

Metabolically Healthy Obesity (MHO) 및 Metabolically Obese Normal Weight (MONW)의 병태생리와 임상적 의의

고려대학교 의과대학 내분비대사내과
류혜진

Pathogenesis and Clinical Implications of Metabolically Healthy Obesity (MHO) and Metabolically Obese Normal Weight (MONW) Subjects

Hye Jin Yoo

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Although obesity is an important risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular diseases (CVD), the association of obesity with cardiometabolic disorders and mortality varies widely among obese individuals. Recently, unique subsets of individuals have been getting novel attention; metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy obese (MHO) people. The MONW individuals, despite having a normal body mass index (BMI), display several risky phenotypes including reduced insulin sensitivity, high blood pressure (BP) and atherogenic lipid profiles which contribute to the increased risk of CVD. On the contrary, individuals with the MHO phenotype exhibit normal insulin sensitivity, healthy BP levels, and favorable glycemic and lipid profiles despite having high BMI. Identification of MONW and MHO individuals may facilitate more accurate risk stratification and effective intervention strategies for the prevention of CVD. This manuscript will summarize the pathogenesis and clinical implication of these various body size phenotypes. (J Korean Diabetes 2014;15:12-16)

Keywords: Obesity, Metabolic syndrome, Diabetes, Cardiovascular disease

서론

전세계적으로 비만의 유병률은 매우 빠른 속도로 증가하고 있어, 2009~2010년 미국 국민건강 영양조사에 의하면(National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) 성인 남성의 35.5%, 성인 여성의 35.8%가 비만으로 분류되었다[1]. 국내에서도 성인 비만 유병률은 1998년 26.0%에서 2011년 31.4%로 증가하였다[2]. 비만은 제2형 당뇨병, 심혈관 질환을 비롯하여 각종 암 발생의 유의한 위험인자로 잘 알려져 있다. 하지만, 단순히 체질량지수만으로 기준한 비만은 대사 질환 및 심혈관 질환에 대한 위험도를 예측하는 데 많은 한계점을 가지고 있다. 조사

에 따라 대략 10~25%의 비만 환자의 경우 대사적으로는 건강하며(metabolically healthy)[3], 반대로 미국의 NHANES III 통계 자료에서는 남성의 4.6%, 여성의 6.2%는 정상 체질량지수임에도 불구하고 대사증후군이 동반되는 것으로 보고되었다[4]. 한국의 NHANES III 분석 결과는 훨씬 더 많은 12.7%의 대상자에서 체질량지수가 25 kg/m² 미만임에도 대사증후군이 동반되었다[5]. 이와 같이 체질량지수는 비만이지만 대사적으로 건강한 성인을 Metabolically Healthy Obesity (MHO), 체질량지수는 정상이지만 대사적 위험요인을 갖고 있는 대상자를 Metabolically Obese Normal Weight (MONW)라 지칭하고 있다.

본 원고에서는 이와 같은 MHO와 MONW의 병태생

리학적 차이는 무엇인지 알아보고, MHO와 MONW의 임상적 의의에 대해서 간략히 살펴보고자 한다.

본 론

1. 병태생리

MHO 대상자의 경우 체질량지수는 높지만, 인슐린 저항성, 고혈압, 고지혈증의 소견이 없는 반면[6], MONW 대상자는 체질량지수가 낮음에도 불구하고, 인슐린 저항성이 높으며, 고혈압, 고지혈증이 동반된다[7]. 이러한 MHO와 MONW를 구별 짓는 병태생리학적 요인으로는 ① 체성분 구성 및 체지방 분포의 차이 ② 염증 반응 및 산화스트레스의 차이가 거론되고 있으며, 유전적 요인 및 신체 운동량, 식습관 등의 생활 환경적 요인이 상기와 같은 병태생리학적 차이를 결정짓는 원인으로 생각되고 있다.

1) 체성분 구성 및 체지방 분포의 차이

체질량지수는 사용의 간편성으로 인하여 현재 비만 진단 기준으로 널리 활용되고 있지만, 체질량지수와 체지방도는 정비례의 관계가 아니다[8]. 지방 조직은 현재 능동적인 내분비 기관으로 인식되고 있으며, 지방세포에서 분비되는 여러 아디포카인들이 지방대사, 에너지 항상성 및 인슐린 감수성을 조절하면서 비만 관련 대사 질환의 발생에 중요한 영향을 미치고 있다[9]. 지방 조직도 내장 지방과 피하 조직에 따라 대사 질환에 미치는 영향에 큰 차이가 있는데, 복부 내장 지방은 혈중 유리 지방산의 농도를 높이고, 대사적으로 유해한 아디포카인의 분비를 촉진시키는 반면[10], 대퇴의 피하지방은 lipoprotein lipase의 활성도가 높고 hormone sensitive lipase의 활성도는 낮기 때문에 혈청 중성지방 농도를 낮추고, HDL 콜레스테롤 농도를 증가시키는 등 복부 내장 지방의 영향을 완충해 주거나 개선시키는 작용을 한다[11]. Brochu 등은 MHO특징을 갖고 있는 폐경 후 여성은 대사적 이상이 동반된 비만한 (Metabolically Abnormal Obese: MAO) 폐경 후 여성에 비하여 전체 체지방량은 유사하지만 복부 내장 지방이 49% 감소된 것을 보고하였다[12]. 또한, Stefan 등은 핵자기 공명 분광법으로 측정된 근육 및 간에 침착된 지방 분율이 MHO 그룹에서 MAO 그룹에 비하여 현격히 낮음을 확인하였다[13].

이와 같은 체내 지방 분포의 차이는 혈중 아디포카인의 농도 차이도 유발시키는데, 822명의 아프리카계 미국인을 대상으로 시행한 연구에서 비비만군에서 측정된 혈청 아디포넥틴 농도의 평균 값보다 높은 농도를 갖고

있는 비만군의 상당수가 MHO 특성을 갖고 있는 것으로 확인되었다[14]. 최근 근육도 지방 조직과 상호 작용을 일으키며 체내 항상성 및 대사 질환의 발생에 주요한 영향을 미치는 것으로 주목 받고 있다. 본 교실에서는 최근에 MONW 특성을 갖고 있는 남성에서 정상 대조군에 비하여 근감소증의 위험도가 연령, 흡연력, 음주력, 신체 활동량 및 고민감도 C-반응 단백을 보정한 후에도 유의하게 증가하는 것을 보고하였다(odds ratio 11.30, 95% confidence interval, 1.73 - 73.28)[15].

이와 같이 체성분 구성 및 체지방의 분포 특성에 따라서 동일 체질량지수 내에서도 대사적 이상 동반 유무가 다양하게 나타남이 확인되었다. 따라서, 체지방의 분포 특성을 반영하지 못하는 체질량지수로는 비만의 대사 위험도 평가를 정확히 수행할 수 없으며, 체성분 구성 및 체지방 분포 특성을 보다 정확히 반영하여 주는 새로운 신체학적 지표 발굴이 필요하겠다.

2) 염증 반응 및 산화스트레스의 차이

체내 만성적 염증 반응의 항진은 산화스트레스 및 인슐린 저항성을 유발하여 비만, 제2형 당뇨병 및 동맥경화증을 매개하는 주요 병인으로 여겨지고 있다. 최근 Esser 등은 복부 내장 지방 조직 내에서의 대식세포 침윤 및 염증성 사이토카인의 발현이 MAO군에 비하여 MHO군에서 유의하게 낮음을 확인하였으며, 복부 내장 지방 조직으로부터 얻어진 대식세포 내에서 caspase-1 및 interleukin-1 β 의 발현도 MHO군에서 MAO군에 비하여 유의하게 낮아[16], 지방 조직내의 염증 반응 경로의 활성 자체가 두 그룹 내에 차이가 있음을 확인하였다.

Fetuin-A는 염증 반응이 항진된 간에서 분비가 촉진되는 주요 hepatokine으로, Kloting 등은 MHO 그룹에서 MAO 그룹에 비하여 혈중 fetuin-A의 농도가 유의하게 낮음을 보고하였다[17]. 반대로, 혈장 내 산화 저밀도지단백 콜레스테롤의 농도 및 산화스트레스를 반영하는 표식자로 잘 알려진 8-epi-prostaglandin F2 α 의 소변 내 농도는 MONW 그룹에서 정상 체중을 가진 대사 질환이 없는 대조군에 비하여 연령, 음주력, 흡연력 등의 고식적 위험인자 교정 후에도 유의하게 증가되어 있어[18], 체질량지수에 상관 없이 산화스트레스의 항진이 대사 위험도를 유의하게 증가시킬 수 있었다.

2. 임상적 의의

현재까지 MHO 및 MONW의 임상적 의의에 관련된 다수의 코호트 연구 및 단면 연구가 보고되었는데, 코

호트 연구는 주로 심혈관 질환 발생 및 사망률에 대하여, 단면 연구는 무증상성 동맥 경화증 지표와의 연관성에 초점을 맞추어 이루어졌다.

1) MHO의 임상적 의의

MHO군에 대한 심혈관 질환 및 사망률에 대한 코호트 연구는 주로 백인을 대상으로 하였으며, 연구 결과들은 MHO를 정의한 기준, 연구 참여자의 수 및 추적 관찰 기간 등에 따라 상이한 양상을 보인다. 기저에 당뇨병과 심혈관 질환이 없던 2,903명의 성인을 11년간 추적 관찰한 Framingham Offspring Study에 의하면, MHO 특징을 갖고 있던 대상자들은 정상 체중 대조군에 비하여 제2형 당뇨병 및 심혈관 질환 발생에 유의한 증가가 없었으며[19], Calori 등에 의하면 15년간 추적 관찰 결과도 마찬가지로 MHO군에서 심혈관, 암 및 모든 원인에 의한 사망률이 유의하게 증가하지 않았다[20]. 하지만, 최근 5,269명의 Whitehall II 코호트를 평균 17.7년 추적 관찰한 연구 결과에서는 MHO 그룹도 MAO 그룹과 마찬가지로 정상 대조군에 비하여 사망률이 유의하게 증가하였으며[21], 기저에 당뇨병이 없던 건강한 중년의 1,758명의 남성을 약 30여년간 추적 관찰한 결과에서도 마찬가지로 MHO군의 사망률이 유의하게 증가하였다[22]. 최근 14개의 MHO관련 코호트 연구들을 분석한 보고에 의하면, 전체 사망률 및 심혈관 질환으로 인한 사망률이 MHO 그룹에서 통계적으로 유의하게 증가함을 보여 준 연구는 전체 연구의 대략 30% 정도였지만, 나머지 연구들도 모두 MHO군에서 사망률이 증가하는 경향성을 보였으며, 추적 기간이 길수록 MHO에 대한 위험도가 유의한 것으로 보고되었다[23]. 따라서, MHO는 비만군이 대사적 위험군으로 이행해가는 중간 단계일 것으로 추정되고 있다. 특히, Soriquer 등은[24] 약 37.1%의 MHO 대상자가 6년뒤 추적 관찰 시 MAO의 특성을 보이는 것으로 전환됨을 보고하여, MHO는 고정된 특성이 아니라 유동적인 개념임을 강조하였다.

MHO군에 대한 단면 연구로는 경동맥 내막중막 두께 및 coronary artery calcium scores의 비교가 가장 많이 이루어졌는데, MHO 그룹에서 정상 대조군에 비해서 무증상성 동맥 경화증 지표가 통계적으로 유의하게 증가하거나, 증가하는 경향성을 보여, MHO군의 심혈관 질환 위험도는 정상과 MAO군의 사이 정도로 예측되었다[23]. 따라서, MHO군은 비만 관련 질환에 대한 위험도가 낮은 저위험 군이라는 인식 보다는, MHO군에서 대사적 이상이 동반되는 MAO군으로의 이행에 영향을 미치는 원인들을 규명하여, MHO군에서 MAO군으로의 전환을 예방할 수 있는 방법에 대한 관심이 필요

하겠다.

2) MONW의 임상적 의의

MHO에 대한 연구가 주로 백인을 대상으로 진행되어 온 것에 반하여 MONW에 대한 연구는 아시아인을 대상으로 주로 보고되고 있다. 아시아인의 경우 비만의 유병률은 낮으나 상대적으로 서구인에 비하여 높은 내장 지방 함유율 및 낮은 근육량을 보이고 있어, 동일 체질량지수에 비하여 쉽게 대사증후군 및 심혈관 질환의 위험에 노출된다. MONW에 대한 연구 결과는 대체로 대사증후군이 없는 정상 체중군에 비하여 MONW군이 유의한 심혈관 질환 및 당뇨병 발생의 고위험군이며, 일부 연구에서는 MHO군보다도 심혈관 질환 발생 및 사망률이 유의하게 증가하는 것으로 보고되고 있다. Pajunen 등은[25] MONW군이 MHO군에 비하여 Framingham risk scores (FRS)가 18.7% 대 10.4%로 유의하게 높은 것으로 보고하였고, 최근 이 등의[26] 연구에 의하면 MONW군의 coronary artery calcium scores (CACS)는 MAO군과 유사하여 MONW군의 고위험군으로서의 중요성을 강조하였다. 또한, 심혈관 질환의 발생은 MONW 그룹에서 정상 대조군에 비하여 2~3배 가량 증가하였고[19], NHANES III mortality study에 의하면, 정상 체중을 보이나 체지방 분율이 가장 높은 삼분위수 환자를 MONW군으로 정의하여 8.8년간 추적 관찰하였을 때 MONW군이 대조군에 비하여 다른 혼란 변수 보정 후에도 심혈관 질환으로 인한 사망률이 2.2배 유의하게 증가하였다. 본 교실에서도 2,137명의 노인들을 10년 추적 관찰한 결과 MONW군은 다른 위험 요인을 보정한 후에도 MHO군과 비교하였을 때 모든 원인에 의한 사망률의 상대적 위험도가 1.8배로 증가함을 보고하였다[27].

따라서, 정상 체중이라도 대사적 위험 요인의 동반 유무를 면밀히 살펴 봄으로써, 당뇨병 및 심혈관 질환으로의 이행에 대한 예방 지침을 조기에 적용할 대상인지 파악하는 과정이 필요하겠다.

결론

현재 비만의 진단 기준으로 널리 활용되고 있는 체질량지수는 대사 위험도의 정확한 판별에 많은 제한점을 갖고 있다. MHO와 MONW의 특성을 갖고 있는 대상군을 정확히 감별해 내고 두 그룹 간의 병태생리적 차이를 규명하는 일은 비만 관련 대사 질환 및 심혈관 질환의 예방 정책을 적용할 고위험군을 효과적으로 층화하고, 비만 관련 질환의 위험을 유발시키는 근본 원인을 밝혀냄으로써 보다 근원적 치료 방법 개발을 위하여 매

우 중요하겠다.

참고문헌

- Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491-7.
- Statistics Korea. The statistics of life table 2011 [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; c2013 [cited 2013 Mar 30]. Available from: http://www.index.go.kr/egams/stts/jsp/potal/stts/PO_STTS_idxMainjsp?idx_cd=2705&bbs=INDX_001.
- Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:38-43.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
- Lee K. Metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy but obese (MHO) phenotypes in Koreans: characteristics and health behaviors. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009;18:280-4.
- Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:971-81.
- Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2569-75.
- Yajnik CS, Yudkin JS. The Y-Y paradox. *Lancet* 2004;363:163.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
- Albu JB, Kovera AJ, Johnson JA. Fat distribution and health in obesity. *Ann NY Acad Sci* 2000;904:491-501.
- Terry RB, Stefanick ML, Haskell WL, Wood PD. Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: possible protective effects of thigh fat. *Metabolism* 1991;40:733-40.
- Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, Poehlman ET. 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;86:1020-5.
- Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008;168:1609-16.
- Doumatey AP, Bentley AR, Zhou J, Huang H, Adeyemo A, Rotimi CN. Paradoxical Hyperadiponecตินemia is Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype in African Americans. *J Endocrinol Metab* 2012;2:51-65.
- Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Body size phenotypes and low muscle mass: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:811-7.
- Esser N, L'homme L, De Roover A, Kohnen L, Scheen AJ, Moutschen M, Piette J, Legrand-Poels S, Paquot N. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia* 2013;56:2487-97.
- Klöting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, Stumvoll M, Blüher M. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E506-15.
- Kim M, Paik JK, Kang R, Kim SY, Lee SH, Lee JH. Increased oxidative stress in normal-weight postmenopausal women with metabolic syndrome compared with metabolically healthy overweight/obese individuals. *Metabolism* 2013;62:554-60.
- Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2906-12.
- Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragogna F, Villa M, Mannino S, Crosignani P, Bosi E, Luzi L, Ruotolo G, Perseghin G. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care* 2011;34:210-5.
- Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care* 2013;36:2294-300.
- Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010;121:230-6.
- Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, Tran T, Blaha MJ, Santos RD, Sposito A, Al-Mallah MH, Blankstein R, Budoff MJ, Nasir K. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality - a systematic review. *BMC Public Health* 2014;14:14.
- Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, Esteva de Antonio I, de Adana MS, Chaves FJ, Morcillo S, Valdés S, Rojo-Martínez G. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2318-25.

25. Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövälti E, Keinänen-Kiukaanniemi S, Oksa H, Niskanen L, Saaristo T, Saltevo JT, Sundvall J, Vanhala M, Uusitupa M, Peltonen M. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health* 2011;11:754.
26. Rhee EJ, Seo MH, Kim JD, Jeon WS, Park SE, Park CY, Oh KW, Park SW, Lee WY. Metabolic health is more closely associated with coronary artery calcification than obesity. *PLoS One* 2013;8:e74564.
27. Choi KM, Cho HJ, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Baik SH, Choi DS, Kim NH. Higher mortality in metabolically obese normal-weight people than in metabolically healthy obese subjects in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:364-70.