

## Je metabolicky zdravá obezita přechodným stavem?

Vojtěch Hainer<sup>1</sup>, Irena Aldhoon Hainerová<sup>1,2</sup>, Hana Zamrazilová<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity, Endokrinologický ústav, Praha, Česká republika

<sup>2</sup> Klinika dětí a dorostu a Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

### Abstrakt

Obezita představuje významný nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních a metabolických onemocnění a je spojena s vyšší jak kardiovaskulární, tak celkovou úmrtností. Kardiometabolické komplikace nemusí být přítomny u všech obézních jedinců. Obezita u podskupiny obézních pacientů, kteří jsou chráněni před těmito riziky a vykazují příznivý kardiometabolický profil navzdory nadměrnému zmožení tělesného tuku, se označuje jako metabolicky zdravá obezita (MZO). MZO se definuje absencí komponent metabolického syndromu nebo adekvátní inzulínovou senzitivitou obvykle měřenou pomocí indexu homeostatického modelu inzulínové rezistence (HOMA-IR). Rozporuplné výsledky byly publikovány s ohledem na dlouhodobou stabilitu tohoto fenotypu a vývoj kardiometabolických komplikací, jakými jsou diabetes mellitus 2. typu a hypertenze. Pozorované nesrovnalosti mohou být jak důsledkem málo přísných kritérií definujících MZO, tak i jejich neschopnosti zachytit další možná metabolická rizika. Očekává se, že využití přísnějších kritérií při definici MZO a zařazení nových kritérií reflektujících inzulínovou rezistenci, jaterní steatózu a chronický zánětlivý stav by mohlo charakterizovat stabilnější fenotyp obezity z pohledu metabolického zdraví. Nicméně je třeba brát v úvahu, že metabolické zdraví u všech kategorií indexu tělesné hmotnosti bývá často přechodným fenotypem, který je ovlivňován interakcí genotypu, etnicity, pohlaví a stárnutí se změnami životního prostředí a životního stylu.

**Klíčová slova:** metabolicky riziková obezita – metabolicky zdravá obezita – tranzitorní stav

## Is metabolically healthy obesity a transient condition?

### Abstract

Obesity represents an important independent risk factor for cardiovascular and metabolic diseases and is thus associated with increased cardiovascular and overall mortality. However, not all obesities are associated with cardiometabolic health complications. A subgroup of obese patients who are protected from cardiovascular and metabolic risks and exhibit favorable cardiometabolic profile in spite of excessive body fatness is denoted as metabolically healthy obesity (MHO). It is defined by absence of components of the metabolic syndrome or by preservation of appropriate insulin sensitivity usually measured by the homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR). Conflicting results have been reported with regard to the long-term stability of this phenotype and the development of cardiometabolic complications as type 2 diabetes and hypertension. The observed discrepancies may partly be due to too moderate criteria used as well as to inability of the most MHO definitions to reveal hidden metabolic risks. It is expected that application of more strict criteria in the current MHO definitions and addition of new criteria reflecting insulin resistance, fatty liver and chronic inflammation may characterize individuals with a more stable phenotype of MHO. However, it should be kept in mind that the metabolic health across BMI categories is frequently a transient phenotype influenced by interaction of genotype, ethnicity, gender and ageing with environmental and lifestyle changes.

**Key words:** metabolically healthy obesity – metabolically risky obesity – transient condition

### Metabolicky zdravá obezita – definice a determinanty

Celosvětová epidemie obezity představuje stěžejní nejen zdravotní, ale i sociálně-ekonomický problém. V roce 2014 bylo na světě 1,9 miliardy lidí s nadváhou, přičemž 600 milionů z nich bylo obézních [1]. Obezita

je příčinou vyšší nemocnosti a invalidity a rovněž významně zhoršuje kvalitu života a společenské uplatnění postižených jedinců [2,3]. Zejména abdominální forma obezity je významným rizikovým faktorem pro rozvoj diabetu 2. typu (DM2T), dyslipidemie, kardiovaskulárních onemocnění (hypertenze, ischemické cho-

roby srdeční a mozkových cévních příhod), osteoartrózy a některých nádorů. Významně zvyšuje mortalitu jak celkovou, tak na kardiovaskulární choroby a nádory.

Nicméně ne vždy je obezita provázena zvýšenými zdravotními riziky. Mezi klinické stavy, u nichž je popisována nižší nemocnost a úmrtnost, u obézních patří jednak paradox obezity, jednak metabolicky zdravá obezita (MZO). Paradox obezity se popisuje zejména u starších obézních pacientů např. s ischemickou chorobou srdeční, chronickou srdeční insuficiencí, hypertenzí, u pacientů v dialyzačním programu a po některých zákrocích v invazivní kardiologii a v chirurgii [4]. Je ovlivňován četnými faktory, mezi něž patří např. tělesné složení a distribuce tělesného tuku, způsob výživy, kardiopulmonální zdatnost a řada humorálních faktorů. Naproti tomu MZO je charakterizována absencí známek metabolického syndromu (MS), resp. zachovanou inzulinovou senzitivitou, zatímco metabolicky nezdravou/rizikovou obezitu (MRO) charakterizuje přítomnost známek MS, resp. inzulinové rezistence. Definice MZO vyžadují normální hodnoty krevního tlaku, triacylglycerolů, HDL-cholesterolu a glykemie na lačno a samozřejmě absenci léčby antihypertenzivy, hypolipidemiky a antidiabetiky. Obvod pasu nebývá do definice zařazován, neboť i u MZO bývají jeho hodnoty zvýšené, i když méně než u MRO. Většina definic MZO připouští abnormální hodnoty u jednoho ukazatele MS. Některé definice zohledňují nepřítomnost inzulinové rezistence, která se posuzuje obvykle podle indexu homeostatického modelu inzulinové rezistence (HOMA-IR), vzácněji podle Matsuda indexu nebo orálního glukózového tolerančního testu [5,6]. Jiné definice MZO berou v úvahu i koncentrace LDL-cholesterolu, C-reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu a kyseliny močové. Vzhledem k nejednotnosti definice se značně liší i prevalence MZO. Primeau srovnával 15 studií, přičemž prevalence MZO se v závislosti na definici pohybovala od 18 % do 44 % [7]. Prevalence MZO se liší v závislosti na etnicitě, věku a pohlaví. Vyšší prevalence MZO je podle očekávání zjišťována u mladších jedinců a u žen. Je pochopitelné, že v klinické praxi k odhalení MZO nejlépe poslouží jednoduché ukazatele, jako jsou krevní tlak, lipidové spektrum a glykemie na lačno. Nicméně je otázkou, zda tyto parametry adekvátně reflektují „metabolické zdraví“. Inzulinová rezistence se nejdříve projevuje na úrovni periferních orgánů, zejména kosterního svalu a jater, v nichž je provázena steatózou. U MZO, na rozdíl od MRO, je vyšší inzulinová senzitivita spojena s nižším ukládáním ektopického tuku v játrech, kosterním svalu a epikardu [5,8]. Klasické parametry MS tyto změny neidentifikují, podobně jako nejsou schopné zachytit subklinické známky koronární aterosklerózy [9] a zánětu v cévní stěně [10].

Faktory determinující rozvoj MZO jsme shrnuli v nedávno publikovaném přehledném referátu [11]. Vedle genetických faktorů [12] a gynoidní distribuce tělesného tuku je MZO determinována charakterem tukové tkáně s menšími adipocyty a menší infiltrací makrofágy, specifickou produkcí adipokinů a diverzitou střevní mikroflóry

[11]. Překvapivě nebyla jednoznačně prokázána očekávaná souvislost fenotypu MZO ani s jídelními zvyklostmi, energetickým příjmem a konzumací živin, ani s pohybovou aktivitou. Na druhé straně jedince s MZO charakterizuje v porovnání s MRO signifikantně vyšší kardiopulmonální zdatnost [13]. Nedávno jsme zjistili, že metabolické zdraví u obézních adolescentů souvisí s délkou trvání obezity [14].

MZO bývá často nesprávně označována jako benigní vzhledem k absenci kardiometabolických rizik. Nelze ovšem opomenout, že ji často provázejí jiné zdravotní komplikace, které jsou důsledkem nadměrné tělesné hmotnosti a zmnožení tukové hmoty a vážně ohrožují zdraví a kvalitu života obézního jedince. Mezi tyto komplikace patří syndrom spánkové apnoe, některá nádorová onemocnění, degenerativní onemocnění kloubů a páteře, cholelitiáza, poruchy reprodukce, psychosociální poruchy včetně depresí, poruchy kognitivních funkcí, kožní infekce a ekzémy. MZO tedy není prosta zdravotních rizik, a navíc se často diskutuje o tom, zda tato klinická entita existuje [11,15,16]. Podle řady studií bezpochyby existuje, avšak tvoří nehomogenní soubor jedinců zahrnující jak ty, jejichž kardiometabolická rizika jsou srovnatelná s metabolicky zdravými normosteniky, tak i ty, u nichž existující metabolická rizika nebylo možno odhalit při použití současných diagnostických kritérií [11]. Navíc se nejedná o stabilní klinickou jednotku, jelikož zejména vlivem změn životního stylu může MZO v MRO přecházet, nebo z něj naopak vznikat. V tomto sdělení přinášíme na základě recentních studií doklady svědčící nejen pro tranzitorní charakter MZO, ale i důkazy o tom, že metabolické zdraví může být za určitých okolností stabilní.

### Stabilita metabolického zdraví

Počátkem letošního roku byla publikována studie, která označila metabolické zdraví za stabilní a nikoliv tranzitorní stav [17]. Do hodnocení bylo zahrnuto 14 685 jedinců sledovaných po dobu 17,5 let v rámci dvou studií – Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) a Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA). Podle indexu tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI) byla kohorta rozdělena na jedince štíhlé (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>), s nadváhou (BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) a obézní (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). MZO byla definována absencí hypertenze, zvýšené glykemie na lačno či zvýšené koncentrace glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) a dyslipidemie. Na základě těchto přísných kritérií byla MZO identifikována pouze u 260 z více než 4 000 obézních jedinců, což odpovídá prevalenci 6,5 %. Jedinci s MZO byli nezávisle na výši BMI v průběhu sledování vystaveni nižšímu riziku vzniku DM2T, ischemické choroby srdeční, iktu a úmrtí ve srovnání s jedinci s MRO. Jedinci s MZO však vykazovali v průběhu sledování poněkud větší, avšak signifikantní výskyt DM2T ve srovnání se zdravými normosteniky. Na druhé straně se MZO významně nelišily od zdravých normosteniků v incidenci ischemické choroby srdeční a iktů, ani v celkové úmrtnosti. Velmi málo iniciálně metabolicky zdravých jedinců (2,8 % ve studii ARIC, resp. 0,5 % ve studii CARDIA) přešlo v průběhu

sledování do kategorie metabolicky nezdravých. Čím si vysvětlit tuto stabilitu metabolického zdraví? Příčinou je bezpochyby přísnost kritérií při definování MZO (naprostá absence jakékoliv metabolické abnormality), což reflektovala průměrná hodnota HOMA-IR (1,96).

Stabilitou MZO u 2 422 mužů a žen v průběhu 8 let sledování se zabývala English Longitudinal Study of Ageing [18]. Metabolické zdraví bylo charakterizováno podle hodnot krevního tlaku a koncentrací HDL-cholesterolu, triacylglycerolů, HbA<sub>1c</sub> a CRP. Klasifikace metabolického zdraví připouštěla přítomnost jedné kardiometabolické abnormality a metabolicky rizikovní jedinci byli charakterizováni 2 anebo více kardiometabolickými abnormalitami. Během 8 let bylo 44,5 % iniciálně metabolicky zdravých obézních reklasifikováno na rizikové, zatímco u zdravých normosteniků došlo k reklasifikaci pouze v 16,6 %, resp. u zdravých jedinců s nadváhou ve 26,2 % případů. Vzestup rizik významně souvisel s nárůstem hodnot obvodu pasu. Podobně jako v jiných studiích se neprokázala souvislost vzestupu kardiometabolických rizik s faktory životního stylu včetně udávané fyzické aktivity.

V australské studii byla prognóza MZO hodnocena u 454 jedinců s MZO sledovaných po dobu 5,5–10,3 let [19]. U třetiny z nich byla MZO pouze přechodným stavem. Fenotyp MZO přetrvával častěji u žen, u mladších jedinců s gynoidní distribucí tuku a u těch, kteří vykazovali vyšší sociálně-ekonomické postavení. U těchto jedinců bylo riziko vzniku DM2T a kardiovaskulárních chorob v průběhu sledování srovnatelné s metabolicky zdravými normosteniky. Ochranný vliv gynoidní distribuce tuku nezávisle na BMI byl prokázán jak ve vztahu k incidenci DM2T [20], tak ve vztahu k ateroskleróze koronárních tepen [21] a karotid [22]. Menší množství útrobního tuku spolu se vznikem obezity v mládí vysvětluje z 35 % rozdíly v citlivosti na inzulin mezi metabolicky zdravými a rizikovými obézními jedinci [23].

## Rozvoj diabetes mellitus 2. typu u metabolicky zdravé obezity

Riziko vzniku DM2T se při dlouhodobém sledování zvyšuje nejen v závislosti na výchozím BMI a metabolickém zdraví, ale i na dynamice jejich změn s narůstajícím věkem. Toranomon Hospital Health Management Center Study 20 (TOPICS 20) sledovala 8 090 japonských dospělých jedinců, kteří při vstupním vyšetření neměli DM2T [24]. Pětiletá incidence DM2T dosahovala u metabolicky zdravých normosteniků 1,2 %, u metabolicky zdravých obézních 2,8 %, u metabolicky rizikových normosteniků 6,0 % a u metabolicky rizikových obézních 10,3 %. U všech jedinců byla provedena ultrasonografie jater s vysokým rozlišením s cílem odhalit tukovou infiltraci jater jako časný ukazatel inzulinové rezistence. Téměř u poloviny metabolicky zdravých obézních byla prokázána jaterní steatóza. Jestliže byli jedinci s jaterní steatózou vyloučeni z analýzy, byla pětiletá incidence DM2T u MZO nízká a srovnatelná s incidencí u metabolicky zdravých normosteniků (1,1 % vs 0,9 %). Nicméně tuková infiltrace jater byla spojena s vyšší

incidencí DM2T oproti jedincům, u nichž se neprokázala, a to ve všech sledovaných skupinách: u metabolicky zdravých normosteniků (1,1 % vs 0,9 %), u metabolicky zdravých obézních (4,7 % vs 1,1 %), u metabolicky rizikových normosteniků (8,5 % vs 4,8 %) a u rizikových obézních (12,6 % vs 4,6 %).

Šestiletá japonská studie Niigata Wellness Study analyzovala riziko vzniku DM2T v závislosti na změnách BMI a metabolického zdraví v souboru 27 478 jedinců, u nichž nebyl iniciálně diagnostikován DM2T [25]. Definice MZO připouštěla přítomnost jedné komponenty MS. Ve srovnání s normosteniky, kteří zůstali metabolicky zdraví, se poměr rizika vzniku DM2T zvýšil u zdravých normosteniků, kteří se stali během 6 let metabolicky zdravými obézními na 1,96. U obézních jedinců, u nichž se klasifikace MZO během sledování nezměnila, byl zjištěn poměr rizika 2,59. Jestliže jedinci s MZO zhubli a byli reklasifikováni na metabolicky zdravé normosteniky, poměr rizika vzniku DM2T klesl na 1,3. Na druhé straně, došlo-li k přechodu MZO v MRO, poměr rizika vzniku DM2T se zvýšil na 7,09. Nezměnila-li se v průběhu sledování klasifikace MRO, dosáhl poměr rizika hodnoty 12,5.

Korejská longitudinální studie prokázala během čtyřletého sledování, že riziko rozvoje DM2T je zvýšené u metabolicky rizikových skupin nezávisle na výši BMI [26]. Poměr rizika vzniku DM2T oproti zdravým normostenikům byl 1,3 u jedinců s MZO, 4,3 u metabolicky rizikových normosteniků a 5,9 u jedinců s MRO. Lepší prognóza s ohledem na rozvoj DM2T u MZO byla bezpochyby dána přísnější vstupní diagnostikou MZO (absence < 2 z 5 kritérií MS, HOMA-IR < 90. percentil).

Prospektivní San Antonio Heart Study prokázala v průběhu více než 7letého sledování zvýšené riziko vzniku DM2T jak u metabolicky nezdravých normosteniků (poměr rizika 2,5), tak u jedinců s MZO (poměr rizika 3,9) [27]. Mezi 5 hodnocenými kardiometabolickými riziky v této studii byly: krevní tlak, triacylglyceroly, HDL-cholesterol, glykemie a inzulinová rezistence, resp. senzitivita. Inzulinová rezistence byla definována jako HOMA-IR > 5,13, což je velmi měkké kritérium. Jako metabolicky zdraví jedinci byli definováni též ti, kteří při vstupním vyšetření vykazovali jednu metabolickou abnormalitu. Naopak za metabolicky nezdravé byli označeni ti, u nichž byla prokázána buď 2, nebo > 2 kardiometabolická rizika.

Španělská prospektivní studie Pizzara sledovala během 6 a 11 let 1 051 jedinců [15]. Fenotyp MZO byl definován podle rozdílných kritérií, avšak vždy zahrnoval HOMA-IR < 90 percentil. V závislosti na přísnosti kritérií byla prevalence MZO 3,0–16,9 %. V průběhu sledování stoupla prevalence obezity z iniciálních 28 % na 36 % po 6 letech, resp. na 38 % po 11 letech. Rovněž v této studii se metabolické zdraví ukázalo být přechodným fenoménem. Po 6 letech pouze 47,6 % jedinců klasifikovaných iniciálně jako MZO zůstalo v kategorii MZO, 37,1 % se jich dostalo do kategorie MRO, 10,5 % se stalo metabolicky zdravými normosteniky a 4,8 % metabolicky rizikovými normosteniky. Klasifikace MRO se po 6 letech nezměnila u 71,4 % jedinců, přičemž u 17,9 % jedinců došlo

k jejich reklasifikaci na MZO. Z MRO se v 5,4 % stali metabolicky zdraví normostenici a rovněž v 5,4 % metabolicky rizikovi normostenici. Incidence DM2T po 6 letech byla u jedinců s MZO podobná jako u nezdravých normosteniků (21 % vs 22,5 %), zatímco u jedinců s MRO dosahovala 42 % a u zdravých normosteniků pouze 6,8 %. Jedinci s MRO měli po 11 letech výrazně zvýšené riziko vzniku DM2T (poměr rizika 8,2). Avšak i jedinci s MZO vykazovali po 11 letech oproti zdravým normostenikům zvýšené riziko vzniku DM2T (poměr rizika 3,13).

Ze shora uvedených studií vyplývá, že během dlouhodobého sledování část MZO přejde do kategorie MRO a u některých jedinců s MRO se manifestuje DM2T. Nicméně použití přísnějších kritérií při diagnostice MZO, která vyloučí jedince s tukovou infiltrací jater nebo je zohledněna inzulinová senzitivita, charakterizuje naopak stabilitu MZO, při níž nedochází k častější incidenci DM2T.

### Rozvoj hypertenze a infarktu myokardu u metabolicky zdravé obezity

Přechod MZO v MRO byl prokázán nejen na základě vzniku DM2T, ale i na základě rozvoje hypertenze. Lytsy et al zjistili během 10letého sledování vývoj hypertenze u 47,9 % mužů [28]. Podle HOMA-IR iniciálně na inzulin senzitivní jedinci s nadváhou a obezitou měli oproti normostenikům senzitivním na inzulin během 10 let sledování vyšší riziko vzniku hypertenze (poměr rizika: 1,46).

Rozvoj hypertenze v průběhu 6letého sledování byl rovněž popsán u čínských dětí a adolescentů, u nichž byla definována MZO na základě chybění známek MS nebo inzulinové rezistence. Všichni jedinci měli iniciálně normální krevní tlak. Po adjustaci na věk, pohlaví, fyzickou aktivitu, fázi puberty, dietní zvyklosti a rodinnou anamnézu hypertenze měli jedinci s MZO signifikantně vyšší riziko vzniku hypertenze oproti metabolicky zdravým normostenikům (poměr rizika: 5,42 při definování MZO absencí známek MS, resp. 7,59 při definování MZO na základě inzulinové senzitivity) [29]. Metabolicky nezdravé normostenické děti a adolescenti kupodivu nevykazovali zvýšenou incidenci hypertenze.

Rada předchozích studií definuje MZO nepřítomností MS, a tudíž připouští přítomnost jedné nebo dokonce dvou metabolických abnormalit. To je i příklad Copenhagen General Population Study, která sledovala více než 71 000 jedinců po dobu 3,6 let a prokázala zvýšené riziko infarktu myokardu nezávisle na přítomnosti MS [30]. Vágní kritéria pro definici metabolického zdraví v této studii, v níž nepřítomnost MS zahrnovala i jedince se 2 metabolickými poruchami a dokonce i jedince se současně přítomným DM2T, pochopitelně ovlivňují závěry s ohledem na prognózu kardiometabolických rizik.

Na druhé straně norská studie HUNT (Nord-Trøndelag Health Study) sledovala po dobu 12 let 61 299 jedinců, kteří nevykazovali iniciálně žádné kardiovaskulární onemocnění [31]. Riziko vzniku akutního infarktu myokardu se během 12 let u MZO oproti zdravým normostenikům významně nelišilo (poměr

rizika: 1,1), zatímco u MRO dosáhl poměr rizika 2,0. Riziko infarktu myokardu nebylo vyšší ani u jedinců s MZO, jejichž BMI byl > 35,0 kg/m<sup>2</sup>. Jedinci s MZO vykazovali nízkou manifestaci infarktů myokardu nejen nezávisle na stupni obezity, ale i na době jejího trvání. Jak si vysvětlit nízkou incidenci infarktů myokardu u metabolicky zdravých obézních v průběhu celého 12letého sledování? Je to zřejmě tím, že kritéria pro fyziologické hodnoty lipidového profilu nalačno byla aplikována na postprandiální hodnoty a rovněž glykemie nebyla posuzována nalačno, přičemž za koncentraci odpovídající metabolickému zdraví byla zvolena hodnota < 11,1 mmol/l, resp. nepřítomnost diagnostikovaného DM2T. Ukazuje se, že i riziko vzniku infarktu myokardu u MZO v longitudinálních studiích je ovlivněno striktností definice MZO.

### Přechod metabolicky rizikové obezity v metabolicky zdravou

Je všeobecně známo, že komplexní léčba obezity zahrnující nízkoeenergetickou dietu, zvýšenou fyzickou aktivitu a kognitivně behaviorální intervenci navodí i při nevelkém hmotnostním poklesu zlepšení a mnohdy i normalizaci kardiometabolických rizik, přestože obézní jedinec zůstane nadále obézním. Úspěšným výsledkem léčby obezity je častěji MZO nežli vzácně docílená normální tělesná hmotnost. Ve studii Pizzara došlo u 17,9 % jedinců s MRO k jejich reklasifikaci na MZO [15]. Z metabolicky rizikových obézních se v 5,4 % případů stali metabolicky zdraví normostenici. Dlouhodobě je diskutována otázka, jak velká redukce tělesné hmotnosti je třeba k významnému ovlivnění metabolických komplikací. Všeobecně se soudí, že 5% hmotnostní redukce představuje klinicky významný pokles tělesné hmotnosti [32]. Větší pokles tělesné hmotnosti však obvykle navodí větší úpravu metabolického profilu obézního jedince. Nicméně u některých pacientů stačí k úpravě metabolických rizik i menší hmotnostní pokles (2,5–5,0 %). Sami jsme opakovaně pozorovali, že u některých pacientů se normalizoval metabolický profil po úpravě jídelníčku a zvýšení pohybové aktivity, aniž jim poklesla tělesná hmotnost. Nicméně se jim změnilo tělesné složení a distribuce tělesného tuku – zvýšil se poměr netukové hmoty k tukové hmotě a došlo k redukci obvodu pasu. Nedávno publikovaná studie z Wisconsinu prokázala, že cvičební program aplikovaný po dobu 14 týdnů navodil u 40 % jedinců s MRO přechod v MZO [33]. I když vlivem cvičení nedošlo k signifikantnímu poklesu tělesné hmotnosti, významně se zredukoval obvod pasu. Přechod v MZO byl asociován se vzestupem kardiorepirační zdatnosti. Bariatrická léčba a její účinky jsou příkladem toho, že i jedinci s těžkou obezitou a s četnými kardiometabolickými komplikacemi mohou nabýt fenotyp MZO [16,34].

### Jak lépe definovat metabolicky zdravou obezitu a stabilitu/nestabilitu metabolického zdraví?

Jak zpřesnit diagnózu MZO a jak vytipovat jedince s MZO, kteří zůstanou metabolicky zdraví i při dlouho-

dobém sledování? Jednou z možností je nepřipustit při definování MZO přítomnost žádné z komponent MS či definovat striktněji inzulinovou senzitivitu, např. HOMA-IR v dolním kvartilu [5] či hodnotou  $< 1,95$  [35,36]. Další možností je zohlednit při definici další faktory, které reprezentují buď kardiometabolická rizika nebo naopak mají z hlediska kardiometabolických rizik protektivní charakter.

Steatóza jater a kosterního svalu úzce souvisí s rozvojem inzulinové rezistence a MS. Heianza et al prokázali ultrasonograficky jaterní steatózu u 47,8 % jedinců s MZO [24]. Nealkoholická steatohepatitida je doporučována jako nové kritérium při definici MS [8]. Jaterní steatóza je významným prediktorem inzulinové rezistence nejen v játrech, ale i ve svalu a tukové tkáni [37]. V rámci diagnostiky se nabízí buď ultrasonografické vyšetření jater, které posoudí jejich tukovou infiltraci [37], nebo alespoň vyšetření aktivity alanin aminotransferázy (ALT), která je též významně determinována celotělovou inzulinovou senzitivou, inzulinemí nalačno a jaterní sekrecí glukózy [38].

Obezitu charakterizuje chronický subklinický zánět, který je provázen u MRO zvýšenou sekrecí prozánětlivých cytokinů, jako jsou např. CRP, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 1 a interleukin 6 [39]. Ty zhoršují citlivost k inzulinu tím, že interferují s inzulinem stimulovaným vychytáváním glukózy v periferních tkáních. Mezi prozánětlivými cytokiny je v klinické praxi nej dostupnější vyšetření CRP. Jeho koncentrace stoupá v závislosti na počtu komponent MS. Tato asociace je dána stupněm obezity, neboť mizí po adjustaci na BMI [40]. Stanovení prozánětlivých cytokinů by mohlo pomoci při diagnostice MZO. V běžné klinické praxi je však dostupné pouze vyšetření hypersenzitivního CRP.

Zvýšené ukládání tuku v podkoží a v gluteofemorální oblasti charakteristické pro MZO brání akumulaci tuku v játrech, kosterních svalech a epikardu [5]. Je otázkou, zda bychom docílili přesnější diagnostiky MZO zohledňováním některých antropometrických ukazatelů, jako je např. obvod boků a stehén či tloušťka kožních řas měřených kaliperem v těchto oblastech.

Nezávisle na BMI determinuje metabolické zdraví adiponektin, hormon tukové tkáně, který zvyšuje oxidaci tuků a potlačuje inzulinovou rezistenci. Metabolicky zdraví jedinci mají signifikantně vyšší hladiny adiponektinu v plazmě než metabolicky nezdraví [41]. Nicméně vyšetření adiponektinu v rámci rutinní diagnostiky MZO se zdá nerealistické.

Ještě méně realistické se zatím zdá vyšetřování pozitivity protilátek proti adenoviru 36. Infekce tímto adenovirem je schopná vyvolat obezitu u lidí a současně navodit větší citlivost k inzulinu [42], což je stav odpovídající MZO. Zvýšená citlivost k inzulinu je důsledkem působení E4orf1 proteinu, který je produkován virem a aktivuje fosfatidylinositol 3-kinázu, zvyšuje tvorbu glukózových transportérů GLUT1 a GLUT4 a současně i expresi genu adiponektinu.

Stabilita metabolického zdraví, resp. inzulinová senzitivita je bezpochyby významně ovlivněna hereditárními

faktory [12]. Nicméně v současnosti je nad naše možnosti určovat složitý genotyp metabolického zdraví. Ten podle celogenomových asocičních studií zahrnuje interakci celé řady genů, např. těch, které ovlivňují inzulinovou sekreci a senzitivitu, BMI, lipidový profil, hypertenzi, distribuci tělesného tuku, resp. podíl podkožního a viscerálního tuku atd.

Dá se očekávat, že zpřesnění diagnostiky MZO zohledněním více parametrů včetně skrytých rizik umožní v budoucnu diferencovat jedince s relativně stabilním metabolickým zdravím od těch, u nichž je MZO tranzitorním jevem. Navíc je třeba vzít v úvahu, že metabolické zdraví a metabolická rizika nejsou stabilní ani u jiných hmotnostních kategorií včetně zdravých normosteniků a dochází k jejich změnám s narůstajícím věkem a v závislosti na změnách životního stylu.

## Závěr

Závěry longitudinálních studií ohledně stability fenotypu MZO s ohledem na kardiometabolická rizika nejsou zcela jednoznačné. Je to částečně dáno tím, že většina definic MZO je založena na málo přísných kritériích, která neumožňují odhalit skrytá kardiometabolická rizika a navíc mnohdy připouštějí přítomnost jedné komponenty MS. Podle řady recentních studií by mohlo odhalit stabilnější fenotyp MZO zohlednění dalších faktorů, které reflektují metabolické zdraví. Mezi ně patří přísnější definice inzulinové senzitivity při použití HOMA-IR a dále i vyhodnocení zmnožení podkožní tukové tkáně v gluteofemorální oblasti, orgánové steatózy, chronického zánětlivého stavu a koncentrace hormonu adiponektinu. Je si třeba uvědomit, že z hlediska dlouhodobé perspektivy nebývá metabolické zdraví často stabilním jevem ani u zdravých normosteniků. Stabilita metabolického zdraví je v průběhu života ovlivňována genotypem, stárnutím a změnami prostředí a životního stylu a s tím souvisejícími změnami BMI, tělesného složení a distribuce tělesného tuku.

*Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví ČR) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023761.*

## Literatura

1. World Health Organization Media Centre. Fact Sheet No.311. Obesity and Overweight. WHO: Geneva, updated January 2015. Dostupné z WWW: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Kunešová M, Mullerová D, Hainer V. Epidemiologie a zdravotní rizika obezity. In: Hainer V (ed). Základy klinické obezitologie. 2. ed. Grada: Praha 2011: 15–34. ISBN 978–80–247–3252–7.
3. Fábryová L. Kardiometabolická rizika obezity. In: Krahulec B, Fábryová L, Holéczy P et al (eds). Klinická obezitologie. Facta Medica: Brno 2013: 166–184. ISBN 978–80–904731–7–1.
4. Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 2): S276–S281.
5. Stefan N, Kantartzis K, Machann J et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. Arch Intern Med 2008; 168(15): 1609–1616.
6. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(8): 2906–2912.

7. Primeau V, Coderre L, Karelis AD et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes* 2011; 35(7): 971–981.
8. Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroenterol* 2013; 19(22): 3375–3384.
9. Jung CH, Lee MJ, Hwang JY et al. Association of metabolically healthy obesity with subclinical coronary atherosclerosis in a Korean population. *Obesity* 2015; 22(12): 2613–2620.
10. Yoo HJ, Kim S, Hwang SY, et al. Vascular inflammation in metabolically abnormal but normal-weight and metabolically healthy obese individuals analyzed with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Cardiol* 2015; 115(4): 523–528.
11. Hainer V, Zamrazilová H, Aldhoon-Hainerová I. Existuje metabolicky zdravá obezita? *DMEV* 2015; 18(3): 112–120.
12. Loos RJ. Integrating publicly available genome-wide association data to study genetic basis of metabolically healthy obese and metabolically obese normal-weight individuals. *Diabetes* 2014; 63(12): 4004–4007.
13. Ortega FB, Lee D, Katzmarzyk PT et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J* 2013; 34(5): 389–397.
14. Zamrazilová H, Aldhoon-Hainerová I, Hainer V et al. Cardiometabolic health in obese adolescents is related to length of obesity exposure. *J Adolesc Health* (v recenzním řízení).
15. Soriquer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martin E et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the Prospective Pizarra Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6): 2318–2325.
16. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol* 2014; 171(6): R209–R219.
17. Guo F, Garvey WT. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: Stability of metabolite health status in adults. *Obesity* 2016; 24(2): 516–525.
18. Hamer M, Bell JA, Sabia S et al. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(5): 703–708.
19. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan V et al. on behalf of the North West Adelaide Health Study Team. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Care* 2013; 36(8): 2388–2394.
20. Snijder MK, Dekker JM, Visser M et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5): 1192–1197.
21. Hara M, Saikawa T, Kurokawa M et al. Leg fat percentage correlates negatively with coronary atherosclerosis. *Circ J* 2004; 68(12): 1173–1178.
22. DeBette S, Leone N, Courbon D et al. Calf circumference is inversely associated with carotid plaques. *Stroke* 2008; 39(11): 2958–2965.
23. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ et al. 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(3): 1020–1025.
24. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, et al. Metabolically healthy obesity, presence or absence of fatty liver, and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals: Toranomon hospital Health management center study 20 (TOPICS 20). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(8): 2952–2960.
25. Heianza Y, Kato K, Kodama S et al. Stability and changes in metabolically healthy overweight or obesity and risk of future diabetes: Niigata Wellness Study. *Obesity* 2014; 22(11): 2420–2425.
26. Rhee E-J, Lee MK, Kim JD et al. Metabolic health is a more important determinant for diabetes development than simple obesity: A 4-year retrospective longitudinal study. *PLoS One* 2014; 9(5): e98369. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098369>>.
27. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA et al. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2): 462–468.
28. Lytsy P, Ingelsson E, Lind L et al. Interplay of overweight and insulin resistance in hypertension. *J Hyperten* 2014; 32(4): 834–839.
29. Ding WQ, Yan YK, Zhang MX et al. Hypertension outcomes in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese children and adolescents. *J Hum Hypertens* 2015; 29(9): 548–554.
30. Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med* 2014; 174(1): 15–22.
31. Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR et al. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals. HUNT (Nord Trøndelagen Health Study), Norway. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(11): 1071–1078.
32. Williamson DA, Bray GA, Ryan DH. Is 5% weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss? *Obesity* 2015; 23(12): 2319–2320.
33. Dalleck LC, Van Guilder GP, Richardson TB et al. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal obese adults to a metabolically healthy obese phenotypes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7:369–380. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S67441>>.
34. Bachmayer C, Lammert A, Hasenberg T et al. Healthy obese and postbariatric patients – metabolic and vascular patterns. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121(8): 483–487.
35. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY et al. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (London)* 2006; 30(10): 1529–1534.
36. Jennings CL, Lambert EV, Collins M et al. Determinants of insulin-resistant phenotypes in normal-weight and obese Black African women. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(7): 1602–1609.
37. D'Adamo E, Cali AMG, Weiss R et al. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care* 2010; 33(8): 1817–1822.
38. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(6): 1889–1895.
39. Alam I, Ng TP, Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? *The Aging Perspective. Mediators Inflamm* 2012; 2012: 456456. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/456456>>.
40. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55(8): 2357–2364.
41. Ahl S, Guenther M, Zhao S et al. Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 4172–4180.
42. Hainer V, Zamrazilová H, Kunešová M et al. Obesity and infection: reciprocal causality. *Physiol Res* 2015; 64(Suppl 2): S105–S119.

**doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.**

✉ [vhainer@endo.cz](mailto:vhainer@endo.cz)

Endokrinologický ústav, Praha, Česká republika

[www.endo.cz](http://www.endo.cz)

*Doručené do redakce 10. 2. 2016  
Přijaté po recenzii 24. 2. 2016*