

# 量身打造的減重策略： 迎接智慧減重新時代來臨

臺北榮民總醫院家庭醫學部 張雅婷 李聖芳 王怡人 林明慧

## 前言

根據世界衛生組織於2016年的調查，全球有超過18億的成年人為過重（身體質量指數，下簡稱BMI， $\geq 25$ ）及肥胖（BMI $\geq 30$ ）。台灣過重（BMI $\geq 24$ ）及肥胖（BMI $\geq 27$ ）的人口數也逐年上升，2017年至2020年台灣過重與肥胖盛行率已高達50%<sup>1</sup>。肥胖帶來的衝擊促使各國專家投入肥胖研究領域並建立肥胖治療指引，以台灣肥胖醫學會於2023年1月發表的《成人肥胖防治實證指引》為例，肥胖的治療可根據流程圖，將病人依BMI、腰圍、合併症及心血管疾病危險因子分類，漸進式提供不同的介入處置，如生活型態改變、心理介入、使用減重藥物、甚至考慮外科減重手術。然而，臨床上我們容易觀察到不同個體對上述介入處置的反應存在差異，因此有越來越多的研究著重探索更加個人化的治療策略以補充當前的治療模式<sup>2,3</sup>。本文將以個人化治療的觀點，回顧肥胖分類及精準醫學在肥胖領域的應用發展。

## 肥胖分類在個人化醫療的角色

BMI為最為人所知的肥胖分類方式。除了在瘦體重(lean body weight)較重的運動員外，BMI與體脂肪量成正相關。然而，現今的研究顯示BMI無法準確區別代謝疾病與肥胖併發症的風險。

脂肪分布的區域也是肥胖分類的方法之一。中央型肥胖（又稱蘋果型身材）比起下肢型肥胖（又稱梨形身材）已被證實有較高的心血管疾病、代謝症候群及第二型糖尿病。

有鑒於BMI及腰圍等分類方式無法提供充足的肥胖相關風險、併發症等資訊，於2009年，有學者提出一套以肥胖相關風險、肥胖相關慢性病、器官損傷(end organ damage)及失能的有無將肥胖做分級的系統（表一），並根據肥胖分級提供相應的介入處置。這套將肥胖分為0級至4級的系統已被證實有助於肥胖之個案管理，並可提供肥胖患者更個人化的照護<sup>4</sup>。

上述的肥胖分類方式不涉及肥胖的病生理與肥胖病因的多樣性，缺乏對病生理及病因的分類系統，使醫師無法準確預測患者對治療的反應。故有學者於2021年將肥胖依病生理學分為四個表現型：

- （一）飢餓腦(hungry brain)，意指進食後大腦未釋放出飽食訊息，導致持續進食，攝取比一般人更多的熱量。
- （二）飢餓腸(hungry gut)，意指由進食後由飽腹感回復至飢餓感的時間較短，與較短的胃排空時間有關。
- （三）情緒性飢餓(emotional hunger)，據問卷調查顯示，此肥胖族群的進食行為與焦慮、憂鬱相關。
- （四）緩慢燃燒(slow burn)，此肥胖族群的靜態能量消耗(resting energy expenditure, REE)比其他肥胖族群更低。研究結果顯示依此分類法給予不同的藥物與治療（表四），比起依醫師與病人偏好選擇治療方式，前者在半年及一年的體重下降比率皆顯著較多<sup>2</sup>。

表一 Edmonton Obesity Staging System (EOSS) 肥胖分級

分級	描述	處置
0	無明顯肥胖相關風險因素（如血壓、血脂、空腹血糖等在正常範圍內），無身體症狀、無精神疾病、無功能受限和/或健康受損。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 識別導致體重增加的因素</li> <li>● 提供改變生活習慣（如健康飲食和增加活動量）的諮詢服務，防止進一步增加體重</li> </ul>
1	存在肥胖相關的亞臨床風險因素（如輕度高血壓，空腹血糖上升，肝指數上升等），輕度的身體症狀（如中度運動時呼吸困難，偶爾的疼痛，疲勞等），輕度精神病理，輕度功能受限和/或輕度健康受損。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 調查其他（與體重無關）造成風險因子的可能原因</li> <li>● 加強生活方式介入，包括飲食和運動，以預防進一步的體重增加</li> <li>● 監測風險因素和健康狀況。</li> </ul>
2	存在肥胖相關慢性疾病（如高血壓、第2型糖尿病、睡眠呼吸中止症、骨關節炎、胃食道逆流、多囊性卵巢症候群、焦慮症等），日常生活活動和/或健康狀況有中度限制。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 開始肥胖治療，包含考慮所有行為、藥物和手術治療選項</li> <li>● 密切監測與治療合併症</li> </ul>
3	已確立的器官損害，如心肌梗塞、心衰竭、糖尿病併發症、嚴重的骨關節炎、顯著的精神疾病、顯著的功能限制和/或嚴重的健康受損。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 加強肥胖治療，包含考慮所有行為、藥物和手術治療選項</li> <li>● 積極治療合併症</li> </ul>
4	由肥胖相關慢性疾病導致的嚴重（潛在的末期）殘疾，嚴重的致殘精神疾病，嚴重的功能限制和/或嚴重的健康受損。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 在可行的情況下積極地進行肥胖管理</li> <li>● 提供緩和醫療措施，包含疼痛管理、職能治療和社會心理支持</li> </ul>

資料來源：改編自Sharma AM, Kushner RF: A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes 2009; 33(3): 289-95.

個體的BMI約有40-70%來自先天遺傳。肥胖的遺傳模式可分為多基因遺傳與單基因遺傳。大多數肥胖都是多因素或多基因造成的，遺傳因素大多起著誘導作用，當它們與環境因素相互作用時就會導致肥胖的發生。單基因突變引起的肥胖僅佔肥胖族群不到1%。其中黑質素-4受體(melanocortin 4 receptor)缺陷最為常見，但僅約2%-6%的早發性肥胖患者會因此

而肥胖<sup>5</sup>。肥胖相關之基因檢測是否有助於人們改變生活型態進而預防肥胖，仍需更多研究來證實。

透過更全面地收集患者的資訊對肥胖進行分類，可以更細緻地了解患者肥胖的可能原因、嚴重程度、及合併症的風險。這反過來又有助於預測患者對治療的反應，從而優化治療效果。

表二 Andres Acosta 等人提出的肥胖四分類

表型分類	表型描述	介入藥物與簡要機轉
飢餓腦	飽足感異常，在自助餐中攝取更多熱量直至飽足。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● phentermine-topiramate (台灣未上市)：phentermine可藉由活化交感神經及促進正腎上腺素釋放而增加靜態能量消耗與抑制食慾；topiramate通過抑制麩胺酸受體(glutamate receptor)，達到抑制促食慾訊號的傳遞。</li> <li>● lorcaserin (台灣未上市)：透過活化在下視丘的5-HT2C受體來誘發飽足感，然而因有增加罹癌風險的機率，美國FDA已於2020年將其下架。</li> </ul>
飢餓腸	飽腹感異常，有較快的胃排空速率。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● exenatide 或liraglutide：除了增加細胞內環磷酸腺苷(cAMP)而增加胰島素分泌，GLP-1 agonist 也能延緩胃排空，藉由增加飽足感與降低飢餓感達到體重減輕的功效。</li> </ul>
情緒性飢餓	進食行為異常，焦慮和抑鬱量表分數較高。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● bupropion/naltrexone：bupropion為抗憂鬱劑；作用在下視丘食慾調節中樞，可以直接增加飽食中樞POMC神經元活性，降低飢餓感與增加能量消耗。naltrexone為opioid antagonist，作用在中腦邊緣多巴胺迴路獎勵系統，可抑制食慾。Naltrexone也可使POMC不被抑制，與bupropion有協同作用。</li> </ul>
緩慢燃燒	能量消耗異常，靜態能量消耗較預測值低。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● phentermine (台灣未上市)：如上述。</li> </ul>

### 個人化醫療於肥胖領域的進展與挑戰

除了分類法以外，隨著生物技術蓬勃發展，生物差異性相關的研究近十年來在肥胖領域中持續帶來新的發現，並揭露更多個人化的訊息。這些研究可望為個體在預防肥胖及預測肥胖治療反應帶來新契機，茲摘要介紹說明如下。

#### ■ 表觀遺傳學(epigenetics)

在未改變DNA序列的狀態下，遺傳訊息通過某些機制或途徑，引起可遺傳的基因表達，或細胞表現型的變化，為表觀遺傳學的研究

範疇。它關注的是基因的表達如何受到細胞內外環境的影響，從而影響生物的發展、功能和適應。表觀遺傳學的研究範疇包括DNA甲基化、組蛋白修飾、非編碼RNA等，上述方式可影響基因的活性，但並不改變基因的DNA序列。而在肥胖領域中，研究人員分析了可能參與肥胖病理生理學的基因的甲基化模式，如進食行為、糖類與脂肪的代謝、晝夜節律和發炎反應等。結果顯示這些基因的甲基化與肥胖及肥胖併發症相關。也有研究顯示運動和減肥手術可改變表觀遺傳修飾模式，這些模式有時



具有組織特異性，並可能因此導致有益的代謝變化<sup>6</sup>。然而，表觀遺傳學在臨床治療的角色仍無相關研究證實。

### ■ 轉錄組學(transcriptomics)

轉錄組學是研究特定類型的細胞所生產的各類RNA，通常是mRNA的類型和數量。目前，多項研究證實小核仁RNA（small nucleolar RNA，snoRNA，分佈於核仁的小分子非編碼RNA，主要參與rRNA的加工）與Prader-Willi氏症候群患者的食物攝入量和體重相關<sup>7</sup>。也有研究者發現脂肪細胞的轉錄組在經過低卡飲食介入後會發生改變，此研究結果可幫助醫師了解肥胖者之間的差異，並有助於預測飲食介入的效果<sup>8</sup>。如同表觀遺傳學，轉錄組學在臨床治療的角色仍無相關研究支持。

### ■ 代謝體學(metabolomics)

代謝體學是經由分析代謝物的數量與種類來闡述生物因應生理、病理上的變化，或是基因變異所造成的影響的學問。代謝物相較於基因與蛋白質的特別之處在於：代謝物為生物系統中的最終產物，能更能直接表現生物體在特定時間下的狀況，最接近表現型(phenotype)，且更能反應出環境變化對生物體的影響<sup>9</sup>。目前的研究已發現在肥胖兒童中的類固醇衍生物增加；而在成人肥胖者中，研究發現患者的苯丙胺酸、酪胺酸、支鏈胺基酸、及尿酸的濃度較高<sup>10</sup>。此外，有代謝合併症的肥胖成年患者也被發現有較高的支鏈胺基酸、 $\alpha$ -胺基己二酸及醯基肉鹼。這些代謝物的特徵可作為預測疾病進展、肥胖治療後的生物標記追蹤或合併症

改善的特徵<sup>11</sup>。

### ■ 微生物相(microbiota)

過去的研究顯示人體腸道微生物相之總數大約是人體總細胞數的十倍，這些微生物攜帶的基因數更有人體基因數的百倍之多。而腸道微生物相的功能已被證實與食物消化、藥物代謝、腸道內分泌功能、神經信號傳導、腸道上皮細胞更新和免疫系統等方面相關。在動物實驗中，研究者也發現腸道菌叢可藉由調控宿主的基因表現、誘導胰島素抗性及影響腸-腦軸來導致肥胖發生。人體研究中則顯示接受減重手術或飲食介入的肥胖患者，其腸道微生物相的多樣性較高，且微生物對巨量與微量營養素的利用率較高<sup>12</sup>；與肥胖相關的特定微生物相變化包括雙歧桿菌屬(Bifidobacterium)濃度升高、金黃色葡萄球菌濃度降低，及厚壁菌門(Firmicutes)比上擬桿菌門(Bacteroides)的比例升高<sup>13</sup>。微生物相在肥胖者的特徵可用來預測肥胖的風險、肥胖加劇及合併症的發生與對肥胖治療的反應。目前，控制人體腸道微生物相也被認為是治療肥胖的潛在方法，操作方法包含飲食調整、益生元與益生菌的補充，及糞便移植，然而這些方法的長期效果仍須研究證實。

### ■ 藥物基因組學(pharmacogenetics)

藥物基因組學是研究個體基因如何影響個體對藥物的反應。透過藥物基因組學的發展，我們期待藥物治療可根據患者的基因型來保證最大療效的同時，能將不良反應降到最低。目前藥物基因組學在肥胖領域的研究顯示GLP-1

受體基因的變異程度與患者使用liraglutide後的減重反應有關、胰島素受體基因的變異度則與接受topiramate治療後的減重反應相關、而orlistat的療效與胰脂酶的基因變異有關。除了觀察減重效果外，也有研究顯示致胖藥物，如類固醇、抗憂鬱劑、抗精神病藥物引起的代謝異常與體重增加與遺傳變異相關<sup>14</sup>。

#### ■ 營養遺傳學(nutrigenetics)與營養基因體學(nutrigenomics)

營養遺傳學是以基因為基礎，分析個體對飲食產生不同反應科學，而營養基因體學則是研究飲食之成分如何影響個體基因表現的科學。營養遺傳學與營養基因體學的研究最終目的，便是建立個體化的飲食策略，以達到預防與治療肥胖的效果。目前研究指出單點核苷酸變異(single nucleotide polymorphism, SNP)和飲食具有交互作用，例如FTO基因變異者，容易攝取更多高碳水、高油脂與高熱量食物；MC4R基因變異者則容易攝取高油脂類的食物<sup>15</sup>。目前已有小型研究針對基因變異患者，根據不同的基因變異提供相應的飲食介入處置，而結果顯示，在根據基因變異進行介入的組別中，中長期追蹤顯示體重減輕成果皆顯著優於對照組。然而，也有較新的小型研究顯示基於營養遺傳學的飲食介入並無顯著增加減肥效果。整體而言，我們仍須大型研究來證實基因與飲食介入的療效。

#### 總結

本文從肥胖分類的演進，合併基因學、

藥物基因學、微生物相、營養基因學等生物科技領域，探討個人化醫療現今在肥胖領域的進展。與傳統通用之肥胖治療指引相比，多項研究已證實個人化的治療方式能帶來更佳的減重效果。在個人化醫療的起步時代，臨床醫師應透過深入的問診，全面了解患者的身心健康狀況、生活方式、飲食習慣、潛在健康風險與減重的動機與期望，並根據病人的需求及經濟考量，輔以各項檢查識別導致肥胖問題的特定因素（如內分泌疾病、遺傳、藥物副作用等）與肥胖合併症（如代謝異常、骨關節炎、睡眠呼吸中止症等），從而為制定個人化的治療方案提供依據。個人化醫療為肥胖領域帶來美好的前景，然而個人化治療的研究結果推廣至臨床的實際經驗與真實世界數據仍有待累積；個人化醫療所需要的基因檢測技術與資訊整合平台的可近性、可負擔性、及相關的倫理議題都當納入決策考量。

#### 參考資料

1. 衛生福利部國民健康署：健康促進統計年報。網址：<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=118>, accessed 27 Aug 2023.
2. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, et al: Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: A pragmatic trial in an obesity clinic. *Obesity* 2021; 29(9): 1565-6.
3. Bray GA, Ryan DH: Evidence-based weight loss interventions: Individualized treatment

- options to maximize patient outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23 (Suppl 1): 50-62.
4. Sharma AM, Kushner RF: A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes* 2009; 33(3): 289-95.
5. Llewellyn C, Wardle J: Behavioral susceptibility to obesity: Gene-environment interplay in the development of weight. *Physiol Behav* 2015; 152(Pt B): 494-501.
6. Fabre O, Ingerslev LR, Garde C, et al: Exercise training alters the genomic response to acute exercise in human adipose tissue. *Epigenomics* 2018; 10(8): 1033-50.
7. Amri EZ, Scheideler M: Small non coding RNAs in adipocyte biology and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 456: 87-94.
8. Ortiz-Dosal A, Rodil-García P, Salazar-Olivo LA: Circulating microRNAs in human obesity: a systematic review. *Biomarkers* 2019; 24(06): 499-509.
9. Guijas C, Montenegro-Burke JR, Warth B, et al: Metabolomics activity screening for identifying metabolites that modulate phenotype. *Nat Biotechnol* 2018; 36(4): 316-20.
10. Baker PR II, Boyle KE, Koves TR, et al: Metabolomic analysis reveals altered skeletal muscle amino acid and fatty acid handling in obese humans. *Obesity* 2015; 23(05): 981-8.
11. Gao X, Zhang W, Wang Y, et al: Serum metabolic biomarkers distinguish metabolically healthy peripherally obese from unhealthy centrally obese individuals. *Nutr Metab* 2016; 13(01): 33.
12. Palleja A, Kashani A, Allin KH, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome Medicine* 2016; 8(1): 67.
13. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, et al: Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 2008; 32(11): 1720-4.
14. Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, et al: Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016; 42(06): 1418-37.
15. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, et al: Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic, and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. *Lifestyle Genomics* 2017; 10(1-2): 43-62. 