

Grażyna Bednarek-Tupikowska¹, Magdalena Matczak-Giemza², Eliza Kubicka¹,
Barbara Krzyżanowska-Świniarska³

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

³Katedra Endokrynologii, Chorób Metabolicznych, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych i Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Metaboliczna otyłość u osób z prawidłową masą ciała

The metabolically obese normal weight individuals

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2007, tom 3, nr 3, s. 55–61

STRESZCZENIE

Ponad 20 lat temu stwierdzono, że niektóre osoby nieotyłe mają zaburzenia metaboliczne, takie jakie występują u ludzi z otyłością brzuszną. Określono ich jako metabolicznie otyłych z prawidłową masą ciała (MONW, *metabolically obese normal-weight*). Dotychczas nie poznano dokładnie przyczyn tego zjawiska, nie powstała ostateczna definicja, a także nie określono ostatecznie kryteriów diagnostycznych tego zaburzenia. Stwierdzono, że u osób z MONW w okolicy brzucha gromadzi się zwiększona ilość tkanki tłuszczowej i z tym wiąże się zmniejszona wrażliwość tkanek na insulinę, hiperinsulinemia, aterogenny profil lipidowy i częściej wyższe ciśnienie tętnicze. W konsekwencji osoby te mają prawdopodobnie zwiększone ryzyko zachorowania na choroby serca i naczyń oraz cukrzycę typu 2. Zastosowanie właściwej diety i zwiększenie aktywności fizycznej prowadzą do poprawy profilu metabolicznego. Niektórzy proponują włączenie leczenia fibratami. Wczesna identyfikacja osób obciążonych tym zespołem pozwoli na podjęcie działań prewencyjnych i ewentualnie wczesne włączenie odpowiedniej terapii.

Słowa kluczowe: metaboliczna otyłość z prawidłową masą ciała, zespół metaboliczny u osób nieotyłych, tkanka tłuszczowa brzuszna, insulinooporność

ABSTRACT

More than 20 years ago, it has been shown that some non-obese persons have metabolic disorders which normally occur among people with visceral obesity. It has been identified as Metabolically Obese Normal-Weight (MONW). The cause of this phenomenon has not been elucidated till now, and there was not created a satisfactory definition of MONW or strictly defined diagnostic criteria of this disorder.

Among patients with MONW, the increased amount of adipose tissue is collected in abdominal part. It is associated with lower sensibility of tissues to insulin, hyperinsulinemia, atherogenic lipid profile and higher arterial blood pressure. MONW patients are more likely to suffer from cardiovascular diseases and non-insulin dependent diabetes mellitus. A diet and increased physical activity can improve metabolic profile. In some cases it is also suggested to use fibrates.

Early identification of MONW people may be of great practical value.

Key words: metabolically obese normal-weight, metabolic syndrome in non-obese individuals, visceral adipose tissue, insulin resistance

Otyłość jest zaburzeniem przemiany energetycznej spowodowanym nadmierną podażą energii zawartej w pokarmach w stosunku do potrzeb organizmu, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia magazynowania energii w postaci tkanki tłuszczowej [1], a to prowadzi do rozwoju wielu zaburzeń metabolicznych i hemodynamicznych. W sposób bezpośredni — po-

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
tel.: (0 71) 784 25 49, 606 356 500
email: tupikowska@epf.pl
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 15.06.2007 Przyjęto do druku: 27.06.2007

przez zwiększoną masę tłuszczu, jak i pośredni — poprzez zmiany metaboliczne i hormonalne wpływa ona na rozwój wielu schorzeń [2]. W miarę nasilania się otyłości oraz wraz z czasem jej trwania pojawiają się patologie i dysfunkcje wszystkich układów i narządów [1]. W związku z tym w 1997 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uznała otyłość za chorobę przewlekłą i jedno z największych zagrożeń dla zdrowia i życia ludzkości.

Powszechnie wiadomo, że otyli częściej chorują na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, częściej też występują u nich zaburzenia gospodarki lipidowej. Otyłość zwiększa zagrożenie miażdżycą, chorobą wieńcową, prowadzi do niewydolności krążenia i niewydolności oddechowej [1, 3, 4]. W wielu przypadkach towarzyszą jej kamica żółciowa, choroby układu kostno-stawowego i niektóre typy nowotworów. Warto jednak dodać, że ryzyko wystąpienia chorób somatycznych związanych z otyłością nie dotyczy wszystkich otyłych osób w jednakowym stopniu. Zależy ono nie tylko od stopnia otyłości, ale głównie od sposobu rozmieszczenia tkanki tłuszczowej [1, 4, 5]. Otyłość brzuszna szczególnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych i choroby niedokrwiennej serca, na co już w 1947 roku zwrócił uwagę Vague [6]. Od tego czasu powstało bardzo wiele prac potwierdzających niekorzystną rolę otyłości trzewnej i towarzyszącej jej zwykle insulinooporności w rozwoju zaburzeń metabolicznych. Współwystępowanie otyłości trzewnej i zaburzeń metabolicznych stało się podstawą do stworzenia w 1988 roku przez Reavena pojęcia zespołu X, określonego później także jako zespół metaboliczny [7]. Przez prawie 20 lat definicje tego zespołu ulegały kolejnym zmianom. Według ostatniej definicji Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) z 2005 roku otyłość brzuszna stanowi kardynalny, niezbędny warunek do rozpoznania zespołu metabolicznego [1, 8, 9].

Otyłość brzuszna wiąże się z insulinoopornością i hiperinsulinemią oraz zwiększoną wrażliwością na działanie amin katecholowych, prowadząc do zwiększonego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych do krążenia wrotnego. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych stymuluje wątrobową syntezę i zwiększone uwalnianie do krwi lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*). Profil lipidów staje się bardziej aterogenny z powodu wzrostu stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*), które stają się mniejsze, bardziej aterogenne, a ponadto obniża się stężenie ateroprotekcyjnej frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high density lipoproteins*) i wzrasta stężenie triglicerydów (Tg) [10]. Powikłania metaboliczne i schorzenia związane

z otyłością poznano już dobrze i poświęcono temu problemowi wiele prac klinicznych i epidemiologicznych. W latach 80. XX wieku pojawiły się pierwsze prace dotyczące występowania zaburzeń metabolicznych u nieotyłych ludzi, u których tkanka tłuszczowa gromadzi się głównie w okolicy trzewi [11]. Prawdopodobnie prowadzi to do wystąpienia zaburzeń biochemicznych i metabolicznych takich samych jak u otyłych z zespołem metabolicznym. Niewiele jest natomiast prac, w których badano znaczenie nadmiernego gromadzenia się tłuszczu w okolicy brzucha u zdrowych, nieotyłych ludzi, z należną masą ciała. Osoby takie określono mianem metabolicznie otyłych z prawidłową masą ciała (MONW, *metabolically obese normal-weight*). Określenia tego po raz pierwszy użyli Ruderman i wsp. w 1981 roku, opisując osoby z prawidłową masą ciała i prawidłowym indeksem masy ciała (BMI, *body mass index*) sięgającym poniżej 25 kg/m², którzy charakteryzowali się takimi samymi metabolicznymi czynnikami ryzyka jak ci z otyłością trzewną [11]. Użyte określenie dla tej grupy osób, mimo że ma w nazwie pewną sprzeczność, było stosowane później także przez innych autorów. Poza określeniem MONW inni badacze, szczególnie włoscy, używają alternatywnie określenia „*Normal-Weight Obese*” lub określenia zespół metaboliczny u osób z prawidłową masą ciała, które najbardziej odpowiada występującym w tym zespole zaburzeniom [12–16]. W polskim piśmiennictwie nie ma dobrej nazwy odzwierciedlającej istotę tego zjawiska. Wydaje się, że jedną z dobrych propozycji mogłoby być określenie opisowe jako zespół metaboliczny u nieotyłych z nadmiernym gromadzeniem tłuszczu brzuszno.

Opisane przez Rudermana i wsp. osoby z MONW charakteryzowały się zmniejszoną wrażliwością na insulinę, miały hiperinsulinemię, hipertriglicydemię i wyższe niż u zdrowych osób ciśnienie tętnicze. W kolejnej pracy autorzy ci stwierdzili, że opisywane osoby wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy typu 2 [17]. Przypuszcza się, że przyczyną pojawienia się u tych pacjentów insulinooporności z hiperinsulinemią może być gromadzenie się tłuszczu w okolicy trzewi, niewłaściwa dieta, bogata w węglowodany, niska masa mięśniowa oraz mała aktywność fizyczna. Stwierdzili też, że restrykcje dietetyczne i ćwiczenia fizyczne przyczyniały się do poprawy parametrów biochemicznych, a tym samym zmniejszały ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [11, 17].

W 1989 roku Ruderman i wsp., po ponownym przeanalizowaniu wskaźników laboratoryjnych, antropometrycznych i czynników środowiskowych pomagających wykryć osoby z rozpoznaniem MONW, zaproponowali system punktacji opierający się na 22 cechach, któ-

rym przypisano określoną liczbę punktów. Uzyskanie co najmniej 7 punktów upoważniało do rozpoznania MONW. Propozycję tej punktacji dla rozpoznania osób z MONW zawiera tabela 1 z pracy Rudermana i wsp. [17].

Mimo prób dokładnego scharakteryzowania osób MONW wciąż nie ma powszechnie przyjętej definicji i kryteriów rozpoznawania tego zespołu. Jedni badacze podają, że osoby te powinny mieć BMI poniżej 25 kg/m², natomiast według innych autorów BMI nie powinno przekraczać 27 kg/m² [12, 18, 19]. Ruderman i wsp. stwierdzili, że u osób z BMI w granicach 20–27 kg/m², które w dorosłym życiu stopniowo przybierały na wadze i mają nadmierny depozyt brzuszny tłuszczu, częściej występują cukrzyca typu 2 i choroba niedokrwienna serca. Nawet stosunkowo niewielki przyrost masy ciała w granicach 2–10 kg w dorosłym życiu wpływa na rozwój MONW i związanych z tym zagrożeń [17]. Autorzy podkreślili również, że kolejnym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu w dorosłym życiu MONW jest niska masa urodzeniowa.

Częstość występowania MONW

Do tej pory częstość występowania MONW nie została ostatecznie zbadana i trudno określić rzeczywistą skalę opisywanego zjawiska. Po pierwsze dlatego, że różni badacze stosowali różne kryteria i metody kwalifikacji MONW. Ponadto badania przeprowadzono na zróżnicowanych grupach etnicznych i wiekowych — od nastolatków do osób w wieku dojrzałym [12]. W pracach amerykańskich i kanadyjskich oceniono, że osoby z MONW stanowią 13–18% populacji [17–20]. W badaniach nastolatków z Maracaibo w Wenezueli, przeprowadzonych przez Molero-Conejo i wsp., częstość występowania MONW oceniono na 37% [3]. W piśmiennictwie polskim nie ma opracowań na temat częstości występowania osób z MONW.

Insulinooporność a MONW

Cechą charakterystyczną osób z MONW jest zmniejszona wrażliwość tkanek na insulinę [2, 3, 19, 21].

Insulinooporność to zmniejszenie reaktywności tkanek obwodowych, szczególnie wątroby, mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej na insulinę. Powstaje zazwyczaj w wyniku ujawnienia się predyspozycji genetycznej, najczęściej u otyłych, a także przy małej aktywności mięśni lub pod wpływem innych czynników, na przykład leków jak glikokortykosteroidy, tiazydy, pod wpływem różnych toksyn, a także w następ-

Tabela 1. Skala punktowa do identyfikacji osób z MONW według Rudermana i wsp. [17]

Parametr	Punkty
Cukrzyca typu 2	4
Zaburzona tolerancja glukozy	4
Cukrzyca ciążowa	3
Podwyższona glikemia na czczo (100–125 mg/dl)	2
Triglicerydy > 150 mg/dl,	
cholesterol frakcji HDL < 35 mg/dl	3
Triglicerydy > 150 mg/dl	2
Triglicerydy 100–150 mg%	1
Ciśnienie tętnicze > 140/90 mm Hg	2
Ciśnienie tętnicze 125–140/85–90 mm Hg	1
Zespół policystycznych jajników	4
Choroba wieńcowa < 60. rż.	3
Kwas moczowy > 8 mg/dl	2
Obciążenie rodzinne	
Występowanie cukrzycy typu 2 w rodzinie	3
Hipertriglicydemia	3
Samoistne nadciśnienie tętnicze < 60. rż.	2
Choroba wieńcowa w rodzinie < 60. rż.	2
Czynniki predysponujące	
Niska masa urodzeniowa < 2,5 kg	2
Obniżona aktywność fizyczna (< 90 min aerobowego wysiłku/tydz.)	2
Sklonność do nadwagi	
Zwiększenie masy ciała:	
Kobiety > 4, 8 lub 12 kg po 18. rż.	1–3
Mężczyźni > 4, 8 lub 12 kg po 21. rż.	1–3
BMI 23–25, 25–27 kg/m ²	1–2
Obwód talii:	
Kobiety 71,1–76,2/> 76,2 cm	1–2
Mężczyźni 86,3–91,4/91,4 cm	1–2
Etniczne grupy wysokiego ryzyka	1–3

stwie stresu metabolicznego wywołanego urazem czy infekcją [1, 22]. Insulinooporność jako zasadnicza cecha MONW była rozpoznawana przez badaczy różnymi metodami. Dvorak i wsp. [19] oceniali wrażliwość tkankową na insulinę za pomocą klamry metabolicznej, metody uznanej za „złoty standard”, jednak jest ona dość trudna technicznie, czasochłonna i kosztowna. Polega na pomiarze ilości glukozy potrzebnej do utrzymania glikemii na stałym poziomie (normoglikemii) w warunkach doświadczalnie uzyskanej hiperinsulinemii. Metodę tę stosuje się najczęściej w celach badawczych [1, 22].

Dvorak i wsp. [19], a także inni badacze [6, 8, 10] za wartość graniczną przyjęli zużycie glukozy 8 mg/min/kg beztłuszczowej masy ciała (FFM, *fat free mass*).

Wartości powyżej 8 mg/min/kg FFM traktowano jako prawidłowe, natomiast wartości poniżej 8 mg/min/kg FFM świadczyły o upośledzonej insulinowrażliwości.

Conus i wsp. rozpoznawali MONW, opierając się na wielkości wskaźnika *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), przyjmując za nieprawidłową wartość powyżej 1,69 [18]. Autorzy meksykańscy w identyfikacji osób z MONW posługiwali się oceną stężenia insuliny na czczo, przyjmując za patognomiczne stężenie powyżej 84 pmol/l [3]. Orange i wsp. do grupy osób z MONW zakwalifikowali tych, którzy spełniali kryteria zespołu metabolicznego ustalone w 2001 roku przez *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) [8, 23]. Podobne kryteria zastosowali Meigs i wsp., w swych badaniach uwzględniając także wskaźnik HOMA, którego wartości powyżej górnego kwartyla były niezależnym parametrem kwalifikującym osoby z prawidłową masą ciała do grupy MONW, bez względu na to, czy spełniały inne kryteria zespołu metabolicznego [24].

Tkanka tłuszczowa w zespole MONW

Osoby z MONW charakteryzują się większą zawartością tkanki tłuszczowej — przekraczającą 30% całkowitej masy ciała oraz zwiększonym jej depozytem w okolicy brzucha, przy zmniejszonej ilości beztłuszczowej masy ciała. Brzuszne nagromadzenie tkanki tłuszczowej dotyczy głównie okolicy trzewi, ale także, choć w mniejszym stopniu, tkanki podskórnej okolicy brzucha [11, 13, 20]. Wykazano także, że pacjenci metabolicznie otyli mają też więcej tłuszczu nagromadzonego poza samą tkanką tłuszczową, szczególnie w wątrobie i mięśniach [17, 20]. Nadmierne gromadzenie tłuszczu brzuszego jest jedną z przyczyn wystąpienia insulinoooporności [1, 11, 17]. Niektórzy badacze stwierdzili, że upośledzona insulinowrażliwość lepiej koreluje z nadmiernym gromadzeniem tłuszczu w tkance podskórnej w okolicy brzucha niż z ilością tłuszczu zgromadzonego w okolicy trzewi, podczas gdy inni nie wykazywali korelacji między insulinooopornością a wielkością tłuszczu podskórnego okolicy brzucha [12, 19].

Dvorak i wsp. [19] zauważyli, że nieduże zwiększenie ilości tłuszczu w organizmie, nawet o 2–3 kg u ludzi nieotyłych, mimo że nie powodowało to jeszcze zmiany istniejącego prawidłowego BMI, zmniejszało znacząco wrażliwość tkanek na insulinę.

Dotychczas nie poznano wszystkich czynników, które predysponują do nadmiernego gromadzenia tłuszczu brzuszego. Wykazano, że niska masa urodzeniowa poniżej 2,5 kg oraz niska masa ciała

w 1. roku życia w dalszym życiu predysponują do kumulacji tłuszczu trzewnego i tym samym sprzyjają rozwojowi zespołu metabolicznego [17]. Niektórzy badacze, jak Conus i wsp. [18], nie potwierdzili tej zależności.

Ilość tkanki tłuszczowej w organizmie można oceniać różnymi metodami: za pomocą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*), rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), densytometrii czy bioimpedancji. Wielkość depozytu brzusznej tkanki tłuszczowej ocenia się w tomografii komputerowej na poziomie kręgów lędźwiowych L₄–L₅. Nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania nadmiernej akumulacji tkanki tłuszczowej. Badacze japońscy za nieprawidłową powierzchnię tkanki tłuszczowej u kobiet metabolicznie otyłych uznali wielkość 100 cm², natomiast naukowcy europejscy i amerykańscy — wielkości 100–110 cm², a nawet 130 cm² [21, 25, 26]. Despres i Lamarche uznali, że dopiero wielkość powierzchni tłuszczu trzewnego powyżej 130 cm² wiąże się z obniżeniem wrażliwości na insulinę i wynikającymi z tego zaburzeniami metabolicznymi [27]. Ocena wielkości depozytu tłuszczu za pomocą CT czy MRI jest metodą kosztowną i czasochłonną, a ponadto badanie CT nie może być zbyt często powtarzane. Alternatywną metodą może być densytometria przy użyciu podwójnej absorpcjometrii energii RTG (DXA, *dual energy X-ray absorptiometry*), szczególnie w połączeniu z pomiarami antropometrycznymi, co jest względnie dokładne i wykazuje dobrą korelację z wynikami badań MRI i CT [1, 28].

Zawartość tłuszczu można oceniać także metodą bioimpedancji elektrycznej. Opiera się ona na różnicy w przewodzeniu prądu elektrycznego w różnych tkankach ustroju. Jest to metoda nieinwazyjna, bezpieczna, może być powtarzana, jest szybka i względnie tania, co czyni ją bardzo przydatną w badaniach klinicznych [29].

Wielkość depozytu tłuszczowego zależy też od rasy. W poszczególnych grupach etnicznych jest ona różna, na przykład u Japończyków i mieszkańców Azji jest większa niż u rasy kaukaskiej [22, 26, 30].

Innym czynnikiem mającym kardynalne znaczenie w zwiększaniu ilości tkanki tłuszczowej i przyczyniającym się do insulinoooporności jest opisywana przez wszystkich autorów mała aktywność fizyczna osób z MONW [11, 18, 19, 23].

Wykazano, że osoby metabolicznie otyłe mają obniżony wysiłkowy wydatek energetyczny (PAEE, *physical activity energy expenditure*) oraz wartość maksymalnego pułapu tlenowego (VO_{2max}), zwanego również wydolnością aerobową organizmu. Wartość ta odgrywa decydującą rolę w zdolności wykonywania wysiłku fizycznego. Istnieje ścisła zależność między wielkością

VO_{2max} a zdolnością do wykonywania długotrwałej intensywniej pracy, bez pojawienia się większych zaburzeń równowagi czynnościowej ustroju. U osób z niskim VO_{2max} szybciej i przy znacznie mniejszym obciążeniu włączają się beztlenowe procesy metaboliczne w wytwarzaniu energii do pracy. W związku z tym w mięśniach i we krwi pojawia się większe stężenie mleczanów i szybciej występuje uczucie zmęczenia i ograniczenie zdolności do wykonywania wysiłku [31].

Potwierdziły to prace Conusa i wsp., którzy w grupie młodych kobiet z MONW stwierdzili obniżony VO_{2max} i PAEE [18]. Inni jak Dvorak i wsp. [19] w badanej przez nich grupie nie stwierdzili niższego VO_{2max} . W obu pracach zbadano też wskaźnik spoczynkowej przemiany materii (RMR, *resting metabolic rate*), nie stwierdzając różnic między osobami z MONW a zdrowymi. Dane innych badaczy są sprzeczne, ponieważ wykazali oni obniżoną wartość wskaźnika RMR u pacjentów z MONW [15].

Główna przyczyna MONW pozostaje wciąż niejednoznaczna. Nie wiadomo, czy jest to nieodpowiednia dieta, czy niedostateczna aktywność fizyczna. Na podstawie ankiet ustalono, że kobiety z MONW były mniej zdolne do zastosowania restrykcji dietetycznych i samokontroli w zakresie przyjmowania posiłków [2, 24]. Nie wszyscy jednak potwierdzili znaczenie składu i kaloryczności pożywienia na rozwój otyłości metabolicznej [18]. Niektórzy sugerują, że nieprawidłowy profil metaboliczny w tej grupie w większym stopniu wynika z obniżonej aktywności fizycznej niż ze złych nawyków żywieniowych [19].

Profil lipidowy u osób z MONW

Dane na temat rodzaju zaburzeń lipidowych występujących u osób z MONW są niejednoznaczne. Ruderman i wsp. w tej grupie stwierdzili hipertriglicerydemię [11, 17], co zostało potwierdzone także w pracach innych badaczy [3, 21]. Inni jak Dvorak i wsp. oraz Conus i wsp. wykazali podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego przy prawidłowych stężeniach triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL i HDL [2, 19]. Karelis i wsp. obserwowali wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL przy prawidłowych stężeniach triglicerydów [20].

Ciśnienie tętnicze a MONW

Dane na temat występowania wyższych wartości ciśnienia tętniczego u osób z MONW są również niejednoznaczne. Ruderman i wsp. u osób z MONW

stwierdzili wyższe wartości ciśnienia tętniczego [17], co potwierdzono także w pracach innych badaczy [21]. Także u osób młodych między 14. a 17. rokiem życia z nadmiernym gromadzeniem tłuszczu brzuszego wykazano wyższe wartości ciśnienia tętniczego [3]. Z kolei Dvorak i wsp. oraz Conus i wsp. nie stwierdzili różnic w wartościach ciśnienia tętniczego między grupą z MONW w porównaniu z odpowiednimi grupami kontrolnymi [12, 18, 19].

Stężenie cytokin u osób z MONW

W wielu pracach wykazano, że u osób otyłych tkanka tłuszczowa jest ważnym źródłem prozapalnych cytokin. Mało jest natomiast publikacji oceniających stężenie tych cytokin u osób z MONW. W badaniu De Lorenzo i wsp. stwierdzono, że kobiety z MONW miały istotnie wyższe stężenia interleukin: 1α , 1β , 6, 8 oraz czynnika martwicy guzów α ($TNF\alpha$, *tumor necrosis factor α*) porównaniu z kobietami z odpowiedniej grupy kontrolnej, co może wskazywać na istnienie u nich przewlekłego zapalenia podobnie jak u osób otyłych. Podwyższone stężenie markerów zapalenia, jak wiadomo, świadczy o zwiększonym ryzyku wystąpienia miażdżycy i jej powikłań [13].

Nie wykazano natomiast różnic w stężeniach adiponektyny, leptyny i greliny między osobami z MONW a grupą kontrolną [18, 19, 32].

Stres oksydacyjny w zespole MONW

Stanowi zapalnemu nieodłącznie towarzyszy stres oksydacyjny. Zjawisko to wynika z zachwianej równowagi między powstawaniem wolnych rodników a aktywnością czynników biorących udział w obronie antyoksydacyjnej, w wyniku czego dochodzi do uszkodzenia tkanek przez wolne rodniki [33]. Wykazano nasilenie stresu oksydacyjnego u kobiet z MONW, co przejawiało się wyższym stężeniem w osoczu (8-epi-PG 2α) [34]. Nasilenie procesów uszkodzenia wolnorodnikowego sprzyja miażdżycy i rozwojowi schorzeń degeneracyjnych.

Aspekty genetyczne MONW

Genetyczne uwarunkowania otyłości były przedmiotem wielu badań. Mało jest jednak w piśmiennictwie danych na temat genetycznych aspektów MONW.

Tendencję do otyłości mają osoby posiadające geny sprzyjające lepszemu magazynowaniu energii

z pokarmów w postaci tkanki tłuszczowej. Tło genetyczne mogą mieć również zaburzenia neurohormonalne, polegające na braku pobudzania ośrodka sytości przez hormony białkowe, co powoduje zwiększenie łaknienia i nadmierne spożycie pokarmów. W badaniach na gryzoniach, a następnie także u ludzi wykazano zwiększoną ekspresję wątrobowej dehydrogenazy 11- β -hydroksysteroidowej typu 1, co sprzyja zwiększeniu depozytu trzewnego tłuszczu, bez wzrostu ogólnej masy ciała [26].

Wyniki badań genetycznych wykazały, że w rozwoju insulinooporności pewne znaczenie ma polimorfizm genów związanych z jądrowymi receptorami PPAR γ (*proliferative peroxisome activated receptor* γ), które między innymi regulują adipogenezę. Zidentyfikowano polimorfizmy sprzyjające [abcc8(Exon22)C/T] i chroniące (PRO 12 ALA) przed wystąpieniem insulinooporności [16, 35, 36]. Inne geny kandydaci to: gen kalpajny 10-proteazy cytoplazmatycznej uczestniczącej w przemianach metabolicznych, gen rezystyny — hormonu tkanki tłuszczowej wpływającego na insulinooporność. Nie można także pominąć roli polimorfizmu genów związanych z syntezą transporterów glukozy w komórkach oraz genów odpowiedzialnych za ich translokację do błony komórkowej, a także genów substratów receptora insulinowego i układu fosfatydoinozytolu. Innymi potencjalnymi genami kandydatami są: gen receptora adrenergicznego beta-3, gen syntazy glikogenowej, a także lipazy lipoproteinowej. Można zatem sądzić, że zespół metaboliczny wiąże się z polimorfizmami wielu genów, ma więc charakter poligenowy [1, 35, 37].

Ze względu na powiązanie zespołu metabolicznego z rozwojem miażdżycy badano również geny odpowiedzialne za jej rozwój [36]. W pracy Di Renzo i wsp. badano związek między rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej a polimorfizmem genu receptora interleukiny-15 (IL-15, *interleukin-15*) oraz reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR, 5,10 *methylene tetrahydrofolate reductase*) biorącej udział w regulacji stężenia homocysteiny. Polimorfizm C677T wiąże się z aktywnością tego enzymu i stężeniem homocysteiny. Stwierdzono, że osoby z MONW były homozygotami zarówno dla dzikich alleli cytokiny IL-15, jak i polimorfizmu w genie MTHFR [16].

Postępowanie u osób z MONW

Istniejące u osób z MONW zaburzenia metaboliczne, jak: aterogenna dyslipidemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, hiperurykemia, wymagają postępowania terapeutycznego zgodnie z zasadami leczenia każdego z tych zaburzeń. Zasadniczym jednak

działaniem leczniczym w tej grupie osób jest zwiększenie wysiłku fizycznego oraz zmiana diety na ubogokaloryczną, niskotłuszczową i z ograniczeniem cukrów prostych. Mało jest w piśmiennictwie danych na temat wskazań i rodzaju farmakoterapii u osób z MONW. Nie prowadzono do tej pory badań oceniających wpływ leków uwrażliwiających tkanki na insulinę, jak na przykład tiazolidynionów czy metforminy, co ze względów patofizjologicznych może się wydawać uzasadnione. W związku ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego celowe wydaje się farmakologiczne leczenie występujących zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego. Katsuki i wsp. zalecali u osób z MONW stosowanie, oprócz ćwiczeń fizycznych i diety, bezafibratu [21]. Fibraty są agonistami receptora jądrowego aktywowanego proliferatorami peroksysomów typu α (PPAR α , *peroxisome proliferator activated receptors* α). Pobudzenie PPAR α zwiększa ekspresję genów uczestniczących w metabolizmie kwasów tłuszczowych, lipoprotein i glukozy [38, 39]. Poprzez ten mechanizm zmniejszają one ekspresję genu dla apolipoproteiny C-III, zwiększają natomiast ekspresję genów dla apolipoproteiny A-I, białka transportującego kwasy tłuszczowe, białek uczestniczących w utlenianiu kwasów tłuszczowych i prawdopodobnie lipazy lipoproteinowej. Fibraty zmniejszają stężenie triglicerydów, umiarkowanie zwiększają stężenie cholesterolu frakcji HDL i w niewielkim stopniu mogą także zmniejszać stężenie cholesterolu frakcji LDL, a wielkość tego efektu różni się między poszczególnymi lekami z tej grupy [40].

Podsumowując istniejące, nieliczne wciąż dane dotyczące osób z MONW, można stwierdzić, że mimo różnic w kryteriach identyfikacyjnych MONW osoby te cechuje wyższa zawartość tłuszczu brzuszego, a szczególnie tego zlokalizowanego w okolicach trzewi przy mniejszej masie mięśniowej, zmniejszona wrażliwość na insulinę, bardziej aterogenny profil lipidowy, wyższe ciśnienie tętnicze i mniejszy wysiłkowy wydatek energii. Osoby dotknięte tym zaburzeniem są mniej aktywne ruchowo i mają nieprawidłowe nawyki żywieniowe. Są bardziej narażone na wystąpienie cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych. Jednocześnie bardzo dobrze reagują na ograniczenia dietetyczne i wzmocniony wysiłek fizyczny. Ze względu na prawidłową masę ciała i prawidłowe BMI, często młody wiek, w miarę dobrą kondycję fizyczną, osoby takie nie są podejrzwane o występowanie u nich zagrożeń zdrowotnych w postaci czynników ryzyka cukrzycy i miażdżycy i tym samym w tych przypadkach nie podejmuje się żadnych działań profilaktycznych czy leczniczych zapobiegających rozwojowi groźnych dla zdrowia i życia powikłań.

Konieczne są zatem dalsze prace w celu ustalenia sposobu identyfikowania tych osób, czyli ustalenia standardu diagnostycznego, a następnie metod postępowania, w tym nad możliwościami i ewentualnymi

wskazaniami do farmakoterapii. Identyfikacja tych osób pozwoli na uświadomienie i wdrożenie zasadniczego działania, jakim jest postępowanie behawioralne obejmujące właściwą dietę i wysiłek fizyczny.

Piśmiennictwo

1. Tatoń J., Czech A., Bernas M.: Otyłość. Zespół metaboliczny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
2. Buksińska-Lisik M., Lisik W., Zaleska T.: Otyłość — choroba interdyscyplinarna. *Przew. Lek.* 2006; 1: 72–77.
3. Molero-Conejo E., Morales L.M., Fernandez V. i wsp.: Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. *Arch. Latinoam. Nutr.* 2003; 53: 427.
4. Zahorska-Markiewicz B.: Nauka i praktyka w leczeniu otyłości. Archi-Plus, Kraków 2005.
5. Basdevant A., Le Barzic M., Guy-Grand B.: Otyłość. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 1993.
6. Sims E.A.: Are the person who are obese but metabolically healthy? *Metabolism* 2001; 50: 1499–1504.
7. Reaven G.: Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
8. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf (02.04.2007)
9. Wozakowska-Kapton B., Bartkowiak R., Stępień A.: Zespół metaboliczny — epidemia naszych czasów, nowa definicja, cele działań prewencyjnych i leczniczych. *Przew. Lek.* 2005; 6: 32–38.
10. Brochu M., Tcherno A., Dione I.J. i wsp.: What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1020–1025.
11. Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P.: The “metabolically obese normal weight” individual. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 1617–1621.
12. Conus F., Rabasa-Lhoret R., Peronnet F.: Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007; 32: 4–12.
13. De Lorenzo A., Del Gobbo V., Premrov M.G., Bigioni M., Galvanp F., Di Renzo L.: Normal-weight obese syndrome: early inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 40–45.
14. De Lorenzo A., Nartinoli R., Yaia F., Di Renzo L.: Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of candidate new syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006; 16: 513–523.
15. Di Renzo L., Del Gobbo V., Bigioni M., Premrov M.G., Cianci R., De Lorenzo A.: Body composition analyses in normal weight obese women. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2006; 10: 191–196.
16. Di Renzo M., Bigioni M., Bottini F.G. i wsp.: A normal weight obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-15 R alpha and MTHFR 677>T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2006; 10: 235–245.
17. Ruderman N.B., Chisholm D., Pi-Sunyer X., Schneider S.H.: The metabolically obese, normal weight individual — revisited. *Diabetes* 1998; 47: 699–713.
18. Conus F., Allison D.B., 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. Dvorak R.V., De Nino W.F., Adas P.A., Poehlman E.T.: Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 1999; 48: 2210–2214.
20. Karelis A.D., St. Pierre D.H., Conus F., Rabasa-Lhoret F., Poehlman E.T.: Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what we know? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2569–2575.
21. 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.
22. Tatoń J., Czech A., Bernas M., Rubiec-Niemirska A.: Więcej światła na problematykę zespołu metabolicznego. *Przegl. Kardiodiabetol.* 2006; 1: 12–26.
23. St. Orange M.P., Janssen I., Heynsfield S.B.: Metabolic syndrome in normal weight Americans. New definitions of metabolically obese, normal weight individuals. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222–2228.
24. Meigs J.B., Wilson P.W., Fox C.S. i wsp.: Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2906–2912.
25. Freedland E.S.: Role of critical visceral adipose tissue threshold (CVVAT) in metabolic syndrome: implications for controlling diet carbohydrates: a review. <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/1/1/12> *Nutrition & Metabolism* 2004; 12 (27.02.2007).
26. Milewicz A.: Fenotypy otyłości i profil metaboliczny. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2005; 1: 15–19.
27. Despres J.P., Lamarche B.: Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 1993; 6: 137–159.
28. Soto Gonzalez A., Bellido D., Buno M.M., Pertega S., De Luis D., Martinez-Olmos M.: Predictors of the metabolic syndrome and correlation with computed axial tomography. *Nutrition* 2007; 23: 36–45.
29. Bolanowski M., Zadrożna-Śliwka B., Zatońska K.: Badanie składu ciała — metody i możliwości zastosowania w zaburzeniach hormonalnych. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2005; 1: 15–19.
30. Kocięcki M.: Zespół metaboliczny w roku 2006. *Przegl. Kardiodiabet.* 2006; 1: 55–60.
31. Górski J.: Fizjologiczne postawy wysiłku fizycznego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
32. 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: 2964–2965.
33. Tokarz A., Jelińska M., Ozga A.: Izoprostany — nowe biomarkery lipidowej peroksydacji *in vivo*. <http://farm.amwaw.edu.pl/~aximni/biuletyn/0402Tokarz/0Tokarz.html> (12.03.2007)
34. Katsuki A., Sumida Y., Urakawa H. i wsp.: Increased oxidative stress is associated with serum levels of triglyceride, insulin resistance, and hyperinsulinemia in Japanese metabolically obese, normal-weight men. *Diabetes Care* 2004; 27: 631–632.
35. Banach M.: Genetyka zespołu metabolicznego. http://www.genetyk.pl/mod/archiwum/6095_genetyka_zespo%C5%82u_metabolicznego.html (10.02.2007).
36. Kubaszek A.: Udział czynników genetycznych w patogenezie miażdżycy tętnic. <http://www.kardiolog.pl/mod/archiwum/5267> (17.02.2007).
37. Janeczko D.: Zespół metaboliczny — epidemia XXI wieku. *Przew. Lek.* 2005; 3: 14–27.
38. Boden G., Laakso M.: Lipids and glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2253–2259.
39. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K.: Effects of a potent and selective PPAR-alpha agonist in patients with atherogenic dyslipidemia or hypercholesterolemia: two randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297: 1362–1373.
40. Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych — III. III Rapport Zespołu Ekspertów National Cholesterol Educator Program. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=14909>. (12.05.2007).