비만에서 심장질환의 예후 - 비만 패러독스

노정현*

인제대학교 일산백병원 내분비대사내과

Prognosis of Heart Disease in Obesity – The Obesity Paradox

Junghyun Noh*

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inje University School of Medicine, Ilsanpaik Hospital, Goyang, Korea

Obesity increases the risk for heart diseases, including cardiovascular disease and heart failure. This is caused by the increasing prevalence of cardiovascular risk factors such as hypertension, glucose intolerance and dyslipidemia. Furthermore, obesity itself is an independent risk factor of heart disease. However, many studies and meta-analyses have shown that higher BMI correlates with better survival among patients with heart disease, known as the obesity paradox. In this review, the complex and disparate effects of obesity on heart disease and the evidence regarding pathophysiologic mechanisms of obesity-related heart disease will be discussed.

Key words: Obesity, Heart disease, Prognosis

서 론

심혈관질환은 한국인 사망의 가장 흔한 원인 중 하나이며, 비만에서 심혈관질환과 심부전 등의 심장질환의 위험은 더욱 증가한다.¹⁻⁶ 비만에서 심장질환이 증가하는 원인은 고혈압, 이상지질혈증, 당 대사 이상 등의 위험인자가 비만에서 더 많이 동반되는 것뿐만 아니라 비만 자체가 심장의 구조와 기능에 변화를 유발하기 때문으로 알려져 있다.⁷ 그러나 비만이 심혈관 위험인자를 악화시키고, 심장질환을 증가시키지만, 일부 관찰 연구나 메타분석 연구에는 과체중이나 비만이 있는 사람에서 심혈관질환의 예후는 오히려 더 좋다는 결과를 보이는데, 이를 비만 패러독스(obesity paradox)라고 부른다. 이 리뷰에서는 비만이 심장질환 발생에 미치는 영향 및 심혈관질환을 가지고 있는 비만환자에서 비만이 예후에 미치는 영향에 대해 정리해보도록 하겠다.

본 론

1. 비만이 혈류 역학, 심장구조 및 기능에 미치는 영향

많은 역학연구들에서 비만인에서 독립적으로 심혈관질환, 심부전,

심방세동을 포함하는 심장질환의 발생이 증가한다고 증명되었다.¹⁻⁶ 그러나 고혈압, 당 대사 이상, 이상지질혈증 등의 비만에 동반되는 심장질환의 위험인자들과 비만이 유기적으로 작용하기 때문에 심장에 대한 비만만의 독립적이고 직접적인 기전을 따로 설명하는 것은 쉽지 않다.

비만은 증가된 지방조직에서 분비되는 독성 혹은 염증성 매개물질들을 통해 혈류 역학, 심장구조 및 기능에 영향을 준다고 생각된다. 이때 중요한 매개물질들은 유리지방산, 디아실글리세롤(diacylglycerol)이나 산화질소 대사물 등과 같은 지방조직과 관련된 대사물질과 hsCRP, 사이토카인, 케모카인, 대식세포, tissue necrosis factor α 등과 같은 염증물질이 있다.⁸⁻¹¹ 비만에서 만성적인 염증상태가 지속되면 이들 물질들이 심근세포의 기능을 직접적으로 저하시키게 된다. 실제로 지방조직은 내분비조직으로 여겨지며 여러 가지 생리적으로 활발한 작용을 하는 여러 아디포카인(adipokine)들을 분비한다. 아디포넥틴은 지방조직에서 가장 풍부하게 분비되는 아디포카인 중 하나로 항염증효과 및 인슐린 감수성을 증가시키는 효과를 가지고 있다.¹² 비만과 당뇨병에서 아디포넥틴이 감소되어 있으며, 아디포넥틴의 감소는 인슐린저항성과 산화대사를 증가시킨다.¹² 이는 당 대사이

*Corresponding author Junghyun Noh <http://orcid.org/0000-0002-7964-0515>
 Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inje University School of Medicine, Ilsanpaik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
 Tel: +82-31-910-7930 Fax: +82-31-910-7219 E-mail: jhnoh@paik.ac.kr

Copyright © 2016 Korean Society for the Study of Obesity

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

상과 관련된 심근병증의 중요한 발생기전이 된다. 장에서 분비되는 펩타이드인 그렐린(ghrelin)은 산화대사, 심장 아드레날린 활성의 감소, 심근세포의 세포자멸사 감소 등으로 심장 보호효과가 있다는 것이 동물실험에서 나타나기도 했다.¹³ 또한 Framingham 코호트 연구에서는 혈중 레지스틴(resistin) 수치는 심부전 위험과 상관관계가 있는 것으로 나타났다.¹⁴

내장비만뿐만 아니라, 지방조직이 아닌 곳에 지방이 축적되는 것도 심장기능이상과 심혈관질환의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹⁵ 최근에는 심한 비만환자에서 심장막내 지방 축적이 좌심실비대 정도와 비례하고, 좌심실벽 두께와 반비례한다는 연구결과도 있다.¹⁶ 이러한 지방조직 외 지방축적은 사이토카인 생성의 장애, 레닌-엔지오텐신-알도스테론계와 교감신경의 과반응 등에 영향을 주며, 이로 인한 심장 기능 및 구조의 변화를 유도할 것으로 생각된다.¹⁷

이러한 매개물질들의 변화 등을 통해 비만에서는 혈류량, 심박출량(cardiac output), 1회 박출량(stroke volume)이 증가하고, 이는 심작업량(cardiac work)을 증가시키게 된다. 이러한 변화는 좌심실확장 및 심실비대를 초래한다.⁵⁻⁸ 심실비대는 고혈압이 있는 경우에도 발생하는데, 비만에서 고혈압이 더 잘 발생하고, 그러한 경우 비만에 동반되는 심장 구조 및 기능의 변화는 더욱 심해진다. 비만에서는 좌심방의 비대도 함께 관찰되는데, 이는 혈류량 및 이완기 좌심실 기능이상에 의해 발생하는 것으로 생각된다.^{18,19} 비만에 동반되는 좌심방비대는 예후를 더욱 악화시킨다.²⁰

2. 비만 패러독스

1) 심혈관질환(Coronary heart disease)

과체중과 비만을 가지고 있는 사람에서 심혈관질환의 유병률은 증가한다. 그럼에도 많은 연구들에서 심혈관질환이 있는 사람들에서 체질량지수, 체지방, 허리둘레, 중심비만 등의 비만지표들이 높을수록 심혈관질환의 예후가 더 좋은 비만 패러독스 현상을 보였다. 한 메타분석에서는 과체중이나 비만을 가지고 있는 사람에서 심혈관질환이 있을 경우 정상 체중인 경우와 비해 심혈관질환에 의한 사망이나 전체 사망률이 낮은 것으로 나타났다.²¹ 그러나 같은 연구에서 체질량지수가 35-40 kg/m²인 비만이 있는 경우 심혈관질환에 의한 사망률은 더 증가했다.²¹ 또 다른 메타연구에서는 심혈관질환이 동반된 경우 비만인에서 정상 체중인에 비해 심혈관질환에 의한 사망률이 감소하였으나, 이는 심혈관질환 초기에 나타나는 현상이며, 5년이 지나게 되면 이러한 현상은 소실되었다.²² 또한 체질량지수가 35 kg/m² 이상인 심한 비만이 있는 경우 장기간 관찰에서는 사망률이 증가하였다.²³ 최근 연구에서 정상체중이지만 허리둘레가 증가된 경우 심혈관질환의 예후가 가장 나쁜 것으로 나타났으나, 심폐능력이 떨어진 경우 사망률이 증가하지만 정상체중에서 허리둘레가 증가되어 있어도 심폐능

력이 정상인 경우 사망률이 증가하지 않아서 심폐능력을 유지하는 것이 심혈관질환의 예후에 중요할 것으로 생각된다.²⁴

2) 심부전(Heart failure)

비만이 심장 구조와 기능에 악영향을 미치며, 심부전의 발생을 증가시킨다.^{5,7} 그러나 비만한 경우 심부전에 의한 생존율을 개선시키는 것으로 나타나, 역시 비만 패러독스를 보여준다. 28,209명을 대상으로 한 메타분석에서는 정상체중에 비하여 과체중과 비만인 경우 전체 사망률이 각각 16%와 33% 낮게 나타났으며 심혈관 사망률은 각각 19%와 40% 낮았다.²⁵ 또 다른 메타분석에서도 심혈관질환 사망률, 전체 사망률, 재입원율 등의 위험이 체질량지수가 낮은 경우 가장 높았고, 과체중군에서 가장 낮게 나타났다.²⁶ 최근의 전향연구에서는 급성 심부전환자에서 고령, 좌심실 기능부전, 최근 발생한 심부전, 대사질환이 적은 경우, 심폐능력이 떨어져 있을 경우 등에서 비만 패러독스 현상이 더 두드러지게 관찰되었다.²⁷ 그러나 비만 패러독스 현상은 체질량지수가 40 kg/m² 이상의 고도 비만에서는 나타나지 않고 예후가 더 나쁜 것으로 나타난다.²⁸

3) 심방세동(Atrial fibrillation)

심방세동 역시 비만에서 유병률이 증가한다. 이는 비만에서 동반되는 좌심방 비대와 관련이 있을 것으로 생각된다. 또한 비만에서 심혈관질환과 심부전 유병률이 증가하는데, 이 질환들은 심방세동 발생의 중요한 위험요소이다. 실제로 125,000명을 대상으로 한 메타분석에서 비만에서 심방세동의 위험이 50% 증가하는 것으로 나타났다.²⁹ 그러나 고혈압, 심혈관질환, 심부전이 있는 환자에서 심방세동 역시 비만 패러독스 현상을 보여서, 한 연구에서는 심방세동에 의한 전체 사망률 및 심혈관 사망률이 과체중이거나 비만한 경우 약 50% 정도 감소한다는 결과를 보였다.³⁰

3. 비만 패러독스 기전

여러 심장질환에서 나타나는 비만 패러독스는 그 기전을 정확하게 설명하기 어렵다. 일부에서는 비만 패러독스를 보인 연구에서 비만의 지표로 사용된 체질량지수가 신체 지방조직량을 정확히 대변하지 못하기 때문에 나타나는 현상이라고 비판하기도 한다. 그러나 허리둘레나 체지방량을 지표로 보아도 비만 패러독스 현상이 나타나므로^{31,32} 측정 바이어스의 문제만으로 치부할 수는 없을 것이다. 비만 패러독스의 몇 가지 가능성이 높은 기전들은 다음과 같다. 1) 비만하지 않은 사람들에서 연구 전에 신체의 다른 이상으로 의도하지 않은 체중감소가 발생했을 가능성을 배제할 수 없다. 2) 비만한 경우와 정상체중의 경우가 심장질환이 나타나는 유전적 요인이 다를 수 있다. 즉, 비만하지 않은 경우 고혈압, 이상지질혈증, 당 대사 이상이 비만한 경우 보

다 덜 발생하지만, 다른 원인으로 심혈관질환이 발생하게 되고, 그 다른 원인인 경우 예후가 더 나쁠 수 있다는 가정이다. 3) 복용하는 약제에 차이가 있을 수 있다. 실제로 당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서는 statin을 복용하지 않는 군에서는 심장질환에서 비만 패러독스 현상을 보였으나 statin 사용군에서는 그렇지 않았다.³³ 4) 심부전 말기에 나타나는 심장 악액질(cachexia)이 비만환자에서 덜 하기 때문이라고 추측해 볼 수 있다. 5) 비만한 사람들이 신진대사 저장(metabolic reserve)이 더 많기 때문에 설명하기도 한다. 6) 근육량이 더 많거나 근육 강도가 더 센 경우 심부전의 예후가 더 좋다고 알려져 있으며,³⁴ 비만한 사람들에서 근육량이나 근육 강도가 더 좋기 때문이라고 추측하기도 한다.

결론

비만은 독립적으로 심장의 구조 및 기능에 변화를 초래하여 심장질환의 발생을 증가시킨다. 여기에는 지방조직에서 분비되는 여러 아디포카인의 변화와 비만에 동반되는 만성 염증 및 염증 물질이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 비만이 심장질환의 발생을 증가시키지만, 심장질환에서 과체중이나 정도의 비만이 오히려 그 예후를 좋게 한다는 연구결과들이 있으며, 이러한 현상을 비만 패러독스라고 부른다. 비만 패러독스 현상은 특히 고령이거나 심폐능력이 떨어진 사람들에서 더 잘 나타난다. 비만 패러독스의 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않고, 이에 대한 해석도 매우 조심스럽다. 앞으로 이를 더 잘 증명할 수 있는 대규모, 장기간의 전향연구가 필요하겠으며, 특히 체중감량이나 운동을 통한 심폐능력 강화가 비만에 동반되는 심장질환 예후에 영향을 줄 수 있는지 확인하는 것이 앞으로의 연구방향이 되겠다.

요약

비만은 심혈관질환, 심부전을 포함하는 심장질환 발생의 중요한 위험요소이다. 비만에서 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병 등의 발생이 더 많아지는 것이 심장발생의 위험이 증가하는 중요한 기전이지만, 이를 배제하고도 비만은 독립적으로 심장의 구조 및 기능에 변화를 초래하여 심장질환의 발생을 증가시킨다. 그러나 일단 심장질환이 생기면 과체중이나 정도의 비만인 경우 오히려 심장질환의 예후가 정상체중보다 더 좋다는 연구결과들이 있으며, 이러한 현상을 비만 패러독스라고 부른다. 이 리뷰에서는 비만이 심장질환 발생에 미치는 영향 및 기전, 그리고 심혈관질환을 가지고 있는 비만환자에서 비만이 예후에 미치는 영향에 대해 정리하였다.

중심단어: 비만, 심장질환, 예후

Conflicts of Interest

There is no conflict of interest to declare.

References

- Owan T, Litwin SE. Is there a cardiomyopathy of obesity? *Curr Heart Fail Rep* 2007;4:221-8.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:305-13.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:369-81.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384: 766-81.
- Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 1345-54.
- Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med* 2015;373:1307-17.
- Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:391-400.
- Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Kumar A, Kumar SA. Cardiac effects of obesity: pathophysiologic, clinical, and prognostic consequences-a review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016;36:1-11.
- Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: role of oxidative stress and damage. *J Diabetes Investig* 2014; 5:623-34.
- Chokshi A, Drosatos K, Cheema FH, Ji R, Khawaja T, Yu S, et al. Ventricular assist device implantation corrects myocardial lipotoxicity, reverses insulin resistance, and normalizes cardiac metabolism in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2012;125: 2844-53.
- Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce

- A, De Lorenzo A, et al. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol* 2013; 2013:865965.
12. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
13. Yang C, Liu Z, Liu K, Yang P. Mechanisms of Ghrelin anti-heart failure: inhibition of Ang II-induced cardiomyocyte apoptosis by down-regulating AT1R expression. *PLoS One* 2014;9:e85785.
14. Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, Levy D, Wang TJ, et al. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:754-62.
15. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011;124:e837-41.
16. Pucci G, Battista F, de Vuono S, Boni M, Scavizzi M, Ricci MA, et al. Pericardial fat, insulin resistance, and left ventricular structure and function in morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24:440-6.
17. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:436-43.
18. Lavie CJ, Patel DA, Milani RV, Ventura HO, Shah S, Gilliland Y. Impact of echocardiographic left ventricular geometry on clinical prognosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;57:3-9.
19. Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Gilliland Y, Shah S, Ventura HO. Association of left ventricular geometry with left atrial enlargement in patients with preserved ejection fraction. *Congest Heart Fail* 2012;18:4-8.
20. Patel DA, Lavie CJ, Gilliland YE, Shah SB, Dinshaw HK, Milani RV. Prediction of all-cause mortality by the left atrial volume index in patients with normal left ventricular filling pressure and preserved ejection fraction. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1499-505.
21. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, 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.
22. Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ, Gao F, Yeh RW, Mauri L. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2015;101:1631-8.
23. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82.
24. McAuley PA, Artero EG, Sui X, Lee DC, Church TS, Lavie CJ, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:443-51.
25. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156:13-22.
26. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115:1428-34.
27. Shah R, Gayat E, Januzzi JL Jr, Sato N, Cohen-Solal A, diSomma S, et al. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:778-85.
28. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:393-400.
29. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:310-5.
30. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, Garg N, Mohamad T, Afonso L, et al. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med* 2010;123:646-51.
31. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Jensen MD, Thomas RJ, Squires RW, et al. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:2087-93.
32. 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.
33. Nylén ES, Faselis C, Kheirbek R, Myers J, Panagiotakos D, Kokkinos P. Statins modulate the mortality risk associated with obesity and cardiorespiratory fitness in diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3394-401.
34. Lavie CJ, Forman DE, Arena R. Bulking up skeletal muscle to improve heart failure prognosis. *JACC Heart Fail* 2016;4:274-6.