

心血管代谢疾病患者肥胖状态与痴呆的关联研究

张小宇¹, 王琪¹, 付春迎¹, 谢博¹, 王仲璇¹, 张露艺¹, 李响¹, 朱东山^{1,2}

1. 山东大学齐鲁医学院公共卫生学院流行病学系, 山东 济南 250012;

2. 山东大学临床流行病学和循证医学中心, 山东 济南 250012

摘要:目的 探讨心血管疾病(CVD)患者和 2 型糖尿病患者(T2DM)患者不同肥胖状态与全因痴呆及其亚型的关系。方法 基于英国生物银行(UK Biobank)数据,根据 BMI 和腰围将研究对象分为低体重、正常体型、单纯中心性或单纯全身肥胖、复合超重和复合肥胖 5 种状态,采用 Cox 比例风险回归模型分析不同肥胖状态心血管代谢疾病患者的痴呆发病风险比(HR)值及其 95%CI。结果 CVD 患者共纳入 63 066 名研究对象,T2DM 患者共纳入 33 872 名研究对象。以正常体型 CVD 患者为对照,低体重患者发生血管性痴呆(VD)的风险增高 135%($HR=2.35, 95\%CI: 1.09 \sim 5.09$)。单纯中心性或单纯全身肥胖患者的全因痴呆和阿尔茨海默病(AD)的发病风险分别下降 26%($HR=0.74, 95\%CI: 0.61 \sim 0.90$)、30%($HR=0.70, 95\%CI: 0.51 \sim 0.95$)。复合超重患者的全因痴呆和 AD 的发病风险分别下降 28%($HR=0.72, 95\%CI: 0.64 \sim 0.82$)和 29%($HR=0.71, 95\%CI: 0.58 \sim 0.87$)。复合肥胖患者的全因痴呆、AD 和 VD 的发病风险分别下降 35%($HR=0.65, 95\%CI: 0.58 \sim 0.74$)、40%($HR=0.60, 95\%CI: 0.49 \sim 0.74$)和 27%($HR=0.73, 95\%CI: 0.57 \sim 0.93$)。以正常体型 T2DM 患者为对照,复合超重患者出现全因痴呆和 AD 的风险分别下降 39%($HR=0.61, 95\%CI: 0.46 \sim 0.81$)和 46%($HR=0.54, 95\%CI: 0.36 \sim 0.81$)。复合肥胖患者的全因痴呆、AD 和 VD 的发病风险分别下降 35%($HR=0.53, 95\%CI: 0.41 \sim 0.69$)、40%($HR=0.45, 95\%CI: 0.31 \sim 0.66$)和 27%($HR=0.53, 95\%CI: 0.32 \sim 0.87$)。结论 心血管代谢疾病患者痴呆风险存在“肥胖悖论”现象,单纯中心性或单纯全身肥胖、复合超重、复合肥胖患者的痴呆发病风险明显降低。

关键词: 体质指数;腰围;心血管代谢疾病;痴呆症

中图分类号:R749.1;R589.2 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)09-1537-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202501176

Study on the association between obesity status and dementia in patients with cardiovascular metabolic diseases

ZHANG Xiao-yu*, WANG Qi, FU Chun-ying, XIE Bo, WANG Zhong-xuan, ZHANG Lu-yi, LI Xiang, ZHU Dong-shan

*Department of Epidemiology, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between different obesity statuses in patients with cardiovascular diseases (CVD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the incidence of all-cause dementia and its subtypes. **Methods** Based on data from the UK Biobank, study subjects were categorized into five obesity states—underweight, normal weight, simple central or simple generalized obesity, combined overweight, and combined obesity—according to BMI and waist circumference. The Cox proportional hazards regression model was employed to analyze the hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for dementia incidence among patients with cardiovascular metabolic diseases across different obesity statuses. **Results** A total of 63 066 CVD patients and 33 872 T2DM patients were included in the study. Compared to normal weight CVD patients, underweight individuals exhibited a 135% increased risk of vascular dementia (VD) ($HR=2.35, 95\%CI: 1.09-5.09$). The risk of all-cause dementia and Alzheimer's disease (AD) in patients with simple central or simple generalized obesity decreased by 26% (0.74, 0.61-0.90) and 30% (0.70, 0.51-0.95), respectively. For combined overweight patients, the risk of all-cause dementia and AD decreased by 28% (0.72, 0.64-0.82) and 29% (0.71, 0.58-0.87), respectively. In combined obesity patients, the risk of all-cause dementia, AD, and VD decreased by 35% (0.65, 0.58-0.74), 40% (0.60, 0.49-0.74), and 27% (0.73, 0.57-0.93), respectively. Compared to normal weight T2DM patients, combined overweight patients showed a 39% (0.61, 0.46-0.81) and 46% (0.54, 0.36-0.81) reduction in the risk of all-cause dementia and AD, respectively. The risk of all-cause dementia, AD, and VD in combined obesity patients decreased by 35% (0.53, 0.41-0.69), 40% (0.45, 0.31-0.66), and 27% (0.53, 0.32-0.87), respectively. **Conclusion** There is an “obesity paradox” in

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82273702);山东省优秀青年学者资助项目(2022HWYQ-030);泰山学者项目专项基金(tsqnz20221103)

作者简介:张小宇(2001—),女,硕士在读,研究方向:慢性病流行病学

通信作者:朱东山, E-mail: dongshan.zhu@sdu.edu.cn

dementia risk among patients with cardiovascular metabolic diseases, with a significant reduction in the incidence of dementia among patients with simple central or simple generalized obesity, combined overweight, and combined obesity.

Keywords: Body mass index; Waist circumference; Cardiovascular metabolic diseases; Dementia

痴呆症是以认知功能进行性减退为特征的综合征,常表现为记忆、语言、执行功能等高级皮层功能障碍^[1],其最常见亚型为阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和血管性痴呆(vascular dementia, VD)^[2]。全球现有约 5 000 万痴呆症患者,预计 2030 年将增至 6 600 万。痴呆症对患者身心健康及家庭造成沉重负担,已成为 21 世纪全球重大公共卫生挑战^[3-6]。心血管代谢疾病是以代谢紊乱(如糖尿病、肥胖等)为核心诱因,导致动脉粥样硬化及心脑血管事件的一类综合征,其病程与认知衰退密切相关^[7-12]。尽管超重、肥胖是心血管代谢疾病的独立风险因素,而先前的研究表明超重、肥胖人群与正常体重人群相比,其病死率相对较低或生存预后较好,这种现象被称为“肥胖悖论”,但其对认知功能的影响尚未明确^[13-15]。因此,本研究联合 BMI 与腰围两种肥胖指标,探讨不同肥胖状态对心血管代谢疾病患者痴呆风险的影响,为今后心血管代谢疾病患者预防认知功能下降、制定相应的干预措施提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 此次研究的数据来自英国生物银行(UKB)的已批准项目(项目编号 227947),UKB 已获得英国西北多中心研究伦理委员会伦理批准(编号:11/NW/0382)。本研究采用前瞻性设计,如果参与者在随访期间患有痴呆并患有心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)或 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),则其 CVD 或 T2DM 的诊断必须早于痴呆。在排除数据缺失(如关键协变量信息等)以及基线已确诊为痴呆的参与者后,共纳入 63 066 名 CVD 患者和 33 872 名 T2DM 患者进行前瞻性分析。

1.2 研究变量及工具

1.2.1 暴露变量的定义与分组 通过与 UKB 数据库的初级保健、住院和死亡登记记录的关联数据,使用国际疾病分类第 10 版(ICD-10)代码定义 CVD 患者和 T2DM 患者。全身肥胖以身体质量指数(body mass index, BMI)作为判断指标: BMI = 体重(kg)/身高的二次方(m^2),分为体重过低($<18.5 kg/m^2$)、体重正常($18.5 kg/m^2 \leq BMI < 24 kg/m^2$)、超重($24.0 kg/m^2 \leq BMI < 28.0 kg/m^2$)和肥胖($\geq 28.0 kg/m^2$)。以腰围作为中心性肥胖判断指标:腰围正常(男性 $<85 cm$,女性 $<80 cm$)、中心性肥胖(男性 $\geq 85 cm$,女性 $\geq 80 cm$)。按照 BMI 和腰围将研究对象分为五种状态:低

体重(体重过低/腰围正常)、正常体型(体重正常/腰围正常)、单纯中心性(体重正常/中心性肥胖)或单纯全身肥胖(超重或肥胖/腰围正常)、复合超重(超重/中心性肥胖)、复合肥胖(肥胖/中心性肥胖)。

1.2.2 结局变量 结果变量为全因痴呆,包括 AD 和 VD 痴呆亚型。ICD-10 代码 F00、F01、G30 和 ICD-9 代码 290·1 用于定义全因痴呆的参与者。ICD-10 代码 F00、G30 和 ICD-9 代码 290·1 用于定义痴呆亚型 AD。ICD-10 代码 F01 用于定义痴呆亚型 VD。

1.2.3 协变量 基于既往研究证据^[16],我们在模型中校正了以下变量:基线年龄、性别、种族/民族、教育水平、家庭人均年收入、体力活动水平、吸烟状况、饮酒状况、高血压状况、心血管病状况、T2DM 状况、抑郁状况和 APOE 等位基因状况。

1.3 统计方法 数据分析使用 SAS 9.4 和 R 4.3.3。用(均数 ± 标准差)描述连续性变量,用频率和构成比描述分类变量。采用 Cox 比例风险回归模型估计 CVD 患者和 T2DM 患者的不同肥胖状态(以正常体型为参照组)与痴呆(包括全因痴呆、AD 和 VD)之间的风险比(HR)和 95%CI。对于经历过痴呆症的参与者,随访时间计算为他们被诊断为痴呆症时的年龄减去基线年龄;对于没有经历痴呆的参与者,随访时间定义为他们在最后随访时的年龄减去基线年龄。通过排除随访前 2 年内和前 5 年内被诊断为痴呆的参与者后进行敏感性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 参与者基线特征 在 CVD 患者的不同肥胖状态分析中基线时纳入 63 066 名参与者,其中 37.4% 为女性。CVD 患者低体重的全因痴呆发病率和 VD 发病率最高,分别为 6.64% 和 2.90%,复合肥胖的全因痴呆发病率和 AD 发病率最低,分别为 4.48% 和 1.53%。见表 1。

在 T2DM 患者的不同肥胖状态分析中基线时纳入 33 872 名参与者,其中 39.7% 为女性。T2DM 患者低体重的全因痴呆发病率、AD 发病率和 VD 发病率最高,分别为 10.64%、4.26%、4.26%,复合肥胖的全因痴呆发病率、AD 发病率和 VD 发病率最低,分别为 3.7%、1.31%、1.22%。见表 2。

2.2 心血管代谢疾病患者不同肥胖状态与痴呆的关联 在 CVD 患者中以正常体型患者为对照,低体重

表 1 CVD 患者人群基线特征[n(%)]

Table 1 Baseline characteristics of the CVD patient population [n(%)]

| 特征 | 合计 | 正常体型 | 低体重 | 单纯中心性或单纯全身肥胖 | 复合超重 | 复合肥胖 |
|---------------|--------|-------------|-----------|--------------|--------------|--------------|
| 基线年龄(岁) | | | | | | |
| <60 | 20 911 | 2 248(36.8) | 99(41.1) | 1 121(35.4) | 6 116(30.0) | 11 327(34.2) |
| ≥60 | 42 155 | 3 864(63.2) | 142(58.9) | 2 050(64.7) | 14 265(70.0) | 21 834(65.8) |
| 性别 | | | | | | |
| 女 | 23 593 | 3 859(63.1) | 163(67.6) | 2 267(71.5) | 5 796(28.4) | 11 508(34.7) |
| 男 | 39 473 | 2 253(36.9) | 78(32.4) | 904(28.5) | 14 585(71.6) | 21 653(65.3) |
| 人种 | | | | | | |
| 白人 | 60 136 | 5 869(96.0) | 230(95.4) | 3 065(96.7) | 19 409(95.2) | 31 563(95.2) |
| 非白人 | 2 930 | 243(4.0) | 11(4.6) | 106(3.3) | 972(4.8) | 1 598(4.8) |
| 教育水平(年) | | | | | | |
| ≤10 | 37 513 | 3 180(52.0) | 142(58.9) | 1 826(57.6) | 11 432(56.1) | 20 933(63.1) |
| 11~12 | 6 218 | 721(11.8) | 26(10.8) | 330(10.4) | 2 017(9.9) | 3 124(9.4) |
| >12 | 19 335 | 2 211(36.2) | 73(30.3) | 1 015(32.0) | 6 932(34.0) | 9 104(27.5) |
| 家庭人均年收入(£) | | | | | | |
| <18 000 | 20 362 | 1 985(32.5) | 104(43.2) | 985(31.1) | 5 977(29.3) | 11 311(34.1) |
| 18 000~30 999 | 17 171 | 1 628(26.6) | 62(25.7) | 898(28.3) | 5 700(28.0) | 8 883(26.8) |
| 31 000~51 999 | 13 778 | 1 330(21.8) | 32(13.3) | 700(22.1) | 4 692(23.0) | 7 024(21.2) |
| ≥52 000 | 11 755 | 1 169(19.1) | 43(17.8) | 588(18.5) | 4 012(19.7) | 5 943(17.9) |
| 体力活动水平(MET) | | | | | | |
| 轻度(<600) | 15 754 | 1 120(18.3) | 61(25.3) | 573(18.1) | 4 372(21.5) | 9 628(29.0) |
| 中度(600~3 000) | 24 802 | 2 372(38.8) | 95(39.4) | 1 220(38.5) | 8 266(40.6) | 12 849(38.8) |
| 重度(≥3 000) | 22 510 | 2 620(42.9) | 85(35.3) | 1 378(43.5) | 7 743(38.0) | 10 684(32.2) |
| 吸烟状况 | | | | | | |
| 从不吸烟 | 27 349 | 3 144(51.4) | 93(38.6) | 1 769(55.8) | 8 889(43.6) | 13 454(40.6) |
| 戒烟 | 27 629 | 1 890(30.9) | 49(20.3) | 1 075(33.9) | 8 750(42.9) | 15 865(47.8) |
| 吸烟 | 8 088 | 1 078(17.6) | 99(41.1) | 327(10.3) | 2 742(13.5) | 3 842(11.6) |
| 饮酒频率 | | | | | | |
| 从不饮酒 | 3 119 | 331(5.4) | 18(7.5) | 179(5.6) | 817(4.0) | 1 774(5.4) |
| 戒酒 | 3 331 | 310(5.1) | 40(16.6) | 159(5.0) | 883(4.3) | 1 939(5.9) |
| 经常 | 56 616 | 5 471(89.5) | 183(75.9) | 2 833(89.3) | 18 681(91.7) | 29 448(88.8) |
| TD2M | | | | | | |
| 否 | 54 743 | 5 928(97.0) | 233(96.7) | 3 049(96.2) | 18 685(91.7) | 26 848(81.0) |
| 是 | 8 323 | 184(3.0) | 8(3.3) | 122(3.9) | 1 696(8.3) | 6 313(19.0) |
| 高血压 | | | | | | |
| 否 | 32 238 | 4 251(69.6) | 173(71.8) | 1 995(62.9) | 11 775(57.8) | 14 044(42.4) |
| 是 | 30 828 | 1 861(30.5) | 68(28.2) | 1 176(37.1) | 8 606(42.2) | 19 117(57.7) |
| 抑郁状况 | | | | | | |
| 否 | 46 772 | 4 542(74.3) | 165(68.5) | 2 372(74.8) | 15 697(77.0) | 23 996(72.4) |
| 是 | 16 294 | 1 570(25.7) | 76(31.5) | 799(25.2) | 4 684(23.0) | 9 165(27.6) |
| APOE* | | | | | | |
| 无 | 47 600 | 4 505(73.7) | 176(73.0) | 2 291(72.3) | 15 262(74.9) | 25 366(76.5) |
| 有 | 15 466 | 1 607(26.3) | 65(27.0) | 880(27.8) | 5 119(25.1) | 7 795(23.5) |

注:* 无 = 没有携带 APOE 4; 有 = 携带 APOE 4。

患者出现 VD 的风险增高 135% ($HR=2.35, 95\% CI: 1.09 \sim 5.09$), 单纯中心性或单纯全身肥胖患者发生全因痴呆和 AD 的风险分别下降 26% ($HR=0.74, 95\% CI: 0.61 \sim 0.90$)、30% ($HR=0.70, 95\% CI: 0.51 \sim 0.95$), 复合超重患者的全因痴呆和 AD 的发病风险分别下降 28% ($HR= 0.72, 95\% CI: 0.64 \sim 0.82$)、29% ($HR= 0.71, 95\% CI: 0.58 \sim 0.87$), 复合肥胖患者的全因痴呆、AD 和 VD 的发病风险分别下降 35% ($HR=0.65, 95\% CI: 0.58 \sim 0.74$)、40% ($HR=0.60, 95\% CI: 0.49 \sim 0.74$)、27%

($HR=0.73, 95\% CI: 0.57 \sim 0.93$)。

在 T2DM 患者中以正常体型患者为对照, 复合超重患者的全因痴呆和 AD 的发病风险分别下降 39% ($HR=0.61, 95\% CI: 0.46 \sim 0.81$)、46% ($HR= 0.54, 95\% CI: 0.36 \sim 0.81$), 复合肥胖患者的全因痴呆、AD 和 VD 的发病风险分别下降 35% ($HR=0.53, 95\% CI: 0.41 \sim 0.69$)、40% ($HR=0.45, 95\% CI: 0.31 \sim 0.66$)、27% ($HR= 0.53, 95\% CI: 0.32 \sim 0.87$)。见表 3。

表 2 T2DM 患者人群基线特征[n(%)]
Table 2 Baseline characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [n(%)]

| 特征 | 合计 | 正常体型 | 低体重 | 单纯中心性或单纯全身肥胖 | 复合超重 | 复合肥胖 |
|---------------|--------|-----------|----------|--------------|-------------|--------------|
| 基线年龄(岁) | | | | | | |
| <60 | 13 730 | 454(41.0) | 23(48.9) | 306(42.6) | 2 410(33.6) | 10 537(42.5) |
| ≥60 | 20 142 | 654(59.0) | 24(51.1) | 412(57.4) | 4 769(66.4) | 14 283(57.6) |
| 性别 | | | | | | |
| 女 | 13 459 | 706(63.7) | 30(63.8) | 505(70.3) | 2 320(32.3) | 9 898(39.9) |
| 男 | 20 413 | 402(36.3) | 17(36.2) | 213(29.7) | 4 859(67.7) | 14 922(60.1) |
| 人种 | | | | | | |
| 白人 | 30 477 | 986(89.0) | 42(89.4) | 643(89.6) | 6 176(86.0) | 22 630(91.2) |
| 非白人 | 3 395 | 122(11.0) | 5(10.6) | 75(10.5) | 1 003(14.0) | 2 190(8.8) |
| 教育水平(年) | | | | | | |
| ≤10 | 20 809 | 577(52.1) | 30(63.8) | 418(58.2) | 4 100(57.1) | 15 684(63.2) |
| 11~12 | 3 457 | 144(13.0) | 6(12.8) | 85(11.8) | 742(10.3) | 2 480(10.0) |
| >12 | 9 606 | 387(34.9) | 11(23.4) | 215(29.9) | 2 337(32.6) | 6 656(26.8) |
| 家庭人均年收入(£) | | | | | | |
| <18 000 | 11 452 | 369(33.3) | 20(42.6) | 244(34.0) | 2 300(32.0) | 8 519(34.3) |
| 18 000~30 999 | 9 033 | 280(25.3) | 12(25.5) | 193(26.9) | 2 007(28.0) | 6 541(26.4) |
| 31 000~51 999 | 7 296 | 252(22.7) | 7(14.9) | 162(22.6) | 1 556(21.7) | 5 319(21.4) |
| ≥52 000 | 6 091 | 207(18.7) | 8(17.0) | 119(16.6) | 1 316(18.3) | 4 441(17.9) |
| 体力活动水平(MET) | | | | | | |
| 轻度(<600) | 10 288 | 226(20.4) | 13(27.7) | 155(21.6) | 1 785(24.9) | 8 109(32.7) |
| 中度(600~3 000) | 13 166 | 415(37.5) | 16(34.0) | 275(38.3) | 2 922(40.7) | 9 538(38.4) |
| 重度(≥3 000) | 10 418 | 467(42.2) | 18(38.3) | 288(40.1) | 2 472(34.4) | 7 173(28.9) |
| 吸烟状况 | | | | | | |
| 从不吸烟 | 14 795 | 593(53.5) | 22(46.8) | 395(55.0) | 3 127(43.6) | 10 658(42.9) |
| 戒烟 | 14 794 | 343(31.0) | 8(17.0) | 235(32.7) | 3 006(41.9) | 11 202(45.1) |
| 吸烟 | 4 283 | 172(15.5) | 17(36.2) | 88(12.3) | 1 046(14.6) | 2 960(11.9) |
| 饮酒频率 | | | | | | |
| 从不饮酒 | 2 453 | 71(6.4) | 5(10.6) | 65(9.1) | 556(7.7) | 1 756(7.1) |
| 戒酒 | 2 279 | 81(7.3) | 7(14.9) | 44(6.1) | 402(5.6) | 1 745(7.0) |
| 经常 | 29 140 | 956(86.3) | 35(74.5) | 609(84.8) | 6 221(86.7) | 21 319(85.9) |
| 高血压 | | | | | | |
| 否 | 13 703 | 724(65.3) | 38(80.9) | 400(55.7) | 3 582(49.9) | 8 959(36.1) |
| 是 | 20 169 | 384(34.7) | 9(19.2) | 318(44.3) | 3 597(50.1) | 15 861(63.9) |
| 心血管疾病 | | | | | | |
| 否 | 25 212 | 941(84.9) | 35(74.5) | 599(83.4) | 5 483(76.4) | 18 154(73.1) |
| 是 | 8 660 | 167(15.1) | 12(25.5) | 119(16.6) | 1 696(23.6) | 6 666(26.9) |
| 抑郁状况 | | | | | | |
| 否 | 23 905 | 788(71.1) | 29(61.7) | 526(73.3) | 5 403(75.3) | 17 159(69.1) |
| 是 | 9 967 | 320(28.9) | 18(38.3) | 192(26.7) | 1 776(24.7) | 7 661(30.9) |
| APOE* | | | | | | |
| 无 | 26 535 | 856(77.3) | 37(78.7) | 546(76.0) | 5 632(78.5) | 19 464(78.4) |
| 有 | 7 337 | 252(22.7) | 10(21.3) | 172(24.0) | 1 547(21.6) | 5 356(21.6) |

注:* 无 = 没有携带 APOE 4; 有 = 携带 APOE 4。

2.3 不同肥胖状态与全因死亡风险的亚组分析 在 CVD 患者的性别分层分析中, 男性仅复合超重 ($HR=0.72, 95\% CI: 0.59 \sim 0.88$) 和复合肥胖 ($HR=0.67, 95\% CI: 0.55 \sim 0.81$) 与全因痴呆风险降低相关, 而女性单纯中心性或单纯全身肥胖、复合超重和复合肥胖均显示风险降低 ($HR=0.66, 95\% CI: 0.51 \sim 0.83$; $HR=0.77, 95\% CI: 0.64 \sim 0.92$; $HR=0.66, 95\% CI: 0.56 \sim$

0.78)。年龄分层显示<60岁患者仅复合超重和复合肥胖状态的全因痴呆发病风险显著降低 ($HR=0.64, 95\% CI: 0.42 \sim 0.96$; $HR=0.67, 95\% CI: 0.45 \sim 0.97$), ≥60岁患者中单纯中心性或单纯全身肥胖、复合超重、复合肥胖均显著降低风险 ($HR=0.75, 95\% CI: 0.61 \sim 0.92$; $HR=0.73, 95\% CI: 0.64 \sim 0.84$; $HR=0.65, 95\% CI: 0.57 \sim 0.74$)。

表 3 心血管代谢疾病患者不同肥胖状态与痴呆亚型的风险比(HR)和 95%CI

Table 3 Risk ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CI) of different obesity states and dementia subtypes in patients with cardiovascular metabolic diseases

| 不同疾病患者的不同肥胖状态 | 全因痴呆 | AD | VD |
|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| CVD 患者 ^a | | | |
| 正常体型 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| 低体重 | 1.38 (0.84 ~ 2.28) | 0.84 (0.31 ~ 2.27) | 2.35 (1.09 ~ 5.09) |
| 单纯中心性或单纯全身肥胖 | 0.74 (0.61 ~ 0.90) | 0.70 (0.51 ~ 0.95) | 0.99 (0.70 ~ 1.41) |
| 复合超重 | 0.72 (0.64 ~ 0.82) | 0.71 (0.58 ~ 0.87) | 0.81 (0.63 ~ 1.04) |
| 复合肥胖 | 0.65 (0.58 ~ 0.74) | 0.60 (0.49 ~ 0.74) | 0.73 (0.57 ~ 0.93) |
| T2DM 患者 ^b | | | |
| 正常体型 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| 低体重 | 2.29 (0.92 ~ 5.71) | 1.73 (0.41 ~ 7.29) | 3.42 (0.79 ~ 14.86) |
| 单纯中心性或单纯全身肥胖 | 0.78 (0.51 ~ 1.19) | 0.56 (0.29 ~ 1.09) | 1.06 (0.51 ~ 2.18) |
| 复合超重 | 0.61 (0.46 ~ 0.81) | 0.54 (0.36 ~ 0.81) | 0.63 (0.38 ~ 1.06) |
| 复合肥胖 | 0.53 (0.41 ~ 0.69) | 0.45 (0.31 ~ 0.66) | 0.53 (0.32 ~ 0.87) |

注:以正常体型作为参照;^a调整年龄、性别、人种、教育水平、收入、体力活动水平、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、抑郁状况和 APOE;^b调整年龄、性别、人种、教育水平、收入、体力活动水平、吸烟、饮酒、高血压、心血管疾病、抑郁状况和 APOE。

T2DM 患者性别分层分析中, 男性复合超重 ($HR=0.51, 95\%CI:0.34 \sim 0.76$) 和复合肥胖 ($HR=0.46, 95\%CI:0.32 \sim 0.68$) 全因痴呆风险显著降低, 女性仅复合肥胖与全因痴呆风险降低相关 ($HR=0.58, 95\%CI:0.40 \sim 0.83$)。年龄分层显示 <60 岁患者单纯中心性或单纯全身肥胖的全因痴呆风险下降了 79%, 所有年龄患者中复合超重和复合肥胖状态的全因痴呆发病风险均低于正常体型组。见图 1。

2.4 敏感性分析 分别剔除随访前 2 年内和前 5 年内被诊断为痴呆的参与者, 调整相同的影响因素进行敏感性分析, 两种剔除结果均表明与正常体型组相比, 低体重 CVD 患者 VD 发病风险增加、单纯中心性或单纯全身肥胖全因痴呆发病风险降低、复合超重全因痴呆和 AD 发病风险降低、复合肥胖痴呆(包括全因痴呆、AD 和 VD)发病风险均降低, 与 CVD 患者全研究人群分析结果基本一致。T2DM 患者中复合超重的全因痴呆和 AD 发病风险降低、复合肥胖痴呆(包括全因痴呆、AD 和 VD)发病风险均降低, 与 T2DM 患者全研究人群分析结果基本一致。见图 2。

3 讨论

本研究通过联合 BMI 与腰围指标, 首次系统分析心血管代谢疾病患者不同肥胖状态与痴呆(全因痴呆、AD 和 VD)的关联。现有研究对此关注有限且结论不一, 可能与人群异质性、肥胖定义差异及混杂因素控制不足有关。

现有研究提示较高体重指数对认知有积极影响^[16-19], 本研究也揭示了在 CVD 患者中, 相较于正常体型者, 低体重者 VD 发病风险显著升高, 而单纯中心性或单纯全身肥胖、复合超重及复合肥胖者的全因痴呆与 AD 风险均呈下降趋势, 其中复合肥胖者 VD 风险亦降低。在 T2DM 患者中, 复合超重者全因痴呆和 AD 风险下降, 复合肥胖者全因痴呆、AD 及 VD 风险进一步降低。通过排除随访前 2 年内和前 5 年内痴呆病例的敏感性分析, 本研究证实上述“肥胖悖论”具有生物学稳健性, 而非反向因果关系所致。其潜在机制主要是虽然肥胖通常加剧代谢紊乱, 但脂肪组织中分泌的瘦素等神经保护因子可通过增强海马突触可塑性, 部分抵消神经退行进程, 从而降低痴呆风险^[20-21]。

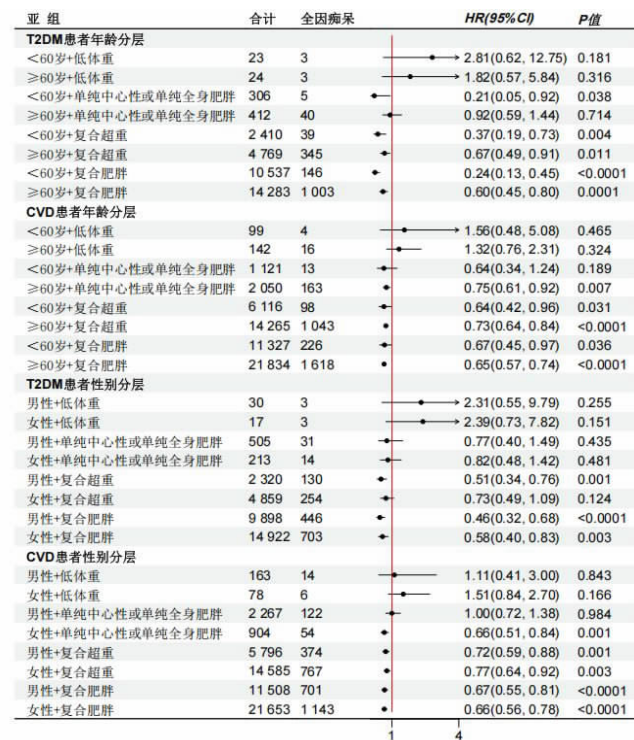


图 1 心血管代谢疾病患者不同肥胖状态与痴呆的性别、年龄的亚组分析森林图

Figure 1 Forest plot of subgroup analysis by gender and age of different obesity status and dementia in patients with cardiovascular metabolic diseases

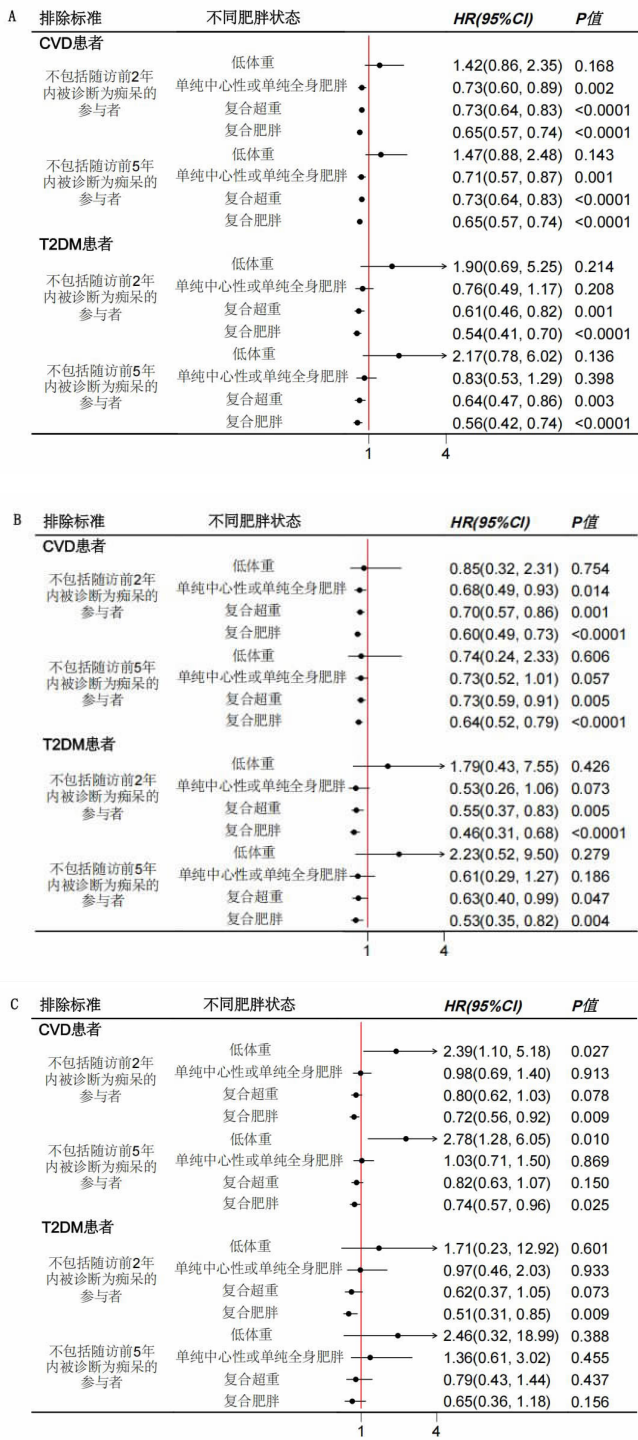


图2 心血管代谢疾病患者中采用不同排除标准进行的敏感性分析森林图

Figure 2 Sensitivity analysis forest plot using different exclusion criteria in patients with cardiovascular metabolic diseases

肥胖与心血管代谢疾病患者的痴呆风险存在年龄及性别差异^[22]。在 CVD 患者中, ≥60 岁的单纯中心性或单纯全身肥胖全因痴呆风险显著低于正常体型人群。但在 T2DM 患者中, <60 岁单纯中心性或单纯全身肥胖的全因痴呆风险降低。提示年龄可能是心血管代谢疾病人群“肥胖悖论”重要的影响因素之一,

并且年龄对肥胖与痴呆关系的影响可能涉及多种机制, ≥60 岁的 CVD 患者身体处于慢性炎症状态下, 肥胖相关脂肪因子的抗炎和神经保护作用可能占主导^[23]。对于 T2DM 患者, 年轻群体较强的代谢代偿能力可能抵消部分肥胖危害, 随年龄增长其代偿能力衰退后, 肥胖的保护作用就不再显著^[24]。性别分析显示, 女性 CVD 患者中单纯中心性或单纯全身肥胖构成痴呆保护因素, 可能源于女性的雌激素神经递质调节、抗炎作用及绝经后的脂肪分布变化^[25]。而男性 T2DM 患者的复合超重状态与全因痴呆风险降低相关, 这可能与男性患 T2DM 后腹部脂肪分泌的神经保护因子(如网膜素)改善胰岛素敏感性有关^[26]。上述差异提示, 肥胖对痴呆风险的影响需结合特定疾病类型、年龄阶段及性别特征综合评估。

本研究也存在一些局限性。第一, 研究中仅提供基线腰围和 BMI 数据, 未考虑随访期间相关指标纵向变化可能造成的影响; 第二, 尽管研究中已对潜在的可能协变量进行了调整, 但仍不能排除其他一些未测量因素的影响; 第三, 本研究样本人群仅来源于 UKB, 因此, 研究结果在外推到其他人群时需要谨慎。综上所述, 心血管代谢疾病患者痴呆风险存在“肥胖悖论”现象, 单纯中心性或单纯全身肥胖、复合型超重/肥胖患者的痴呆发病风险明显降低, 并且在年龄和性别中该发病风险存在着差异。今后尚需开展多中心大样本高质量的前瞻性研究以期进一步验证肥胖状态与心血管代谢疾病痴呆及其亚型风险的相关性。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Morey LC, Skodol AE. Convergence between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnostic models for personality disorder: evaluation of strategies for establishing diagnostic thresholds [J]. Journal of Psychiatric Practice, 2013, 19(3): 179-193.

[2] Anonym. 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(4): 1598-1695.

[3] 宋瑞雪. 心血管疾病风险评分与认知功能下降及痴呆症的关系: 人群为基础的队列研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2024.

Song RX. Association of cardiovascular risk score with cognitive decline and dementia risk: A population-based cohort study [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2024.(In Chinese)

[4] Schretlen D, Pearlson GD, Anthony JC, et al. Elucidating the contributions of processing speed, executive ability, and frontal lobe volume to normal age-related differences in fluid intelligence [J]. Journal of the International Neuropsychological Society, 2000, 6(1): 52-61.

[5] Buckner RM, executive function in aging, Ad. Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate [J]. Neuron, 2004, 44(1): 195-208.

- [6] Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, et al. Memory aging and brain maintenance [J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2012, 16 (5): 292–305.
- [7] 江波,朱丽媛. 创新药物在心血管代谢疾病中的应用进展[J]. *浙江医学*, 2024, 46(21): 2245–2251, 2259.
Jiang B, Zhu LY. Mechanism of placental exosomal miR-122-5p in alleviating the functional injury of umbilical vein endothelial cells in gestational diabetes mellitus [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2024, 46 (21): 2245–2251, 2259.(In Chinese)
- [8] 王金鹏,彭桂芳,王晓丽. 老年高血压患者血压变异性与轻度认知功能障碍的关系研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(9): 988–990.
Wang JP, Peng GF, Wang XL. Study on the relationship between blood pressure variability and mild cognitive impairment in elderly hypertensive patients [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2023, 25(9): 988–990.(In Chinese)
- [9] 李梦春,赵辉,徐运. 2 型糖尿病相关认知功能障碍磁共振成像的研究进展 [J]. *中华脑血管病杂志: 电子版*, 2020, 14(5): 292–296.
Li MC, Zhao H, Xu Y. Research progress of magnetic resonance imaging in type 2 diabetes mellitus related cognitive dysfunction[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases (Electronic Edition)*, 2020, 14(5): 292–296.(In Chinese)
- [10] Rengel KF, Hayhurst CJ, Pandharipande PP, et al. Long-term Cognitive and Functional Impairments After Critical Illness [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2019, 128(4): 772–780.
- [11] Wang Y, Zhang H, Liu L, et al. Cognitive function and cardiovascular health in the elderly: network analysis based on hypertension, diabetes, cerebrovascular disease, and coronary heart disease [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1229559.
- [12] Vázquez-De SJ, Ortiz-Zuniga AM, Ciudin A, et al. Cognitive profile and cardiovascular risk factors in older adults with mild cognitive impairment [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2024, 21(4): 500.
- [13] Huang KY, Liu FC, Han XK, et al. Association of BMI with total mortality and recurrent stroke among stroke patients: A meta-analysis of cohort studies [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 94–101.
- [14] Ryg J, Anru PL, Engberg H, et al. Association of body mass index with All-Cause mortality in acutely hospitalized older patients [J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2022, 23(3): 507–513.e1.
- [15] Fekri N, Khaloo P, Ramezankhani A, et al. Association of body mass index with Life expectancy with and without cardiovascular disease [J]. *International Journal of Obesity*, 2020, 44(1): 195–203.
- [16] Anon. [16]2024 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2024, 20(5): 3708–3821.
- [17] Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study [J]. *Archives of Neurology*, 2009, 66(3): 336–342.
- [18] Suemoto CK, Gilsanz P, ER MYD, et al. Body mass index and cognitive function: the potential for reverse causation[J]. *International Journal of Obesity (2005)*, 2015, 39(9): 1383–1389.
- [19] Stewart R, Masaki K, Xue QL, et al. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study[J]. *Archives of Neurology*, 2005, 62(1): 55–60.
- [20] Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, et al. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study [J]. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 2003, 27(2): 260–268.
- [21] Harvey J, Solovyova N, Irving A. Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity [J]. *Progress in Lipid Research*, 2006, 45 (5): 369–378.
- [22] Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, et al. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study [J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2005, 330 (7504): 1360.
- [23] Wang YC, Zhang HR, Liu LZ, et al. Cognitive function and cardiovascular health in the elderly: network analysis based on hypertension, diabetes, cerebrovascular disease, and coronary heart disease[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1229559.
- [24] Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study [J]. *Archives of Neurology*, 2009, 66(3): 336–342.
- [25] Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2003, 289(20): 2663–2672.
- [26] Cho YK, Lee J, Kim HS, et al. The risk of Alzheimer's disease according to dynamic changes in metabolic health and obesity: a nationwide population-based cohort study [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(13): 16974–16989.

收稿日期:2025-01-10