

本文引用: 崔莹, 牛泽家馨, 汪洋. 代谢健康型肥胖和代谢不健康型肥胖人群的心血管疾病风险研究现状[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(9): 737-744. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.09.001.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-09-0737-08

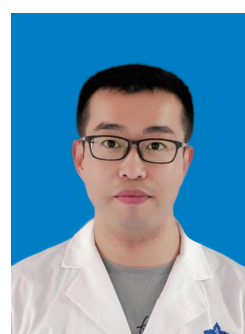
· 肥胖专栏 ·

代谢健康型肥胖和代谢不健康型肥胖人群的心血管疾病风险研究现状

崔莹¹, 牛泽家馨^{2,3}, 汪洋³

1. 西安国际医学中心医院神经康复三科, 陕西省西安市 710075; 2. 西安交通大学第一附属医院肾移植科,
3. 西安交通大学第一附属医院心内科, 陕西省西安市 710061

[专家简介] 汪洋, 博士后, 主治医师, 副研究员, 博士研究生导师, 主要从事高血压及其靶器官损害机制研究。以第一作者或通信作者在 *Diabetes Care*、*EClinicalMedicine*、*Hypertension*、*MedComm* 等期刊发表 SCI 收录的论文 34 篇。获陕西省自然科学一等奖和华夏医学科技奖三等奖各 1 项。主持包括科技部科技创新 2030 项目子任务、国家自然科学基金面上项目和国家自然科学基金青年项目等各类基金项目 15 项。担任中国高血压联盟理事兼青少年高血压工作组副组长、中华医学会心血管专病队列与注册研究学组委员、中国研究型医院学会高血压专业委员会委员、中国卒中学会高血压预防与管理分会委员、中国高血压达标中心青年专家委员会委员、中国中药协会心血管病药物研究专业委员会青年委员、陕西省医师协会高血压分会委员和北京健康管理协会儿童健康管理分会委员。此外, 还担任 *Journal of Clinical Hypertension*、*Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 和 *Metabolism and Target Organ Damage* 编委, *Military Medical Research*、*Exploration*、*Aging and Disease*、*Biomedicines*、*Cardiovascular Innovations and Applications*、*Vessel Plus* 和 *Cardiology Plus* 青年编委,《中华高血压杂志》中青年编委,《解放军医学杂志》《中国动脉硬化杂志》《广东医科大学学报》青年编委。



[摘要] 肥胖已被世界卫生组织(WHO)认定为一种全球性公共健康问题, 并与 2 型糖尿病、高血压、血脂异常及心血管疾病(CVD)等代谢性疾病的风险增加密切相关。根据是否伴有代谢紊乱, 肥胖人群可划分为代谢健康型肥胖(MHO)和代谢不健康型肥胖(MUO)。本综述旨在探讨 MHO 和 MUO 个体在病理生理机制、临床特征及心血管疾病(CVD)风险等方面的显著差异。与 MHO 个体相比, MUO 个体表现出更明显的胰岛素抵抗、炎症持续状态及脂质异位积累, 因而其 CVD 风险更高, 需采取积极有效的干预措施。此外, 越来越多的证据表明, MHO 并非一种长期稳定的代谢状态, 而可能向 MUO 转变, 因此其长期 CVD 风险仍不容忽视。本文还讨论了 MHO 与 MUO 代谢异质性的潜在机制, 包括遗传及环境因素对脂肪组织分布和功能的调控, 以及生活方式干预在改善代谢健康方面的潜在作用。未来研究应进一步深入探索 MHO 和 MUO 的病理生理基础, 以期早期识别肥胖相关 CVD 风险, 并制定有效的预防和治疗策略。

[关键词] 代谢健康型肥胖; 代谢不健康型肥胖; 心血管疾病风险; 脂肪组织功能

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research status of cardiovascular disease risk in metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy obesity

CUI Ying¹, NIU Zejiaxin^{2,3}, WANG Yang³

1. Third Department of Neurorehabilitation, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China;
2. Department of Kidney Transplantation, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 3. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

[收稿日期] 2024-05-13

[修回日期] 2024-11-27

[基金项目] 陕西省自然科学基金项目(2021JM-257)

[作者简介] 崔莹, 硕士研究生, 研究方向为肾脏病, E-mail: cuiyingcy10@163.com。通信作者汪洋, 博士, 副研究员, 研究方向为心血管疾病、高血压及靶器官损伤, E-mail: wangyangxxk@126.com。

[ABSTRACT] Obesity has been recognized by the World Health Organization (WHO) as a global public health issue and is closely associated with an increased risk of metabolic diseases such as type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, and cardiovascular disease (CVD). Based on the presence or absence of metabolic abnormalities, obese individuals can be categorized into metabolically healthy obesity (MHO) and metabolically unhealthy obesity (MUO). This review aims to explore the significant differences between MHO and MUO individuals in terms of pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, and cardiovascular disease risk. Compared to those with MHO, MUO individuals exhibit more pronounced insulin resistance, persistent state of inflammation, and ectopic lipid accumulation, resulting in a higher risk of CVD and necessitating active and effective interventions. Furthermore, growing evidence suggests that MHO is not a stable long-term metabolic condition but may transition to MUO; hence, its long-term CVD risk should not be overlooked. This article also discusses the potential mechanisms underlying metabolic heterogeneity in MHO and MUO, including the regulation of adipose tissue distribution and function by genetic and environmental factors, as well as the potential role of lifestyle interventions in improving metabolic health. Future research should further investigate the pathophysiological basis of MHO and MUO to facilitate early identification of obesity-related CVD risk and develop effective prevention and treatment strategies.

[KEY WORDS] metabolically healthy obesity; metabolically unhealthy obesity; cardiovascular disease risk; adipose tissue function

在过去的40年中,全球肥胖患病率已增长近两倍,并在世界许多地区持续上升。近期流行病学研究表明,在美国,至少有35%的男性和40%的女性患有肥胖^[1-2]。根据世界卫生组织(WHO)的定义,体质指数(body mass index, BMI)达到30 kg/m²或以上被视为肥胖。已有研究证实, BMI与2型糖尿病、高血压、血脂异常、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)以及多种癌症的风险增加显著相关^[3-4],然而, BMI不能准确且有效地评估体脂分布及其对健康的影响,因此引入代谢健康的概念显得尤为重要。在肥胖人群中,一部分个体表现出更高的代谢紊乱风险,如胰岛素抵抗、空腹血糖异常和/或糖耐量受损、血脂异常和高血压,这类情况被归为代谢不健康型肥胖(metabolically unhealthy obesity, MUO)。相反,另一部分肥胖人群并未出现高血压、高血糖及高血脂等代谢异常或CVD,被称为代谢健康型肥胖(metabolically healthy obesity, MHO),这类人群通常具备三个主要临床特征:较少的内脏脂肪与异位脂肪积累,保留的胰岛素敏感性,以及相比MUO个体具有更轻的全身和脂肪组织炎症水平^[1,5]。

尽管MHO目前尚无统一标准定义,但在肥胖(BMI≥30 kg/m²)的基础上,通常提出以下代谢健康指标:空腹甘油三酯≤1.7 mmol/L(≤150 mg/dL);高密度脂蛋白胆固醇男性>1.0 mmol/L(>40 mg/dL)或女性>1.3 mmol/L(>50 mg/dL);收缩压≤130 mmHg,舒张压≤85 mmHg;空腹血糖≤6.1 mmol/L(≤100 mg/dL);未接受降脂、降糖或降

压药物治疗;且无CVD临床表现^[6]。此外,诸如内脏肥胖指数(visceral adiposity index, VAI)和脂肪肝指数等指标也被用于评估代谢健康状况。这两项指标均与炎症通路相关,被视为代谢综合征的早期预测因子^[7]。MHO患病率评估存在较大差异,主要源于对其定义缺乏共识。美国第三次全国健康与营养调查(NHANES III)数据显示, MHO的患病率为47%^[8]。在中国成年人随机抽样中, MHO患病率在4.2%~13.6%之间^[9]。生物样本库标准化与协调化以促进欧盟研究卓越计划(BioSHaRE-EU)项目对11 465名肥胖男性和16 612名肥胖女性进行分析显示,所有队列中MHO的年龄标准化患病率为12%,且欧洲不同地区之间存在显著差异。男性中MHO患病率最高的是意大利(19%),其次为德国(13.5%);女性普遍具有比男性更高的MHO患病率^[10]。最近一项纳入全球12项队列和7项干预研究的荟萃分析指出, MHO的患病率约为35%,但存在明显的地区间差异^[11]。

1 MHO和MUO的人群临床特征

MHO与MUO人群的临床特征存在显著差异。与MUO个体相比, MHO个体通常具有以下特点:肝脏和内脏脂肪含量较低,但皮下脂肪(尤其是腿部)分布较多;心肺功能和身体活动能力较强;胰岛素敏感性较高;炎症标志物水平较低;并且脂肪组织功能保持正常^[5,12-14]。尽管两种人群在总脂肪量上相似,但脂肪分布模式存在显著区别(图1)。

1.1 MHO 人群特征

1.1.1 肝脏和内脏脂肪含量较低 MHO 个体的肝脏脂肪含量相对较低,显著降低了其发生代谢相关脂肪性肝病的风险^[15-17]。同时,内脏脂肪的减少也有助于降低 CVD 的患病风险。

1.1.2 腿部皮下脂肪含量较高 与内脏脂肪相比,皮下脂肪被认为是一种相对更“健康”的脂肪储存形式。MHO 个体在腿部皮下脂肪的积累较为显著,这可能有助于维持其较好的身体活动能力^[18]。

1.1.3 心肺功能和身体活动能力较强 MHO 个体通常具有较好的心肺适应能力和较高的身体活动水平,有助于维持较高的能量消耗和良好的代谢健康状态^[1]。

1.1.4 胰岛素敏感性较高 MHO 个体的胰岛素敏感性相对较高,且其胰岛 β 细胞分泌能力通常较强,能够通过增加胰岛素分泌以维持正常的血糖水平^[13]。

1.1.5 炎症标志物水平较低 MHO 个体通常表现出较低水平的系统性炎症,这表明他们的体内炎症反应较为缓和,这有助于降低慢性疾病的发生风险^[6]。

1.1.6 脂肪组织功能正常 MHO 个体的脂肪组织功能基本保持正常,这表明他们的脂肪细胞能够有效地储存脂质并对代谢需求作出适当响应,从而维持代谢稳态^[6]。

1.2 MUO 人群特征

1.2.1 内脏脂肪堆积 MUO 个体常见内脏脂肪显著堆积,这与 2 型糖尿病、高血压及 CVD 等多种代谢性疾病的发病风险密切相关^[19-20]。

1.2.2 异位脂肪沉积 MUO 个体容易出现异位脂肪积累,即脂肪在非典型部位(如肝脏、胰腺、心脏和肌肉)沉积,此类现象与代谢紊乱及 CVD 风险增加密切相关^[21]。

1.2.3 代谢紊乱 MUO 个体普遍存在胰岛素抵抗、高血糖、高血压和血脂异常等代谢问题,这些因素共同增加了其患 CVD 和 2 型糖尿病的风险^[21]。

内脏脂肪的堆积与异位脂肪的沉积是导致代谢紊乱和 CVD 风险增加的重要危险因素,在 MUO 个体中尤为常见^[14]。体脂分布已被确认为影响代谢和心血管健康的关键因素,尽管现有研究表明性激素、外源性糖皮质激素、基因组成及表观遗传机制在体脂分布中发挥重要作用,但其在个体间差异形成中的具体机制仍十分复杂,尚需进一步深入研究^[20,22]。

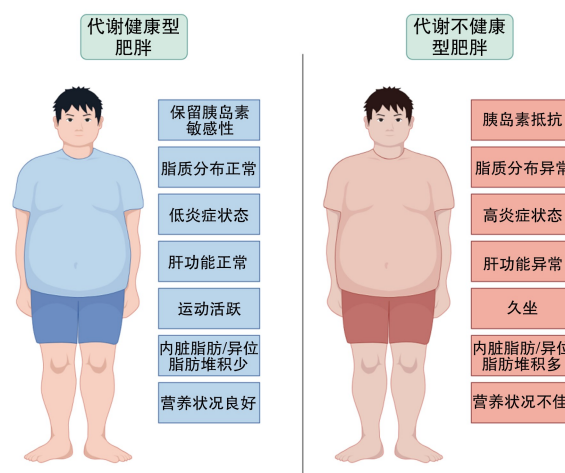


图 1. MHO 与 MUO 个体临床特征

Figure 1. Individual clinical characteristics of MHO and MUO

2 MHO 与 MUO 个体代谢状态的转变

代谢状态并非静止不变,越来越多的证据表明,代谢状态之间存在相互转变。多项研究指出,MHO 不是一种短暂性表型,而是一个发展阶段^[23-24]。研究报告显示,大多数 MHO 个体最终会转变为 MUO,其在 4 ~ 15.5 年不等的随访期内,转化率介于 30.6% ~ 87.1% 之间^[25]。例如,在 Pizarra 前瞻性研究中,约 30% 基线为 MHO 的个体在 6 年随访后转为 MUO^[26]。英国大型初级保健数据库 (CPRD) 一项涵盖 231 399 名 BMI 为 ≥ 35 kg/m² 患者的最新研究发现,男性从 MHO 向 MUO 转变的风险更高^[27]。此外,与绝经前女性相比,绝经后女性 MHO 的发生率较低,绝经期间从 MHO 向 MUO 的转化率约为 30%,提示性激素变化可能在该转变过程中发挥作用^[28]。同样,MUO 虽被视为疾病状态,但也并非不可逆转,可通过针对性干预实现代谢健康的改善。综上所述,代谢健康具有动态特征,不仅与肥胖程度相关,也随年龄增长和雌激素水平下降而发生转变^[6,29]。尽管 MHO 状态存在不稳定性,对其进行定义仍具有重要临床意义。它有助于提醒 MHO 个体通过积极体重管理,仍可有效预防或延缓代谢综合征和 CVD 的发生,降低相关风险^[23,30]。

3 MHO 与 MUO 个体的 CVD 风险

近年来,MUO 个体具有较高的 CVD 风险已成为共识^[31]。一项基于英国生物银行队列的研究显

示,与 MHO 个体相比,MUO 的 CVD 风险增加 74%^[32]。另一项在韩国人群中进行的前瞻性研究也表明,MHO 个体的全因死亡风险低于非肥胖参与者,而 MUO 个体的 CVD 死亡风险则显著升高^[33]。

以往普遍认为 MHO 是一种“良性”肥胖类型,其 CVD 的发生风险较低。尽管高 BMI 或代谢异常通常与 CVD 密切相关,但多项基于人群的研究显示,不存在代谢异常的肥胖个体未显示出 CVD 风险显著增加^[6,34-35]。此外,前瞻性研究的荟萃分析一致表明,MHO 与 2 型糖尿病和 CVD 的发生率显著降低有关^[6,35-36]。另有荟萃分析表明,MHO 个体的 CVD 风险虽高于代谢健康非肥胖人群,但仍远低于 MUO 个体,其心肌梗死、缺血性卒中或 CVD 死亡风险并未显著高于代谢健康非肥胖人群^[37]。这些证据共同证实 MHO 个体在一定程度上具有较低的 CVD 风险。

然而,随着大规模流行病学研究的深入,MHO 是“良性肥胖”的观点正面临挑战。新研究表明,与代谢健康正常体重者相比,MHO 个体发生急性心血管事件、脑血管疾病、心力衰竭、2 型糖尿病和全因死亡的风险仍较高^[38]。一项纳入 41 项大规模前瞻性研究的荟萃分析显示,MHO 个体的 CVD 风险及全因死亡率均高于代谢健康正常体重人群^[39]。中国人群队列研究提示,MHO 个体发生冠状动脉事件和卒中等血管事件的风险也有所增加^[40]。另有三个社区队列研究表明,MHO 个体存在微血管功能受损,尽管程度轻于 MUO 个体^[31]。因此,MHO 并非完全健康状态,其心脏代谢异常程度虽低于 MUO,但仍高于理想状态。目前研究尚未发现 MHO 与 MUO 个体在饮食结构、体力活动或睡眠等生活方式因素上存在显著差异,遗传因素可能在代谢表型中发挥更重要的作用^[5]。一项基于两个欧洲人群队列的研究指出,MHO 个体短期 CVD 风险虽不高,却常表现出与 CVD 风险升高相关的代谢组学特征,如致动脉粥样硬化的脂蛋白谱,其特征是极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平升高,高密度脂蛋白水平降低,提示仍需早期干预^[41]。Huang 等^[42]的研究为 MHO 作为亚临床血管病变的风险状态提供了有力证据:尽管其危害低于 MUO,但 MHO 个体颈动脉粥样硬化发生率仍很高,此外,若在 2 年内代谢状态发生异常,其颈动脉粥样硬化的进展风险也相应增加。美国霍普金斯医学院开展的社区动脉粥样硬化风险(ARIC)研究对 9 477 名成年人进行了横断面及前瞻性分析,结果表明 MHO 个体的 CVD 风险

介于代谢健康正常体重者和 MUO 个体之间^[43]。另有从心肌组织层面的研究揭示,MHO 与 MUO 个体左心室射血分数差异无显著性,但均存在一定程度的心肌重构(44% 比 71%)^[44]。综上所述,尽管 MHO 个体罹患 2 型糖尿病和 CVD 的短期风险低于 MUO 个体,但多数仍表现出长期 CVD 风险升高,更宜将其视为一种疾病过渡状态而非健康表型,应引起临床重视。

4 脂肪细胞功能与 MHO 和 MUO 个体代谢异质性及心血管风险的关系

代谢异质性是指即使在相同的 BMI 下,不同个体的代谢状态仍可能存在差异。这种差异受遗传、环境及生活方式等多种因素的调控,其核心机制与脂肪组织功能密切相关。目前普遍认为,脂肪组织功能受损及其异位沉积是导致肥胖相关代谢异常的重要决定因素。人体脂肪组织可分为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)。WAT 主要负责能量储存,并与胰岛素抵抗、炎症状态及代谢综合征密切相关,而 BAT 则通过产热作用促进能量消耗,从而发挥抗肥胖及改善代谢综合征的作用。

WAT 在代谢紊乱中发挥重要作用。生理状态下,WAT 具备两项主要功能:一是在胰岛素介导的合成代谢作用下,脂肪细胞储存由膳食脂肪酸和葡萄糖合成的甘油三酯;二是在禁食状态时,胰高血糖素促分解代谢作用下,甘油三酯分解并释放脂肪酸至门静脉循环,供外周组织通过 β 氧化用作能量来源。在能量摄入过剩时,WAT 通过脂肪细胞增生及扩张以适应能量储存需求^[45-46]。然而,一旦超出其扩张及储存能力,WAT 则可能出现脂肪组织功能障碍,表现为异位脂肪沉积(如积累于肝脏、腹部内脏、骨骼肌和胰腺等部位)和脂肪细胞肥大(相较于增生,脂肪细胞肥大更不利于新陈代谢,因其快速扩张可能导致细胞膜破裂和细胞死亡)。此外,还会出现缺氧、血管生成不足、免疫细胞浸润、细胞凋亡以及促纤维化细胞外基质蛋白的增加,最终导致纤维化^[47-48]。这些变化进一步加剧脂肪组织功能障碍,促使脂肪组织释放促炎、促糖尿病和促动脉粥样硬化信号分子(如脂肪因子、脂肪酸及其他代谢产物),诱导免疫细胞浸润,从而导致胰岛素抵抗和血脂异常等代谢紊乱^[49]。值得注意的是,WAT 在生理和病理条件下均表现出显著的异质性和可塑性,这种可塑性决定了代谢表型,并受到遗传因

素的调控,同时也响应生活方式和饮食习惯等环境因素的刺激^{[12][50]}。WAT 可通过增生或肥大进行重塑,其是否健康取决于扩张重塑的形式及其所处的微环境。

在 MHO 个体中,WAT 通过促进脂肪细胞增生、维持抗炎微环境、适度进行细胞外基质重塑、形成充分血管化、增强 WAT 褐变以及促进皮下脂肪沉积等机制,有效减少异位脂肪堆积并改善胰岛素抵抗^[20]。其中,WAT 褐变是储能型白色脂肪细胞在寒冷、运动、间歇性禁食、甲状腺激素、成纤维细胞生长因子 21 和脂联素等因素诱导下,转变为具有产热功能的米色脂肪细胞。该过程常伴有解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1,UCP1) 基因表达显著上调 (UCP1 是产热过程的关键蛋白),以及 PRDM16、PGC-1 α 、PPAR γ 等其他调控线粒体脂肪酸代谢相关基因的表达增强^[51-52]。WAT 褐变能够增加能量消耗、改善胰岛素敏感性并降低代谢综合征的发生风险。

相反,在 MUO 个体中,WAT 发生异常重塑,导致异位脂肪沉积、胰岛素抵抗和代谢紊乱。这一过程主要表现为脂肪细胞肥大、血管结构破坏、促炎微环境增强、BAT“变白”以及内脏脂肪沉积增加。BAT“变白”是指棕色脂肪细胞逐渐丧失产热特性,转而呈现类似白色脂肪细胞的表型。这一过程通常伴随着线粒体功能的下降、脂质沉积的增加、促炎因子(白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α)的表达上调以及 UCP1 表达的减少^[20,53]。

由此可见,脂肪组织重塑方式深刻影响机体的代谢状态。WAT 褐变通过增加能量消耗、改善胰岛素敏感性和减轻炎症,有助于维持 MHO 个体的代谢健康。而 BAT“变白”则通过减少能量消耗、促进脂肪积累和加剧代谢异常,推动 MUO 个体向代谢紊乱方向发展。

MHO 与 MUO 个体在脂肪组织分布及其对过量能量摄入的反应方面存在显著差异。在能量摄入过剩时,MHO 个体通常表现出更为健康的脂肪组织扩增模式,其特征是脂肪细胞数量增多但体积较小;相反,MUO 个体则表现为脂肪细胞肥大和脂肪异位沉积^[12,20]。这种差异最终导致两者代谢表型的不同,而该差异本身受到遗传背景和环境因素的共同调控。在环境因素中,良好的生活方式如积极体力活动、低糖饮食和低饱和脂肪酸摄入可有效调节全身能量代谢及脂肪分布。研究表明,在高热量摄入期间进行身体活动,能够促进外周组织中游离脂肪酸的线粒体氧化,从而引导脂肪代谢向更健康

的方向发展^[8,54]。基于人群的观察性研究也表明,与 MUO 个体相比,MHO 个体花费在中高强度体力活动上的时间更多,久坐时间更少^[55]。此外,体内脂肪的数量、分布以及脂肪细胞的数量也受到遗传因素的影响。全基因组关联分析 (GWAS) 已识别出多个可能与脂肪分布调控相关的基因位点,如 TBX15、HOXC13、RSPO3 和 CPEB4 等^[56]。由此可见,个体的生活方式及遗传背景很大程度上决定了脂肪的分布特征及其对能量过剩的反应方式。

脂肪组织不仅影响代谢表型,也与心血管系统存在密切联系。从解剖结构上看,循环系统的大部分区域被脂肪组织所覆盖。来自形态学、转录组及蛋白质组的最新数据一致表明,血管周围脂肪组织 (perivascular adipose tissue,PVAT) 在健康状态下表现出更多 BAT 的特征。在代谢健康个体中,PVAT 通过维持促收缩与抗收缩活性之间的微妙平衡,对血管稳态和正常血压的调节发挥重要作用^[57]。然而在肥胖状态下,PVAT 往往丧失其 BAT 样特性,出现炎症细胞浸润与 PVAT 功能失调。研究表明,功能异常的 PVAT 过度积累是内皮功能障碍和动脉粥样硬化的主要危险因素^[58-59]。炎症状态下的 PVAT 通过多种机制导致血管功能障碍:首先,局部缺氧和炎症环境削弱了 PVAT 的保护性抗收缩功能,使其旁分泌效应转向促进血管收缩,从而导致血管张力升高、血管痉挛倾向和血流动力学异常^[60];其次,炎症状态下的 PVAT 释放大量趋化因子如趋化因子单核细胞趋化蛋白 1 和白细胞介素 8 等,诱导单核细胞、淋巴细胞和中性粒细胞向血管壁募集与浸润,引发局部血管炎症^[61];第三,炎症状态下的 PVAT 分泌多种脂肪源性促炎细胞因子和脂肪因子如肿瘤坏死因子 α 、抵抗素和脂肪酸结合蛋白 A,以内分泌和/或旁分泌方式作用于内皮细胞,抑制一氧化氮生成并诱导细胞凋亡,从而导致内皮损伤^[62];最后,炎症状态下的脂肪组织分泌瘦素和脂联素等因子,刺激内皮细胞增殖与迁移,并促进新内膜形成^[63]。基于上述机制,PVAT 在炎症状态下通过多途径促进动脉粥样硬化的发展,进而推动 CVD 的发生。

对于个体健康而言,生活方式的干预是一种有效的策略,能够改善脂肪细胞的炎症状态、优化代谢表型、减轻体重,并有助于维持心血管系统的健康^[64]。具体而言,多种饮食模式如低碳水化合物饮食、极低碳水化合物饮食、低脂/高脂或高蛋白饮食、代餐、热量摄入时间调控(如间歇性禁食)以及

地中海饮食, 均被证实可降低肥胖人群的 CVD 风险^[65-66]。在体力活动方面, 越来越多的证据表明, 对于内脏肥胖患者, 即便在没有低热量饮食干预的情况下, 有氧运动仍可降低其 CVD 风险^[24,29]。因此, 深入理解代谢异质性背后的机制, 并制定有效的行为及分子干预策略, 对预防和管理肥胖相关 CVD 具有重要意义。

综上所述, 代谢健康状态对肥胖个体的 CVD 风险具有重要影响。无论代谢状态如何, 肥胖本身都会增加 CVD 的风险, 但 MUO 个体的风险更高。MHO 并非一种良性状态, 而更像是一种过渡阶段, 其远期 CVD 风险仍存在。早期采取行为或饮食干预措施, 可有针对性地降低 MHO 个体的 CVD 风险。脂肪细胞功能作为代谢及血管内皮稳态的关键调节因素, 在影响代谢表型与心血管健康方面发挥重要作用。未来的研究应致力于深入阐明 MHO 与 MUO 的病理生理机制, 揭示脂肪堆积、脂肪分布异常及脂肪组织功能障碍导致代谢和心血管损害的具体途径。该方面的研究将有助于识别肥胖相关心血管并发症的高危因素, 并挖掘早期诊断靶点, 从而为早期识别高风险人群并进行有效干预提供依据, 最终降低肥胖人群的 CVD 风险。

[参考文献]

- [1] IACOBINI C, PUGLIESE G, BLASETTI FANTAUZZI C, et al. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity[J]. *Metabolism*, 2019, 92: 51-60.
- [2] AFSHIN A, FOROUZANFAR M H, REITSMA M B, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 13-27.
- [3] BRAY G A, FRÜHBECK G, RYAN D H, et al. Management of obesity[J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1947-1956.
- [4] MOKDAD A H, FORD E S, BOWMAN B A, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001[J]. *JAMA*, 2003, 289(1): 76-79.
- [5] SMITH G I, MITTENDORFER B, KLEIN S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 3978-3989.
- [6] BLÜHER M. Metabolically healthy obesity [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(3): bnaa004.
- [7] BARREA L, MUSCOGIURI G, PUGLIESE G, et al. Metabolically healthy obesity (MHO) vs. metabolically unhealthy obesity (MUO) phenotypes in PCOS: association with endocrine-metabolic profile, adherence to the mediterranean diet, and body composition [J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3925.
- [8] TSATSIOULIS A, PASCHOU S A. Metabolically healthy obesity: criteria, epidemiology, controversies, and consequences[J]. *Curr Obes Rep*, 2020, 9(2): 109-120.
- [9] LIU C, WANG C, GUAN S, et al. The prevalence of metabolically healthy and unhealthy obesity according to different criteria[J]. *Obes Facts*, 2019, 12(1): 78-90.
- [10] VAN VLIET-OSTAPTCHOUK J V, NUOTIO M L, SLAGTER S N, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies [J]. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14: 9.
- [11] LIN H, ZHANG L, ZHENG R, et al. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA-compliant article [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(47): e8838.
- [12] BRANDÃO I, MARTINS M J, MONTEIRO R. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors [J]. *Metabolites*, 2020, 10(2): 48.
- [13] PETERSEN M C, SMITH G I, PALACIOS H H, et al. Cardiometabolic characteristics of people with metabolically healthy and unhealthy obesity [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(4): 745-761.
- [14] STEFAN N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(7): 616-627.
- [15] KOUVARI M, CHRYSOHOOU C, SKOUMAS J, et al. The presence of NAFLD influences the transition of metabolically healthy to metabolically unhealthy obesity and the ten-year cardiovascular disease risk: a population-based cohort study [J]. *Metabolism*, 2022, 128: 154893.
- [16] FREY S, PATOURAUX S, DEBS T, et al. Prevalence of NASH/NAFLD in people with obesity who are currently classified as metabolically healthy [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2020, 16(12): 2050-2057.
- [17] MAN S, LV J, YU C, et al. Association between metabolically healthy obesity and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(6): 1412-1423.
- [18] GOOSSENS G H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function [J]. *Obes Facts*, 2017, 10(3): 207-215.
- [19] LONGO M, ZATTERALE F, NADERI J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2358.
- [20] ZHAO J Y, ZHOU L J, MA K L, et al. MHO or MUO? white adipose tissue remodeling [J]. *Obes Rev*, 2024, 25(4): e13691.
- [21] SANIDAS E, VELLIOU M, PAPADOPOULOS D, et al. Healthy and non healthy obese patients. The truth lies in

- the adipose tissue[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 82: 133-134.
- [22] GUTIÉRREZ-REPISO C, LINARES-PINEDA T M, GONZÁLEZ-JIMENEZ A, et al. Epigenetic biomarkers of transition from metabolically healthy obesity to metabolically unhealthy obesity phenotype: a prospective study[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10417.
- [23] MATHIS B J, TANAKA K, HIRAMATSU Y. Metabolically healthy obesity: are interventions useful? [J]. *Curr Obes Rep*, 2023, 12(1): 36-60.
- [24] STEFAN N. Metabolically healthy and unhealthy normal weight and obesity[J]. *Endocrinol Metab(Seoul)*, 2020, 35(3): 487-493.
- [25] SCHULZE M B. Metabolic health in normal-weight and obese individuals [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(4): 558-566.
- [26] SORIGUER F, GUTIÉRREZ-REPISO C, RUBIO-MARTÍN E, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective pizarra study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2318-2325.
- [27] MOUSSA O, ARHI C, ZIPRIN P, et al. Fate of the metabolically healthy obese-is this term a misnomer? A study from the clinical practice research datalink[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(5): 1093-1101.
- [28] KABAT G C, WU W Y, BEA J W, et al. Metabolic phenotypes of obesity: frequency, correlates and change over time in a cohort of postmenopausal women[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(1): 170-177.
- [29] MURLASITS Z, KUPAI K, KNEFFEL Z. Role of physical activity and cardiorespiratory fitness in metabolically healthy obesity: a narrative review[J]. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2022, 8(4): e001458.
- [30] STEFAN N, SCHULZE M B. Metabolic health and cardiometabolic risk clusters: implications for prediction, prevention, and treatment[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(6): 426-440.
- [31] BRANT L C, WANG N, OJEDA F M, et al. Relations of metabolically healthy and unhealthy obesity to digital vascular function in three community-based cohorts: a meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e004199.
- [32] LIU Y, DOUGLAS P S, LIP G Y H, et al. Relationship between obesity severity, metabolic status and cardiovascular disease in obese adults [J]. *Eur J Clin Invest*, 2023, 53(3): e13912.
- [33] KIM S A, LIM K, LEE J K, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in a Korean population: a prospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(9): e049063.
- [34] DHANA K, KOOLHAAS C M, VAN ROSSUM E F, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease in the elderly population[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154273.
- [35] ECKEL N, MEIDTNER K, KALLE-UHLMANN T, et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(9): 956-966.
- [36] 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[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(9): 714-724.
- [37] FAUCHIER G, BISSON A, BODIN A, et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a nationwide cohort study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(11): 2492-2501.
- [38] TANRIOVER C, COPUR S, GAIPOV A, et al. Metabolically healthy obesity: misleading phrase or healthy phenotype? [J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 111: 5-20.
- [39] PUTRA I C S, KAMARULLAH W, PRAMESWARI H S, et al. Metabolically unhealthy phenotype in normal weight population and risk of mortality and major adverse cardiac events: a meta-analysis of 41 prospective cohort studies [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16(10): 102635.
- [40] 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[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(10): e1003351.
- [41] WEI D, GONZÁLEZ-MARRACHELLI V, MELGAREJO J D, et al. Cardiovascular risk of metabolically healthy obesity in two European populations: prevention potential from a metabolomic study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 82.
- [42] HUANG Q, LIU Z, WEI M, et al. Metabolically healthy obesity, transition from metabolic healthy to unhealthy status, and carotid atherosclerosis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2024, 40(2): e3766.
- [43] COMMODORE-MENSAH Y, LAZO M, TANG O, et al. High Burden of Subclinical and Cardiovascular Disease Risk in Adults With Metabolically Healthy Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(7): 1657-1663.
- [44] ZHAO H, HUANG R, JIANG M, et al. Myocardial tissue-level characteristics of adults with metabolically healthy obesity[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2023, 16(7): 889-901.
- [45] VISHVANATH L, GUPTA R K. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity[J].

- J Clin Invest, 2019, 129(10): 4022-4031.
- [46] WERNSTEDT ASTERHOLM I, TAO C, MORLEY T S, et al. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling[J]. Cell Metab, 2014, 20(1): 103-118.
- [47] CREWE C, AN Y A, SCHERER P E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 74-82.
- [48] GU P, XU A. Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2013, 14(1): 49-58.
- [49] WHITE U. Adipose tissue expansion in obesity, health, and disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1188844.
- [50] EMONT M P, JACOBS C, ESSENE A L, et al. Author correction: a single-cell atlas of human and mouse white adipose tissue[J]. Nature, 2023, 620(7973): E14.
- [51] BARTELT A, HEEREN J. Adipose tissue browning and metabolic health[J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(1): 24-36.
- [52] RABIEE A. Beige fat maintenance; toward a sustained metabolic health[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 634.
- [53] BECHER T, PALANISAMY S, KRAMER D J, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health[J]. Nat Med, 2021, 27(1): 58-65.
- [54] TCHERNOF A, DESPRÉS J P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update[J]. Physiol Rev, 2013, 93(1): 359-404.
- [55] LEE H, SHIN H, CHUNG Y, et al. Association between the transition to metabolically unhealthy obesity and lifestyle behavior: a nationwide cohort study[J]. Public Health Nurs, 2024, 41(4): 675-683.
- [56] RASK-ANDERSEN M, KARLSSON T, EK W E, et al. Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 339.
- [57] KOENEN M, HILL M A, COHEN P, et al. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction[J]. Circ Res, 2021, 128(7): 951-968.
- [58] TAKAOKA M, NAGATA D, KIHARA S, et al. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling[J]. Circ Res, 2009, 105(9): 906-911.
- [59] 张瑜, 涂均楚, 李玉洁, 等. 动脉粥样硬化危险因素衰老、肥胖、生物钟紊乱与核糖体新生的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(11): 921-928.
- ZHANG Y, TU J C, LI Y J, et al. Research progress of atherosclerosis risk factors like aging, obesity, circadian clock disorders and ribosome biogenesis[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(11): 921-928.
- [60] GREENSTEIN A S, KHAVANDI K, WITHERS S B, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients[J]. Circulation, 2009, 119(12): 1661-1670.
- [61] LIBBY P, OKAMOTO Y, ROCHA V Z, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice[J]. Circ J, 2010, 74(2): 213-220.
- [62] LI F Y, CHENG K K, LAM K S, et al. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin[J]. Acta Physiol (Oxf), 2011, 203(1): 167-180.
- [63] WANG P, XU T Y, GUAN Y F, et al. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide[J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(2): 370-380.
- [64] 房文倩, 肖俊杰. 运动锻炼对心血管和代谢性疾病影响的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 277-286.
- FANG W Q, XIAO J J. Research progress on the effects of exercise training on cardiovascular and metabolic diseases[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(4): 277-286.
- [65] AGIUS R, PACE N P, FAVA S. Phenotyping obesity: a focus on metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy normal weight[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2024, 40(2): e3725.
- [66] PARK Y M, STECK S E, FUNG T T, et al. Mediterranean diet and mortality risk in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese phenotypes[J]. Int J Obes (Lond), 2016, 40(10): 1541-1549.
- (此文编辑 王颖)