



## \* Υγιείς και μη υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς. Ο ρόλος του λιπώδους ιστού.

**Μ. Βέλλιου**  
**Α. Φώτσαλη**  
**Θ. Αναστασίου**  
**Ι. Μπαρμπετσάς**

**Ευτ. Μιχαλάκη**  
**Η. Σανίδας**  
**Δ. Παπαδόπουλος**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς δεν έχουν εμφανείς καρδιομεταβολικές επιπλοκές και διατρέχουν μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο λιπώδης ιστός ενδεχομένως να εμπλέκεται σε αυτή τη διαδικασία μέσω της παραγωγής ορμονών, των επονομαζόμενων λιποκινών. Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκριθούν τα επίπεδα των καρδιοπροστατευτικών (ομεντίν-1, αδιπονεκτίν) και μη καρδιοπροστατευτικών λιποκινών (βισφατίν, ρεζιστίν, χεμερίνη) σε 100 μεταβολικά υγιείς και 100 μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους ασθενείς. Ως παχύσαρκοι ορίστηκαν εκείνοι με δείκτη μάζας σώματος  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Μεταβολικά υγιείς χαρακτηρίστηκαν όσοι πληρούσαν  $\leq 2$  από τα ακόλουθα κριτήρια: (1) περίμετρος μέσης  $\geq 102 \text{ cm}$  για τους άνδρες ή  $\geq 88 \text{ cm}$  για τις γυναίκες, (2) τριγλυκερίδια  $\geq 150 \text{ mg/dl}$  ή λήψη θεραπείας λόγω υπερτριγλυκεριδαιμίας, (3) HDL χοληστερόλη  $< 40 \text{ mg/dl}$  στους άνδρες ή  $< 50 \text{ mg/dl}$  στις γυναίκες ή λήψη θεραπείας λόγω χαμηλής HDL χοληστερόλης, (4) συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 130 \text{ mmHg}$  ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 85 \text{ mmHg}$  ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής και (5) γλυκόζη νηστείας  $\geq 100 \text{ mg/dl}$  ή λήψη αντιδιαβητικής αγωγής. Μεταβολικά μη υγιείς θεωρήθηκαν εκείνοι με  $\geq 3$  από τα ανωτέρω κριτήρια. Οι λιποκίνες μετρήθηκαν με τη μέθοδο Elisa. Η ομεντίν-1 και η αδιπονεκτίν ήταν υψηλότερες στους μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με τους μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους, ενώ η βισφατίν, η ρεζιστίν και η χεμερίνη ήταν χαμηλότερες. Στατιστικές σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μόνο για την ομεντίν-1, τη βισφατίν και τη ρεζιστίν. Εν κατακλείδι, στους υγιείς παχύσαρκους ασθενείς η καρδιοπροστατευτική λιποκίνη ομεντίν-1 ήταν αυξημένη, ενώ οι μη καρδιοπροστατευτικές λιποκίνες βισφατίν και ρεζιστίν ήταν μειωμένες καταδεικνύοντας τον πιθανό προγνωστικό ρόλο του λιπώδους ιστού στην ταξινόμηση των παχύσαρκων ασθενών ως χαμηλού ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

 **Λέξεις-κλειδιά:** λιπώδης ιστός, λιποκίνες, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, παχυσαρκία

Η παχυσαρκία συχνά συνδυάζεται με την εκδήλωση διαφόρων μεταβολικών διαταραχών, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο, που αυξάνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ωστόσο, ορισμένοι παχύσαρκοι ασθενείς θεωρούνται χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και χαρακτηρίζονται ως μεταβολικά υγιείς. Πρόκειται κατά κύριο λόγο για ασθενείς που πληρούν  $\leq 2$  από τα κριτήρια του με-

ταβολικού συνδρόμου και η εκτιμώμενη επίπτωση αυτής της κλινικής οντότητας κυμαίνεται από 6% έως 38,4% σε διαφορετικούς πληθυσμούς<sup>1-3</sup>.

Παράλληλα, ο λιπώδης ιστός δεν θεωρείται πλέον μόνο μια δεξαμενή ενέργειας με μόνη λειτουργία τη θερμομόνωση. Έχει αποδειχτεί ότι αποτελεί ένα ξεχωριστό ενδοκρινές όργανο, που εκκρίνει ορμόνες, γνωστές ως λιποκίνες, οι οποίες ρυθμίζουν τη λειτουργία διαφόρων συστημάτων μεταξύ των οποίων και του καρδιαγγειακού. Μέχρι σήμερα έχει

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης. Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΑ «Λαϊκό»

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Σανίδας, MD, PhD, FACC, FESC, ESH specialist, Επεμβατικός Καρδιολόγος, Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΑ «Λαϊκό», Αγίου Θωμά 17, 11527, Αθήνα • e-mail: easanidas@yahoo.gr

ταντοποιηθεί μια πληθώρα λιποκινών και αναλόγως της δράσης τους στο καρδιαγγειακό σύστημα ταξινομούνται ως καρδιοπροστατευτικές (ομεντίνη-1, αδιπονεκτίνη) ή μη καρδιοπροστατευτικές (βισφατίνη, ρεξιστίνη, χεμερίνη). Γνωρίζοντας ότι η παρουσία φλεγμονής στον λιπώδη ιστό αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ παχυσαρκίας και μεταβολικών διαταραχών, ενδεχομένως η έκκριση των λιποκινών να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου και ως εκ τούτου, στην εμφάνιση ενός μεταβολικά υγιούς ή μη υγιούς φαινοτύπου σε έναν παχύσαρκο ασθενή<sup>4</sup>.

Σκοπός της τρέχουσας εργασίας ήταν να προσδιοριστούν τα επίπεδα των λιποκινών, και ειδικότερα της ομεντίνης-1, της αδιπονεκτίνης, της βισφατίνης, της ρεξιστίνης και της χεμερίνης, σε μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς και να συγκριθούν με τα αντίστοιχα μεταβολικά μη υγιών παχύσαρκων ασθενών.

Συνολικά μελετήθηκαν 200 παχύσαρκοι ασθενείς που επισκέφτηκαν το Κέντρο Αρτιστείας Υπέρτασης του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), καρδιακής ανεπάρκειας, μυοκαρδιοπάθειας, βαλβιδικής καρδιακής νόσου, ρευματικής καρδιακής νόσου, χρόνιας νεφρικής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Όλοι οι συμμετέχοντες ή, σε περίπτωση αδυναμίας αυτών, οι συγγενείς τους ενημερώθηκαν για τη μελέτη και έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους πριν συμπεριληφθούν σε αυτή. Το κλινικό πρωτόκολλο εναρμονίστηκε με τις προϋποθέσεις που τίθενται από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης και έλαβε έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου.

Ως παχύσαρκοι ορίστηκαν ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Ως μεταβολικά υγιείς θεωρήθηκαν εκείνοι που πληρούσαν  $\leq 2$  από τα ακόλουθα κριτήρια: (1) περιφέρεια μέσης  $\geq 102 \text{ cm}$  για τους άνδρες ή  $\geq 88 \text{ cm}$  για τις γυναίκες, (2) τριγλυκερίδια  $\geq 150 \text{ mg/dl}$  ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής για υπερτριγλυκεριδαιμία, (3) HDL χοληστερόλη  $< 40 \text{ mg/dl}$  σε άνδρες ή  $< 50 \text{ mg/dl}$  σε γυναίκες ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής λόγω μειωμένης HDL χοληστερόλης, (4) συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 130 \text{ mmHg}$  ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 85 \text{ mmHg}$  ή λήψη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής και (5) γλυκόζη νηστείας  $\geq 100 \text{ mg/dl}$  ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής λόγω σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Αντιθέτως, μεταβολικά μη υγιείς χαρακτηρίστηκαν εκείνοι που πληρούσαν  $\geq 3$  από τα

ανωτέρω κριτήρια<sup>5</sup>. Τα επίπεδα των λιποκινών μετρήθηκαν με τη μέθοδο Elisa.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, όπως και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών αναλύσεων παρατίθενται στον Πίνακα 1. Η ομεντίνη-1 και η αδιπονεκτίνη ήταν αυξημένες στους μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς συγκριτικά με τους μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους, ενώ η βισφατίνη, η ρεξιστίνη και η χεμερίνη ήταν μειωμένες. Ωστόσο, στατιστικώς σημαντικές ήταν οι διαφορές μόνο για την ομεντίνη-1, τη βισφατίνη και τη ρεξιστίνη. Καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά αναφορικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δεν παρατηρήθηκε.

Η λιποκίνη ομεντίνη-1 ασκεί καρδιοπροστατευτική δράση και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή και ΣΝ<sup>4,6</sup>. Σε μια συγχρονική (cross-sectional) μελέτη που συμπεριέλαβε 300 γυναίκες, η ομεντίνη-1 ήταν αυξημένη στις μεταβολικά υγιείς υπέρβαρες και παχύσαρκες ασθενείς, ακόμη και μετά από τροποποίηση ως προς την ηλικία, το βάρος και το φύλο. Εντούτοις, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ αυτής της ορμόνης του λιπώδους ιστού και του μεταβολικού προφίλ στην υποομάδα των ασθενών με φυσιολογικό σωματικό βάρος<sup>7</sup>. Στην παρούσα ερευνητική εργασία, οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ομεντίνης-1 σε σχέση με τους μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι οι ασθενείς αυτοί είναι χαμηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Από την άλλη πλευρά, η βισφατίνη και η ρεξιστίνη θεωρούνται μη καρδιοπροστατευτικές λιποκίνες. Συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής, ενώ η δράση τους είναι επιβλαβής για το καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς συμβάλλουν στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, αλλά και την ενεργοποίηση και συσσώρευση των μονοκυττάρων/μακροφάγων. Υψηλά επίπεδα έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και κολπική μαρμαρυγή<sup>4,8</sup>. Σε μία μελέτη 265 γυναικών με ΔΜΣ  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , η συγκέντρωση της ρεξιστίνης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερη στις μεταβολικά υγιείς ασθενείς σε σχέση με τις μεταβολικά μη υγιείς ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, τα επίπεδα της λιποκίνης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ μεταβολικά υγιών παχύσαρκων και ασθενών με φυσιολογικό σωματικό βάρος<sup>9</sup>. Στην τρέχουσα μελέτη,

**Πίνακας 1.** Τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών αναλύσεων στον υπό μελέτη πληθυσμό

Κλινικά χαρακτηριστικά	Μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι (n = 100)	Μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκοι (n = 100)	p-value
Ηλικία (έτη)	60,6 ± 8,1	62,9 ± 9,9	0,8
Άρρεν φύλο	56	59	0,2
Περίμετρος μέσης (cm)	102 ± 9,9	105,3 ± 9,8	0,4
Ύψος (m)	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,9
Βάρος (kg)	97,5 ± 17,7	100,6 ± 17,6	0,6
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	33,4 ± 3,0	34,4 ± 3,6	0,3
ΣΑΠ (mmHg)	120,6 ± 8,4	128,1 ± 9,8	0,4
ΔΑΠ (mmHg)	75,7 ± 6,7	80,6 ± 4,2	0,5
Κάπνισμα	35	33	0,7
Σακχαρώδης διαβήτης	20	23	0,3
Αρτηριακή υπέρταση	27	35	0,1
Δυσλιπιδαιμία	14	17	0,3
<b>Εργαστηριακές αναλύσεις</b>			
HbA1c (%)	5,6 ± 0,4	5,8 ± 0,6	0,5
Chol (mg/dl)	182,5 ± 18,6	161,6 ± 43,1	0,08
LDL-C (mg/dl)	109,7 ± 17,8	92,7 ± 31,4	0,06
<b>Λιποκίνες</b>			
Ομεντίνη-1 (pg/ml)	13.932,9 ± 3.869,6	11.721,6 ± 3.265,2	0,04
Αδιπονεκτίνη (ng/ml)	140,1 ± 16,4	137,7 ± 16,9	0,3
Βισφατίνη (ng/ml)	1,3 ± 1,0	2,1 ± 0,8	0,01
Ρεισοτίνη (pg/ml)	1.581,1 ± 1.046,6	2.656,8 ± 1.935,4	0,03
Χεμερίνη (ng/ml)	21,5 ± 20,3	24,6 ± 28,0	0,4

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη, Chol: Χοληστερόλη, LDL-C: LDL Χοληστερόλη

τα επίπεδα της βισφατίνης και της ρεζιστίνης ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα στους μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της παραδοχής ότι η παχυσαρκία που δεν συνοδεύεται από μεταβολικές διαταραχές πιθανόν να αποτελεί μία καλοήγη κατάσταση.

Η αδιπονεκτίνη είναι μια αντιφλεγμονώδης ορμόνη του λιπώδους ιστού που δρα προστατευτικά έναντι της αθηρωμάτωσης. Είναι μειωμένη σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή αθηροσκλήρωση. Τα επίπεδά της στον ορό των ασθενών είναι τόσο χαμηλότερα όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της γλυκόζης. Υψηλή συγκέντρωση αδιπονεκτίνης έχει παρατηρηθεί σε μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους<sup>9,10</sup>. Αντιθέτως, η χεμερίνη προάγει τη φλεγμονή. Είναι μειωμένη σε μεταβολικά υγιείς ασθενείς και αυξημένη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο<sup>4,11</sup>. Η παρούσα εργασία έδειξε ότι η αδιπονεκτίνη ήταν υψηλότερη στους μεταβο-

λικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με τους μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους, ενώ αντίθετα η χεμερίνη ήταν ελαττωμένη. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει την άποψη ότι οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς είναι χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από την παρουσία μιας χρόνιας, βραδέως εξελισσόμενης φλεγμονώδους διεργασίας στον λιπώδη ιστό, η οποία οδηγεί σε δυσλειτουργία των λιποκυττάρων. Ταυτόχρονα, η αύξηση του λιπώδους ιστού προκαλεί υπερωροφία των λιποκυττάρων και δημιουργεί συνθήκες τοπικής υποξίας, που με τη σειρά τους πυροδοτούν την έκκριση μιας πληθώρας λιποκινών με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς έχει φανεί ότι έχουν χαμηλότερα επίπεδα σπλαχνικού λιπώδους ιστού, τριγλυκεριδίων, γλυκόζης νηστείας, υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP), ιντερλευκίνης-6 (IL-6), αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-

1 και παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), συγγκριτικά με τους μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους. Ως εκ τούτου, οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι έχουν ηπιότερη φλεγμονή, γεγονός που δρα προστατευτικά έναντι της εκδήλωσης των μεταβολικών διαταραχών και παράλληλα σχετίζεται με μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>12</sup>.

Εν κατακλείδι, τα υψηλά επίπεδα της ομεντίνης-1 σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα της βισφατίνης και της ρεξιστίνης στους υγιείς παχύσαρκους ασθενείς θα μπορούσαν εν μέρει να δικαιολογήσουν τον μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των ασθενών. Η παρατήρηση αυτή καταδεικνύει τον δυνητικό προγνωστικό ρόλο του λιπώδους ιστού στην ταξινόμηση των παχύσαρκων ασθενών ως χαμηλού ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

## SUMMARY

M. Velliou, A. Fotsali, Th. Anastasiou, Ef. Michalaki, E. Sanidas, D. Papadopoulos, J. Barbetseas

**Healthy and Non Healthy Obese Patients. The role of adipose tissue.**

*Arterial Hypertension 2021; 30: 253-256.*

Metabolically healthy obesity (MHO) is a benign condition commonly associated with lower cardiovascular (CV) risk. Adipose tissue might be implicated in this condition through bioactive hormones, so-called adipokines. The aim of this study was to compare cardioprotective (omentin-1, adiponectin) and non-cardioprotective (visfatin, resistin, chemerin) adipokines in 100 MHO versus 100 metabolically unhealthy obese (MUO) patients. Obesity was defined as body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. MHO patients had  $\leq 2$  of the following criteria: (1) waist circumference  $\geq 102$  cm in males or  $\geq 88$  cm in females, (2) triglycerides  $\geq 150$  mg/dl or treatment for this abnormality, (3) HDL  $< 40$  mg/dl in males or  $< 50$  mg/dl in females or treatment for this abnormality, (4) systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 85$  mmHg or treatment for hypertension and (5) fasting glucose  $\geq 100$  mg/dl or treatment for type 2 diabetes mellitus. MUO patients had  $\geq 3$  of the above criteria. Adipokines were measured by the Elisa method. Omentin-1 and adiponectin were increased in MHO patients whereas visfatin, resistin and chemerin were decreased. Statistically significant differences were observed only for omentin-1, visfatin and resistin. To conclude, in healthy obese patients, cardioprotective omentin-1 was higher while non-cardioprotective visfatin and resistin were lower. This highlights a potential prognostic role of adipose tissue in classifying obese patients at decreased CV risk.

Key-words: adipose tissue, adipokines, hypertension, cardiovascular risk, obesity

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ryoo JH, Park SK, Ye S, Choi JM, Oh CM, Kim SY, Shin JY, Park JH, Hong HP, Ko TS. Estimation of risk for diabetes according to the metabolically healthy status stratified by degree of obesity in Korean men. *Endocrine* 2015; 50: 650-8.
2. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019; 129: 3978-89.
3. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1043-51.
4. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 161: 31-40.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
6. Velliou M, Sanidas E, Papadopoulos D, Iliopoulos D, Mantzourani M, Toutouzas K, Barbetseas J. Adipokines and atrial fibrillation: The important role of apelin. *Helvetic J Cardiol* 2021; 62: 89-91.
7. Alizadeh S, Mirzaei K, Mohammadi C, Keshavarz SA, Maghbooli Z. Circulating omentin-1 might be associated with metabolic health status in different phenotypes of body size. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 567-74.
8. Romacho T, Sanchez-Ferrer CF, Peiro C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 946427.
9. Bik W, Ostrowski J, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E, Bialkowska M, Martynska L, Baranowska B. Adipokines and genetic factors in overweight or obese but metabolically healthy Polish women. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 497-506.
10. Sanidas E.; Velliou M.; Papadopoulos D.; Iliopoulos D.; Barbetseas J.: Healthy and non healthy obese patients. The truth lies in the adipose tissue. *Eur J Intern Med* 2020: 133-4.
11. Ctoi AF, Parvu AE, Andreicut AD, Mironiuc A, Crciun A, Ctoi C, Pop ID: Metabolically Healthy versus Unhealthy Morbidly Obese: Chronic Inflammation, Nitro-Oxidative Stress, and Insulin Resistance. *Nutrients* 2018, 10.
12. Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1610-9.