

Ideaal gewicht, overgewicht en obesitas: de klinische impact van het metabool syndroom

Klinische vraag

Achtergrond

Een verhoogde BMI gaat gepaard met een groter risico van mortaliteit¹. Anderzijds wezen studies uit dat obesitas met een BMI van 25 tot 30 kg/m² tot een lagere globale mortaliteit leidt dan een normaal gewicht². Sommige mensen met overgewicht of obesitas zijn, ondanks meer vetweefsel, metabool gezond, in tegenstelling tot sommige mensen met een normaal gewicht. Tot op heden wisten we niet in welke mate metabole fenotypes de mortaliteit en de morbiditeit door een hogere BMI beïnvloeden. De hier besproken meta-analyse probeert daar een antwoord op te geven.

Is overgewicht of obesitas zonder metabole problemen goedaardig, dus zonder verhoogd risico van morbiditeit en mortaliteit?

Samenvatting

Duiding

Michel de Jonghe, Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale de l'Université catholique de Louvain

Referentie

Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis *Ann Intern Med* 2013;159:758-69.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Embase, PubMed (1950 tot juni 2013); meeting-abstracts van verenigingen in het domein van de endocrinologie (o.a. Europese) van 2011 en 2012
- handmatige zoektocht in de referentielijsten van belangrijke Engelstalige artikels.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectief, observationeel, **cross-sectioneel onderzoek**; patiënten verdeeld over 3 BMI-categorieën (normaal: BMI ≥ 18 en < 25 kg/m², overgewicht: BMI ≥ 25 en < 30 kg/m², obesitas: BMI ≥ 30 kg/m²); binnen deze BMI-categorieën was een evaluatie vereist volgens metabole status (gezond/niet gezond); globale mortaliteit, fatale of niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen als uitkomstmaten
- exclusiecriteria: retrospectieve studies, studies die verschillende afkapwaarden gebruikten voor het bepalen van de BMI, die binnen de BMI-categorieën niet stratificeerden voor metabole status of die geen cijfers vermeldden over het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen per groep
- 1 143 studies gevonden; 12 voldeden aan de inclusiecriteria (8 prospectieve en 4 cross-sectionele).

Bestudeerde populatie

- 67 127 volwassenen (780 tot 17 544 per studie), 11 tot 51% rokers (N=8), met matige fysieke activiteit (N=5), zonder cardiovasculaire aandoeningen (N=6), met voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen van 20 tot 37% (N=2)
- evaluatie van de metabole status volgens de Adult treatment Panel III-criteria (N=8), de International Diabetes Federation-criteria (N=2) of via het opsporen van insulineresistentie en/of inflammatoire markers (N=2)
- verdeling van de deelnemers over 6 groepen:
 - ~ referentiegroep: normaal gewicht zonder metabole problemen
 - ~ 5 blootgestelde groepen: overgewicht zonder metabole problemen, obesitas zonder metabole problemen, normaal gewicht met metabole problemen, overgewicht met metabole problemen, obesitas met metabole problemen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, fatale of niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, acuut coronair syndroom, hospitalisatie voor onstabiele

angor of coronarografie met noodzaak van angioplastiek of coronaire overbrugging, congestief hartfalen, CVA, TIA, claudicatio) vergeleken tussen de blootgestelde en de referentiegroep

- secundaire uitkomstmaten: vergelijking van klinische kenmerken in functie van de BMI-categorieën (diastolische en systolische bloeddruk, buikomtrek, HDL-cholesterol, triglyceriden, glucose, LDL-cholesterol en insulineresistentie)
- evaluatie van de statistische heterogeniteit tussen de studies met de **I² van Higgins** en analyse volgens het **random effects model** indien noodzakelijk
- metaregressie-analyse en variantie-analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten: *zie tabel blz. 109*
 - ~ personen met een BMI ≥ 30 kg/m² hebben na 10 jaar een verhoogd risico van totale mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met personen met een BMI ≥ 18 en < 25 kg/m², onafgezien van de metabole status
 - ~ onafgezien van hun gewicht hebben personen met metabole problemen een verhoogd risico van totale mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met gezonde personen met een BMI ≥ 18 en < 25 kg/m².
- secundaire uitkomstmaten: systolische en diastolische bloeddruk, buikomtrek en insulineresistentie verhogen significant bij toename van de BMI, zowel bij metabool gezonde als niet-gezonde personen; HDL-cholesterol vermindert significant bij toename van de BMI; geen verband tussen BMI en triglyceriden, glucose en LDL-cholesterol.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in vergelijking met metabool gezonde personen met een normaal gewicht, personen met obesitas een verhoogd risico hebben van ongewenste gebeurtenissen op lange termijn, ook al hebben ze geen metabole problemen. Dat suggereert dat er geen gezonde vorm bestaat van overgewicht of obesitas.

Financiering van de studie Leadership Sinai Centre for Diabetes, Canadian Diabetes Association, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Ontario Ministry of Research and Innovation

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten slechts in 2 databanken. Het is een beetje verrassend dat ze supplementair alleen zochten in de congresabstracten van de Endocrine Society en de European Society of Endocrinology. De gebruikte MeSH-terminen zijn wel goed omschreven. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies. De derde onderzoeker loste eventuele tegenstrijdigheden op. De in- en exclusiecriteria van de studies zijn duidelijk beschreven. De auteurs evalueerden de kwaliteit van de cohortstudies die werden geïncludeerd in de meta-analyse, aan de hand van The Newcastle-Ottawa Scale. Door de variabele interobserverbetrouwbaarheid van deze scorelijst naargelang de items en door de beperkte validiteit, wordt wel aangedrongen op een revisie van het gebruik van deze schaal³. De statistische analyses zijn correct omschreven en de auteurs voerden meerdere analyses uit om goed de variabelen te kunnen opsporen die belangrijk zijn voor het verklaren van de bekomen resultaten. Op basis van een **funnel plot** evalueerden ze het risico van **publicatiebias**.

Interpretatie van de resultaten

Het eerste probleem is de definitie van metabool syndroom⁴. Voor de definitie van dit concept vinden we min of meer goed omschreven criteria terug: insulineresistentie (naargelang de specialisten kan deze definitie verschillen), glykemiestoornissen (glucose-intolerantie of abnormaal verhoogde postprandiale glykemie of type 2-diabetes), morfologische problemen (obesitas met een BMI ≥ 25 kg/m² of verhoogde buikomtrek, met ook hier verschillende waarden naargelang de groep specialisten), verhoogde bloeddruk (waarden variëren tussen $\geq 130/85$ mmHg en $\geq 140/90$ mmHg), dyslipidemie (ook variabele waarden naargelang de specialisten die de criteria bepalen), al of niet micro-albuminurie. De definities van metabool syndroom zijn dus niet eenduidig en vormen een combinatie van morfologische, fysiologische en biochemische problemen die evolueren in functie van de tijd. Deze problemen zouden de betrokken persoon vatbaarder maken voor atherosclerose en/of type 2-diabetes (in dit geval moet diabetes uit de definitie worden verwijderd) en voor de vasculaire complicaties.

Het tweede probleem is de beoordeling van de toename van cardiovasculaire risico's. Kalibratie is de capaciteit van een meetinstrument om een aantal gebeurtenissen

te voorspellen. In een kleine Nederlandse cohortstudie bv. is de SCORE-tabel het meest precies gebleken om het risico van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis te voorspellen bij personen met een normale glucosetolerantie, terwijl de UKPDS-tabel preciezere resultaten gaf bij personen met intermediaire hyperglykemie⁵⁻⁶. Vermits het metabool syndroom verschillende combinaties van criteria bevat, weten we niet of al deze combinaties leiden tot een even groot risico. Het is dus moeilijk om in te schatten in hoeverre de meetinstrumenten voldoende precies zijn.

Een derde opmerking gaat over het ontbreken van een aantal bekende cardiovasculaire risicofactoren zoals tabagisme, geslacht en familiale cardiovasculaire antecedenten, terwijl het concept metabool syndroom wel bedoeld is om patiënten met een verhoogd risico van cardiovasculaire complicaties op te sporen. In de hier besproken studie is de doelstelling wel bereikt, ook al waren de bekende cardiovasculaire risicofactoren niet geïncludeerd in de definitie van metabool syndroom. Ten slotte het belangrijkste aspect: opsporing van het metabool syndroom zou maar zinvol zijn als hier ook specifieke, klinisch werkzame maatregelen kunnen aan verbonden worden, al dan niet medicamenteus, die verschillend zijn van de courante behandeling van elke component van het metabool syndroom⁶. Een dergelijke therapeutische optie is ons momenteel niet bekend.

Tabel. Relatief risico van cardiovasculaire gebeurtenissen en/of totale mortaliteit in vergelijking met de referentiegroep (normaal gewicht zonder metabole problemen).

Groep	RR (95%)	RR (95% BI) na 10 jaar ¹	RR (95% BI) na sensitiviteitsanalyse ²
Overgewicht + gezond	1,10 (0,90 tot 1,24)	1,21 (0,91 tot 1,61)	
Obesitas + gezond	1,19 (0,98 tot 1,38)	1,24 (1,02 tot 1,55)	
Normaal gewicht + niet gezond	3,14 (2,36 tot 3,93)		3,79 (3,19 tot 4,34)
Overgewicht + niet gezond	2,70 (2,08 tot 3,30)		3,09 (2,80 tot 3,25)
Obesitas + niet gezond	2,65 (2,18 tot 3,12)		2,79 (2,56 tot 3,01)

¹ beperking van de analyses tot studies met minimum 10 jaar opvolging

² sensitiviteitsanalyses om de heterogeniteit te beperken

Referenties

- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211-9.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82.
- Hartling L, Milne A, Hamm MP, et al. Testing the Newcastle Ottawa Scale showed low reliability between individual reviewers. *J Clin Epidemiol* 2013;66:982-93.
- Le syndrome métabolique: une construction artificielle inutile aux soins. *Rev Prescrire* 2006;26:444-7.
- van der Heijden AA, Ortegon MM, Niessen LW, et al. Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS risk functions: the Hoom study. *Diabetes Care* 2009;32:2094-8.
- Chevalier P. Welke cardiovasculaire risicotabel gebruiken? *Minerva online* 27/05/2010.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse heeft, naast de moeilijkheden met de definiëring en de diagnostische criteria van het metabool syndroom, een aantal methodologische beperkingen. Uit de resultaten blijkt dat obesitas op lange termijn een verhoogd risico inhoudt van totale mortaliteit en/of van cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met een normaal gewicht, zelfs als er geen sprake is van metabole problemen. Het concept 'metabool syndroom' is momenteel niet zozeer een klinisch concept dat nuttig is bij de aanpak van patiënten, maar eerder een uitdaging om fysiopathologische mechanismen op te sporen die farmaceutische firma's op het spoor kunnen zetten van nieuwe moleculen.

Voor de praktijk

Specifieke richtlijnen voor de aanpak van het metabool syndroom zijn ons niet bekend. De combinatie van talrijke criteria en verschillende definities maken dat dit concept klinisch moeilijk bruikbaar is. Er bestaat ook geen specifieke, al dan niet medicamenteuze, aanpak van het metabool syndroom die voor de patiënt klinisch gunstiger zou zijn dan de behandeling van elk van de componenten van het metabool syndroom.