

総 説

「代謝的に健康な肥満」とは

土 屋 恭一郎

山梨大学大学院 総合研究部 医学域 臨床医学系
内科学講座 糖尿病・内分泌内科学教室

要 旨：肥満は多くの代謝異常や疾患のリスク因子だが、代謝異常を伴わない「代謝的に健康な肥満 (MHO)」の存在が注目されている。MHO は明確な統一定義はないが、BMI 高値でも血糖、血圧、脂質、インスリン感受性などが良好な状態を指す。肥満者の 10-25% に認められ、その頻度は性別、年齢、BMI、民族により異なる。MHO は非肥満者と比較して 2 型糖尿病、心血管疾患、腎臓病、癌のリスクが高いとする報告が多い。主な要因として、脂肪分布、脂肪組織機能、遺伝的要因が挙げられる。また、特定の薬剤が MHO 表現型を誘導する可能性も示唆されている。MHO は時間経過とともに「代謝的に不健康な肥満」へ移行することが多く、年齢、BMI、脂肪肝の存在などが予測因子となる。MHO の概念は、肥満のリスク層別化と個別化治療戦略の確立に寄与すると期待される。

キーワード 肥満、肥満症、脂肪細胞

1. はじめに

日本肥満学会は、「肥満」の定義として、「脂肪組織が過剰に蓄積した状態で、body mass index (BMI) 25kg/m^2 以上のもの」と定義している。また、「肥満症」は、「肥満があり、肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測され、医学的に減量を必要とする疾患」と定義している (図 1)。世界的に肥満人口は増加しており、2035 年までには、世界人口の半数以上が過体重または肥満になると予測されている¹⁾。肥満は、インスリン抵抗性、2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧といった代謝異常の主要な原因とされ、心血管疾患や慢性腎臓病、がんなど多くの疾患のリスク因子として位置づけられてきた²⁾。しかし一方で、肥満で

ありながらもこれらの代謝異常を伴わない表現型、いわゆる「代謝的に健康な肥満 (metabolically healthy obesity: MHO)」が存在することが、2000 年代初頭より注目されている³⁾ (図 2)。この MHO という概念は、肥満症の病態の多様性を象徴するものであり、治療やリスク評価において新たな視座を提供してきた。

MHO の定義に定まったものはないが、BMI 高値または体脂肪量が過剰に蓄積していても、血糖、血圧、脂質プロファイル、インスリン感受性などの代謝プロファイルが比較的良好に保たれている点が共通している。しかし、こうした代謝的に安定して見える肥満者においても、時間経過とともに代謝異常を発症し、いわゆる「代謝的に不健康な肥満 (metabolically unhealthy obesity: MUO)」へと移行する可能性が示唆されている⁴⁾。さらに近年では、MHO であっても心血管疾患、がん、腎疾患などの発症リスクの増加が完全には否定できない

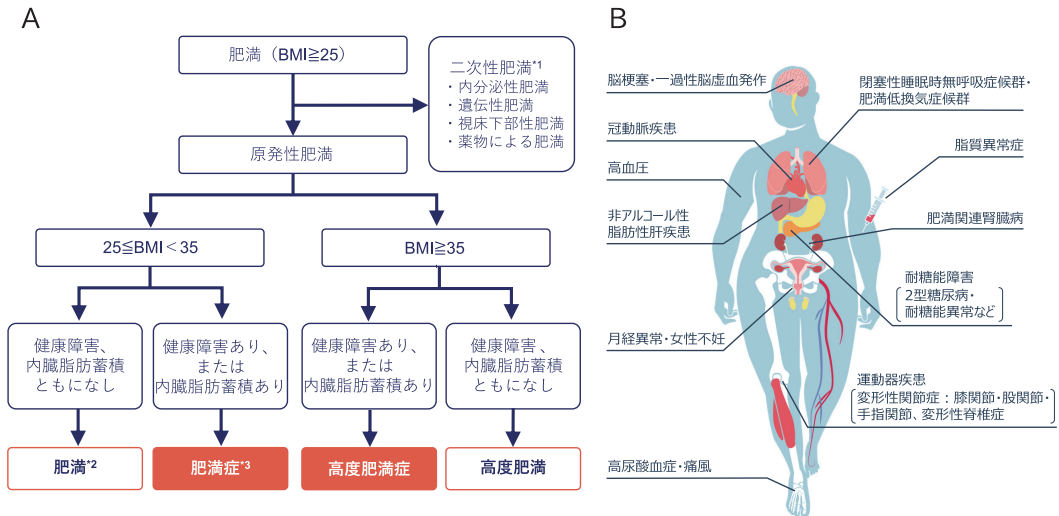


図 1. 肥満症の診断 (日本肥満学会 肥満症診療ガイドライン 2022 より引用改変)

(A) 肥満症の診断。*1 常に念頭において診療。*2 BMI ≥ 25 の肥満のうち、高度ではない肥満。

*3 BMI ≥ 25 の肥満のうち、高度ではない肥満症。

(B) 肥満症の診断に必要な 11 の健康障害。

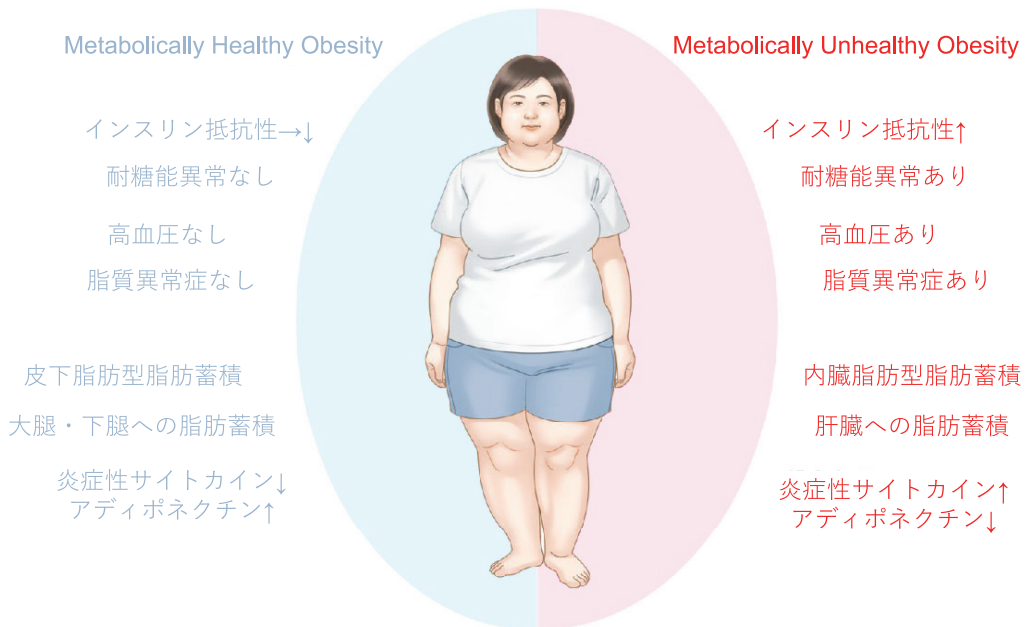


図 2. 代謝的に健康な肥満 (metabolically healthy obesity) と代謝的に不健康な肥満 (metabolically unhealthy obesity)

とする研究が相次いでおり、この表現型の長期的な予後や臓器障害との関連性について再評価が進んでいる⁵⁾。

本総説では、MHO という概念の定義や診断基準、分子病態、疾患リスク、治療介入の可能性について最新の研究を踏まえて総合的に整理し、その臨床的意義を再検討する。

2. MHO の定義と頻度

国際的に統一された MHO の定義は存在せず、研究間で異なっているが、多くの場合、高血圧、脂質異常症、耐糖能異常、およびウエスト周囲長の増大（内臓脂肪過剰蓄積）のうち1項目以下のみ該当する場合を MHO とすることが多い⁶⁾。最近の研究では、新しい MHO 定義として、心血管代謝疾患の不在、良好な心血管代謝血液プロファイル、正常血圧、脂肪性肝疾患がない、インスリン抵抗性が無い、の5項目が提案されている⁷⁾。さらに、非肥満かつ代謝異常を有さない対象を「代謝的に健康な非肥満 (metabolically healthy and lean: MHL)」と呼ぶことがあるが、MHO 同様統一された定義はない。

MHO の頻度はその定義に依存するが、欧米人のデータでは肥満者の10-25%が MHO に該当するとされている⁸⁾。BMI 25 kg/m² 以上を対象としたアジア人2,350名の解析では、13.3%が MHO に該当すると報告されている⁹⁾。有病率は性別（男性より女性で高い）、年齢（高齢より若年で高い）、BMI（高値より低値で高い）および民族（アフリカ系、南米系、南アジア系より欧州系で高い）によっても異なる⁷⁾。

3. 臨床像

MHO は「代謝的に健康」とされるが、MHO の健康・臓器障害リスクは必ずしも非肥満者と同程度ではないとする報告が多い。

1) 2 型糖尿病

MUO は「代謝的に健康な正常体重 (metabolically healthy normal weight: MHNW)」と比較して、5-20 倍 2 型糖尿病を発症しやすく、MHO の 2 型糖尿病の発症リスクは MUO より低いものの、MHNW と比較すると 4 倍高いとする報告がある¹⁰⁾。メタ解析によると、MHO の 2 型糖尿病発症リスクは MHNW と比較して相対リスク 3.00 (95% 信頼区間 2.33-3.85) とされ、脂肪性肝疾患を伴う MHO でも、MHNW と比較してリスク上昇が認められる¹¹⁾。

2) 心血管疾患

MHO の心血管疾患リスクは必ずしも低くないとする報告は多い^{4) 12-15)}。MRI を用いた解析では、MUO>MHO>MHL の順で心筋の線維化が強く、MHO であっても潜在的な収縮・拡張障害が認められた¹⁶⁾。英バイオバンクデータを用いた解析では、MHO は代謝的に健康ではない正常体重者 (metabolically unhealthy normal weight individuals) と比較しても心不全、糖尿病、総死亡等のリスクが高い¹⁷⁾。

最近のメタ解析では、MHO と心血管イベントの関連性は MHO の定義によって異なることが示されている。一般的に使用される定義を用いると、MHO の心血管リスクは MHNW と比較して中程度に上昇しているが、ウエスト・ヒップ比を含む新しい定義を用いると、リスク上昇が認められないことが報告されている¹⁸⁾。日本人を対象とした研究では、MHO 単独では心血管疾患リスクの有意な上昇は認められないが、MHO に腹部肥満が併存すると、心筋梗塞、狭心症、心不全、心房細動のリスクが増加することが示されている¹⁹⁾。

過剰な脂肪蓄積は一般的な代謝プロファイル異常とは独立して心血管系への悪影響が存在する可能性があり、「healthy」の意を含む「MHO」という語の蔓延を懸念する声もある^{17) 20)}。

3) 慢性腎臓病

韓国の報告では、62,249 名の代謝的に健康な

対象者の解析では、BMIが高値になるほど慢性腎臓病の発症リスクが増加することが示されている²¹⁾。同様に韓国人8,731名を20年間フォローしたデータでも、MHOの慢性腎臓病発症リスクはMHLより有意に高いことが示されている²²⁾。メタ解析においても、MHOは慢性腎臓病リスクの上昇と関連している（相対リスク1.48, 95%信頼区間1.32–1.66）²³⁾。

4) 癌

肥満による高インスリン血症や慢性炎症が癌の発症と癌細胞の増殖を促進する可能性が指摘されている。実際、肥満では、食道癌、甲状腺癌、肝臓癌、膵臓癌、大腸癌などのリスクが増加することも報告されている。23,630名の欧米人を対象とした解析では、MHOにおいて複数の癌リスクは依然高いことが示されている²⁴⁾。メタ解析によると、MHOは癌リスクの軽度上昇と関連している（相対リスク1.17, 95%信頼区間1.01–1.35）²⁵⁾。

4. 要 因

各々のMHOにおいて主たる要因は異なり、複数の要因が相加的あるいは相互作用を及ぼしながらMHOを形成していると思われる(図1)。

1) 脂肪の分布

生理的条件下での白色脂肪組織の拡張は、既存の脂肪細胞の肥大（サイズの拡大）と脂肪細胞数の増加によって行われ、皮下白色脂肪組織の拡張能力が肥満に伴う代謝異常の主要な決定要因であることが示唆されている²⁶⁾。また、白色脂肪組織の拡張が障害されると、非脂肪組織に異所性脂肪蓄積が促進することで、インスリン抵抗性の発症に寄与することが提唱されている。例えば、肝臓の脂肪量（脂肪肝）はMHOよりMUOにおいて多く²⁷⁾、肝臓の脂肪量は、BMI、体脂肪率、内臓脂肪量とは独立してインスリン抵抗性と関連するため、脂肪肝の形成はMHOの形成を抑制する一要因と

して矛盾しない。

BMIおよび性別を合致させると、MHOとMUOでは体脂肪率に差はないものの、MHOはMUOより内臓脂肪量が少ないとする報告がある²⁸⁾。また、女性においてはMHOの女性はMUOの女性より大腿または下腿の皮下脂肪量が多いとする報告がある²⁹⁾。

脂肪組織の分布における遺伝的な決定要因も解析されており、臀部大腿部の脂肪組織が十分に拡大できることがMHOの決定因子であることを支持する遺伝的データが示されている³⁰⁾³¹⁾。別の報告では、*SNZ10*が女性におけるBMI調整済みのウエスト・ヒップ比と最も強く関連する遺伝子として同定されている³²⁾。

2) 脂肪組織および脂肪細胞機能

2-1) 脂肪合成能

MHOの皮下脂肪では、脂肪合成を促進する分子(*CD36*, *GLUT4*, *CHREBP*, *FASN*, *MOGAT1*)の遺伝子発現がMUOより高く、その発現レベルはインスリン感受性と相関する⁶⁾。従って、皮下脂肪組織において脂肪合成能が高いことにより脂肪蓄積能が増加し、肝臓、骨格筋などへの「異所性脂肪」の蓄積が抑制されることがMHOの要因となることが示唆される。また、MHOはMUOと比較して、骨格筋においてセラミド含量が減少し、分岐鎖アミノ酸の異化作用とミトコンドリア構造・機能に関与する遺伝子発現が増加していること、さらには脂肪組織において炎症と細胞外マトリックスリモデリングに関与する遺伝子発現が減少し、脂肪生成に関与する遺伝子発現が増加していることも示されている³³⁾。

2-2) 脂肪組織炎症

肥満においては脂肪組織にマクロファージ等の炎症性細胞が浸潤し、慢性炎症を介してインスリン抵抗性を惹起する。MHOはMUOと比較して皮下および内臓脂肪へのマクロファージ浸潤が軽度であり、炎症促進性のマクロファージの割合も減少しているとされている³⁴⁾。また、炎症性サイトカイン（PAI-1, IL-6, TNF- α ）の

血中濃度も MHO は MUO より低値とする報告もある。MHO においては、脂肪組織中の炎症性リンパ球 Th17 および Th22 細胞である CD4 陽性 T 細胞の比率が MUO より低いとする報告や^{35) 36)}、抗炎症性 CD4 陽性 Th2 細胞数とインスリン感受性が相関するとの報告もある³⁷⁾。

2-3) 脂肪細胞特異的遺伝子改変動物

脂肪細胞特異的な遺伝子改変動物において、MHO が観察されている。脂肪細胞は種々のコラーゲンを産生しており、脂肪組織の拡張を抑制する。拡張性抑制の機序の一つとして、脂肪組織内のコラーゲン増生が物理的に脂肪細胞拡張を抑制することが想定されている³⁸⁾。*Col6* (コラーゲン VI) 欠損マウスは、高脂肪食負荷下にて脂肪細胞の拡張が促進し、対象マウスと比較して脂肪組織重量が増すにも拘らずインスリン感受性の維持および脂肪組織炎症の抑制が認められる。加えて、脂肪組織における *Slc2a4* (GLUT4)³⁹⁾、*Adipoq* (adiponectin)⁴⁰⁾、*mitoNEET*⁴¹⁾、*Tnmd* (tenomodulin)⁴²⁾ のトランスジェニックマウスは MHO の表現型を呈し、脂肪細胞の小型化および細胞数の増加、脂肪組織炎症ならびに異所性脂肪蓄積の軽減、そしてインスリン感受性の維持が認められる。

しかし、これら遺伝子改変マウスの多くは *Adipoq* プロモーターを用いており、主に成熟した脂肪細胞において特異的な遺伝子発現制御を誘導している。従って、表現型が個々の脂肪細胞そのものの機能変化によるものか、脂肪細胞数の増加による二次的変化なのかは、完全に区別することは今後の課題である。しかし、これらの知見は、脂肪蓄積量自体よりも脂肪組織・細胞の機能が代謝異常の決定要因として重要であることを示唆している。

3) 遺伝的要因

動物実験においては、単一遺伝子の改変により MHO の表現型を呈するモデルが多数報告されているものの、ヒトにおいて MHO と一貫して相関する遺伝子変異・多型は認められていない。レプチン遺伝子 (G19A, A19A)、ア

ディボネクチン遺伝子 (G276G, G276T 等) の遺伝子型は MHO と MUO で差が無い⁴³⁾。中国人小児において *KCNQ1*⁴⁴⁾、イラン人において *FTO* の一塩基多型⁴⁵⁾ がそれぞれ MHO または MUO と相関することが報告されている。他、中国人における *MC4R* の rs2331841, rs656710, rs17782313, および rs571312 多型は MUO と相関するという報告⁴⁶⁾、中国人小児における *PPARG* 遺伝子多型と MHO の相関も報告されている⁴⁴⁾。

MHO の他の遺伝的決定要因として、*KLF14* が同定されている。*KLF14* はインプリントされた転写因子をコードする遺伝子で、脂肪組織発現の調節因子であることが見出されている。*KLF14* の 2 型糖尿病リスクアレルのヒト保因者では、体脂肪が臀部大腿部から腹部へと移行することが観察され、この遺伝的に決定される脂肪分布の変化は女性でのみ認められた⁴⁷⁾。

4) 食事・運動

Perreault らの研究では、特定の栄養バイオマーカー (特にカロテノイドやビタミン D) のレベルが MHO の特徴として有用であることが示されている⁴⁸⁾。また、MHO は魚、野菜の摂取量が多く、加糖飲料および飽和脂肪酸の摂取量が少ないことが報告されている⁴⁹⁾。一方、MHO と MUO の間で総エネルギー摂取量および摂取栄養素に明確な違いが無いとする報告もある⁵⁰⁾。MHO は MUO と比較して身体活動量が高く、座位活動に費やす時間が短いとする報告がある⁵¹⁾。²H ラベリングの手法を用いたマウスの検討では、4 週間の運動が新たな脂肪細胞生成を抑制するとする報告があり、運動は何らかの機序で既存の脂肪細胞の寿命を延長させ、MHO に貢献していることが考察されている⁵²⁾。

現在のところ食事・運動が MHO の要因となるか否かは知見に乏しく、特にヒトにおける知見は極めて限定的である。今後、介入研究による実証が求められる。

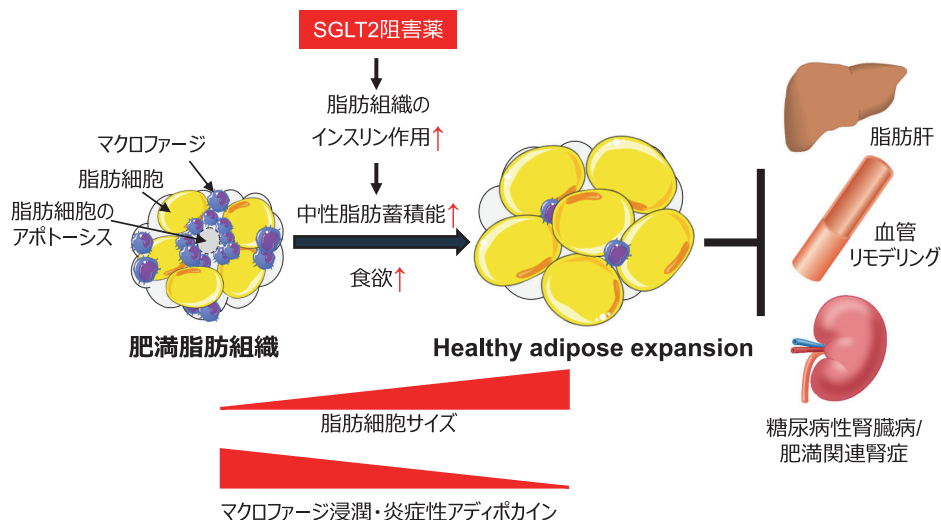


図3. SGLT2 阻害薬による healthy adipose expansion の推定機序と他臓器への影響

5) 薬剤

糖尿病治療薬のチアゾリジン誘導体（ピオグリタゾン、ロシグリタゾン）は脂肪細胞の分化を促進させ、インスリン抵抗性を惹起するサイトカイン（TNF- α や IL-6, レジスチンなど）を多く分泌する大型脂肪細胞のアポトーシスを誘導し、小型脂肪細胞を増加させる⁵³⁾。ヒトへのチアゾリジン誘導体投与により体脂肪量は増加するが、小型脂肪細胞の増加によりインスリン抵抗性は軽減し、糖尿病、脂質異常症は改善する⁵⁴⁾。チアゾリジン誘導体は糖尿病の有無にかかわらず肝臓への異所性脂肪蓄積も抑制するため⁵⁵⁾⁵⁶⁾、MHO に合致する表現型を誘導する薬剤といえる。

動物実験においては、高脂肪食負荷野生型マウスに sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬を投与すると、体重に影響を与えず耐糖能の改善と肝臓の中性脂肪蓄積量が減少し、MHO と類似の表現型を呈する⁵⁷⁻⁵⁹⁾。SGLT2 阻害薬によりマウスの食欲は増加し、肝重量が減少した一方で精巣脂肪組織重量は増加しており、SGLT2 阻害薬は脂肪組織における脂肪蓄積を促進し、肝臓への異所性脂肪蓄積を抑制することが示唆された。SGLT2 阻害薬によ

り重量が増加した脂肪組織は、脂肪細胞が肥大化していたにもかかわらず、脂肪細胞アポトーシスの減少、脂肪組織炎症の軽減、ならびにインスリン抵抗性の改善が認められ、いわゆる「healthy adipose expansion（健康的な脂肪組織の肥大）」を呈した。また、非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスにおいても SGLT2 阻害薬 canagliflozin は healthy adipose expansion を伴い肝臓の脂肪蓄積を抑制し、炎症および線維化、ならびに非アルコール性脂肪性肝炎随伴発癌も抑制が認められた⁵⁸⁾。Healthy adipose expansion により余剰エネルギーが脂肪細胞に蓄積されるキャパシティが増大し、異所性脂肪蓄積が抑制されたことが推察される（図2）。

さらに、マウスにおいて SGLT2 阻害薬は血管周囲および腎臓周囲脂肪組織にも healthy adipose expansion を誘導し、脂肪細胞由来内分泌物質（アディポカイン）の分泌動態の変化を介して血管リモデリング⁶⁰⁾ および糖尿病関連腎臓病⁶¹⁾ にも抑制的影響を及ぼすことも報告されている（図3）。しかしながら、ヒトにおける SGLT2 阻害薬による healthy adipose expansion を伴った MHO の誘導に関する知見

は乏しく、今後は SGLT2 阻害薬により体脂肪量が減少しない例を抽出し、脂肪組織を解析すること等が待たれる。

最近では、Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP)/ Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬 tirzepatide が脂肪分布を変化させ MHO の形成に貢献することを示唆する報告もあり⁶²⁾、今後も薬剤による MHO の誘導手法に関する知見の蓄積が待たれる。

5. MHO から MUO への移行

ある時点で確認された MHO は、それ以降に MUO へ移行することを示す報告が多い。多人種 6,809 名を対象にした縦断的研究によると、MHO の個体の過半数が、12.2 年の追跡期間に MUO に移行することが報告されている⁶³⁾。中国人成人を対象とした 2023 年の研究では、MHO の 30% 以上が 2 年以内に MUO に移行することが示されている⁶⁴⁾。移行の予測因子としては、ベースライン時の年齢（高齢ほど移行リスクが高い）、BMI（高値ほどリスクが高い）、および非アルコール性脂肪性肝疾患の存在が重要であることが報告されている。特に肝脂肪量はインスリン抵抗性の進行と密接に関連し、MHO 維持における肝臓の健康状態の重要性が強調されている。

MHO から MUO への移行は、心血管イベントリスクの有意な上昇と関連している。8 件のコホート研究に基づくメタ解析では、移行群の心血管イベント相対リスクは 1.42 (95% 信頼区間 1.24–1.60) であり、MHO 状態を維持できた群よりも有意に高いリスクを示した⁶⁵⁾。特に、MHO から MUO への移行は心筋梗塞リスクの上昇との関連が強いという報告もある。

Nurses' Health Study の 90,257 人の参加者の 30 年間の追跡データは、84% において MHO から MUO への移行を確認し、全 BMI 範囲で年齢とともに代謝健康が低下することを示している⁴⁾。この長期観察期間中、MHO 状態を長期間維持する個体も存在するが、それでも代謝

的に健康な痩せた参加者のレベルまで CVD リスクは低下しないことが示されている。

代謝的に MUO への移行は CVD リスク上昇と関連している。8 件のコホート研究に基づくメタ解析によると、MHO から MUO に移行した人の CVD イベントの相対リスクは 1.42 (95%CI 1.24–1.60) であった⁶⁵⁾。ただし、どの対照群と比較しているのかは明確ではない。

6. 臨床的意義

BMI だけで肥満を分類することは、現在の健康状態、将来の健康障害リスク、減量のメリットが大きい対象の抽出には限界を有する⁶⁾。実臨床において、MHO と MUO を正確に評価することは限られた医療資源をより高リスクの対象 (MUO) に集中させることにつながり、個々の肥満症例に応じたアプローチを試みることになる。

MHO と MUO を区別するために、実臨床でも比較的簡便に測定可能なパラメータの有用性が検証されている。Zembyla らが提唱する MHO の定義（収縮期血圧 <130 mmHg, ウエスト・ヒップ比 <0.95 [女性] または <1.03 [男性], 糖尿病なし）は、従来の代謝症候群の定義よりも MHO の予測精度が優れていることが示されている⁶⁶⁾。英国バイオバンクのデータでも検証され、この定義による MHO は心血管死亡リスクの有意な上昇が認められなかった（ハザード比 1.17, 95% 信頼区間 0.81–1.69）。ベルギーの Flemenghoo 研究とスペインの Horteiga 研究、中国のコホートでも同様の結果が示され、この定義が広く一般化できる可能性が示唆されている。MRI で測定した肝臓脂肪と内臓脂肪が MHO と MUO を区別する上で有用であり、一般的な代謝プロファイルよりも高精度であることが報告されている⁶⁷⁾。代替指標として血清肝酵素（ALT, AST, γ -GT）の有用性も示されている⁶⁸⁾。他、空腹時中性脂肪/HDL コレステロール比⁶⁹⁾、高感度 CRP 値⁷⁰⁾などの有用性も報告されている。

7. おわりに

前述のとおり, MHO の代謝異常と肥満に関連する諸疾患のリスクは MHL と同等ではないとする報告が多い。加えて, MHO においても, 体脂肪量が過剰であることを原因とする整形外科的疾患や睡眠時無呼吸症候群などのリスクは大きく低下しないであろう。体脂肪の過剰蓄積自体を抑制することが肥満関連疾患に対する本質的な対策である。

MHO 研究の今後の方向性としては, (1) 標準化された定義の確立, (2) 長期的な臨床転帰の解明, (3) MHO と MUO を区別する分子機序の解明, (4) 真の MHO・MUO を特定するためのバイオマーカーの開発, (5) 真の MUO に特化した治療アプローチの開発, などが挙げられる。特に, 腹部肥満 (内臓脂肪蓄積) が MHO の予後に及ぼす影響を考慮した研究が重要と考える。

MHO の概念は, 「肥満でもリスクが低い」というメッセージではなく, 「肥満のリスク層別化と個別化された治療戦略」のためのツールとして捉えるのが適切であろう。そして, すべての肥満者において, 適切な生活習慣修正と体重管理による早期介入が重要である。

文 献

- 1) Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Global Burden of Cardiovascular D, *et al.*: Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*, 82(25): 2350-2473, 2023.
- 2) Bluher M: Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews Endocrinology*, 15(5): 288-298, 2019.
- 3) Karelis AD: Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*, 372(9646): 1281-1283, 2008.
- 4) Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, *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. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6(9): 714-724, 2018.
- 5) Huang MY, Wang MY, Lin YS, Lin CJ, Lo K, *et al.*: The Association between Metabolically Healthy Obesity, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality Risk in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 17(4), 2020.
- 6) Smith GI, Mittendorfer B, Klein S: Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*, 129(10): 3978-3989, 2019.
- 7) Schulze MB, Stefan N: Metabolically healthy obesity: from epidemiology and mechanisms to clinical implications. *Nature reviews Endocrinology*, 20(11): 633-646, 2024.
- 8) Bluher M: The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*, 21(1): 38-43, 2010.
- 9) Geetha L, Deepa M, Anjana RM, Mohan V: Prevalence and clinical profile of metabolic obesity and phenotypic obesity in Asian Indians. *J Diabetes Sci Technol*, 5(2): 439-446, 2011.
- 10) Bell JA, Kivimaki M, Hamer M: Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 15(6): 504-515, 2014.
- 11) Tajik S, Mirzababaei A, Ghaedi E, Kord-Varkaneh H, Mirzaei K: 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 Cardiovasc Thorac Res*, 11(4): 254-263, 2019.
- 12) Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, *et al.*: Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*, 70(12): 1429-1437, 2017.
- 13) Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, *et al.*: Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care*, 36(8): 2294-2300, 2013.
- 14) van der AD, Nooyens AC, van Duijnhoven FJ, Verschuren MM, Boer JM: All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: the EPIC-MORGEN study. *Obesity (Silver Spring)*, 22(2): 557-564, 2014.
- 15) Kuk JL, Ardern CI: Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care*, 32(12): 2297-2299, 2009.
- 16) Zhao H, Huang R, Jiang M, Wang W, Chai Y, *et al.*: Myocardial Tissue-Level Characteristics of Adults With Metabolically Healthy Obesity. *JACC Cardiovasc Imaging*, 16(7): 889-901, 2023.
- 17) Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, Gill JMR, Welsh

- P, *et al.*: Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia*, 64(9): 1963–1972, 2021.
- 18) Lind L, Riserus U, Arnlov J: Impact of the Definition of Metabolically Healthy Obesity on the Association with Incident Cardiovascular Disease. *Metab Syndr Relat Disord*, 18(6): 302–307, 2020.
 - 19) Itoh H, Kaneko H, Kiriya H, Kamon T, Fujiu K, *et al.*: Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the General Population – Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *Circ J*, 85(6): 914–920, 2021.
 - 20) Tanriover C, Copur S, Gaipov A, Ozlusen B, Akcan RE, *et al.*: Metabolically healthy obesity: Misleading phrase or healthy phenotype? *Eur J Intern Med*, 111: 5–20, 2023.
 - 21) Chang Y, Ryu S, Choi Y, Zhang Y, Cho J, *et al.*: Metabolically Healthy Obesity and Development of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med*, 164(5): 305–312, 2016.
 - 22) Khalili S, Safavi-Naini SAA, Zarand P, Masoumi S, Farsi Y, *et al.*: Metabolic health's central role in chronic kidney disease progression: a 20-year study of obesity-metabolic phenotype transitions. *Scientific reports*, 14(1): 5244, 2024.
 - 23) Kanbay M, Copur S, Siriopol D, Yildiz AB, Berkkan M, *et al.*: The risk for chronic kidney disease in metabolically healthy obese patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*, 53(1): e13878, 2023.
 - 24) Sun M, Fritz J, Haggstrom C, Bjorge T, Nagel G, *et al.*: Metabolically (un)healthy obesity and risk of obesity-related cancers: a pooled study. *J Natl Cancer Inst*, 115(4): 456–467, 2023.
 - 25) Lin CJ, Chang YC, Cheng TY, Lo K, Liu SJ, *et al.*: The association between metabolically healthy obesity and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21(10): e13049, 2020.
 - 26) Ghaben AL, Scherer PE: Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 20(4): 242–258, 2019.
 - 27) Kim LJ, Nalls MA, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Launer LJ, *et al.*: Associations of visceral and liver fat with the metabolic syndrome across the spectrum of obesity: the AGES-Reykjavik study. *Obesity (Silver Spring)*, 19(6): 1265–1271, 2011.
 - 28) Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schon MR, *et al.*: Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299(3): E506–515, 2010.
 - 29) Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, *et al.*: What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*, 86(3): 1020–1025, 2001.
 - 30) Agrawal S, Wang M, Klarqvist MDR, Smith K, Shin J, *et al.*: Inherited basis of visceral, abdominal subcutaneous and gluteofemoral fat depots. *Nature communications*, 13(1): 3771, 2022.
 - 31) Lotta LA, Wittemans LBL, Zuber V, Stewart ID, Sharp SJ, *et al.*: Association of Genetic Variants Related to Gluteofemoral vs Abdominal Fat Distribution With Type 2 Diabetes, Coronary Disease, and Cardiovascular Risk Factors. *JAMA*, 320(24): 2553–2563, 2018.
 - 32) Hansen GT, Sobreira DR, Weber ZT, Thornburg AG, Aneas I, *et al.*: Genetics of sexually dimorphic adipose distribution in humans. *Nat Genet*, 55(3): 461–470, 2023.
 - 33) Petersen MC, Smith GI, Palacios HH, Farabi SS, Yoshino M, *et al.*: Cardiometabolic characteristics of people with metabolically healthy and unhealthy obesity. *Cell Metab*, 36(4): 745–761 e745, 2024.
 - 34) Esser N, L'Homme L, De Roover A, Kohnen L, Scheen AJ, *et al.*: Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia*, 56(11): 2487–2497, 2013.
 - 35) Fabbri E, Cella M, McCartney SA, Fuchs A, Abumrad NA, *et al.*: Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*, 145(2): 366–374 e361–363, 2013.
 - 36) Pandolfi JB, Ferraro AA, Sananez I, Gancedo MC, Baz P, *et al.*: ATP-Induced Inflammation Drives Tissue-Resident Th17 Cells in Metabolically Unhealthy Obesity. *J Immunol*, 196(8): 3287–3296, 2016.
 - 37) McLaughlin T, Liu LF, Lamendola C, Shen L, Morton J, *et al.*: T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(12): 2637–2643, 2014.
 - 38) Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE: Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat Rev Drug Discov*, 15(9): 639–660, 2016.
 - 39) Shepherd PR, Gnudi L, Tozzo E, Yang H, Leach F, *et al.*: Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue. *J Biol Chem*, 268(30): 22243–22246, 1993.

- 40) Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, *et al.*: Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest*, 117(9): 2621–2637, 2007.
- 41) Kusminski CM, Holland WL, Sun K, Park J, Spurgin SB, *et al.*: MitoNEET-driven alterations in adipocyte mitochondrial activity reveal a crucial adaptive process that preserves insulin sensitivity in obesity. *Nat Med*, 18(10): 1539–1549, 2012.
- 42) Senol-Cosar O, Flach RJ, DiStefano M, Chawla A, Nicoloso S, *et al.*: Tenomodulin promotes human adipocyte differentiation and beneficial visceral adipose tissue expansion. *Nature communications*, 7:10686, 2016.
- 43) Berezina A, Belyaeva O, Berkovich O, Baranova E, Karonova T, *et al.*: Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals. *Biomed Res Int*, 2015: 548734, 2015.
- 44) Li L, Yin J, Cheng H, Wang Y, Gao S, *et al.*: Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(4): 1816–1825, 2016.
- 45) Sedaghati-Khayat B, Barzin M, Akbarzadeh M, Guity K, Fallah MS, *et al.*: Lack of association between FTO gene variations and metabolic healthy obese (MHO) phenotype: Tehran Cardio-metabolic Genetic Study (TCGS). *Eat Weight Disord*, 25(1): 25–35, 2020.
- 46) Gao L, Wang L, Yang H, Pan H, Gong F, *et al.*: MC4R Single Nucleotide Polymorphisms Were Associated with Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity in Chinese Northern Han Populations. *Int J Endocrinol*, 2019: 4328909, 2019.
- 47) Small KS, Todorovic M, Civelek M, El-Sayed Moustafa JS, Wang X, *et al.*: Regulatory variants at KLF14 influence type 2 diabetes risk via a female-specific effect on adipocyte size and body composition. *Nat Genet*, 50(4): 572–580, 2018.
- 48) Perreault M, Zulyniak MA, Badoud F, Stephenson S, Badawi A, *et al.*: A distinct fatty acid profile underlies the reduced inflammatory state of metabolically healthy obese individuals. *PLoS One*, 9(2): e88539, 2014.
- 49) Jurado-Fasoli L, De-la OA, Castillo MJ, Amaro-Gahete FJ: Dietary differences between metabolically healthy overweight-obese and metabolically unhealthy overweight-obese adults. *Br J Nutr*, 122(10): 1113–1119, 2019.
- 50) Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, *et al.*: Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One*, 8(10): e76188, 2013.
- 51) Pelekanou C, Anastasiou CA, Mavrogianni C, Cardon G, Liatis S, *et al.*: Physical activity in relation to metabolic health and obesity: The Feel-4Diabetes study. *Diabetes Obes Metab*, 26(9): 3705–3714, 2024.
- 52) Allerton TD, Savoie JJ, Fitch MD, Hellerstein MK, Stephens JM, *et al.*: Exercise reduced the formation of new adipocytes in the adipose tissue of mice in vivo. *PLoS One*, 16(1): e0244804, 2021.
- 53) de Souza CJ, Eckhardt M, Gagen K, Dong M, Chen W, *et al.*: Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 50(8): 1863–1871, 2001.
- 54) Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME: Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22(2): 288–293, 1999.
- 55) Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, *et al.*: Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 135(4): 1176–1184, 2008.
- 56) Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, *et al.*: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 355(22): 2297–2307, 2006.
- 57) Miyachi Y, Tsuchiya K, Shiba K, Mori K, Komiya C, *et al.*: A reduced M1-like/M2-like ratio of macrophages in healthy adipose tissue expansion during SGLT2 inhibition. *Scientific reports*, 8(1): 16113, 2018.
- 58) Shiba K, Tsuchiya K, Komiya C, Miyachi Y, Mori K, *et al.*: Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH. *Scientific reports*, 8(1): 2362, 2018.
- 59) Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, Miyachi Y, Furuie S, *et al.*: Ipragliflozin Improves Hepatic Steatosis in Obese Mice and Liver Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients Irrespective of Body Weight Reduction. *PLoS One*, 11(3): e0151511, 2016.
- 60) Mori K, Tsuchiya K, Nakamura S, Miyachi Y, Shiba K, *et al.*: Ipragliflozin-induced adipose expansion inhibits cuff-induced vascular remodeling in mice. *Cardiovasc Diabetol*, 18(1): 83, 2019.
- 61) Okuma H, Mori K, Nakamura S, Sekine T, Ogawa Y, *et al.*: Ipragliflozin Ameliorates Diabetic Nephropathy Associated with Perirenal Adipose Expansion in Mice. *Int J Mol Sci*, 22(14), 2021.
- 62) Cariou B, Lingé J, Neeland IJ, Dahlqvist Leinhard

- O, Petersson M, *et al.*: Effect of tirzepatide on body fat distribution pattern in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 26(6): 2446–2455, 2024.
- 63) Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, *et al.*: Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*, 71(17): 1857–1865, 2018.
- 64) Zhang H, Tang X, Hu D, Li G, Song G: Transition patterns of metabolism-weight phenotypes over time: A longitudinal study using the multistate Markov model in China. *Front Public Health*, 10: 1026751, 2022.
- 65) Abiri B, Koohi F, Ebadinejad A, Valizadeh M, Hosseiniapanah F: Transition from metabolically healthy to unhealthy overweight/obesity and risk of cardiovascular disease incidence: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 32(9): 2041–2051, 2022.
- 66) Zembic A, Eckel N, Stefan N, Baudry J, Schulze MB: An Empirically Derived Definition of Metabolically Healthy Obesity Based on Risk of Cardiovascular and Total Mortality. *JAMA Netw Open*, 4(5): e218505, 2021.
- 67) Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, *et al.*: Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*, 168(15): 1609–1616, 2008.
- 68) Lallukka S, Sadevirta S, Kallio MT, Luukkonen PK, Zhou Y, *et al.*: Predictors of Liver Fat and Stiffness in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) – an 11-Year Prospective Study. *Scientific reports*, 7(1): 14561, 2017.
- 69) Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Balbin E, *et al.*: Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol*, 109(12): 1749–1753, 2012.
- 70) Iglesias Molli AE, Penas Steinhardt A, Lopez AP, Gonzalez CD, Vilarino J, *et al.*: Metabolically healthy obese individuals present similar chronic inflammation level but less insulin-resistance than obese individuals with metabolic syndrome. *PLoS One*, 12(12): e0190528, 2017.

Metabolically Healthy Obesity: Current Perspectives and Future Directions

Kyoichiro TSUCHIYA

*Department of Diabetes and Endocrinology, Graduate School of Interdisciplinary Research,
Faculty of Medicine, University of Yamanashi*

Abstract: Metabolically Healthy Obesity (MHO) refers to obesity without metabolic disorders. While MHO has lower risks than metabolically unhealthy obesity, it still increases disease risks compared to non-obesity.

Key words: Obesity, Obesity diseases, Adipocytes