

肥胖及相关疾病的研究进展

张丽娜, 潘琦

(北京医院 内分泌科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

肥胖被世界卫生组织定义为过度脂肪积累而导致的一系列健康问题。伴随生活方式改变、高热量与高脂肪食物摄入增多以及运动量减少, 全球肥胖率急剧攀升。如今, 成年肥胖患者已超 8.9 亿^[1], 预计到 2030 年, 这一数字将增至 10.2 亿^[2]。肥胖在女性中更为常见, 且在不同地区和社会经济群体中的患病率差异明显。通常采用体质量指数 [body mass index (BMI), 体重 (kg) 除以其身高 (m) 的平方] 衡量肥胖, BMI ≥ 30 kg/m² 即为肥胖, 但 BMI 无法体现脂肪分布、个体脂肪代谢差异或脂肪组织功能障碍。肥胖不仅影响外貌和生活质量, 还与多种疾病相关, 如心血管疾病、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、脂肪肝、慢性肾病、抑郁等, 已成为严峻的公共健康问题。

1 肥胖与心血管疾病

约 2/3 的肥胖相关死亡由心血管疾病导致。尽管肥胖与心血管疾病 (如动脉粥样硬化、心力衰竭、血栓栓塞、心律失常和心源性猝死) 的关联愈发受到重视, 但相比其他心血管危险因素, 肥胖仍未得到足够关注和最优化处理。司美格鲁肽对超重/肥胖患者的心血管结局的作用 (Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes, SELECT) 试验^[3-4]评估了高剂量司美格鲁肽 (2.4 mg) 对超重或肥胖患者心脏病和卒中的影响。结果表明, 高剂量司美格鲁肽可使主要心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 风险降低 20%, 干预组体重减轻比对照组多 8.5%, 全因死亡率、心力衰竭和新发 2 型糖尿病的发生率显著降低, 患者报告生活质量明显改善, 且干预组严重不良事件较少。考虑高剂量司美格鲁肽可能通过减轻体重、激活 GLP-1 受体改善血管内皮功能、减轻炎症反应、调节血脂和血糖代谢等方面改善了肥胖患者的心脏预后。SELECT 试验中主要 MACE 结局的 Kaplan-Meier 曲线迅速分离, 暗示体重减轻带来的潜在益处。

2 肥胖与糖尿病

肥胖或体重过度增加被认为是各年龄段 T2DM 发病的主要危险因素^[5]。鉴于肥胖的流行态势, 全球预防和管理 2 型糖尿病的关键在于干预肥胖。肥胖与 2 型糖尿病在病理生理和分子机制上相互关联, 受脂肪组织、稳态因子 (如脂联素)、体脂分布、炎症、游离脂肪酸、肠道菌群和血脂异常等多种因素影响。多项研究表明, 适度且持续的减重可以改善血糖水平、增强胰岛素作用并减少糖尿病患者对降糖药物的需求。饮食、运动和生活方式的干预可以帮助糖尿病患者有效控制体重, 并缓解糖尿病的不良影响和并发症的发生。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA) 及钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2) 等降糖药物也能有效改善肥胖, 有助于预防、控制和缓解糖尿病。多项研究强调了综合管理对肥胖及糖尿病这两种慢性关联疾病的重要性。

3 肥胖与代谢功能障碍相关脂肪性肝病

代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) 与肥胖密切相关。MASLD 替代了术语非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), 以强调其与代谢功能障碍的联系。肥胖人群中 MASLD 患病率较高。肥胖导致脂肪组织功能失调, 引起胰岛素抵抗, 促使肝脏内甘油三酯积累和炎症反应^[6]。内脏脂肪组织 (Visceral adipose tissue, VAT) 在 MASLD 的发展中起重要作用, 与更高的脂解作用、胰岛素抵抗及促炎和促纤维化介质的释放有关。目前, 生活方式改变对 MASLD 有积极影响, 虽治疗效果不一且常难以持久, 但其仍是 MASLD 治疗的基础。相比之下, 减肥手术能持久改善 MASLD 的组织学成分, 但有严重并发症的风险。此外, 代谢药物 (如 GLP-1RA) 能诱导体重减轻, 有助于代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) 的缓解。2024 年 11 月美国肝病研究学会年会公布的 ESSENCE 研究中期结果显示, 司美格鲁肽 2.4 mg 在改善 MASH 患者肝脏组织学特征、心血管代谢相关指标及减重方面疗效显著。第 72 周时, 经司美格鲁肽 2.4 mg 治疗的患者 62.9% 实现脂肪性肝炎缓解, 37.0% 肝纤维化改善, 均显著高于对照组。不依赖体重减轻的药物 [如过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR) 激动剂、成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 类似物、甲状腺激素 β 受体激动剂 (thyroid hormone receptor β , THR β)、脂生成抑制剂] 可直接调节脂肪组织功能或改善肝脏脂质代谢, 独立于体重变化改善 MASLD 的不同组织学成分。除了 MASH 缓解和纤维化消退, MASLD 治疗策略的长期成功需要未来研究中补充评估的硬终点。

4 肥胖与慢性肾脏病

孟德尔随机化研究证实了肥胖与慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）的因果关系^[7]。大型荟萃分析显示^[8]，BMI、腰围和腰臀比的升高是个体肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）下降和死亡的独立风险因素。即使在调整血压和糖尿病后，Ⅰ级肥胖（BMI 30.0~34.9 kg/m²）患者患终末期肾病（end stage kidney disease, ESKD）的风险仍是正常BMI（18.5~24.9 kg/m²）个体的3.6倍。鉴于肥胖和CKD的流行，迫切需要干预肥胖以降低慢性肾脏病发病率及相关死亡。多项研究发现^[9]，肾脏分泌的生长分化因子15（growth differentiation factor 15, GDF15）在后脑调节体重中起作用，揭示了GDF15依赖的肾脏-大脑-肥胖轴对摄食和体重的调节机制。肥胖通过激活交感神经系统（sympathetic nervous system, SNS）、刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin system, RAAS）、分泌脂肪细胞因子、增高肾小球滤过水平、直接肾脏脂毒性、全身性高血压以及肥胖相关性肾病（obesity-related glomerulopathy, ORG）等多种途径改变肾脏功能。研究提示二甲双胍通过刺激肾脏中的GDF15分泌来减少食物摄入，重塑肾脏-大脑-肥胖轴以调节能量平衡。治疗肥胖的方法，如减肥手术、SGLT2抑制剂和GLP1受体激动剂迅速增多，但我们对这些疗法如何单独或联合诱导体重减轻并改善肾脏功能的机制仍缺乏全面理解。

5 肥胖与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

肥胖与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAS）密切相关且相互影响^[10]。肥胖是OSAS的重要危险因素，肥胖可致气道梗阻，过多脂肪沉积在颈部使颈围增加，上气道异位脂肪沉积形成咽垫，上半身脂肪分布影响腹压及气管牵引力，还会使舌体、软腭脂肪沉积，这些都易导致睡眠时上呼吸道机械负荷增大、气道阻塞。同时，肥胖和OSAS均存在氧化应激与炎症反应，肥胖引发的炎症与OSAS的炎症相互作用。反之，OSAS也可加重肥胖，其导致的间歇性缺氧和炎症反应可能影响机体代谢，使肥胖进一步发展。二者还存在许多共同合并症，在心血管和内分泌系统方面相互影响，共同加重病情，形成恶性循环。

6 展望

肥胖还可能引发心理问题、肿瘤和性功能减退等疾病。尽管过去20年在理解肥胖症和探索更安全有效的治疗方案上取得了巨大进展，但仍有诸多问题尚未解决。亚太肥胖管理中的认知、照护和治疗（Awareness, Care, and Treatment in Obesity management, ACTION）^[11]研究表明，公众以及医生对肥胖的疾病意识还有待进一步提高，加强各部门合作，提升医患双方疾病意识对于管理肥胖至关重要。在肥胖研究方面，未来将深入剖析肥胖与2型糖尿病、心血管疾病等关联疾病的分子机制，如炎症因子与代谢通路的交互作用，肠道菌群失衡的精准影响等。对于治疗，生活方式干预会更精准个性化，依据基因与肠道菌群定制饮食运动方案；药物研发聚焦新型靶点，如食欲调节与脂肪代谢相关靶点，联合用药也将优化；手术治疗微创技术持续精进，手术适应症有望拓展至中度肥胖及特定轻度肥胖且合并症严重者，多管齐下攻克肥胖难题。

参考文献

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight [R/OL]. (2024-07-17) [2024-11-04]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [2] NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Evolution of BMI over time [R/OL] (2023-11-02) [2024-11-04]. <https://ncdrisc.org/obesity-prevalence-ranking.html>.
- [3] LINCOFF AM, BROWN-FRANSEN K, COLHOUN HM, et al. SELECT TRIAL INVESTIGATORS. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (24): 2221-2232.
- [4] KOSIBOROD MN, ABILDSTRØM SZ, BORLAUG BA, et al. STEP-HFPEF TRIAL COMMITTEES AND INVESTIGATORS. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (12): 1069-1084.
- [5] CHANDRASEKARAN P, WEISKIRCHEN R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus-an overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (3): 1882.
- [6] HUTTASCH M, RODEN M, KAHL S. Obesity and MASLD: Is weight loss the (only) key to treat metabolic liver disease? [J] *Metabolism*, 2024, 157: 155937.
- [7] YE C, KONG L, ZHAO Z, et al. Causal associations of obesity with chronic kidney disease and arterial stiffness: a mendelian randomization study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (2): e825-e835.
- [8] CHANG AR, GRAMS ME, BALLEW SH, et al. CKD PROGNOSIS CONSORTIUM (CKD-PC). Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium [J]. *BMJ*, 2019, 364: k5301.
- [9] YAU K, KUAH R, CHERNEY DZI, et al. Obesity and the kidney: mechanistic links and therapeutic advances [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20 (6): 321-335.
- [10] 丁杉, 郭立新. 肥胖与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37 (9): 616-619.
- [11] THAM KW, AHMED A, BOONYAVARAKUL A, et al. ACTION APAC: Understanding perceptions, attitudes and behaviours in obesity and its management across south and Southeast Asia [J]. *Clin Obes*, 2024, 14 (3): e12644.