

Otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała – kontrowersje w diagnostyce

Metabolically obese, normal weight syndrome – controversies in the diagnosis

Katarzyna Pastusiak¹, Danuta Pupek-Musialik¹, Paweł Bogdański²

¹Katedra Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała (MONW) po raz pierwszy opisano w 1981 roku. Autorzy zaobserwowali współwystępowanie cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i hipertriglicydemii, a także hiperinsulinizmu oraz hipertrofii adipoocytów u pacjentów nieotyłych. Najczęściej stosowane kryteria używane do rozpoznania MONW uwzględniają: wskaźnik insulinooporności HOMA-IR, podwyższoną zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, a także ocenę poszczególnych składowych zespołu metabolicznego. Z powodu braku jasnych wytycznych dotyczących diagnostyki, epidemiologia tego zjawiska nie jest w pełni poznana i zależy przede wszystkim od założeń badaczy. Prawdopodobną przyczyną występowania tego rodzaju zaburzeń jest niekorzystna zmiana stylu życia i sposobu żywienia mieszkańców krajów zachodnich. W związku z tym podstawą leczenia powinna stanowić modyfikacja stylu życia, a kolejno farmakoterapia ukierunkowana na poprawę poszczególnych parametrów metabolicznych.

Słowa kluczowe: otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała, diagnostyka, kryteria

Przedrukowano za zgodą z: Forum Zaburzeń Metabolicznych 2018; 9 (1): 9–15

Wstęp

Otyłość i powiązany z nią zespół metaboliczny już dawno uznano za choroby cywilizacyjne. Problem nadmiernej masy ciała dotyczy ponad 2/3 dorosłych Polaków [1]. Jednocześnie wzrastająca liczba doniesień naukowych potwierdza, że problem zaburzeń metabolicznych może dotyczyć także osób z prawidłową masą ciała. Niestety, z powodu braku widocznych objawów, wpływających na jakość życia pacjentów, zespół ten przysparza wiele trudności w identyfikacji [2].

Otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała, w angielskiej literaturze określana jest jako *metabolically obese normal weight* (MONW), *normal weight obese* (NWO)

lub *thin outside fat inside* (TOFI). Jako pierwszy zjawisko to opisał w roku 1981 Ruderman [2], który zaobserwował korelację w występowaniu cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i hipertriglicydemii, a także hiperinsulinizmu oraz hipertrofii adipoocytów wśród nieotyłych pacjentów. Z powodu braku jasnych kryteriów dotyczących diagnostyki epidemiologia tego zjawiska nie jest w pełni poznana i zależy przede wszystkim od założeń badania. W odniesieniu do polskiej populacji problem ten rozpoznano u 21,76% Polek i 31,42% Polaków przy zastosowaniu wskaźnika insulinooporności *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) oraz u 15,78% Polek i 7,83% Polaków przy zastosowaniu kryterium zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie [3].

Wyniki *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2005–2016 sugerują, że nawet 30% Amerykanów z prawidłową masą ciała może wykazywać cechy zespołu metabolicznego [4]. Prawdopodobną przyczyną występowania tego rodzaju zaburzeń jest niekorzystna zmiana stylu życia i sposobu żywienia mieszkańców krajów zachodnich. Potencjalne znaczenie ma dodatni bilans energetyczny oraz dieta bogata w węglowodany, w tym w szczególności w sacharozę [2]. Badania w kierunku uwarunkowań genetycznych nie dowodzą istotnego wpływu określonych mutacji genetycznych na częstotliwość występowania MONW [5, 6].

Kryteria zespołu metabolicznego

Pierwsze kryteria diagnostyki MONW, zaproponowane pod koniec XX wieku, uwzględniały: obwód tali, stężenie glukozy na czczo, stężenie triglicerydów i kwasu moczowego, a także urodzeniową masę ciała, przyrost masy ciała po okresie dojrzewania, rodzinne występowanie chorób metabolicznych oraz pochodzenie etniczne [7]. Był to algorytm punktacji oceniający 22 cechy. Aby rozpoznać MONW wymagana była suma 7 punktów co najmniej [7]. Narzędzie wydaje się łatwe do zastosowania w codziennej praktyce, aczkolwiek wymaga wykorzystania wyników badań biochemicznych rzadko wykonywanych wśród osób nieotyłych [8]. Kolejni badacze do diagnostyki MONW posłużyli się kryteriami rozpoznania klasycznego zespołu metabolicznego (ZM), proponując ocenę osób ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) poniżej 27 kg/m² według kryteriów *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, zgodnie z którymi ZM rozpoznaje się przy współistnieniu przynajmniej trzech z pięciu wymienionych zaburzeń:

- obwód tali powyżej 102 cm u mężczyzn i 88 cm u kobiet;
 - stężenie triglicerydów w surowicy powyżej 1,7 mmol/l;
 - stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) poniżej 1,3 mmol/l u mężczyzn i poniżej 1,03 mmol/l u kobiet;
 - ciśnienie tętnicze powyżej 130/80 mm Hg;
 - stężenie glukozy na czczo powyżej 6,1 mmol/l [9, 10].
- Wildman i wsp. [11] użyli kryterium BMI poniżej 25 kg/m², za zespół zaburzeń metabolicznych uznając współwystępowanie dwóch lub więcej anomalii z autorskiej listy:
- podwyższony poziom ciśnienia tętniczego;
 - zaburzenia profilu lipidowego, w tym podniesione stężenie triglicerydów i obniżone stężenie cholesterolu HDL;
 - podwyższone stężenie glukozy na czczo;
 - insulinooporność (HOMA > 5,13);
 - obecność subklinicznej postaci zapalenia (białko CRP [*C-reactive protein*] > 0,1 mg/l) lub
 - leczenie wyżej wymienionych zaburzeń [11].

Z kolei koreańscy uczeni do diagnostyki MONW posłużyli się wskaźnikiem masy ciała BMI (< 25 kg/m²) oraz kryteriami rozpoznania ZM zaproponowanymi przez Międzynarową

Federację Diabetologiczną, uznając za nieprawidłowe występowanie trzech lub więcej z poniższych zaburzeń:

- obwód tali ≥ 90 cm u mężczyzn i ≥ 80 cm u kobiet (dla populacji koreańskiej);
- ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg lub rozpoznane nadciśnienie tętnicze;
- hipertriglicydemia $\geq 1,7$ mmol/l;
- obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, u kobiet < 1,3 mmol/l, u mężczyzn < 1,0 mmol/l lub leczenie w kierunku podwyższenia jego poziomu;
- hiperglikemia na czczo $\geq 6,1$ mmol/l lub rozpoznana cukrzyca typu 2 [12, 13].

Zawartość tkanki tłuszczowej

Inne kryteria diagnostyczne zaproponowali Katsuki i wsp. [14], którzy zapoczątkowali serię badania pacjentów nieotyłych pod względem składu ciała. Za punkt odcięcia do rozpoznania MONW przyjęli BMI poniżej 25 kg/m² oraz depozyt tkanki tłuszczowej (FM, *fat mass*) powyżej 100 cm² oznaczany za pomocą tomografii komputerowej (TK) [14]. Wykonanie TK wiąże się jednak z dużymi kosztami oraz narażeniem pacjenta na promieniowanie jonizujące, co wyklucza stosowanie tej metody w rutynowej diagnostyce. Kolejni badacze do rozpoznania MONW wykorzystali metodę densytometrii (DXA), która do dziś stanowi „złoty standard” w zakresie oceny składu ciała. Za wartości graniczne uznano BMI 18–25 kg/m² oraz procentową zawartość tkanki tłuszczowej (% FM) w całym organizmie powyżej 30%. Jest to metoda bezpieczniejsza i tańsza niż TK, wciąż jednak niedostatecznie dostępna, aby wykonywać ją rutynowo [15]. Identyfikacyjny sposób postępowania zastosowali kolejni badacze, przyjmując jednak różne punkty odcięcia dla %FM: powyżej 33,3–35% dla kobiet i 20,8–23,1% dla mężczyzn [16, 17]. Do oceny składu ciała wykorzystywana jest także metoda bioimpedancji, która wydaje się najbardziej powszechna i dostępna do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Za graniczne wartości przyjęto 30% FM dla kobiet i 20–23% FM dla mężczyzn [18, 20]. Do oceny populacji szwajcarskiej badacze wykorzystali siatki centylowe (MONW > 95 percentyla) oraz indeks tłuszczowej masy ciała (iloczyn % FM i BMI), którego wartość nie powinna przekraczać 8,3 kg/m² dla mężczyzn i 11,8 kg/m² dla kobiet [19]. Najprostsza metodą, choć obciążoną dużym ryzykiem błędu, jest natomiast ocena grubości fałdu skórno-mięśniowego nad łopatką i mięśniami trójgłowym. Występowanie MONW stwierdzano, kiedy suma grubości obu fałd przekraczała 90 percentyl dla populacji [20].

Gospodarka węglowodanowa i insulinooporność

Inny kierunek badań na MONW zapoczątkował Dvorak [21], który zdefiniował MONW jako występowanie insulino-

oporności (IO), oznaczanej za pomocą klamry metabolicznej, wśród osób z prawidłową masą ciała ($BMI < 26,3 \text{ kg/m}^2$). Za wartość graniczną dla rozpoznania IO przyjęto zużycie glukozy na poziomie 8 mg/min/kg beztłuszczowej masy ciała (FFM, *free fat mass*) [21]. Niewątpliwą wadą tej metody jest konieczność przeprowadzania badania klamry metabolicznej, które jest technicznie trudne i pracochłonne [8]. Kolejne próby identyfikacji wyżej wymienionej zaburzenia podjęto z uwzględnieniem wartości BMI poniżej 27 kg/m^2 oraz stężenia insuliny na czczo powyżej 84 mmol/l [22]. Badacze próbowali wykorzystać także popularny test dostępnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*), czyniąc tym samym kryteria bardziej realnymi do zastosowania w rutynowej praktyce [23]. Podczas badania nieotyłych wykorzystywano także wskaźnik HOMA, przyjmując za wartość graniczną $1,69$ [24]. Autorzy uznali, że wśród osób z prawidłową masą ciała przy niższych wartościach obserwuje się istotne klinicznie obniżenie wrażliwości tkanek na insulinę [8]. W tym miejscu warto wspomnieć również o propozycji oceny insulinooporności przy użyciu wskaźnika M_{FFM} , która oznacza średnią szybkość infuzji glukozy podczas ostatnich 60 minut badania klamry metabolicznej wyrażonej w $\text{mg/min} \times \text{kg FFM}$ [25].

Inne parametry

Trwają intensywne poszukiwania zmierzające do identyfikacji charakterystycznych dla MONW zaburzeń o potencjalnym znaczeniu diagnostycznym. Dotychczasowe wyniki wykazały pozytywną korelację pomiędzy stężeniem ferrytyny w surowicy krwi ($> 127,03 \text{ ng/ml}$ dla kobiet i $46,87 \text{ ng/ml}$ dla mężczyzn) a występowaniem MONW [26]. Dodatnią zależność obserwuje się także z wartością indeksu TyG (stężenie triglicerydów \times stężenie glukozy na czczo/2) powyżej $8,73$ dla kobiet i $8,82$ dla mężczyzn [27].

Leczenie

Inicjacja leczenia MONW stanowi duże wyzwanie dla zespołu terapeutycznego. Pacjenci rzadko odczuwają jakiegokolwiek dolegliwości związane ze swoim stanem zdrowia, w związku z czym niełatwo przekonać ich do podjęcia leczenia. Również sama terapia budzi wiele wątpliwości; bowiem czy pacjentów z MONW powinno się traktować na równi z osobami otyłymi?

Podstawowe cele leczenia pacjentów MONW pokrywają się z założeniami postępowania w klasycznej postaci ZM. Terapia polega na zapobieganiu bądź ograniczeniu negatywnych skutków chorób będących konsekwencją metabolicznych nieprawidłowości, tj. cukrzyca typu 2, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze [7]. Powinna się opierać na zasadzie leczenia poszczególnych jednostek chorobowych, zaś jej podstawową formę stanowić powinna modyfikacja stylu życia, której dobroczynny wpływ zaobser-

wowano już w latach 80. ubiegłego wieku. Wyniki badań potwierdzają, że $11,1\text{--}21,3\%$ osób z MONW z BMI w granicach $23\text{--}26,9 \text{ kg/m}^2$ może odnieść korzyści z modyfikacji stylu życia polegającej na redukcji masy ciała, zmianie sposobu żywienia i zwiększonej aktywności fizycznej [28, 29].

Według Rudermana i wsp. [7] osoby z MONW (w tym zwłaszcza ze znacznym wzrostem masy ciała w wieku dorosłym), powinny okresowo (co 4–12 tygodni) stosować dietę ubogokaloryczną. Jej celem jest prewencja dalszego wzrostu masy ciała oraz pozytywny wpływ na profil metaboliczny [7]. Zdaniem innych badaczy poziom energetyczny diety powinien być dostosowany do podstawowej przemiany materii pacjenta [30]. Zalecane jest także ograniczenie cukrów prostych [31]. Ponadto w całodziennej racji pokarmowej 30% energii powinno pochodzić z tłuszczów, w tym po 10% z tłuszczów nasyconych, jednonienasyconych i wielonienasyconych. Spożycie cholesterolu należy ograniczyć do 300 mg/dobę . Warto zwrócić uwagę na odpowiednią podaż kwasu foliowego oraz witaminy B_{12} , w celu zachowania odpowiedniego poziomu homocysteiny, a także zwiększyć spożycie antyoksydantów, które mogą korzystnie wpływać na ryzyko sercowo-naczyniowe [7].

Terapię pacjentów z MONW należy rozpocząć od modyfikacji sposobu żywienia. Za istotne uznaje się identyfikację preferencji smakowych pacjentów, które mogły się przyczyniać do nadmiernego spożywania pokarmów. Pacjentom o preferencjach węglowodanowych należy zalecać dietę o niskim indeksie glikemicznym, opierającą się na pełnoziarnistych produktach zbożowych, nasionach strączkowych, warzywach i niskotłuszczowych produktach mlecznych. Z kolei dla pacjentów o preferencjach mięsnych (tłuszczowych, białkowo-tłuszczowych) wskazana jest dieta niskotłuszczowa lub wysokobiałkowa z ograniczeniem tłuszczów nasyconych ($< 10\%$ całodziennego zapotrzebowania energetycznego [CZE]) oraz $10\text{--}15\%$ energii pochodzącej z tłuszczów jednonienasyconych i $6\text{--}10\%$ z tłuszczów wielonienasyconych ($5\text{--}8\%$ CZE omega 6, $1\text{--}2\%$ CZE omega 3). Spożycie cholesterolu należy ograniczyć do 300 mg/dl , a nawet 200 mg/dl w przypadku pacjentów ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) $\geq 100 \text{ mg/dl}$. W jadłospisie warto uwzględnić tłuszcze pochodzenia roślinnego (oleje, orzechy, nasiona) oraz ryby (≥ 2 porcje/tydzień). Należy zaś ograniczyć spożycie: podrobów, żółtek jaj ($2\text{--}3$ tygodniowo), krewetek, sardynek, kawioru i łososia. Warto też wzbogacać dietę w żywność funkcjonalną zawierającą sterole i sterole roślinne, korzystnie wpływające na parametry lipidowe [30].

Ruderman i wsp. [7] uznali zwiększoną aktywność fizyczną za najważniejszy element terapii pacjentów z MONW. Regularna aktywność fizyczna wpływa na redukcję insulinooporności oraz jest pomocna w utrzymaniu spadku tłuszczowej masy ciała [7]. U chorych na cukrzycę, przy wdrażaniu programu zwiększania aktywności fizycznej, należy zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza w początkowym okresie treningów, ze względu na większe w tej

grupie pacjentów ryzyko neuropatii, problemy z trudno gojącymi się ranami oraz istotnie częstsze występowanie choroby niedokrwiennej serca. Przy zachowaniu odpowiednich środków zachowawczych, wysiłek fizyczny jest integralną formą leczenia, zwłaszcza u młodych pacjentów z MONW [30]. Ze względu na brak ograniczeń ruchowych (tj. problemy stawowe) wśród osób nieotyłych, wskazana wydaje się każda aktywność fizyczna indywidualnie dobrana do upodobań pacjenta: rower, spacer, aerobic, pilates, joga. Preferowany jest wysiłek o charakterze tlenowym, uzupełniony treningiem oporowym [30, 31].

W sytuacji gdy modyfikacja stylu życia nie przynosi oczekiwanych rezultatów, kolejny etap leczenia powinna stanowić farmakoterapia [2, 30].

Podsumowanie

Podsumowując, stałym elementem diagnostycznym rozpatrywanym przez wszystkich badaczy jest BMI. Brakuje jednak zgodności co do wartości granicznych – zakres od 23 do 27 kg/m². Oceniając występowanie nieprawidłowości metabolicznych, badacze zwracają uwagę przede wszystkim na zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz insulinooporność, rozpoznawane na podstawie różnorod-

nych kryteriów. Inni jako podstawę do rozpoznania MONW uznają zawartość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie czy współwystępowanie zaburzeń metabolicznych, czyli podwyższone stężenie triglicerydów, obniżone cholesterolu frakcji HDL, podwyższone ciśnienie tętnicze oraz subkliniczny stan zapalny. Warto zwrócić uwagę, że pierwsze kryteria uwzględniały również podwyższone stężenie kwasu moczowego, przyrost masy ciała w wieku dorosłych, obciążający wywiad chorobowy, wywiad rodzinny czy też czynniki predysponujące. Z kolei najnowsze prace sugerują znaczącą korelację pomiędzy występowaniem MONW a stężeniem ferrytyny oraz indeksem TyG.

Terapia MONW nie różni się zasadniczo od leczenia ZM. Kluczowe znaczenie ma w tym wypadku zwiększenie aktywności fizycznej oraz dostosowana do preferencji pacjenta dieta, bazująca na zasadach racjonalnego żywienia. Jadłospis powinien uwzględniać odpowiednią ilość nienasyconych kwasów tłuszczowych, antyoksydantów, witaminy B12 oraz kwasu foliowego. Ograniczeniu powinny natomiast podlegać tłuszcze nasycone, cholesterol oraz cukry proste.

Mimo wielu przeprowadzonych dotychczas badań, konieczne wydaje się przygotowanie ujednoczonych wytycznych diagnostyki i leczenia możliwych do zastosowania na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej.

Abstract

First publication about metabolically obese normal weight (MONW) was published in 1981. The authors noticed co-occurrence diabetes type 2, hypertension, hypertriglyceridemia, hyperinsulinism and adipocyte hypertrophy among non-obese patients. The most common criteria using to MONW diagnosis are: HOMA-IR, percent of body fat mass and standard criteria of metabolic syndrome. Due to the lack of clear diagnostic guidelines, epidemiology of this disorder is not fully understood and depends on the researcher's assumptions. The probable cause of this condition is unfavorable lifestyle and diet change of lifestyle in Western countries. The treatment should be based on lifestyle modification strengthen by pharmacotherapy aimed at improving metabolic parameters.

Key words: metabolically obese normal weight, normal weight obesity, diagnosis, criteria

Piśmiennictwo

1. Abdelmeguid M, Alarcon D, Craven B. Global food security index. *EIU*. 2016–19.
2. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The „metabolically-obese,” normal-weight individual. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34(8): 1617–1621, doi: 10.1093/ajcn/34.8.1617, indexed in Pubmed: 7270486.
3. Bednarek-Tupikowska G, Stachowska B, Miazgowski T. i in. Częstość występowania metabolicznej otyłości z prawidłową masą ciała w populacji polskiej. *Endokryn Pol*. 2012; 63(6): 447–455.
4. Tomiyama AJ, Hunger JM, Nguyen-Cuu J, et al. Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005–2012. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40(5): 883–886, doi: 10.1038/ijo.2016.17, indexed in Pubmed: 26841729.
5. Di Re, Bigioni M, Bottini FG. i in. A normal weight obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-15 R alfa and MTHFR 677>T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006; 10: 235–245.
6. Yaghoobkar H, Scott RA, White CC, et al. Genetic evidence for a normal-weight „metabolically obese” phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63(12): 4369–4377, doi: 10.2337/db14-0318, indexed in Pubmed: 25048195.
7. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, et al. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998; 47(5): 699–713, doi: 10.2337/diabetes.47.5.699.
8. Bednarek-Tupikowska G, Matczak-Giemza M, Kubicka E. i in. Metaboliczna otyłość u osób z prawidłową masą ciała. *Endokrynol Otyłość*. 2007; 3(3): 55–61.
9. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-

- weight individual. *Diabetes Care*. 2004; 27(9): 2222–2228, indexed in Pubmed: 15333488.
10. Kuzeytemiz M, Karaagac K, Vatansever F, et al. Groupe EPIMIL. [Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults]. *Rev Panam Salud Publica*. 2001; 9(5): 338–344, indexed in Pubmed: 11476023.
 11. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008; 168(15): 1617–1624, doi: 10.1001/archinte.168.15.1617, indexed in Pubmed: 18695075.
 12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640–1645, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644, indexed in Pubmed: 19805654.
 13. Choi J, Se-Young O, Lee D, et al. Characteristics of diet patterns in metabolically obese, normal weight adults (Korean National Health and Nutrition Examination Survey III, 2005). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22(7): 567–574, doi: 10.1016/j.numecd.2010.09.001, indexed in Pubmed: 21186103.
 14. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, et al. 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(8): 2341–2344, indexed in Pubmed: 12882859.
 15. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, et al. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16(8): 513–523, doi: 10.1016/j.numecd.2005.10.010, indexed in Pubmed: 17126766.
 16. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010; 31(6): 737–746, doi: 10.1093/eurheartj/ehp487, indexed in Pubmed: 19933515.
 17. Shea JL, King MTC, Yi Y, et al. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22(9): 741–747, doi: 10.1016/j.numecd.2010.11.009, indexed in Pubmed: 21215604.
 18. Kim JiY, Han SH, Yang BM. Implication of high-body-fat percentage on cardiometabolic risk in middle-aged, healthy, normal-weight adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(8): 1571–1577, doi: 10.1002/oby.20020, indexed in Pubmed: 23404833.
 19. Marques-Vidal P, Pécoud A, Hayoz D, et al. Prevalence of normal weight obesity in Switzerland: effect of various definitions. *Eur J Nutr*. 2008; 47(5): 251–257, doi: 10.1007/s00394-008-0719-6, indexed in Pubmed: 18604623.
 20. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, et al. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PLoS One*. 2013; 8(3): e60673, doi: 10.1371/journal.pone.0060673, indexed in Pubmed: 23556000.
 21. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, et al. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes*. 1999; 48(11): 2210–2214, indexed in Pubmed: 10535456.
 22. Moleró-Conejo E, Morales LM, Fernández V, et al. Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. *Arch Latinoam Nutr*. 2003; 53(1): 39–46, indexed in Pubmed: 12942870.
 23. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, et al. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care*. 2003; 26(2): 372–379, indexed in Pubmed: 12547865.
 24. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(10): 5013–5020, doi: 10.1210/jc.2004-0265, indexed in Pubmed: 15472199.
 25. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(8): 1881–1886, doi: 10.1038/oby.2008.308, indexed in Pubmed: 18551117.
 26. Kim JW, Kim DH, Roh YK. Serum ferritin levels are positively associated with metabolically obese normal weight a nationwide population-based study. 2015; 94(52): 2335.
 27. Lee SH, Han K, Yang HK, et al. A novel criterion for identifying metabolically obese but normal weight individuals using the product of triglycerides and glucose. *Nutr Diabetes*. 2015; 5: e149, doi: 10.1038/nutd.2014.46, indexed in Pubmed: 25915739.
 28. Di Renzo L, Del Gobbo V, Bigioni M, et al. Body composition analyses in normal weight obese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006; 10(4): 191–196, indexed in Pubmed: 16910350.
 29. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, et al. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(1): 40–45, doi: 10.1093/ajcn/85.1.40, indexed in Pubmed: 17209175.
 30. Ostrowska L. Skuteczne leczenie pacjentów problematycznie otyłych — leczenie fenotypu FOTI i TOFI. *Forum Zab Metabol*. 2011; 2(2): 85–94.
 31. Bucyk B, Tupikowska M, Bednarek-Tupikowska G. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego z prawidłową masą ciała (MONW). *Endokrynol Otyłość*. 2009; 5(4): 226–232.