-2}=0,14$ $p_{1-3}=0,91$ $p_{2-3}=0,04$
Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [5; 10]	6,25 [5; 10]	5 [5; 5]	$p_{K-Y}=0,57$ $p_{1-2}=0,93$ $p_{1-3}=0,43$ $p_{2-3}=0,48$
Метотрексат, n (%)	7 (47)	4 (50)	11 (48)	$p_{1-2}=0,78$ $p_{1-3}=0,79$ $p_{2-3}=0,76$
Генно-инженерные биологические препараты, n (%)	4 (27)	4 (50)	2 (9)	$p_{1-2}=0,51$ $p_{1-3}=0,30$ $p_{2-3}=0,04$

Примечание: p_{K-Y} – значение p при сравнении трех групп по методу Краскела – Уоллиса; p_{1-2} – значение p при сравнении «классического» и «скрытого» фенотипов; p_{1-3} – значение p при сравнении групп «классического» фенотипа и «нормального веса»; p_{2-3} – значение p при сравнении групп «скрытого» фенотипа и «нормального веса»; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – объем бедер; РА – ревматоидный артрит; DAS28 – Disease Activity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды

Таблица 4. Характеристика больных системной красной волчанкой с «классическим», «скрытым» фенотипами избыточно-го веса и с «нормальным весом»

Параметры	Фенотип ожирения/избыточного веса		Нормальный вес (n=12)	p
	Классический (n=20)	Скрытый (n=14)		
Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	45 [39; 52]	36 [29; 40]	37 [28; 51]	$p_{K-Y}=0,04$ $p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,14$ $p_{2-3}=0,70$
ИМТ (кг/м ²), Me [25-й; 75-й перцентили]	27,6 [26,7; 30,4]	22,2 [20,4; 23,4]	20,9 [19,3; 23,4]	$p_{K-Y}<0,0001$ $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,43$
ОТ (см), Me [25-й; 75-й перцентили]	95 [92; 99]	80 [70; 83]	77 [73; 83]	$p_{K-Y}<0,0001$ $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,74$
ОТ/ОБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,93 [0,90; 0,99]	0,86 [0,84; 0,91]	0,87 [0,82; 0,91]	$p_{K-Y}=0,013$ $p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}=0,024$ $p_{2-3}=0,94$
Менопауза, n (%)	8 (40)	2 (14)	3 (25)	$p_{1-2}=0,22$ $p_{1-3}=0,63$ $p_{2-3}=0,85$
Длительность СКВ (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [0,8; 10,0]	4,0 [3,0; 8,0]	0,7 [0; 5,0]	$p_{K-Y}=0,06$ $p_{1-2}=0,40$ $p_{1-3}=0,12$ $p_{2-3}=0,015$
SLEDAI-2K (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [1; 7]	5 [2; 8]	8 [5; 8]	$p_{K-Y}=0,052$ $p_{1-2}=0,46$ $p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,13$
ИП SLICC (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]	1 [0; 3]	0 [0; 2]	$p_{K-Y}=0,21$ $p_{1-2}=0,74$ $p_{1-3}=0,16$ $p_{2-3}=0,14$
ГК, n (%)	17 (85)	13 (93)	8(67)	$p_{1-2}=0,87$ $p_{1-3}=0,44$ $p_{2-3}=0,23$
Длительность приема ГК (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [0,9; 11,0]	3,0 [2,0; 8,0]	1,8 [0,7; 8,0]	$p_{K-Y}=0,62$ $p_{1-2}=0,77$ $p_{1-3}=0,44$ $p_{2-3}=0,37$
Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 10]	10 [10; 13,8]	8,75 [5; 10]	$p_{K-Y}=0,29$ $p_{1-2}=0,28$ $p_{1-3}=0,55$ $p_{2-3}=0,21$
Максимальная доза ГК за время болезни в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [22,5; 40]	50 [40; 60]	27,5 [10; 40]	$p_{K-Y}=0,028$ $p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,44$ $p_{2-3}=0,008$
Гидроксихлорохин, n (%)	17 (85)	10 (71)	8 (67)	$p_{1-2}=0,59$ $p_{1-3}=0,44$ $p_{2-3}=0,87$

Параметры	Фенотип ожирения/избыточного веса		Нормальный вес (n=12)	p
	Классический (n=20)	Скрытый (n=14)		
Иммуносупрессанты, n (%)	3 (15)	5 (36)	2 (17)	$p_{1-2}=0,32$ $p_{1-3}=0,71$ $p_{2-3}=0,52$
Генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, белимумаб), n (%)	2 (10)	1 (7)	2 (17)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=0,89$

Примечание: $p_{к-у}$ – значение p при сравнении трех групп по методу Краскела – Уоллиса; p_{1-2} – значение p при сравнении «классического» и «скрытого» фенотипов; p_{1-3} – значение p при сравнении групп «классического» фенотипа и «нормального веса»; p_{2-3} – значение p при сравнении групп «скрытого» фенотипа и «нормального веса»; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – объем бедер; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ГК – глюкокортикоиды

Таблица 5. Метаболические показатели у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой с «классическим» и «скрытым» фенотипами избыточного веса и с «нормальным весом», Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Фенотип избыточного веса		Нормальный вес (n=35)	p (по Краскелу – Уоллису)
	Классический (n=35)	Скрытый (n=22)		
Лептин, нг/мл	39,7 [25,3; 80,8]	24,0 [15,9; 28,8]	5,6 [3,7; 7,4]	$p_{к-у}=0,0005$ $p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,7; 5,4]	4,9 [4,6; 5,2]	4,9 [4,7; 5,3]	$p_{к-у}=0,18$ $p_{1-2}=0,07$ $p_{1-3}=0,46$ $p_{2-3}=0,23$
Инсулин, мкЕд/мл	8,8 [6,6; 15,1]	7,4 [5,2; 11,3]	4,5 [3,4; 6,0]	$p_{к-у}<0,0001$ $p_{1-2}=0,15$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,0005$
НОМА-IR	2,03 [1,44; 3,61]	1,76 [1,16; 2,33]	1,11 [0,69; 1,37]	$p_{к-у}<0,0001$ $p_{1-2}=0,10$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,003$
Общий ХС, ммоль/л	5,1 [4,4; 5,9]	5,5 [4,8; 5,9]	4,3 [3,8; 5,4]	$p_{к-у}=0,0014$ $p_{1-2}=0,67$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,0009$

Примечание: $p_{к-у}$ – значение p при сравнении трех групп по методу Краскела – Уоллиса; p_{1-2} – значение p при сравнении «классического» и «скрытого» фенотипов; p_{1-3} – значение p при сравнении групп «классического» фенотипа и «нормального веса»; p_{2-3} – значение p при сравнении групп «скрытого» фенотипа и «нормального веса»; ХС – холестерин

Частота ИР нарастала от 1 (3%) случая при «нормальном весе» до 4 (18%) при «скрытом» и 10 (29%) при «классическом» фенотипе ($p=0,009$ при сравнении с «нормальным весом»). Продемонстрировано постепенное увеличение доли пациентов, получавших гипотензивные препараты: от 2 (6%) при «нормальном весе» до 10 (45%) при «скрытом» фенотипе ($p=0,0012$ при сравнении с «нормальным весом») и до 23 (66%) при «классическом» фенотипе ($p<0,0001$ при сравнении с «нормальным весом»). Систолическое (120 [115; 140] мм рт. ст.) и диастолическое (80 [70; 85] мм рт. ст.) АД при «классическом» фе-

нотипе оказалось выше, чем при «нормальном весе» (110 [110; 120] мм рт. ст. ($p=0,001$) и 70 [65; 80] мм рт. ст. ($p=0,003$) соответственно).

У 2 пациенток с РА и у 2 с СКВ в анамнезе зарегистрировано по одному эпизоду ССО: у 1 – тяжелая ИБС, по поводу которой потребовалось стентирование коронарных артерий; у 1 – инфаркт миокарда; у 2 – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В трех случаях женщины с ССО имели «классический» избыточный вес, одна больная СКВ с ОНМК – «нормальный вес».

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало, что у женщин до 65 лет с СКВ, несмотря на сходные ИМТ, уровни лептина, инсулина, индекс НОМА-IR выше, а доля пациентов с гиперлептинемией больше, чем при РА. В то же время статистически значимых различий по частоте ИР при РА и СКВ не выявлено.

В зарубежной и отечественной литературе не найдено сведений о сравнении концентрации лептина при РА и СКВ, хотя существуют сообщения как о повышенных, так и о сходных уровнях адипоцитоклина при этих ИВРЗ по сравнению со здоровым контролем [26–29]. В ряде работ частота ИР при РА оказалась больше, чем при СКВ [33, 34], а в других исследованиях она была сопоставима [35, 36]. Выявленные различия могут быть связаны с демографической характеристикой пациентов и методом определения ИР. Особенности нашей когорты были относительно молодой возраст и отсутствие явных нарушений углеводного обмена (СД и гипергликемии натощак).

Известно, что сывороточная концентрация лептина зависит от содержания в организме жировой ткани, в том числе при РА, и потенциально может быть использована для оценки ее количества [37]. Сочетание гиперлептинемии с низким ИМТ может косвенно свидетельствовать о наличии саркопении и саркопенического ожирения.

С другой стороны, увеличение синтеза лептина отражает морфофункциональные изменения в жировой ткани, так как связано с гипертрофией и апоптозом адипоцитов, привлечением иммунных клеток, прежде всего М1-макрофагов, продукцией провоспалительных цитокинов, способствующих развитию ИР и эпителиальной дисфункции [22, 38]. В рамках такой концепции гиперлептинемии следует рассматривать как первый этап в формировании «метаболического нездоровья», приводящего в дальнейшем к различным неблагоприятным исходам. Эту точку зрения подтверждают результаты двух исследований при РА: в одном из них высокий уровень лептина ассоциировался с увеличением риска смерти из-за сердечно-сосудистых причин, причем более сильные корреляции наблюдались у пациентов, не страдающих ожирением [39]; в другом — с риском различных сопутствующих заболеваний, включая дислипидемию, АГ, СД, СН, а также с общей смертностью и смертностью из-за злокачественных новообразований [40].

В настоящей работе предложено использовать определение лептина в сочетании с ИМТ для выделения лиц с различными фенотипами избыточного веса — «классическим», «скрытым» и «здоровым», — отражающими определенный уровень метаболических нарушений. Нормальный вес без гиперлептинемии имели чуть менее половины больных РА и около четверти пациентов с СКВ. Среди всех фенотипов избыточного веса достаточно редким оказался «здоровый», который встречался только при РА у единичных, преимущественно молодых, больных. Метаболические показатели при «здоровом» фенотипе не отличались от таковых у женщин с ИМТ до 25 кг/м² без гиперлептинемии. В целом наиболее часто как при РА, так и при СКВ, диагностировали «классический» фенотип, хотя в подгруппе до 45 лет он уступал первенство «скрытому». Эти два фенотипа по сравнению с больными, которые имели «нормальный вес», характеризовались изменениями биохимических параметров (увеличением концентрации общего холестерина, инсулина, индекса НОМА-IR), хотя и не всегда клинически

значимыми, большей частотой АГ, а «классический» фенотип — еще и нарастанием ИР.

О перенесенных ССО сообщили женщины с «классическим», но не «скрытым» фенотипом, а также одна пациентка с «нормальным весом». В последнем случае в развитии инсульта могли сыграть роль факторы риска, не связанные с ожирением, например, антифосфолипидный синдром, наличие которого было подтверждено у данной больной СКВ. Тот факт, что «скрытый» избыточный вес, в отличие от «классического», не ассоциировался с какими-либо сердечно-сосудистыми событиями, подтверждает, что его можно рассматривать как определенное «окно возможностей» для проведения первичной профилактики.

Обнаружение метаболически неблагоприятных фенотипов зависело от возраста и от применения ГК. Дополнительное значение при СКВ имела низкая активность заболевания. Все это, по-видимому, приводило к избыточному накоплению жировой массы. Больные РА со «скрытым» фенотипом несколько чаще получали ГИБП. Известно, что использование препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α способствует увеличению веса за счет накопления жировой ткани [41, 42]. Следует учитывать также возможность непрямого воздействия ГИБП. Их назначение при РА, как правило, является следствием тяжелого течения заболевания, которое могло стать причиной развития саркопении и снижения ИМТ у прежде тучных пациентов, с другой стороны — послужить основанием для применения ГК. Влияние терапии ИВРЗ на формирование различных фенотипов избыточного веса требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, предложенная стратификация пациентов с ИВРЗ позволяет выделить две подгруппы пациентов — с «классическим» и «скрытым» фенотипами избыточного веса, — которые нуждаются в регулярном контроле липидного профиля, АД, уровня инсулина, а также в проведении профилактики нарушений углеводного обмена и ССО. Основные мероприятия при этом должны быть направлены, в первую очередь, на снижение массы жировой ткани, включая гипокалорийную диету, регулярные длительные аэробные физические упражнения, а при их неэффективности — лекарственную терапию. При «здоровом» фенотипе рекомендовано поддержание веса и профилактика саркопении. Внедрение соответствующих рекомендаций в комплекс лечения пациентов с ИВРЗ будет способствовать сокращению у них распространенности таких ассоциированных с ожирением заболеваний, как СД 2 типа, ИБС и СН, снижению материальных затрат на их лечение и увеличению продолжительности жизни больных.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (регистрационный номер 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: The impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482-487. doi: 10.1136/ard.2010.135871
- Baker JF, Billig E, Michaud K, Ibrahim S, Caplan L, Cannon GW, et al. Weight loss, the obesity paradox, and the risk of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1711-1717. doi: 10.1002/art.39136
- Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3450-3457. doi: 10.1002/art.20612
- Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J, Gil V, Fonseca JE. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A comparative study of Caucasian female patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):470-476.
- Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):261-268. doi: 10.1002/acr.20343
- Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: Feasibility of anthropometry, mini nutritional assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr*. 2009;48(5):315-322. doi: 10.1007/s00394-009-0017-y
- Сорокина АО, Демин НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487-494. [Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AYU. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487-494 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-487-494
- 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;6(9):714-724. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2
- Kim NH, Kim KJ, Choi J, Kim SG. Metabolically unhealthy individuals, either with obesity or not, have a higher risk of critical coronavirus disease 2019 outcomes than metabolically healthy individuals without obesity. *Metabolism*. 2022;128:154894. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154894
- Stefan N. Metabolically healthy and unhealthy normal weight and obesity. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(3):487-493. doi: 10.3803/EnM.2020.301
- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617-1624. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617
- Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО, Баранова ЕИ, Фомин ВВ, Верткин АЛ, и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):7-13. [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, Baranova EI, Fomin VV, Vertkin AL, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):7-13 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13
- Giraud C, Lamberte C, Dutheil F, Pereirac B, Soubrieria M, Tournadre A. The relationship between weight status and metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105059. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.07.008
- Frithioff-Bojsøe C, Lund MAV, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(2):194-202. doi: 10.1111/pedi.12964
- Bungau S, Behl T, Tit DM, Banica F, Bratu OG, Diaconu CC, et al. Interactions between leptin and insulin resistance in patients with prediabetes, with and without NAFLD. *Exp Ther Med*. 2020;20(6):197. doi: 10.3892/etm.2020.9327
- Katsiki N, Mikhaelidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1176-1188. doi: 10.1038/aps.2018.40
- Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):397-404. doi: 10.1007/s13679-016-0231-x
- Farçaş AD, Rusu A, Stoia MA, Vida-Simiti LA. Plasma leptin, but not resistin, TNF- α and adiponectin, is associated with echocardiographic parameters of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2018;103:46-49. doi: 10.1016/j.cyt.2018.01.002
- Csongrádi É, Káplár M, Nagy B Jr, Koch CA, Juhász A, Bajnok L, et al. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: Associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(6):571-580. doi: 10.1016/j.numecd.2017.02.007
- Everson-Rose SA, Barinas-Mitchell EJM, El Khoudary SR, Huang HH, Wang Q, Janssen I, et al. Adipokines and subclinical cardiovascular disease in post-menopausal women: Study of women's health across the nation. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e019173. doi: 10.1161/JAHA.120.019173
- Varma B, Ogunmoroti O, Ndumele CE, Zhao D, Szklo M, Sweeney T, et al. Higher leptin levels are associated with coronary artery calcium progression: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabet Epidemiol Manag*. 2022;6:100047. doi: 10.1016/j.deman.2021.100047
- Raman P, Khanal S. Leptin in atherosclerosis: Focus on macrophages, endothelial and smooth muscle cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5446. doi: 10.3390/ijms22115446
- Bobbert P, Jenke A, Bobbert T, Kühl U, Rauch U, Lassner D, et al. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1265-1275. doi: 10.1093/eurjhf/hfs111
- Puurunen VP, Kiviniemi A, Lepojärvi S, Piira OP, Hedberg P, Junttila J, et al. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Ann Med*. 2017;49(5):448-454. doi: 10.1080/07853890.2017.1301678
- Bickel C, Schnabel RB, Zeller T, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Predictors of leptin concentration and association with cardiovascular risk in patients with coronary artery disease: Results from the AtheroGene study. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):210-218. doi: 10.3109/1354750X.2015.1130745
- Ait Eldjoudi D, Cordero Barreal A, Gonzalez-Rodríguez M, Ruiz-Fernández C, Farrag Y, Farrag M, et al. Leptin in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Player or bystander? *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2859. doi: 10.3390/ijms23052859
- Lee YH, Bae SC. Circulating leptin level in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2016;75(10):1021-1027. doi: 10.1007/s00393-016-0050-1
- Kuo CY, Tsai TY, Huang YC. Insulin resistance and serum levels of adipokines in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2020;29(9):1078-1084. doi: 10.1177/0961203320935185
- Villa N, Badla O, Goit R, Saddik SE, Dawood SN, Rabih AM, et al. Role of leptin in systemic lupus erythematosus: Is it still a mystery? *Cureus*. 2022;14(7):e26751. doi: 10.7759/cureus.26751
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584

31. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
32. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi: 10.1007/BF00280883
33. Quevedo-Abeledo JC, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Armas-Rillo L, Ojeda S, Erausquin C, et al. Higher prevalence and degree of insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis than in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2021;48(3):339-347. doi: 10.3899/jrheum.200435
34. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(3):325-332.
35. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: Differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2105-2112. doi: 10.1002/art.23600
36. Contreras-Haro B, Hernandez-Gonzalez SO, Gonzalez-Lopez L, Espinel-Bermudez MC, Garcia-Benavides L, Perez-Guerrero E, et al. Fasting triglycerides and glucose index: A useful screening test for assessing insulin resistance in patients diagnosed with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:95. doi: 10.1186/s13098-019-0495-x
37. Guimarães MFBR, de Andrade MVM, Machado CJ, Vieira ÉLM, Pinto MRDC, et al. Leptin as an obesity marker in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2018;38(9):1671-1677. doi: 10.1007/s00296-018-4082-5
38. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017;98:51-58. doi: 10.1016/j.cyto.2016.10.011
39. Federico LE, Johnson TM, England BR, Wysham KD, George MD, Sauer B, et al. Circulating adipokines and associations with incident cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(4):768-777. doi: 10.1002/acr.24885
40. Baker JF, England BR, George MD, Wysham K, Johnson T, Kunkel G, et al. Elevations in adipocytokines and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(12):4924-4934. doi: 10.1093/rheumatology/keac191
41. Marouen S, Barnetche T, Combe B, Morel J, Daïen CI. TNF inhibitors increase fat mass in inflammatory rheumatic disease: A systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(2):337-343.
42. Toussiro E. The Interrelations between biological and targeted synthetic agents used in inflammatory joint diseases, and obesity or body composition. *Metabolites.* 2020;10(3):107. doi: 10.3390/metabo10030107

Кондратьева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Панафидина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>