

代谢健康型肥胖增加糖尿病风险

杨静¹, 褚鹿鹿¹, 周艳¹, 李璐², 韩旭², 王海森³

1. 开滦总医院护理部, 2. 心血管实验室, 3. 放射科; 河北唐山 063000

摘要: **目的** 探讨代谢健康型肥胖(MHO)与糖尿病风险之间的关联。**方法** 本研究为前瞻性队列研究。选取参加开滦研究 2006—2007 年度体检的 101 510 例观察对象, 收集基线资料, 以完成体检的时间点作为基线时间, 并进行随访。将满足收缩压 < 130 mmHg 且未服用降压药, 女性腰臀比 < 0.95, 男性腰臀比 < 1.03 以及既往无糖尿病病史的观察对象定义为代谢健康。体重指数(BMI) < 24 kg/m² 定义为体重正常, 24 ~ < 28 kg/m² 定义为超重, ≥ 28 kg/m² 定义为肥胖。根据代谢状态和 BMI, 将研究对象分为代谢健康体重正常(MHNL)组, 代谢健康超重(MHOW)组, MHO 组, 代谢不健康体重正常(MUHL)组, 代谢不健康超重(MUHOL)组, 代谢不健康肥胖(MUOL)组。采用 Cox 风险比例模型, 探讨不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险的关联。**结果** 符合纳入标准的非糖尿病观察对象有 80 404 例, 其中 MHNL 组 18 312 例, MHOW 组 14 662 例, MHO 组 4 536 例, MUHL 组 13 541 例, MUHOL 组 19 390 例, MUOL 组 9 963 例。在中位随访 11.24(8.03, 12.71)年期间, 共发生糖尿病 11 215 例。多因素 Cox 回归分析结果显示, 与 MHNL 相比, MHOW、MHO、MUHL、MUHOL 和 MUOL 组发生糖尿病的风险比(95%CI)分别为 1.91(1.77~2.06)、3.16(2.89~3.46)、1.37(1.25~1.50)、2.14(1.98~2.33)和 3.29(3.03~3.58)。基于不同诊断标准重新定义代谢状态后结果未发生显著改变。此外, 相比于男性和空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 人群, 在女性和空腹血糖 < 6.1 mmol/L 的人群中, 不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险之间的关联更强。**结论** 尽管 MHO 人群的代谢指标正常, 但是仍与糖尿病风险增加存在关联。**关键词:** 糖尿病; 肥胖; 代谢健康型肥胖; 队列研究; 前瞻性研究

Metabolically healthy obesity is associated with increased risk of diabetes

YANG Jing¹, CHU Lulu¹, ZHOU Yan¹, LI Lu², HAN Xu², WANG Haisen³

1. Department of Nursing, 2. Department of Cardiology, 3. Department of Radiology, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To investigate the association between metabolically healthy obesity (MHO) and the risk of diabetes. **Methods** This study was a prospective cohort study. A total of 101 510 participants from the Kailuan Study who underwent health examinations in 2006–2007 were selected, and baseline data were collected, using the time point of the completion of the health examination as the baseline time for follow-up. Metabolic health was defined as systolic blood pressure < 130 mmHg in the absence of antihypertensive medications, waist-to-hip ratio < 0.95 for women and < 1.03 for men, and no prior history of diabetes. Body mass index (BMI) categories were defined as follows: normal weight (BMI < 24 kg/m²), overweight (24–< 28 kg/m²), and obesity (BMI ≥ 28 kg/m²). Participants were classified into six groups based on metabolic health and BMI: metabolically healthy normal weight (MHNL), metabolically healthy overweight (MHOW), MHO, metabolically unhealthy normal weight (MUHL), metabolically unhealthy overweight (MUHOL), and metabolically unhealthy obesity (MUOL). Cox proportional hazards models were used to assess the association between these groups and the risk of diabetes. **Results** A total of 80 404 participants met the inclusion criteria, with 18 312 in the MHNL group, 14 662 in the MHOW group, 4 536 in the MHO group, 13 541 in the MUHL group, 19 390 in the MUHOL group, and 9 963 in the MUOL group. During a median follow-up of 11.24 (8.03, 12.71) years, 11 215 cases of diabetes were identified. Multivariable Cox regression analysis showed that, compared with the MHNL group, the hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for diabetes risk were as follows: MHOW (HR: 1.91, 95%CI: 1.77–2.06), MHO (HR: 3.16, 95%CI: 2.89–3.46), MUHL (HR: 1.37, 95%CI: 1.25–1.50), MUHOL (HR: 2.14, 95%CI: 1.98–2.33), and MUOL (HR: 3.29, 95%CI: 3.03–3.58). After redefining metabolic health based on different criteria, the results remained unchanged. Moreover, the association between different metabolic status-BMI groups and diabetes risk was more pronounced among women and individuals with fasting blood glucose < 6.1 mmol/L compared with men and individuals with fasting blood

glucose ≥ 6.1 mmol/L, respectively. **Conclusion** Despite normal metabolic indicators, MHO is still associated with an increased risk of diabetes.

Keywords: diabetes; obesity; metabolically healthy obesity; cohort study; prospective study

肥胖是由遗传、环境、行为等多方面因素引起的复杂慢性疾病,目前已成为世界范围内的主要公共卫生问题之一^[1-2]。肥胖人群通常伴随着代谢异常,例如血压升高^[3-4]、血脂异常^[5-6]和胰岛素抵抗^[7-8]等,导致心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)以及死亡风险增加^[9-10]。然而,“代谢健康型肥胖”(metabolically healthy obesity, MHO)概念的提出挑战了这一观点。有研究显示MHO人群具有正常的代谢状况,并且与代谢健康体重正常人群(metabolically healthy normal weight, MHNW)相比,他们并未增加CVD以及死亡风险^[11]。这些研究结果引发了关于MHO是否作为一种良性疾病的广泛讨论。目前仍不完全清楚,MHO是一种代谢谱较为稳定的状态,还是在表现代谢紊乱的情况下,仍与不良预后密切相关。

糖尿病是CVD重要危险因素之一^[11-12]。因此,探究MHO与糖尿病之间的关系,不仅对理解MHO的健康风险具有重要意义,还可能揭示MHO与CVD及死亡风险之间的潜在联系。一项纳入8项队列研究的荟萃分析结果显示,与MHNW相比,MHO与糖尿病风险增加显著相关^[13]。最近,来自UK Biobank数据的结果显示,MHO与糖尿病风险存在关联^[14]。然而,另外一些研究并未观察到类似结果。来自阿德莱德西北健康研究(North West Adelaide health study)队列的结果显示,有58%的MHO观察对象在随访中保持其基线肥胖表型状态,并且其糖尿病风险与MHNW人群相似^[11]。同样,Framingham后代研究队列结果也显示MHO患者与糖尿病风险无显著关联^[15]。导致这些研究结果矛盾的原因,除了年龄、样本量以及随访时间的差异外,部分被归因于代谢健康诊断标准的不统一。他们各自使用了来自于国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)^[16]、国家胆固醇教育计划-成人治疗小组Ⅲ(Adult Treatment Panel Ⅲ, ATP Ⅲ)^[17]或Wildman等^[18]提出的诊断标准。因此,利用一个涵盖全年龄段的大规模人群队列,并通过长期随访来探讨不同诊断标准下的MHO与糖尿病风险的关联显得尤为重要。最近,一项研究分别基于美国第3次全国健康与营养状况调查(National Health and Nutrition Examination Survey-Ⅲ)和英国生物银行(UK Biobank)队列数据提出了新的代谢健康标准,认为其可以更精准地识别MHO,优于既往的旧标准。该研究结果显示两项队列在平均随访14.5年和7.8年期间,新标准定义的MHO

与CVD和死亡风险的增加不存在关联^[19]。但值得关注的是,该研究并未探讨MHO与糖尿病之间的关系。基于此,本研究提出一个重要假设,即无论采用新标准还是旧标准,MHO均与糖尿病风险增加相关。如果这一假设得到验证,这将会挑战当前认为MHO不增加CVD风险的结论,也会促使肥胖、代谢性疾病与CVD三者之间的复杂关系得到重新审视。

1 对象与方法

1.1 对象 开滦总医院及其所属11家医院在2006—2007年对开滦集团在职及退休人员进行第1次健康体检,此后每两年进行1次随访^[20-21]。本研究纳入标准:首次参加2006—2007年度健康体检者。排除标准:①基线患有糖尿病者;②未参加后续随访者;③虽然参加后续随访但空腹血糖数据缺失者;④体重指数(body mass index, BMI) < 18.5 kg/m²者;⑤体重、身高、腰围、臀围或收缩压数据缺失者。本研究遵循赫尔辛基宣言,经开滦总医院伦理委员会批准,批准号:[2006]医伦字5号,所有参与者均签署书面知情同意书。

1.2 资料收集

1.2.1 流行病学调查内容及人体测量学指标 体检当日由专业人员对开滦队列的观察对象进行标准化问卷调查,收集有关个人特征(年龄、性别)、生活方式(吸烟、饮酒)、个人史(病史、用药情况)的信息。同时采用标准化程序测量身高、体重、腰围和臀围。BMI=体重(kg)/身高²(m²)。腰臀比=腰围(cm)/臀围(cm)。采用标准台式水银血压计于体检当日07:00—09:00测量血压,观察对象取坐位,安静休息5 min,测量右上臂收缩压与舒张压。具体方法可参考本课题已发表的文章^[20-21]。

1.2.2 生化指标检测 所有观察对象至少空腹8 h,于体检当日由专业人员抽取5 mL肘静脉血送往开滦医院检测中心,统一使用自动生化分析仪(Hitachi 747; Hitachi, Tokyo, Japan)检测空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)等。

1.3 相关定义 依据Zembic等^[19]研究的新标准,将代谢健康定义为:①收缩压 < 130 mmHg(1 mmHg=

0.133 kPa)且未服用降压药;②女性腰臀比 <0.95 , 男性腰臀比 <1.03 ;③既往无糖尿病病史。根据中国肥胖指南对BMI进行分类^[22]。体重正常: BMI <24 kg/m²;超重: BMI $24\sim<28$ kg/m²;肥胖: BMI ≥ 28 kg/m²。根据定义的代谢状态和BMI分类对观察对象进行分组: MHNW组, 代谢健康超重(metabolically healthy overweight, MHOW)组, MHO组, 代谢不健康体重正常(metabolically unhealthy normal weight, MUHNW)组, 代谢不健康超重(metabolically unhealthy overweight, MUHOW)组, 代谢不健康肥胖(metabolically unhealthy obesity, MUO)组。

在敏感性分析中, 使用2个既往研究常用的旧标准, 即IDF和ATPⅢ对代谢综合征的诊断标准, 并选取亚洲人群的截断值^[16-17]。其中在IDF定义中代谢不健康的诊断标准以中心性肥胖(男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 80 cm)为必备条件, 且满足以下任意两个标准: ①收缩压 ≥ 130 mmHg, 或舒张压 ≥ 85 mmHg, 或有高血压史或服降压药; ②空腹血糖 ≥ 5.6 mmol/L; ③甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L, 或服降脂药; ④男性HDL-C <1.03 mmol/L, 女性HDL-C <1.30 mmol/L, 或服降脂药。在ATPⅢ的定义中, 代谢不健康的诊断标准为符合以下3项及以上者: ①男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 80 cm; ②收缩压 ≥ 130 mmHg, 或舒张压 ≥ 85 mmHg, 或有高血压史或服降压药; ③空腹血糖 ≥ 5.6 mmol/L; ④甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L, 或服降脂药; ⑤男性HDL-C <1.03 mmol/L, 女性HDL-C <1.30 mmol/L, 或服降脂药。此外, 使用一项较为严格的标准来诊断代谢健康^[19], 即若满足以下任意一项条件即被定义为代谢不健康: ①收缩压 ≥ 130 mmHg, 或舒张压 ≥ 85 mmHg, 或有高血压史或服降压药; ②空腹血糖 ≥ 5.6 mmol/L; ③男性HDL-C <1.03 mmol/L, 女性HDL-C <1.30 mmol/L; 或总胆固醇 ≥ 6.2 mmol/L; 或甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L; 或服降脂药。

高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg, 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg, 或有高血压病史, 或服用降压药^[23]。

糖尿病定义为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或有糖尿病病史或服用降糖药^[24]。

吸烟定义为近1年平均每天至少吸1支烟, 或戒烟不足1年^[25]。饮酒定义为近1年平均每日饮白酒(酒精含量 $\geq 50\%$ 以上)100 mL, 持续1年以上^[25]。

体育锻炼定义为每周锻炼 ≥ 3 次, 每次持续时间 ≥ 30 min^[25]。

1.4 终点事件和随访时间 本研究的终点事件为糖尿病, 具体来说观察对象在两年一度的随访体检中自我报告服用降糖药, 或自我报告被诊断为糖尿病, 或生化指标检测空腹血糖 ≥ 7 mmol/L^[24]。所有观察对象均

以完成2006年度健康体检的时间点为随访起点并开始随访, 直至死亡、糖尿病发生或最后一次随访时间, 以先到达者为准。

1.5 统计学方法 符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用SNK检验; 偏态分布的计量资料用中位数(P_{25} , P_{75})表示, 多组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验, 组间两两比较采用Dunn's Test法。计数资料用例(%)表示, 多组间比较采用卡方(χ^2)检验, 组间两两比较采用Bonferroni校正的卡方检验。使用Kaplan-Meier法绘制累积发病率曲线, 并进行了Log-rank检验。采用多变量Cox比例风险回归模型分析代谢状态-BMI分组与糖尿病风险之间的关联, 模型校正了性别、年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、LDL-C、HDL-C、hsCRP、吸烟、饮酒、体育锻炼、教育情况和糖尿病家族史。为了验证结果的稳定性, 进行以下敏感性分析: ①考虑到潜在的反向因果关系, 通过排除随访开始后的前2年内发生糖尿病的观察对象, 进行2年的滞后分析; ②考虑到服用他汀类药物会影响血糖代谢, 排除基线和随访期间服用他汀类药物的观察对象; ③根据代谢综合征标准重新定义分组, 并联合BMI交叉分类, 重复主分析; ④考虑到部分观察对象可能在观察期间因死亡而退出随访, 进一步采用Fine-Gray竞争风险模型并将死亡作为竞争事件进行分析。将代谢状态-BMI分组与年龄($<65/\geq 65$ 岁)、性别(男/女)、高血压(是/否)、空腹血糖($<6.1/\geq 6.1$ mmol/L)的交互项分别带入模型验证相乘交互作用, 并且在分层后重复Cox分析。本研究使用SAS 9.4进行统计分析。以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

参加2006—2007年度体检者为101 510例, 排除基线患有糖尿病者9 496例, 未参加后续随访者2 878例, 虽然参加后续随访但空腹血糖数据缺失者3 831例, BMI <18.5 kg/m²者1 439例, 体重、身高、腰围、臀围或收缩压数据缺失者3 462例, 最终80 404例体检者纳入分析。

2.1 观察对象的一般资料 最终纳入的对象平均年龄为(50.41 \pm 11.97)岁, 其中男性63 394例(78.84%), MHO有4 536例(5.64%)。在基于IDF、ATPⅢ和严格定义的诊断标准重新定义代谢状态后, MHO分别有7 831例(9.74%)、7 636例(9.50%)、1 442例(1.79%)。基线的BMI水平为(25.08 \pm 3.33) kg/m², 空腹血糖为(5.08 \pm 0.69) mmol/L。在全部观察对象中, 不同代谢状

态-BMI分组的基线特征存在组间差异,进一步分析显示,MHO人群收缩压、舒张压、空腹血糖、LDL-C、hsCRP水平及男性、吸烟、饮酒、糖尿病家族史比例较MHNW人群高($P<0.05$),而年龄、HDL-C水平较低($P<0.05$)。与MUO人群相比,MHO人群年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、LDL-C、HDL-C、hsCRP水平以及体育锻炼比例较低($P<0.05$),而吸烟、饮酒、

接受高等教育以及糖尿病家族史比例较高($P<0.05$)。见表1。

此外,不同诊断标准下各代谢状态-BMI分组的分布存在明显差异,IDF定义、ATPⅢ定义下的MHO比例相似,而Zembic等^[19]定义和严格标准定义下的MHO比例下降。同时MHNW和MUO的比例在不同诊断标准下也呈现较大的波动,如表2所示。

表1 不同代谢状态-BMI分组的人群基线特征($n=80\ 404$)

组别	例数 [构成比(%)]	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
MHNW	18 312(22.77)	46.16±12.12	13 107(71.57)	112.79±9.74	74.84±7.65
MHOW	14 662(18.24)	47.11±10.94 ^a	11 603(79.13) ^a	115.33±8.69 ^a	77.08±7.20 ^a
MHO	4 536(5.64)	45.47±11.38 ^{ab}	3 616(79.72) ^a	117.12±8.16 ^{ab}	78.69±6.87 ^{ab}
MUHNW	13 541(16.84)	54.59±11.68 ^{abc}	10 743(79.34) ^a	140.07±17.56 ^{abc}	86.59±10.36 ^{abc}
MUHOW	19 390(24.12)	54.08±10.74 ^{abcd}	16 283(83.98) ^{abcd}	143.90±17.17 ^{abcd}	89.62±10.12 ^{abcd}
MUO	9 963(12.39)	52.45±11.27 ^{abcde}	8 044(80.74) ^{abcde}	145.95±17.39 ^{abcde}	91.76±10.43 ^{abcde}
$F/\chi^2/Z$ 值		1 766.59	913.19	16 993.00	8 788.43
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	空腹血糖 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	hsCRP (mg/L)	吸烟 [例(%)]
MHNW	4.96±0.64	2.27±0.82	1.55±0.38	0.20(0.50, 1.37)	6 716(36.67)
MHOW	5.08±0.66 ^a	2.37±0.82 ^a	1.49±0.37 ^a	0.30(0.72, 1.74) ^a	5 595(38.16) ^a
MHO	5.15±0.68 ^{ab}	2.40±0.79 ^a	1.45±0.35 ^{ab}	0.50(1.10, 2.45) ^{ab}	1 769(39.00) ^a
MUHNW	5.04±0.71 ^{abc}	2.27±0.99 ^{bc}	1.64±0.44 ^{abc}	0.23(0.65, 2.10) ^{abc}	4 403(32.52) ^{abc}
MUHOW	5.15±0.72 ^{abd}	2.39±0.98 ^{cd}	1.55±0.40 ^{bcd}	0.36(0.90, 2.41) ^{abcd}	6 237(32.17) ^{abc}
MUO	5.22±0.72 ^{abcde}	2.43±0.97 ^{abcde}	1.52±0.40 ^{abcde}	0.53(1.24, 3.01) ^{abcde}	2 982(29.93) ^{abcde}
$F/\chi^2/Z$ 值	248.28	71.69	300.04	2 929.88	328.07
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	饮酒 [例(%)]	体育锻炼 [例(%)]	高中及以上 [例(%)]	糖尿病家族史 [例(%)]	
MHNW	7 351(40.14)	2 373(12.96)	5 483(29.94)	959(5.24)	
MHOW	6 307(43.01) ^a	1 882(12.84)	3 879(26.45) ^a	862(5.88) ^a	
MHO	2 051(45.22) ^{ab}	573(12.63)	1 330(29.32) ^b	313(6.90) ^{ab}	
MUHNW	4 539(33.52) ^{abc}	2 259(16.68) ^{abc}	1 757(12.98) ^{abc}	334(2.47) ^{abc}	
MUHOW	6 911(35.64) ^{abcd}	3 271(16.87) ^{abc}	2 763(14.25) ^{abcd}	674(3.48) ^{abcd}	
MUO	3 352(33.64) ^{abcde}	1 660(16.66) ^{abc}	1 542(15.48) ^{abcde}	400(4.01) ^{abcd}	
$F/\chi^2/Z$ 值	533.61	238.96	2 589.86	336.99	
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

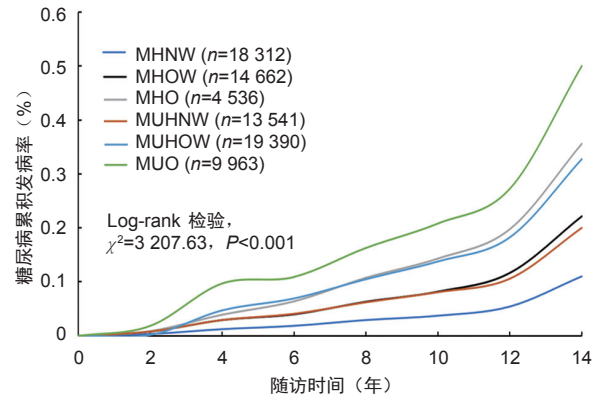
注:正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,偏态分布的计量资料用中位数(P_{25}, P_{75})表示。BMI为体重指数;MHNW为代谢健康体重正常;MHOW为代谢健康超重;MHO为代谢健康肥胖;MUHNW为代谢不健康体重正常;MUHOW为代谢不健康超重;MUO为代谢不健康肥胖;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;hsCRP为高敏C反应蛋白。与MHNW组相比,^a $P<0.05$;与MHOW组相比,^b $P<0.05$;与MHO组相比,^c $P<0.05$;与MUHNW组相比,^d $P<0.05$;与MUHOW组相比,^e $P<0.05$ 。

表2 不同诊断标准下代谢状态-BMI分组构成($n=80\ 404$) [例(%)]

标准	MHNW	MHOW	MHO	MUHNW	MUHOW	MUO
Zembic等 ^[19] 定义	18 312(22.77)	14 662(18.24)	4 536(5.64)	13 541(16.84)	19 390(24.12)	9 963(12.39)
IDF定义	30 145(37.49)	26 508(32.97)	7 831(9.74)	1 708(2.12)	7 544(9.38)	6 668(8.29)
ATPⅢ定义	29 289(36.43)	25 374(31.56)	7 636(9.50)	2 564(3.19)	8 678(10.79)	6 863(8.54)
严格标准定义	11 202(13.93)	6 456(8.03)	1 555(1.93)	20 651(25.68)	27 596(34.32)	12 944(16.10)

注: BMI为体重指数; MHNW为代谢健康体重正常; MHOW为代谢健康超重; MHO为代谢健康肥胖; MUHNW为代谢不健康体重正常; MUHOW为代谢不健康超重; MUO为代谢不健康肥胖; IDF为国际糖尿病联合会; ATPⅢ为国家胆固醇教育计划-成人治疗小组Ⅲ。

2.2 不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险的多因素 Cox 回归分析 在中位随访 11.24(8.03, 12.71)年期间,共发生 11 215 例糖尿病。不同代谢状态-BMI 分组的糖尿病累积发病率如图 1 所示(Log-rank 检验, $\chi^2=3\ 207.63, P<0.001$)。以是否发生糖尿病为因变量(赋值:是=1;否=0),以不同代谢状态-BMI 分组为自变量(以 MHNW 组为对照组),进行多因素 Cox 回归分析。最终模型的结果显示,与 MHNW 组相比, MHOW 组、MHO 组、MUHNW 组、MUHOW 组以及 MUO 组发生糖尿病的风险增加,HR(95%CI)分别为 1.91(1.77~ 2.06)、3.16(2.89~ 3.46)、1.37(1.25~ 1.50)、2.14(1.98~ 2.33)和 3.29(3.03~ 3.58)。见表 3。在敏感性分析中,不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险的关联仍存在统计学意义,见表 4。



注: BMI 为体重指数; MHNW 为代谢健康体重正常; MHOW 为代谢健康超重; MHO 为代谢健康肥胖; MUHNW 为代谢不健康体重正常; MUHOW 为代谢不健康超重; MUO 为代谢不健康肥胖。

图 1 不同代谢状态-BMI 分组糖尿病的累积发病率曲线

表 3 不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险的关联(n=80 404)

模型	组别	例数	事件数	发病密度(/千人年)	B	SE	wald χ^2	HR(95%CI)	P值
1	MHNW	18 312	1 044	5.36				1.00	
	MHOW	14 662	1 770	11.55	0.76	0.04	376.34	2.13(1.98~2.30)	<0.001
	MHO	4 536	929	20.11	1.35	0.05	888.36	3.84(3.51~4.20)	<0.001
	MUHNW	13 541	1 407	10.40	0.58	0.04	198.55	1.79(1.65~1.94)	<0.001
	MUHOW	19 390	3 404	17.96	1.14	0.04	1012.71	3.14(2.93~3.37)	<0.001
	MUO	9 963	2 661	28.27	1.64	0.04	1981.45	5.16(4.80~5.55)	<0.001
2	MHNW	18 312	1 044	5.36				1.00	
	MHOW	14 662	1 770	11.55	0.65	0.04	269.55	1.91(1.77~2.06)	<0.001
	MHO	4 536	929	20.11	1.15	0.05	632.77	3.16(2.89~3.46)	<0.001
	MUHNW	13 541	1 407	10.40	0.31	0.05	48.05	1.37(1.25~1.50)	<0.001
	MUHOW	19 390	3 404	17.96	0.76	0.04	339.49	2.14(1.98~2.33)	<0.001
	MUO	9 963	2 661	28.27	1.19	0.04	766.10	3.29(3.03~3.58)	<0.001

注:模型1校正年龄和性别;模型2在模型1基础上校正吸烟、饮酒、体育锻炼、教育情况、糖尿病家族史以及收缩压、舒张压、空腹血糖、LDL-C、HDL-C和hsCRP水平。BMI为体重指数; MHNW为代谢健康体重正常; MHOW为代谢健康超重; MHO为代谢健康肥胖; MUHNW为代谢不健康体重正常; MUHOW为代谢不健康超重; MUO为代谢不健康肥胖; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; hsCRP为高敏C反应蛋白。

2.3 不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险关联的亚组分析 在亚组分析中,代谢状态-BMI 分组与性别、基线空腹血糖水平之间存在显著的交互作用(交互作用 $P<0.05$)。与男性人群相比,女性人群的代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险之间的关联更强。与空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 的人群相比,在空腹血糖 < 6.1 mmol/L 的人群中,不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险之间的关联更强,见表 5。

3 讨论

在这项为期 14 年随访的大型前瞻性队列研究中,笔者发现由于对代谢健康的诊断标准不同, MHO 在一般人群中的患病率差异较大。但无论何种标准,与 MHNW 相比, MHO 均与糖尿病风险增加相关,且

MUO 人群发生糖尿病的风险最高。此外,不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险的关联在不同性别或基线空腹血糖水平下存在差异(交互作用 $P<0.05$),即在女性和基线空腹血糖水平 < 6.1 mmol/L 的人群中,不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险的关联更显著。

本研究分别基于 Zembic 等研究、IDF、ATP III 和严格定义下的代谢健康标准识别 MHO 人群^[16-17,19],结果显示 MHO 在总人群的患病率分别为 5.64%、9.74%、9.50% 和 1.93%。这提示 MHO 患病率的差异可能来自于对代谢健康定义的异质性。既往研究结果也显示,由于诊断标准的差异,一般人群中 MHO 的患病率从 2.2% 到 11.9% 不等^[26]。由于没有统一的定义,不同研究使用不同的指标及其截断值来定义代谢性肥胖表型,因此难以进行研究间的比较,这也进一步阻碍了对肥胖代谢表型的系统性认识。

表4 不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险的关联的敏感性分析

敏感性分析	组别	<i>B</i>	<i>SE</i>	wald χ^2	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
敏感性分析1 ^a (<i>n</i> =79 676)	MHNW				1.00	
	MHOW	0.65	0.04	253.51	1.91(1.77~2.07)	<0.001
	MHO	1.19	0.05	636.77	3.27(2.99~3.59)	<0.001
	MUHNW	0.30	0.05	40.21	1.35(1.23~1.48)	<0.001
	MUHOW	0.77	0.04	325.70	2.16(1.99~2.35)	<0.001
	MUO	1.21	0.04	745.21	3.36(3.09~3.67)	<0.001
敏感性分析2 ^a (<i>n</i> =77 723)	MHNW				1.00	
	MHOW	0.64	0.04	258.66	1.90(1.76~2.06)	<0.001
	MHO	1.14	0.05	600.32	3.14(2.86~3.44)	<0.001
	MUHNW	0.31	0.05	44.90	1.36(1.25~1.49)	<0.001
	MUHOW	0.74	0.04	307.55	2.10(1.93~2.28)	<0.001
	MUO	1.18	0.04	713.38	3.25(2.98~3.54)	<0.001
敏感性分析3 ^b (<i>n</i> =80 404)	MHNW				1.00	
	MHOW	0.55	0.03	380.76	1.74(1.63~1.84)	<0.001
	MHO	0.99	0.03	818.34	2.69(2.51~2.88)	<0.001
	MUHNW	1.16	0.06	403.20	3.20(2.86~3.59)	<0.001
	MUHOW	1.40	0.03	1935.94	4.05(3.81~4.31)	<0.001
	MUO	1.69	0.03	3016.24	5.44(5.12~5.78)	<0.001
敏感性分析4 ^b (<i>n</i> =80 404)	MHNW				1.00	
	MHOW	0.55	0.03	339.71	1.73(1.63~1.84)	<0.001
	MHO	1.02	0.04	797.75	2.76(2.57~2.96)	<0.001
	MUHNW	1.30	0.05	708.27	3.66(3.32~4.02)	<0.001
	MUHOW	1.51	0.03	2324.75	4.53(4.26~4.82)	<0.001
	MUO	1.79	0.03	3247.66	5.98(5.62~6.36)	<0.001
敏感性分析5 ^b (<i>n</i> =80 404)	MHNW				1.00	
	MHOW	0.64	0.07	80.53	1.91(1.66~2.20)	<0.001
	MHO	1.33	0.09	220.33	3.78(3.17~4.51)	<0.001
	MUHNW	1.14	0.06	396.63	3.11(2.78~3.47)	<0.001
	MUHOW	1.69	0.05	962.44	5.44(4.88~6.05)	<0.001
	MUO	2.18	0.06	1554.49	8.94(7.93~9.85)	<0.001
敏感性分析6 ^a (<i>n</i> =80 404)	MHNW				1.00	
	MHOW	0.66	0.04	285.09	1.94(1.80~2.09)	<0.001
	MHO	1.16	0.04	652.40	3.19(2.92~3.48)	<0.001
	MUHNW	0.32	0.04	50.90	1.38(1.27~1.51)	<0.001
	MUHOW	0.78	0.04	354.01	2.19(2.02~2.38)	<0.001
	MUO	1.21	0.04	772.16	3.34(3.07~3.64)	<0.001

注:敏感性分析1为排除随访开始2年内发生糖尿病的观察对象;敏感性分析2为排除基线及随访期间服用他汀类药物的观察对象;敏感性分析3为基于国际糖尿病联合会(IDF)标准定义代谢状态;敏感性分析4为基于国家胆固醇教育计划-成人治疗小组Ⅲ(ATPⅢ)标准定义代谢状态;敏感性分析5为按严格标准定义代谢状态;敏感性分析6为死亡竞争风险模型。^a模型校正了性别、年龄、吸烟、饮酒、体育锻炼、教育情况、糖尿病家族史以及收缩压、舒张压、空腹血糖、LDL-C、HDL-C和hsCRP水平。^b模型校正了年龄、性别、吸烟、饮酒、体育锻炼、教育情况、糖尿病家族史以及hsCRP水平。BMI为体重指数;MHNW为代谢健康体重正常;MHOW为代谢健康超重;MHO为代谢健康肥胖;MUHNW为代谢不健康体重正常;MUHOW为代谢不健康超重;MUO为代谢不健康肥胖;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;hsCRP为高敏C反应蛋白。

本研究结果还显示,与MHNW人群相比,MHO人群的糖尿病发生风险增加,但低于MUO人群。本研究首次使用Zembic等^[19]提出的新标准进行分析,虽然该研究结果显示与既往旧标准相比,使用新标准可以精确识别出无CVD及死亡风险的MHO个体,但在本研究中新标准下的MHO个体仍然存在较高的糖尿病风险。这可能是因为MHO是一种动态状态,部分个体在随访期间可能向MUO转变,而这些转变可能

是糖尿病风险增加的关键原因。然而,在转变为MUO的早期阶段,已开始出现胰岛素抵抗和血糖水平升高,但尚未累积到增加CVD和死亡风险。因此,糖尿病风险的增加可能更早、更明显,而CVD和死亡风险还需要更长的时间才能体现。这提示MHO并非一种完全良性的肥胖状态,尽管MHO人群代谢指标较为正常,但其糖尿病风险依然增加,当进展为糖尿病时CVD和死亡风险可能随之增加。另外,为了增强研

究可比性,笔者采用 IDF 和 ATPⅢ的标准重新定义代谢健康,结果并未发生显著变化,这与既往荟萃分析的结论一致^[13,27]。最近,一项研究结果也显示,与 MHNW 相比,MHO 组糖尿病风险增加^[14]。然而,来自阿德莱德西北健康研究队列($n=3\ 743$)和 Framingham 后代研究队列($n=2\ 761$)的研究却未发现 MHO 与糖尿病风险相关^[11,15]。但这两项研究样本量相对较小,且糖尿病患者分别仅有 112 和 141 例,可能导致统计效能不足,较宽的置信区间限制了其结果的精确性和广泛适用性。因此,这些研究在解释 MHO 与糖尿病风险的关

系时可能存在局限性。本研究在 IDF 和 ATPⅢ代谢综合征诊断标准基础上,进一步使用了更严格的定义,这导致所识别出的 MHO 例数极少,但结果仍显示 MHO 人群的糖尿病风险增加。鉴于糖尿病是 CVD 的重要危险因素,这些结果提示 MHO 人群即便未表现出较高的 CVD 风险,但随着糖尿病的发生,CVD 风险也可能逐步上升。这一结果对公共卫生具有重要意义,提醒临床医生在评估肥胖人群时不应因代谢指标正常而低估潜在的糖尿病患病风险,早期干预尤为关键。

表 5 不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险关联的亚组分析

亚组	例数	组别	<i>B</i>	<i>SE</i>	wald χ^2	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	<i>P</i> _{交互} 值	
年龄									
<65岁	71 120	MHNW				1.00		0.881	
		MHOW	0.65	0.04	252.73	1.91(1.76~2.07)	<0.001		
		MHO	1.16	0.05	606.36	3.18(2.90~3.48)	<0.001		
		MUHNW	0.30	0.05	37.98	1.35(1.22~1.48)	<0.001		
		MUHOW	0.74	0.04	291.89	2.10(1.93~2.29)	<0.001		
		MUO	1.18	0.05	677.73	3.25(2.97~3.55)	<0.001		
≥65岁	9 284	MHNW				1.00			
		MHOW	0.53	0.16	10.62	1.70(1.24~2.34)	0.001		
		MHO	0.98	0.21	21.51	2.67(1.76~4.04)	<0.001		
		MUHNW	0.30	0.15	4.27	1.36(1.02~1.81)	0.038		
		MUHOW	0.72	0.14	25.47	2.06(1.55~2.73)	<0.001		
		MUO	1.11	0.15	55.33	3.03(2.26~4.06)	<0.001		
性别									
男性									
男性	63 394	MHNW				1.00		<0.001	
		MHOW	0.58	0.04	172.00	1.78(1.63~1.94)	<0.001		
		MHO	1.09	0.05	463.00	2.98(2.70~3.29)	<0.001		
		MUHNW	0.26	0.05	25.70	1.29(1.17~1.43)	<0.001		
		MUHOW	0.70	0.05	231.44	2.01(1.84~2.20)	<0.001		
		MUO	1.13	0.05	557.23	3.10(2.82~3.41)	<0.001		
女性									
女性	17 010	MHNW				1.00			
		MHOW	0.84	0.09	85.26	2.31(1.93~2.76)	<0.001		
		MHO	1.27	0.11	141.07	3.56(2.89~4.39)	<0.001		
		MUHNW	0.50	0.10	25.02	1.66(1.36~2.02)	<0.001		
		MUHOW	0.95	0.10	98.68	2.59(2.15~3.13)	<0.001		
		MUO	1.32	0.10	176.36	3.73(3.07~4.53)	<0.001		
是否患有高血压									
未患高血压									
未患高血压	46 763	MHNW				1.00		0.192	
		MHOW	0.61	0.04	227.92	1.84(1.70~2.00)	<0.001		
		MHO	1.10	0.05	530.01	3.00(2.74~3.30)	<0.001		
		MUHNW	0.13	0.07	4.11	1.14(1.01~1.30)	0.042		
		MUHOW	0.60	0.06	106.51	1.82(1.62~2.04)	<0.001		
		MUO	1.10	0.06	288.38	3.02(2.65~3.42)	<0.001		
患高血压									
患高血压	33 641	MHNW				1.00			
		MHOW	0.80	0.20	16.08	2.22(1.50~3.27)	<0.001		
		MHO	1.35	0.21	43.01	3.85(2.57~5.77)	<0.001		
		MUHNW	0.61	0.17	12.13	1.83(1.30~2.57)	<0.001		
		MUHOW	1.04	0.17	36.37	2.82(2.01~3.95)	<0.001		
		MUO	1.44	0.17	69.61	4.21(3.00~5.90)	<0.001		

续表 5

亚组	例数	组别	<i>B</i>	<i>SE</i>	wald χ^2	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	<i>P</i> _{交互} 值
空腹血糖水平								
<6.1 mmol/L	73 419	MHNW				1.00		<0.001
		MHOW	0.70	0.04	238.31	1.99(1.83~2.17)	<0.001	
		MHO	1.25	0.05	578.98	3.50(3.16~3.88)	<0.001	
		MUHNW	0.25	0.05	22.74	1.28(1.16~1.42)	<0.001	
		MUHOW	0.81	0.05	295.02	2.25(2.05~2.47)	<0.001	
		MUO	1.28	0.05	668.23	3.58(3.25~3.94)	<0.001	
≥6.1 mmol/L	6 985	MHNW				1.00		<0.001
		MHOW	0.62	0.08	52.84	1.85(1.57~2.19)	<0.001	
		MHO	0.98	0.10	105.14	2.68(2.22~3.23)	<0.001	
		MUHNW	0.47	0.09	26.11	1.60(1.34~1.92)	<0.001	
		MUHOW	0.72	0.09	68.90	2.05(1.73~2.43)	<0.001	
		MUO	1.11	0.09	156.18	3.04(2.55~3.62)	<0.001	

注:模型校正了年龄、性别、吸烟、饮酒、体育锻炼、教育情况、糖尿病家族史以及收缩压、舒张压、空腹血糖、LDL-C、HDL-C和hsCRP水平。BMI为体重指数;MHNW为代谢健康体重正常;MHOW为代谢健康超重;MHO为代谢健康肥胖;MUHNW为代谢不健康体重正常;MUHOW为代谢不健康超重;MUO为代谢不健康肥胖;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;hsCRP为高敏C反应蛋白。

亚组分析结果表明,不同代谢状态-BMI 分组与糖尿病风险之间的关联强度受到性别和基线空腹血糖水平的影响(交互作用 $P < 0.05$)。具体而言,相比于男性人群,不同肥胖表型与糖尿病风险的关联在女性人群中更显著。以往研究也报道了女性在肥胖相关代谢疾病中的易感性,可能与性激素水平、脂肪分布差异及炎症反应等因素相关^[28]。另外,本研究女性的平均年龄为 48 岁,有研究显示绝经后女性胰岛素抵抗和代谢综合征风险增加^[29-30]。此外,结果还显示,与基线空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 的人群相比,在空腹血糖 < 6.1 mmol/L 的人群中,MHO 与糖尿病风险的关联更显著。这可能是因为糖尿病前期(空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L)更容易引起体检医生的注意并因此得到更早的生活方式干预或指导,从而减缓了糖尿病的进展,降低了与糖尿病风险之间的关联。此外,空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 的人群可能已经存在一定程度的糖代谢异常或胰岛素抵抗,其潜在的糖尿病发生风险较高。对于这些人群,不同代谢状态-BMI 对糖尿病风险的附加影响可能被已有的高风险状态部分掩盖,导致关联相对较弱。然而,对年龄、高血压的分层分析结果显示,MHO 人群均表现出一致的糖尿病风险增加趋势,这意味着控制体重可能带来相同的获益。这些分层分析结果能够为进一步理解 MHO 的代谢特征和其潜在的公共健康意义提供参考依据。

本研究中的几项局限性需要提及。首先,本研究是一项观察性队列研究,无法明确推断因果关系。但是,研究排除了前 2 年内发生的事件,以减少逆向因果关系的可能性。第二,本研究对部分终点事件的识别依赖于随访时的单次空腹血糖数据,这可能导致潜在的糖尿病病例被遗漏,从而低估了不同代谢状态-BMI

分组与糖尿病风险的关联强度。第三,开滦研究的参与者主要是北方人群,研究结果的推广可能受到限制。因此,在不同地域和种族群体中验证本文发现是必要的。第四,MHO 的代谢健康状态可能会随时间发生变化,而本研究仅在基线时对其进行了定义,因此未来研究应考虑在不同标准下动态评估 MHO 状态对疾病风险的影响。第五,本研究队列中男性占比超过了 80%,可能在一定程度上影响了女性结论的可靠性。因此,未来研究应在更平衡的性别分布中验证这些结果。

综上所述,MHO 的患病情况因诊断标准的差异而有所不同,制定统一的标准有助于更准确地评估其健康风险。此外,尽管 MHO 人群的代谢指标暂时正常,其未来发生糖尿病的风险不容忽视,临床实践应更加重视 MHO 人群的早期干预,以预防糖尿病及随之而来的 CVD 风险。

本主题国内外已有的结论

- MHO 虽然有正常的代谢状况,但尚不清楚 MHO 是否为完全的良性状态。
- 基于新标准诊断的 MHO 与 CVD 风险无关,但尚不清楚是否与糖尿病风险存在关联。

本文特色与见解

- MHO 的患病率因诊断标准的不同存在差异,建立统一的标准有利于对该人群的科学分析。
- 无论是使用新标准还是既往多种传统标准定义的 MHO,均与糖尿病风险增加存在正向关联。并且与男性或空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 人群相比,在女性或空腹血糖 < 6.1 mmol/L 人群中,这种关联更显著。

参考文献

- [1] Kim MS, Shim I, Fahed AC, et al. Association of genetic risk, lifestyle, and their interaction with obesity and obesity-related morbidities[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(7): 1494-1503. e3.
- [2] Qi L, Cho YA. Gene-environment interaction and obesity[J]. *Nutr Rev*, 2008, 66(12): 684-694.
- [3] Agabiti-Rosei C, Saxton SN, De Ciuceis C, et al. Influence of perivascular adipose tissue on microcirculation: a link between hypertension and obesity[J]. *Hypertension*, 2024, 81(1): 24-33.
- [4] Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 367-385.
- [5] Zeljkovic A, Vekic J, Stefanovic A. Obesity and dyslipidemia in early life: impact on cardiometabolic risk[J]. *Metabolism*, 2024, 156: 155919.
- [6] Mc Auley MT. Effects of obesity on cholesterol metabolism and its implications for healthy ageing[J]. *Nutr Res Rev*, 2020, 33(1): 121-133.
- [7] Wu H, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1549-1564.
- [8] Okuma H, Tsuchiya K. Tissue-specific activation of insulin signaling as a potential target for obesity-related metabolic disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 262: 108699.
- [9] Dowaidar M. Gene-environment interactions that influence CVD, lipid traits, obesity, diabetes, and hypertension appear to be able to influence gene therapy[J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 94: 101213.
- [10] Schetz M, De Jong A, Deane AM, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(6): 757-769.
- [11] Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2388-2394.
- [12] Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(10): 685-695.
- [13] Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Obes Rev*, 2014, 15(6): 504-515.
- [14] Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381, 363 UK Biobank participants[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(9): 1963-1972.
- [15] Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2906-2912.
- [16] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation[J]. *Diabet Med*, 2006, 23(5): 469-480.
- [17] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)[J]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [18] 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)[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(15): 1617-1624.
- [19] Zembic A, Eckel N, Stefan N, et al. An empirically derived definition of metabolically healthy obesity based on risk of cardiovascular and total mortality[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(5): e218505.
- [20] Wu Y, Han X, Gao J, et al. Individual and combined contributions of age-specific and sex-specific pulse pressure and brachial-ankle pulse wave velocity to the risk of new-onset diabetes mellitus[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): e001942.
- [21] 李昕源, 李鹏, 高宏伟, 等. 青年人群维持正常血尿酸的相关因素[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(4): 371-381.
- [22] 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会, 等. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. *中国预防医学杂志*, 2022, 23(5): 321-339.
- [23] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.
- [24] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2024年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398.
- [25] Wu S, Huang Z, Yang X, et al. Prevalence of ideal cardiovascular health and its relationship with the 4-year cardiovascular events in a Northern Chinese industrial city[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(4): 487-493.
- [26] Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013, 14(3): 219-227.
- [27] Tajik S, Mirzababaei A, Ghaedi E, et al. Risk of type 2 diabetes in metabolically healthy people in different categories of body mass index: an updated network meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2019, 11(4): 254-263.
- [28] Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(6): 986-1002.
- [29] Jeong HG, Park H. Metabolic disorders in menopause[J]. *Metabolites*, 2022, 12(10): 954.
- [30] Lobo RA, Gompel A. Management of menopause: a view towards prevention[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(6): 457-470.

收稿日期: 2024-10-11 责任编辑: 张刘锋