

肥胖症功能障碍 康复与治疗

Disabling Obesity

From Determinants to Health Care Models

原著者 Paolo Capodaglio

Joel Faintuch

Antonio Liuzzi

主 译 励建安



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

肥胖症功能障碍康复与治疗

Disabling Obesity From Determinants to Health Care Models

原著者 Paolo Capodaglio

Joel Faintuch

Antonio Liuzzi

主 译 励建安

副主译 周景升 宋小燕

译 者 (以姓氏笔画为序)

王 巍 邓家丰 厉 程 白克江

刘景宜 肖明月 张 新 张静娜

林政德 林冠汝 易万龙 金钟一

郑 瑜 柳 妍 姜 韬 高晓萍



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肥胖症功能障碍康复与治疗/(美)保罗(Capodaglio, P.), (美)乔尔(Faintuch, J.), (美)安东尼奥(Liuzzi, A.) 原著; 励建安主译. —北京: 人民军医出版社, 2016. 1

ISBN 978-7-5091-9037-1

I. ①肥… II. ①保…②乔…③安…④励… III. ①肥胖病—康复②肥胖病—治疗 IV. ①R589. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 321691 号

Translation from English language edition:

Disabling Obesity

By Paolo Capodaglio, Joel Faintuch and Antonio Liuzzi

Copyright © 2013 Springer Berlin Heidelberg

Springer Berlin Heidelberg is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

著作权合同登记号:图字 军-2014-087 号

策划编辑:张利峰 朱晓康 文字编辑:张红亚 王 丽 责任审读:赵 民

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8700

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:三河市春园印刷有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:12.75 字数:231 千字

版、印次:2016 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—1500

定价:159.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

本书是肥胖症医学专业参考书,由从事肥胖症研究和临床工作的资深专家团队编写而成。本书重点关注严重的、致残性的肥胖症,提倡设立从门诊到病房的专业治疗团队,进行临床多学科康复干预,避免肥胖症发展成为功能残疾。本书共16章,首先概述了当前肥胖症流行病学、基因和环境特点方面的知识,以及肥胖的生理基础、生物力学;接下来的章节介绍了肥胖相关的功能障碍和评定;后面的一些章节重点介绍了特定临床情况最新的治疗方案和疗效证据,包括肥胖的护理、骨科康复、心脏康复、呼吸康复和睡眠障碍、心理康复和新技术、精神方面、营养康复、减肥手术及术后问题处理、术后审美康复、肥胖慢病管理模式等。本书以最新的临床研究结果为依据,结合临床实际工作经验,介绍了肥胖症的基础理论和临床治疗,兼顾学术性和实用性。本书既可以作为临床工作指导,也可以用作科学研究参考。肥胖症是一种严重的、致残性的慢性疾病,本书全面系统地从医学各个角度进行了介绍,并突出了功能康复的特点,在众多的肥胖症研究中有特殊的价值。本书可供康复医学、内分泌、老年医学、家庭医疗及其他相关学科的医务人员参考使用。

前言

肥胖症现在是发达国家面临的一项重大的健康挑战。超重是心血管疾病、糖尿病、癌症、骨骼肌肉病和精神疾病致残和致死的重要危险因素。据估计,肥胖症在全世界范围内每年导致 300 万人死亡。在过去的 20 多年中,一些流行病学研究显示肥胖症[以体重指数(BMI)来定义]在很多人群中已经增加,有学者认为这可能会逆转高收入国家预期寿命延长。与其他一些疾病情况不同,肥胖症很难量化定义,BMI 是最常用来评价肥胖症的指标,但它不能测量体脂的数量和分布,而这是导致肥胖相关并发症的关键危险因素。有研究指出,按照 BMI 标准单纯超重的人,当采用空气置换法实际测量体脂数量时其实就是肥胖症。另外,肥胖症并不一定与并发症有必然联系,确实存在一些代谢方面很健康的肥胖个体。因此,很有必要区分单纯超重和那些可能发生或即将发生致残性临床并发症的肥胖症患者。有些患者有超重本身引起的功能障碍(耐力减退、肌肉力量减退、平衡减退、睡眠呼吸暂停),有些患者以肥胖和组织代谢异常为主(糖尿病、心血管疾病、非酒精性脂肪肝),他们的功能独立性都会因为并发症而被打破。这些患者,就像其他的慢性病患者一样(例如神经退行性疾病和风湿性疾病),表现为反复发作和突然临床症状加重,最终会进入到残疾状态,这需要“当场和立即”的多学科治疗,以避免或者减轻肥胖症进展、并发症和最终残疾。

肥胖症伴随有致残性的并发症给全世界的国家医疗健康体系带来了真实的社会和经济负担。并且,多发的、肥胖相关的并发症经常会给入住医疗机构治疗代谢疾病带来困难。另一方面,有选择性标准治疗正常体重患者的临床治疗单元在治疗极度肥胖的患者时经常有结构上和技术上的不足。评估和治疗致残性肥胖症要求临床机构有适当的治疗和康复规范、特殊培训的专业人员,从人体工程学方面来看,对于患者和医务人员环境应是宽敞和安全的。

有关肥胖症的问题很重要,已经有几千部关于肥胖的书籍出版不足为怪,它们分别讲述了肥胖症的流行病学、基因、分子、病理生理,特别是治疗。本书的目标是重点关注致残性肥胖症的病理生理和康复方面,提倡多学科康复干预作为治疗致残性复杂肥胖症的关键措施。本书首先概述了当前肥胖症流行病学、基因和环境特点方面的知识,接着介绍了肥胖症相关残疾的一般特点和评定标准。最后介绍

了特定临床情况时最新的治疗方案和现有的疗效证据。

我们非常希望本书有助于传播肥胖症康复理念,建立临床治疗单元以治疗各种致残性肥胖症,并能够提供从住院强化康复到长期门诊治疗的不同强度的康复服务。目前我们非常清楚肥胖症是不能治愈的,正是因为这一点,我们应该努力去预防或者减轻这种疾病的进展、并发症以及相关的残疾。

Gerold Stucki

Paolo Capodaglio

Antonio Liuzzi

Joel Faintuch

(励建安 译)

目 录

第 1 章 肥胖和病态肥胖症的病因学及流行病学新进展	1
一、病因学	2
二、肥胖个体	5
三、节约基因:表观遗传	8
四、流行病学	8
五、并发症	10
六、总结	13
第 2 章 运动过程中体能限制的生理学基础	15
一、引擎、燃料和性能	15
二、肌肉引擎和肌肉功能:最大肌力、功率输出和无氧运动	17
三、躯体运动的能量消耗:有氧运动的意义	22
四、运动中功能受限及其对运动方案制订的影响	26
第 3 章 基本活动的生物力学	27
一、设备	28
二、步态定量分析(步态分析)	29
三、姿势分析	31
四、躯干运动学的定量分析	32
五、坐-立位转换定量分析	33
六、总结	34
第 4 章 肥胖相关的功能障碍	36
一、肥胖相关的功能障碍	37
二、如何评估肥胖相关的功能障碍	39
三、总结	46
第 5 章 护理中的重要问题	47
一、护士的职责	48
二、护理干预的层面	48
三、并发症的管理	49
四、护理评估	50
五、治疗环境	56

六、设备	57
七、生物力学风险	67
八、人员培训和教育	69
第6章 骨科合并症的肥胖患者住院及门诊多学科康复的有效性	70
一、肥胖患者康复效果有效性的考虑	71
二、住院康复方案	73
三、结果	75
四、住院康复的受益	77
五、不同年龄门诊康复方案	78
六、门诊康复项目	79
七、肥胖患者康复的额外受益	80
八、门诊肥胖康复的思考	81
第7章 心脏康复	82
一、肥胖与心脏病	83
二、肥胖患者的心脏康复	84
第8章 肥胖患者的呼吸康复、工作能力和睡眠相关疾病	93
一、肥胖患者的运动能力	93
二、肥胖患者运动中的耗氧量和通气量	95
三、肥胖患者运动中的耗氧量和心脏活动	98
四、运动时控制通气与心率的因素	99
五、肥胖患者活动处方	100
六、肥胖患者的睡眠障碍和睡眠中的生理变化	100
七、阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)和肥胖通气低下综合征(OHS)	101
八、患者评估	102
九、气道内正压治疗	102
第9章 心理因素和康复方案	105
一、肥胖的心理因素	105
二、肥胖的心理康复原则	110
第10章 精神病学方面	116
一、肥胖是内科疾病吗?本质上是精神病吗	116
二、暴食症	117
三、夜食症和情绪化饮食	118
四、肥胖、焦虑和情绪低落,谁先谁后	119
五、肥胖和负面的身体形象	120
六、肥胖和认知功能	120

七、减肥手术后的精神障碍	120
八、肥胖、严重的精神疾病和精神类药物	121
九、肥胖、精神病学及功能障碍	122
第 11 章 营养康复理论和治疗方案	123
一、肥胖病例中的营养评估	123
二、营养学干预	129
三、减肥手术后患者多学科的康复治疗方案	133
第 12 章 减肥手术:目前的技术和成果	137
一、外科手术技术	138
二、腔内微创介入术	139
三、内镜手术	140
四、肉毒杆菌毒素注射	140
五、胃起搏器	140
六、深部脑刺激	141
七、代谢手术:糖尿病肥胖综合征	141
八、肥胖和减肥手术的费用	142
九、减肥手术的局限性	143
十、总结	144
第 13 章 减肥手术后患者的功能障碍:新老问题	145
一、减肥治疗后的临床改善	146
二、神经精神病学对肥胖症治疗的影响	146
三、手术后的整体效果	147
四、肥胖患者的恶性肿瘤	148
五、牙齿的改变	149
六、性功能	150
七、肠内微生物	152
八、超级肥胖患者	153
九、肥胖和肥胖员工	154
十、健康资源	155
十一、总结	155
第 14 章 减肥手术后的审美康复	158
一、一般定义	158
二、历史介绍	159
三、肥胖症的早期整形手术	159
四、过去 100 年的减肥手术	160

五、减肥手术后患者的身体畸形现象	160
六、一般手术指征	161
七、具体的手术标准	162
八、区别患者是否皮肤松弛	162
九、手术的分期和风险	162
十、心理访谈	162
十一、生活质量	163
十二、麻醉	163
十三、围术期管理	163
十四、常见外科手术	164
十五、腹壁成形术	164
十六、乳房成形术	164
十七、腕部成形术	170
十八、除皱术(脸部提升术)	171
十九、总结	172
第 15 章 心理治疗的新技术	174
一、环境参照系锁定的解除	176
二、总结	181
第 16 章 肥胖管理的慢病医疗模式	183
一、理论模式	184
二、肥胖症患者的医疗管理综合路径	187
三、手术还是康复? 两者真的相互冲突吗	191
四、未来模式:远程医学	192

第 1 章

肥胖和病态肥胖症的病因学及流行病学新进展

摘要 肥胖症是指体内脂肪超量的病理性状态。环境因素和生物学因素已经被认为是肥胖在世界范围内增多的两大原因,体内脂肪的异常堆积可看作是这 2 个因素之间复杂相互作用的结果。有研究专门探讨了控制食物摄入和能量消耗的下丘脑机制,而大量的遗传学研究证实相当比例的肥胖患者伴有单基因突变,虽然发生率低但是确实可以检测到。此外,全基因组关联研究发现一些相关的单核苷酸表达多态性的基因位点,它们通过与环境因素的相互作用,可以使肥胖症的易感性增高。目前普遍认为肥胖是一个社会健康问题,因为过量的脂肪或者复杂的脂肪代谢活动可以导致严重的慢性并发症,如 2 型糖尿病、心血管疾病、肝脂肪变性,并且有可能会发展成肝硬化和睡眠呼吸暂停。肥胖可以导致患者生活质量变差,也可能导致严重的功能障碍,因此,它必须作为一种严重的疾病来考虑。

肥胖是一种临床状态,或者是一种疾病,过去的几十年内,在西方国家其患病率急剧增加,其后又在世界范围内流行。值得注意的是,肥胖目前被定义成了一种流行病,并成为西方国家主要的健康问题之一。尽管对肥胖的前瞻性预防很重要,但是我们还是每天都要去面对一些已经处于肥胖症的患者,无论是成年人还是儿童肥胖相关疾病的患病率都呈上升趋势。过多的脂肪代谢的后果,比如非酒精性脂肪肝、2 型糖尿病、高血压病等疾病都已出现在儿童肥胖患者中,并且肥胖与成年人的严重的健康问题密切相关。从临床的角度出发,目前面临的挑战不是阻止肥胖发生,而是改善由肥胖导致的已实际存在的功能障碍。然而,肥胖本身是否可以导致功能障碍,或者肥胖是否仅仅和某些具体的病理过程相关联时才致病,还存在着争论。早在 1999 年美国就已将肥胖列入了致残因素。因此,社会保障部门考虑将肥胖的影响列入以下的疾病中:呼吸疾病、心血管疾病和关节疾病。但是,如今在美国体重 200kg 并不被认定为功能障碍,除非合并了一些病理情况。

本章的目的在于提供一些最新的关于肥胖的环境因素、基因和表观遗传学方面的流行病学证据和观点,特别是可以导致致残性肥胖的各种因素。肥胖症是个过于宽泛的术语,它包括体重指数(BMI) $>30\text{kg}/\text{m}^2$ 的人,也包括 BMI $\geq 60\text{kg}/\text{m}^2$ 的人,

该人群伴有明显不同的临床问题,需要特殊方法应对其临床和社会问题。事实上,不是所有的肥胖个体都有并发症,这与脂肪组织不同的代谢活动相关,而不是仅仅看脂肪的总量。

一、病因学

人体能量平衡的调节是非常复杂的过程,目前只有部分内容比较清楚。在正常机体中,脂肪的存储是通过控制食物摄入和能量消耗来保持相对不变的。下丘脑是主要的调节中枢,它通过整合神经或者肝的各种通路的长期/短期对能量状态的信号传导,并对关键的调节位置发出相应信号反应。此位置包括垂体的前叶和后叶、大脑皮质、脑干和脊髓的运动前区和运动区及自主神经(交感和副交感)的节前神经元。简单来说,调节脂肪细胞合成的瘦素以及其他多肽,比如 CCK、GLP1,被运输至下丘脑,从而发出阻止摄入食物的信号;相反,其他的胃肠道分泌的多肽,比如胃促生长素,则为饥饿感觉的触发点。瘦素是最重要的长期调节能量储存的激素。对于大多数人来说,当脂肪量增高时,瘦素分泌随之增加,从而减少食物的摄入。下丘脑的具体核团受刺激后分泌神经肽:特别是黑皮质素家族,由前阿皮质素分化而成,作用于调节热量吸收的特殊受体。其他的一些神经肽比如刺鼠肽可以通过作用肝、肌肉和胰腺的自主输出来调节脂类和糖类代谢的相对平衡。下丘脑是体内平衡控制的中心,其“犒赏”机制如调节食物摄入的控制位点均位于杏仁核。额叶皮质被认为是整个系统的自主控制中心。总之,这些调节中心的相互作用最终影响了内分泌、行为和自主反应,以维持能量的平衡。尽管肥胖症的机制仍不完全清楚,但是基因及功能的研究已经发现了一些肥胖症患者与正常人之间的差异。特别是功能磁共振成像(fMRI)和正电子发射断层摄影(PET)证实了肥胖患者额叶皮质、杏仁核及下丘脑区域存在异常信号。因为这些参与的机制非常复杂,所以肥胖症病理机制仍需要进一步研究。世界卫生组织(WHO)已经将肥胖这种状态定义为一种疾病,但是其病因学至今仍不清楚。有学者建议通过建立流行病学及生物学模型来解释肥胖症在世界范围内流行的原因。根据类似传染病影响过程,假设第1例肥胖患者是健康的,但是生活在一个致胖的环境中:充足的食物、少量的活动、化学制品、腺病毒感染可以导致脂肪组织的病理性增高。在模型中,强调了社会文化的影响作用。肥胖患者常常会感到自卑,为了控制这些现象,对食品工业及单个患者采取相应法律措施也是必要的。肥胖引起的疾病将不被保险公司覆盖,而患者如果减肥将受到奖励,反之将受到惩罚。在第2种模型中,肥胖症是一个医疗问题,需要从生物学角度来评估所有可以导致个体多余脂肪堆积的机制。在过去的几年中,科学研究证实了一系列肥胖症患者的相关基因、神经内分泌和代谢的改变,这表明肥胖症的生物学基础已不可否认。把肥胖症定义为脂肪组

织含量超过了正常值,这似乎理所当然。然而,目前缺少肥胖症脂肪组织含量正常值上限的标准,因为缺少大样本的研究以及更有效、可信的方法来测定脂肪组织含量。BMI并不能计算脂肪存储,其临界值 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 用以区分超重和肥胖仅仅是一个评估心血管疾病风险和病死率升高的统计值。该指数的概念价值已受到以下各种研究的挑战:根据 BMI 被划分为超重的这部分患者,如果采用更可靠的方法,比如体积描记技术测定了脂肪组织含量,事实上他们是肥胖症患者。而且,脂肪组织的性质是不同的,所以肥胖可以导致不同的后果,例如器官脂肪或者臀股脂肪组织。前者比较危险,因为其合成细胞因子参与胰岛素抵抗,而第 2 种则是心血管疾病的保护性因素,因为它可以和多余的三酰甘油预防脂肪毒性现象,例如脂肪异位进入心脏、肝和肌肉等器官。这种差异对与肥胖相关的功能障碍类型产生影响,同时也可能反映不同的演化模式。臀部脂肪是更新比较慢的一类脂肪组织,与妊娠、哺乳或者饥饿等状态有关。这些器官脂肪反映了在压力性事件或者狩猎时快速能量供给的可及性。脂肪在我们物种进化的过程中的意义仍然有许多推论:基因的优势,正常的极限值或是病理性过程? 目前我们担心的是肥胖表型不断增加,并且对健康造成了危害,然而,人类很长一段时间目标在于降低身体活动和提高食物的来源,这一点是导致肥胖的环境因素。人类可以繁衍及优于其他物种正是因为一些良好的基因突变,比如直立姿势和大脑的发育。而且,人类进化的过程发展了食用美味可口及脂类食物的特性。肥胖取决于个体在农业或者狩猎过程中获得食物的能力,即采用工具(轮子或者犁)使得消耗较少的能量完成任务,从而将能量以脂肪的形式储存起来。因此,可以合理地推断肥胖是遗传因子作用的结果。这不太可能通过干预人群的所谓“生活方式”就可以得到相应的结果,因为需要从根本上改变我们所建立的环境。而合理的方式是观察个体变胖的原因,一旦肥胖发生了,再通过改变其生活方式、有效的药物和外科手术来解决。在儿童时期开始对危险因素的关注可以预防成年肥胖。更重要一点是可以预防肥胖引起的功能障碍;如果功能障碍已经存在,需要减缓其发展或恶化,并促进其恢复。根据进化论导致疾病的原因应该在物种起源的过程中寻找答案。如果是这样的话,是什么导致了肥胖表型的产生和扩散? 肥胖表型的扩增很可能是基因和不同时间的环境因素相互作用的结果:环境在短时间内改变没有导致基因的相应变化,在摄入热量多、消耗少的环境中时,没有产生相应的基因变化来减少热量堆积。另一方面,不是所有生活在致胖环境的个体都肥胖,所以生物因子的影响可能源于基因的影响,这也是合乎逻辑的。目前,从人类进化论的角度思考肥胖问题,认为肥胖是致肥胖环境和基因条件共同作用的结果,这样能更好地理解肥胖。

致胖环境

肥胖表型在大约 500 万年前的直立人时代就已经存在,在女性中,肥胖是生

育或者丰满的象征。最可能的原因是因为女性久坐的分工以及哺乳需要,而男性则需要外出打猎。因而,在女性中我们可以追溯这2个因素的根源,活动的减少和食物摄入量的增加。许多农业学家指出15 000年前人类发明的农业是最大的一个错误。这种活动决定了人们将分配成组,获得一些稳定的动物性或者植物性食物来源,并习惯于进食一些乳制品及饱和脂肪,这使得他们比自己的祖先更胖。目前的肥胖基因环境仅仅是人类进化的退步的一方面,但同时也是人类物种优于其他物种的因素之一。近年来,一些极度肥胖的患者才被认为是病理表现。

肥胖发生机制通过以上2种因素来解释仍存在争议。比如看电视时间过长与儿童时期肥胖相关,但是后者却与运动时间过短不相关。看电视导致的肥胖可能是通过看电视或者在看电视过程中摄入高热量食物有关。另外一些研究则发现大多数人在非主动的娱乐活动中花费时间的增多是肥胖发生的危险。最近,富含糖分的饮料在美国具有争论性。而且,其他的因素比如减少睡眠时间或者戒烟等现象成为肥胖表型出现的可能促进因素。化学因素中内分泌破坏因子可以干扰代谢过程,从而促进肥胖发生。有机锡(organotin)及三丁基锡(tributyltin)通过高亲和力的细胞核激素受体介导机制,影响脂肪细胞的生物学因而长期促进肥胖基因的改变。其他一些可疑的腺体也被认为有致肥胖的作用。双酚物质被广泛用于塑料容器,有研究证明其与体重指数(BMI)相关。研究显示,肥胖和消瘦者肠道细菌的差异仅仅出现在过去的10年。然而,上述现象与肥胖的关系仍存在争议,因为这些差异并不是总能观察到,而且也不清楚它们是否是肥胖的原因或者继发现象。现代社会压力增加可能导致体重增加已得到广泛认可。只分析压力因素对肥胖的作用很复杂,因为我们面对压力的反应似乎不相同,并且与社会地位相关。《新英格兰医学杂志》关于“国民的体重”一文中,作者指出:肥胖的流行受环境的结构性改变影响,而不是还原论的观点认为的由个体自身不足决定。这篇论文提供了肥胖流行是由诸多关键环境因素的改变所产生的复杂相互作用,而非个体自身的选择。然而,只有18%的美国人认为外部因素是儿童肥胖的主要原因,而64%的人则认为个体原因(包括摄入热量过多、缺少运动、看电视过多)是关键的决定因素。这些观点看起来是有道理的,因为致胖环境在现代不能预见,但是它是几个世纪以来人类进化的目标,即用较少的努力获得食物。早期识别个体风险,预防从单纯的体重增加转变成肥胖症,这应该是我们努力的目标。但是同时,也要努力改变致胖环境,而且在此方面也确实获得了一些成功。

肥胖是个体的问题,人们不应该将个体超重归因于社会原因,而应该面对自身问题,向医师和其他可靠的机构求助。减去脂肪而不仅仅减轻体重是个艰巨的任务,因为抵制肥胖涉及个体的基因、表观遗传、心理和代谢各个层面。

二、肥胖个体

(一)遗传学

环境不是导致肥胖的唯一因素,因为不是所有的肥胖个体都生活在致胖环境中。即使认识到肥胖与致胖环境有实质性的关联,其受父母影响的个体特征也不能被忽视。现在有一些强有力的证据证明基因大致通过控制食物摄入,在体重控制上起关键作用。脂肪含量的变化几千年来已作为人类物种的一种特征。近期研究发现了与脂肪相关的基因,比如 TMEM18,早在 16 000 万年前,已经出现在人类物种分化过程中。遗传学的研究已证实了基因对肥胖的产生有显著贡献,研究显示双胞胎在体重指数上存在比较高的一致性(66%)。被收养双胞胎的体重指数与其亲生父母有关,而与其养父母无关。因为肥胖是一个复杂的身体失调,其中有非基因的因素,评估遗传的可能性会比较困难,尽管研究证据显示肥胖仅仅与单基因的突变有关,这表明孟德尔式遗传的影响确实存在。在下文中,我们首先回顾一下完全是因为单个基因的突变导致的临床和代谢型肥胖。这些类型包括了中枢神经系统(CNS)的损害,尤其是下丘脑,它整合外周传来的信号并产生相应的代谢反应。

(二)单基因型肥胖

单基因型肥胖相对罕见,但是具有重要的病理生理意义,因为他们有助于清楚认识几种导致体重增加的神经内分泌机制。

瘦素是由脂肪细胞分泌的具有调节脂肪含量的激素活性的一种多肽。瘦素调节下丘脑的能量存储水平,所以提高瘦素水平可以降低食物摄入,反之亦然。令人意外的是,没有明确的解释,肥胖症患者外周循环因为激素作用的抵抗而导致了瘦素水平升高。基因层面的瘦素缺乏导致的严重早发的肥胖非常少见。先天性的瘦素缺乏患者出生时体重正常,出生后的几个月内开始出现严重的贪食现象,饱腹感缺乏,如果不能获得食物,则有攻击现象。运动和认知功能发育正常,青春期延迟,甲状腺功能减退,生长激素分泌减少,特有的免疫缺陷,这些均提示有神经内分泌的障碍。外源性瘦素治疗此类患者效果很好。

常染色体隐性遗传的瘦素受体基因(LEPR)功能缺失变异非常少见。首次报道的 3 例患者来自 Kabilian 家族,随后又报道了另外 5 例没有亲属关系的病例。这些瘦素受体变异导致了高血浆瘦素水平,但是与其肥胖表型相似的 LEPR 缺失的患者没有明显的差别。而且,LEPR 缺失患者在出生后的几个月内体重增加很快,严重的贪食现象以及严重的内分泌障碍:低促性腺素性功能减退症,生长激素

和甲状腺激素分泌障碍。身体构成明显表现出大量脂肪堆积,但是能量的消耗是正常的。

阿片黑素皮质素前体(POMC)是前体肽及其产物,包括促肾上腺皮质激素和黑皮质素家族。常染色体隐性遗传 POMC 基因功能缺失突变,出现率极低,与早发肥胖和促肾上腺皮质激素缺乏的临床现象有关。其他症状可能包括皮肤的色素减退、红头发和高胰岛素血症。该基因变异的杂合者有轻的表型,而且常常是肥胖症患者。

常染色体隐性的激素前体转化酶 1 的无效突变,导致了严重的早发肥胖,促肾上腺皮质激素缺陷,由于胰岛素前体水平的提高导致的餐后低血糖和由于促性腺激素释放激素缺陷导致的低促性腺素性功能减退症。

黑素皮质素受体-4(MC4R)变异是严重肥胖症患者最常见形式的单基因突变,早发肥胖症患者发病率高达 6%。这些变异常常分为显性和隐性遗传。显性遗传较少见,一些症状更为严重的患者发生这种基因突变常出现贪食现象,严重的高胰岛素血症,加速的线式生长。这些症状的产生与 MC4R 调节生长激素作用有关,它能引起生长激素释放激素(GHRH)水平增加。黑素皮质素受体-3(MC3R)的变异在高代谢的肥胖患者中被发现,但是它作为影响单基因型肥胖症的原因仍不清楚。

智力残疾或学习困难在儿童肥胖症患者中很常见。这提示了这些基因变异的神经发育通常是不具体的,可能也影响了食物摄入调节的通路。缺失转录因子单意同源物(SIM1)和脑源性神经营养因子(BDNF)的确常常导致早发肥胖。SIM1 编码的转录因子参与了下丘脑的发育。SIM1 表达神经元负责神经肽的生成,包括缩宫素、抗利尿激素、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)和生长抑素。有报道显示,SIM1 缺失可以伴随早发肥胖、发育迟缓和线性生长增加。

大脑源性神经生长因子是神经营养蛋白,在调节食物摄入中发挥重要作用。基因变异导致 BDNF 单倍剂量不足,特别是 BDNF p. Val66Met 表达多态性,像其他遗传变异一样,与肥胖表型和贪食现象的发生相关。

尽管我们对单基因型肥胖的了解逐渐增多,但是大部分早发的以及严重的肥胖症患者仍然没有病因诊断,因为其致病基因还没有明确。

(三)全基因组关联研究

全基因组关联研究(GWAS)是一种病例对照研究,比较特定疾病组和健康组之间等位基因变异的频率。数千或数百万的单个 DNA 突变(单核苷酸多态性或 SNPs)同时检测基因型,与健康组比较,区分出变化频率高的 SNPs。这些 SNPs 是人类染色体的特定区域,是提高患者对某种疾病的易感性的标志点。与以往检

测基因的方法相比, GWAS 所观察的是整个染色体。与其他基因方法不同的是, 这种方法采用的是非假设驱动。GWAS 研究鉴别 SNPs 和其他的与疾病相关的 DNA 变异, 但是不能详细说明哪个是致病基因。GWAS 是检测 SNPs 位点与对照组进行比较, 找出不同的等位基因变异的频率, 并且在不同人群中重复测试以证实该关联。

GWAS 关于肥胖关联基因的研究发现, 32 基因位点被认为是与肥胖基因型相关。迄今为止, 性状检查包括体重指数、腰围、腰臀比(WHR)、体脂百分比, 严重和早发的肥胖。然而, 这些位点对肥胖易感性的影响较小, 只能解释全部变异的一部分内容。因而, 对肥胖的预测较差。最先确认的 FTO 位点, 对肥胖易感性有最大的影响, 每一个 FTO 危险等位基因 BMI 平均提高了 $0.39\text{kg}/\text{m}^2$ (相当于对 1 位身高 1.7m 的人体重增加了 100g), 肥胖的危险提高了 1.20 倍。FTO 是最容易确认的位点, 不但是其作用最大, 而且这个导致 BMI 增加的等位基因变异频率在欧洲白种人中很高(46%)。由于 32 位点与 BMI 相关, FTO 位点解释了大多数个体间变异的原因。

(四)遗传和进化

现代社会肥胖症发病率很高, 有很多假说从基因层面来解释。最常见的假说是节约基因(thrifty genotype), 它使个体在食物充足的条件下以脂肪的形式储存能量, 使得耐受饥饿的能力增加。能量储存对生存和繁衍很重要, 因此以脂肪的形式储存能量具有自然选择优势。节约基因可以用储存脂肪的方式适应食物的短缺。这种自然选择经历了至少 150 000~200 000 年。在现代食物充足的条件下, 该基因稳定遗传导致了肥胖症的扩散。这种引人关注的假说受到了数学模型的挑战。按照节约基因理论, 如果在人类起源时发生了饥荒, 那么现在我们应该都是肥胖症患者。考虑到 12 000 年来饥荒引起的病死率, 节约基因不可能只扩散到 30% 的人群。在美国, 肥胖症能达到很高的比例, 但在意大利, 只有 10% 的人群 BMI 超过 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 。

有研究证明存在另外一种潜在因素决定肥胖患者的增加。与葡萄糖不同的是, 果糖可以提高三酰甘油和脂肪的合成, 维生素 C 可以抵抗该作用。L-古罗糖酸-氧化酶突变发生在始新世晚期, 使人类不能合成维生素 C。因为果糖是水果中最重要的营养素, 也是能量的主要来源, 这种突变有利于脂肪合成。目前人群果糖的摄入大大提高, 而富含维生素 C 的水果可以降低果糖转化成为脂肪的作用。

另外一个可以考虑的补充假说: 自然选择的压力是通过繁衍能力而不是通过存活能力。因为繁衍能力在相对短的时间内可以快速改变物种进化。垂体性腺轴对通过瘦素调节脂肪储存的信号十分敏感。因此, 节约基因很可能作用于生殖能力而不是存活率。