



# 代謝健康肥胖與心血管疾病之相關

葉姿麟<sup>1,2</sup> 簡國龍<sup>2,3</sup>



## 前言

心血管疾病，一般泛指冠狀動脈心臟病、腦血管疾病、風溼性心臟病及其他，佔全世界疾病負擔約四分之一<sup>[1]</sup>。心血管疾病每年在全世界造成了高達一千七百萬人的死亡，佔全球死因之首；亞洲佔了全世界二分之一人口，且肥胖人口逐年增加中，在東南亞，心血管疾病每年造成了三百六十萬人的死亡，約佔該區域全死因的四分之一<sup>[2]</sup>；而在台灣，冠狀動脈心臟病、腦血管疾病分佔民國107年十大死因之第二、第四位<sup>[3]</sup>。心血管疾病的重要性，無論在世界各地，都是個不容忽視的議題。

## 代謝健康肥胖( metabolically healthy obesity , MHO)

我們過去熟知將肥胖視為疾病，是因為肥胖透過機械性壓力、增加游離脂肪

酸、性激素不平衡等造成了各種健康危害，其中主要透過代謝異常造成了心血管疾病及其死亡<sup>[4]</sup>。我們好奇的是，若沒有透過代謝異常這個中介因子，是否仍會增加心血管疾病及其死亡率？最早在2001年首先報導，似乎存在某一種肥胖不會造成健康危害<sup>[5]</sup>，稱為代謝健康肥胖。由於先天基因上的表現，及後天環境、行為、脂肪組成的影響，使得皮下脂肪雖然堆積，但脂肪細胞的功能仍維持，因此目前仍代謝健康<sup>[6]</sup>；而這群MHO族群，在健康的生活型態下，內臟脂肪未過多累積、發炎活性仍未過多、脂聯素(adiponectin)仍足夠、粒線體功能仍保存，仍然可以維持適當的體能狀態。因此MHO究竟是敵是友？是否是個健康危害，長久以來仍有爭議<sup>[4]</sup>。

MHO在過去缺乏一致性定義：以肥胖來說，身體質量指數(body mass index, BMI)是最常用來評估肥胖的指標，但腰圍卻是評估中心型肥胖較準確的方法，另外也有研究以體脂評估肥胖。以代謝健康而言，有些研究以數學方法(homeostasis model assessment, HOMA)間接定量胰島素的阻抗性或敏感性、有些研究以是否有三高（高血壓、高血糖、高血脂）

1 新竹馬偕紀念醫院家庭醫學科

2 臺大公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所

3 臺大醫院內科部

關鍵詞：metabolically healthy obesity, cardiovascular disease

通訊作者：葉姿麟



的臨床診斷或藥物治療區別是否代謝健康、各類研究最常用的則是以是否有代謝症候群區別是否代謝健康。然而在不同的年份有不同的組織推出不同的代謝症候群定義、各研究可能使用不同的調整後的切點，例如調整血糖數值100mg/dL為140mg/dL，或是以隨機血糖取代空腹血糖、部份研究受限於自身資料而調整需滿足的條件數，例如取消腰圍這個條件，有些研究則加入了其他的參數，例如高敏感度C反應蛋白、脂蛋白B(apolipoprotein B)等。因此在過去的文章，有高達三十種以上不同的代謝健康的定義，由於定義上的混亂使得收納族群的不同，致使難以評估其健康危害。

無論是2002年國家膽固醇教育計畫(National Cholesterol Education Program, NCEP)之成人治療指引第三版(Adult Treatment Panel-III, ATP-III)版本<sup>[7]</sup>、2005年國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federation, IDF)版本<sup>[8]</sup>、或最新2009年聯合聲明版本<sup>[9]</sup>，對於代謝症候群都有下列五種代謝指標：中心型肥胖（由最早的固定腰圍男性大於102cm，女性大於88cm，發展至今可依國家、族群各自定義該族群合適的腰圍切點、血壓偏高（ $\geq 130/85$  mmHg）、三酸甘油酯(triglyceride, TG) $\geq 150$  mg/dL或使用藥物治療、高密度脂蛋白膽固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)在男性低於40 mg/dL或在女性低於50 mg/dL

或使用藥物治療、空腹血糖偏高（由最早期 $\geq 110$ mg/dL至今調整為 $\geq 100$ mg/dL）或已有糖尿病診斷或已使用藥物治療；以上五種代謝異常指標中若符合大於等於三個條件，可診斷為代謝症候群。過去的文章最常以未達到代謝症候群定義界定為代謝健康，但其實可能仍存有0到2個代謝異常指標，甚至部份研究納入已經有心血管疾病族群，如此定義的代謝健康，只是相對比代謝症候群略為健康，但並非是真正的代謝健康族群。

### 代謝健康肥胖全新定義

在2019年10月最新推出了一個全新而嚴格的MHO定義：一、基本條件是需先排除心臟代謝(cardiometabolic)相關疾病：包含前期糖尿病、第二型糖尿病、高血壓、血脂異常、非酒精性脂肪肝病、慢性腎臟病、已有心血管疾病的診斷或已使用三高的治療；二、具有健康的心臟代謝指標：原先代謝症候群中，扣除腰圍的四個項目都包含在內，但下修TG $< 95$  mg/dL；三、以上指標在一般臨床服務上方便取得，若在學術界或研究單位要進階評估，針對已診斷為非酒精性脂肪肝病者，可以影像學檢查或組織切片檢視肝臟內脂肪含量是否低於百分之五作為確認、或是高胰島素-正常血糖鉗技術(hyperinsulinemia-euglycemic clamp procedure, HECP)中糖輸液速度(glucose infusion rate)是否高於每分鐘每公斤無脂



肪的質量大於8mg/kg fat-free mass/min或是胰島素輸液速度(insulin infusion rate)是否大於40mU/ m<sup>2</sup> /min確認是否有胰島素敏感性<sup>[10]</sup>。然而，此全新嚴格具體的定義才剛發表，以此新的MHO定義評估結果，需要更多的研究證實（表1）。

### 代謝健康肥胖與心血管疾病的相關

以傳統MHO的定義與心血管疾病的文章陸續被發表出來，今年新發表了一篇系統性回顧及統合分析的文章，收錄了34篇以心血管疾病或全死因為結果的世代性研究，比較MHO與代謝健康且體位正常者，文章大多來自歐美國家，亞

洲文章佔10篇，5篇來自東亞如韓國、中國、日本、5篇來自西亞如伊朗、以色列，尚無台灣本土資料；至於肥胖指標，僅一篇文章選擇腰圍、一篇文章選擇體脂，其餘均選擇BMI做為評估肥胖的工具；關於代謝健康，有四篇文章以是否無臨床三高之診斷或治療，七篇文章以HOMA計算胰島素阻抗性是否低於族群中第九十分位或最高第四分位評估胰島素阻抗性，最常以調整過的代謝症候群定義是否代謝健康，有些文章以不同定義之代謝症候群或代謝症候群併HOMA-IR作為敏感度分析。這些觀察性研究為控制干擾因子而調整諸多變項，從最基本的人口學年齡、性別、個人生

表1 Metabolically healthy obesity 全新定義

基本條件	
無心臟代謝(cardiometabolic)疾病之診斷或治療	無前期糖尿病、第二型糖尿病、高血壓、血脂異常、非酒精性脂肪肝疾病、慢性腎臟病、心血管疾病或使用血壓、血脂、血糖藥物治療
健康心臟代謝指標	
空腹三酸甘油酯	< 95 mg/dL
高密度脂蛋白	男性 ≥ 40 mg/dL、女性 ≥ 50 mg/dL
空腹血糖	< 100 mg/dL
二小時口服葡萄糖耐受測試	< 140 mg/dL
血壓	< 130/85 mmHg
進階條件	
肝內脂含量(對已診斷為非酒精性脂肪肝疾病者)	影像學檢查 <5 %肝臟體積或組織切片肝臟細胞 <5 %細胞內三酸甘油酯內脂肪含量
胰島素敏感性	高胰島素 - 正常血糖鉗檢技術 (HECP, hyperinsulinemia-euglycemic clamp procedure)中糖輸液速度(glucose infusion rate) > 8mg/kg fat-free mass/min或是胰島素輸液速度(insulin infusion rate)大於40mU/ m <sup>2</sup> /min

資料來源：參考資料 10



活習慣吸菸、飲酒、早發性心血管疾病家族史、社經地位如教育、收入、支持狀況如婚姻、臨床指標如口服避孕藥使用、降血脂藥物的使用、血中總膽固醇濃度、更多文章校正血中LDL-C濃度等。大多數文章結果都顯示MHO增加心血管疾病，若將此些結果統合起來，顯示MHO族群，比起代謝健康且正常體位族群，顯著增加了高達52%的心血管風險<sup>[11]</sup>。在其他世代性研究文章的分層分析可以發現，小於65歲的族群，MHO顯著增加了2.8倍心肌梗塞的風險，但在大於等於65歲的族群，MHO僅顯著增加了1.4倍心肌梗塞的風險；男性MHO顯著增加了1.6倍心肌梗塞的風險，而在女性MHO則顯著增加了1.8倍心肌梗塞的風險<sup>[12]</sup>。性別或年齡差異似乎造成了點估計值的不同，表示性別或年齡可能是具交互作用的效果調節者(effect modifiers)。在此篇統合分析中的多變項統合回歸模型(multi-variable meta-regression)中證實：在控制性別、吸菸狀態、追蹤年數後，年齡每增加一歲，MHO造成的心血管疾病風險顯著下降2%；在控制年齡、吸菸狀態、追蹤年數後，MHO的女性比MHO的男性顯著減少了35%的心血管疾病風險<sup>[11]</sup>，是統合分析中首度證實MHO效果調節者角色的文章。

### 代謝健康肥胖在台灣

在台灣，MHO資料相當稀少，目前只有一篇2012年的文章討論MHO和代謝

疾病的相關。使用的是國民健康署三高調查檔，依亞洲人調整後的ATP-III扣除腰圍代謝症候群為定義，依亞太BMI標準定義為肥胖。收納了18-59歲1,547位代謝健康受試者，顯示MHO在台灣一般族群中盛行率約8.2%，在肥胖族群中盛行率為28.5%。在5.4年的追蹤期間，MHO者發生高血壓、第二型糖尿病、及代謝症候群的累積發生率為7.8%、1.2%及5.6%。若依BMI分層，BMI界於23-24.9 Kg/m<sup>2</sup>，BMI界於25-26.9 Kg/m<sup>2</sup>，及BMI ≥ 27 Kg/m<sup>2</sup>者，比起代謝健康正常BMI (18.5-22.9 Kg/m<sup>2</sup>)者，發生代謝症候群的相對風險hazard ratio (HR)依序分別為4.68 (95% 信賴區間confidence interval ,CI = 2.22-9.86)、8.82 (95% CI = 4.01-19.4)及24.4 (95% CI =12.3-48.4)。BMI ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup>者，發生糖尿病或高血壓的風險顯著增加，BMI每增加1 Kg/m<sup>2</sup>，高血壓的風險增加18%，代謝症候群增加26%<sup>[13]</sup>。此研究提供了少數關於台灣MHO的盛行率及代謝風險資料，但尚無心血管疾病、全死亡率之結果。

### 將來研究方向

愈來愈多的證據顯示MHO並非一個臨床現象而已，仍應視為心血管風險。若能以全新嚴謹的MHO定義重新評估心血管的風險，且若在台灣能有更多MHO的本土資料，並提供年齡、性別等分層分析比較，將是未來可以更多研究的目標方



向。希冀能有更多的證據讓臨床工作者，在預防醫學的公共衛生議題上傳達給肥胖族群維持正常體重的重要性。無論目前代謝狀況為何，都呼籲肥胖者應透過生活型態減重，以避免這些心血管疾病及其併發症甚或死亡。

### 參考資料

1. O'Rourke K, VanderZanden A, Shepard D, et al: Cardiovascular disease worldwide, 1990-2013. *JAMA* 2015; 314: 1905.
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i-253.
3. 衛生福利部：107年國人死因統計結果。2020年3月11日，取自<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-48057-1.html>.
4. De Lorenzo A, da Cruz Lamas C, Lessa R, et al: "metabolically healthy" obesity: fact or threat? *Curr Diabetes Rev* 2018; 14: 405-10.
5. Sims EA: Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 2001; 50: 1499-504.
6. Jung CH, Lee WJ, Song KH: Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med* 2017; 32: 611-21.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-80.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
10. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S: Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019; 129: 3978-89.
11. Yeh TL, Chen HH, Tsai SY, et al: The relationship between metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019; 8: 1228.
12. Morkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, et al: Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1071-8.
13. Hwang LC, Bai CH, Sun CA, et al: Prevalence of metabolically healthy obesity and its impacts on incidences of hypertension, diabetes and the metabolic syndrome in Taiwan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012; 21: 227-33.