

«Парадокс ожирения» и степень его доказанности

С.В. Миклишанская, Н.А. Мазур, Л.В. Соломасова, В.В. Чигинева

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье дана критическая оценка так называемого «парадокса ожирения». Освещены методические ошибки, которые встречаются при организации исследований, изучавших «парадокс ожирения», и формировании групп сравнения. Также приводятся примеры исчезновения «парадокса ожирения» при учете дополнительных факторов риска. Организация проспективных исследований или более тщательный учет всех известных на сегодняшний день факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) позволит существенно улучшить результаты изучения влияния избыточной массы тела и ожирения на смертность больных с ССЗ. Таким образом, несмотря на биологические возможности существования положительного влияния жировой ткани при ССЗ, наличие большого количества ошибок, выявленных при анализе работ, исследующих «парадокс ожирения», требует пересмотреть вопрос о существовании данного феномена, следует учитывать возможность того, что «парадокс ожирения» может быть следствием неправильного дизайна исследований для изучения данного явления.

Ключевые слова: «парадокс ожирения», индекс массы тела, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, группы сравнения, курение.

Для цитирования: Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Соломасова Л.В., Чигинева В.В. «Парадокс ожирения» и степень его доказанности. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (4): 84–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000421

The "obesity paradox" and its degree of proof

S.V. Miklisanskaya, N.A. Mazur, L.V. Solomasova, V.V. Chigineva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The article gives a critical assessment of the so-called "obesity paradox". Methodological errors that occur in the organization of studies that studied the "obesity paradox" and the formation of comparison groups are highlighted. There are also examples of the disappearance of the "obesity paradox" when taking into account additional risk factors. The organization of prospective studies or more careful consideration of all currently known risk factors for cardiovascular diseases (CVD) will significantly improve the results of the study of the effect of overweight and obesity on mortality in patients with CVD. Thus, despite the biological possibility of the existence of a positive effect of adipose tissue in CVD, the presence of a large number of errors identified in the analysis of the work of researchers "obesity paradox" require to reconsider the existence of this phenomenon, it should be taken into account the possibility that the "obesity paradox" may be a consequence of improper design studies to investigate this phenomenon.

Key words: "obesity paradox", body mass index, risk factors, cardiovascular diseases, comparison groups, smoking.

For citation: Miklisanskaya S.V., Mazur N.A., Solomasova L.V., Chigineva V.V. The "obesity paradox" and its degree of proof. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (4): 84–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000421

АГ – артериальная гипертония

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ЛЖ – левый желудочек

СД – сахарный диабет 2-го типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Ожирение является основным независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1, 2].

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения определяет ожирение как увеличение жировой ткани, которое наносит вред здоровью, и далее предлагает индекс массы тела (ИМТ) как примерный ориентир для оценки нормальной и избыточной массы тела, а также ожирения, однако лица с одинаковым ИМТ могут иметь разную степень содержания именно жировой ткани. В связи с этим идеальное определение ожирения должно включать определение процента жировой ткани. Универсальные показатели для определения увеличенного содержания жировой ткани для определения ожирения – >35% (30%) у женщин и >25% у мужчин. Есть также специфические для расы, возраста и пола нормы, которые указываются в научных публикациях.

Несмотря на то что ИМТ широко используется, прост в применении, недорог, этот метод имеет свои ограничения. Пользу ИМТ в определении ожирения критикуют в связи с его невозможностью разделять жировую ткань, мышцы и массу скелета, что делает его неточным методом определения избыточного содержания жировой ткани на индивидуальном уровне. Учитывая то, что ИМТ не позволяет различать массу жира, мышц и скелета, лица с одинаковым ИМТ могут иметь разный состав тела и, что более важно, метаболические показатели. С другой стороны, известно, что нормальные показатели ИМТ сочетаются с избыточным накоплением жировой ткани и увеличением сердечно-сосудистого риска. У этих лиц определяется «ожирение с нормальным ИМТ» (нормальной массой тела). В данную группу включаются лица с повышенным содержанием жировой ткани или с увеличенной окружностью талии, но нормальным ИМТ, у которых повышен риск развития метаболических нарушений, ИБС, смерти. Основываясь на определении

общего ожирения с помощью ИМТ, ожидается, что более точные способы оценки ожирения будут лучше предсказывать риск смерти [3].

Тем не менее на популяционном уровне ИМТ продолжает использоваться для прогнозирования неблагоприятных исходов. В частности, в исследовании F. Ortega и соавт. показано, что ИМТ является более точным методом оценки риска сердечно-сосудистой смерти, чем другие индексы оценки ожирения (процент жировой ткани, индексы жировой и нежировой массы). В данном исследовании приняли участие 60 335 лиц без ИБС и онкологии, которые были тщательно обследованы, включая физикальное обследование (с оценкой ИМТ, процента содержания жировой ткани, окружности талии и др.), биохимическое исследование крови, тредмил-тест для выявления максимально переносимой на данный момент физической нагрузки, оценены семейный анамнез и наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), а также все участники заполняли специально разработанную анкету по оценке образа жизни. Наблюдение за участниками осуществлялось в течение 15,2 года, при этом лица, умершие в течение 1 года наблюдения, исключены из исследования. Учитывая полученные в этом исследовании данные, ИМТ продолжает быть «золотым стандартом» в оценке общей массы тела, так как он позволяет комплексно изучить влияние жировой и нежировой массы на развитие сердечно-сосудистой патологии [4]. Но в последнее время показано, что при многих ССЗ наблюдается лучший прогноз у лиц с избыточной массой тела или ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела, и данную закономерность назвали «парадоксом ожирения». Однако это в большей мере относится к избыточной массе тела и ожирению 1-й степени и менее характерно для ожирения 2-й степени и выше [3]. «Парадокс ожирения» описан при многих ССЗ и даже при некоторых других формах патологии, например, терминальной почечной недостаточности, у больных с вирусом иммунодефицита и при различных легочных заболеваниях [5].

Термин «парадокс ожирения» впервые появился в биомедицинской литературе в 2002 г. в названии статьи L. Gruberg и соавт. [6]. Изначально L. Gruberg и соавт. предполагали, что среди пациентов с ИБС лица с избыточной массой и ожирением будут иметь худшие результаты после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по сравнению с больными с ИБС с нормальной массой тела. Исследователи были удивлены полученными результатами, так как пациенты с нормальным ИМТ имели неожиданно («вопреки предположению») наибольший риск повторной госпитализации в связи с осложнениями, а также повышенный риск сердечно-сосудистой смерти, который сохранялся в течение 1 года. Осложнения после вмешательства были «на удивление выше» у больных с нормальным ИМТ в сравнении с лицами с избыточной массой тела или ожирением.

Первоначально в большинстве исследований, демонстрировавших «парадокс ожирения», для диагностики ожирения и избыточной массы тела использовался только ИМТ, в

связи с чем в существовании «парадокса ожирения» сомневались, исходя из имеющихся ограничений в определении прогностического значения ИМТ, о которых мы упоминали выше.

Однако впоследствии в ряде исследований показано, что помимо ИМТ и величины процента жировой ткани окружность талии также демонстрирует наличие «парадокса ожирения», особенно у лиц с ССЗ [5]. В настоящее время «парадокс ожирения» зарегистрирован практически при всех основных ССЗ, сахарном диабете 2-го типа (СД 2), у пациентов с почечной патологией и после реваскуляризации коронарного русла, протезирования аортального клапана. Однако подавляющее большинство исследований являются ретроспективными. При этом группы сравнения формировались исходя из величины ИМТ, хотя в более поздних публикациях учитывались также процент жировой ткани и окружность талии. Мы хотим особо подчеркнуть, что при формировании групп, как правило, не проводился учет других ФР и тем более не проводилось разделение больных на группы с учетом сердечно-сосудистого риска с последующим сопоставлением одинаковых по степени риска групп больных с нормальным или повышенным ИМТ, как это принято согласно недавно сформулированным принципам «точной медицины» [7]. Такой подход, как показали последующие работы, приводит к множественным ошибкам и неправильным выводам, а включение в анализ ранее неучтенных факторов, таких как курение, уровень физической активности и другие, существенно меняет результаты исследований.

Далее на примерах некоторых заболеваний будут представлены проблемы качества организации исследований или анализа полученных в них данных.

АГ. Пациенты с ожирением имеют более высокую распространенность АГ по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Кроме того, ожирение само по себе способствует увеличению массы миокарда, независимо от уровня артериального давления. Однако несколько исследований демонстрирует наличие «парадокса ожирения» у больных АГ. S. Uretsky и соавт. [8] провели самое большое из таких исследований, в ходе которого оценили влияние ожирения на исходы у 22 576 пациентов с АГ и ИБС, принимавших медикаментозную терапию. Несмотря на ухудшение контроля артериального давления в течение последующих 2 лет, у лиц с ожирением общая смертность была на 30% ниже при избыточной массе тела и ожирении по сравнению с лицами, у которых нормальная масса тела. Другие исследования показали те же результаты либо продемонстрировали U-образную взаимосвязь между ИМТ и риском смерти от всех причин, сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертью, поскольку увеличение риска смерти отмечалось как при низком, так и высоком ИМТ (ожирение 3–2-й степени) [9]. Таким образом, на основании такого упрощенного анализа полученных данных авторы приходят к выводу, что избыточная масса тела и умеренное ожирение у больных АГ, по-видимому, оказывают положительное влияние на прогноз по сравнению с лицами без ожирения [5].

ИБС. Ожирение часто сочетается с другими ФР развития ИБС (АГ, СД 2, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, курение, гиподинамия и т.д.), что увеличи-

Сведения об авторах:

Мазур Николай Алексеевич – д.м.н., проф., почетный зав. каф. кардиологии. ORCID: 0000-0003-0984-1562

Соломасова Лилия Владимировна – ст. лаборант каф. кардиологии. ORCID: 0000-0001-8362-6946

Чигинева Виктория Васильевна – д.м.н., доц. каф. кардиологии. ORCID: 0000-0002-9471-851X

Контактная информация:

Миклишанская Софья Владимировна – к.м.н., ассистент каф. кардиологии. Тел.: +7(910)412-03-01; e-mail: kvant83@list.ru; ORCID: 0000-0002-1009-099X

вает заболеваемость ИБС, хотя некоторые исследования показывают, что риск развития ИБС не повышен у лиц с «метаболически здоровым» ожирением [10–13]. Тем не менее, как и при АГ, многие исследования с использованием разных критериев диагностики ожирения, включая ИМТ [14–23], процент жировой ткани [15–17], а некоторые – даже и величины окружности талии [16], выявляли «парадокс ожирения» у лиц с ИБС. А. Romero-Corral и соавт. [14] выполнили метаанализ 40 когортных исследований, включавших более чем 250 тыс. пациентов с ИБС, и показали, что больные с ИБС и избыточной массой тела и ожирением имеют более низкий риск общей и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с больными с ИБС с пониженной или нормальной массой тела. Однако у больных с ожирением 2-й степени (ИМТ – от 35 до 40 кг/м²) эти авторы выявили повышенный риск сердечно-сосудистой смерти без увеличения общей смертности. Недавно некоторые исследования показали увеличение риска смерти у больных с ИБС с «ожирением при нормальной массе тела или центральным ожирением при нормальной массе тела», у которых были повышены референсные значения процента жировой ткани или величины окружности талии при сравнении с теми, у которых ИМТ находился в пределах нормы [13, 18, 19]. Однако некоторые исследователи считают эти выводы оправданными только у лиц с низкой толерантностью к физическим нагрузкам [16]. В ряде исследований также отмечена взаимосвязь между меньшей степенью ожирения и худшим прогнозом [17], что может представлять собой как «парадокс худых», так и «парадокс ожирения» [15, 20, 21]. В других исследованиях продемонстрировано, что низкие показатели содержания жировой ткани (<25% у мужчин и <35% у женщин) и низкий ИМТ [15, 22] как в сочетании, так и в отдельности являются независимыми предикторами худших исходов. В частности, в исследовании с участием 581 пациента с ИБС показано, что только люди с низким ИМТ (<25 кг/м²) и низким процентом жировой ткани имели высокий уровень смертности по сравнению с другими группами [15]. Совсем недавно отмечено, что низкий процент жировой ткани и низкая нежировая масса связаны с худшей выживаемостью, в то время как пациенты с высокой мышечной массой и высоким процентом жировой ткани имели лучшие показатели выживаемости. Промежуточные показатели выживаемости наблюдались и в других группах [17]. «Парадокс избыточной массы тела» также продемонстрирован в группе больных с ИБС в сравнении с худыми лицами с ИБС [20, 21]. Кроме того, у больных с ИБС выявляют «парадокс ожирения» не только исходя из ИМТ, но и по проценту жировой ткани и величине окружности талии, при этом наилучший прогноз отмечается у пациентов с ИБС и избыточной массой тела в отличие от больных с ожирением [23]. Однако большинство исследований «парадокса ожирения» при ИБС, как и при других видах ССЗ, представляет собой ретроспективный анализ или метаанализ, в котором разделение на группы происходит только на основании ИМТ или других показателей, например процента жировой или мышечной ткани, а также на основании величины окружности талии [16–19, 21]. При этом в существенно меньшем количестве проспективных наблюдений, в которых также наблюдался «парадокс ожирения», не учтены другие ФР, которые могли повлиять на результаты наблюдения при разделении на группы [15, 20]. В частности, в обзоре С. Lavie и соавт., посвященном «парадоксу ожирения», указывается, что формирование групп сравнения не только на основании массы тела, но и с учетом уровня физической активности существенно нивелирует наличие «парадокса ожирения» [21].

Сердечная недостаточность. Поскольку ожирение является причиной значимых нарушений структуры и функции левого желудочка (ЛЖ) [9, 24], увеличение риска развития ХСН при ожирении неудивительно. В исследовании S. Kechahia и соавт. [25] изучен 5881 участник Фрамингемского исследования и продемонстрировано 5% увеличение распространенности ХСН у мужчин и 7% увеличение у женщин на каждое повышение ИМТ на 1 кг/м². Однако в исследовании, которое включало 550 лиц без СД, повышение ИМТ не связано с увеличением риска ХСН, в то время как наличие других метаболических нарушений повышало риск развития ХСН в 2,5 раза [26]. В этом исследовании в ходе 6-летнего наблюдения выявлено, что пациенты с нормальной массой тела и метаболическим синдромом имели больший риск развития ХСН, чем метаболически здоровые лица с ожирением. Хотя исследование из Норвегии показало, что метаболически здоровые лица с ожирением имеют повышенный риск развития ХСН [11]. М. Alpert и соавт. [27] также продемонстрировали очень тесную связь между тяжелым ожирением (ИМТ>40 кг/м²) и развитием ХСН. В метаанализе наблюдательных исследований у больных с ХСН, включавшем 28 209 человек, А. Oreopoulos и соавт. [28] показали, что в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ больные с ХСН с избыточной массой тела или ожирением имели более низкие показатели сердечно-сосудистой (19 и 40% соответственно) и общей смертности (16 и 33% соответственно) при наблюдении в течение в среднем 2,7 года. «Парадокс ожирения» при ХСН обнаружили также при учете только ИМТ, процента жировой ткани и окружности талии [5, 24, 29–31]. В ретроспективном исследовании С. Lavie и соавт. [32], включавшем 209 пациентов с систолической сердечной недостаточностью, продемонстрировано наличие «парадокса ожирения» при учете только ИМТ и процента жировой ткани. Фактически на каждый 1% увеличения жировой ткани происходило уменьшение сердечно-сосудистых событий на 13%. В небольшом проспективном и более крупном ретроспективном исследованиях А. Clark и соавт. показали, что увеличение ИМТ и окружности талии также связано с лучшим выживанием больных с сердечной недостаточностью, при этом лучшая выживаемость наблюдалась у лиц с высокими значениями ИМТ и окружности талии [32].

Фибрилляция предсердий (ФП). Распространенность ФП, как и ожирения, растет, и ожидается увеличение их в 2,5 раза в течение последующих 30 лет [9]. Увеличение ФП может быть частично связано с эпидемией ожирения, его неблагоприятными гемодинамическими эффектами и воздействием на структуру и функцию ЛЖ и левого предсердия [9, 33]. В метаанализе 16 исследований, включивших 120 тыс. пациентов, N. Wanhata и соавт. [34] продемонстрировали, что больные с ожирением имеют повышенный на 50% риск развития ФП. Однако, как и у больных АГ, ИБС и ХСН, лица с ФП при учете только избыточной массы тела или ожирения имеют значительно лучший прогноз, чем больные с ФП и ИМТ в пределах нормы [5].

СД. Ожирение тесно связано с риском развития СД 2. Риск его развития увеличивается на 20% при увеличении ИМТ на каждый 1 кг/м². При этом риск развития диабета не повышен при ИМТ<27,2 кг/м², однако он резко возрастает до 100% при ИМТ 27,2–29,4 кг/м², а при ожирении (ИМТ>29,4 кг/м²) риск развития диабета составляет 300% [35]. Вместе с тем Y. Kwon и соавт. выполнили метаанализ результатов 16 исследований с целью вычислить связь только между ИМТ и риском общей и сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 и пришли к заключению, что у больных СД 2 также существует «парадокс ожирения» относительно общей и сердечно-сосудистой смертности [36].

Больные после реваскуляризации КА. Среди больных с избыточной массой тела или ожирением потребность в ЧКВ или аортокоронарном шунтировании (АКШ) может достигать 70%. В ходе анализа 26 исследований у больных с ЧКВ установлено, что у лиц с недостаточной массой тела имелись самые высокие показатели общей и сердечно-сосудистой смертности и инфаркта миокарда. При длительном наблюдении показано, что риск общей и сердечно-сосудистой смертности снижался у лиц с ожирением и нормальной массой тела.

Наблюдение в течение 10 лет за лицами, перенесшими АКШ ($n=9862$), выявило, что ожирение не было связано с повышенной заболеваемостью или смертностью, однако у пациентов с ИМТ, равным 40 кг/м^2 и более, была большая частота повторных госпитализаций. Проведенный в 2014 г. анализ результатов 12 исследований у 60 тыс. больных после АКШ обнаружил худшие показатели выживаемости у лиц с недостаточной массой тела, смертность которых была в 2,7 раза выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ, а у лиц с ожирением риск сердечно-сосудистой смерти был в 4 раза выше [3].

Больные после транскатетерной имплантации аортального клапана. В опубликованном метаанализе показано наличие «парадокса ожирения» даже после операции транскатетерной имплантации аортального клапана. Больные с ожирением и избыточной массой тела при факторном анализе имели значительно лучшие показатели 30-дневной и долгосрочной выживаемости по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ [37].

Механизмы, лежащие в основе «парадокса ожирения» при ССЗ, не очень ясны, потенциальные биологические преимущества избыточных жировых запасов в периоды болезни хорошо известны [38, 39]. Тем не менее исследования «парадокса ожирения» страдают от ряда методических ошибок:

1. Большинство исследований представляет собой ретроспективный анализ, результаты имеют низкое доказательное значение.
2. Сравнение групп при ретроспективном анализе проводилось без учета других ФР, а также степени сердечно-сосудистого риска в целом, а лишь на основании ИМТ (в пределах нормы, избыточная масса тела, ожирение) у лиц с одним и тем же заболеванием.
3. Потеря массы тела, связанная с прогрессированием заболевания (например, кахексия при ХСН), также может приводить к искажению результатов анализа при распределении на группы на основании лишь массы и состава тела. Тяжелые больные со сниженной из-за болезни массой тела автоматически попадают в группу худых.
4. У лиц с ожирением ССЗ развиваются в более молодом возрасте по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, при этом возраст не всегда учитывается при сопоставлении групп больных, что также может приводить к ошибкам.
5. Среди лиц с ожирением менее распространена такая вредная привычка, как курение, за счет чего больные с ожирением могут иметь лучший прогноз по сравнению с курящими больными с нормальной массой тела.
6. У лиц с ожирением параметры липидного и углеводного обмена могут быть как в пределах нормы, что называется «метаболически здоровым ожирением», так и существенно выходить за пределы референтных значений («метаболически нездоровое ожирение»). Точно такие же отклонения параметров метаболического профиля могут наблюдаться у лиц с нормальной массой тела. При

этом метаболические нарушения существенно ухудшают прогноз у лиц с ССЗ, таким образом, их наличие также необходимо учитывать при разделении на группы сравнения.

7. Более низкий уровень предсердного натрийуретического пептида у лиц с ожирением и ХСН свидетельствует, что у лиц с ожирением имеет место сердечная недостаточность более легкой степени, чем у лиц с нормальной массой тела.
8. Сниженная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у лиц с ожирением и ХСН может способствовать улучшению прогноза у таких больных.
9. Более высокое артериальное давление у лиц с ожирением требует применения больших доз препаратов, что может, в свою очередь, улучшать прогноз.
10. Различная этиология заболеваний, приведших к развитию ХСН (постинфарктный кардиосклероз, АГ) может обуславливать лучший прогноз. Например, прогноз при систолической форме ХСН, как правило, связанной с ИБС, менее благоприятный, чем при диастолической, чаще развивающейся вследствие АГ.
11. Увеличение мышечной массы и мышечной силы у лиц, формально попавших в группу ожирения на основании повышенного ИМТ, имеет благоприятное влияние на прогноз.
12. Неутраченное влияние физической активности за счет регулярного выполнения аэробных нагрузок (так называемый феномен *fat but fit*, что в переводе означает «толстый, но тренированный») может обуславливать лучший прогноз.
13. Только в нескольких исследованиях есть данные о таких факторах, как злоупотребление алкоголем или наркотиками, которые также могут оказывать влияние на прогноз.
14. Наличие других, неизвестных в настоящее время ФР, которые также могут влиять на результаты исследований [5, 40].

Перечисленные ошибки обычно встречаются, когда исследуют группу лиц, у которых уже развилась болезнь. Таким образом, на сегодняшний день наиболее остро стоит вопрос, является ли «парадокс ожирения» результатом фактической защиты, обеспечиваемой за счет избыточных жировых запасов, или организационной и статистической погрешностями, которые приводят к искажению результатов и имеют важные клинические последствия [38].

Некоторые исследователи обращают внимание на тот факт, что ССЗ диагностируются у лиц с ожирением намного раньше, чем у лиц с нормальной массой тела, что, в свою очередь, объясняет более благоприятный прогноз у лиц с ожирением и может приводить к выявлению «парадокса ожирения» у этих больных.

Более того, в исследованиях показано, что при исключении курильщиков и лиц с сопутствующей патологией риск развития ССЗ растет линейно пропорционально увеличению массы тела или J-образно, как показано в ранее проведенных исследованиях [41, 42]. Взаимосвязь курения с «парадоксом ожирения» является результатом широкой распространенности курения, его смертельной опасности и его обратной связи с ожирением. Лица с избыточной массой тела и ожирением менее склонны к курению, чем лица с нормальной массой тела; отрицательные взаимоотношения между этими факторами становятся сильнее, когда для анализа отбираются лица с уже развившимися ССЗ, при которых курение и ожирение являются ФР [38].

Более сильная отрицательная корреляционная связь между курением и ожирением у больных с ССЗ, в свою очередь, повышает вероятность недооценки риска смерти, связанного с ожирением или их сочетанием [38].

Некоторые авторы полагают, что помимо курения существуют и другие, неизвестные нам на сегодняшний день ФР, которые повышают относительную смертность больных с ССЗ среди лиц без ожирения [43–48]. Кроме того, к ошибочным выводам может приводить обратная причинно-следственная связь, которая относится к случаям, в которых масса тела является следствием, а не причиной болезни. Низкая масса тела часто является результатом заболеваний, которые могут приводить к потере аппетита или усиливать метаболизм, что и приводит к более высокой смертности [49–50]. Закономерная потеря массы тела у лиц, страдающих от тяжелых заболеваний, являющихся причиной их смерти, приводит к тому, что такие больные автоматически попадают в группу лиц с нормальным показателем ИМТ, а это может исказить объективную оценку риска смерти от ожирения [38].

Для уменьшения воздействия обратной причинно-следственной связи на взаимоотношения между ожирением и смертностью приходилось удалять большие группы лиц из анализа. Исключенными могли быть лица, которые похудели, лица с разными заболеваниями и лица, которые умирали в течение первых нескольких лет. Эти исключения позволили устранить до 80% смертей [51]. Когда такие больные учитывались при анализе взаимоотношений между ожирением и смертностью и составляли среди умерших почти 80%, безусловно, получались ошибочные данные.

Исследователи А. Stokes и соавт. [38] решили оценить взаимосвязь между массой тела и смертностью у лиц с ССЗ, которые были бы устойчивы к смещениям, связанным с обратной причинно-следственной связью и курением. В исследовании сравнили больных с ССЗ одного возраста с нормальной и избыточной массой тела, ожирением. Авторы показали, что эти смещения усиливаются в популяции с ССЗ, при которых как распространенность заболевания выше, так и отрицательная корреляция между ИМТ и курением сильнее, чем в общей популяции. Результаты показывают, что одновременное исключение курения и обратной причинно-следственной связи ведет к поразительному исчезновению «парадокса ожирения». Наличие избыточной массы тела или ожирения было связано с незначительным 11% снижением относительной смертности по сравнению с лицами с нормальной массой тела в обычной модели, которая использовала показатель ИМТ при оценке массы тела. Однако, когда в исследование были включены лишь те лица, кто никогда не курил, а затем они разделены на 2 группы: лица, в течение всей жизни имеющие нормальную массу тела, и лица с избыточной массой тела/ожирением, – результаты работы показали, что наличие избыточной массы тела/ожирения связано со статистически значимым увеличением смертности на 51%. Эти два смещения имели примерно одинаковое значение в объяснении «парадокса ожирения». Исследователи интерпретируют эти данные как доказательство, что «парадокс ожирения» является результатом обратной причинно-следственной связи и неучтенного влияния фактора курения, а не реальным биологическим явлением, как доказывали предыдущие исследования [38].

Другое вероятное объяснение широко распространенных данных о «парадоксе ожирения» состоит в том, что контрольная группа с нормальным ИМТ часто представлена лицами с низким риском сердечно-сосудистой и общей

смерти и стабильной массой тела, а также лицами с высоким риском, которые похудели [52]. Кроме того, в исследовании А. Stokes и соавт. [38] показано, что среди больных с ССЗ большинство лиц с нормальной массой тела на момент опроса ранее имели избыточную массу тела или ожирение. Эти лица имеют более высокий риск смерти, чем те, кто имел неизменно нормальную массу тела на протяжении всей жизни. По-видимому, это связано с тем, что снижение массы тела у этих лиц является результатом болезни. Сама болезнь не меняет значение других ФР, которые предсказывают смерть от ССЗ, таких как АГ или высокий уровень глюкозы в плазме крови натощак. У таких больных часто наблюдается потеря массы тела и возникает ассоциация с ошибочным смещением при анализе смертности и ее связи с ожирением.

Проводились также исследования по оценке роли аэробных физических нагрузок (бег, езда на велосипеде, фитнес, ходьба с повышением частоты сердечных сокращений на 20% и более при нагрузках) в появлении «парадокса ожирения» среди лиц с ССЗ. Р. McAuley и соавт. проанализировали пять исследований, включавших лиц с установленной или предполагаемой ИБС [53]. Они находили, что во всех случаях «парадокс ожирения» сохраняется среди пациентов с низкой физической активностью, тогда как среди пациентов с высоким уровнем физической активности «парадокс ожирения» исчезает в трех исследованиях и остается в двух исследованиях из пяти. Курение является одним из ключевых ФР ухудшения физической активности [54]. В этом смысле включение в изучение «парадокса ожирения» таких ФР, как курение и низкий уровень физической активности, взаимно усиливая друг друга, приводят к существенным изменениям результатов анализа влияния ожирения на смертность.

Существует все больше доказательств того, что не все страдающие ожирением имеют повышенный риск метаболических нарушений и ССЗ, что названо «метаболически здоровым ожирением». Примерно 25% или более лиц с ожирением, хотя не обязательно с крайне тяжелым ожирением (ИМТ \geq 40 кг/м²), оказались «метаболически здоровы». У них не выявлено инсулинорезистентности, и они имели нормальный липидный профиль и благоприятный риск ССЗ. В противоположность этому практически у 23% взрослого населения с нормальной массой тела выявлялись такие метаболические нарушения, которые сопоставимы с нарушениями углеводного и липидного обмена у лиц с ожирением, в частности, у них наблюдались инсулинорезистентность, дислипидемия, включая высокие уровни триглицеридов и низкие уровни липопротеидов высокой плотности. Как правило, эти лица имеют более низкую физическую активность и более высокие показатели висцерального ожирения [55].

«Парадокс ожирения» в основном наблюдается у пожилых лиц. Следовательно, защитный эффект хорошего питания у лиц пожилого возраста с избыточной массой тела и ожирением и отрицательный эффект недоедания среди лиц, не страдающих избыточной массой тела, вероятно способствуют этому парадоксу. Кроме того, возможно, что лица с избыточной массой тела и ожирением с тяжелыми заболеваниями просто не доживают до пожилого возраста, а лица повышенного питания, которых сравнивают с больными с нормальной массой тела, имеют более легкие и доброкачественные формы заболевания, что также может обуславливать «парадокс ожирения».

В связи с тем, что много ФР тесно взаимосвязаны между собой, ошибки могут часто встречаться в наблюдательных исследованиях. Парадокс возникает, когда результаты про-

тиворечат ожиданиям. Такой результат более вероятен, когда ФР отрицательно коррелируют и когда одна из переменных упущена или плохо измерена. Будущим исследованиям «парадокса ожирения» для достижения объективной оценки его наличия следует учитывать отрицательную корреляцию между курением и ожирением и формировать группы сравнения с учетом факта курения (и ряда других факторов, упомянутых выше).

Те исследования, которые проведены по оценке «парадокса ожирения», страдают рядом методологических ошибок. В первую очередь простое разделение на группы сравнения больных на основании ИМТ или других показателей состава тела не учитывает наличие других ФР, которые могут существенно повлиять на результаты ретроспективного исследования. Более того, не проводится разделение больных на группы согласно степени сердечно-сосудистого риска, что существенным образом искажает результаты ретроспективного анализа. Организация про-

спективных исследований или более тщательный учет всех известных на сегодняшний день ФР ССЗ позволит существенно улучшить результаты изучения влияния избыточной массы тела и ожирения на смертность больных с ССЗ.

Заключение

Несмотря на биологические возможности существования положительного влияния жировой ткани при ССЗ [56–64], наличие большого количества ошибок, выявленных при анализе работ, исследующих «парадокс ожирения», требует пересмотра вопроса о существовании данного феномена. Следует учитывать возможность того, что «парадокс ожирения» может быть следствием неправильного дизайна исследований при изучении данного феномена [40].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis—the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58:537-47. doi: 10.1016/j.pcad.2016.01.008
- Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58:393-400. doi: 10.1016/j.pcad.2015.12.003
- Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61:142-50. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.003
- Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body mass index, the most widely used but also widely criticized index Would a criterion standard measure of total body fat be a better predictor of cardiovascular disease mortality? *Mayo Clin Proc*. 2016;91(4):443-55. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.008
- Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1345-54. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.022
- Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *JACC*. 2002;39:578-84. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01802-2
- Academic Research Organization Consortium for Continuing Evaluation of Scientific Studies – Cardiovascular (ACCESS CV) Sharing Data from Cardiovascular Clinical Trials – A Proposal. *N Engl J Med*. 2016;375(5):407-9. doi: 10.1056/NEJMp1605260
- Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med*. 2007;120:863-70. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.05.011
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1925-32. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.068
- Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*. 2013;34:389-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs174
- Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, et al. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: a prospective population based study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1071-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.035
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Disparate effects of metabolically healthy obesity in coronary heart disease and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1079-81. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.080
- Oliveros E, Somers VK, Sochor O, et al. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:426-33. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.003
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368:666-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9
- Lavie CJ, De Schutter A, Patel D, et al. Body composition and coronary heart disease mortality: an obesity or a lean paradox? *Mayo Clin Proc*. 2011;86:857-64. doi: 10.4065/mcp.2011.0092
- McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:443-51. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.01.013
- Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA, et al. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the “obesity paradox”. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1374-80. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.037
- Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1877-86. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.058
- 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 Am Coll Cardiol*. 2013;61:553-60. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.035
- Azimi A, Charlot MG, Torp-Pedersen C, et al. Moderate overweight is beneficial and severe obesity detrimental for patients with documented atherosclerotic heart disease. *Heart*. 2013;99:655-60. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303066
- Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV. Is there an obesity, overweight or lean paradox in coronary heart disease? Getting to the ‘fat’ of the matter. *Heart*. 2013;99:596-8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303487
- Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, et al. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med*. 2009;122:1106-14. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.006
- De Schutter A, Lavie CJ, Milani RV. The impact of obesity on risk factors and prevalence of coronary heart disease: the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:401-8. doi: 10.1016/j.pcad.2013.08.003
- Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, et al. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*. 2013;1:93-102. doi: 10.1016/j.jchf.2013.01.006
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305-13. doi: 10.1056/NEJMoa020245
- Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, et al. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1343-50. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.047

27. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, et al. Cardiac morphology and left ventricular function in morbidly obese patients with and without congestive heart failure and effect of weight loss. *Am J Cardiol.* 1997;80:736-40. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00505-5
28. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;156:13-22. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.014
29. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol.* 2003;91:891-4. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00031-6
30. Clark AL, Chyu J, Horwich TB. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2012;110:77-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.02.050
31. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:409-14. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.004
32. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(4):393-400. doi: 10.1016/j.pcad.2015.12.003
33. Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, et al. Association of left ventricular geometry with left atrial enlargement in patients with preserved ejection fraction. *Congest Heart Fail.* 2012;18:4-8. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00264.x
34. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155:310-5. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.004
35. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med.* 2017;5(7):161. doi: 10.21037/atm.2017.03.107
36. Kwon Y, Kim HJ, Park S, et al. Body Mass Index-Related Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Heterogeneity in Obesity Paradox Studies: A Dose-Response Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0168247. doi: 10.1371/journal.pone.0168247
37. Lv W, Li S, Liao Y, et al. The 'obesity paradox' does exist in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg.* 2017;25:633-42. doi: 10.1093/icvts/ivx191
38. Stokes A, Preston SH. Smoking and Reverse Causation Create an Obesity Paradox in Cardiovascular Disease. *Obesity.* 2015;23:2485-90. doi: 10.1002/oby.21239
39. Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med.* 2014;62:96-102. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.02.003
40. Lechi A. The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension Eat Weight Disord.* 2017;22:43-8. doi: 10.1007/s40519-016-0330-4
41. Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM, et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *Eur Heart J.* 2018;39(17):1514-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehy057
42. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018;3(4):280-7. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0022
43. Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med.* 2014;62:96-102. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.02.003
44. Banack H, Kaufman J. The "obesity paradox" explained. *Epidemiology.* 2013;24:461-2. doi: 10.1097/EDE.0b013e31828c776c
45. Ferreira I, Stehouwer CD. Obesity paradox or inappropriate study designs? Time for life-course epidemiology. *J Hypertens.* 2012;30:2271-5. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835b4fe0
46. Lajous M, Bijon A, Fagherazzi G, et al. Body mass index, diabetes, and mortality in French women: explaining away a "paradox." *Epidemiology.* 2014;25:10-4. doi: 10.1097/EDE.0000000000000031
47. Robinson WR, Furberg H, Banack HR. Selection bias: a missing factor in the obesity paradox debate. *Obesity.* 2014;22:625. PMID: 24738156
48. Nguyen U-SDT, Niu J, Choi HK, Zhang Y. Commentary: effect of obesity on mortality: comment on article by Banack and Kaufman. *Epidemiology.* 2014;25:2-3. doi: 10.1097/EDE.0000000000000010
49. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol.* 2006;98:944-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.04.039
50. Hu F. Obesity and mortality. In: Hu FB, ed. *Obesity Epidemiology.* New York: Oxford University Press, 2008; p. 216-33.
51. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Cooper RS. Reverse causation and illness-related weight loss in observational studies of body weight and mortality. *Am J Epidemiol.* 2011;173:1-9. doi: 10.1093/aje/kwq341
52. Stokes A. Using maximum weight to redefine body mass index categories in studies of the mortality risks of obesity. *Popul Health Metr.* 2014;12:6. doi: 10.1186/1478-7954-12-6
53. McAuley P, Beavers KM. Contribution of cardiorespiratory fitness to the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:434-40. doi: 10.1016/j.pcad.2013.09.006
54. De Borja AT, Jost RT, Gass R, et al. The influence of active and passive smoking on the cardiorespiratory fitness of adults. *Multidiscip Respir Med.* 2014;9:34. doi: 10.1186/2049-6958-9-34
55. Barth RF, Maximilian Buja L, Cao L, Brodsky SV. An Obesity Paradox: Increased Body Mass Index Is Associated with Decreased Aortic Atherosclerosis. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19:55. doi: 10.1007/s11906-017-0753-y
56. Kortelainen ML, Porvari K. Extreme obesity and associated cardiovascular disease verified at autopsy: time trends over 3 decades. *Am J Forensic Med Pathol.* 2011;32:372-7. doi: 10.1097/PAF.0b013e318219cd89
57. Biasucci LM, Graziani F, Rizzello V, et al. Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity. *Am J Med.* 2010;123:727-34. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.016
58. Fadini GP, Boscaro E, de Kreutzenberg S, et al. Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:1097-102. doi: 10.2337/dc09-1999
59. Graziani F, Biasucci LM, Cialdella P, et al. Thromboxane production in morbidly obese subjects. *Am J Cardiol.* 2011;107:1656-61. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.053
60. Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care.* 2013;36:S276-281. doi: 10.2337/dcS13-2023
61. Ledderose C, Kreth S, Beiras-Fernandez A. Ghrelin, a novel peptide hormone in the regulation of energy balance and cardiovascular function. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2011;5:1-6. doi: 10.2174/187221411794351897
62. Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Catalán V, et al. Association of plasma acylated ghrelin with blood pressure and left ventricular mass in patients with metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2010;28:560-7. doi: 10.1097/HJH.0b013e328334327c
63. Lund LH, Williams JJ, Freda P, et al. Ghrelin resistance occurs in severe heart failure and resolves after heart transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:789-94. doi: 10.1093/eurjhf/hfp088
64. Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:537-44.

Поступила 21.06.2019