

代謝健康/不健康之肥胖/過重與心血管疾病 風險間的關係：台灣具代表性的世代研究

葉姿麟^{1,2} 簡國龍^{1,*}

目標：探討台灣代謝健康肥胖者（Metabolically healthy obesity, MHO）和心血管疾病（Cardiovascular disease, CVD）間的關係。**方法：**受試者來自於三高主題資料庫。本研究將身體質量指數（body mass index, BMI）區分為：體重過輕（BMI < 18.5 kg/m²）、正常體重（BMI 18.5至23.9 kg/m²）和肥胖/過重（BMI ≥ 24 kg/m²）。無糖尿病、高血壓、高血脂症且符合以下定義為代謝健康：(1)空腹三酸甘油酯 <150 mg/dL；(2)男性高密度脂蛋白膽固醇 ≥40 mg/dL或女性高密度脂蛋白膽固醇 ≥50 mg/dL；(3)空腹血糖 <100 mg/dL；(4)收縮壓 <130且舒張壓 <85 mmHg。研究終點是以全民健康保險資料確認之發生CVD事件或死亡。使用Cox迴歸模型估計風險比（hazard ratio, HRs）和95%信賴區間（confidence interval, CI）。**結果：**5,719名受試者年齡平均值（標準差）為44.0（15.5）歲，50.2%為女性，其中1,479名為參考組（代謝健康正常體重者），493名MHO者平均年齡43.3歲，女性比例47.1%。在追蹤中位數（四分位差）13.7（13.6-13.8）年間，共發生了449個CVD事件或死亡，其中MHO組發生了25個CVD事件或死亡。MHO組經多變項調整後之HR為1.75，意即相較於參考組顯著增加了75%的CVD風險，95% CI為1.02-2.99。**結論：**無論目前代謝健康與否，鼓勵所有肥胖者應積極維持正常體重，以減少將來之CVD風險。（台灣衛誌 2020；39(5)：553-564）

關鍵詞：代謝健康肥胖、代謝症候群、心血管疾病、三高主題資料庫、社區
前瞻性世代研究

前 言

心血管疾病（cardiovascular disease, CVD），一般泛指冠狀動脈心臟病（coronary heart disease or coronary artery disease, CAD）或缺血性心臟病（ischemia

heart disease）、腦血管疾病（cerebrovascular disease），俗稱中風（stroke）、風濕性心臟病、周邊血管疾病、心臟衰竭、心肌病變及其他[1]。心血管疾病佔全世界疾病負擔約四分之一[2]，為全球死因之首；而在台灣，冠狀動脈心臟病、腦血管疾病在2018年各造成了10,224及11,520人死亡，分別佔十大死因之第二、第四位[3]。

心血管疾病諸多個危險因子中，肥胖是個重要且被熟知的危險因子。我們過去熟知將肥胖視為疾病，是因為代謝不健康之肥胖者（Metabolically unhealthy obesity, MUO），透過機械性壓力、增加游離脂肪酸、性激素不平衡等，即代謝異常，造成了各種健康危害[4]。而我們好奇的是，若在

¹ 國立台灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所

² 新竹馬偕紀念醫院家庭醫學科

* 通訊作者：簡國龍

地址：台北市中正區徐州路17號

E-mail：klchien@ntu.edu.tw

投稿日期：2020年8月18日

接受日期：2020年10月8日

DOI:10.6288/TJPH.202010_39(5).109111



早期沒有透過代謝異常這個中介因子，是否晚期仍會增加心血管疾病及其死亡率？最早在2001年有學者首度報導，似乎存在某一種早期肥胖亞型，可能未同時伴隨著胰島素異常、或家族史無共病複雜性肥胖、或多餘脂肪細胞分布正常時，並未造成健康危害例如心血管疾病[5]，稱為代謝健康的肥胖族群（Metabolically healthy obesity, MHO）。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正常維持，因此目前仍代謝健康[5]；而這群MHO族群，在健康的生活型態下，仍然可以維持適當的體能狀態（fat and fit）[6]。因此MHO究竟是敵是友？是否是個健康危害，長久以來研究結果不一致，仍有爭議。有關MHO，在過去缺乏一致性定義，身體質量指數（body mass index, BMI）是最常用來評估肥胖的指標，但也有部份研究以體脂、腰圍評估肥胖。以代謝健康而言：有些研究間接定量「胰島素阻抗性」，若胰島素阻抗程度低定義為代謝健康[7]、有些研究以無三高疾病（高血壓、高血糖、高血脂）為代謝健康[8]，其中最常用的是以無「代謝症候群」區別代謝健康[9,10]。然而在不同的年份有不同的機構、發展出不同的代謝症候群定義、各研究可能使用不同的切點[11]或加入其他參數例如發炎指標[7]。因此，過去有高達三十種以上不同的代謝健康的定義，也由於定義上的混亂，使得收納族群的不同，致使難以確認其健康危害，盛行率差距也甚大，可達6%[12]至60%[13]不等。

過去有34篇MHO與心血管疾病的世代性研究，將此些結果統合分析後，顯示MHO族群比起代謝健康且體重正常者（metabolically healthy normal weight, MHNW），顯著增加了高達52%的心血管疾病[14]，但可惜欠缺台灣的資料。先前唯一一篇在台灣的文章，僅探討MHO是否後續造成代謝異常如糖尿病、高血壓、代謝症候群，可視為本研究之前身，但尚無心血管疾病之結果。因此，本研究欲使用較為嚴謹之定義，探討在台灣MHO與心血管疾病風險關

係為何，並探討可能的作用修飾因子（effect modifier），例如年齡、性別、抽菸等。

材料與方法

研究樣本

受試者的來源，是台灣地區三高調查檔主題式資料庫[15]。2001年國民健康調查（National Health Interview Survey, NHIS）[16]，乃由全台灣鄉鎮分層多段等機率抽樣，為一具代表性之樣本，收集台灣一般民眾健康狀況；2002年第一次三高調查乃由NHIS之抽樣架構，進行三高相關之問卷及抽血，資料完整者共6,558人。第二次三高調查於2007年進行，為第一次三高調查之追蹤，其中4,388名（73.8%）完成三高資料。此些資料串連自2001年至2015年的全民健康保險資料（National Health Insurance Research Database），全台灣之全民健康保險納保涵蓋率可達99.9%以上[17]。本研究遵循赫爾辛基宣言，由國立台灣大學附設醫院倫理委員會審查通過研究計畫案符合免審條件（201901103W），受試者納入條件為第一次三高調查中大於等於20歲符合成年人資格；排除條件為：BMI資料不完全、一年內懷孕者、及在進入研究前已有心血管疾病的者。

操作型定義

肥胖之操作型定義：依據國民健康署之定義：BMI <18.5 kg/m²為體重過輕；BMI ≥18.5 kg/m²至23.9 kg/m²為體重正常；BMI ≥24.0 kg/m²至26.9 kg/m²為體重過重；BMI ≥27.0 kg/m²為肥胖[18]，本研究合併體重過重及肥胖。代謝健康之操作型定義：本研究採用較為嚴謹之MHO定義：需排除三高疾病且符合成人代謝症候群之正常值。高血壓、高血脂、糖尿病定義為2002年第一次三高調查中收縮壓 ≥140及舒張壓 ≥90 mmHg或低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）≥160 mg/dL或空腹血糖值 ≥126 mg/dL及糖化血色素（hemoglobin A1c, HbA1c）≥6.5%，或是過去一年曾使用符合全民健康保險資料藥

品碼之三高藥物達28顆以上。排除上述疾病後，若在第一次三高調查同時符合以下四項(1)空腹血糖 <100 mg/dL、(2)收縮壓 <130 mmHg、且舒張壓 <85 mmHg、(3)男性高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) ≥ 40 mg/dL或女性HDL-C ≥ 50 mg/dL、(4)三酸甘油脂 (TG) <150 mg/dL，則定義為代謝健康。研究終點為心血管疾病之發生事件或死亡。心血管疾病包含需住院或需接受經皮冠狀動脈介入治療術或冠狀動脈繞道手術之冠狀動脈心臟病如急性心肌梗塞、急性缺血性心臟病；以及需住院之腦血管疾病，包含短暫性腦缺血發作（俗稱小中風）或缺血性腦中風，並以國家死亡登記檔確認死亡原因。以上經國際疾病分類診斷碼（International Classification of Disease）及處置碼確認。

統計方法

本研究將代謝（正常與否）與BMI（過輕/正常/過重肥胖）六種組合之共變項呈現於基本表格中，連續變項以平均值/標準差呈現並以變異數分析（analysis of variance for continuous variables, ANOVA）檢定；類別變項以次數/百分比型式呈現以卡方檢定（chi square test）檢定。本研究以Kaplan-Meier存活曲線檢視這六組隨著時間之心血管存活情形，並以log-rank test檢定此六條曲線間的差異。人年之計算以第一次三高調查受訪問卷之日期開始，因是右設限資料，至收案時間結束日2015年12月31日或第一次心血管疾病事件或死亡，視何者先發生作為人年計算之終點。使用Cox迴歸模型估計風險比（hazard ratio, HRs）和95%信賴區間（confidence interval, CI）。

本研究以加入隨時間改變的自變項（time-dependent covariates）之完整模型，及不含隨時間改變的自變項之巢狀模型檢定，檢定結果兩模型無顯著差異，即不需加入隨時間改變的自變項（ $p=0.71$ ），意即結果不隨時間改變，不違背Cox迴歸模型所需符合之比例風險假設（proportional hazard assumption）[19]。本研究使用三個多變項

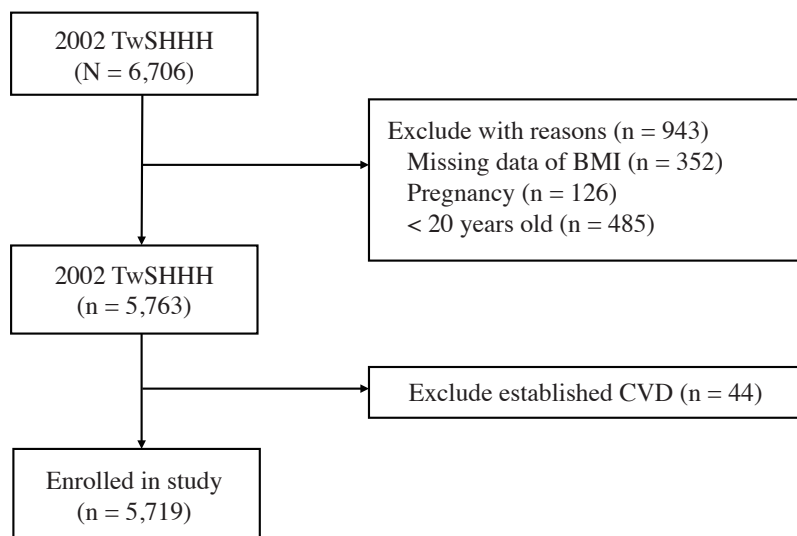
迴歸模型（multivariable analysis models）：模型一調整年紀、性別；模型二於模型一之中再加入個人習慣目前吸菸、飲酒、規律運動習慣、及社經地位如婚姻狀況、教育程度、平均月收入、父母心血管疾病疾病史；模型三於模型二再加入臨床變項血中LDL-C值。

依據過去文獻[11,20]，本研究以年齡（65歲為切點）、性別、目前吸菸分層檢視。以Likelihood Ratio test檢定包含交互作用項之完整模型和不包含交互作用項之巢狀模型之負兩倍對數可能性（log likelihood）之差異。並進行數個敏感度分析：(1)以男性腰圍 ≥ 90 公分或女性腰圍 ≥ 80 公分為中心型肥胖重新定義肥胖[21]。由於腰圍之結果，最小值26，最大值129.3，顯然測量單位不一致，本研究將小於40之數值認定為英吋經標準換算為公分。(2)為避免可能的因果關係倒置因此排除首年發生的事件。(3)第一次三高調查使用的是自述身高體重，第二次調查則同時進行自述身高體重及實際測量，發現無論男女低報體重之情形均隨肥胖的增加而增加。因此三高主題資料庫提供校正公式，以校正後之BMI值重新分析。(4)為避免單一次檢驗檢查值可能受其他因素干擾，因此將代謝健康之定義由原本：高於第一次三高調查中血壓、血糖、血脂臨界值「或」長期使用三高藥物；改為高於臨界值「且」長期用藥。

本研究使用統計軟體SAS 9.4（SAS Institute, Cary, NC, USA）及STATA（MP 15），定義雙尾檢定之 p 值小於0.05為統計顯著。

結 果

第一次三高調查受試者中，排除具BMI遺失值（missing data）、一年內懷孕者、及原有心血管疾病者後，收納5,719名受試者，收納流程圖於圖一。表一呈現出受試者之基本人口學分布：所有人年齡平均值（標準差）為44.0（15.5）歲，男女比例相當，女性佔50.2%。代謝健康體重過



圖一 受試者收案流程

BMI：body mass index（身體質量指數）；CVD：cardiovascular disease（心血管疾病）；TwSHHH：Taiwanese Survey on Hypertension, Hyperglycemia, and Hyperlipidemia（台灣地區三高調查檔主題式資料庫）

輕者（metabolically healthy underweight）占206位、參考組（代謝健康正常體重者）占1,479位、MHO占493位、代謝不健康體重過輕者（metabolically unhealthy underweight）占155位、代謝不健康體重正常者（metabolically unhealthy normal weight, MUNW）占1,668位、及代謝不健康體重肥胖者（metabolically unhealthy obesity, MUO）占1,718位。MHO在台灣20歲以上非懷孕、無已知心血管疾病之5,719位受試者中的盛行率為8.6%，佔肥胖族群之22.2%。所有共變項在此六組的分布均有顯著差異。MHO組平均年齡43.3歲，女性比例47.1%。Kaplan-Meier存活曲線如圖二所示，5,719人在中位數（四分位差）13.7（13.6-13.8）年的追蹤時間內，在72,497.1人年內發生了449個心血管疾病事件，每千人年之發生率為6.19。其中包含了280個冠狀動脈心臟病事件、229個中風、4個冠狀動脈心臟病死亡、及9個中風死亡，由於一人可能發生數個事件，但是以第一次發生事件點為計算之人年，因此各事件數總和大於總事件數。存活時間（CVD-free survival time）此在六組

間統計顯著不同（log rank test $p < 0.001$ ），存活時間由高至低依序為代謝健康體重過輕者、參考組MHNW、MHO、代謝不健康體重過輕者、代謝不健康體重正常者、及代謝不健康體重肥胖者。

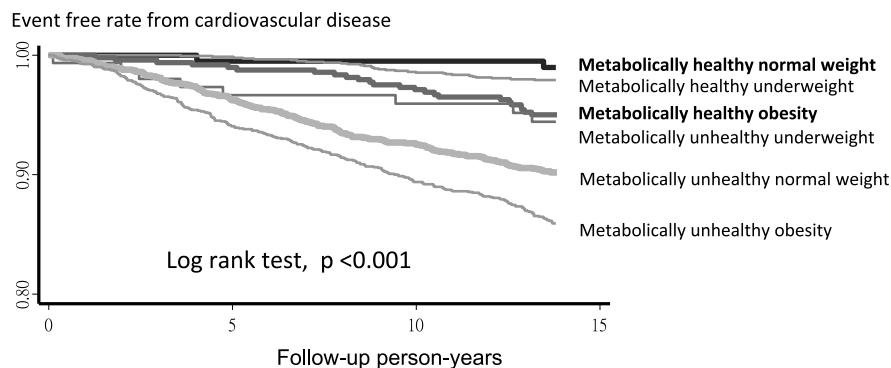
分析性統計結果顯示於表二。1,479名參考組受試者，追蹤了19,786.7人年，發生了30個心血管疾病事件，每千人年之心血管疾病發生率為1.52；在493名具風險的MHO（其中359位過重、134位肥胖）受試者中，追蹤了6,535.7人年，發生了25個心血管疾病事件，MHO組每千人年之心血管疾病發生率為3.83。1,668名MUNW者，追蹤了20,715.6人年，發生了156個心血管疾病事件，每千人年之心血管疾病發生率為7.53；1,718名MUO者，追蹤了20,820.0人年，發生了228個心血管疾病事件，每千人年之心血管疾病發生率為10.95。

次族群分層分析的結果顯示於表三。在女性族群中，MHO組相較於參考組MHNW，顯著有較高的心血管疾病風險，經模型三調整後之HR（95% CI）為4.69（1.62-13.56）。整體而言無論何組，女性

表一 依不同代謝及身體質量指數組合之基本受試者特徵分布

Characteristics	Metabolically healthy (n =2,178)			Metabolically unhealthy (n =3,541)			p value
	Underweight n= 206	Normal weight N =1,479	Overweight/ obesity N =493	Underweight n= 155	Normal weight N =1,668	Overweight/ obesity N =1,718	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age (years old)	32.8 (11.9)	38.1 (12.8)	43.3 (13.1)	40.5 (19.6)	46.2 (16.6)	48.8 (14.5)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	17.6 (0.8)	21.2 (1.5)	26.4 (2.9)	17.7 (0.7)	21.7 (1.5)	27.0 (2.7)	<0.001
Waist circumference (cm)	64.5 (4.9)	73.4 (6.7)	86.0 (8.2)	69.0 (6.9)	78.2 (7.7)	90.1 (8.7)	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	101.6 (10.0)	105.6 (10.0)	110.3 (9.6)	110.1 (19.1)	120.4 (19.5)	125.7 (17.7)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	66.4 (7.9)	69.2 (7.6)	73.0 (6.8)	71.3 (11.9)	77.3 (11.5)	82.0 (11.4)	<0.001
Fasting plasma glucose (mg/dL)	83.7 (7.0)	85.0 (6.7)	87.6 (6.5)	95.2 (31.4)	98.3 (33.7)	104.2 (37.7)	<0.001
Hemoglobin A1c (%)	4.99 (0.55)	5.03 (0.47)	5.17 (0.51)	5.2 (0.96)	5.47 (1.28)	5.74 (1.27)	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	171 (25.9)	176.2 (28.1)	183.0 (26.9)	167.4 (38.3)	187.5 (41.8)	198.1 (42.2)	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	74.2 (24.1)	83.3 (26.8)	95.6 (27.8)	104.4 (58.4)	142.1 (83.8)	184.2 (105.8)	<0.001
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	63.5 (11.4)	61.5 (11.6)	60.8 (11.6)	53.9 (13.5)	52.6 (16.3)	49.5 (15.8)	<0.001
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	101.3 (18.4)	107.2 (20.6)	113.7 (20.2)	104.8 (27.5)	120.1 (29.2)	127.3 (28.7)	<0.001
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
20-39 (years old)	862 (58.3)	862 (58.3)	197 (40.1)	91 (58.7)	638 (38.3)	493 (28.7)	<0.001
40-64 (years old)	557 (37.7)	557 (37.7)	265 (53.8)	37 (23.9)	752 (45.1)	944 (55.0)	<0.001
≥ 65 (years old)	60 (4.1)	60 (4.1)	27 (6.3)	27 (17.4)	278 (16.7)	281 (16.4)	<0.001
Women	629 (42.5)	850 (57.5)	232 (47.1)	55 (35.5)	822 (49.3)	680 (39.6)	<0.001
Current smoker	297 (20.1)	297 (20.1)	94 (19.1)	33 (21.3)	433 (26.0)	481 (28.0)	<0.001
Alcohol used	358 (24.2)	358 (24.2)	145 (29.4)	27 (17.4)	475 (28.5)	566 (32.9)	<0.001
Regular exercise habit	341 (23.1)	341 (23.1)	131 (26.6)	27 (17.4)	395 (23.7)	421 (24.5)	0.029
Menopausal status	118 (4.1)	287 (0.4)	77 (2.7)	22 (0.8)	301 (10.6)	376 (13.2)	<0.001
Parental history of CVD	287 (19.4)	880 (59.5)	108 (21.9)	29 (18.7)	367 (22.0)	450 (26.2)	<0.001
Living with spouse	880 (59.5)	1,019 (68.9)	355 (72.0)	56 (36.1)	1,051 (63.0)	1,275 (74.2)	<0.001
Educational level (≥9 years of schooling)	1,019 (68.9)	307 (20.8)	278 (56.4)	99 (64.3)	909 (54.5)	761 (44.3)	<0.001
Average month income ≥40,000 NTD	307 (20.8)	29 (14.1)	138 (28.0)	15 (9.7)	343 (20.6)	384 (22.4)	<0.001

註：正常體重：18.5 to 23.9 kg/m²，體重過重/肥胖：≥24.0 kg/m²。
規則運動：每天至少30分鐘，一週三次，持續至少三個月。
SD：standard deviation（標準差）。



圖二 隨著時間在不同代謝及身體質量指數組合下之心血管疾病及其死亡率之Kaplan-Meier存活曲線

表二 依不同代謝及身體質量指數組合之心血管疾病及其死亡率之風險

Variables	Underweight	Metabolically healthy		Metabolically unhealthy		
		Normal weight	Obesity/overweight	Underweight	Normal weight	Obesity/overweight
Participants	206	1,479	493	155	1,668	1,720
Person-years	2,740.6	19,786.7	6,514.1	1,898.5	20,715.6	20,841.6
Events	2	30	24	8	156	229
Incidence rate (per 1,000 person-years)	0.73	1.52	3.70	4.21	7.53	10.97
Model 1	0.85 (0.20-3.54)	1	1.75 (1.02-2.99)	2.12 (0.97-4.63)	2.69 (1.82-4.00)	3.50 (2.38-5.14)
Model 2	0.82 (0.20-3.44)	1	1.75 (1.02-3.00)	1.70 (0.75-3.89)	2.63 (1.77-3.90)	3.34 (2.28-4.91)
Model 3	0.82 (0.20-3.45)	1	1.75 (1.02-2.99)	1.97 (0.82-4.75)	2.48 (1.65-3.72)	3.10 (2.09-4.60)

註：正常體重：18.5 to 23.9 kg/m²，體重過重/肥胖：≥24.0 kg/m²。

以風險比及95%信賴區間呈現。

模型1：校正性別及年齡（20-39, 40-64, ≥65歲）。

模型2：再多校正目前吸菸（是/否）、飲酒（是/否）、規律運動習慣（是/否）、父母心血管疾病史（是/否）、婚姻狀況（是/否）、教育程度（是/否接受9年以上教育）、平均月收入（是/否大於等於四萬新台幣）。

模型3：再加入血中低密度脂蛋白膽固醇值。

粗體表示達統計顯著，p<0.05

表三 依不同代謝及身體質量指數組合之心血管疾病及其死亡率風險之次族群分析

Variables	Metabolically healthy			Metabolically unhealthy			P _{interaction}
	Underweight	Normal weight	Obesity/overweight	Underweight	Normal weight	Obesity/overweight	
Sex							0.036
Women	2.13 (0.25-18.44)	1	4.69 (1.62-13.56)	7.29 (1.73-30.73)	5.78 (2.27-14.73)	8.86 (3.52-22.27)	
Men	0.59 (0.08-4.37)	1	1.14 (0.58-2.23)	1.06 (0.32-3.53)	1.83 (1.16-2.89)	2.03 (1.30-3.17)	
Age							0.003
<65 years old	1.64 (0.37-7.16)	1	1.75 (0.84-3.64)	1.17 (0.16-8.88)	3.40 (1.95-5.93)	4.28 (2.50-7.32)	
≥65 years old	NE	1	1.87 (0.84-4.13)	1.46 (0.52-4.09)	1.49 (0.83-2.67)	1.87 (1.05-3.33)	
Smoking							0.21
Current smoker	2.23 (0.47-10.58)	1	2.19 (0.79-6.04)	0.86 (0.11-6.72)	2.08 (1.04-4.19)	2.45 (1.25-4.80)	
Non-current smoker	NE	1	1.79 (0.94-3.42)	2.64 (0.98-7.12)	2.78 (1.68-4.60)	3.52 (2.16-5.77)	

註：正常體重：18.5 to 23.9 kg/m²，體重過重/肥胖：≥24.0 kg/m²。

以風險比及95%信賴區間呈現。

以模型3校正：控制性別、年齡（20-39, 40-64, ≥65歲）、目前吸菸（是/否）、飲酒（是/否）、規律運動習慣（是/否）、父母心血管疾病史（是/否）、婚姻狀況（是/否）、教育程度（是/否接受9年以上教育）、平均月收入（是/否大於等於四萬新台幣）、及血中低密度脂蛋白膽固醇值。

NE：無法估計。

粗體表示達統計顯著，p<0.05

點估計值均高於男性，性別為MHO對於心血管疾病顯著之作用修飾因子（交互作用p值=0.036）。年齡小於65歲族群中，雖在MHO組亦未顯著增加心血管疾病風險，經模型三調整後之HR（95% CI）為1.75（0.84-3.64）；但代謝異常組顯著有較高的心血管疾病風險。整體而言在代謝異常組，年齡小於65歲較年齡大於等於65歲者點估計值來的高，但在其他組則相近，年齡為MHO對於心血管疾病顯著之作用修飾因子（交互

作用p值=0.003）。無論在抽菸或非抽菸組，六組之點估計值差異不大，整體而言，目前是否吸菸非MHO對於心血管疾病顯著之作用修飾因子（交互作用p值=0.21）。

不同情景下的敏感度分析結果顯示於表四中。代謝健康但中心型肥胖組，相較於參考組（代謝健康且腰圍正常組），並未顯著與心血管疾病風險增加相關，HR（95% CI）為1.30（0.72-2.37）；其他無論是排除首年事件之HR（95% CI）為1.75（1.02-

表四 依不同代謝及體位測量組合之心血管疾病及其死亡率風險之敏感度分析

Sensitivity analyses	Metabolically healthy			Metabolically unhealthy		
	Optimal		Abdominal obesity	Optimal		Abdominal obesity
Obesity defined by waist circumference	1		1.29 (0.71-2.34)	2.21 (1.54-3.17)		2.66 (1.85-3.83)
	Underweight	Normal weight	Obesity/overweight	Underweight	Normal weight	Obesity/overweight
Excluding events in the first year	0.83 (0.20-3.46)	1	1.74 (1.02-2.99)	1.67 (0.64-4.32)	2.39 (1.59-3.59)	2.94 (1.98-4.37)
Using calibrated BMI ^a	0.48 (0.07-3.53)	1	1.73 (1.01-2.96)	2.08 (0.86-5.00)	2.49 (1.66-3.73)	3.06 (2.06-4.54)
Redefined metabolically healthy ^b	0.98 (0.30-3.24)	1	1.72 (1.01-2.91)	2.29 (0.89-5.91)	2.56 (1.71-3.84)	3.08 (2.08-4.57)

註：正常體重：18.5 to 23.9 kg/m²，體重過重/肥胖：≥24.0 kg/m²。

以風險比及95%信賴區間呈現。

適當腰圍：男性腰圍<90公分或女性腰圍<80公分；中心型肥胖定義為男性腰圍≥90公分或女性腰圍≥80公分。

以模型3校正：控制性別、年齡（20-39, 40-64, ≥65歲）、目前吸菸（是/否）、飲酒（是/否）、規律運動習慣（是/否）、父母心血管疾病史（是/否）、婚姻狀況（是/否）、教育程度（是/否接受9年以上教育）、平均月收入（是/否大於等於四萬新台幣）、及血中低密度脂蛋白膽固醇值

^a 男性校正身體質量指數=0.355 +0.985*男性自述身體質量指數；女性校正身體質量指數=-0.316 +1.02*女性自述身體質量指數。

^b 以檢驗檢查值及藥物處方重新定義三高疾病。

粗體表示達統計顯著，p<0.05

3.00）、或是以校正BMI重新定義肥胖HR（95% CI）為1.70（0.99-2.90）或是重新定義代謝健康HR（95% CI）為1.78（1.05-3.01）均穩健地呈現MHO與心血管疾病風險增加相關。

討 論

不單僅以符合代謝症候群之檢驗檢查值為代謝健康之切點，另佐以過去用藥，本研究結果顯示在台灣，在此嚴謹定義下之MHO盛行率為8.6%，佔所有肥胖族群之22.2%。依代謝正常與否及身體質量指數組合之六組間之心血管疾病風險有顯著之差異。相較於MHNW組，MHO族群仍顯著與心血管疾病風險增加相關。相較於MHNW組，女性各組之心血管疾病風險點估計值均高於男性。相較於MHNW組，低於65歲代謝異常之族群其心血管疾病風險點估計值高於65歲以上代謝異常之老人族群，意謂性別及年齡是MHO對於心血管疾病顯著之作用修飾因子。多種敏感度分析，MHO均穩健且顯著地呈現MHO與心血管疾病風險增加相關。

代謝健康的定義會影響收納族群是否具MHO代表性，本研究不單以實驗室資料定義代謝健康，更排除了三高疾病，使結

果更具說服力。先前研究顯示台灣MHO族群與高血壓、糖尿病和代謝症候群之風險增加顯著相關[22]，我們更進一步證實心血管疾病風險亦與其相關。本研究和先前文獻一致地顯示出MHO與心血管疾病風險增加顯著相關，MHO族群在全世界平均增加了52%[14]，先前的世代研究點估計值也多在1.5-2.0倍之間[23-27]。由於本研究合併肥胖及過重，先前的研究多僅探討肥胖族群，由於心血管疾病風險隨BMI增加呈直線上升[14]，因此若MHO特指肥胖族群，其點估計值應更高於本研究。在先前數篇點估計值較高之研究中，扣除追蹤時間不足或估計不穩定外[28,29]，其餘均是以胰島素阻抗性[20,21,24,30,31]或是較為嚴格完全不包含任何一項代謝症候群指標[30,32]作為代謝健康之定義。由於定義上之嚴謹，使得我們收納MHO族群之結果，和其他以檢測方式收集之符合胰島素敏感性族群之結果相似[8,33-35]。本研究發現代謝不健康女性之心血管疾病風險之點估計值高於男性，此結果和先前文章相似，停經後女性代謝症候群盛行率及心血管疾病風險高於男性[35]。本研究發現MHO女性之心血管疾病風險高於男性，過去關於性別作用修飾因子交互作用的研究結果不甚一致，數篇文章由於樣本數不足並未發現顯著性別差異[31,37-39]，但

過去發現MHO女性有較高之高血壓風險[40]也符合本結果之生物基礎。另外過去一致性地發現，年紀愈輕之MHO族群，心血管疾病風險愈高：在一篇納入平均31.2歲之年輕MHO男性族群中，心血管疾病的HR相較於參考組可高達5.1倍[28]。相反地，若只收納超過55或60歲族群之MHO研究則未發現顯著增加心血管疾病風險[36,41]，即使進一步分層為60-69歲、70-79歲或超過80歲時，無論是主要結果或是分層結果均未達統計顯著[41]，然而本研究結果並未在不同年齡層有明顯差異，或許是整體族群年紀偏輕，老年樣本數不足所致。我們熟知腹部內臟脂肪，是造成肥胖健康危害的重要因子[42]，因此腰圍理應是評估中心型肥胖較合適之指標，然而先前以腰圍為肥胖指標評估代謝健康族群之心血管疾病風險結果並不一致[30,34,43,44]；再者，由於腰圍的重要性，是在2001年ATP III提出代謝症候群後才開始被重視，第一次三高調查時測量腰部轉折點，第二次三高調查時才有測量「肋骨下緣與腸骨上緣之中間點」之共識。測量腰圍之部位及量測單位不一致，可能造成系統性誤差，或許可以解釋此次以腰圍作為肥胖指標未顯著增加心血管風險之結果。

MHO可能和以下相關：遺傳因素或是脂肪細胞功能變異導致慢性炎症減少、脂肪組織改變、以及腦腸軸微生物群（Gut-brain microbiota axis）變異，加上早年的生活型態及較少的靜坐生活方式[45,46]。雌激素（Estrogen）在脂肪細胞中中樞和周邊作用，導致了男女間體重、脂肪分佈、和能量平衡方面的差異，透過雌激素受體（G protein-coupled estrogen receptor 30）及其他雌激素受體（membrane-bound forms of the estrogen receptor）進行的雌激素信號傳遞，是雌激素對心臟代謝保護作用的重要中介因子[47]，而停經後失去此雌激素之保護作用，或許是MHO之女性心血管疾病風險增加之原因。而老年常具有共病症與肌少症（sarcopenia）導致體重過重/肥胖其實是保護性的瘦肉效應，而非過多脂肪組織之危害，解釋了為何在老年MHO族群的健康危

害風險有所下降[48]，且若到老年人仍維持代謝健康，也可能和基因相關，原本即屬於穩定維持代謝健康，風險較低之族群。

我們提供證據指出，體重過重及肥胖族群即使現在處於代謝健康狀態，將來確實存在中至高度之健康風險，尤其是心血管疾病。我們不應將MHO視為一良性狀態，而應知曉其健康風險，視之為代謝異常之前期狀態，一旦動態性地進入了脂肪細胞發炎，最終將演變為代謝不健康之肥胖族群[49]。我們鼓勵所有過重和肥胖的族群都應減重，鼓勵女性維持正常體重及代謝健康，也呼籲成人儘可能在早期即維持代謝健康。

就目前所知，本研究提供了台灣第一個MHO和心血管疾病相關之證據，具有數種優勢：首先，以具族群代表性之受試者為研究對象，減少可能的選擇性偏差如抽樣偏差、受試者偏差，且具有足夠的樣本數；第二，長期追蹤十餘年之世代研究，利於時序性之建立，增加因果推論之證據性；第三，以嚴謹的定義界定MHO，確立了世代研究之暴露；第四，以全民健康保險資料確認心血管疾病及死亡，確立了世代研究之終點結果。最後，本研究證實了數種作用修飾因子並具有穩健之敏感度測試。本研究之限制來自於合併過重和肥胖族群，無法評估個別結果，但我們因此有更多的樣本數以進行分層分析及檢驗交互作用。其次，本研究僅納入台灣族群，外推性或許不足，但因使用了具族群代表性之世代，且有準確的暴露及結果，減少了可能的偏差，大大增加了內部效度。

結論：本研究提供了第一個台灣的證據，MHO與心血管疾病風險增加顯著相關。MHO族群不應視為良性狀態，應視之為代謝異常狀態前期，具有健康危害風險。因此鼓勵所有過重肥胖者，都應積極減輕體重，以避免過多脂肪細胞造成未來不良之生理變化，進而減少心血管疾病風險。

參考文獻

1. WHO. Cardiovascular disease. Available at: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/. Accessed May 1, 2020.

2. O'Rourke K, VanderZanden A, Shepard D, Leach-Kemon K; Institute for Health Metrics and Evaluation. Cardiovascular disease worldwide, 1990-2013. *JAMA* 2015;**314**:1905. doi:10.1001/jama.2015.14994.
3. 衛生福利部統計處：107年國人死因統計結果。 <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-48057-1.html>。引用2020/08/18。
Department of Statistics, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). The result on the cause of death statistics in 2018. Available at: <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-48057-1.html>. Accessed August 18, 2020. [In Chinese]
4. De Lorenzo A, da Cruz Lamas C, Lessa R, Moreira ASB. "Metabolically Healthy" obesity: fact or threat? *Curr Diabetes Rev* 2018;**14**:405-10. doi:10.2174/1573399813666170502105859.
5. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 2001;**50**:1499-504. doi:10.1053/meta.2001.27213.
6. Jung CH, Lee WJ, Song KH. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med* 2017;**32**:611-21. doi:10.3904/kjim.2016.259.
7. St-Pierre AC, Cantin B, Mauriège P, et al. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ* 2005;**172**:1301-5. doi:10.1503/cmaj.1040834.
8. Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, et al. Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity* 2010;**18**:377-83. doi:10.1038/oby.2009.223.
9. Hosseini F, Barzin M, Sheikholeslami F, Azizi F. Effect of different obesity phenotypes on cardiovascular events in Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Am J Cardiol* 2011;**107**:412-6. doi:10.1016/j.amjcard.2010.09.034.
10. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1343-50. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.047.
11. Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:15-22. doi:10.1001/jamainternmed.2013.10522.
12. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* 2009;**32**:2297-9. doi:10.2337/dc09-0574.
13. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;**14**:9. doi:10.1186/1472-6823-14-9.
14. Yeh TL, Chen HH, Tsai SY, Lin CY, Liu SJ, Chien KL. The relationship between metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;**8**:1228. doi:10.3390/jcm8081228.
15. 衛生福利部國民健康署：台灣地區三高調查檔主題式資料庫。 <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-3147-113-2-20.html>。引用2020/08/18。
Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Taiwanese Survey on Hypertension, Hyperglycemia, and Hyperlipidemia. Available at: <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-3147-113-2-20.html>. Accessed August 18, 2020. [In Chinese]
16. 衛生福利部國民健康署：2001年國民健康調查。 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=1077&pid=6198>。引用2020/08/18。
Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). 2001 National Health Interview Survey in Taiwan (NHIS). Available at: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=1077&pid=6198>. Accessed August 18, 2020.
17. Ho Chan WS. Taiwan's healthcare report 2010. *EPMA J* 2010;**1**:563-85. doi:10.1007/s13167-010-0056-8.
18. 衛生福利部國民健康署社區健康組：成人健康體位標準。 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=542&pid=9737>。引用2020/08/18。
Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Adult healthy standards. Available at: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=542&pid=9737>. Accessed August 18, 2020. [In Chinese]
19. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc, 1999.
20. Hsueh YW, Yeh TL, Lin CY, et al. Association of metabolically healthy obesity and elevated risk of coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* 2020;**8**:e8815. doi:10.7717/peerj.8815.
21. 衛生福利部國民健康署：代謝症候群。 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=221>。引用2019/07/01。
Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Metabolic syndrome. Available at: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=221>.

- aspx?nodeid=221. Accessed July 1, 2019. [In Chinese]
22. Hwang LC, Bai CH, Sun CA, Chen CJ. 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. doi:10.6133/apjcn.2012.21.2.09.
23. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004;**109**:706-13. doi:10.1161/01.CIR.0000115514.44135.A8.
24. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:2906-12. doi:10.1210/jc.2006-0594.
25. Song Y, Manson JE, Meigs JB, Ridker PM, Buring JE, Liu S. Comparison of usefulness of body mass index versus metabolic risk factors in predicting 10-year risk of cardiovascular events in women. *Am J Cardiol* 2007;**100**:1654-8. doi:10.1016/j.amjcard.2007.06.073.
26. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90,257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;**6**:714-24. doi:10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
27. Lee SH, Jeong MH, Kim JH, et al. Influence of obesity and metabolic syndrome on clinical outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction in men undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2018;**72**:328-34. doi:10.1016/j.jjcc.2018.03.010.
28. Twig G, Gerstein HC, Shor DBA, et al. Coronary artery disease risk among obese metabolically healthy young men. *Eur J Endocrinol* 2015;**173**:305-12. doi:10.1530/EJE-15-0284.
29. Li L, Chen K, Wang A, et al. Cardiovascular disease outcomes in metabolically healthy obesity in communities of Beijing cohort study. *Int J Clin Pract* 2019;**73**:e13279. doi:10.1111/ijcp.13279.
30. Hansen L, Netterstrøm MK, Johansen NB, et al. Metabolically healthy obesity and ischemic heart disease: a 10-year follow-up of the inter99 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;**102**:1934-42. doi:10.1210/jc.2016-3346.
31. Xu Y, Li H, Wang A, et al. Association between the metabolically healthy obese phenotype and the risk of myocardial infarction: results from the Kailuan study. *Eur J Endocrinol* 2018;**179**:343-52. doi:10.1530/EJE-18-0356.
32. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J*. 2015;**36**:551-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu123.
33. Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010;**121**:230-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887521.
34. Bo S, Musso G, Gambino R, et al. Prognostic implications for insulin-sensitive and insulin-resistant normal-weight and obese individuals from a population-based cohort. *Am J Clin Nutr* 2012;**96**:962-9. doi:10.3945/ajcn.112.040006.
35. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA, Haffner SM. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;**99**:462-8. doi:10.1210/jc.2013-2832.
36. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature *Pharmacol Res* 2017;**120**:34-42. doi:10.1016/j.phrs.2017.03.008.
37. Dhana K, Koolhaas CM, Van Rossum EFC, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease in the elderly population. *PLoS One* 2016;**11**:e0154273. doi:10.1371/journal.pone.0154273.
38. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J* 2018;**39**:397-406. doi:10.1093/eurheartj/ehx448.
39. Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE, Janszky I. 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. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.035.
40. Kabootari M, Akbarpour S, Azizi F, Hadaegh F. Sex specific impact of different obesity phenotypes on the risk of incident hypertension: Tehran lipid and glucose study. *Nutr Metab (Lond)* 2019;**16**:16. doi:10.1186/s12986-019-0340-0.
41. Zhang R, Dong SY, Wang WM, Fei SY, Xiang H, Zeng Q. Obesity, metabolic abnormalities, and mortality in older men. *J Geriatr Cardiol* 2018;**15**:422-

7. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.06.004.
42. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;**444**:875-80. doi:10.1038/nature05487.
43. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair SN. Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 2005;**28**:391-7. doi:10.2337/diacare.28.2.391.
44. Al-khalidi B, Kimball SM, Kuk JL, Ardern CI. Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III. *Clin Nutr* 2019;**38**:820-8. doi:10.1016/j.clnu.2018.02.025.
45. Brandão I, Martins MJ, Monteiro R. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors. *Metabolites* 2020;**10**:48. doi:10.3390/metabo10020048.
46. Nilsson PM, Korduner J, Magnusson M. Metabolically Healthy Obesity (MHO) -- new research directions for personalised medicine in cardiovascular prevention. *Curr Hypertens Rep* 2020;**22**:18. doi:10.1007/s11906-020-1027-7.
47. Clegg D, Hevener AL, Moreau KL, et al. Sex hormones and cardiometabolic health: role of estrogen and estrogen receptors. *Endocrinology* 2017;**158**:1095-105. doi:10.1210/en.2016-1677.
48. Westerterp KR. Changes in physical activity over the lifespan: impact on body composition and sarcopenic obesity. *Obes Rev* 2018;**19**(Suppl 1):8-13. doi:10.1111/obr.12781.
49. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:956-66. doi:10.1177/2047487315623884.

Association between metabolically healthy/ unhealthy obesity/ overweight and the risk of cardiovascular disease: a representative cohort study in Taiwan

TZU-LIN YEH^{1,2}, KUO-LIONG CHIEN^{1,*}

Objectives: To investigate the relationship between individuals with metabolically healthy obesity (MHO) and the cardiovascular disease (CVD) risk in Taiwan. **Methods:** Participants from the Taiwanese Survey on Hypertension, Hyperglycemia, and Hyperlipidemia databases were recruited, and classified into three body mass index (BMI) categories: underweight (BMI < 18.5 kg/m²), normal weight (BMI 18.5 to 23.9 kg/m²), and overweight/obesity (BMI ≥24 kg/m²). Participants without diabetes, hypertension, hyperlipidemia and had healthy metabolic profiles (1) fasting triglyceride <150 mg/dL; (2) high-density lipoprotein cholesterol ≥40 mg/dL in men or ≥50 mg/dL in women; (3) fasting glucose <100 mg/dL; (4) systolic blood pressure <130 and diastolic blood pressure <85 mmHg were defined as metabolically healthy. Our endpoints were CVD events or death, ascertained by the National Health Insurance Research Database. Multivariable adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CI) by Cox regression analysis were performed. **Results:** A total of 5,719 participants with mean (standard deviation) age 44.0 (15.5) years old, 50.2% women was recruited. Among the total participants, 1,479 individuals were metabolically healthy normal weight (the reference group), 493 participants were the MHO group with the mean age 43.3 years old and women percentage 47.1%. During a median (interquartile range) follow-up time of 13.7 (13.6-13.8) years, 449 ascertained CVD events or deaths developed, 25 CVD events or deaths developed in the MHO group. Compared with the reference group, MHO had a significant higher CVD risk, adjusted HR with 95% CI was 1.75 (1.02-2.99). **Conclusions:** Aggressive body weight control, even in current metabolically healthy status, is mandatory for CVD control. (*Taiwan J Public Health*. 2020;**39**(5):553-564)

Key Words: *metabolically healthy obesity, metabolic syndrome, cardiovascular disease, Taiwanese Survey on Hypertension, Hyperglycemia, and Hyperlipidemia databases, community-based prospective cohort study*

¹ Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University, No. 17, Xu-Zhou Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

² Department of Family Medicine, Hsinchu Mackay Memorial Hospital, Hsinchu, Taiwan, R.O.C.

* Correspondence author. E-mail: klchien@ntu.edu.tw

Received: Aug 18, 2020 Accepted: Oct 8, 2020

DOI:10.6288/TJPH.202010_39(5).109111