

2012欧洲肥胖和难治性高血压共识声明 解读

何洪波, 祝之明 (第三军医大学第三附属医院高血压内分泌科 全军高血压代谢病中心 重庆市高血压研究所, 重庆 400042)

1 背景

肥胖和高血压是两项经常合并存在的重要心血管危险因素。早在19世纪20年代, 人们就已经认识到肥胖与高血压的密切关系^[1]。1948年世界卫生组织(WHO)正式将肥胖列入疾病名单, 并认为是高血压、2型糖尿病等多种疾病的危险因素。截至2005年, 全球人口中已有23%为超重人群、10%为肥胖人群^[2]; 而2010年美国国家营养卫生调查(NHANES)最新数据表明, 美国已超过1/3的成人(男性35.5%, 女性35.8%)达到肥胖标准^[3]。美国和欧洲高血压指南均将肥胖作为难治性高血压的影响因素和治疗靶标之一^[4,5]; 2008年美国心脏协会(AHA)发布的难治性高血压诊治指南也同样确认了肥胖的重要影响^[6]。欧洲高血压学会(ESH)对肥胖问题关注已久, 先后在2009年、2010年、2011年连续发布了关于肥胖型高血压与靶器官损害^[7]、减肥与肥胖型高血压^[8]、减肥药物与心血管风险^[9]的科学声明, 2012年与欧洲肥胖研究学会(EASO)联合发布的最新科学声明则进一步聚焦肥胖与难治性高血压, 探讨肥胖型高血压的病理生理机制、临床评估、临床干预及合并肥胖的难治性高血压的治疗策略^[10]。

2 肥胖与难治性高血压

2.1 流行病学及病理生理机制

全球各地的大量流行病学研究已经证实肥胖与高血压的密切联

系: 美国弗莱明翰心脏研究显示, 与正常体重者相比, 超重男性和女性的新发高血压风险分别是其1.75倍和1.46倍; 日本一项研究表明, 腹型肥胖增加高血压发病风险2.33倍; 我国24万成人随访资料的汇总分析显示, 体重指数 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 者发生高血压的风险是体重正常者的3~4倍^[11]。本共识提到了内脏脂肪堆积与高血压的关系在近年来受到广泛关注, 但同时也指出其联系还受到遗传因素影响, 如Pima印第安人的血压水平并不随着内脏脂肪增加而增加。

关于肥胖导致高血压的机制, 本共识认为肥胖型高血压常常表现为心输出量增加, 这一病理生理改变可能与血浆容量扩张、钠潴留及交感神经过度激活有关, 全身肾素-血管紧张素系统(RAS)激活可能也参与了这一过程。然而, 脂肪堆积导致神经内分泌激活的机制尚未完全阐明, 目前的研究结果也存在矛盾。肥胖导致肾脏结构改变可能加重钠潴留, 肥胖患者这一肾脏改变被称之为“脂肪肾”。即使排除了体重指数和内脏脂肪的影响, “脂肪肾”仍是血压升高的独立危险因素^[12]。

目前, 国内外多个高血压指南均将肥胖作为难治性高血压的重要危险因素^[4-6,11]。国外多项研究发现, 不管在社区人群(如NHANES)、心血管高危人群(如弗莱明翰心脏研究)还是在高

血压临床研究受试者（如ALLHAT研究）中，肥胖均与血压难以控制显著相关。但在本共识中，并未就肥胖导致难治性高血压的机制提供更多循证医学证据，只是提到可能部分与阻塞性呼吸暂停、血容量扩张、醛固酮水平增高、交感激活等常见于肥胖患者的病理生理改变有关。

2.2 肥胖与心血管病风险 肥胖不仅导致血压升高，还可伴随一系列代谢紊乱，增加心血管病风险。然而，多年以来，高血压指南更多关注的还是血压水平本身。2007年欧洲高血压指南提出综合诊治高血压相关的危险因素，以降低总体心血管风险。目前各国指南均已将腹型肥胖和代谢综合征纳入高血压的危险因素。然而，本共识也指出，肥胖与心血管病风险之间的关系依然复杂：如肥胖对青年人的心血管病风险影响就高于老年人；而肥胖矛盾现象的存在则进一步增加了问题的复杂性。

2.3 肥胖患者的血压测量 肥胖患者因其臂围一般大于常人，故其血压的准确测量尤为重要。本共识建议参照欧洲高血压学会2003年的血压测量建议^[13]和2007年高血压指南^[5]执行。除常规的测量要求外，选择合适尺寸的袖带是关键：上臂臂围27~34 cm，选择13 cm×30 cm的袖带；臂围35~44 cm，选择16 cm×38 cm的袖带；臂围45~52 cm，选择20 cm×42 cm的袖带。中国血压测量工作组新近推出的《中国血压测量指南》推荐的袖带大小与之相似但不尽相同，可供临床参考：上臂臂围27~34 cm，选择16 cm×30 cm的成人标准号袖带；臂围35~44 cm，选择16 cm×36 cm的成人大号袖带；臂围45~52 cm，选择16 cm×42 cm的成人超大号或大腿袖带^[14]。

3 治疗策略

尽管控制体重已成为合并肥胖的高血压患者治疗策略的共识，但2007年欧洲高血压指南并未就患者应该如何控制体重提出具体建议，欧洲肥胖研究学会此前也未就此提供具体意见；当前各国高血压指南也未就合并肥胖的高血压患者的治疗策略提供具体指南。本共识主要从不同体重控制手段（生活方式干预、减肥药物、减肥手

术）、降压药物选择和合并肥胖的难治性高血压治疗策略三个方面进行了总结。

3.1 体重控制对血压影响的争议 早在2010年，欧洲高血压学会肥胖工作组在对此问题发表的一项声明中指出：短期~中期（6个月~3年）生活方式改善带来的体重减轻（3%~9%）可轻度降低血压，但保持长期的体重控制是最主要的挑战^[8]。本共识进一步指出，在目前此类研究存在的主要问题包括：降压疗效主要来自于短期研究；存在“脂肪不敏感”的高血压个体，其减重的降压效应不明显；大多数肥胖临床研究并未将血压设定为主要研究目标。因此，对于肥胖型高血压患者的体重控制策略还需要个体化和进一步研究。

3.2 体重控制策略

生活方式干预是体重控制的主要策略和血压控制的基石。高血压预防研究（Trials of Hypertension Prevention）是在合并肥胖的舒张压正常高值患者中进行的此类研究中规模最大的干预研究，随访6个月、18个月、6年时，血压下降幅度由3.7/2.7 mm Hg 逐渐降至1.8/1.3 mm Hg、1.3/0.9 mm Hg；随访至7年，生活方式干预的减重效应消失，但高血压发病率仍有明显下降^[15]。一项汇总了25项随机对照研究的荟萃分析表明，体重下降1 kg，血压可下降1.05/0.92 mm Hg^[16]。然而，从长远来看，很少有患者能长期坚持生活方式改善以保持体重下降>3%~5%，因此其降压获益也会减小。

由于目前的降压药物并无显著减肥疗效，因此，减肥药物一度被视为肥胖型高血压患者的“希望”；然而，由于多个减肥药物相继出现严重不良反应，目前各高血压指南均未将减肥药物作为降压治疗的辅助药物。2011年欧洲高血压学会肥胖工作组发表的关于减肥药物与心血管病风险的声明中，重点回顾了SCOUT研究（西布曲明）和CRESCENDO研究（利莫那班）中减肥药物对心血管风险的不利影响，提出对肥胖早期干预可能获益^[9]。今年发表的本项共识在此基础上，进一步简要回顾了奥利司他和利拉鲁肽的研究结果：与安慰剂相比，奥利司他可降低体重2.7 kg和

舒张压2.2 mm Hg; 一类新型降糖药——GLP-1激动剂(利拉鲁肽)在非糖尿病患者中也显示出良好的减重和降压效应,但却因轻度心率增快(3次/分)受到心血管安全性方面的关注。尽管本共识未就减肥药物在肥胖型高血压治疗中的地位进行评价,其他一些报道却值得关注:如Johansson等对1990~2009年期间进行的12项临床研究进行荟萃分析发现,奥利司他未能显示明显的降压效果^[17],随后发表的另一项肥胖/超重人群中的研究也报道了相似的阴性结果^[18]。二甲双胍作为传统的降糖药物,在非糖尿病患者中显示出良好的安全性和减轻体重、降低血压的作用^[19,20],但能否在肥胖型高血压中广泛使用尚需进一步的大规模临床试验证实。因此,开发既能有效减肥又有良好安全性的减肥药物已成为目前医药工业的主要挑战。

减肥手术是目前对于病理性肥胖患者长期减重效果最强的治疗方式,同时也显示出良好的降糖、降压和一定的降低心血管病风险的疗效。本共识对于这一治疗方式只是汇总了目前的循证医学证据,并未对其价值进行评价。但是,对于减肥手术,目前对其机制还存在疑问:①体重减轻为什么没能转化为高血压发病率下降的获益?在瑞典肥胖研究(SOS)中,术后2年和术后10年,手术组体重和血压均较对照组明显降低,但两组高血压发病率均无显著差异^[21,22];②减肥手术究竟通过什么机制使心血管事件降低?同样是瑞典肥胖研究,最近发表的研究结果进一步增加了疑问:减肥手术的心血管事件获益与基线体重指数和术后体重下降无关,而基线胰岛素水平较高的患者心血管事件反而较低^[23]。此外,目前的减肥手术主要还是应用于治疗重度肥胖和糖尿病,以控制血压水平/降低高血压发病率为终点的研究还很少。因此,在美国心脏协会专门就减肥手术与心血管病风险发表声明,采取了较为谨慎的措辞:“目前,代谢手术应当仅作为一种保留手段,对严重肥胖患者且在其他常规医疗手段均已失效的情况下应用”^[24]。

目前对于减肥药物、减肥手术在体重控制方面的肯定,以及体重减轻与血压水平、高血压

发病率和相关心血管风险之间疑点重重的研究结果,都显示出肥胖与高血压这两大疾病本身及其相互作用的病理生理机制的复杂性,也提示目前体重控制在肥胖型高血压治疗策略中既是不可或缺,也还有许多的问题有待进一步探索。

3.3 肥胖型高血压的降压药物选择 截至目前,尚无高血压指南就肥胖型高血压的降压药物选择提出建议;实际上,也很少有大规模临床试验关注这一问题。本共识对不同降压药物在肥胖型高血压中的应用进行了评价,算是对目前迷雾重重的肥胖型高血压治疗带来了一丝亮点。

鉴于血容量扩张和神经内分泌激活是肥胖型高血压的主要病理生理改变,利尿剂、RAS抑制剂和 β 受体阻滞剂应成为一线降压药物。然而,考虑到代谢不良反应,利尿剂和 β 受体阻滞剂应用受到限制,RAS抑制剂是更好的选择:血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)是首选药物,血管紧张素受体拮抗剂(ARB)可作为ACEI不耐受时的替代药物。 β 受体阻滞剂应尽量避免用于较年轻的肥胖高血压患者,卡维地洛可能在糖代谢风险方面较小。利尿剂一般不作为一线药物使用,但可作为二线或三线药物与RAS抑制剂联用。由于超过半数肥胖型高血压患者需要2种以上降压药物联用,二氢吡啶类钙拮抗剂降压效果良好,可作为较好的联合治疗药物使用。

3.4 合并肥胖的难治性高血压治疗策略 目前关于合并肥胖的难治性高血压治疗循证医学证据依然很少。螺内酯是各个高血压指南推荐的难治性高血压治疗用药,最近一项临床试验显示腰围更大的难治性高血压患者对螺内酯的降压治疗反应更好,提示该药在合并肥胖的难治性高血压患者中可能更有优势。肾素抑制剂阿利吉仑在两项研究中显示出对合并肥胖的高血压患者的良好降压作用,提示可能在合并肥胖的难治性高血压治疗中获益;但该药在与RAS抑制剂联合使用以及合并肾病患者中应用受限。中枢性降压药物也可作为一线药物不耐受时的替代选择。

肾动脉交感神经消融和颈动脉压力感受器电刺激是近年来在难治性高血压治疗方面显示出较

好的疗效。前者在部分研究中还提示可能改善糖代谢和减轻睡眠呼吸暂停,后者则可能提高合并肥胖的难治性高血压患者的血压控制率。不过,这两项治疗措施的远期疗效尚须更大规模的临床研究证实。

总之,由于目前对于肥胖导致高血压的机制认识还远不够充分,减重与降压之间的关系也存在争议,减肥药物潜在的心血管风险限制了其临床应用,减肥手术的远期疗效也有待进一步观察;因此,目前对于合并肥胖的难治性高血压治疗还缺乏充足的、有说服力的循证医学证据。在这样的背景下,本共识提出的问题远多于提供的答案,惟一的亮点主要在于对肥胖型高血压或肥胖合并难治性高血压的降压药物选择的建议,提出了RAS抑制剂可作为其一线降压药物,利尿剂、 β 受体阻断剂、二氢吡啶类钙拮抗剂、螺内酯、部分中枢降压药可在肥胖合并难治性高血压患者中选择使用,为临床治疗难治性高血压提供了参考。

参考文献

- [1] Terry AH. Obesity and hypertension[J]. JAMA, 1923, 81:1283-1284.
- [2] Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030[J]. Int J Obes (Lond), 2008, 32(9):1431-1437.
- [3] Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010[J]. JAMA, 2012, 307(5):491-497.
- [4] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report[J]. JAMA, 2003, 289(19):2560-2572.
- [5] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension[J]. J Hypertens, 2007, 25(9):1751-1762.
- [6] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research[J]. Hypertension, 2008, 51(6):1403-1419.
- [7] Schlaich MP, Grassi G, Lambert GW, et al. European Society of Hypertension Working Group on Obesity Obesity-induced hypertension and target organ damage: current knowledge and future directions[J]. J Hypertens, 2009, 27(2):207-211.
- [8] Straznicky N, Grassi G, Esler M, et al. European Society of Hypertension Working Group on Obesity Antihypertensive effects of weight loss: myth or reality?[J]. J Hypertens, 2010, 28(4):637-643.
- [9] Jordan J, Schlaich M, Redon J, et al. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: obesity drugs and cardiovascular outcomes[J]. J Hypertens, 2011, 29(2):189-193.
- [10] Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension[J]. J Hypertens, 2012, 30(6):1047-1055.
- [11] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5): 42-93.
- [12] Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study[J]. Hypertension, 2011, 58(5):784-790.
- [13] O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement[J]. J Hypertens, 2003, 21(5):821-848.
- [14] 中国血压测量工作组. 中国血压测量指南[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(12): 1-15.
- [15] Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II[J]. Ann Intern Med, 2001, 134(1):1-11.
- [16] Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Hypertension, 2003, 42(5):878-884.
- [17] Johansson K, Sundstrom J, Neovius K, et al. Long-term changes in blood pressure following orlistat and sibutramine treatment: a meta-analysis[J]. Obes Rev, 2010, 11(11):777-791.
- [18] Yancy WS, Jr., Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(2):136-145.
- [19] Fontbonne A, Diouf I, Baccara-Dinet M, et al. Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: a post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(5):385-391.
- [20] He H, Zhao Z, Chen J, et al. Metformin-based treatment for obesity-related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Hypertens, 2012, 30(7):1430-1439.
- [21] Sjostrom CD, Peltonen M, Sjostrom L. Blood pressure and pulse pressure during long-term weight loss in the obese: the Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study[J]. Obes Res, 2001, 9(3):188-195.
- [22] Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery[J]. N Engl J Med, 2004, 351(26):2683-2693.
- [23] Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events[J]. JAMA, 2012, 307(1):56-65.
- [24] Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2011, 123(15):1683-1701.