



## PRACA POGLĄDOWA / REVIEW PAPER

Maria Nowak <sup>1</sup>, Marek Grzywa <sup>2</sup>

### Metaboliczna otyłość z prawidłową masą ciała i otyłość z prawidłowymi wskaźnikami metabolicznymi a ryzyko metaboliczno-naczyniowe

### Metabolically obese but normal weight, metabolically healthy obesity phenotypes and metabolic – cardiovascular risk

<sup>1</sup> Kliniczny Oddział Kardiologii z Pododdziałem OZW Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

<sup>2</sup> Poradnia Endokrynologiczna, Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

#### STRESZCZENIE

Otyłość jest czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i nowotworowych. Jest uznany, niezależnym czynnikiem rozwoju miażdżycy naczyń. Ryzyko wystąpienia chorób somatycznych związanych z otyłością zależy nie tylko od stopnia otyłości, ale głównie od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Kluczową rolę w rozwoju insulinooporności, nietolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego oraz chorób układu sercowo-naczyniowego odgrywa trzewna tkanka tłuszczowa. Przeprowadzone badania wskazały, że osoby otyłe nie są grupą jednorodną pod względem profilu metabolicznego, a BMI nie jest uniwersalnym wskaźnikiem otyłości. W latach 80. XX wieku Ruderman wyróżnił tzw. metaboliczną otyłość z prawidłową masą ciała, w której zwiększona ilość tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej brzucha związana jest ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych. Insulinooporność i hiperinsulinemia uznawane są za kluczowe zaburzenia w tej grupie osób. Wraz ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, lipidowej i podwyższonym ciśnieniem tętniczym wskazują na podwyższone ryzyko schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

#### ABSTRACT

The obesity is a risk factor for cardiovascular, cancer and general mortality. It is also an independent risk factor for atherosclerosis. The incidence of obesity-related diseases depends not only on the degree of obesity but mainly on the fat tissue deposition. It is the visceral fat tissue that plays the major role in the development of insulin resistance, impaired glucose tolerance, diabetes, hypertension and cardiovascular diseases. The research showed that the population of obese people is not homogenous in terms of metabolic profile and that a BMI is not the universal obesity indicator.

In the 80s Ruderman distinguished metabolic obesity with normal weight. It is defined as an increased amount of visceral and subcutaneous abdominal fat and is associated with an increased risk of metabolic disorders. Insulin resistance and hyperinsulinemia are considered to be the fundamental disorders in this group. The coexistence of impaired carbohydrate and lipid metabolism and hypertension leads to a high risk of cardiovascular disease.

The fat tissue deposition enabled also to identify the obese patients that are not at risk of insulin resistance, glucose or lipid metabolism disorders and hypertension ("metabolically

**Adres do korespondencji / Mailing address:** Maria Nowak, 35-111 Rzeszów, ul. Krakowska 73, tel 607 333 261, e-mail: nmarys@poczta.onet.pl

Artykuł otrzymano / recived: 15.04.2015 | Zaakceptowano do publikacji / accepted: 7.07.2015

Nowak M, Grzywa M. *Metaboliczna otyłość z prawidłową masą ciała i otyłość z prawidłowymi wskaźnikami metabolicznymi a ryzyko metaboliczno-naczyniowe*. *Prz Med Uniw Rzesz Inst Leków* 2015; 13 (3): 270–278. doi: 10.15584/przmed.2015.3.7

Z kolei w populacji osób otyłych wyróżniono podgrupę osób metabolicznie zdrowych, u których akumulacja tkanki tłuszczowej nie prowadzi do rozwoju insulinooporności, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz nadciśnienia tętniczego. Kilka z przeprowadzonych badań wskazało, że u osób otyłych prawidłowe wskaźniki metaboliczne mogą istotnie zmniejszać ryzyko chorobowe. Jednak w świetle obecnego stanu wiedzy otyłość z prawidłowymi wskaźnikami metabolicznymi nie jest w pełni bezpieczna.

**Słowa kluczowe:** otyłość, zaburzenia metaboliczne, choroby układu sercowo-naczyniowego

## Wstęp

Otyłość jest czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i chorób nowotworowych. Jest od dawna uznawany, niezależnym czynnikiem rozwoju miażdżycy naczyń [1, 2]. Najnowsze wyniki badań epidemiologicznych wskazują na ogólnoswiatowy wzrostowy trend rozwoju otyłości [3]. Według współcześnie obowiązujących poglądów, w klasyfikacji otyłości w oparciu o pomiar wskaźnika BMI (body mass index = masa ciała/kwadrat wysokości wyrażonej w metrach) wyróżnia się: normę – 18,5–24,9 nadwagę – 25,0–29,9 otyłość I<sup>o</sup> – 30,0–34,9 otyłość II<sup>o</sup> – 35,0–39,9 otyłość III<sup>o</sup>  $\geq 40$  [4]. W ocenie otyłości i akumulacji tkanki tłuszczowej brzucha wykorzystuje się także obwód talii (WC) i wskaźnik talia-biodro (WHR). Powyższe wskaźniki korelują z otyłością i masą tłuszczową oraz są czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych [5, 6]. Amerykańskie Stowarzyszenie Klinicznych Endokrynologów definiuje otyłość zawartością masy tłuszczowej: powyżej 25% u mężczyzn i powyżej 35% u kobiet [7]. Celem określenia zawartości masy tłuszczowej w organizmie wykorzystuje się tomografię komputerową – TK, rezonans magnetyczny – MRI, rentgenowską absorpcjometrię podwójnej energii – DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) i bioimpedancję elektryczną (BIA). Zwiększenie masy tkanki tłuszczowej i nasilenie jej aktywności metabolicznej ze wzrostem produkcji adipokin skutkuje: insulinoopornością, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, lipidowej, układu krzepnięcia oraz subklinicznym stanem zapalnym śródbłonna [6, 8, 9]. Zaburzona produkcja cytokin z przewagą czynników prozapalnych nad przeciwzapalnymi uznawana jest powszechnie za zapalne podłoże zaburzeń metabolicznych [9]. Konsekwencją tych zmian jest między innymi globalnie zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2 i schorzeń układu sercowo-naczyniowego u osób otyłych [2, 10].

Ryzyko wystąpienia chorób somatycznych związanych z otyłością nie dotyczy w jednakowym stopniu wszystkich otyłych. Zależy nie tylko od stopnia otyłości, ale głównie od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej [11]. Trzewna tkanka tłuszczowa odgrywa kluczową rolę w rozwoju insulinooporności, nietolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego oraz chorób układu ser-

healthy”). There are some studies that show the reduction of cardiovascular risk among obese patients with normal metabolic parameters. However, the current knowledge does not allow us to regard obesity with normal metabolic parameters as completely safe.

**Key words:** Obesity, metabolic disturbances, cardiovascular disease

## Introduction

Obesity is a risk factor for overall mortality, deaths caused by cardiovascular diseases and cancer. It has long been recognized as independent factor for developing atherosclerosis [1, 2]. Recent epidemiological studies indicate a global upward trend in the development of obesity [3]. According to contemporary views, the classification of obesity based on BMI measurement (body mass index = weight / height squared in meters) distinguishes: normal weight – 18.5–24.9, overweight 25.0–29.9, obesity I<sup>o</sup> – 30.0–34.9, obesity II<sup>o</sup> – 35.0–39.9, obesity III<sup>o</sup>  $\geq 40$  [4]. The waist circumference (WC) and waist-hip ratio (WHR) are also used to assess obesity and the accumulation of abdominal adipose tissue. These ratios correlate with obesity, fat mass and the risk factors for cardiovascular events [5, 6]. The American Association of Clinical Endocrinologists defines obesity as fat mass content above 25% in men and 35% in women [7]. In order to determine the content of fat mass in the body CT, MRI and DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) and Bioimpedance analysis (BIA) are used. Increased fat mass and the increase in its metabolic activity with the increase in adipokines production results in: insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism disorders, coagulation abnormalities and subclinical endothelial inflammation [6, 8, 9]. Abnormal production of cytokines with a dominance of the inflammatory agents is generally recognized as inflammatory cause of metabolic disorders [9]. The consequence of these changes is globally increased risk of type 2 diabetes and cardiovascular diseases in the obese subjects [2, 10].

The risk of somatic diseases associated with obesity does not apply equally to all the obese. It depends not only on the degree of obesity, but mainly on the distribution of body fat [11]. Visceral adipose tissue plays a key role in the development of insulin resistance, glucose intolerance, type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disorders [10, 12]. Abdominal obesity is associated with increased risk of metabolic disorders and coronary heart disease [11]. It is a strong and independent predictor of myocardial infarction (OR = 2.52, 95% CL 2.31- 2.74) [2]. The studies showed that obese people are not a homo-

cowo-naczyniowego [10, 12]. Otyłość brzuszna związana jest ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych i choroby niedokrwiennej serca [11]. Jest silnym, niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym zawału mięśnia sercowego (OR= 2,52; 95% CL 2,31- 2,74) [2]. Przeprowadzone badania wykazały, że osoby otyłe pod względem profilu metabolicznego nie są grupą jednorodną. Tłumaczą to różnice etiologiczne otyłości i nie do końca poznany związek pomiędzy masą ciała a zaburzeniami metabolicznymi. W ocenie współistniejących zaburzeń brana jest pod uwagę topografia tkanki tłuszczowej, jej aktywność prozapalna i współistniejące z otyłością zaburzenia hormonalne.

Lata obserwacji klinicznych i postęp badań biochemicznych wskazały, że otyłość nie jest jednostką homogeną, a BMI nie jest jej uniwersalnym wskaźnikiem. Już w latach 80. XX wieku Ruderman wyróżnił tzw. metaboliczną otyłość z prawidłową masą ciała (metabolically obese normal weight – MONW) [13, 14, 15]. Na drugim biegunie znalazła się populacja osób otyłych, ale metabolicznie zdrowych (metabolically healthy obese – MHO), które pierwszy opisał Sims [16]. Celem obecnego opracowania jest charakterystyka obu podtypów otyłości ze szczególnym uwzględnieniem ich ryzyka klinicznego. Jest to istotne w aspekcie określenia czy osoby z prawidłową masą ciała są rzeczywiście nieotyłe morfologicznie, a zatem niezagrażone metabolicznie (wykluczenie MONW), bądź czy osoby otyłe z prawidłowymi wskaźnikami metabolicznymi (MHO) są istotnie pozbawione ryzyka chorobowego.

### **Metaboliczna otyłość z prawidłową masą ciała**

Szczególnym wariantem otyłości jest wyróżniona w latach 80. XX wieku przez Rudermana tzw. otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała (MONW), która jest także uważana za stan związany z nagromadzeniem niektórych czynników ryzyka choroby wieńcowej (coronary artery disease – CAD) [13, 14, 15]. W grupie tej występuje zwiększona ilość tkanki tłuszczowej trzewnej oraz podskórnej okolic brzucha, która nasila ryzyko zaburzeń metabolicznych [17]. U osób z MONW obserwowano wyższe: BMI, obwód talii i bioder, procentową zawartość masy tłuszczowej oraz niższy odsetek beztłuszczowej masy ciała, czego potwierdzeniem jest wynik badania własnego [18, 19, 20]. Osoby z MONW identyfikowane zwiększoną zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej miały wyższe stężenie insuliny na czczo i wyższy wskaźnik HOMA-IR oraz obniżoną wrażliwość na insulinę w porównaniu do tych, u których ilość tkanki tłuszczowej trzewnej była mniejsza [17]. Insulinooporność i hiperinsulinemia uznawane są za kluczowe zaburzenia w MONW [18, 21]. W materiale własnym mężczyźni z MONW mieli istotnie wyższe stężenie insuliny wobec grupy kontrolnej [20]. Ponadto u osób z otyłością metaboliczną obserwowano podwyższoną glikemię na

geneous group in terms of metabolic profile. It can be explained by etiological differences of obesity and not fully understood relationship between the body weight and metabolic disorders. Topography of adipose tissue, its pro-inflammatory activity and hormonal disorders concomitant with obesity must be taken into account to assess comorbidities.

Years of clinical observations and progress in biochemical studies indicated that obesity is not a homogeneous entity and BMI is not the universal indicator. Ruderman distinguished metabolic obesity with normal body mass (metabolically obese normal weight – MONW) already in the 80s [13,14,15]. The other extreme was obese population but metabolically healthy (metabolically healthy obese – MHO) first described by Sims [16]. The aim of the present study is a characteristic of both subtypes of obesity, with particular reference to their clinical risk. This is important in terms of determining whether people with normal weight are actually morphologically non-obese and therefore not at risk metabolically (excluding MONW), or whether obese people with normal metabolic indicators (MHO) are really without the risk of a disease.

### **Metabolic obesity with normal weight**

A particular variant of obesity so called MONW, described in the 80s by Ruderman, is also considered a condition associated with the accumulation of certain risk factors for coronary artery disease (CAD) [13, 14, 15]. In this group, there is an increased amount of visceral and subcutaneous fat in abdominal area, which increases the risk of metabolic disorders [17]. MONW people have higher BMI, waist and hip circumference and a lower proportion of fat free body mass which is confirmed by the author's test results [18,19,20]. People with MONW who had increased visceral fat had higher fasting insulin levels and higher HOMA-IR indicator and decreased insulin sensitivity compared to those with less amount of visceral fat [17]. Insulin resistance and hyperinsulinemia are considered key abnormalities in MONW [18, 21]. In the authors' own material, MONW men had significantly higher levels of insulin in comparison to the control group [20]. Moreover, elevated fasting glucose, abnormal glucose tolerance, lipid disorders and high blood pressure were observed in the patients with metabolic obesity [21, 22, 23]. It was also demonstrated that MONW was characterized with low physical activity predisposing to obesity, insulin resistance and the development of lipid disorders [18]. Unfortunately, lack of uniform MONW diagnostic criteria causes results of epidemiological studies demonstrate differences in the frequency of its incidence, depending on the methods of diagnosis and the study population. The incidence of MONW in the Polish study by Bednarek-Tupikowska in the population of people aged 20–40 was 23.65%: in women 21.4% and among

czczo, nieprawidłowy test tolerancji glukozy, zaburzenia lipidowe i podwyższone ciśnienie tętnicze [21, 22, 23]. Wykazano również, że MONW cechowała mała aktywność fizyczna predysponująca do otyłości, insulinooporności oraz rozwoju zaburzeń lipidowych [18]. Niestety, brak jednolitych kryteriów diagnostycznych MONW powoduje, iż wyniki badań epidemiologicznych wykazują różnice w częstości jej występowania w zależności od stosowanych metod diagnostycznych i badanej populacji. W polskim badaniu Bednarek-Tupikowskiej częstość MONW w populacji osób w wieku 20–40 lat wyniosła 23,65%: w grupie kobiet 21,4% i w grupie mężczyzn 29,58%. Stosowanym kryterium była ocena insulinooporności przy użyciu wskaźnika HOMA-IR >1,69 [24]. W badaniu Dvoraka MONW występowała u 18% [21], Goodpastera 14%–22% [25], Molero-Conejo – 56% [19]. W MONW obserwowano różne rodzaje zaburzeń lipidowych, a przeprowadzone badania mimo pewnych różnic jednak wskazały na występowanie miażdżycowego profilu lipidowego u części chorych [18, 19, 21]. Bednarek-Tupikowska definiująca MONW wskaźnikiem HOMAIR >1,69 nie wykazała istotnych różnic w stężeniach triglicerydów, cholesterolu całkowitego, LDL i HDL u mężczyzn [24]. Wstępne doniesienia Rudermana o występowaniu nadciśnienia tętniczego u osób z MONW zostały potwierdzone przez kilku badaczy [16, 29]. Są jednak także badania, w których nie obserwowano różnic pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego u MONW w porównaniu z grupą kontrolną [17, 19]. Rozbieżne wyniki badań o występowaniu nadciśnienia tętniczego w MONW można tłumaczyć niejednolitymi populacjami MONW, które wyłoniono, posługując się różnymi definicjami. Przy zastosowaniu wskaźnika HOMA IR > 1,69 jako kryterium diagnostycznego MONW nie stwierdzono różnic w wysokości ciśnienia tętniczego [18, 24].

Jak wiadomo, tkanka tłuszczowa trzewna jest głównym źródłem cytokin prozapalnych. Efektem ich działania jest nasilenie procesów zapalnych i zakrzepowych, które przyczyniają się do uszkodzenia śródbłonna naczyń. Potwierdzeniem subklinicznego stanu zapalnego w grupie osób z MONW były badania stężeń cytokin prozapalnych u kobiet, które wykazały wyższe stężenia interleukin 1 alfa, 1 beta, interleukiny 6, TNF alfa oraz leptyny [26].

Kluczowym problemem metabolicznym w MONW jest podatność na występowanie cukrzycy typu 2. W badaniu oceniającym występowanie cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych u osób z BMI <25,0 kg/m<sup>2</sup> względne ryzyko wystąpienia cukrzycy w MONW w okresie 7 lat obserwacji było wobec pozostałych nieotyłych 4–5 razy wyższe, co potwierdza hipotezę, iż MONW predysponuje do wystąpienia cukrzycy typu 2 [27]. Względne ryzyko sercowo-naczyniowe było 2–3-krotnie wyższe w grupie MONW. Względne ryzyko wystąpienia cukrzycy,

men 29,58%. The criterion applied was to the assessment of insulin resistance using HOMA-IR > 1.69 [24]. MONW occurred in 18% in the study by Dvorak [21], 14%–22% in Goodpaster [25], 56% in Molero-Conejo [19]. Different types of lipid disorders were observed in MONW and despite some differences in the studies, they indicated the presence of atherosclerotic lipid profile in some patients [18, 19, 21]. Bednarek-Tupikowska who defined MONW with HOMAIR indicator > 1.69 proved no significant differences in the concentrations of triglycerides, total cholesterol, LDL and HDL in men [24]. Preliminary reports by Ruderman about the occurrence of hypertension in people with MONW were confirmed by several investigators [16, 29]. However, there are also studies where no difference in the blood pressure values was observed in MONW and the control group [17, 19]. Divergent results of research on the occurrence of hypertension in MONW can be explained with heterogeneous MONW populations that were selected using different definitions. The use of HOMA IR > 1.69 as MONW diagnostic criterion showed there were no differences in blood pressure [18, 24].

It is known that visceral adipose tissue is a major source of pro-inflammatory cytokines. Their effect is to enhance inflammatory and thrombotic processes that contribute to the damage to vascular endothelium. The confirmation of subclinical inflammation in patients with MONW were the studies of the concentrations of pro-inflammatory cytokines in women, which showed higher concentrations of interleukin-1 alpha, 1 beta, interleukin-6, TNF-alpha and leptin [26].

A key metabolic problem in MONW was susceptibility to diabetes mellitus type 2. In the study of diabetes mellitus and cardiovascular disease in the individuals with BMI <25.0 kg/m<sup>2</sup>, the relative risk of developing diabetes in MONW during seven year follow up was 4–5 times higher in comparison to other non-obese. It supports the hypothesis that MONW predisposes to type 2 diabetes [27]. The relative cardiovascular risk was 2–3-fold higher in the MONW group. The relative risk of developing diabetes which is 4–5 fold higher in the patients with MONW also indicated susceptibility to the cardiovascular system complications.

The above mentioned metabolic abnormalities present in MONW are recognized as risk factors for atherosclerosis, and therefore increased risk of cardiovascular diseases was hypothesized in this population [28]. The cumulative risk of cardiovascular events amounted to 21.3% in MONW people during 11 years of observation and was significantly higher when compared to the obese, overweight, metabolically healthy obese (MHO) and the control group, respectively: 13.9% 13.8%, 8.1% and 4.8% [27]. Romero-Corral found a higher incidence of the cardiovascular diseases and 2.2-fold increase in the risk of cardiac mortality in the group of MONW women (HR = 2.2; 95% CI 1,03-4,67) [28].

4–5-krotnie wyższe u osób z MONW wskazuje także na podatność na powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Wskazane powyżej zaburzenia metaboliczne obecne w MONW są uznanymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy, dlatego też wysunięto hipotezę o podwyższonym ryzyku schorzeń układu sercowo-naczyniowego w tej grupie osób [28]. U osób z MONW w czasie 11 lat obserwacji skumulowane ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych wyniosło 21,3% i było znacząco wyższe w porównaniu z grupą osób otyłych, osób z nadwagą, otyłych metabolicznie zdrowych (MHO) i grupą kontrolną odpowiednio 13,9%, 13,8%, 8,1% i 4,8% [27]. Romero-Corral stwierdził większą częstość schorzeń układu sercowo-naczyniowego i 2,2-krotny wzrost ryzyka zgonu sercowego w grupie kobiet z MONW (HR= 2,2; 95% CI 1,03-4,67) [28].

Badania Arnlova wykazały w czasie 30 lat obserwacji istotny wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (HR= 1.63, 95% CI 1.11-2.37) u mężczyzn z prawidłową masą ciała i zespołem metabolicznym (ZM) lub insulinoopornością [29]. W badaniu własnym MONW występował u 43% mężczyzn z CAD i miażdżycą naczyń wieńcowych i u 20% mężczyzn, u których stwierdzono prawidłowe naczynia w badaniu koronarograficznym. Wynik badania był tylko zbliżony do poziomu istotności statystycznej  $p=0,0541$ , ale jej nie uzyskał, co mogło wynikać z małej liczebności grupy badanej ( $n = 60$ ) [20]. Osoby z MONW odnoszą korzyści ze zmiany stylu życia, na co wskazało badanie Conusa i wsp., w którym 3 miesięczna dieta redukcyjna u kobiet z MONW normalizowała zaburzenia metaboliczne i zmniejszała depozyt tłuszczu trzewnego [18].

### Otyłość z prawidłowymi wskaźnikami metabolicznymi

Sims, który w 2001 jako jeden z pierwszych zidentyfikował otyłość z prawidłowymi wskaźnikami metabolicznymi, jako czynniki determinujące jej występowanie wskazywał na otyłość trzewną i insulinooporność [16]. Osoby otyłe metabolicznie zdrowe (MHO metabolically healthy obese) są podgrupą osób otyłych, u których akumulacja tkanki tłuszczowej nie prowadzi do rozwoju insulinooporności, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz nadciśnienia tętniczego [22]. W MHO obserwowano niższe wartości wskaźników stanu zapalnego: CRP, TNF alfa, IL 6, PAI-1, mniejszą liczbę leukocytów, a także wyższe stężenie adiponektyny i adipokin przeciwzapalnych w porównaniu do otyłych z zaburzonym profilem metabolicznym [30]. Jednak definicje MHO nie są jednorodne. Wcześniej wskazywały na otyłych, u których występowała prawidłowa lub wysoka insulino-wrażliwość i kardioprotekcyjny profil metaboliczny [22]. Inne, definiowały MHO brakiem składowych ZM [31, 32]. Jeszcze inne, w definicji ujmowały insulino-

The studies by Arnlova showed significant increase in the risk of cardiovascular events (HR = 1.63, 95% CI 1.11-2.37) over 30 years of follow up in men with normal body weight and metabolic syndrome (MS) or insulin resistance [29]. In the present study, MONW occurred in 43% of men with CAD and coronary atherosclerosis and in 20% of men diagnosed with the normal vascular system in a coronarography. The test result was only close to the level of statistical significance  $p = 0.0541$  but it did not reach that level what could be due to a small sample size ( $n = 60$ ) [20]. MONW people benefit from changing the lifestyle which was proved in the study by Conus et al., in which 3 month reduction diet in MONW women normalized metabolic disorders and decreased visceral fat deposit [18].

### Obesity with normal metabolic indicators

Sims was one of the first who in 2001 identified obesity with normal metabolic indicators, as factors determining its occurrence pointed to visceral obesity and insulin resistance [16]. The metabolically healthy obese (MHO) are a subgroup of obese people in whom fat accumulation does not lead to the development of insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism disorders and hypertension [22].

Lower rates of inflammation were observed in MHO: CRP, TNF alpha, IL 6, PAI-1, reduced number of leukocytes as well as higher levels of adiponectin and anti-inflammatory adipokines compared to the obese with impaired metabolic profile [30]. However, MHO definitions are not uniform. The first one, described MHO as the obese with normal or high insulin sensitivity and cardio-protective metabolic profile [22]. The second, defined MHO as lack of metabolic syndrome components [31, 32]. Still others stressed insulin sensitivity and indicators of inflammation (CRP, white blood cell count) in the definition [30]. Clinical and metabolic characteristics of MHO was undertaken recently by the Healthy Obese Project which covered 163 000 obese. In this study, MHO was defined as the lack of metabolic syndrome according to NCEP ATP III criteria [32].

The prevalence of MHO in obese population depending on the definition is estimated at around 10-25% [22, 33]. Wildman et al. in NHANES study 1999-2004 indicated that MHO is present in 31.7% of the obese over 20 years of age [31]. If the definition criterion was a metabolic syndrome NCEP ATP III MHO, the incidence was 44%, if HOMA-IR <2.5, then the frequency of MHO was two-fold lower at 20% [31]. In the cited study of the Healthy Obese Project that defined MHO as lack of metabolic syndrome components according to the criteria of the NCEP ATP III and covered 11 465 men and 16 612 women, the incidence of MHO in the European population was 12% but with significant differences between regions, e.g. 19% in the Italian population, 13.5% in German population

wrażliwość i wskaźniki stanu zapalnego (stężenie CRP, liczba leukocytów) [30]. W ostatnich latach kliniczną oraz metaboliczną charakterystykę MHO podjęto w ramach Healthy Obese Project, który objął 163 000 osób otyłych. W badaniu tym MHO zdefiniowano brakiem ZM wg kryteriów NCEP ATP III [32].

W zależności od definicji częstość MHO w populacji otyłych szacuje się na ok 10–25% [22, 33]. Wildman i wsp. w badaniu NHANES 1999–2004 wskazali, iż MHO występuje u 31,7% otyłych powyżej 20 roku życia [31]. Jeśli kryterium definiującym był ZM NCEP ATP III, to częstość MHO wynosiła 44%, gdy HOMA-IR < 2,5, to częstość występowania MHO była ponaddwukrotnie niższa i wynosiła 20% [31]. W cytowanym badaniu Healthy Obese Project, które definiowało MHO brakiem składowych ZM wg kryteriów NCEP ATP III i objęło 11 465 mężczyzn i 16 612 kobiet częstość MHO w populacji europejskiej wynosiła 12%, ale z występowaniem istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi regionami, np. w populacji włoskiej 19%, a w populacji niemieckiej 13,5% [31]. W badaniu tym wykazano także, że częstość MHO zmniejsza się wraz z wiekiem u obu płci i niezależne od regionu geograficznego.

U osób z MHO w porównaniu do otyłych z zaburzonym profilem metabolicznym obserwowano wzmożoną adipogenezę podskórnej tkanki tłuszczowej. Pomimo porównywalnych BMI i procentowej zawartości tłuszczu osoby z MHO mają mniej trzewnej tkanki tłuszczowej i mniejsze trzewne adipocyty, a także mniejszą ilość tłuszczu wątrobowego, który wg niektórych autorów przyczynia się do rozwoju zaburzeń metabolicznych niezależnie od zawartości tłuszczu całkowitego i trzewnej tkanki tłuszczowej [22, 34]. Ponadto osoby z MHO cechowała większa aktywność fizyczna w porównaniu do pozostałych otyłych [22, 34]. Powyższe czynniki mogą być potencjalnie odpowiedzialne za korzystny profil metaboliczny w MHO. Ponadto rozważa się lepszą możliwość wykorzystania nadmiaru kalorii w MHO i odkładania ich w tkance podskórnej oraz prawidłową sekrecję adipokin.

Wyniki badań prospektywnych oceniających ryzyko kardiometaboliczne i śmiertelność u MHO przyniosły sprzeczne rezultaty, co wynikało z braku standardów określających zdrowie metaboliczne, definiowanie ZM różnymi kryteriami oraz stosowanie rozmaitych metod oceny insulinowrażliwości z różnymi punktami odcięcia dla HOMA IR [27, 35].

Otyłość wiąże się ze wzrostem śmiertelności ogólnej [1, 2], ale konsekwencje wieloletniego wpływu otyłości u osób z MHO nie są jednoznaczne. Kilka badań epidemiologicznych wykazało mniejsze ryzyko schorzeń układu sercowo-naczyniowego (cardiovascular disease – CVD) w MHO w porównaniu do osób nieotyłych oraz otyłych z zaburzonym profilem metabolicznym [36, 37, 38]. W badaniu Hamera u osób z MHO obserwowano zmniejszenie śmiertelności całkowitej (HR 1.72, 95% CI

[31]. The study also showed that the incidence of MHO decreases with age in both sexes and did not correlate with geographic region.

Enhanced adipogenesis of subcutaneous fat was observed in MHO patients compared to the obese with impaired metabolic profile. Despite comparable BMI and percentage of body fat, MHO patients have less visceral fat and less visceral adipocytes as well as smaller amount of fat in the liver, which according to some authors contributes to the development of metabolic disorders regardless of total fat and visceral fat [22, 34]. In addition, people with MHO are characterized by greater physical activity compared to other obese [22, 34]. These factors could be potentially responsible for the beneficial metabolic profile in MHO. Also the possibility of a better use of excess calories in MHO and depositing them in the subcutaneous tissue and the normal secretion of adipokines are hypothesized.

The results of prospective studies evaluating the cardio-metabolic risk and mortality in MHO produced conflicting results which resulted from lack of standards for metabolic health, different criteria to define metabolic syndrome and the use a variety of methods to assess insulin sensitivity with different cut-off points for HOMA IR [27,35].

Obesity is associated with the increase in the overall mortality [1, 2] but the long-term consequences of the impact of obesity in people with MHO are inconclusive. Several epidemiological studies have shown a lower risk of cardiovascular disease (CVD) in MHO compared to the non-obese and the obese with disturbed metabolic profile [36,37,38]. Hamer in his study observed decrease in total mortality in the MHO patients (HR 1.72, 95% CI 1.23-2.41) compared to the obese with impaired metabolic profile [39]. Other studies have produced conflicting results. Arnlov et al. in 30 year follow-up study of a male population observed increased mortality and CVD risk in obese men without diagnosed metabolic syndrome ATP III in comparison to normal weight men (HR = 1.95; 95% CI 1.14 -3.34) [29]. Moreover, Kuk et al in the NHANES III study pointed to a similar mortality risk in MHO and the obese subjects with impaired metabolic profile during eight year follow-up compared to those with normal weight and normal metabolic profile [40]. The Whitehall II MHO cohort study with 17-year follow-up showed an increase in total mortality and increased risk of CVD and DMT2 compared to metabolically healthy people with normal weight [41]. There was no difference in the CVD risk in MHO and obese subjects with impaired metabolic profile. Lower risk of DMT2 was observed in MHO which may indicate that obesity has greater influence than that metabolic status on the risk of CVD [41]. Kramer's meta-analysis, which included 8 studies involving 61 386 people pointed to a similar risk of morbidity and cardiovascular events in the obese group regardless

1.23–2.41) w porównaniu do otyłych z zaburzonym profilem metabolicznym [39]. Inne badania przyniosły różne wyniki. Arnlov i wsp. w okresie 30 lat obserwacji populacji mężczyzn obserwowali wzrost śmiertelności i ryzyka CVD u otyłych mężczyzn bez rozpoznania ZM ATP III wobec mężczyzn normową (HR=1,95; 95%CI 1,14–3,34) [29]. Ponadto w badaniu NHANES III Kuk i wsp. wskazali na podobne ryzyko zgonu w MHO i u otyłych z zaburzonym profilem metabolicznym w czasie 8 lat obserwacji w porównaniu do osób z normową i prawidłowym profilem metabolicznym [40]. W badaniu Whitehall II cohort study w okresie 17 lat obserwacji w MHO obserwowano wzrost śmiertelności całkowitej oraz zwiększone ryzyko CVD i DMT2 w porównaniu do osób metabolicznie zdrowych z prawidłową masą ciała [41]. Nie było różnic w ryzyku CVD w MHO i u otyłych z zaburzonym profilem metabolicznym. W MHO obserwowano natomiast mniejsze ryzyko DMT2, co może wskazywać, że otyłość przewyższa wpływ statusu metabolicznego na ryzyko CVD [41]. Metaanaliza Kramera, która objęła 8 badań, w których uczestniczyło 61 386 osób wskazała na podobne ryzyko zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych w grupie osób otyłych, niezależnie od profilu metabolicznego, wobec osób zdrowych metabolicznie z normową [42]. Osoby z MHO mają także zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności krążenia, co może być skutkiem otyłości, a nie współistniejących z nią zaburzeń metabolicznych [43]. Badanie Chang i wsp., które objęło 14 828 osób metabolicznie zdrowych poddanych tomograficznej ocenie naczyń wieńcowych i CAC (coronary calcium score) wykazało, że osoby z MHO mają istotnie więcej zmian miażdżycowych w porównaniu do nieotyłych z prawidłową masą ciała [HR= 2,26 95% CI 1,48–343] [44].

Osoby z MHO w porównaniu do osób otyłych z zaburzonym profilem metabolicznym nie odnoszą korzyści ze zmiany stylu życia, interwencji farmakologicznych i bariatrycznych [45, 46]. Za potencjalne przyczyny tego uznaje się mniejszą ilość trzewnej tkanki tłuszczowej i wczesny rozwój otyłości, co poprzez uruchomienie mechanizmów adaptacyjnych może zapobiegać rozwojowi insulinooporności [34]. Prawidłowy profil metaboliczny oraz zwiększona aktywność ruchowa w MHO mogą być czynnikami zmniejszającymi ryzyko cukrzycy typu 2 wobec grupy otyłych z zaburzonym profilem metabolicznym.

## Wnioski

1. MONW dotyczące formalnie osób z normową jest w istocie wariantem otyłości narządowej (brzuszej) niosącym ze sobą u części pacjentów ryzyko cukrzycy typu 2 i powikłań naczyniowych.
2. MHO w świetle obecnego stanu wiedzy jest wariantem otyłości, jednak nie w pełni bezpiecznym wbrew swojej nazwie.

of the metabolic profile in comparison to metabolically healthy people with normal weight [42]. MHO people also have an increased risk of developing heart failure, which can be a consequence of obesity rather than coexisting metabolic disorders [43]. Research by Chang et al., which covered 14 828 metabolically healthy people who were subjected to CT scan of the coronary arteries and underwent the coronary calcium score (CAC), showed that people with MHO have significantly more atherosclerotic lesions compared to non-obese normal weight subjects [HR = 2.26 95% CI 1.48–343] [44].

MHO people compared to obese people with impaired metabolic profile did not benefit from lifestyle changes and pharmacological and bariatric interventions [45, 46]. A smaller amount of visceral fat and early development of obesity is considered a potential cause, which may prevent the development of insulin resistance by activating the adaptive mechanisms [34]. Normal metabolic profile and increased physical activity in MHO may be factors reducing the risk of type 2 diabetes in the group of obese with disturbed metabolic profile.

## Conclusions

1. MONW which formally concerns people with normal weight is in fact a variant of visceral obesity (abdominal) connected with the risk of type 2 diabetes and vascular complications in some patients.
2. MHO in light of the current state of knowledge is a variant of obesity, however, not fully safe which contradicts its name.

**Bibliografia / Bibliography**

1. Després JP. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J* 2006;8:4-12.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S i wsp. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case control study. *Lancet* 2005;366:1640-1649.
3. World Health Statistics 2012. <http://www.who.int/gho/publications/world-health-statistics/2012> (10.03.2014).
4. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894) 2000;9.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S i wsp. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case control study. *Lancet* 2005;366:1640-1649.
6. Hamdy O. The role of adipose tissue as an endocrine gland. *Curr Diab* 2005; 5:317-319.
7. Dickey RA, Bartuska DG, Bray GW i wsp. AACE/ACE Position Statement on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Obesity (1998 Revision). *Endocr Pract* 1998; 5:300.
8. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.
9. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat : what starts the fire ? *J Clin Invest* 2006;116: 33-36.
10. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444:875-880.
11. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB i wsp. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention, NAASO, The Obesity Society, The American Society for Nutrition and the American Diabetes Association. *Obesity* 2007;15:1061-1067.
12. Liu J, Fox CS, Hickson DA i wsp. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factor: The Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5419-5426.
13. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The Metabolically obese normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:1617-1621.
14. Ruderman NB, Berchtold P, Schneider S. Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations. *Int J Obes* 1982;6:151-157.
15. Ruderman NB, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual-revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
16. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy. *Metabolism* 2001;50:1499-1504.
17. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H i wsp. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003;26:2341-2344.
18. Conus F, Allison DB, Raabasa-Lhoret R i wsp. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5013-5020.
19. Molero-Conejo E, Morales LM, Fernandez V i wsp. Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. *Arch. Latinoam. Nutr.* 2003;53:39-46.
20. Nowak M: Profil metaboliczny, skład masy ciała i wskaźniki stanu zapalnego u mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową i normową. Praca doktorska. Biblioteka UM Lublin 2014 .
21. Dvorak RV, De Nino WF, Ades PA, Pohlman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 1999;48:2210-2214.
22. Blüher M. The distinction of metabolically healthy from unhealthy obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:38-43.
23. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H i wsp. Plasma levels of adiponectin are associated with insulin resistance and serum levels triglyceride in Japanese metabolically obese, normal weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003;26:2964-2966.
24. Bednarek-Tupikowska G, Stachowska B, Miazgowski T. Evaluation of the prevalence of metabolic obesity and normal weight among the Polish population. *Endokrynol Pol* 2012;63:447-455.
25. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H i wsp. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care* 2003;26:372-379.
26. De Lorenzo A, Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight syndrome: early inflammation? *Am J Clin Nutr* 2007; 85:40-5.
27. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS i wsp. Body mass index metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2906-2912.
28. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J i wsp. Normal Weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur. Heart J* 2010;31:737-746.
29. Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010;121:230-236.
30. Philips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults. *JCEM* 2013;98(10):1610-1619.
31. Wildman RP, Munter P, Reynolds K i wsp. 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;168:1617-1624.
32. Vliet-Ostapchouk JV, Nuotino ML, Slagter SN i wsp. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically



- healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;14:9.
33. Karelis AD: To be obese – does it matter if you are metabolically healthy? *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:699-700.
  34. Stefan N, Haring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanism, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:152-162.
  35. Marini MA, Succuro E, Frontoni S i wsp. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy non-obese women and insulin – resistant women. *Diabetes Care* 2007;30:1609-1616.
  36. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care* 2006;29:404–409.
  37. St-Pierre AC, Cantin B, Mauriège P i wsp. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ* 2005;172:1301–1305.
  38. Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn AP, Muntner P, Khan U, Wildman RP. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity* 2012; 20:651–629.
  39. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2482-2488.
  40. Kuk JL, Arden CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all –cause mortality? *Diabetes Care* 2009; 32:2297-2299.
  41. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A i wsp. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J* 2015;36(9):551-559.
  42. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy over weight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(3):758-769.
  43. Morkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE, Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals : HUNT (Nord-Trøndelag Health Study). *JACC* 2014;63:1071-1078.
  44. Chang Y, Kim BK, Yun KE i wsp. Metabolically-Healthy Obesity and coronary artery calcification. *JAAC* 2014;63:2679-2686.
  45. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia* 2008;51:1752-1754.
  46. Arsenault BJ, Cote M, Cartier A i wsp. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis* 2009;207:530-533.