

①

出國報告（出國類別：進修）

②

肥胖與代謝症候群及相關藥物的最新發展

③

服務機關：臺中榮民總醫院

姓名職稱：傅家保 主治醫師

派赴國家/地區：美國

出國期間：107 年 12 月 1 日至 108 年 11 月 30 日

報告日期：108 年 12 月 30

目 次

摘要	1
目的	2
過程	2
心得	6
建議	7
附錄	8

摘要

肥胖是一個全球化的公共衛生問題，男性及女性的盛行率分為 35%及 40%。肥胖與新陳代謝疾病息息相關，包括胰島素阻抗性、糖尿病、血脂異常、高血壓及心血管疾病。脂肪和肝臟組織所分泌的蛋白，adipokines 和 hepatokines，在維持新陳代謝的恒定扮演重要的角色，而在肥胖的人身上，這種調節是失去平衡的。瞭解這些分泌蛋白（包括 DKK1、ANGPTL8）的機轉及其生理作用，對於找出這些造成肥胖及代謝症候群的生物標記，及可能的治療策略，是非常重要的。此外，減重（飲食或飲食加上運動）對於這些蛋白質的影響，也有助於我們進一步瞭解其作用。近年來，一些新的生物標記陸續被發現，然而，很多生理機轉仍未明，因此，在匹茲堡大學附設醫院跟隨內分泌科主任學習，希望可以更加瞭解這些肥胖相關的蛋白質，進而發展有效的減重方式，而進一步抑止肥胖的盛行。

關鍵字：肥胖、代謝症候群、減重、生物標記。

一、目的

肥胖是一個全球化的公共衛生問題，男性及女性的盛行率分為 35%及 40%。肥胖與新陳代謝疾病息息相關，包括胰島素阻抗性、糖尿病、血脂異常、高血壓及心血管疾病。脂肪和肝臟組織所分泌的蛋白，adipokines 和 hepatokines，在維持新陳代謝的恒定扮演重要的角色，而在肥胖的人身上，這種調節是失去平衡的。瞭解這些分泌蛋白（包括 DKK1、ANGPTL8）的機轉及其生理作用，對於找出這些造成肥胖及代謝症候群的生物標記，及可能的治療策略，是非常重要的。此外，減重（飲食或飲食加上運動）對於這些蛋白質的影響，也有助於我們進一步瞭解其作用。近年來，一些新的生物標記陸續被發現，然而，很多生理機轉仍未明，因此，在匹茲堡大學附設醫院跟隨內分泌科主任學習，希望可以更加瞭解這些肥胖相關的蛋白質，進而發展有效的減重方式，而進一步抑止肥胖的盛行。

二、過程

職 傅家保於 107 年 12 月 3 日至匹茲堡大學附設醫院新陳代謝科報到，由新陳代謝科主任 Erin Kershaw 介紹環境及安排學習行程，以下由臨床、基礎及生物標記分別介紹。

1. 臨床部分固定每週五早上八點至九點為 university-wide conference，會固定邀請外賓或院內同仁介紹一些最新的研究或醫療進展，九點到十點為 fellow 分享 case，形式則非常多元，有時是純演講，有時是圓桌討論，有時還有角色扮演，對於病例內容更印象深刻。與主任的臨床會談則是不定期，主要是瞭解他們門診的病歷書寫，跟整個門診流程，然而，礙於美國醫療研究學者的規範，我們不被允許直接接觸病患，是有點可惜。



UNIVERSITY-WIDE CONFERENCE

Sponsored by: University of Pittsburgh School of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism
Center for Continuing Education in the Health Sciences
Course Director: Erin E. Kershaw M.D., Chief, Division of Endocrinology

"Prevention of T1D: Success at last"

Dorothy Becker, MBBCh, FCP
Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC

Friday, September 27, 2019
11:15 BST
8:00 - 9:00 AM

Objectives:
By the end of the lecture, the audience will:

1. Review update of pathogenesis of T1D.
2. Review new data of heterogeneity of T1D.
3. Understand the significance of the recent breakthrough in the prevention of T1D.

Faculty Disclosure:
The University of Pittsburgh School of Medicine has received no financial support for this educational activity. The University of Pittsburgh School of Medicine has received no financial support for this educational activity. The University of Pittsburgh School of Medicine has received no financial support for this educational activity.

Continuing Education Credit:
The University of Pittsburgh School of Medicine is accredited by the ACCME to provide continuing medical education for physicians. The University of Pittsburgh School of Medicine has received 1.00 AMA PRA Category 1 Credit™ for this activity. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Other health care professionals who seek CME credit should contact their respective CME providers for more information. The University of Pittsburgh School of Medicine has received no financial support for this educational activity.

PATIENT CARE CONFERENCE

"PTH Carcinoma"

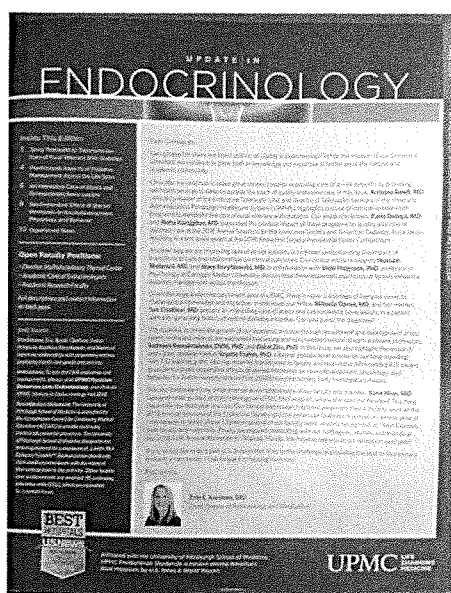
Hamman Alquadan, MD
FELLOW
UPMC Endocrinology, Diabetes and Metabolism

FRIDAY, OCTOBER 25, 2019
9:00 A.M., BST 11:15

八點的 university-wide conference

九點的 patient care conference

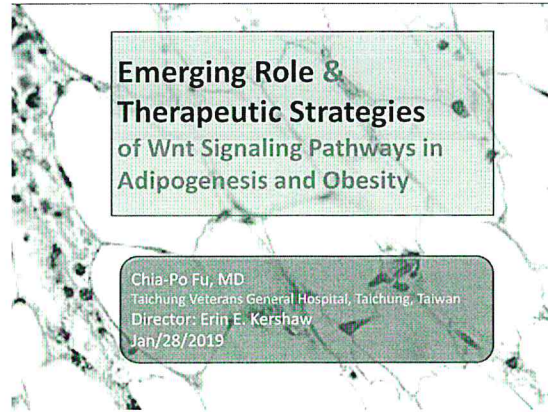
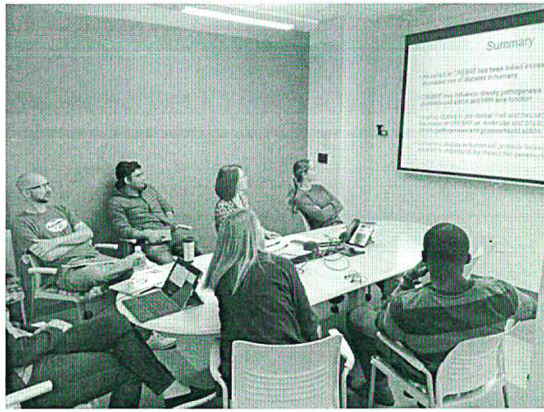
另外，臨床的教學上，匹大附醫內分泌科每一季都有 update in ENDOCRINOLOGY，裡面會介紹一些醫學新知，部門內有什麼新消息以及榮譽榜，匹大附醫是全美排名第二十二的醫院，今年內分泌科招 fellow 五名，來了一百多位，果然是名不虛傳。



每季的 update in endocrinology 封面

內文的部門消息頁面

- 基礎方面，Kershaw 主任有一個基礎研究的團隊，固定於每週一早上九點至十一點一起團隊會報，每個人有自己負責的領域，例如現在 Kershaw 主任在做的是 CREBRF mice model，有人負責研究對 pituitary 的影響，有人研究對心臟的影響，有人研究對血糖的影響，mice sacrifice 後各自取需要的檢體，所以需要固定每週整合進度，我則負責聽他們 CREBRF 的研究，給予意見和討論，同時，我也會報告我所負責的臨床研究分析結果和每週進度，同事則會給我回饋和建議。我負責一個已完成的 RENEW (Re-energize With Nutrition, Exercise and Weight Loss) trial，檢體要重新 inventory，有些新的生物標記要做 ELISA 才能做後續的分析。



3. 生物標記方面，我們陸續分析了 DKK1、ANGPTL8 在肥胖的人的影響，同時也分析透過減重（飲食或飲食加上運動）對其變化的影響。在這同時，我們也有一個重大發現，在 2015 年中國大陸發表了一篇 ZJU index 可以有效預測病患是否有脂肪肝，如此一來可以減少病患需要做肝臟穿刺的風險（Wang J, et al. Sci Rep 2015;5:16494），這篇文章收案的受試者皆為華人，跟 Kershaw 討論過後，覺得沒有人做過高加索人跟黑人，剛好我們 RENEW trial 的受試者資料有些資料可以分析，如果資料不夠還有檢體可以再加做，運氣很好，我們在今年也發表了兩篇（Fu CP. Acta Diabetologia 2019；Fu CP, et al. PLoS One 2019;14(11):e0224942.）。其它的生物標記與肥胖的關係，初稿大致完成的差不多，還在與 Kershaw 和其它共同作者做最後的討論與修正。

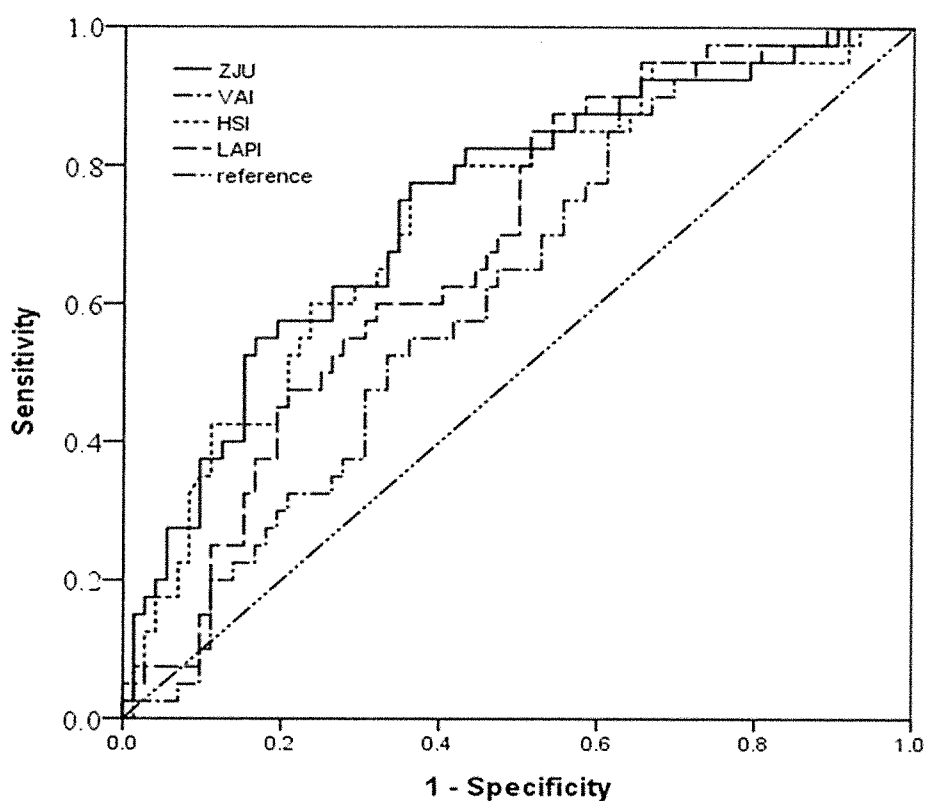


Fig 1. Receiver operative characteristic curve of ZJU index, HSI, LAPI and VAI for identifying NAFLD. VAI: visceral adiposity index; HSI: hepatic steatosis index; LAPI: lipid accumulation index.

Table 4. Performance parameters of HSI, LAPI, VAI and ZJU for identifying NAFLD.

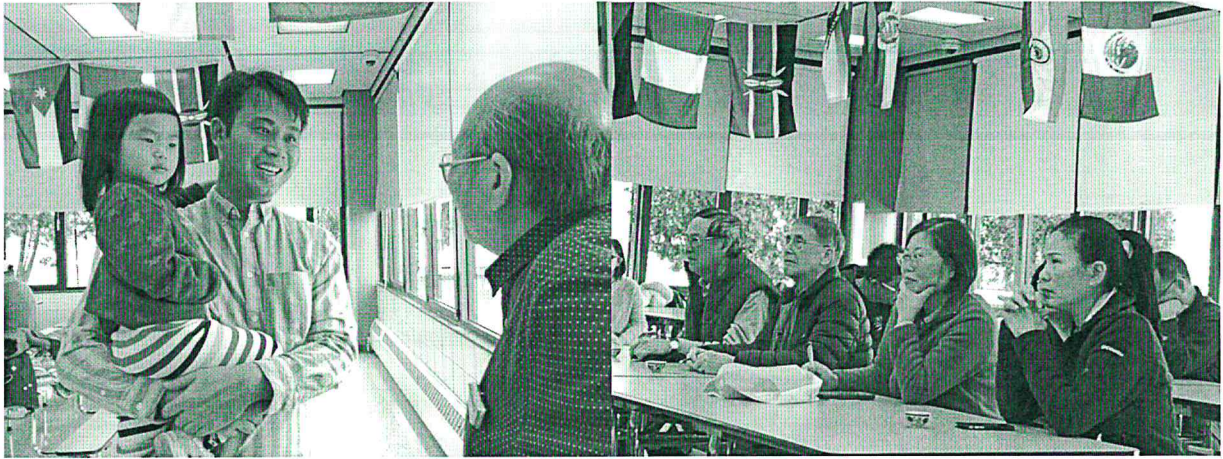
	AUC	95% CI of AUC	P value	Optimal cut off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
ZJU	0.742	0.647–0.837	<0.001	55.2	77.5	63.9
HSI	0.728	0.631–0.825	<0.001	54.41	77.5	63.9
LAPI	0.682	0.583–0.781	0.001	80.45	60	68.1
VAI	0.621	0.518–0.725	0.034	1.46	87.5	37.5

HSI: hepatic steatosis index; LAPI: lipid accumulation production index; VAI: visceral adiposity index; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; AUC: area under the curve; CI: confidence interval.

本圖表已發表於 Fu CP, et al. PLoS One 2019;14(11):e0224942.

- 有受邀至匹茲堡慈濟中文學校演說「代謝症候群」，演講完畢接受世界日報的採訪（世界日報是北美地區規模最大的中文媒體），報導連結如下：

https://www.worldjournal.com/6648166/article-%e5%8c%b9%e8%8c%b2%e5%a0%a1%e5%81%a5%e5%ba%b7%e8%ac%9b%e5%ba%a7-%e7%95%b6%e5%bf%83%e3%80%8c%e4%bb%a3%e8%ac%9d%e7%97%87%e5%80%99%e7%be%a4%e3%80%8d/?fbclid=IwAR24sMAN7mZWecWgvaUmd8X_EQIk2WxSg2R6PituQp9yp0Dn6qKFwV8yrNY



傅醫師抱著女兒與蔡哲元醫師交談。

部份聚精會神的聽眾們。

三、心得

1. 臨床與教學方面，基本上我們不須妄自菲薄，我們自己科內一樣每週有科內的演講，每一季還有英文演講，總醫師也都有幫學弟妹有安排教學的課程，所以教學不比別人差。臨床，論門診病人數，因兩國醫療給付的不同，所以不適合如此比較，所以臨床與教學，我們已經做的相當不錯，甚至都還有每個月評比各科教學的比較，提出改善的策略。
2. 研究方面，主要癥結點，應該是經費，Kershaw 主任手上有不少國家衛生研究院的計畫，她一週只有一個都是上百萬美金的經費，跟我們院內自己申請的經費相距非常懸殊，不少醫師申請的研究經費，光請助理都不夠，甚至都還要自己掏腰包來付助理費，試想，若做一個研究要自己出錢，再多的熱情也會熄滅，並非一個長久之計。其次，我們接觸基礎研究的時間太晚，也沒有安排固定的課程或入門的方法去接觸基礎研究，職曾受國內的國家衛生研究院的訓練，對基礎才開始有比較全面的瞭解，對於從沒接觸過的同仁來說，將會是相當難入門。
3. 肥胖跟代謝症候群的人數愈來愈多，陸續被發現與肥胖有關的生物標記也愈來愈多，但目前肥胖或減重的應用上，仍有待更多相關的研究發表。回國之後，不會因此而中斷，會與 Kershaw 主任會持續地一起做肥胖的研究，希望除了有更多的文章發表外，對國人的肥胖或代謝症候群的盛行率的減少有實質的幫助。

四、 建議（包括改進作法）

1. 鼓勵醫師多申請研究經費，但職認為，如何提昇同仁對研究的興趣與熱情才是根本之道，如果是用政策或處罰去逼迫，反而會造成更大的反彈。但職不才，目前無法提出一個解決辦法。或許提高發表文章的獎勵不失為一個可行的方式。研究方法是很多元的，每位研究學者都有可能找到適合自己的研究模式。例如，我自己就明白，自己對於臨床研究興趣跟熱情大於基礎研究。
2. 提出整合型計畫的人才有待培訓，然而台灣的臨床醫師工作太忙碌，可以有時間一起開會討論研究計畫的時間極少，如何培訓種子人才或挑選適宜的人培訓會是一個事半功倍的方式。在初學研究的路上，找一個好的導師是最重要的第一件事。職運氣很好，在許惠恒院長的指導之下，對研究的興趣萌芽且慢慢茁壯。在這裡非常感恩許院長。認真做研究的導師就會培養出認真做研究的學生。院內近年來有研究型主治醫師的編制，對院內研究的質跟量都有顯著的提昇，是一個正確的方向。讓每位院內醫師都成為研究學者未必就是一件好事。去年（2018）年諾貝爾醫學獎得主本庶佑就認為，學術世界是保守的，如果你不照規矩來，就很難獲得肯定。本庶佑提出的六 C 觀點，職認為對研究心的養成非常有幫助，首先要有好奇心（Curiosity），要對自己的研究領域感到興趣，這是一切的開端。再來，要有勇氣（Courage）去挑戰（Challenge）研究中遇到的困難；接下來要專注（Concentration），且鏗而不捨地持續（Continuation）。在這持續且專注的過程中，會產生自信（Confidence）。
3. 在基礎研究方面，Kershaw 主任一個人可以養起一個 6-8 人的基礎研究室（還不包括有時會有短期來學習做研究的醫學生，幾個月到一兩年都有，雖然說是學習，但事實上 Kershaw 主任是讓他們負責一個 topic，視長短期要他們產出的東西不同），但美國和台灣不同，Kershaw 主任的一個計畫的經費可能都是上百萬美金，而且台灣的可能只有上百萬台幣，在這樣經費不足的情況下，如何有效的共用實驗室成了一個重要的課題。
4. 協助科內建立一個完整的基礎醫學實驗室，將動物模型轉譯應用到臨床，這需要科內同仁的齊心協力一起完成。
5. 門診除了目前大宗的糖尿病患者外，可加開肥胖諮詢或減重特診，累積病患及經驗，更可做進一步的研究分析。

五、 附錄

在美國一年進修已發表的兩篇文章，其餘的仍在進行中。

1. Fu CP. Letter to the editor regarding "The ZJU index is a powerful index for identifying NAFLD in the general Chinese population". Acta Diabetol. 2019 Oct 12. doi: 10.1007/s00592-019-01428-0. [Epub ahead of print]
2. Fu CP, Ali H, Rachakonda VP, Oczypok EA, DeLany JP, Kershaw EE. The ZJU index is a powerful surrogate marker for NAFLD in severely obese North American women. PLoS One. 2019 Nov 26;14(11):e0224942. doi: 10.1371/journal.pone.0224942. eCollection 2019. PMID:31770380