

行政院所屬名機關因公出國人員出國報告書
(出國類別：參加醫學會議)

參 加 2 0 1 5 年
第 10 屆心血管代謝健康會議
(Cardiometabolic Health Congress)

服務機關：衛生福利部臺東醫院

職 稱：院長

出國人姓名：祝年豐

出國地點：美國波士頓

出國期間：104 年 10 月 21 日至 10 月 24 日

報告日期：104 年 12 月 14 日

摘 要

代謝症候群已成為全世界重要的慢性流行病之一，它是指一群合併血壓、血糖、血脂異常及肥胖的臨床綜合表徵，為心血管疾病危險因子及代謝異常聚集情形，主要包括腹部肥胖、胰島素抗性或葡萄糖耐受不良、血脂異常及高血壓等。不論在已開發國家或是開發中國家，肥胖、糖尿病和心血管疾病的盛行率都逐年攀升，成為 21 世紀危害人類健康的主要原因之一。

最新國人十大死因中共同危險因子的心血管代謝疾病（cardiometabolic diseases）及相關疾病高達 5 項，包括心臟疾病、腦血管疾病、糖尿病、腎臟病及高血壓，占總死亡率已超過癌症的 28.1%。因此，當發現血糖、血脂肪和血壓都已達到診斷代謝症候群的定義值時，為避免以後發展成慢性病，唯有加強生活作息防範，而防治代謝症候群也可視為預防糖尿病或心血管疾病的重要策略之一。

職奉核准參加於民國 104 年 10 月 21 日至 10 月 24 日至美國波士頓舉行 2015 Cardiometabolic Health Congress (CMHC)，這是一個非常特別的研討會，與世界級心血管代謝相關專家及研究人員共聚一堂，針對目前有關糖尿病、高血壓、血脂異常及冠心症等熱門或有爭議議題進行講述與討論，並針對未來可能發展或研究提出見解。現將與會過程、心得及建議加以報告，希望能對日後我國在相關心血管代謝研究的質與量皆能有所助益。

目 次

頁數

目的	4
過程	6
心得	7
建議	11

目 的

代謝症候群原定義為一個人同時罹患有高血壓、高血糖、血脂異常或肥胖等疾病，根據相關研究指出代謝症候群與日後糖尿病，高血壓及心血管疾病的發生有密切相關，代謝症候群個案，未來得到糖尿病、高血壓、高血脂、心臟病與腦中風的機會分別是一般人的 6 倍、4 倍、3 倍、2 倍。在台灣，每年的十大死因排行榜中，冠心病、腦血管疾病、糖尿病及高血壓是主要的基本成員，也代表著代謝症候群對國人健康威脅的嚴重性。

根據統計，台灣地區 2006 年符合代謝症候群的人口有約 270 萬人，其中盛行率（15 歲以上），男生為 19.5%，女生為 13.8%。而肥胖人口盛行率亦逐年增加，代謝症候群盛行率亦持續上升。根據國健局調查研究高血壓、高血糖或高血脂的比例在台灣地區，20 歲以上民眾中有四成（約 700 萬人）患有三高之任一項疾病。

台灣地區肥胖盛行率雖比西方國家低，但每年因肥胖與過重所耗損的醫療支出，至少已達兩百一十六億新台幣，反映出肥胖衍生疾病嚴重度及對日後慢性疾病的負擔，以高血壓、糖尿病、高血脂症、缺血性心臟病、腦血管疾病與心臟衰竭六種肥胖相關的疾病支出進行估算，其中又以高血壓引發的醫療費用最高，接近一百億。國家健康政策支持對於飲食營養、提升體能活動與生活型態修飾在流行病學及公共衛生學上有非常重要的角色，經由適當正確的飲食及積極的生活型態介入治療 (therapeutic lifestyle intervention) 等可有效且明顯的減少肥胖的發生並降低其相關代謝疾病合併症的盛行。近十年來各國均投入大量的人力、物力及金錢，希望能解決心血管代謝疾病問題。因此世界

衛生組織特別於 2012 年將非傳染性疾病 (Non-communicable diseases, NCDs) 訂為重要且急需處理的疾病防治工作之一。由此可見心血管代謝疾病在整個公共衛生及臨床醫學的重要性。

過 程

感謝衛生福利部准予以公假出國方式參與會議，職於 104 年 10 月 21 日搭乘中華航空 CI-004 班機於 10 月 21 日抵達美國舊金山後隨即轉機至波士頓。

大會於 104 年 10 月 22 日在波士頓會議中心進行報到，隨後於下午及晚間舉行開幕式及會議討論會。參加者來自各國學者專家約近千人與會。本次大會共計約有一百餘篇論文皆以研討會方式報告。每一主題請 3-4 位知名學者專家先報告目前研究現況或趨勢，再配以個案討論，提出 2-3 位個案讓大家共享診斷、治療及預防的經驗。

此次 CMHC 研討會，內容包括四大主題：一、血脂異常、動脈粥樣硬化和心血管疾病風險降低；二、高血壓和心、腎綜合症候群；三、生活型態與肥胖管理；及四、糖尿病最新管理等。來自各地的專家學者以專題報告方式發表一系列相關演講。本次大會重點有三：一、血脂異常基礎研究與臨床應用；二、肥胖防治及行為治療；及三、糖尿病最新監測與治療發展。從基礎研究到臨床治療，從生物機轉到精神行為科學等均有一系列深入淺出的專題報告及相關學者目前研究的最新進展。這次學習之旅使職對於肥胖及心血管代謝疾病的相關新知及研究成果等有豐碩的收穫。

另外大會也針對數個主題提出專題報告 (Keynote Session)，如 PCSK9 從基因到治療、瘦素與代謝性疾病、心臟健康飲食與體重管理的科學觀及胰島素與 β 細胞替代治療-從分泌到行動等重要議題提出詳實的報告。這三天的議程在不斷的驚嘆聲中開始，讓每位與會者有豐富收穫的表情下結束，大會於 24 日結束。

職隨即搭乘中華航空 CI007 班機經洛杉磯回抵台北，結束這三天的學術之旅。

心得

此次受邀參加第 10 屆心血管代謝健康研討會 (CMHC)，各方面專家學者提出心血管代謝疾病的範圍愈來愈廣泛，不僅是血脂異常及高血壓問題，也包括體重管理與糖尿病治療新挑戰。尤其根據各國的研究報告顯示，心血管代謝疾病盛行率逐年上升，疾病的負擔也愈來愈重，流行病學及公共衛生學對心血管代謝疾病防治有非常重要的角色，除基礎科研的基因特性時，臨床試驗及生活型態的介入成效亦扮演重要角色。因此適當正確飲食控制及生活型態修飾的初級預防可有效且明顯的預防心血管代謝症病的發生，已成為重要的共識之一。

現在針對此次大會四大主題內容，於此次研討會中提出最新且最重要的進展：

一. 血脂異常動脈粥樣硬化與心血管疾病風險

血脂的三個主要成份中 LDL、HDL 及 TG 在冠心症上扮演角色從流行病學致病機轉、遺傳學及臨床實驗有不同的結果。在流行病學及致病機轉上 LDL 及 HDL 的角色較明確，然而在遺傳學及臨床試驗中 LDL 及 TG 的角色較確定 (如表一)，這也是為何 LDL 在冠心症所扮演角色較清楚且有一致研究結果。單純對 HDL 而言，其致病機轉臨床應用上較沒有一致結果，然而未來可針對 TG 合併 HDL 作進一步研究。

LDL、HDL 及 TG 在冠心症實證角色上，目前降低 TG 的藥物中包括 Omega-3 fatty acid (EPA)，Fenofibrate、Niacin 及 Gemfibrozil 等大類。其中 EPA 可降低 LDL 的氧化壓力 (oxidative stress) 及 sd-LDL 的 peroxidation，另外 EPA 合併 statins 治療亦可改善內皮細胞功能，使 NO/ONOO 釋放比例升高。

表一：

	LDL	HDL	TG	TG+HDL
epidemiologic	++++	++++	++	++++
mechanistic: in vitro	++++	++++	++	++++
mechanistic: in vivo	++++	+++	++	++++
genetic-common	++++	+/-	+++	++++
genetic-rare	++++	+/-	++	++++
clinical trials	++++	+/-	+	++

有關血脂治療的另一個難題(conundrum)是 HDL 在心臟血管疾病風險上所扮演的角色仍不是十分一致。根據 Barter 等 (2007) 在 NEJM 發表文章顯示積極的 statins 治療，若 HDL-C 仍然偏低 (<42mg/dL)，則其 5 年心血管疾病的風險仍是偏高的。然而在 AIM-HIGH 研究中發現，statins 合併 Naicin 治療可使 HDL-C 濃度較基礎時提高，但心血管疾病風險的降低並沒有差異。有時單純評估 HDL-C，並無法預測心血管疾病風險，因此有利用 Non-HDL-C 或 Triglyceride rich lipoprotein (TRL=non-HDL-C—LDL-C)，此兩變項可用於來心血管疾病風險的預測。

當 TG 濃度愈高時，non-HDL-C 內會有更多 VLDL-C 及更少 LDL-C，會使心血管疾病風險增加。此時如果能降低 VLDL-C 濃度將會使心血管疾病風險降低。

二. 高血壓與心腎臟症候群

正常個案或正常腎功能個案，很少會有高血鉀發性(約 0-0.6%)。但當腎功能變差，年齡增加、糖尿病和服用多種藥物(特別是 RAAS 抑制劑)時，高血鉀的盛行率明顯升高至 5-50%，

此時其總死亡率會隨著血鉀的過高 ($\geq 5.0\text{mEq/L}$) 或過低 ($<3.5\text{mEq/L}$) 而增加。

不同臨床實驗如 RALES、EPHESUS 及 EMPHASIS 等研究均發現併用 Spironolactone 治療可使心臟衰竭個案其總死亡率及心血管疾病死亡率降低。

高血壓合併心臟衰竭是另一有趣的議題。高血壓是常見的慢性病，它常見的死因包括腦血管病變及冠心病等。高血壓合併心臟衰竭也是另一常見的合併症，那些高血壓個案容易罹患心臟衰竭(特別是非洲裔美國人)為代表非洲裔美國人有較高的高血壓合併心臟衰竭，其可能機轉較特定的基因變異，使得高血壓藥物治療的效果不佳(高血壓基因藥物治療理論)，建議的治療包括固定劑量組合的血管擴張劑(hydralazine)加上 Nitrate 用於 EF $<40\%$ 的個案，未來的趨勢是針對這些基因變異個案，不同的治療策略與預防措施可能有一些效果。

抗治療高血壓是針對某些高血壓個案使用合併三科以上降血壓藥物(包括利尿劑)，但血壓仍大於 140/90mmHg，這些個案危險因子包括年長者、基礎血壓較高者、肥胖、鈉鹽攝取較多者、慢性腎病變個案、糖尿病個案及左心室肥厚個案。如何使個案有較佳的用藥順從性，如個案溝通及信任，藥盒分裝密切追蹤，個案滿意服務及藥師要成為治療團隊一員。

較佳的合併藥物製劑包括 ACEI/利尿劑、ARB/利尿劑、ACEI/CCB 及 ARB/CCB 等藥，另外也可使用腎動脈神經術(Renal denervation)，其會降低 NE 濃度使血壓得到適當控制。

三. 肥胖與基因關係

許多研究發現肥胖與基因有密切關係，然而這些假說，體重到底是受到 genetic、extragenetic 或 epigenetic 因素的影響，

則有待更多實證研究來證明。

在肥胖與基因(genetic)關係中,有許多基因症候群(Genetic syndrome),如 Albright's Syndrome 及 Brade-Bell Syndrome 等可說明其相關性。肥胖與非基因(extra genetic)關係可分為熱量攝取(如食物飲料)及熱量消耗(如身體活動及身體功能)等因素。然而這些非基因因素仍受文化、社會及環境等因素影響。在 genetic 與 extragenetic 因素中,這些因素會很容易造成肥胖並影響脂肪細胞病變的合併症發生。

然而 epigenetic 因素不但有上述作用,而且可能會影響未來的世代,所以 epigenetic 因素它不會影響經由改變 genetic code,但會經由改變基因表現(gene expression)而造成病變。它可能經由 DNA 甲基化(DNA methylation),Histone 修飾(histone modification) 及 epigenetic 調節細胞過程(epigenetic-regulated cellular processes)等方式造成基因表現的改變。其可能因素包括某些毒性物質(如 tributyltin, PCA, hydrocarbons 等)、缺少體能活動、感染、藥物作用及內分泌失調等,這些都是可能造成 epigenetic 改變原因。

肥胖個案長期體重管理有效策略及預防復重生物機轉是一非常複雜且有趣的問題。在體重管理的另一個重要議題則是腸胃道與腦部的對話,此為荷爾蒙與神經傳導的交互作用,進而調控食物攝取及體脂肪形成。食物的攝取循環中,從飢餓感發生、開始進食、飽足感產生到停止進食,這是一系列的週期循環反應行為。

有關食物攝取的行為有些是有意識的,有些是無意識的,這些受到自我平衡系統(Homeostatic system)及報償系統(Reward system)的影響,它包括基底核(Basal ganglia)、弓狀核(Arcuate nucleus)、腹側被蓋中腦區(Ventral tegmental

midbrain area)及紋體(Stratin)等部位的維護反應。

在食物攝取的調控機轉中，有中樞訊號及周邊訊號兩大類，中樞訊號包括刺激食慾的 NDY、AgRP、Orexin-A、MCH 及 Camabinoids 等；控制食慾的則包括 POMC、CART、 α -MSH、CRH、Oxytocin、GLP-1 及 NE、CCK 等，周邊訊號也包括刺激食慾如 Ghrelin 及 Cortisol 等荷爾蒙及抑制食慾 CCK、GLP-1、PYY、Oxyntomodulin、Insulin、Glucagon、PP、Amylin、Leptin 及 Vagal afferents 等物質。這些訊號的交互作用於不同器官，如腦部、腸胃道、胰臟、腎上腺、脂肪細胞等，形成一複雜的食物攝取調控機轉。

當肥胖個案減重後，有極大的機會體重會再增加，這可能是一正常的均衡狀態(Homeostasis)，也可能是正常的體脂肪防禦機制，此乃為避免過度的體脂肪喪失而造成生存問題。一般而言，當肥胖降低後，因一系列的生物機轉發生，如：

(1) Leptin 降低，Ghrelin 升高及 GLP-1 降低，使食慾增加並喜好高熱量密度食物；(2) 胰島素敏感性提高，使脂肪組織三酸甘油脂分解降低，發炎前細胞激素降低，脂肪組織的脂蛋白脂解酶(ATLPL)升高，肌肉組織脂蛋白脂解酶(SMLPL)降低，碳水化合物氧化動化增加，脂肪堆積增加；及(3) 體能活動減少。這三種機轉均會造成體重增加，使體重回復到降低前狀況。這就是為什麼長期觀察減重個案若沒有積極的進行體重管理，一定會產生復重 (regain weight) 情形。

根據全國體重控制登記(National Weight Control Registry, NWCR)研究證實，要維持體重減少，要能節制熱量攝取，提高休閒實體能活動及限制體重變化等。因此不管是生活型態改變或藥物治療，減重後最重要的是維持體重的減少，以避免復重。

醫師在這系列過程中，可扮演下列角色，使體重不再復重，如時時告知個案，為何無法成功減少體重，讓個案瞭解為何復重及幫助每位個案，使他們學習如何修飾個人的生活型態，如此才能使體重的降低或減少，以維持正常的體重。

四. 胰島素治療的新進展

自 1922 年胰島素發現及使用於糖尿病個案治療後，愈來愈多的新胰島素制劑及裝置用於糖尿病的治療及血糖的監測，使糖尿病個案血糖能更適切達標。從 1948 年的 NPH，1978 年的胰島素幫浦到現今的 closed-loop 裝置：如人工 Beta 細胞、幹細胞及人工胰臟裝置等都是希望血糖能控制更理想。

而血糖的監測也從 1912 年的 Benedict 尿液檢測，1970 年的 Ames meter，血液檢查 Retrospect (GM 到 Real-time CGM)，到現今也是 closed-loop，也在於使血糖的檢測更準確與即時。

下一世紀的胰島素治療要使病患接受、順從並滿意新的胰島素治療方式。如何達到此一目標可經由修飾許多不使用胰島素的危險因素，如實作上的障礙、施打的困難、生活型態的負擔、胰島素藥劑的不彈性及缺少自我調整的流程等，都是造成胰島素施打的困難。

因此最近學者提出促進策略 (motivation strategy)，例如胰島素針筆的應用，使滿意度提升，較容易抽取胰島素使得到較為準確劑量及較易攜帶，社會較能接受較不會痛及費用較低等。

另外醫師的溝通使得病患較會有使用胰島素行為，這些政策包括以病患為中心的溝通到增進病患瞭解，提升決策品質，增進自我效能及充能 (empowerment) 行為等，皆是使胰島素的使用能為大家所接受。

另外一個重點則是自我血糖監測 (Self-monitoring of blood

glucose, SMBG), 它可以提升效能 (efficacy), 如告知數據, 並如何利用這些訊息—包括要作什麼及何時作血糖檢測—成對檢查 (paired testing) 是重要一環。如飯前及飯後兩小時、運動前及運動後等血糖檢視的結構包括一個三天 7 點的約診前檢查, 及使用乾手指的第一滴血等, 這些也是使胰島素治療更為成功的一些必備因素。

現階段胰島素治療可分為 (basal insulin) 及餐食胰島素 (bolus or prandial insulin), 目前的 basal insulin 有 analogs insulin、analogues insulin (long-acting) 及 (rapid long acting) 三大類。不論那些 insulin 的使用都是讓病患更為方便, 血糖控制更理想。

建 議

非常感謝衛生福利部給予職此次出國開會學習的機會，使能與世界級心血管代謝疾病專家學者共聚一堂，討論並觀摩爾等研究結果，能有再教育機會，學習最新有關心血管代謝疾病研究現況及趨勢。

心血管代謝疾病不是一個特定的疾病，它是血壓、血脂、血糖、腰圍異常的統稱，容易造成心血管疾病，推動國人心血管代謝疾病防治，應從產業及事業體系、如醫療照護體系、職場體系、教育體系、媒體及政府等進行跨部會合作，營造支持性運動環境及健康飲食環境、推動綠色交通及低碳飲食，才能將心血管代謝疾病的危險因子予以控制。培養國民選擇健康飲食能力，養成健康飲食行為，以增進國民健康，提高國民運動習慣，減少靜態活動，如此才能創造有益於心血管代謝疾病的環境，如此才能防治心血管代謝疾病發生。

此行對職收穫甚大，然而看到他人研究成果，再看看自己研究時，不免感覺慚愧。尤其是在基礎方面的研究，實在須加緊腳步、努力再努力。在行為及精神科學、細胞及分子生物學、基因學及臨床治療學等研究，與他人成果也有一段距離，應須加強學門與學門間之合作共同努力提昇研究層級，也亦進行跨院合作計畫，如此才能追上先進國家學者的研究，才能在國際學術研究上佔有一席之地，願以此共勉！