

## 肥胖及其变化对中国华北新发 NAFLD 成年男性患者心血管疾病发病风险的影响

胡诗琪<sup>1</sup>, 蓝彦琦<sup>1</sup>, 吴寿岭<sup>2</sup>, 王晓墨<sup>1</sup>, 陈朔华<sup>2</sup>, 汪国栋<sup>2\*</sup>, 王 丽<sup>1\*</sup>

(1. 中国医学科学院基础医学研究所 北京协和医学院基础学院 流行病与卫生统计学系, 北京 100005;  
2. 开滦总医院 心内科, 河北 唐山 063000)

**摘要:**目的 探讨肥胖及短期肥胖变化对新发非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)成年患者心血管疾病(CVDs)发病风险的影响。方法 以2006—2013年开滦队列研究中首次诊断为NAFLD且无既往CVDs史的成年男性(18~59岁)为研究对象,采用Kaplan-Meier法分别基于体质量指数(BMI)和腰围(WC)描述肥胖及其短期(1~4年)不同变化状态组的CVDs发病率;采用竞争风险Cox模型比较肥胖及其不同短期变化状态组发生CVDs的风险差异。结果 共纳入观察者8591人,经过中位9.41年的随访,共发生CVDs349例。按基线腰围划分的非肥胖组和肥胖组10年CVDs的累积发病率分别为3.3%和4.3%(log-rank检验,  $P < 0.05$ ),但校正了死亡的竞争风险以及其他协变量后,发病风险差异无统计学意义;与基于BMI定义的肥胖CVDs发病率结果相似。进一步分析短期体质量变化发现,基于BMI定义的持续非肥胖组、增重组、减重组与持续肥胖组的8年CVDs累积发病率分别为2.8%、3.6%、4.2%和3.3%(log-rank检验,  $P > 0.05$ );在校正多因素的竞争风险模型中,与持续非肥胖组相比,增重组CVDs发病风险增高了57%( $HR: 1.57$ ; 95%  $CI: 1.03 \sim 2.38$ ;  $P < 0.05$ ),进一步校正基线BMI后结论不变( $HR: 1.56$ ; 95%  $CI: 1.02 \sim 2.37$ ;  $P < 0.05$ )。结论 成年男性NAFLD患者短期BMI或WC增加会增高CVDs发生风险,科学合理控制体质量对早期NAFLD患者的心血管疾病预防十分重要。

**关键词:** 肥胖;非酒精性脂肪性肝病;心血管疾病;队列研究

中图分类号: R181.3 文献标志码: A

## Effect of obesity and obesity trajectories on the risk of cardiovascular diseases in adult male with incident NAFLD in Northern China

HU Shi-qi<sup>1</sup>, LAN Yan-qi<sup>1</sup>, WU Shou-ling<sup>2</sup>, WANG Xiao-mo<sup>1</sup>, CHEN Shuo-hua<sup>2</sup>,  
WANG Guo-dong<sup>2\*</sup>, WANG Li<sup>1\*</sup>

(1. Department of Epidemiology and Biostatistics, Institute of Basic Medical Sciences CAMS, School of Basic Medicine PUMC, Beijing 100005; 2. Department of Cardiology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the baseline and effect of obesity and obesity trajectories on cardiovascular diseases(CVDs) in adult male with incident non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods** Adult men with newly diagnosed NAFLD and without CVDs in the Kailuan cohort study from 2006—2013 were enrolled. The subjects were divided into the nonobese group and obese group according to the definition of body mass index(BMI) or

收稿日期: 2022-01-17 修回日期: 2022-03-23

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-3-001, 2019-I2M-2-007)

\* 通信作者 (corresponding author): liwang@ibms.pumc.edu.cn; wgd201204@163.com

waist circumference (WC), then further divided by the obesity trajectories at the first follow-up (1–4 years). Kaplan-Meier method was used to estimate the incidence rate of CVDs for each subgroup. In addition, the Fine and Gray competing risk Cox regression model was used to compare CVDs risk in NAFLD with different baseline or trajectories in obesity measures after 1–4 years of NAFLD diagnosis. **Results** A total of 8 591 incident NAFLD patients were included. During a median follow-up of 9.41 years, 349 cases were found with CVDs. The 10-year cumulative incidence rates of CVDs were 3.3% and 4.3% in the nonobese and obese groups according to the definition of waist circumference, respectively (log-rank test,  $P < 0.05$ ). However, the significance disappeared after adjusting the competing risk of death and other covariates. Similar results were observed based on the definition of BMI. Also, further analysis was conducted for the association trajectories in obesity measures and CVDs. The 8-year cumulative incidence rates of CVDs were 2.8%, 3.6%, 4.2%, and 3.3% in the constantly nonobese group, nonobese-obese, obese-nonobese, and constantly obese group, respectively (log-rank test,  $P > 0.05$ ). Compared to the subjects with constantly nonobese defined by BMI, those who transition from nonobese to obese increased the CVDs risk by 57% (hazard ratio [HR]: 1.57; 95% CI: 1.03~2.38;  $P < 0.05$ ). The conclusion remained even after adjusting baseline BMI (HR: 1.56; 95% CI: 1.02~2.37;  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Short-term weight gain in men with incident NAFLD led a higher CVDs risk, suggesting the importance of weight control in preventing CVDs once NAFLD occurrence.

**Key words:** obesity; non-alcoholic fatty liver disease; cardiovascular diseases; cohort study

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) (简称脂肪肝) 是指肝内至少 5% 的肝细胞发生脂肪变性, 同时排除过量饮酒、病毒或药物等已知的损害因素导致的肝损伤<sup>[1]</sup>。NAFLD 作为目前最常见的一种慢性肝病, 影响了全球约 25% 的人群<sup>[2]</sup>。更为重要的是, NAFLD 可能发展为一系列肝内和肝外的不良结局<sup>[3]</sup>, 包括心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVDs)<sup>[4]</sup>。越来越多的证据表明, 心血管疾病比肝病的进展更频繁、更大程度地决定 NAFLD 患者的预后<sup>[4]</sup>, 其原因可能与 NAFLD 患者常伴随肥胖、II 型糖尿病、血脂代谢异常等 CVDs 危险因素有关<sup>[4]</sup>。

目前尚无有效的药物治疗 NAFLD, 以减重为中心的生活方式改善被推荐为 NAFLD 的一线干预手段。美国胃肠病学协会最新的专家共识提出, 所有 NAFLD 患者, 无论是否伴有超重/肥胖, 均应控制体质量, 以期实现肝脏脂肪变性、血糖控制、以及胰岛素敏感性的改善, 从而最终降低包括 CVDs 在内的不良结局的发生<sup>[6]</sup>。然而, 上述共识所依赖的证据有限, 需要更多的证据支持。

因此, 本研究基于开滦队列研究 (Kailuan cohort study) 的新发 NAFLD 人群, 分析肥胖 (身体质量指数 [body mass index, BMI] 和腰围 [waist circumference, WC]) 及其状态变化对 CVDs 风险的关系, 旨

在探讨肥胖程度和短期肥胖状态改变对新发 NAFLD 患者心血管状态发展的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

开滦队列研究 (临床试验注册号: Chi-CTR-TRNC-11001489) 纳入了开滦集团在职和离退休职工等超过 15 万名成年人 (18~98 岁)<sup>[7]</sup>。自 2006 年建立队列以来, 每 2 年开展 1 次随访, 收集所有队列人员的人口学、人体测量学及实验室检查指标。本研究遵守赫尔辛基宣言原则, 并通过开滦医疗集团伦理委员会 ([2006] 医伦字 5 号) 和中国医学科学院伦理委员会 (批准号: 2018ZX10715005) 批准, 并获得所有研究对象的知情同意。

由于男性约占队列人群的 80%, 因此本研究纳入了 2006—2013 年新发的 12 555 例 18~59 岁新发脂肪肝的男性。其新发脂肪肝的定义为: 在进入队列时无脂肪肝史, 并在后续 3 轮随访 (2008—2009、2010—2011、2012—2013 年) 中首次被诊断为脂肪肝。同时根据 NAFLD 的诊断标准<sup>[1]</sup> 排除了: 1) 酒精摄入量缺失或酒精摄入量过高 (酒精摄入量  $\geq 30$  g/d,  $n = 2\ 903$ ); 2) 乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性或缺失 ( $n = 354$ ); 并进一步排除了 1) 心血管疾病 ( $n = 203$ )、癌 ( $n = 18$ )、肝硬化 ( $n = 17$ ) 病史者; 2) 服

用降糖药等可能严重影响体质量变化者( $n=188$ ); 3) BMI异常( $<15$ 或 $>50$  kg/m<sup>2</sup>)和基线 BMI 缺失者( $n=281$ )。最终纳入 8 591 例。

## 1.2 研究方法

1.2.1 协变量的收集:采用问卷调查收集人口统计学特征(年龄、性别、教育水平)、生活方式因素(吸烟、酒精摄入和体力活动)、自我报告的糖尿病、高血压、心血管疾病、癌病史以及相关药物治疗(降压药、降糖药治疗)。根据闲暇时间的体育活动(每次运动 $\geq 20$  min)频率(从不、有时或 $\geq 4$ 次/周),将体育活动水平分为不活跃、中等或较活跃。采用统一型号的电子秤测量受试者的体质量和身高,所有受试者均要求着轻便的服装,赤脚站立;其中身高精确到最接近的 0.5 cm,体质量精确到 0.1 kg。腰围根据世界卫生组织的准则<sup>[8]</sup>在肋骨下缘和胸骨上缘的中点测量,精确到 0.1 cm。所有受试者禁食 8 h 以上后采集空腹静脉血,采用自动分析仪(日立 747/7600,日本东京)检测测量空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、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)和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT);应用酶联免疫吸附法(科华生物工程公司,上海)检测 HBsAg;所有的实验室检测均在开滦总医院中心实验室完成。

1.2.2 相关定义和诊断标准:根据世界卫生组织提出针对亚洲成年男性的标准,将 BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>或腰围 $\geq 90$  cm 定义为肥胖<sup>[9]</sup>(后者为“中心性肥胖”);其中 BMI=体质量(kg)/身高(m)<sup>2</sup>。根据基线 BMI 和腰围将研究对象分为非肥胖组和肥胖组,并进一步根据每个个体第 2 次体格测量(与基线测量间隔时间 1~4 年)时的 BMI 和腰围变化,进一步分为“持续非肥胖组”(两次测量时均满足 BMI $< 25$  kg/m<sup>2</sup>和两次测量时均满足腰围 $<90$  cm)、“增重组”(非肥胖组进展到肥胖组)、“减重组”(肥胖组逆转为非肥胖组)和“持续肥胖组”(两次测量时均同时满足 BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>或两次测量时均同时满足腰围 $\geq 90$  cm)。糖尿病的诊断标准为空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) $\geq 7.0$  mmol/L,或自我

报告糖尿病史/服用降糖药。高血压的诊断标准为收缩压(systolic blood pressure, SBP) $\geq 140$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $\geq 90$  mmHg,或自我报告高血压史/服用降压药。中心性肥胖的标准定义为腰围 $\geq 90$  cm(男性)。

1.2.3 随访和终点事件的确定:本研究为新发 NAFLD 患者队列,在探究肥胖对 CVDs 发病风险影响时以第 1 次 BMI 测量时点为随访起点;而探究肥胖变化的影响时则以第 2 次 BMI 测量时点为随访起点。随访终点均为新发 CVDs 事件(包括心肌梗死、缺血性卒中和出血性卒中)、死亡或至随访结束(2019 年 12 月 31 日)的时间。CVDs 与全因死亡结局每年通过开滦社会保障信息系统获取,由经过培训的医务人员到新发病例诊治的医院收集观察对象的终点事件情况。所有诊断均由专业医师根据住院病历确认。

## 1.3 统计学分析

采用均数( $\bar{x}\pm s$ )、中位数(25%分位数,75%分位数)或频数分布描述变量的分布。使用方差分析或 Kruskal-Wallis 检验对连续变量进行比较,采用卡方检验对分类变量进行比较。使用 Kaplan-Meier 方法绘制不同肥胖及其变化人群 CVDs 发生的生存曲线并估计累积发病率,不同组间发病率比较采用 log-rank 检验。并采用 Fine and Gray 竞争风险模型,在校正了死亡竞争性风险的影响后估计不同肥胖状态及其变化人群发生 CVDs 的风险比(HRs)及其 95%置信区间(CIs)<sup>[10]</sup>;包括 4 个模型:单因素模型、多因素模型 1(校正年龄、教育水平、吸烟、饮酒和体力活动)、多因素模型 2(进一步校正 FBG、SBP、DBP、TG 和 HDL-C)和多因素模型 3(进一步校正基线 BMI 或腰围)。

## 2 结果

### 2.1 研究人群的基本特征

本研究总共纳入研究对象新发 NAFLD 成年男性基线特征如表 1 所示。基于 BMI 和 WC 定义肥胖,均可发现与非肥胖组相比,肥胖组患者饮酒率、血压、血糖、血脂和肝酶都较高( $P<0.05$ ),但吸烟率较低。另外,两组总胆固醇水平的差异无统计学意义。但按 BMI 和 WC 定义的非肥胖组和肥胖组之间

表 1 不同肥胖分组观察对象的基线资料  
Table 1 Characteristics of the participants at baseline

variable	BMI (n=8 591)		waist circumference (n=8 489)	
	nonobese	obese	nonobese	obese
n (%)	3 467 (40. 4)	5 124 (59. 6)	4 298 (50. 6)	4 191 (49. 4)
age/year	46. 5±9. 0	45. 1±9. 9 ***	45. 7±9. 2	45. 6±9. 9
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23. 2±1. 4	27. 5±2. 1 ***	24. 5±2. 4	27. 0±2. 6 ***
waist circumference/cm	85. 2±6. 9	92. 1±7. 9 ***	83. 0±4. 9	95. 8±5. 6 ***
educational level/%				
junior high school or below	2 364 (68. 2)	3 346 (65. 3) **	2 862 (66. 6)	2 796 (66. 7) **
senior high school or higher	1 103 (31. 8)	1 778 (34. 7)	1 436 (33. 4)	1 395 (33. 3)
working type/%				
mental	365 (11. 0)	513 (10. 3)	448 (10. 8)	406 (10. 0)
physical	2 966 (89. 0)	4 449 (89. 7)	3 690 (89. 2)	3 656 (90. 0)
physical activity/%				
inactive	987 (28. 5)	1 269 (24. 8) ***	1 152 (26. 8)	1 078 (25. 7) *
moderately active	2 087 (60. 2)	3 206 (62. 6)	2 638 (61. 4)	2 601 (62. 1)
active	393 (11. 3)	649 (12. 7)	508 (11. 8)	512 (12. 2)
smoking/%				
past and current	1 882 (54. 3)	2 628 (51. 3) ***	2 227 (51. 8)	2 232 (53. 3) *
never	1 585 (45. 7)	2 496 (48. 7)	2 071 (48. 2)	1 959 (46. 7)
drinking/%				
past and current	798 (23. 0)	1 308 (25. 5) **	1 029 (23. 9)	1 062 (25. 3) **
never	2 669 (77. 0)	3 816 (74. 5)	3 269 (76. 1)	3 129 (74. 7)
diabetes/%	161 (4. 6)	274 (5. 3)	176 (4. 1)	254 (6. 1) ***
hypertension/%	1 209 (34. 9)	2 271 (44. 3) ***	1 523 (35. 4)	1 923 (45. 9) ***
FBG/(mmol/L)	5. 4±1. 0	5. 3±1. 0 **	5. 4±0. 9	5. 5±1. 1 *
SBP/mmHg	126±16	130±17 ***	127±16	130±17 ***
DBP/mmHg	84±10	86±11 ***	84±10	87±11 ***
TG/(mmol/L)	1. 8±1. 3	2. 0±1. 5 ***	1. 8±1. 4	2. 0±1. 5 ***
TC/(mmol/L)	5. 0±0. 9	5. 0±0. 9	5. 0±0. 9	5. 0±1. 0
HDL-C/(mmol/L)	1. 5±0. 4	1. 4±0. 4 ***	1. 5±0. 4	1. 4±0. 4 ***
LDL-C/(mmol/L)	2. 5±0. 8	2. 6±0. 8 ***	2. 6±0. 8	2. 6±0. 8 *
ALT/(U/L)	23. 0±13. 5	26. 3±16. 0 ***	24. 4±14. 7	25. 5±15. 5 ***

BMI. body mass index; SBP. systolic blood pressure; DBP. diastolic blood pressure; FBG. fasting blood glucose; TG. triglyceride; TC. total cholesterol; HDL-C. high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C. low-density lipoprotein cholesterol; ALT. alanine transaminase; 102 participants with waist circumference missing and 298 with work type missing; \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$  compared with nonobese.

在年龄上的差异并不一致, BMI 划分的两组人群平均年龄有差异 ( $P<0.001$ ), 但按腰围划分的两组平均年龄相近。

### 2.2 不同基线肥胖状态与新发 CVDs 的关联

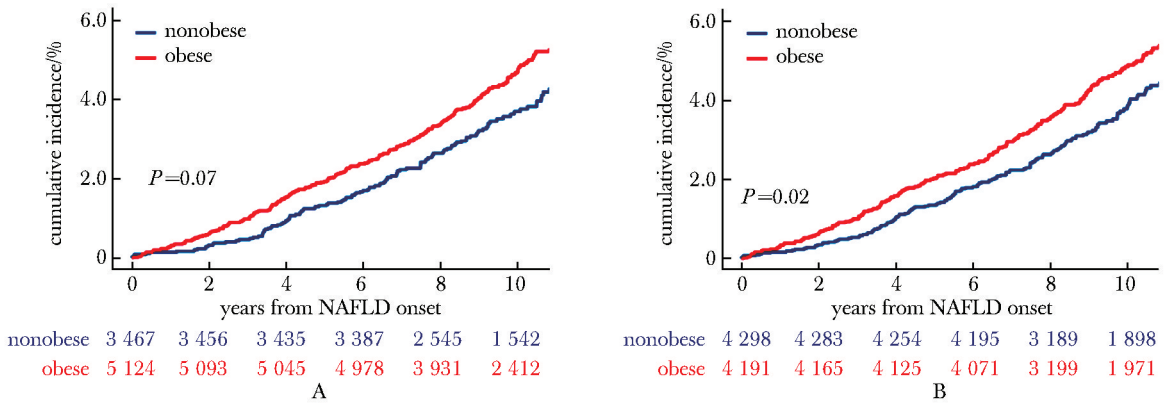
经过中位 9.41 年的随访, 8 591 例研究对象共发生了 349 例 CVDs 事件。按照 BMI 划分, 非肥胖组和肥胖组 CVDs 的 10 年累积发病率分别为 3.2% 和 4.1% (图 1); 基于腰围划分的非肥胖和肥胖组累积发病率与 BMI 划分相似, 分别为 3.3% 和 4.3%

( $P<0.05$ ) (图 1)。但经过多因素校正后, 无论是基于 BMI 还是腰围划分, 非肥胖组和肥胖组发生 CVDs 均无差别 (表 2)。

### 2.3 不同肥胖变化状态与新发 CVDs 的关联

平均间隔 2.04 年后, 分别有 7 082、6 861 例新发 NAFLD 男性患者进行了第 2 次 BMI、腰围测量, 中位随访 7.32 年后共发生了 255、244 例 CVDs 事件 (图 2, 表 3)。按 BMI 划分的持续非肥胖组、增重组、减重组与持续肥胖组的 8 年累积发病率分别为





A. body mass index of NAFLD onset; B. waist circumference at NAFLD onset

图1 新发 NAFLD 患者不同基线肥胖状态 CVDs 的累计发病率

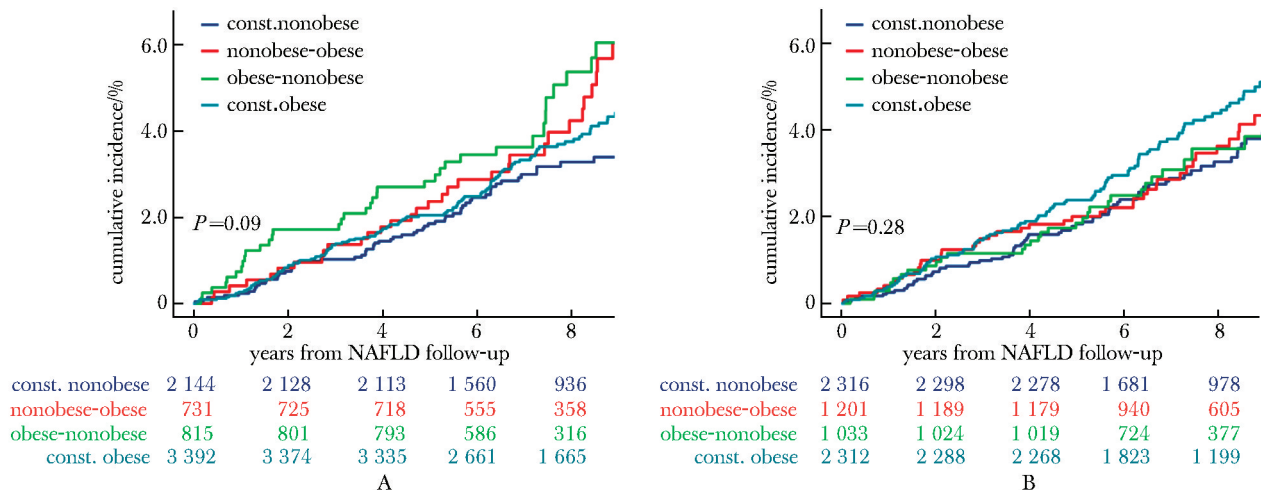
Fig 1 Cumulative incidence of CVDs in the incident NAFLD participants with different baseline obesity measures

表2 不同基线肥胖状态对新发 CVDs 影响的竞争风险模型

Table 2 Hazard ratios (95% confidence intervals) for cardiovascular diseases among NAFLD patients with different baseline obesity measures

NAFLD subgroups	events/total	incidence rate (/1 000 PYs)	HR(95% CI)		
			univariate model	multivariate model 1	multivariate model 2
baseline BMI (n=8 591)					
nonobese (<25 kg/m <sup>2</sup> )	123/3 467	3.81	1.00	1.00	1.00
obese (≥25 kg/m <sup>2</sup> )	226/5 124	4.90	1.14(0.90-1.44)	1.24(0.98-1.58)	1.13(0.88-1.45)
baseline WC (n=8 489)					
nonobese (<90 cm)	153/4 298	3.82	1.00	1.00	1.00
obese (≥90 cm)	193/4 191	4.91	1.20(0.95-1.51)	1.17(0.92-1.47)	1.13(0.89-1.44)

Multivariate model 1. adjusted for age, educational level, smoking, drinking, and physical activity; Multivariate model 2. further adjusted for fasting blood glucose, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein; All covariates measured at NAFLD diagnosed were used to analyze baseline subgroups; BMI. body mass index; WC. waist circumference; HR. hazard ratio; CI. confidence interval; PYs. person-year.



A. trajectory of body mass index during the follow-up; B. trajectory of waist circumference during the follow-up

图2 新发 NAFLD 患者不同肥胖变化轨迹新发 CVDs 的累计发病率

Fig 2 Cumulative incidence of CVDs in the incident NAFLD participants with different obesity trajectories

表 3 不同肥胖变化轨迹对新发 CVDs 影响的竞争风险模型

Table 3 Hazard ratios (95% confidence intervals) for cardiovascular diseases among NAFLD patients with different obesity trajectory

NAFLD subgroups	events/ total	incidence rate (/1 000 PYs)	HR(95% CI)			
			univariate model	multivariate model 1	multivariate model 2	multivariate model 3
BMI trajectory (n=7 082)						
constantly nonobese	64/2 144	4.10	1.00	1.00	1.00	1.00
nonobese-obese	34/731	6.27	1.52(1.01-2.31)	1.63(1.08-2.46)	1.57(1.03-2.38)	1.56(1.02-2.37)
obese-nonobese	36/815	6.23	1.53(1.01-2.30)	1.57(1.04-2.36)	1.52(1.00-2.30)	1.48(0.91-2.40)
constantly obese	121/3 392	4.77	1.15(0.85-1.55)	1.29(0.95-1.76)	1.21(0.88-1.65)	1.16(0.71-1.87)
WC trajectory (n=6 861)						
constantly nonobese	71/2 315	4.23	1.00	1.00	1.00	1.00
nonobese-obese	42/1 201	4.67	1.09(0.74-1.59)	1.08(0.74-1.59)	1.09(0.74-1.60)	1.06(0.72-1.56)
obese-nonobese	32/1 033	4.40	1.05(0.69-1.59)	0.96(0.63-1.47)	1.00(0.65-1.54)	0.81(0.50-1.34)
constantly obese	99/2 312	5.68	1.31(0.97-1.78)	1.33(0.98-1.81)	1.28(0.93-1.76)	1.00(0.62-1.59)

Multivariate model 1: adjusted for age, educational level, smoking, drinking, and physical activity; Multivariate model 2: further adjusted for fasting blood glucose, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglycerides, high-density lipoprotein, and the time interval between two follow-ups; Multivariate model 3: further adjusted for baseline BMI; All covariates measured at first follow-up were used to analyze transitional subgroups; BMI, body mass index; WC, waist circumference; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PYs, person-years.

2.8%、3.6%、4.2%和3.3%；按腰围划分的4组发病密度分别为2.8%、3.1%、2.9%和3.8%。

考虑了死亡竞争风险后,与持续非肥胖组相比,无论是在单因素,多因素模型1和2中均观察到增重组和减重组发生CVDs的风险增加,模型3的HR(95%CI)分别为1.57(1.03~2.38),1.52(1.00~2.30);但进一步校正基线BMI以后,减重组与持续非肥胖组之间没有差异(表3,多因素模型3)。以腰围持续非肥胖组为参照,其他3个组CVDs发病风险均无差异。

### 3 讨论

本研究探讨了中国华北成年男性新发NAFLD患者BMI、腰围及其变化与CVDs之间的关系。发现基于BMI定义的肥胖状态变化,新发NAFLD患者短期内从非肥胖转化为肥胖会显著增加未来CVDs发病风险,其效应独立于基线肥胖状态。

目前尚无明确的NAFLD药物治疗建议。由于肥胖是NAFLD进展中重要的影响因素,因此多个指南均将通过饮食和运动减轻体质量作为NAFLD的一线治疗方式<sup>[11]</sup>。上述手段均能降低胰岛素抵抗并改善心脏代谢危险因素,提示控制体质量可能会降低NAFLD患者CVDs的发生风险<sup>[4]</sup>。本研究发

现1~4年的短期增质量会导致CVDs发病风险升高,从相反的方面证实了控制体质量可能预防NAFLD患者CVDs的发生,这可能与脂肪囤积的危害有关。肝脏是葡萄糖和脂质代谢的重要调节器,同时也是促动脉粥样硬化分子的来源。NAFLD加速动脉粥样硬化形成可能起源于扩张的内脏脂肪组织,扩张和发炎的内脏脂肪组织释放大量能参与胰岛素抵抗和动脉粥样硬化形成的分子,包括游离脂肪酸、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和其他促炎细胞因子,从而导致CVDs发病风险增加<sup>[12]</sup>。值得注意的是,本研究中发现增重组、减重组的男性拥有相似且相对持续非肥胖组偏高的CVDs事件风险,这可能是由于除了肥胖的严重程度外,肥胖持续时间也会对冠状动脉疾病事件带来影响。另外,本研究中并未同时考虑BMI和腰围指标来综合界定人群的肥胖变化情况,比如BMI下降但腰围未改变的减重组带来的影响,也未考虑减重组在随访期间可能出现的体质量反复波动的情况,所以短期减重对心血管系统带来的风险如何还需要进一步探讨,仍需更多证据来进行检验。

本研究并未发现基线肥胖与CVDs风险相关,可能与随访时间有限有关。但据报道<sup>[13]</sup>,瘦NAFLD患者与肥胖NAFLD患者拥有相似的胰岛素

抵抗和血脂异常等代谢特征,可以部分解释本研究观察到的阴性结果。另外,本研究发现中心性肥胖(即男性腰围 $\geq 90$  cm)与CVDs风险增高相关,但考虑死亡竞争风险后差异无统计学意义,提示中心性肥胖对死亡的影响可能更大,这与之前的报道一致<sup>[14]</sup>。

本研究也有一定局限性。首先,本研究使用腹部超声来诊断脂肪肝,当肝细胞脂肪含量 $< 20\%$ 时可能导致NAFLD错误分类<sup>[15]</sup>,这会导致肥胖与

CVDs的关联被低估;第二,本研究只评估了短期体重变化,且随访期较短,结果有必要在后续研究中进行验证。

综上所述,本研究发现短期由BMI非肥胖状态增至肥胖状态基于会增加男性新发NAFLD患者未来CVDs的发病风险。提示应该对早期NAFLD男性患者提供科学控制体质量的干预计划,为制定合理的健康管理措施提供证据。

## 参考文献:

- [1] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2018, 67: 328-357.
- [2] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2018, 15:11-20.
- [3] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64:73-84.
- [4] Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? [J]. *Diabetologia*, 2008, 51:1947-1953.
- [5] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *New Engl J Med*, 2010, 363:1341-1350.
- [6] Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160:912-918.
- [7] Wang F, Wu S, Song Y, *et al.* Waist circumference, body mass index and waist to hip ratio for prediction of the metabolic syndrome in Chinese [J]. *Nutr Metab Cardiovasc*, 2009, 19:542-547.
- [8] World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio report of a WHO expert consultation [EB/OL]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>, (2008-12-31)
- [9] WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies [J]. *Lancet*, 2004, 363:157-163.
- [10] Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk [J]. *J Am Stat Assoc*, 1999, 94:496-509.
- [11] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, *et al.* Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24:908-922.
- [12] Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review [J]. *J Hepatol*, 2008, 49:600-607.
- [13] Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38:975-981.
- [14] Pang Q. Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21:1650-1651.
- [15] Dasarathy S, Dasarathy J, Khyami A, *et al.* Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study [J]. *J Hepatol*, 2009, 51:1061-1067.