

肥胖悖论与心血管疾病

王滢莹 秦俭 程丽芳

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】 超重或肥胖与 2 型糖尿病、高脂血症和高血压等多种心血管危险因素密切相关。但近年的观察研究表明,已确诊心血管疾病的肥胖患者与患相同心血管疾病的正常体重和消瘦患者相比,具有生存优势。早期肥胖悖论研究主要集中于心力衰竭和冠心病,但最近的数据也表明肥胖悖论还涉及其他心血管疾病,如高血压、心房颤动、肺动脉高压和先天性心脏病。尽管许多研究结果都显示出肥胖悖论,然而关于肥胖悖论的依据以及它是否能让肥胖的心血管疾病患者获益,仍存在大量争论。本综述旨在整理支持和反对肥胖悖论的依据,回顾关于心血管疾病肥胖悖论的假定机制和最新证据,并讨论观察性研究中存在的混杂因素和偏见。

【关键词】 肥胖悖论;心血管疾病;体质量指数

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.01.014

Obesity Paradox and Cardiovascular Diseases

WANG Yingying, QIN Jian, CHENG Lifang

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Overweight or obesity are closely related to cardiovascular risk factors such as type 2 diabetes, hyperlipidemia and hypertension. However, recent observational studies have shown that obese patients with confirmed cardiovascular diseases have survival advantages compared with normal weight and lean patients with the same cardiovascular disease. Early obesity paradox investigation focused on heart failure and coronary atherosclerotic heart disease. Recent data shows it may also involve in other cardiovascular diseases like hypertension, atrial fibrillation, pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. Although obesity paradox has been observed in extensive research, its origin and profit are still disputed. This review aims to sort out the basis for supporting and opposing the obesity paradox, review the hypothetical mechanism and the latest evidence about the obesity paradox in cardiovascular diseases, and discuss the confounding factors and biases in observational studies.

【Key words】 Obesity paradox; Cardiovascular diseases; Body mass index

肥胖是心血管疾病的危险因素,会增加包括高血压、冠心病和心房颤动在内的大部分心血管疾病的发病率^[1]。肥胖不仅会导致血脂异常及胰岛素抵抗,也会造成有害的血流动力学及心血管形态的改变。然而,自 Horwich 等^[2]对 1 031 例心力衰竭(心衰)患者的队列研究发现体质量指数(body mass index, BMI)升高的患者有着更高的生存率以来,许多研究结果都显示出肥胖悖论,即已确诊心血管疾病的肥胖患者与患相同心血管疾病的正常体重和消瘦患者相比,前者临床预后更好。在非心血管疾病的个体中, BMI 与死亡率的相关性呈 J 型或 U 型曲线,其中关联最低死亡率的最优 BMI 为 20 ~ 25 kg/m²,而在冠心病患者中,关联最低死亡率 BMI 则为 25 ~ 30 kg/m²^[3]。早期肥胖悖论研究主要集中在心衰与冠心病,但最近的数据表明肥胖悖论还涉及其他心血管疾病,如高血压、心

房颤动、肺动脉高压和先天性心脏病^[4-7]。此外,对于行冠状动脉搭桥术的患者,较高的 BMI 意味着较高的生存率^[8],提示肥胖悖论可能在冠状动脉手术中亦存在。

目前关于肥胖悖论的机制以及它是否代表一种有效的现象,仍存在大量争论。本综述回顾了心血管疾病肥胖悖论的假定机制和最新证据,旨在整理支持和反对肥胖悖论的依据,以及观察性研究中可能存在的混杂因素和偏见。

1 心血管疾病肥胖悖论可能的机制

1.1 更强的抗炎反应

脂肪组织产生的可溶性肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)受体与 BMI 呈正相关, TNF- α 受体可降低血液中的 TNF- α 水平, TNF- α 可引起心肌损伤且其含量与心衰的严重程度呈正相关。其次,肥

胖的患者有较高的脂蛋白水平,而脂蛋白也可中和晚期心衰患者血液中的炎症内毒素^[9]。因此较高的 BMI 意味着患者有更多的抗炎症因子,肥胖患者可能受益于抗炎症因子的保护作用。Mehra 等^[10]对心衰患者的回顾性研究发现 BMI 与脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 呈负相关,一方面可解释肥胖和超重患者在相对较轻的心衰阶段即已出现临床症状,另一方面有证据表明 BNP 的减少可提高内毒素和炎性细胞因子的保护作用,并提高营养和代谢储备^[11]。

1.2 失衡的神经体液机制

Weber 等^[12]认为肥胖型高血压与瘦型高血压有不同的特性,瘦型高血压患者的血浆肾上腺素浓度和血浆肾素活性明显增加,短期神经激素的激活可使心输出量增加,但持续的激活会使心脏长时间负荷过重,从而导致心脏重构;肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活还可引起血管收缩,导致组织灌注减少和细胞缺氧,抑制肌肉组织合成代谢^[13]。Okoshi 等^[14]发现瘦型高血压患者站立时血浆去甲肾上腺素的浓度增加幅度更大,提示肥胖患者的肾素-血管紧张素-醛固酮系统反应减弱,可能导致更好的预后。肥胖可能通过增强肾脏交感神经活动从而增加了肾脏对钠的重吸收^[15],对于肥胖型高血压,利尿剂氯噻酮是最有效的降低死亡率的治疗,而利尿剂不能减少瘦型高血压的临床终点,但目前缺乏与生存率直接相关的研究资料。此外,肥胖患者较低的 BNP 水平可能提示肥胖患者在维持较高血压的同时对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的反应减弱,不仅保护了肾脏功能,而且使患者能耐受更高剂量的心血管保护剂,比如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂以及血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂^[16]。综上所述,肥胖可能通过对神经内分泌系统的抑制作用而提高生存率。

1.3 更早的药物治疗

肥胖患者由于心输出量和心肌需求增加和/或高血压,会出现更重的心功能受损以及生活质量下降从而出现较早的临床症状,不仅意味着患者发病时更年轻,也意味着更早地接受治疗^[17]。此外,较胖的患者可能因肥胖而具有较高的血压,从而对心脏保护药物如 β 受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂的耐受性较好。目前的研究中, BMI 较高的患者比 BMI 较低的患者发生收缩功能不全性心衰的可能性更小,因此,较高的 BMI 可能是较轻的心衰严重程度和较低的死亡风险的标志^[18]。

1.4 更多的干细胞修复受损心肌

轻度的慢性炎症是肥胖的特征之一,可刺激骨髓

增生并引起轻度白细胞增多。造血干细胞和祖细胞持续地从骨髓释放到外周血液,这个过程不仅维持了正常的造血功能,还有助于保持组织稳定,包括心血管的修复^[19]。Mehta 等^[20]的研究表明肥胖的冠心病患者外周血高水平的循环祖细胞反映了患者的内源性血管再生能力更好,亦为肥胖悖论提供了可能的依据。

1.5 更少的恶病质

许多慢性心衰的患者合并消耗性代谢综合征,即心源性恶病质,2016 年欧洲心脏病学会将其定义为:慢性心衰患者在至少 6 个月的时间内非意愿性且非水肿性体重减轻 $\geq 6\%$ 总体重^[21]。Anker 等^[22]发现慢性心衰晚期患者体重减轻 6% 会增加 2 倍以上的死亡风险。恶病质不仅与年龄和功能状态无关,而且与生存研究中最常使用的射血分数和峰值耗氧量无关^[23],故心源性恶病质是影响患者死亡率的独立危险因素。体重过轻或正常体重的心衰患者可能无足够的代谢储备,从而难以应对因心衰急性加重导致的分解代谢应激增加,所以超重或肥胖可能满足了心衰患者维持分解代谢的需求^[24]。BMI 的增加可能意味着患者承受更少恶病质带来的影响。

1.6 肥胖的不同类型

有些肥胖患者并无高血压、血脂异常及血糖代谢异常等心血管疾病高危因素及其他疾病,称为“代谢正常型肥胖 (metabolically healthy obese, MHO)”^[25]。同时, MHO 的患者有较少的内脏脂肪和低胰岛素抵抗^[26]。Ortega 等^[27]的研究表明, MHO 组的全因死亡率和心血管疾病风险与正常体重的受试者相似,与非 MHO (代谢异常型肥胖) 个体相比, MHO 个体的健康状况显著提高。

2 心血管疾病患者肥胖悖论遭受质疑的可能因素

2.1 临床试验的固有局限性

观察到的流行病学关联可能受到临床研究固有的一些局限性影响,并不能支持因果关系。反向因果可能会削弱真正的关联,是流行病学研究中分析肥胖-死亡关联的主要挑战之一。如果体重减轻发生在 BMI 测量之前,或有其他低体重决定因素 (如慢性病和营养不良等) 造成的混淆,均会影响 BMI 与死亡率的相关性分析,可能导致高估“健康”体重人群的死亡风险,从而使肥胖人群看起来受到保护^[28],同样,临床前或未确诊的状况造成的残留混杂可能会减轻肥胖对死亡率的影响。此外,部分死亡率与 BMI 关系的荟萃分析排除了一些高质量的前瞻性研究,因为其未使用标准的 BMI 类别 (即 BMI 18.5 ~ 24.9 kg/m² 为正常体重, BMI 25 ~ 29.9 kg/m² 为超重, BMI ≥ 30 kg/m² 为肥

胖)。另外,近乎所有患者均使用单个体重值作为暴露变量,并假设患者在整个随访过程中将继续保持相同的体重,因此,一些肥胖悖论反对者认为,除非这种悖论不仅是统计学依据,而且具有生物学依据,否则这类悖论仅是假象^[29]。

2.2 吸烟混杂

吸烟是重要的混杂因素,可能掩盖超重或肥胖的真实影响。吸烟者的体重往往轻于不吸烟者,但死亡率却高得多,而超重或肥胖症者比正常体重者吸烟的可能性小,当个体患有吸烟和肥胖均为危险因素的疾病时,这种负相关关系会变得更强^[30]。在疾病状态下,吸烟与肥胖之间更强的负相关反而增加了残留混杂的风险,从而使与肥胖相关的估计死亡风险下降。部分研究在未确定吸烟为关键作用的情况下,假设存在未观察到的危险因素在疾病状态下与肥胖发生冲突,增加了该状态下非肥胖症的相对死亡率^[31]。尽管对吸烟的调整可减少混淆的影响,但由于吸烟持续时间和吸入程度的复杂变化,通常对吸烟状况的统计调整不足,在这种情况下会夸大变量对结果的影响。

2.3 样本选择的偏差

据 2020 年的统计,美国约有 620 万人患有心脏病,其中 320 万以上为女性,女性死亡率为 54.2%,远高于男性的 45.8%^[32],而女性可能仅占了肥胖悖论研究人口的 13%,甚至有些研究并未公布性别^[33]。同时,肥胖与全因死亡率之间的相关性随年龄的增长而减弱,这个关联随年龄到 70 岁中期~80 岁初而大大减弱或消失^[34]。存活至老年的超重和肥胖个体可能具有保护自己免受超重或肥胖不利影响的特征,这就是所谓的“生存效应”。此外,无论肥胖与否,年龄越大剩余寿命越短,由于大多数与肥胖相关的后果都需数年的时间才能显现,那些老年的肥胖者可能会在肥胖的不良影响出现之前已死于其他疾病^[35]。使用人口代表性数据调整潜在选择偏倚的统计方法,确实会导致肥胖悖论的消失以及肥胖与死亡率之间“预期”增加风险关联的重新出现。

2.4 BMI 的局限性

脂肪的分布对心脏代谢的健康起着决定性作用,然而 BMI 本身作为肥胖程度的指标,并未考虑人体脂肪分布或区分体重和脂肪^[3]。对冠心病患者的研究表明,人皮下脂肪组织含有更大的脂肪细胞,表达更高水平的脂肪保护性脂联素^[36]。此外,内脏脂肪增加是中心性肥胖的标志,与向心性左心室重塑及不利的血流动力学独立相关。有研究表明内脏脂肪组织与多种心血管疾病危险因素和糖尿病的发展相关,而储存在臀部区域的脂肪可能对预防心血管疾病起保护

作用^[37]。譬如,腰围及腰臀比为腹型肥胖的指标,二者均与冠心病患者的死亡风险呈线性独立相关,对预后的预测价值超过 BMI^[38]。目前已证实 BMI 与体脂之间的相关性欠佳,尤其是在冠心病患者中,一些 BMI 高且无向心性肥胖的冠心病患者可能保留了肌肉而不是增加了脂肪,而对艾滋病、尿毒症和肿瘤等其他慢性消耗疾病的肥胖悖论的研究显示,肌肉增加和体重减轻的不一致组合似乎比体重增加并伴有肌肉量减少带来更高的生存益处^[39]。因为 BMI 是反映人体脂肪的间接指标,因而使用该不正确的肥胖指标导致的肥胖悖论是人为的。

2.5 心肺适应性

Dziura 等^[40]的研究发现,体弱老年人进行中等强度的体育锻炼可减慢衰老和疾病造成的体重下降速度。McAuley 等^[41]的研究再次证明了使用 BMI 时的肥胖悖论,但在调整了心肺适应性之后,这些关联不再具有统计学意义,支持低心肺适应性可能在肥胖悖论中起作用。尽管肥胖对死亡率有好处,但有意识的减肥仍可起到保护作用。de Schutter 等^[42]在 529 例连续发生重大冠心病事件后接受心脏康复治疗的连续受试者中发现,在减重较多的超重或肥胖个体中,代谢状况、运动能力和死亡率的趋势明显改善。

3 总结

除肥胖悖论外,心血管疾病的其他危险因素也存在类似的悖论,如血脂悖论,即甘油三酯的水平与冠心病的死亡率呈负相关^[43];如基因悖论,即具有心血管疾病家族史的冠心病患者在冠状动脉搭桥术后有较好的长期预后^[44]。尽管这些悖论得到了许多研究结果的支持,但目前对这种生存益处缺乏更全面的了解,缺乏专门针对这些悖论的机制而设计的大样本前瞻性研究,故需对此进行进一步研究。

参考文献

- [1] Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, et al. Obesity paradox in cardiovascular disease; where do we stand [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2019, 15: 89-100.
- [2] Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(3): 789-795.
- [3] Antonopoulos AS, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(9): 1074-1086.
- [4] Lechi A. The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension [J]. Eat Weight Disord*, 2017, 22(1): 43-48.
- [5] Proietti M, Guiducci E, Cheli P, et al. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials [J]. *Stroke*, 2017, 48(4): 857-866.
- [6] McLean LL, Pellino K, Brewis M, et al. The obesity paradox in pulmonary arterial hypertension: the Scottish perspective [J]. *ERJ Open Res*, 2019, 5(4): 00241-2019.
- [7] Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, et al. The obesity paradox in patients with

- significant tricuspid regurgitation: effects of obesity on right ventricular remodeling and long-term prognosis[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021, 34(1): 20-29.
- [8] Schwann TA, Ramia PS, Engoren MC, et al. Evidence and temporality of the obesity paradox in coronary bypass surgery: an analysis of cause-specific mortality[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 54(5): 896-903.
- [9] Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61(2): 151-156.
- [10] Mehra MR, Uber PA, Park MH, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(9): 1590-1595.
- [11] Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(6): E971-E975.
- [12] Weber MA, Neutel JM, Smith DH. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(1): 169-174.
- [13] 黄磊, 丛欣, 么天保, 等. 心源性恶病质的药物治疗进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2020, 47(1): 23-28.
- [14] Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, et al. Cardiac cachexia: perspectives for prevention and treatment[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2017, 108(1): 74-80.
- [15] Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 991-1006.
- [16] Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox and impact of weight loss[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(21): 1925-1932.
- [17] Mebazaa A, Gheorghiade M, Piña IL, et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1 suppl): S129-S139.
- [18] Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, et al. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(1): 74-81.
- [19] Ballard VL, Edelberg JM. Stem cells and the regeneration of the aging cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2007, 100(8): 1116-1127.
- [20] Mehta A, Meng Q, Li X, et al. Vascular regenerative capacity and the obesity paradox in coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(6): 2097-2108.
- [21] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [22] Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study [J]. *Lancet*, 2003, 361(9363): 1077-1083.
- [23] Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure[J]. *Lancet*, 1997, 349(9058): 1050-1053.
- [24] Josiak K, Jankowska EA, Piepoli MF, et al. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: significance of anabolic-androgenic hormones [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5(4): 287-296.
- [25] Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, et al. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity[J]. *Metabolism*, 2019, 92: 51-60.
- [26] Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 3978-3989.
- [27] Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(5): 389-397.
- [28] Tobias DK. Addressing reverse causation bias in the obesity paradox is not “one size fits all” [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(8): 1000-1001.
- [29] Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Amin AN. To legitimize the contentious obesity paradox[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(8): 1033-1035.
- [30] Stokes A, Preston SH. Smoking and reverse causation create an obesity paradox in cardiovascular disease [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23(12): 2485-2490.
- [31] Nguyen US, Niu J, Choi HK, et al. Commentary: effect of obesity on mortality: comment on article by Banack and Kaufman[J]. *Epidemiology*, 2014, 25(1): 2-3.
- [32] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139-e596.
- [33] Butler J, Howser R, Portner PM, et al. Body mass index and outcomes after left ventricular assist device placement[J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(1): 66-73.
- [34] McTigue KM, Hess R, Ziouras J. Obesity in older adults: a systematic review of the evidence for diagnosis and treatment [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14(9): 1485-1497.
- [35] Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, Sharma AM, et al. The obesity paradox in the elderly: potential mechanisms and clinical implications [J]. *Clin Geriatr Med*, 2009, 25(4): 643-659.
- [36] Baker JF, Newman AB, Kanaya A, et al. The adiponectin paradox in the elderly: associations with body composition, physical functioning, and mortality [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(2): 247-253.
- [37] Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(5): 800-807.
- [38] Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of “normal weight central obesity” [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(5): 553-560.
- [39] Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP, et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(11): 991-1001.
- [40] Dziura J, Mendes de Leon C, Kasl S, et al. Can physical activity attenuate aging-related weight loss in older people? The Yale Health and Aging Study, 1982—1994[J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(8): 759-767.
- [41] McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(5): 443-451.
- [42] de Schutter A, Lavie CJ, Milani RV. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease—The obesity paradox [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014, 56(4): 401-408.
- [43] Xia TL, Li YM, Huang FY, et al. The triglyceride paradox in the mortality of coronary artery disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 21.
- [44] Ruttman E, Abfalterer H, Dietl M, et al. Positive family history of cardiovascular disease and long-term outcomes after coronary artery bypass grafting: a genetic paradox? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 57(5): 986-993.

收稿日期: 2021-06-30