

# Paradoks otyłości

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Otyłość i zjawisko tzw. paradoksu otyłości są ważnymi zagadnieniami praktycznymi. Ze względu na wagę problemu postanowiłem zapoznać Czytelników *Diabetologii po Dyplomie* z interesującymi i ważnymi dla lekarzy różnych specjalności wynikami prospektywnego obserwacyjnego badania kohortowego opisanego w sierpniowym wydaniu *Diabetes Care*.<sup>1</sup>

Celem tego badania była ocena związku fenotypu otyłych osób metabolicznie zdrowych (definiowanego przy użyciu pięciu różnych metod określania stanu zdrowia metabolicznego) ze zwiększonym ryzykiem zgonów z każdej przyczyny, w tym sercowo-naczyniowej.

Dane niezbędne dla zrealizowania założonego celu uzyskiwano z rejestru elektronicznego osób objętych programem Whitehall II. Dla przypomnienia, głównym celem tego rozpoczętego w 1985 roku badania była analiza wpływu licznych czynników środowiskowych, socjoekonomicznych i pozycji zawodowej na stan zdrowia i ryzyko chorób wśród urzędników rządowych w Wielkiej Brytanii.

Do udziału w zaplanowanej obserwacji zaproszono 10 308 uczestników badania Whitehall II (6895 mężczyzn i 3413 kobiet, zróżnicowanych rasowo, których wiek w momencie rozpoczęcia badania Whitehall II wynosił 35-55 lat). W latach 1985-1988 ochotników poddano badaniu klinicznemu oraz poproszono o udzielenie odpowiedzi na pytania zawarte w specjalnie przygotowanej ankiecie (faza I). Procedury te powtórzono w latach: 1991-1993 (faza III), 1997-1999 (faza V), 2002-2004 (faza VII) oraz 2007-2009 (faza IX). Natomiast w latach 1988-90 (faza II), 1995-1996 (faza IV), 2001 (faza VI) i 2006 (faza VIII) zbierano tylko odpowiedzi uczestników na pytania zawarte w ankiecie. Dotyczyły one między innymi wieku, płci, rasy, pozycji zawodowej, stanu cywilnego, palenia papierosów, picia alkoholu, nawyków żywieniowych (częstość spożywania owoców i warzyw) oraz stopnia aktywności fizycznej.

U wszystkich uczestników wykonywano pomiary masy ciała i wzrostu w celu obliczenia BMI, stanowiącego podstawę kategoryzacji według WHO na:

- niedowagę  $\leq 18,5 \text{ kg/m}^2$
- normowagę  $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$
- nadwagę  $25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$
- otyłość  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Osób z BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  ( $n=90$ ) nie objęto analizą.

*Profesor Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady redakcyjnej Diabetologii po Dyplomie*

W wyznaczonych punktach czasowych określano ponadto metaboliczne wskaźniki zdrowia, a wśród nich: ciśnienie tętnicze, stężenie glukozy na czczo i w 2 godzinie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT), stężenie triglicerydów, cholesterolu HDL i LDL, insuliny oraz białka C-reaktywnego (CRP). Wyniki pomiarów stężenia glukozy i insuliny w próbce krwi żyłnej pobranej na czczo służyły do obliczenia wskaźnika insulinooporności HOMA-IR. Średni pomiar glikemii i insulinemii w czasie wykonywania OGTT był wykorzystywany do obliczenia wskaźnika Matsudy. Odnotowywano ponadto wszystkie leki hipotensyjne, hipolipemizujące i hipoglikemiczne stosowane przez obserwowane osoby. Odpowiedzi na pytania zawarte w ankiecie pozwalały na socjo-demograficzną ocenę badanej populacji.

Za wyjściowe dane metaboliczne przyjęto pomiary BMI i wskaźników biochemicznych wykonane w III fazie obserwacji. Dane dotyczące przyczyny zgonów uczestników badania do 31 stycznia 2010 roku pochodziły z centralnego rejestru krajowego.

Na podstawie zebranych wyników uczestników badania podzielono na metabolicznie zdrowych i niezdrowych. Przynależność do określonej grupy ustalono na podstawie stopnia spełniania kryteriów zawartych w pięciu różnych definicjach zdrowia metabolicznego:

- kryteria zespołu metabolicznego według ATP-III uwzględniające: stężenie triglicerydów, HDL, glikemię na czczo oraz ciśnienie tętnicze (dokładny opis wykorzystanych metod znajduje się w tekście oryginalnym omawianej publikacji)
- kryteria Wildmana uwzględniające: HDL, CRP, HOMA-IR
- kryteria Kareliisa uwzględniające: LDL, CRP, HOMA-IR
- wskaźnik HOMA
- wskaźnik Matsudy

Krzyżowe skojarzenie określonej kategorii BMI ze stanem zdrowia metabolicznego (zdrowi/niezdrowi) zadecydowało o przydzieleniu określonej osoby do jednej z 6 grup fenotypowych:

1. Metabolicznie zdrowi – masa ciała prawidłowa (MH-NW)
2. Metabolicznie niezdrowi – masa ciała prawidłowa (MA-NW)
3. Metabolicznie zdrowi – nadwaga (MH-V)
4. Metabolicznie niezdrowi – nadwaga (MA-V)
5. Metabolicznie zdrowi – otyli (MHO)
6. Metabolicznie niezdrowi – otyli (MAO)

Uzyskano następujące wyniki:

- wszystkie niezbędne dane do zdefiniowania fenotypu uzyskano dla 5629 spośród 8233 uczestników.

- otyłość stwierdzono u 638 osób (12,1% całej kohorty), spośród których, w zależności od zastosowanych kryteriów, fenotyp MHO miało 9-41%.
- podczas obserwacji, której mediana wynosiła 17,7 roku, zanotowano 413 zgonów (7,8% całej badanej populacji), w tym 76 zgonów dotyczyło osób otyłych (11,9%), 175 (7,7%) z nadwagą oraz 162 (6,9%) z normowagą.
- wśród 146 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych 44 (34,9%) dotyczyły osób z normowagą, 58 (46,0%) z nadwagą oraz 24 (19,1%) z otyłością.
- stężenie triglicerydów, glukozy na czczo i CRP oraz wartości ciśnienia tętniczego i wskaźnika HOMA-IR były istotnie statystycznie większe w grupie MAO niż MHO ( $p < 0,001$  dla wszystkich parametrów). Natomiast stężenie HDL było większe w grupie MHO niż MAO.
- w porównaniu do osób z normowagą większe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny dotyczyło osób otyłych (iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] 1,68; 95% PU 1,27-2,22). Nie zanotowano natomiast większego zagrożenia zgonem u osób z nadwagą (HR 1,01; 95% PU 0,82-1,26)
- u osób z grupy MHO istniało większe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny niż u osób z grupy MH-NW (HR od 1,81 [95% PU 1,16-2,84] przy zastosowaniu kryteriów ATP III do 2,30 [95% PU 1,13-4,70] przy użyciu wskaźnika Matsudy). Nadmiernej śmiertelności wśród osób z grupy MHO nie stwierdzono jedynie przy zastosowaniu wskaźnika HOMA (HR 1,08; 95% PU 0,67-1,74)
- niezależnie od zastosowanych kryteriów u osób z grupy MAO istniało większe ryzyko zgonu niż u osób z grupy MH-NW (HR od 1,57 [95% PU 1,08-2,28] do 2,05 [95% PU 1,44-2,92])
- zwiększone ryzyko zgonu wśród osób otyłych nie różniło się w zależności od stanu zdrowia metabolicznego. Jedynie po zastosowaniu kryterium HOMA-IR było ono większe u osób z grupy MAO (HR 1,93; 95% PU 1,15-3,22). Podobne wyniki uzyskano podczas analizy związku zgonów sercowo-naczyniowych z określonym fenotypem uczestnika badania

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano wnioski, że dla większości stosowanych definicji zdrowia osoby otyłe zarówno metabolicznie zdrowe, jak i niezdrowe charakteryzują się zwiększonym ryzykiem zgonu.

## Komentarz

Ocenia się, że globalnie liczba otyłych osób przekracza miliard, co stanowi jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych i ekonomicznych nie tylko w krajach rozwiniętych, ale również rozwijających się. Według statystyk WHO z powodu otyłości rocznie umiera około 2,8 miliona osób.<sup>2</sup> Wiadomo również, że koszty leczenia otyłości i związanych z nią chorób (m.in. nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i jej konsekwencji, niewydolności serca, choroby wieńcowej, kamicy żółciowej, nowotworów i cukrzycy) są niewyobrażalnie wysokie. Otyłość znajduje się od dawna w międzynarodowej klasyfikacji chorób (E66). Dopiero jednak przed kilkoma tygodniami American Medical Association (AMA), uwzględ-

niając alarmujące dane statystyczne dotyczące częstości występowania otyłości w USA (~29% całej populacji oraz ponad 50% zwiększenie liczby otyłych osób w stosunku do 1997 roku), zaakceptowało to stanowisko. Decyzja ta wzbudziła poważne kontrowersje w niektórych środowiskach.

AMA zarzuca się między innymi, że podjęta decyzja ułatwi osobom otyłym korzystanie z refundowanego, w mniejszym lub większym stopniu, farmakologicznego i chirurgicznego leczenia otyłości.

Otyłość, według zaskakującej opinii niektórych ekspertów AMA, nie jest chorobą, a jedynie nieprawidłowością, do której rozwoju przyczynia się w decydujący sposób niesprzyjający zdrowiu styl życia określonej osoby. Jeśli tak jest w istocie, koszty leczenia powinien ponosić bezpośredni „winowajca”, a nie budżet państwa. Konsorcja ubezpieczeniowe przestrzegają również, że uznanie otyłości za chorobę może spowodować niebotyczny wzrost wydatków na opiekę medyczną przy równoczesnym zmniejszeniu zaangażowania osób otyłych w próbę wdrożenia, a następnie utrzymania zdrowego sposobu odżywiania się oraz zwiększenia aktywności fizycznej.

Już dawno zauważono, że niektóre otyłe osoby, zwłaszcza w podeszłym wieku, „lepiej znoszą” (mniejsze ryzyko zgonu) niektóre przewlekłe choroby towarzyszące, np. niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową. Nie dotyczy to jedynie otyłości olbrzymiej (BMI >40 kg/m<sup>2</sup>). Zjawisko to określono mianem paradoksu otyłości.<sup>3,4</sup> Sugeruje się, że zmniejszone ryzyko zgonów z każdej przyczyny może dotyczyć również osób otyłych określanych jako metabolicznie zdrowe (metabolically healthy obese, MHO). Kategoria ta obejmuje osoby, u których nie stwierdza się innych, poza otyłością, cech zespołu metabolicznego. Uważa się więc, że osoby otyłe uznane za metabolicznie zdrowe powinny charakteryzować się między innymi prawidłową reakcją na insulinę, normotensją, prawidłowym profilem lipidowym oraz brakiem cech przewlekłego procesu zapalnego. Według niektórych danych liczba takich osób wynosi w różnych populacjach od 1 do 40%.

Paradoks otyłości pozostaje niewyjaśniony. Wysuwane są między innymi następujące hipotezy:

- większa masa ciała, niezwiązana z retencją płynów, sugeruje większą masę i siłę mięśniową, rezerwy metaboliczne i odporność na stres
- u otyłych osób mniejszy jest obwodowy opór naczyniowy oraz mniejsza aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron niż u szczupłych
- u otyłych osób produkcja tromboksanu przez komórki śródbłonka może być ograniczona
- otyłe osoby charakteryzują się dobrą wrażliwością podwzgorza i mięśnia sercowego na grelinę
- u otyłych osób tkanka tłuszczowa produkuje nie tylko substancje szkodliwe dla zdrowia człowieka, ale również korzystne, np. adiponektynę.<sup>3,4</sup>

Zwrócono ponadto uwagę, że paradoks otyłości dotyczy w znacznym stopniu otyłych osób, u których prowadzone jest leczenie farmakologiczne zmniejszające napięcie układu wegetatywnego ( $\beta$ -adrenolityki) oraz korzystnie modyfikujące reakcje neurohormonalne w organizmie człowieka (inhibitory konwertazy angiotensyny). Za występowanie tego fenomenu może odpowiadać zatem stosowanie leków, co do których udowodniono, że zmniejszają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu, nie zaś szczególnie cechy otyłych osób!

Na marginesie krótkiego omówienia paradoksu otyłości warto wspomnieć o tzw. paradoksie masy ciała, który wiąże małe wartości BMI ze zwiększoną śmiertelnością (BMI-mortality paradox). Został on omówiony niedawno na łamach *Diabetologii po Dyplomie*.<sup>5</sup> Występowanie tych dwóch paradoksów wskazuje, że związek między masą ciała a śmiertelnością ma charakter krzywej U lub J.

Niektórzy autorzy uważają, że osoby z grupy MHO nie wymagają działań zmniejszających masę ciała. Poglądu tego nie podziela zdecydowana większość, w tym autorzy omawianego badania, która walkę z otyłością traktuje jako kwestię szczególnie ważną, zapobiegającą przedwczesnemu rozwojowi przewlekłych chorób kardiometabolicznych i ich terminalnych konsekwencji.

Od dawna wiadomo, że „tłuszcz tłuszczowi nierówny”. W organizmie człowieka może być on zarówno „zły” (zlokalizowany w jamie brzusznej), jak i „dobry” (zdeponowany obwodowo). W codziennej praktyce lekarskiej wiarygodne określenie zasadniczego kierunku dystrybucji tkanki tłuszczowej jest utrudnione. Najczęściej wykorzystywanym miernikiem otyłości w codziennej praktyce lekarskiej jest wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI). Niestety, jego wielkość może być myląca, ponieważ na masę ciała składa się wiele elementów (masa mięśniowa, kostna itd.). Rzadziej, a szkoda, określa się w tym celu stosunek obwodu talii do obwodu bioder (waist-to-hip ratio, WHR). Umożliwia on zidentyfikowanie typu otyłości – androidalna (brzuszna) lub gynoidalna (pośladkowo-udowa) – ale podobnie jak BMI, nie pozwala na w pełni obiektywną ocenę dystrybucji tkanki tłuszczowej. Tym samym jednoznaczna odpowiedź na pytanie, który rodzaj tłuszczu – zły czy dobry – dominuje, jest utrudniona. Warto zwrócić uwagę, że istnieją poważne rozbieżności dotyczące wartości WHR definiującej otyłość brzuszna. Według ATP III wartość graniczna wynosi dla mężczyzn  $\geq 102$  cm i  $\geq 88$  cm dla kobiet. Natomiast International Diabetes Federation (IDF) zaproponowała jako graniczną wartość  $\geq 94$  cm dla mężczyzn oraz  $\geq 80$  cm dla kobiet. Trwa również dyskusja, który ze wskaźników – BMI czy WHR – jest precyzyjniejszym predykatorem ryzyka sercowo-naczyniowego. Istnieją mocne dowody przemawiające za łącznym stosowaniem obu wskaźników.<sup>6</sup>

W ocenie stanu zdrowia metabolicznego stosuje się różne metody. Z badań przeprowadzonych przez Hinnouho i wsp. wynika, że dane uzyskane przy ich użyciu nie zawsze ze sobą korelują (częstość występowania fenotypu MHO wahała się od 9 do 41%). Dotyczy to zwłaszcza związku wskaźnika HOMA z innymi kryteriami.<sup>1</sup>

Ciekawą obserwacją poczynioną przez autorów omawianej pracy jest wykazanie, że jedynie 23 osoby spośród całej populacji otyłych spełniły wszystkie kryteria kwalifikacji do fenotypu MHO uwzględnione w każdej z 5 wykorzystanych definicji zdrowia. W celu uzyskania obiektywnych informacji o rzeczywistym stanie zdrowia określonej osoby należy zatem wykorzystać jak najszerszy panel odpowiednich metod.

Bezwzględnie najważniejszym spostrzeżeniem wynikającym z przedstawionej pracy jest wykazanie, że ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny jest podobne u osób z grup MHO i MAO. Jest ono w obu przypadkach większe niż u osób z grupy MH-NW. Wobec ogólnoswiatowej epidemii otyłości wykazanie, że osoby z grupy MHO są obciążone ryzykiem przedwczesnego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w tym sercowo-naczyniowej, ma ogromne znaczenie praktyczne. Wskazuje bowiem na konieczność wczesnego wdrożenia interwencji prozdrowotnych już we wczesnym okresie życia człowieka. Zalecenia te pozostają w zgodzie z wynikami wieloletniego, obejmującego ponad 5000 osób z nadwagą i otyłych, badania Look-AHEAD.<sup>7</sup> Udowodniono w nim, że zmniejszenie masy ciała przez otyłe osoby w wyniku stosowania odpowiedniej diety i zwiększenia aktywności fizycznej istotnie zmniejszało częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki badania Hinnouho i wsp. wzmacniają zatem istotnie pozycję tych, którzy nakłaniają otyłe osoby, w tym metabolicznie zdrowe, do zmniejszenia masy ciała. W pewnym stopniu podważają także występowanie zjawiska paradoksu otyłości.

Podsumowując, wydaje się, że fenotyp MHO rzeczywiście istnieje, przy czym częstość jego występowania zależy od zastosowanych kryteriów oceny zdrowia metabolicznego. Ryzyko zgonu osoby z grupy MHO jest jednak zwiększone w porównaniu do osoby metabolicznie zdrowej z normową. Zdefiniowanie zdrowia metabolicznego na podstawie określonych czynników ryzyka może mieć ograniczoną przydatność. Oceniając związek masy ciała z ryzykiem zgonu, należy przyjąć pogląd głoszący, że „istnieje wiele przyczyn, np. współistniejące choroby przewlekłe, wiek, płeć, stosowane leki, nałogi, które w znacznym stopniu wyjaśniają, dlaczego stwierdzenie zbyt dużej lub zbyt małej masy ciała u określonej osoby może być raczej złą niż dobrą wiadomością”.<sup>8</sup>

## Piśmiennictwo

1. Hinnouho G-M, Czernichow S, Dugravot A, et al. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Mortality. Does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care*. 2013;36:2294-300.
2. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. Chapter 1. Burden: mortality, morbidity and risk factors (artykuł on-line), 2010. [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_full\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf) Gruberg.
3. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:578-84.
4. Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl. 2):S276-S281.
5. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, et al. A review of „BMI-mortality paradox and fitness in African American and Caucasian men with type 2 diabetes”. *Clin Diab*. 2013;31:73-5; *Diabet Dypl*. 2013;10(2):28-30.
6. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359:2105-20.
7. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1481-86.
8. Standl E, Erbach M, Schnell O. Defending the con side: obesity paradox does not exist. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl. 2):S282-86.