

肥胖与心血管疾病相关性的研究进展

聂秋平 刘美霞

【摘要】 肥胖是心血管疾病的独立危险因素。然而有研究表明,与心血管疾病患者中体质量正常或偏低者相比,肥胖者的预后较好,这种现象被称为“肥胖矛盾”。该文介绍近年来有关肥胖与心血管疾病关系的研究进展。

【关键词】 肥胖;肥胖矛盾;心血管疾病;人体成分

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.01.008

肥胖是多因素引起的慢性代谢性疾病,其发病率逐年增加,且有年轻化趋势,是心血管疾病的重要危险因素。在心血管疾病一级预防中,控制体质量已成为一项重要措施。但近年来,一些横断面分析和回顾性研究发现,肥胖与心血管疾病预后及靶器官损害呈负相关,即存在“肥胖矛盾”现象。因此,如何评价肥胖与心血管疾病之间的关系值得关注。

1 肥胖的评估

肥胖是由于体内脂肪体积和(或)脂肪细胞数量增加导致的体质量增加,或是由于体脂含量占体质量的百分比(体脂率)异常增高,且脂肪在局部过多沉积。2016 年美国临床内分泌医师协会(AACE)发布的肥胖治疗指南中,将肥胖定义为脂肪组织过多引起的慢性疾病,建议肥胖的诊断应基于体质量指数(BMI)和伴发疾病^[1]。目前临床评估肥胖的方法有多种,如 BMI、腰围、腰臀比、多层螺旋 CT(MSCT)检查、人体成分分析等。《中国成人肥胖症防治专家共识》^[2]中将 BMI ≥ 28 kg/m² 或男性腰围 ≥ 90 cm、女性腰围 ≥ 85 cm 作为肥胖的诊断标准。世界卫生组织将男性腰臀比 >1.0 、女性腰臀比 >0.9 定义为内脏脂肪型肥胖,即中心性肥胖。MSCT 能对腹部脂肪进行定量测量,更准确地显示腹腔内外脂肪的分布及含量,通常以内脏脂肪面积 >100 cm² 作为内脏脂肪型肥胖的诊断指标。人体成分分析中的生物电阻抗分析法(BIA)利用人体成分含水量、导电性不同的特点,通过电阻抗测定体脂含量、体脂率、去脂体质量(除脂肪以外身体其他成

分的质量)等参数,当男性体脂率 $>25\%$ 、女性体脂率 $>30\%$ 时诊断为肥胖。以上评估方法的侧重点不同,BMI 侧重评价人体密度,腰围及腰臀比侧重评价人体围度,内脏脂肪面积侧重评价腹腔内外脂肪的分布,体脂率侧重评价人体脂肪含量。通过结合多种测定方法,可对肥胖进行更准确地评估。

2 肥胖是心血管疾病的危险因素

2.1 肥胖对心血管疾病发病的影响

肥胖是心血管疾病的独立危险因素,多项研究证实肥胖增加心血管事件的发生率。Lyall 等^[3]通过对近 12 万受试者进行研究发现,BMI 每增加 4.83 kg/m²,高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)风险分别升高 64%、35%,收缩压、舒张压分别升高 1.65 mmHg、1.37 mmHg,提示肥胖与心血管疾病风险增加相关,且不受年龄、性别、吸烟、饮酒等因素的影响。Hansen 等^[4]对来自丹麦 Inter99 队列研究中的 6 238 例受试者进行随访,平均随访时间为(10.6 \pm 1.7)年。该研究采用 Cox 比例风险回归模型分析 BMI 与缺血性心脏病(IHD)的相关性,结果发现与体质量正常的男性相比,男性肥胖者发生 IHD 的风险比(HR)为 3.1(95%CI: 1.1~8.2);与体质量正常的女性相比,女性肥胖者发生 IHD 的 HR 为 1.8(95%CI: 0.7~4.8),提示肥胖者发生 IHD 的风险较高。Zona Frcanca 队列研究^[5]是有关地中海人群中肥胖与心力衰竭发病关系的前瞻性研究,该研究对 35 275 例患者进行 10 年随访,采用 Cox 比例风险回归模型分析肥胖与心力衰竭的相关性。结果发现,肥胖组和非肥胖组心力衰竭的发病率分别为 4.7%和 1.6%。在未校正模型中,心力衰竭发病与 BMI 显著相关,当 BMI \geq

30 kg/m²时,肥胖组相对非肥胖组发生心力衰竭的 HR 为 3.01(95%CI:1.34~6.77),在校正年龄、性别、高血压等因素后,肥胖组发生心力衰竭的 HR 为 2.45(95%CI:1.02~5.61),肥胖导致心力衰竭的归因危险度为 45%(95%CI:13.9~14.9)。

2.2 肥胖对心血管疾病预后的影响

肥胖对心血管疾病的预后有不良影响。英国前瞻性研究协作组对 57 项研究中的 894 576 名受试者进行综合分析,受试者主要为欧美人群。结果显示,受试者 BMI 为 22.5~25.0 kg/m² 时,全因死亡率最低, BMI > 25.0 kg/m² 时, BMI 每增加 5 kg/m², IHD 死亡风险增加 40%^[6]。Song 等^[7]对 23 629 名男性和 21 965 名女性随访 7.9 年,结果显示无论是男性还是女性,心血管疾病死亡率均随着 BMI 的增加而增加,同样的趋势也见于以腰围、腰臀比界定的腹型肥胖患者。Chen 等^[8]对 20 项亚洲前瞻性队列研究(包括 835 082 名东亚人、289 815 名南亚人)进行分析,结果显示东亚人 BMI ≥ 25 kg/m² 时,其心血管疾病死亡风险较 BMI 正常者增加,在南亚人群中,只有在 BMI 较高时(≥ 35 kg/m²)才显示出与心血管疾病死亡风险增加的关系。

以上主要为 BMI 与心血管疾病关系的研究,但因 BMI 不能区分是脂肪过量还是肌肉含量高引起的体质量增加,还需结合体脂含量、体脂率、内脏脂肪面积等参数更精确地诊断肥胖。多项研究发现,体脂含量、体脂率、内脏脂肪面积对心血管疾病风险的预测优于 BMI。Wykretowicz 等^[9]对 175 名 50 岁以下的健康人进行研究,发现体脂含量与脉搏波传导速度及反射波增强指数密切相关,预测动脉功能减退发生,体脂含量优于 BMI。董剩勇等^[10]对 3 859 名健康人进行研究发现,在校正年龄、性别、身高、体质量、腰臀比后, BMI 正常而体脂率升高者存在心血管危险因素(CVRFs)的风险是 BMI 和体脂率均正常者的 1.88 倍,而与 BMI 和体脂率均升高者的相似; BMI 和体脂率均正常者与 BMI 升高而体脂率正常者的 CVRFs 风险相似。回归分析结果显示, CVRFs 与体脂率相关,与 BMI 无关,在评估 CVRFs 风险时,体脂率优于 BMI。

肥胖根据脂肪积聚的部位分为 2 类:内脏脂肪型肥胖,脂肪主要积聚于腹腔内;皮下脂肪型肥胖,脂肪主要积聚于皮下组织。与皮下脂肪组织相比,内脏脂肪组织代谢活性更高,合成和积蓄脂肪的速率更快,因此内脏脂肪型肥胖者更易患心血管疾

病^[11]。杜松明等^[12]对我国人群进行研究发现,腰围正常但肥胖者患心血管疾病的风险是体质量正常者的 2~3 倍;当肥胖与高腰围同时存在时,心血管疾病风险大大增加,是体质量正常者的 3 倍以上。贺燕林等^[13]通过 MSCT 评估冠心病患者内脏脂肪体积和心外膜脂肪体积发现,与体质量、BMI、腰臀比相比,内脏脂肪体积和心外膜脂肪体积与冠状动脉病变的相关性最强,是反映冠状动脉病变程度的较好指标。Lee 等^[14]对 Fiamingham 心脏研究中的 1 106 例受试者进行分析发现,内脏脂肪组织平均增加 500 cm³ 可使 CVRFs 的发生风险增加,提示内脏脂肪体积的增加与 CVRFs 增加呈弱至中等程度相关性。Rheume 等^[15]对 9 580 名男性和 12 250 名女性随访 11.4 年,发现 2 191 人患冠心病;在血压正常人群中,高腰围男性相对低腰围男性发生冠心病的 HR 为 2.66(95%CI:1.59~4.45),高腰围女性相对低腰围女性发生冠心病的 HR 为 2.11(95%CI:1.59~4.45),提示内脏脂肪型肥胖是冠心病的危险因素。

3 肥胖是心血管疾病预后的保护因素

荟萃分析和临床研究表明,肥胖有益于心血管疾病患者的预后,存在“肥胖矛盾”现象。Hastie 等^[16]通过对接受经皮冠状动脉介入术(PCI)患者远期全因死亡率的分析发现,与正常 BMI 患者相比, 27.5 kg/m² ≤ BMI < 30.0 kg/m² 的患者死亡风险降低, BMI 升高与 5 年生存率增加相关。Clark 等^[17]研究发现,在 344 例心力衰竭患者中,正常腰围者(男性 < 102 cm、女性 < 88 cm)全因死亡率高于高腰围者,对 BMI 的分析也得到了相似的结果,且同时具有高腰围和高 BMI 者的临床结局最好。Oyedeji 等^[18]研究了尼日利亚心力衰竭患者与 BMI 的关系,发现 BMI 较高的患者具有较高的左室射血分数、较好的左室结构和功能。Park 等^[19]通过对韩国 1 342 例冠心病患者的研究发现,低体质量者(BMI < 18.5 kg/m²)和正常体质量者(18.5 kg/m² ≤ BMI < 23.5 kg/m²)与肥胖者相比有较高的心血管事件发生率,较高水平的 BMI 与心血管事件的发生呈负相关。

“肥胖矛盾”现象挑战了传统观念,但仍存在一定争议。CHART 研究^[20]分析了日本 972 例心力衰竭患者的 BMI 对预后的影响,经过平均(3.4 ± 1.7) 年的随访,多因素回归分析显示极度肥胖对心力衰竭患者的预后无改善作用。Haass 等^[21]进行的关于

肥胖与心力衰竭预后关系的 I-RRESERVE 试验, 对 4 109 例患者平均随访 49.5 个月, 结果发现患者的 BMI 与心血管不良事件发生率呈 U 型曲线关系, 表明极度肥胖或者消瘦都是心力衰竭的预后不良因素。有研究表明, 将混杂因素配对处理后, 心力衰竭患者并无“肥胖矛盾”现象。Frankenstein 等^[22]对不同 BMI 水平的心力衰竭患者进行分组, 并依据 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、年龄、性别、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级进行巢氏匹配, 匹配前 BMI 水平是显著的单变量预后因素, 但匹配后 BMI 水平不再是显著的单变量预后因素, 且匹配后 1 年死亡率和 3 年死亡率无明显差异。此外, 有关“肥胖矛盾”现象的研究大多数为 BMI 与心血管疾病预后和靶器官损害关系的研究, 由于单独使用 BMI 评估肥胖具有局限性, “肥胖矛盾”现象是否准确地反映了肥胖与心血管疾病的关系尚需谨慎看待。

4 结语

肥胖如同一把“双刃剑”, 一方面与心血管疾病的发生有关, 另一方面保护患者, 降低肥胖患者心血管疾病的病死率。肥胖的常规评估方法需与其他检测方法相结合, 从而更精确地诊断肥胖。目前仍缺乏明确的有关肥胖心血管疾病患者的治疗指南, 如何更好地权衡肥胖与心血管疾病的关系值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(Suppl 3):1-203.
- [2] 中华医学会内分泌学会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(9):711-717.
- [3] Lyall DM, Celis-Morales C, Ward JA, et al. Association of body mass index with cardiometabolic disease in the UK biobank: a mendelian randomization study [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(8):882-889.
- [4] Hansen L, Netterstrøm MK, Johansen NB, et al. Metabolically healthy obesity and ischemic heart disease: a 10-year follow-up of the inter99 study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6):1934-1942.
- [5] Baena-Diez JM, Byram AO, Grau MA, et al. Obesity is an independent risk factor for heart failure: zona franca cohort study[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(12):760-764.
- [6] Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies[J]. *Lancet*, 2009, 373(9669):1083-1096.
- [7] Song X, Tabák AG, Zethelius B, et al. Obesity attenuates gender differences in cardiovascular mortality[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:144.
- [8] Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium[J]. *BMJ*, 2013, 347:f5446.
- [9] Wykretowicz A, Adamska K, Guzik P, et al. Indices of vascular stiffness and wave reflection in relation to body mass index or body fat in healthy subjects[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(10):1005-1009.
- [10] 董利勇, 王曼柳, 孙晓楠, 等. 体脂肪率评估心血管危险因素研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(36):4416-4421.
- [11] Lima-Martinez MM, Blandenier C, Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: more than a simple fat deposit? [J]. *Endocrinol Nutr*, 2013, 60(6):320-328.
- [12] 杜松明, 李艳平, 房红芸, 等. 不同类型肥胖与心血管疾病危险因素关联的比较[J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(6):626-632.
- [13] 贺燕林, 郝宏毅. 冠心病患者体脂分布与冠状动脉病变程度的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26(9):657-660.
- [14] Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, et al. Association of changes in abdominal fat quantity and quality with incident cardiovascular disease risk factors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(14):1509-1521.
- [15] Rheaume C, Arsenaault BJ, Faha J, et al. Impact of abdominal obesity and systemic hypertension on risk of coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk population study [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(11):2224-2230.
- [16] Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, et al. Obesity paradox in a cohort of 4 880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(2):222-226.
- [17] Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: the obesity paradox revisited[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(5):374-380.
- [18] Oyedemi AT, Balogun MO, Akintomide AO, et al. The "obesity paradox" in Nigerians with heart failure[J]. *Ann Afr Med*, 2012, 11(4):212-216.
- [19] Park HW, Kim KH, Song IG, et al. Body mass index, carotid plaque, and clinical outcomes in patients with coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2017, 28(4):278-286.
- [20] Nochioka K, Shiba N, Kohno H, et al. Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure: implications from the CHART study[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(11):880-887.

[21] Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction (I-PRESERVE) trial[J]. Circ Heart Fail, 2011, 4(3):324-331.

[22] Frankenstein L, Zugck C, Nelles M, et al. The obesity paradox in stable chronic heart failure does not persist after matching for indicators of disease severity and confounders [J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(12):1189-1194.

(收稿:2017-07-26 修回:2017-09-07)

(本文编辑:胡晓静)

(上接第 26 页)

[19] Suresh R, Li X, Chiriac A, et al. Transcriptome from circulating cells suggests dysregulated pathways associated with long-term recurrent events following first-time myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 74: 13-21.

[20] Pfisterer ME, Buser P, Osswald S, et al. Time dependence of left ventricular recovery after delayed recanalization of an occluded infarct-related coronary artery: findings of a pilot study[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(1):97-102.

[21] Yip HK, Wu CJ, Yang CH, et al. Delayed post-myocardial infarction invasive measures, helpful or harmful? A subgroup analysis[J]. Chest, 2004, 126(1):38-46.

[22] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(4): 281-292.

[23] Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2013, 111(2):178-184.

[24] Yousef ZR, Marber MS, Redwood SR. Late opening of the infarct related artery: an open or shut case?[J]. Heart, 2005, 91(5):561-562.

[25] Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR. Experimental myocardial infarction in the rat: qualitative and quantitative changes during pathologic evolution[J]. Am J Pathol, 1978, 90(1):57-70.

(收稿:2017-08-01 修回:2017-09-27)

(本文编辑:胡晓静)