

Andrzej Milewicz

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

Fenotypy otyłości a skład masy ciała i profil metaboliczny

Obesity phenotypes, body mass composition and metabolic profile

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2005, tom 1, nr 1, s. 15–19

STRESZCZENIE

Powszechnie znane są dwa fenotypy otyłości pokarmowej. Pierwszym z nich jest otyłość z prawidłowym profilem metabolicznym, drugim — otyłość z wysokim czynnikiem ryzyka zaburzeń metabolicznych. Ze względu na kliniczne cechy, wynikające z nadmiaru tkanki tłuszczowej, są one łatwe do zidentyfikowania zarówno przez lekarza, jak i pacjenta. Ostatnio ponownie wspomina się także istnienie trzeciego fenotypu otyłości, trudnego do identyfikacji, ponieważ występuje u osób z niskim wskaźnikiem masy ciała, poniżej $25,0 \text{ kg/m}^2$, który charakteryzuje się: depozytem tłuszczu brzuszego powyżej 130 cm^2 w badaniu tomokomputerowym jamy brzusznej, zawartością tkanki tłuszczowej powyżej 35% u kobiet i 25% u mężczyzn, insulinopornością, stężeniem triglicerydów powyżej $150,0 \text{ mg/dl}$ oraz nieco podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Opisywany zespół zaburzeń metabolicznych jest ogromnie niebezpieczny, ponieważ w przyszłości w przypadku braku działań prewencyjnych i terapeutycznych może prowadzić do rozwoju chorób układu krążenia oraz cukrzycy typu 2. Wykazano, że niska masa urodzeniowa oraz niska masa ciała w pierwszym roku życia mogą się przyczyniać do jego powstania, dlatego że częstość tego fenotypu otyłości określa się na 13–18% i dotyczy osób młodych w przedziale wieku 20–40 lat. Z tego względu ten typ zaburzeń metabolicznych powinien być w centrum zainteresowania lekarzy.

Słowa kluczowe: otyłość, fenotypy otyłości, zaburzenia metaboliczne

ABSTRACT

Two phenotypes of alimentary obesity are distinguished commonly, i.e. obesity with normal metabolic profile and obesity with high risk of metabolic disorders. They can be easily identified both by the physician as well as the patient due to obvious clinical features, i.e. increased body mass index and adipose tissue mass. However, the problem of a third phenotype has been raised recently. This phenotype is difficult to diagnose as it occurs in people with low BMI, below 25.0 kg/m^2 . It is characterized by visceral fat deposits on CT scan of the abdominal cavity exceeding 130 cm^2 , the content of adipose tissue higher than 35% in females and 25% in males, insulin resistance, elevated triglycerides level (above 150.0 mg/dl) as well as mild hypertension. These metabolic disorders are especially dangerous as, if no preventive and therapeutic measures are undertaken, it may lead to the development of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus in the future. Low birth weight and low body mass in the first year of life have been implicated as causative factors. Since the prevalence of this phenotype has been determined at 13–18% and it affects mainly young people of 20–40 years age group, this phenotype of metabolic disorders should become the center of interest of physicians.

Key words: obesity, phenotypes of obesity, metabolic disorders

Wstęp

Otyłość jest epidemią XXI wieku i mimo że od wielu lat prowadzi się działania prewencyjne, w Stanach Zjednoczonych populacja osób z nadwagą i otyłością przekracza 65%, a każdego roku około 300 000 osób umiera z powodu chorób przewlekłych, będących następstwem

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich
ul. Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, tel./faks: (071) 327 09 57
e-mail: milewicz@endo.am.wroc.pl
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 20.02.2005 Przyjęto do druku: 29.03.2005

otyłości. Rozpoznanie dwóch typowych fenotypów otyłości, czyli otyłości z prawidłowym profilem metabolicznym oraz otyłości z wysokim czynnikiem ryzyka zaburzeń metabolicznych, nie jest trudne, ponieważ charakteryzują się wysokim wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz dużą zawartością procentową tkanki tłuszczowej. Osoby te może łatwo zidentyfikować lekarz pierwszego kontaktu, ale mogą one również samodzielnie rozpoznać powyższą chorobę, co jest niezwykle istotne w działaniach prewencyjnych.

Ostatnio wiele uwagi poświęca się, opisanemu po raz pierwszy przez Rudermana i wsp. [1] w 1981 roku, trzeciemu fenotypowi otyłości z metabolicznym czynnikiem ryzyka i prawidłową masą ciała. Według danych pochodzących z badań kanadyjskich i amerykańskich osoby z tym typem zaburzenia metabolicznego stanowią około 13–18% populacji kobiet i mężczyzn w przedziale wieku 20–40 lat [2, 3]. Zważywszy na ogromne obciążenie ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia oraz cukrzycy typu 2 u osób, które mają niski wskaźnik BMI przy współistniejących zaburzeniach metabolicznych, należy określić standard diagnostyczny, który w ramach działań prewencyjnych pozwoli na ich szybką identyfikację. Celem niniejszej pracy jest szczegółowe omówienie powyższych typów otyłości oraz przedstawienie propozycji standardu do rozpoznawania choroby.

W świetle ustaleń raportu *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (2002 r.) oraz *National Heart, Lung and Blood Institute* i *American Heart Association* (2004 r.) zespół metaboliczny rozpoznaje się u pacjenta, u którego występuje odchylenie od normy w zakresie trzech z pięciu wymienionych parametrów kliniczno-biochemicznych:

- obwód talii powyżej 102 cm u mężczyzn oraz 88 cm u kobiet;
- stężenie triglicerydów w surowicy krwi ponad 150,0 mg/dl;
- stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy krwi poniżej 40 mg/dl u mężczyzn, a poniżej 50 mg/dl u kobiet;
- ciśnienie tętnicze powyżej 130/85 mm Hg;
- stężenie glukozy na czczo powyżej 100,0 mg/dl.

Fenotypy otyłości

Otyłość u osób z prawidłowym profilem metabolicznym

Ten typ otyłości spotyka się u około 20% osób otyłych. Badania, które w 20 europejskich ośrodkach przeprowadzili Ferrannini i wsp. [4] z zastosowaniem klamry

euglikemicznej dowiodły, że częstość insulinooporności jest mniejsza niż wcześniej przypuszczano. Wykazano, że istnieje duża grupa osób otyłych z wysoką wrażliwością na insulinę. W innych badaniach randomizowanych [5] oceniono, że otyłość z prawidłowym profilem metabolicznym występuje u około 20% osób otyłych. Podsumowując, te dwa badania populacyjne przeprowadzone na dużej grupie osób otyłych wykazały, że grupa „zdrowych” otyłych jest dość liczna.

Brochu i wsp. [6] zaproponowali, aby kryterium diagnostycznym w ocenie, czy jest to otyłość związana z prawidłowym profilem metabolicznym, czy też otyłość z ryzykiem metabolicznym, była wartość insulino-wrażliwości ocenianej metodą klamry metabolicznej (*hyperinsulinemic/euglycemic clamp*) 8,0 mg/min × kg bez-tłuszczowej masy ciała. Jeżeli wartość tego wskaźnika wynosiła powyżej 8,0, świadczyło to o „zdrowym” podtypie otyłości, natomiast wartość poniżej — o zaburzeniach metabolicznych, towarzyszących otyłości trzewnej (brzuszej). Stosując powyższe kryteria, autorzy cytowanej pracy wykazali, że spośród 43 kobiet po menopauzie (w wieku 50–70 lat) 17 wykazywało otyłość z prawidłową wrażliwością na insulinę oraz prawidłowym profilem metabolicznym. Za pomocą tomografii komputerowej wykazano, że odsetek tłuszczu trzewnego (wisceralnego) w „zdrowym” typie otyłości jest o 49% mniejszy ($141 \pm 53 \text{ cm}^2$) w porównaniu do typu otyłości brzusznej. Konsekwencją tego jest prawidłowe/niskie stężenie triglicerydów oraz prawidłowe/wysokie stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy, prawidłowe stężenie glukozy i insuliny oraz ich zachowanie w przebiegu krzywej cukrowej. Istotną cechą otyłości z prawidłowym profilem metabolicznym jest wczesny, czyli przed 20 roku życia, rozwój otyłości, obserwowany często w dzieciństwie u około 13% osób z tym fenotypem. Muscelli i wsp. [7] wykazali pewną zależność między czasem ujawnienia i trwania otyłości a wrażliwością tkanek na insulinę, podkreślając rolę potencjalnych mechanizmów adaptacyjnych organizmu, które nie dopuszczają do wystąpienia insulinooporności w dzieciństwie. W tym fenotypie otyłości nie stwierdzono różnic w zachowaniu się spoczynkowego współczynnika metabolicznego (*resting metabolic rate*) oraz wydatkowania energii przez aktywność fizyczną (*physical activity energy expenditure*) w odniesieniu do otyłości brzusznej. Obserwacje te wykluczają więc, że ewentualne różnice w dynamice przemiany materii mogą być czynnikiem sprawczym różnych konsekwencji metabolicznych w tych dwóch typach otyłości. Uważa się, że istotną rolę odgrywają niezależnie dwa następujące czynniki: zawartość tłuszczu trzewnego oraz początek rozwoju otyłości. W badaniach populacji japońskiej za górną wartość

graniczną przestrzeni tłuszczu brzuszego w badaniu tomokomputerowym przyjęto 100 cm², co uznano za normę [8]. Natomiast Despres i Lamerche [9] dowiedli, że dopiero wartość przestrzeni tłuszczu trzewnego powyżej 130 cm² w tym badaniu wiąże się z obniżeniem wrażliwości na insulinę. W badaniach funkcji śródbłonna naczyń wykazano, że wcześniejszy rozwój zmian miażdżycowych u osób z „metabolicznie zdrowym typem otyłości”, w odniesieniu do osób z należną masą ciała, wiąże się z innym czynnikiem niż otyłość [2]. Podsumowując, błędny jest pogląd, że osoby z otyłością o prawidłowym profilu metabolicznym charakteryzują się optymalnym stanem metabolicznym. Mimo że ocenia się ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu z ryzykiem osób z otyłością trzewną, to osoby te wykazują dużo wyższy stopień ryzyka niż populacja z należną masą ciała, bez zaburzeń metabolicznych. Wiadomo, że wielkość depozytu tłuszczu brzuszego wiąże się ze zwiększeniem ryzyka chorób układu krążenia i nowotworów [10]. Wcześniejsze badania udowodniły, że wielkość adipocyta odpowiada za insulinowrażliwość, wzrost rozmiarów adipocytów towarzyszy insulinoporności, natomiast ich prawidłowa wielkość idzie w parze z wczesnym rozwojem otyłości [11]. Hipoteza ta może tłumaczyć wysoką wrażliwość na insulinę u osób otyłych z prawidłowym profilem metabolicznym, wymaga ona jednak przyszłych badań.

Podsumowując, fenotyp otyłości z prawidłowym profilem metabolicznym charakteryzuje:

- niski depozyt tłuszczu brzuszego, tj. poniżej 100 cm² w badaniu tomokomputerowym, obwód talii poniżej 102 cm u mężczyzn oraz 88 cm u kobiet;
- wartość BMI powyżej 30,0 kg/m²;
- odsetek tkanki tłuszczowej 25 i powyżej u mężczyzn oraz 35 i powyżej u kobiet;
- wysoka lub prawidłowa wrażliwość na insulinę oceniana z zastosowaniem jednego z parametrów podanych niżej:
 - stosując hiperinsulinową/euglikemiczną klamrę wartość powyżej 8,0 mg/min × kg beztłuszczowej masy ciała [6];
 - wartość wskaźnika insulinoporności *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) — liczonego według wzoru: $HOMA = \frac{\text{stężenie insuliny na czczo w } \mu\text{U/ml} \times \text{stężenie glukozy w surowicy na czczo w nmol/l}}{22,5}$. Normą jest $0,91 \pm 0,38$ [12];
 - wartość stężenia glukozy na czczo poniżej 100,0 mg/dl;
- stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy powyżej 40,0 mg/dl u mężczyzn oraz powyżej 50,0 mg/dl u kobiet;
- stężenie triglicerydów poniżej 150,0 mg/dl.

Osoby z tym fenotypem otyłości powinny podlegać dalszej obserwacji lekarskiej, ponieważ u części z nich wysoka wrażliwość na insulinę może wynikać z dużej aktywności fizycznej i restrykcji dietetycznych, które stosują na co dzień. Przykładem tego mogą być zawodnicy walk sumo, u których w trakcie aktywnego uprawiania sportu nie stwierdza się zaburzeń metabolicznych, natomiast w momencie zaprzestania uprawiania sportu dochodziło do ich rozwoju [8].

Otyłość zagrożona ryzykiem zaburzeń metabolicznych

Wiadomo, że najważniejszym czynnikiem patogennym zespołu insulinoporności jest otyłość trzewna, która jest następstwem zarówno nadmiernej kumulacji brzusznej tkanki tłuszczowej podskórnej, jak i tkanki tłuszczowej trzewnej. Nadmiar tłuszczu trzewnego zawartego w przestrzeni otrzewnowej odgrywa najważniejszą rolę w patogenezie zespołu insulinoporności [3, 4]. Mniejsza część tłuszczu trzewnego znajduje się w przestrzeni pozaotrzewnowej. U mężczyzny depozyt tłuszczu trzewnego stanowi 20%, natomiast u kobiet 5–8% całej puli tłuszczu w organizmie. Depozyt tłuszczu brzuszego podskórnego znajduje się w przestrzeni bezpośrednio między skórą a powierzchnią masy mięśniowej brzusznej [3]. Otyłość brzuszna może być wynikiem wzrostu depozytu tłuszczu trzewnego, który, wypychając muskulaturę brzuszną, powoduje wzrost obwodu talii. Ze wzrostem depozytu tłuszczu trzewnego wzrasta również depozyt brzuszego tłuszczu podskórnego. Wyniki badań z zastosowaniem techniki tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego oraz USG wykazały, że nadmierna kumulacja tkanki tłuszczowej trzewnej nie tylko towarzyszy, ale również poprzedza ujawnienie się wszelkich następstw związanych z zespołem insulinoporności, takich jak: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca oraz cukrzyca typu 2 [3, 10].

W Stanach Zjednoczonych częstość zespołu insulinoporności określa się na 25% w populacji powyżej 20 roku życia, natomiast po 60 roku życia wykazano wzrost powyżej 40% [10].

Podsumowując, fenotyp otyłości z ryzykiem zaburzeń metabolicznych charakteryzuje:

- depozyt tłuszczu brzuszego powyżej 100,0 cm² w badaniu tomokomputerowym, obwód talii powyżej 102 cm u mężczyzn oraz powyżej 88 cm u kobiet;
- wartość BMI powyżej 30,0 kg/m²;
- odsetek masy tłuszczowej powyżej 25 u mężczyzn oraz powyżej 35 u kobiet;
- insulinoporność zgodnie z jednym spośród podanych parametrów:

- wartość klamry hiperinsulinowej/euglikemicznej poniżej 8,0 mg/min × kg beztłuszczowej masy ciała;
 - wartość wskaźnika HOMA powyżej 1,69;
 - stężenie glukozy na czczo powyżej 100 mg/dl;
 - stężenie cholesterolu frakcji HDL poniżej 40 mg/dl u mężczyzn oraz poniżej 50,0 mg/dl u kobiet;
 - stężenie triglicerydów w surowicy powyżej 150 mg/dl.
- Ze względu na typowy obraz kliniczny, ten typ otyłości jest łatwy do zidentyfikowania zarówno przez lekarza praktyka, jak i przez pacjenta. Należy podkreślić, że w tym fenotypie otyłości konieczna jest terapia.

Metaboliczna otyłość u osób z prawidłową masą ciała

Jak już wspomniano, coraz częściej spotyka się pacjentów cechujących się insulinoopornością oraz zaburzeniami będącymi jej następstwem, cechujących się prawidłowymi masą oraz wskaźnikiem masy ciała, co stanowi istotne utrudnienie diagnostyczne przy ich identyfikacji. Osoby te wykazując prawidłową wartość wskaźnika BMI, czyli poniżej 25,0 kg/m², charakteryzują się podwyższonym depozytem tłuszczu trzewnego powyżej 100 cm² w badaniu tomokomputerowym jamy brzusznej oraz hiperinsulinemią i insulinoopornością. Częstość tego typu otyłości ocenia się na 13–18% [2, 12–14]. W badaniach na transgenicznych myszach stwierdzono istotną rolę wzmożonej ekspresji w wątrobie dehydrogenazy 11-β-hydroksysteroidowej typu 1 w otyłości trzewnej [15]. Wykazano, że niska masa urodzeniowa oraz niska masa ciała w pierwszym roku życia predysponują do kumulacji tłuszczu trzewnego i do rozwoju zespołu insulinooporności oraz chorób układu krążenia u tych osób w średnim wieku [16]. Badając wpływy etniczne, wykazano, że depozyt tłuszczu trzewnego u Japończyków i mieszkańców Azji jest większy i dlatego norm dla rasy kaukaskiej nie można odnosić do danych japońskich [8]. Zastosowanie 3-miesięcznej diety redukcyjnej prowadzi do istotnego zmniejszenia depozytu tłuszczu trzewnego i do powrotu do normy wskaźników metabolicznych [14]. Ze względów społecznych jest to bardzo istotny problem, ponieważ dotyczy młodych osób w przedziale wieku 20–40 lat,

k którzy dowiadują się o nim dopiero w momencie już rozwiniętych problemów zdrowotnych, czyli jawnej cukrzycy lub chorób układu krążenia, ponieważ prawidłowa masa ciała oraz dobra kondycja nie dają podstaw do podejrzewania jakichś problemów zdrowotnych. Wykazano, że osoby z tym typem otyłości cechuje obniżony powysiłkowy wydatek energetyczny, przy niezmienionej maksymalnej wydolności krążeniowo-oddechowej (*maximal cardiorespiratory fitness*). Sugeruje się, że jest to jeden z podwodów zmian insulinooporności oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia poprzez swój wpływ na bilans energetyczny oraz skład masy ciała.

Podsumowując, obniżony powysiłkowy wydatek energetyczny w metabolicznej otyłości z prawidłową masą ciała skutkuje dodatnim bilansem energetycznym, prowadzącym do wzrostu masy ciała [14]. Sugeruje się również, że osoby z tym typem zaburzeń metabolicznych mogą wykazywać zmniejszone magazynowanie tłuszczu w tkance tłuszczowej prowadzące do jego gromadzenia w niefizjologicznych magazynach, czyli w mięśniach i w wątrobie [13].

Fenotyp metabolicznej otyłości z prawidłową masą ciała charakteryzuje się:

- depozytem tłuszczu brzuszego powyżej 130 cm² w badaniu tomokomputerowym jamy brzusznej, w badaniu DEXA L4–L5 depozyt tłuszczu trzewnego 44,0 ± 16 cm² [2, 12];
- niskim wskaźnikiem BMI poniżej 25,0 kg/m²;
- odsetkiem tkanki tłuszczowej powyżej 35;
- niską masą ciała beztłuszczową;
- insulinoopornością (wartość wskaźnika HOMA > 1,30);
- stężeniem triglicerydów powyżej 150,0 mg/dl;
- nieznacznie podwyższonymi wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Powyższa charakterystyka tego fenotypu otyłości ukazuje, jak trudny jest on do wczesnej identyfikacji. W świetle aktualnego stanu wiedzy, w ramach badań przesiewowych, mających na celu zidentyfikowanie osób z wysokim czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, konieczne należy wykonać wszystkie zaproponowane badania.

Piśmiennictwo

1. Ruderman N.B., Schneider S.H., Berthold P.: The "metabolically-obese" normal-weight individual. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 1617–1621.
2. Karelis A.D., St-Pierre D.H., Conus F., Rabasa-Lhoret R., Poehlman E.T.: Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: What do we know? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2569–2775.
3. Freedland E.S.: Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr. Metab.* 2004; 1: 12–24.
4. Ferrannini E., Natali A., Bell P., Cavallo-Perin P., Lalic N., Mingrone G.: Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *European Group of the Study on Insulin Resistance (EGIR). J. Clin. Invest.* 1997; 100: 1166–1173.
5. Bonora E., Kiechl S., Willeit J. i wsp.: Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47: 1643–1649.
6. Brochu M., Tchernof A., Dionne I.J. i wsp.: What are the physical characteristics associated with normal

- metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1020–1025.
7. Muscelli E., Camastra S., Gastaldelli A. i wsp.: Influence of duration of obesity on the insulin resistance of obese non-diabetic patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22: 262–267.
 8. Matsuzawa Y.: Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab. Rev.* 1997; 13: 3–13.
 9. Despres J.P., Lamarche B.: Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *J. Intern. Med.* 1994; 236: 7–22.
 10. Grundy S.N.: Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2595–2600.
 11. Sims E.A.: Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 2001; 50: 1499–1504.
 12. Dvorak R.V., DeNino W.F., Ades P.A., Poehlman E.T.: Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 1999; 48: 2210–2214.
 13. Ruderman N., Chisholm D., Pi-Sunyer X., Schneider S.: The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998; 47: 699–713.
 14. Conus F., Allison D.B., Rabasa-Lhoret R. i wsp.: Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 5013–5020.
 15. Paterson J.M., Morton N.M., Fievat C. i wsp.: Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 7088–7093.
 16. Phillips D.I., Barker D.J., Hales C.N., Hirst S., Osmond C.: Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994; 37: 150–154.