

# ОБЗОРЕН ПРЕГЛЕД НА КОНЦЕПЦИЯТА ЗА ЗДРАВΟΣЛОВНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

Д. ГАВРАИЛОВА<sup>1</sup>, М. ГАВРАИЛОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Факултет по обществено здраве “Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”, Медицински университет – София  
<sup>2</sup>МЦ „Люлин Мед“ – София

## A COMPREHENSIVE REVIEW OF THE CONCEPT OF HEALTHY OBESITY

D. GAVRAILOVA<sup>1</sup>, M. GAVRAILOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Public Health “Prof. Tzecomir Vodenitcharov, MD, DSc”, Medical University – Sofia  
<sup>2</sup>MC “Lyulin Med” – Sofia

**Резюме.** Понастоящем затлъстяването вече е достигнало мащабите на пандемия и представлява глобален социално-икономически и здравен проблем. То е рисков фактор за редица заболявания като захарен диабет тип 2, инсулинова резистентност, дислипидемия, сърдечносъдови заболявания и др. Въпреки това епидемиологични и клинични проучвания разкриват, че затлъстяването е хетерогенен фенотип и че не всички пациенти със затлъстяване са изложени на еднакъв риск от усложнения. Една част от пациентите с неблагоприятен кардиометаболитен статус имат нормален индекс на телесна маса и обратно, не всички хора със затлъстяване имат метаболитни нарушения. Поради това все по-често се говори за т.нар. „метаболитно здравословно затлъстяване“.

**Ключови думи:** мастна тъкан, метаболизъм, индекс на телесна маса, затлъстяване, метаболитни нарушения, метаболитно здравословно затлъстяване

**Abstract.** Currently, obesity has already reached pandemic proportions and represents a global socio-economic and health problem. It is a risk factor for a number of diseases such as diabetes mellitus type 2, insulin resistance, dyslipidaemia, cardiovascular diseases, etc. However, epidemiological and clinical studies reveal that obesity is a heterogeneous phenotype and that not all obese patients are at the same risk of complications. A part of patients with adverse cardiometabolic status have a normal body mass index (BMI) and conversely, not all obese people have metabolic disorders. Therefore, the so-called „metabolically healthy obesity“ is increasingly being discussed.

**Key words:** adipose tissue, metabolism, body mass index, obesity, metabolic disorders, metabolic healthy obese

Разпространението на наднорменото тегло и затлъстяването нараства в световен мащаб [1, 2]. Според последни данни в много страни около 30% от мъжете и 35% от жените страдат от затлъстяване [3, 4].

Най-разпространеното определение за наднормено тегло и затлъстяване е прекомерно натрупване на мазнини поради дисбаланс между приетата и изразходваната енергия [5]. Излишното телесно тегло, което е ключова характеристика на затлъстяването, нерядко се дължи на комбинация от висок прием на калории и недостатъчно физическо натоварване, като това затлъстяване представлява риск за здравето [6, 7].

Прогресирането на затлъстяването се влияе от различни фактори като възраст, пол, етническа принадлежност, генетично предразположение, начин на живот [8, 9]. Затлъстяването е силно свързано с повишен риск от редица кардиометаболитни нарушения, вкл. захарен диабет тип 2 (ЗД2) и сърдечносъдови заболявания (ССЗ). В допълнение към метаболитните и сърдечносъдовите заболявания, затлъстяването се свързва и със синдром на поликистозните яйчници, остеоартрит, астма, депресия, когнитивно увреждане

и някои видове рак (рак на гърдата, яйчниците, простатата, черния дроб, дебелото черво) – всички те могат да окажат негативно влияние върху качеството на живот [10, 11, 12].

Поради нарастването на глобалните нива на затлъстяване и свързаните с него съпътстващи заболявания през последните години все повече се увеличава интересът към мастната тъкан. Тя е сложен и динамичен орган, съставен от различни видове клетки – адипоцити, имунни, ендотелни, кръвни клетки и др., които допринасят за поддържане на метаболитното здраве [13]. Най-често срещаният тип мастна тъкан е бялата мастна тъкан (WAT) – мястото, където се съхраняват по-голямата част от излишните калории. Другият тип мастна тъкан е кафявата мастна тъкан (BAT), която има характерен кафяв цвят, отличаващ я визуално от WAT. Този кафяв цвят се дължи на по-голямото количество богати на желязо митохондрии в нея и отразява ролята на BAT в терморегулацията. При хората глутеофеморалната мазнина е пример за подкожно WAT депо, докато оменталната, мезентериалната и ретроперитонеалната мазнина са примери за висцерална WAT [14]. Съществува обширна литература, изследваща връзката

между мастната тъкан и човешкото метаболитно здраве [15]. Подкожната WAT се разглежда като метаболитно здрава, докато увеличената висцерална WAT маса е идентифицирана като рисков фактор за ССЗ, ЗД2 и метаболитно асоциирана чернодробна стеатозна болест (MALFD) [16, 17]. За да се обяснят разликите между метаболитните ефекти на подкожната и висцералната WAT, се предполага, че висцералната WAT освобождава метаболитни продукти в порталната система и така влияе върху чернодробния метаболизъм, за разлика от подкожната WAT, която заобикала порталната вена [18]. Висцералната мазнина корелира с маркерите за възпаление и инсулинова резистентност [19].

Мастната тъкан играе критична роля в регулирането на системния метаболизъм на глюкозата и липидите и секретира биоактивни молекули, притежаващи ендокринни, паракринни и автокринни функции. Дисфункционалната мастна тъкан има вредно въздействие върху метаболитното здраве и е тясно свързана с ключови аспекти на метаболитни заболявания като инсулинова резистентност, липиден дисбаланс, хронично възпаление и клетъчен оксидативен стрес. Разликите в разпределението на мастните депа и мастните характеристики се отнасят до различни степени на метаболитна дисфункция, открита при метаболитно здрави и нездрави индивиди със затлъстяване [20].

Когато енергийният прием хронично надвишава енергийния разход, мастната тъкан се увеличава на база нарастване размера на отделните адипоцити (хипертрофия) и чрез образуването на допълнителни адипоцити от преадипоцитната популация (хиперплазия). Това води до затлъстяване и може да бъде свързано с екстензивно тъканно ремоделиране, активиране на възпаление и системна метаболитна дисфункция като инсулинова резистентност [13, 21]. Важно е местоположението на мастната тъкан – натрупването на висцерална мазнина води до неблагоприятни последици за здравето, докато подкожната мазнина се счита за метаболитно здрава или неутрална [22]. При затлъстяване мастната тъкан претърпява обширно ремоделиране, което включва не само увеличаване на размера и броя на адипоцитите, но и тъканна инфилтрация от имунни клетки, тъканна хипоксия, натрупване на компоненти на извънклетъчния матрикс и дисфункция на адипоцитния ендоплазмен ретикулум (ER), митохондрии и липидни капчици. При затлъстяване, адипоцитите и имунните клетки, пребиваващи в мастната тъкан, отделят много провъзпалителни фактори, включително тумор-некрозис фактор- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и интерлевкин 6 (IL-6), оказващи влияние върху функцията на мастната тъкан и предизвикващи активиране на стрес-кинази за насърчване на инсулинова резистентност [23].

Достъпен метод за определяне на затлъстяването е индексът на телесна маса (ИТМ), изчислен по формулата  $\text{kg/m}^2$  [4], като е приета следната класификация на Световната здравна организация (СЗО): ИТМ 18,5-24,9 – нормално тегло; 25,0-29,9 – наднормено тегло; 30,0 и над 30 – затлъстяване. Въпреки че не измерва директно състава на тялото и затлъстяването, ИТМ силно корелира с кардиометаболитните резултати [24].

Съществува значителна метаболитна хетерогенност при затлъстяването, а оттук и при риска от ССЗ [1, 25, 26]. Известно е, че наднорменото тегло или затлъстяването, определени въз основа на ИТМ, са силен рисков фактор за преддиабет, диабет и кардиоваскуларни заболявания [11, 12, 27, 28]. В същото време последни проучвания демонстрират различен риск от диабет при различни фенотипове на затлъстяване и/или метаболитен здравен статус, включително високо разпространение на диабет сред индивиди с нормално тегло [29, 30, 31, 32]. Оказва се, че ИТМ не улавя напълно метаболитната дисрегулация, свързана със затлъстяването, и не обхваща безбройните последици за здравето, свързани със затлъстяването, което води до неточна класификация на метаболитното здраве и метаболитния риск [33]. Има доказателства, които сочат, че хората със сходен ИТМ могат да покажат значителна разлика в своите метаболитни здравни резултати [34, 35]. Множество кохортни проучвания доказват, че не всички индивиди, които въз основа на измерен ИТМ са със затлъстяване или наднормено тегло, имат повишен риск от метаболитни усложнения, т.е. докладва се за специфична група индивиди, които са със затлъстяване, но „метаболитно здрави“ (Metabolic healthy obese – МНО) [36, 37, 38, 39, 40, 41], въпреки че по-голямата част от тях с течение на времето се превръщат в метаболитно нездравословно затлъстели (Metabolic unhealthy obese – МУО). Освен това е доказано, че значителна част от затлъстелите индивиди (31,7%) остават пощадени от ССЗ за цял живот (т.е. метаболитно здрави) [42]. И обратно, има проучвания, доказващи, че индивиди, които са в рамките на нормален диапазон на ИТМ, са метаболитно нездрави, което води до повишен риск от кардиометаболитно заболяване при тях [43, 44].

Използвайки човешкия метаболом, Cirulli et al. идентифицират метаболитни признаци, които разграничават здрави индивиди със затлъстяване и индивиди с нормално тегло и абнормен метаболитен профил [45]. Известно е, че лицата, класифицирани като затлъстели въз основа на техния метаболом, имат 2 до 5 пъти по-висок риск от сърдечносъдови инциденти в сравнение с лица с подобен ИТМ, но с противоположен метаболитен статус. Проучвания демонстрират, че слаби индивиди с абнормен метаболизъм, характерен за затлъстяването, показват показатели за

сърдечносъдов риск, включително инсулинова резистентност, повишени нива на триглицериди и коронарна болест на сърцето, и имат по-висок риск от развитие на ЗД2 и смъртност от всякаква причина в сравнение с индивиди с нормален ИТМ и здравословен метаболизъм [46]. Важно е да се отбележи, че ИТМ не отчита етническите различия, факторите на начина на живот и мускулната маса – напр. високият ИТМ при професионални спортисти е резултат на увеличената мускулна маса, а не е поради затлъстяване. По този начин разчитането само на ИТМ като маркер за затлъстяване и свързаните с него метаболитни последици е недостатъчно за цялостно разбиране на текущото здравно състояние на индивида и води до ненадеждна оценка на здравния риск.

### **Връзка на ИТМ с метаболитното здраве**

Концепцията за метаболитно здравословното затлъстяване – МНО, се развива още от Jean Vague през 50-те години на ХХ век. Според неговите наблюдения хората със затлъстяване имат различно предразположение към диабет и атеросклероза, което може да бъде свързано с разпределението на телесните мазнини. Оттогава МНО е описано в много клинични наблюдения и епидемиологични, проспективни кохортни и интервенционни проучвания [36, 47, 48, 49, 50, 51].

Понастоящем няма стандартизирана дефиниция за МНО, но са предложени следните критерии [52]:

- затлъстяване (ИТМ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )
- серумни триглицериди  $\leq 1,7 \text{ mmol/l}$ ;
- HDL холестерол  $> 1,0$  при мъже или  $> 1,3 \text{ mmol/l}$  при жени;
- САН  $\leq 130 \text{ mmHg}$ ; ДАН  $\leq 85 \text{ mmHg}$ ;
- кръвна захар на гладно  $\leq 6,1 \text{ mmol/l}$ ;
- без терапия за дислипидемия, диабет или хипертония;
- без наличие на ССЗ.

Метаболитно здравословното затлъстяване често се определя от липсата на каквото и да е метаболитно разстройство и ССЗ, вкл. ЗД2, дислипидемия, хипертония и атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (ASCVD) при лице със затлъстяване [53, 54, 55]. Според някои автори затлъстелите индивиди са с метаболитно здравословно затлъстяване, ако имат не повече от два от петте компонента на метаболитния синдром, които се състоят от увеличена обиколка на талията, високо ниво на триглицериди, ниско ниво на холестерол в липопротеини с висока плътност (HDL холестерол), хипертония и повишена глюкоза на гладно [56]. Други предлагат по-подробен набор от критерии, обхващащи липса на кардиометаболитно заболяване, здрав кардиометаболитен профил, нормално кръвно налягане, нормално съдържание на интрахепатални триглицериди и нормална инсулинова чувствителност [57].

Докладваното разпространение на метаболитно здравите възрастни със затлъстяване варира от 6 до 60%. Хората с МНО обаче често имат някои характеристики на метаболитен синдром и около половината прогресират до метаболитно нездравословно затлъстяване в рамките на 10-годишно проследяване [51, 58]. Докато индивидите с МНО и MUO са с подобен процент обща телесна мазнина, тези с МНО имат по-малко висцерална WAT и по-малко интрахепатално отлагане на триглицериди, отколкото лица с MUO [59]. Маснатата тъкан при хора с МНО се различава не само по относителното разпределение на масните депа, но и по по-големия капацитет за липогенеза в подкожната коремна мазнина, по-малкото фиброза и макрофаги както в подкожната, така и във висцералната мастна тъкан и по-високи нива на адипонектин [57, 60]. Не са наблюдавани разлики между МНО и MUO в скоростите на пролиферация на адипоцитите. В голяма кохорта, стратифицирана по ИТМ, Stefan et al. свързват високото съдържание на мазнини в черния дроб и предимно коремното (висцерално) затлъстяване с MUO, докато по-голямата инсулинова чувствителност, по-добрата инсулинова секреция, по-добрия кардиореспираторен капацитет и подкожната мастна маса в долната част на тялото са свързани с МНО фенотип. Биологичните корелации на МНО се свързват по подобен начин с метаболитно здраве в диапазона на ИТМ от слаб до наднормено тегло или затлъстяване [47, 61]. Провъзпалителен, диabetогенен и атерогенен модел на секреция на адипокини може да допринесе за развитието на MUO. Демонстрират се модели за развитие на MUO, при които ектопичната мазнина и нарушената функция на маснатата тъкан могат да доведат до системна инсулинова резистентност, липотоксичност и провъзпалително състояние и следователно биха могли да играят причинно-следствена роля при прехода от МНО към MUO [62, 63]. Трансабдоминални ЯМР сканирания на депата на висцерална мазнина при две жени със сходни възраст и ИТМ, едната с МНО, а другата с MUO, показват ~ 2,6 пъти по-високо отлагане на висцерална мазнина, свързано с MUO. В Мултиетническото изследване на атеросклерозата (MESA) почти половината от участниците с МНО на изходно ниво са развили метаболитен синдром по време на ~ 12-годишния период на проследяване [64]. Тази констатация е подкрепена от метаанализ на 12 проучвания, включващи повече от 5900 индивиди с 3-10-годишно проследяване, което показва, че почти половината от участниците, класифицирани като МНО в началото, впоследствие са развили поне една метаболитна аномалия. Индивиди с МНО могат да бъдат открити на всяка възраст, но в групи с нарастваща възраст е доказано, че разпространението на МНО прогресивно намалява

[65]. Друго проучване показва по-ниско разпространение на МНО при жени в постменопауза в сравнение с жени в пременопауза и 30% преход от МНО към МУО през менопаузата [66]. Преходът от МНО към МУО не е непременно едностранен път. Доказано е че, устойчивостта на МНО е свързана с по-млада възраст, по-ниска обиколка на талията, периферно разпределение на мазнините при жените и по-нисък риск за диабет и сърдечносъдови заболявания [67].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повишеният риск при лица с МНО за ЗД2 и кардиоваскуларни заболявания и рискът от преход към МУО ясно посочват, че лечението на затлъстяването е показано и трябва да бъде с приоритет и при хора с МНО, тъй като те могат да се възползват най-много от запазване на метаболитното здраве. Най-вероятно в дългосрочен план мнозинството от хората с МНО няма да избегнат нито сърдечносъдови усложнения, нито диабет, но ако началото на заболяването може да бъде отложено с десетилетие или повече чрез поведенческа модификация (здравословен хранителен режим) и адекватната физическа активност, това може да донесе големи ползи както за индивида, така и за здравната система [68].

Прецизното фенотипизиране на метаболитното затлъстяване и разбирането на разликата в метаболитно отделните групи могат да доведат до нови насоки за предотвратяване и лечение на кардиометаболитните заболявания. Следователно диагнозата „затлъстяване“ трябва да остане индикация за започване на лечение, дори при индивиди без никакви кардиометаболитни отклонения към момента на поставяне на диагнозата.

### Библиография

1. Neeland IJ, Poirier P, Després J-P. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity. *Circulation*. 2018, 137(13):1391-1406.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014, 384(9945):766-781.
3. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma M et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377(1): 13-27.
4. Beyene HB, Giles C, Huynh K et al. Metabolic phenotyping of BMI to characterize cardiometabolic risk: evidence from large population-based cohorts *Nat Commun*, 2023, 14(6280):1-19.
5. World Health Organization Obesity and Overweight. (accessed on 19 April 2021). Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. Romieu I, Dossus L, Barquera S et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control*. 2017, 28(3):247-258.
7. Gray CL, Messer LC, Rappazzo KM et al. The association between physical inactivity and obesity is modified by five domains of environmental quality in U.S. adults: A cross-sectional study. *PLOS ONE*, 2018, 13(8):e0203301.
8. Oguoma VM, Coffee NT, Alsharrah S et al. Prevalence of overweight and obesity, and associations with socio-demographic factors in Kuwait. *BMC Public Health*. 2021, 21(1):667-680.

9. Choquet H, Meyre D. Genetics of obesity: What have we learned? *Curr. Genomics*, 2011, 12(3):169-179.
10. Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ et al. The impact of obesity on the incidence of type 2 diabetes among women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 2019, 42(4):560-567.
11. Toplak H, et al. "Diabesity"-Obesity and type 2 diabetes (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131:71-76.
12. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2019, 11(74):1-15.
13. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*, 2014, 156 (1-2): 20–44.
14. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(6):949-959.
15. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7(22):1-41.
16. Kim SK, Kim HJ, Hur KY et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(4):593-599.
17. Van der Poorten D, Milner KL, Hui J et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*, 2008, 48(2):449-457.
18. Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obes Rev*, 2012, 13(Suppl 2):30-39.
19. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*, 2007, 56(4):1010-1013.
20. An SM, Cho SH, Yoon JC. Adipose Tissue and Metabolic Health. *Diab Metab J*, 2023, 47(5):595-611.
21. Harvey I, Boudreau A, Stephens JM. Adipose tissue in health and disease. *Open Biol*. 2020, 10(12):1-12.
22. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013, 34(1):1-11.
23. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res*, 2009, 58(11):727-736.
24. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body mass index, the most widely used but also widely criticized index: would a criterion standard measure of total body fat be a better predictor of cardiovascular disease mortality? *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(4):443-455.
25. Piché M-E, Tchernof A, Després J-P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circulation Res*, 2020, 126(11):1477-1500.
26. Linge J, Whitcher B, Borga M et al. Sub-phenotyping metabolic disorders using body composition: an individualized, nonparametric approach utilizing large data sets. *Obesity*, 2019, 27(7):1190-1199.
27. Ganz ML, Winfield N, Li Q et al. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2014, 6(1):50.
28. Gupta S, Bansal S. Does a rise in BMI cause an increased risk of diabetes?: Evidence from India. *PLOS ONE*, 2020, 15(4):1-20.
29. Zhu X, Hu J, Guo H et al. Effect of metabolic health and obesity phenotype on risk of diabetes mellitus: A population-based longitudinal study. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:3485-3498.
30. Lin Z, Feng W, Liu Y et al. Machine learning to identify metabolic subtypes of obesity: A multi-center study. *Front. Endocrinol*, 2021, 12: 1-12.
31. Martin S, Cule M, Bastly N et al. Genetic evidence for different adiposity phenotypes and their opposing influences on ectopic fat and risk of cardiometabolic disease. *Diabetes*, 2021, 70(8):1843-1856.
32. Gujral UP, Mohan V, Pradeepa R et al. Ethnic differences in the prevalence of diabetes in underweight and normal weight individuals: The CARRS and NHANES studies. *Diabetes Res, Clin Pract*, 2018, 146:34-40.

33. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiological Rev*, 2013, 93(1):359-404.
34. Gonzalez-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu F B et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim*, 2017;3:17034.
35. Zhang J, Jiang H, Chen J. Combined effect of body mass index and metabolic status on the risk of prevalent and incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, 8(22):35619-35629.
36. Stefan N, Haring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(2):152-162.-
37. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(12):1429-1437.
38. April-Sanders AK, Rodriguez CJ. Metabolically healthy obesity redefined. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(5):e218860.
39. Mathew H, Farr OM, Mantzoros CS. Metabolic health and weight: Understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients. *Metab Clin Exp*, 2016, 65(1):73-80.
40. Oguoma, V. M. Abu-Farha M, Coffee NT et al. Metabolically healthy and unhealthy obese phenotypes among arabs and south asians: prevalence and relationship with cardiometabolic indicators. *Nutrients*, 2022,14(5):915.
41. Gao M, Lv J, Yu C et al. Metabolically healthy obesity, transition to unhealthy metabolic status, and vascular disease in Chinese adults: A cohort study. *PLOS Med*. 2020;17(10):e1003351.
42. 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.
43. Zheng Q, Lin W, Liu C et al. Prevalence and epidemiological determinants of metabolically obese but normal-weight in Chinese population. *BMC Public Health*, 2020, 20(1):487-497.
44. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*, 2019, 62(4):558-566.
45. Cirulli ET, Guo L, Swisher CL et al. Profound perturbation of the metabolome in obesity is associated with health risk. *Cell Metab*. 2019, 29(2):488-500.
46. Ottosson F, Smith E, Ericson U et al. Metabolome-defined obesity and the risk of future diabetes and mortality. *Diabetes Care*, 2022, 45(5):1260-1267.
47. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab*. 2017, 26(2):292-300.
48. Stefan N, Häring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018, 6(3):249-258.
49. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol*. 2014, 171(6):209-219.
50. Blüher M. The distinction of metabolically “healthy” from “unhealthy” obese individuals. *Curr Opin Lipidol.*, 2010, 21(1):38-43.
51. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018, 6(9):714-724.
52. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev*, 2020, 41(3), 170-177.
53. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(9):956-966.
54. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name? *Am J Clin Nutr.*, 2019,110(3),533-539.
55. Lavie CJ, Laddu D, Arena R et al. Healthy weight and obesity prevention: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol.*, 2018, 72(13):1506-1531.
56. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med* 2020,7:22.
57. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*, 2019,129(10):3978-3989.
58. Kouvari M, Panagiotakos DB, Yannakoulia M et al. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA cohort study. *Metabolism*. 2019, 93:18-24.
59. Korenblat KM, Fabbri E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology* 2008;134(5):1369-1375.
60. Allister CA, Liu LF, Lamendola CA et al. In vivo 2H2O administration reveals impaired triglyceride storage in adipose tissue of insulin-resistant humans. *J Lipid Res*, 2015,56(2):435-439.
61. 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.
62. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, 117(6):241-250.
63. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019, 20(4):242-258.
64. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018, 71(17):1857-1865.
65. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk, and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017, 96(47):e8838
66. Kabat GC, Wu WY, Bea JW et al. Metabolic phenotypes of obesity: frequency, correlates and change over time in a cohort of postmenopausal women. *Int J Obes (Lond)*. 2017, 41(1):170-177
67. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R et al. North West Adelaide Health Study Team. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care*. 2013, 36(8):2388-2394.
68. Nilsson PM, Korduner J, Magnusson M. Metabolically Healthy Obesity (MHO) – New Research Directions for Personalised Medicine in Cardiovascular Prevention. *Curr Hypertens Rep* 2020, 22(2):18

✉ *Адрес за кореспонденция:*  
 Доц. д-р Даниела Гавраилова, дм  
 e-mail: ditcheli@abv.bg