

第壹章、前言

第一節、研究動機

台灣由於社會經濟的快速發展和食物的豐富、身體活動減少，肥胖的人口有逐年增加的趨勢，肥胖是值得注意的問題，2002年調查發現，肥胖的問題有城鄉差距，越鄉下的縣市肥胖問題越嚴重，若以衛生署制訂的國人肥胖定義(BMI 27)為基準，以台東縣、宜蘭縣、南投縣高居為肥胖縣市前三名(張曉卉, 2002)⁽¹⁾。此三縣原住民人數分佈多，以南投縣為例，信義鄉人口總共有17,750人，原住民人數約佔全鄉人口的一半，分析信義鄉鄉民，原住民罹患肥胖症，比非原住民之危險性高4.2倍，顯示了原住民有較高的肥胖盛行率(賴力行, 2002)⁽²⁾，故探討肥胖症是當今原住民所必須嚴肅面對的一個重要的健康課題。台灣原住民至2000年底總人口共計395,882人，約佔台灣人口的1.8%，其中布農族共有40,855人，佔全原住民人口的10.3%，信義鄉布農族佔原住民人口的97.5%(賴力行, 2002)⁽²⁾。

肥胖的基本機轉是身體內能量的攝取超過消耗的結果，過剩營養物質轉化為熱量在體內以脂肪的型式儲存起來，就形成肥胖症(Woods, 1998)⁽³⁾。許多流行病學研究顯示，肥胖是一個很普遍的疾病，合併的症狀有血脂(Simpson et al., 1982)⁽⁴⁾異常、高尿酸血症(Rathmann et al., 1998)⁽⁵⁾等，與肥胖相關的疾病包括了高血壓(Harriet, et al., 1985)⁽⁶⁾、心血管疾病(Tavia et al., 1997)⁽⁷⁾、非胰島素依賴型糖尿病(Must, et al., 1999)⁽⁸⁾及某些癌症(例如乳癌、大腸癌)發生率的上升(Deslypere, 1995)⁽⁹⁾等分居十大死因之列(衛生署, 1993-2001)⁽¹⁰⁾。造成肥胖的因素除了有不健康的飲食習慣、生活型態趨向靜態、社會環境、心理文化等之外(Hill, et al. 1998; Weinsier, et al: 1998)

^(11,12)，最近研究則顯示肥胖是遺傳基因和環境因素相互作用的結果 (Heitmann, et al., 1997) ⁽¹³⁾。

本研究探討的過氧化體增生劑活化受體 α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor α , PPAR α) 基因是屬於細胞核內的荷爾蒙接受器 (hormone nuclear receptor) ，為核配位體-依賴轉錄因子 (nuclear ligand-dependent transcription factor) ，在脂肪基因的啟動區 ，控制基因的轉錄 (Auwerx J., 1999) ⁽¹⁴⁾ ，它會刺激脂肪的前趨細胞 ，分化為成熟的脂肪細胞 (Tontonoz, et al., 1994) ⁽¹⁵⁾ ，有數種 PPAR α 變異已被鑑定出來 (Yen et al., 1997; Barroso et al., 1999; Ristow et al., 1998;) ^(16,17,18) ，其中有一個在氨基酸 12 位置 ，由 Pro 轉變為 Ala 之 PPAR α 突變最為常見 (Deeb et al., 1998; Manchini et al., 1999; Ringel et al., 1999) ^(19,20,21) ，大多數之研究則指出此突變與較高之 BMI 有關 (Lei et al., 2000; Beamer et al., 1998; Selma et al., 2001) ^(22,23,24) ；另一個在氨基酸 115 位置發生 Pro 突變為 Gln ，會增加脂肪的堆積 ，而造成肥胖 (Ristow et al., 1998) ⁽¹⁸⁾。

第二節、 研究目的

- 一．探討原住民與非原住民之肥胖與其共病症有無差異。
- 二．探討原住民與非原住民PPAR γ 2基因型的分布有無差異。
- 三．探討不同種族之 PPAR γ 2 基因對肥胖及高血脂的影響。
- 四．探討 PPAR γ 基因型(P12A 和 P115G 變異)與肥胖程度有無相關。
- 五．探討 PPAR γ 基因型(P12A 和 P115G 變異)對血清膽固醇、三酸甘油酯濃度的影響。

第貳章、文獻探討

第一節、肥胖(obesity)

一.脂肪細胞的簡介

脂肪的功能是儲存能量及產生熱能，脂肪本身是熱絕緣體，可保護血管和內臟，以防止震動，正常人的體重約有1/5是脂肪細胞，一般男性含脂肪量約為體重之10-20%，女性約為20-30%，若男性含脂肪量超過體重之25%，女性含脂肪量超過體重之30%就可視為肥胖(Lee et al., 1999)⁽²⁵⁾，脂肪除了是細胞重要成分外，最主要功能是貯存能量，肥胖基本上是體內的脂肪堆積過多，主要機轉是能量的進入(食物)超過能量的消耗(運動)，體重自然就增加，當攝入的食物多於需求時，整體代謝狀態傾向同化(anabolic)的方向，多餘的熱量主要以甘油三酯的形式貯存在脂肪細胞中，相反的，當體內需求超過攝入食物時，當代謝狀態傾向於異化(catabolic)的方向時，則脂肪組織中之三酸甘油酯(triglyceride)被分解為甘油及脂肪酸，以供給週邊組織轉化成體內生理所需之能源(如肌肉)，因此脂肪組織會減少(Woods, 1998; Weinsier et al., 1995)^(3, 26)。體內最主要的脂蛋白為低密度脂蛋白(LDL)，可將外源性膽固醇運往肝臟合成脂肪，LDL分子量大，與冠狀動脈粥狀硬化及脂肪肝的形成有關；而高密度脂蛋白(HDL)可吸收纖維母細胞和平滑肌所分泌的膽固醇，可將內源性脂肪從組織中除去，減低冠狀動脈粥狀硬化的可能性(Aathanur et al, 1996)⁽²⁷⁾。

在成年人中，脂肪組織的增加在正常情況下以細胞的體積變化為主，但成年人仍保留了脂肪細胞分化的能力，成人體內人有前脂肪細胞(preadipocytes)，當過度攝取熱量除導致脂肪細胞增大，也會伴隨脂肪細胞

分化數目增加，不斷地？生新的脂肪細胞。脂肪細胞並不是胚胎形成初始階段就有的，而是在胚胎發育後期臨近出生前才開始分化形成中胚葉之母細胞，在出生後迅速增長。在不同刺激下，由特定之轉錄因子(transcription factor)受不同賀爾蒙或活化劑(activators)調控，而決定分化方向，可分化為肌肉(myocyte)、軟骨(chondrocyte)、或脂肪細胞(adipocyte) (趙蓓敏等, 2001) ⁽²⁸⁾。其中脂肪是屬於惰性組織，肌肉則是活性組織，肌肉組織的新陳代謝速度為脂肪組織的五至六倍，故減少脂肪組織可加快身體的基本代謝率(BMR)，使身體各器官能正常發揮功能，增加耐力，減少心臟病猝發的風險(Calle et al, 1999) ⁽²⁹⁾。

脂肪組織本身也具有生理調節的功能，其中較重要的是脂肪組織所分泌的瘦素(leptin)，瘦素可以作用於中樞神經下視丘(hypothalamus)之受體，而引起厭食反應(anorexic effect)，並具有促進脂肪分解之作用，在肥胖病人之脂肪組織中此基因表現較正常為高，會造成胰島素之抗拒性 (Uysal et al., 1998; Heymsfield et al, 1999)^(30,31)。

二. 肥胖程度的分期

肥胖症的診斷應進行體脂肪量之測定，方能判斷其是否有脂肪過度堆積，目前已有許多方法可以實際測量體脂肪比率，較精確的方法有水密度測量法(hydrodensitometry)及雙重能量X光吸收測量法(dual-energy X-ray absorptiometry)，因儀器、操作及花費上之限制，僅適用於研究，而坊間常用的方法是測量身體皮下厚度，及以體脂計利用脂肪不導電的原理，傳入微弱的電流測量體脂肪，但操作者的熟練度和受試者的體型過於肥胖時，都會影響其準確性(梁文薈, 2001) ⁽³²⁾。腰臀比(waist-hip ratio)被認為與腹部內臟脂

肪有較高的關連性，國內對腰臀比的標準值上限，尚無定論。目前最普遍判定肥胖的方法，就是身體質量指數(body mass index, BMI)，此指標與前述之方法有極高的相關性(Willett et al., 1999; Spiegelman et al., 1992)^(33,34)，並且容易計算取得，亦即體重(公斤)除以身高(公尺)的平方($BMI = Wt(Kg) / [Ht(m)]^2$)，比如體重70公斤，身高170，則BMI是 $70/(1.7)*(1.7)= 24.2$ 。身體質量指數可反映出疾病的危險性，隨著身體質量指數增加，對身體健康危害增加，很多證據顯示身體質量指數與死亡率呈J型關係，男性最低死亡率的BMI值為23.5-24.9，女性為22.0 - 23.4，而身體質量指數大於或等於40.0之男性及女性，其死亡之相對危險性各別為最低之男、女性之2.58及2.00倍(Manson et al., 1995; Waaler et al., 1984; Hoffman et al., 1988)^(35,36,37)。

實際的測量體脂肪比率並不比身體質量指數對肥胖症患者的罹病率與死亡率有更佳的預測能力(Willett et al., 1999; Troisi et al., 1991)^(33,38)，故目前大部分國家在臨床上及大規模流行病學研究上，皆使用身體質量指數作為肥胖狀態的指標(Taubes, 1998; Ali et al 1999)^(39,40)。歐美調查，當身體質量指數大於25時死亡率會明顯上升(Lee et al., 1992; Calle et al., 1999; Stevens et al., 1998)^(41,29,42)，美國癌症協會就死亡率指出，BMI 20-25者具最低危險性，BMI 25-30為低危險性，BMI 30即升高為中度危險性(Lew et al., 1979)⁽⁴³⁾，故目前大部分歐美學者的共識是定義身體質量指數大於25為「體重過重」(overweight)，1998年世界衛生組織(WHO)依IOTF(International Obesity Task Force)之建議，將歐美人種以體重分為數級：BMI<18.5稱為過瘦，BMI=18.5至24.9為正常體態，BMI=25.0至29.9為過重，而BMI=30至34.9為第一級(輕度)肥胖，35.0-39.9為第二級(中度)肥胖，40為第三級(重度)肥胖。

但並非所有歐美國家皆將身體質量指數大於30時才定義為肥胖症。例如加拿大就主張身體質量指數大於27即定義為肥胖症(Douketis et.al., 1999)⁽⁴⁴⁾。而上述歐美國家的肥胖症定義並不適用於亞洲人的身體脂肪組成，據亞洲各國的流行並病學調查研究結果，發現亞洲人罹病率與死亡率開始出現上升的身體質量指數，低於目前WHO標準，故WHO建議亞洲成年人依據對身體健康之為害，將BMI指數分類為體重過輕(BMI <18.5)，正常體重(BMI 18.5-23)，體重過重(BMI >23)，危險性增加(BMI 23-25)，一級肥胖(BMI 25-29)，第二級肥胖(BMI >30)。

至於國人的肥胖定義，據衛生署國民營養健康狀況調查顯示，隨著身體質量指數增加，對身體健康危害增加，國人之BMI > 24時，代謝症候群危險性有明顯增高，有70%的人會出現高血糖、高血壓、高尿酸血症等代謝相關症狀，當BMI > 27時，會有85-90%的人有上述症狀，因高加索人BMI > 30之脂肪含量相對應之中國人BMI > 27，故2002年衛生署依照東西方各有其不同的標準來定義肥胖，國人將體重分為數級：BMI<18.5稱為體重過輕，BMI=18.5至23.9為正常範圍，BMI=24.0至26.9為體重過重，BMI =27.0至29.9為輕度肥胖，而BMI=30至34.9為中度肥胖，BMI 35.0為重度肥胖。以下為衛生署與WHO的BMI分期對照表：

<u>衛生署 BMI 分級</u>	<u>WHO BMI 分級</u>
1.體重過輕： BMI<18.5	1.under weight BMI<18.5
2.正常範圍： 18.5 BMI < 24	2.normal range 8.5 BMI < 25
3.體重過重： 24 BMI < 27	3.Preobese 25 BMI < 30
4.輕度肥胖： 27 BMI < 30	4.obese class I 30 BMI < 35
5.中度肥胖： 30 BMI < 35	5.obese class II 35 BMI < 40
6.重度肥胖： BMI 35	6.obese class III BMI 40

三、肥胖的盛行率

近幾十年來，肥胖在全世界各國的比例逐年增加，1960年美國全國性營養調查顯示，若以BMI大於25為體重過重，而BMI大於30為肥胖的界定，有43%的人口為體重過重(包括肥胖)，其中12.8%為肥胖，到了1994年時，則有54.9%的人口為體重過重(包括肥胖)，其中22.3%為肥胖，肥胖盛行率增加了很多；美國在1988至1994年間的調查顯示民眾之肥胖(BMI ≥ 30)盛行率為22.5%(Wicklgren et al., 1998; Taubes et al., 1998)^(45,39)，比較美國兩次的營養調查(1976-1980年的NHANES I 及1988-1994的NHANES III)，20年之間，體重過重人口增加了8.9%，而肥胖人口則增加了5.9%，平均BMI也增高了0.9(Ali et al 1999; Williamson,1993; Flegal et al., 1998)^(40,46,47)，而1988年美國衛生總署統計約有1/4的美國成年人是屬於肥胖的，超過一半以上成年人是屬於過重或肥胖(Must et al,1999)⁽⁸⁾。

此外英國、加拿大、巴西等國家近十幾年來肥胖之盛行率也快速增加，以英國為例，在1980及1994年，男性肥胖的盛行率為3.1%增加至5.9%，女性肥胖的盛行率為8.2%增加至13.3%，在加拿大也有相同狀況，在1978及1992年，男性肥胖的盛行率為6.8%增加至12.0%，女性肥胖的盛行率為9.6%增加至14.0%(Taubes, 1998)⁽⁴⁸⁾。

1989年WHO調查歐洲39個國家的肥胖盛行率，同樣以BMI大於25為體重過重，而BMI大於30為肥胖的界定，發現只有3個國家肥胖率在10%以下，而且平均超過一半以上的人口為體重過重或肥胖。而澳洲從1980年到1989年，體重過重或肥胖人口由39.1%增至47%，增加了7.9%，平均體重也增高了2.4公斤。紐西蘭在西元1993-1994年調查35至64歲成年人，發現也有54.5

%的人口為體重過重或肥胖(Taubes, 1998)⁽⁴⁸⁾。亞洲各國的肥胖盛行率雖然比西方國家較低，但有增加之趨勢，韓國在1997年平均有1.8%的人口是體重過重或肥胖，馬來西亞在1995年平均有6.3%的人口是體重過重或肥胖，而中國大陸在1982年有9.7%的人口體過重，到了1992年則有14.9%的人口體過重，10年來增加了5.2% (簡怡雯, 2001)⁽⁴⁹⁾。

在台灣由於經濟之發展，全民營養之進步，肥胖症亦逐漸成為一個常見的臨床問題，台灣的肥胖盛行率雖約為美國、紐西蘭、芬蘭等國之半但逐年增加中，據我國行政院衛生署，於1993年至1996年之國民營養健康狀況變遷調查，若以BMI大於25為肥胖的界定，45至64歲之中年人則有40.6%的人口為體重過重，而BMI大於26.4之盛行率在男、女各為14.6%及15.8%，換言之，大約每七人就有一個是胖子，全國則大約有二百一十萬人成年人是屬於肥胖的，而各年齡層之體重均較1986年至1988年之調查增加2 - 5公斤(高美丁, 1998)⁽⁵⁰⁾。

而根據本實驗室的研究資料顯示，信義鄉原住民罹患肥胖症比非原住民之危險性高4.2倍，其中原住民肥胖男性佔43.2%，女性佔55.1%；非原住民肥胖男性佔15.1%，女性佔20.5%，顯示了原住民有很高的肥胖盛行率，這問題值得我們去深入探討，以作為公共衛生適當的防治策略。

四、肥胖對健康的危害

1997年WHO已宣布肥胖 (obesity) 是一種慢性代謝性疾病，常伴隨一些普遍疾病，如高血壓、第二型糖尿病、血脂異常 (dyslipidemia) 等症狀，也是冠狀動脈心臟病 (coronary artery disease) 之重要危險因子之一(Must et al.,

1999)⁽⁸⁾，肥胖者的罹病率與心臟血管疾病方面的死亡率較高，例如德國世代研究6193位肥胖患者發現，肥胖患者的年齡標準化死亡率(standardized mortality ratio,SMR)是正常體重者的1.45-1.67倍(Bender R et al., 1999)⁽⁵¹⁾。以下為肥胖易發生的合併症：

高血壓：體重過重會增加心臟輸送血液的阻力，過多的脂肪酸及高胰島素會活化了腎素-血管張力素(renin-angiotensin)系統，加強腎臟對鈉的再吸收，使血管收縮，血壓上升(Hall, 1997)⁽⁵²⁾。肥胖者比瘦者會有較高的風險罹患高血壓，以20-75歲的美國成人為例，超重者罹患高血壓的風險比沒有者高3倍(Van,1985)⁽⁵³⁾。

第二型糖尿病(又稱成年型糖尿病)：血中的高脂肪酸會競爭肌肉細胞之胰島素接受器，使胰島素的利用性差，而無法正常吸收葡萄糖，造成血糖明顯上升，增高糖尿病的機率(Wicklgn, 1998; Kannel et al., 1979)^(54,55)。

高血脂、心血管疾病：過量的脂肪酸會干擾葡萄糖的代謝，並會使肝臟放出更多三酸甘油酯，造成血液中的葡萄糖與三酸甘油酯上升，引起血管粥狀硬化性心臟病(Simpson et al., 1982)⁽⁴⁾。有研究顯示肥胖或喝酒、或二者都有，是造成高三酸甘油酯血症的主要危險因子，特別在痛風患者更加的普遍(Gibson, et al., 1974; Rathmann et al., 1998)^(56,5)。

冠狀動脈心臟病：肥胖者常伴隨著高密度脂肪酸(HDL)減少，低密度脂肪酸上升(LDL)，LDL分子量大，與動脈粥狀硬化，高血壓，心肌梗塞，中風等有關。肥胖本身就會增加心臟的負擔，諸多流行病學之研究亦顯示，肥

胖者之死亡率，尤其是心臟血管疾病方面的死亡率較高(Allison et al., 1999; Calle et al., 1999; Willett et al., 1999) ^(57,29,33)。

膽結石、肝膽疾病：LDL運送了大量外源性的膽固醇在肝臟合成，快速的造成脂肪肝，人體每增加1公斤的脂肪組織，每天就會多製造出20mg的膽固醇，因此越胖的人，其膽汁也會含有更高的膽固醇，因而也增加了脂肪肝、膽囊疾病及膽結石的機率(Shaffer et al., 1977; Kunihiko et al., 1995) ^(58,59)。

高尿酸血症 痛風：肥胖者其尿酸的代謝較差，易患痛風(Rathmann et al., 1998) ⁽⁶⁾，許多高尿酸血症之流行病學調查顯示高尿酸血症之最主要的相關危險因子為肥胖，其次為高三酸甘油酯症(Chou et al., 1993) ⁽⁶⁰⁾。

不孕病：月經通常開始於脂肪占身體組成22 %以上時，故肥胖的女性初經較早，肥胖的女性也會分泌過多雄性激素破壞了LH/FSH的正常分泌型態，導致月經不規則，不易排卵或不育，也較早停經，併發次發性多囊性卵巢症候群(Crawford et al., 1975) ⁽⁶¹⁾。

好發某些癌症：據研究，脂肪組織會把血液中的雄性烯二酮(androstenedione)轉化成雌激素，因此，肥胖的婦女有較高的機會罹患子宮內膜癌及乳癌；因攝取過多的脂肪，前列腺癌、直腸結腸癌、攝護腺炎、胰臟癌都很明顯的好發於肥胖者(Deslypere, 1995; Weisburger et al., 1997) ^(9,62)。

因為重量壓迫的關係，其它肥胖的合併症尚包括氣喘、睡眠窒息症(Jean et al., 1993) ⁽⁶³⁾、關節炎、疲勞、下肢靜脈曲張；而皮膚方面，肥胖的人其皺摺處多，也較容易感染黴菌、濕疹。

世界衛生組織1998年提出肥胖對相關疾病的相對危險程度：

嚴重	中度	輕度
危險程度較一般人高 3 倍	2-3 倍	1-2 倍
第二型糖尿病	冠狀動脈心臟病	停經後婦女之乳癌、子宮內膜癌、結腸癌
膽結石	高血壓	生殖荷爾蒙異常
血脂異常	膝關節炎	卵巢多囊症
呼吸困難	高尿酸 / 痛風	不孕症
睡眠呼吸停止		下背痛
心理障礙		麻醉增加風險 胎兒缺陷

五、造成肥胖的後天環境因素

雖單基因突變導致肥胖已被發現，但絕大多肥胖症是一種經遺傳、行為、環境因素交互影響的複雜結果(Hill et al., 1998)⁽¹¹⁾，雖然基因影響較多，約佔25-40%，但是環境、生活型態也有深遠影響，例如不同基因的配偶一起生活一段時間後，身體之脂肪量會漸趨相似，給體重過重養父母領養的小孩體重，會比正常體重養父母領養的小孩高(Bouchard et al., 1990 ; Reed et al., 1996)^(64,65)。後天環境因素包括：

1. 不健康的飲食習慣：儘管肥胖是多因素使然，但對單純性肥胖來說，飲食因素尤其是不良飲食習慣是致胖的主要原因，以美國人為例，在食物的選擇上傾向於選擇高熱量食物，口感好及方便性佳的考量往往優於營養價值(梁文薈, 2001)⁽³²⁾，目前國人不論是居住在都市或山地鄉之飲食生活習慣，隨著生活水準的提高，外食人口有逐漸增加的傾向，一般人的餐食1/3為外

食，外食通常是速食，速食的熱量約45-55 %係由脂肪而來，長期脂肪蓄積，自然導致肥胖(Westerterp et al, 1998)⁽⁶⁶⁾。

2. 生活型態趨向靜態：根據調查，雖然食物和油脂的攝取熱量減少，可是肥胖的發生仍然逐漸增加，顯示缺乏運動也是肥胖的重要因素，研究發現體脂肪的增加與身體活動量成逆向相關，輕度工作者的基礎代謝率較低，若在同等熱量攝取下，會較重度工作者累積更多脂肪(hunter et al., 1997)⁽⁶⁷⁾，相反的，多活動的人，像運動員、農民、搬運工人，雖然吃得很多，由於熱量隨著活動消耗，無過多的熱量可以轉化成脂肪，並不易形成肥胖症(Weinsier et al., 1998)⁽²⁶⁾。研究也發現看電視時間長短與肥胖發生有正的相關，說明了降低身體的活動量也就是降低熱量的消耗，消耗量較低相對的也就增加身體的脂肪量囤積(Robert. et al, 1994)⁽⁶⁸⁾。

3. 社會環境：在社會環境方面，肥胖與經濟條件、勞動量、飲食飲酒習慣有關，有關肥胖問題的調查顯示美國少數民族或黑人比白人多、婦女比男人多、窮人比富人有較多的肥胖症(Van, 1985)⁽⁵³⁾，經濟狀況差者，生活較不安定，運動較少，加上無節制飲食，很容易將多餘的營養貯藏於體內，轉變為脂肪。常需應酬習慣者，易暴飲暴食及大量喝酒，酒精一克即可產生七大卡的熱量，若過度飲酒，很容易將過多的熱量積存於體內，造成肥胖。

4. 心理因素：心理因素亦是影響飲食行為的原因之一，有些人在日常生活中感到不滿或不安，藉著大吃大喝來平衡憤怒、悲傷及空虛等情緒，研究發現在煩惱、憂慮、遭受壓力或情緒壓抑時，會使大腦的弓狀核細胞(arcuate nucleus)改變了它分泌neuropeptide Y(簡稱NPY)的狀態，NPY進而刺

激下視丘的兩個腦核(ventromedial and paraventricular nucleus)，使得交感神經的作用加強，副交感神經的作用減弱，使得這個人容易多食(hyperphagia)而肥胖(張天鈞, 1999) ⁽⁶⁹⁾。

5.性別、年齡：正常的女性先天身體的脂肪細胞數目比男性多，且女性雌激素有促使體脂肪比例增加的作用，所以，女性比男性更易發胖(盧立卿, 1999) ⁽⁷⁰⁾。而無論男女，年過三十歲，性腺和甲狀腺的機能衰退，新陳代謝會減緩，四十歲以後每十年減少6-8%的肌肉組織，除非增加肌肉的運動，否則到60歲的時候，體內20-30%肌肉組織將萎縮，被脂肪組織取代，導致肥胖(梁文薈, 2001) ⁽³²⁾。

第二節、造成肥胖的先天基因

一、肥胖的遺傳研究

人類祖先過著狩獵生活，需經常與飢餓對抗，經由幾百萬年以來，基因演化的結果有了所謂節儉基因(thrifty genes)的形成，使人類在困苦環境下，若有剩餘熱量，則以脂肪方式儲存起來，然而現代環境中人們因過度飲食及體力勞動過少，而造成肥胖症(楊偉勳, 2002) ⁽⁷¹⁾。有關肥胖的遺傳調查方法常見的有雙胞胎研究法及家族研究法：

研究者發現同卵雙胞胎內 (within-pair similarity) 體重增加的相似性較不同對雙胞胎間 (among-pair) 相似性為高，顯示遺傳因素扮演重要的角色 (Bouchard et al .1990) ⁽⁶⁴⁾，比較分開扶養之同卵雙胞胎與一起扶養之同卵雙

胞胎，其身體脂肪量之相關係數 (correlation coefficient) 並無顯著差別，因此扶養成長之環境似乎不是身體脂肪量之重要決定因子(Price, 1991)⁽⁷²⁾；研究肥胖、糖尿病及高血壓三者之一致性比率，在同卵者為31.6%，而在異卵者則僅6.1%，認為造成此三個疾病聚集之原因，約60%是遺傳因素(Carmelli et al., 1994)⁽⁷³⁾，再次顯示遺傳對身體肥胖具有重要的角色。

雖然肥胖家族和家族內的飲食形態密不可分，但有愈來愈多的證據顯示遺傳基因是造成肥胖的主要原因之一。研究者發現肥胖的家族間變異 (between-family variation) 大於家族內 (within-family) 變異，有血緣親屬之皮下脂肪厚度有相關性，而配偶間則無相關性(Savardad et al., 1983)⁽⁷⁴⁾，第一等親肥胖的危險性是一般人的2倍(Tartaglia et al., 1995)⁽⁷⁵⁾；受領養者之身體質量指數與生父母有相關而與養父母無關(Sorensen et al., 1992)⁽⁷⁶⁾，生父母代表「先天基因問題」，養父母代表「後天環境因素」，這個結果明顯提示了「先天基因」占很重要的決定因素。

二、與肥胖有關的單基因突變

目前已發現數種人類單基因突變的肥胖症，單基因遺傳變異明顯的表現為有病或正常兩種性狀，主要決定於遺傳因素，環境因素作用很微小，雖然在一般肥胖人口中並不常見，但這些基因的缺陷，會導致早發型重度肥胖或病態肥胖：

瘦素基因(leptin gene, LEP)：LEP位於染色體7q31.3位置上，瘦素自脂肪組織分泌並合成，由169個氨基酸組成，作用於中樞神經下視丘(hypothalamus)，可引起厭食反應(anorexic effect)，並具有促進脂肪分解之作

用(lipolytic effect)(郭清輝, 2000)⁽⁷⁷⁾, 根據研究顯示肥胖的人具有較高之血漿瘦素濃度, 顯示肥胖者身體對瘦素之反應變差, 而造成回饋環 (feedback loop) 反應(Farooqi et al., 1999; Heymsfield et al., 1999)^(78,31), 在肥胖病人之脂肪組織中此基因表現較正常為高, 也被認為是肥胖造成胰島素抗拒症之重要因素之一(Uysal et al., 1998; Uysal et al., 1997)^(30,36)。

瘦素受體基因(leptin receptor gene, LEPR) : LEPR位於染色體1p31-p21位置上, 屬細胞激素(cytokine)受體家族, 瘦素與其受體結合後而磷酸化, 達成訊號傳遞任務, 當發生突變時, 二者結合後所產生的訊息傳送路徑受到干擾, leptin失去作用, 使下視丘的neuropeptide Y(簡稱NPY)分泌增加, 造成攝食過量、能量消耗降低, 引起肥胖(Considine et al., 1997; 郭清輝, 2000; 何康潔, 1999)⁽⁷⁹⁾⁽⁷⁷⁾⁽⁸⁰⁾。

另外兩個基因為前腦啡黑色素皮質素原基因(proopiomelanocortin, POMC), 及黑皮質受體-4基因(melanocortin 4 receptor, MC4-R) : POMC位於染色體2p23.3位置上, POMC蛋白經處理後, 其中一個產物 α -MSH有調節下視丘攝食行為之功能, 而 α -MSH之受體為MC4-R, MC4-R基因位於染色體18q22位置上, MC4-R突變為顯性遺傳, 可能是病態肥胖病患中最常見之遺傳因素(Vaisse et al., 2000; Farooqi et al., 2000)^(81,83)。

另一人類肥胖基因則為前荷爾蒙轉化? -1基因(prohormone convertase1, PC1) : 荷爾蒙轉化? PC1基因位於染色體5q15-q21位置上, 也與下視丘調控食慾有關, PC1基因表現於神經內分泌細胞中, 主要的功能在處理荷爾蒙之前驅物(precursor), 因此PC1突變會造成胰島素及腎上腺軸

(adrenal axis)功能障礙，病人除肥胖外有血糖偏高現象(Jackson et al., 1997 ; Rahilly et al., 1995)^(83,84)。

三、決定脂肪細胞分化的轉錄因子

決定脂肪細胞的分化是由幾個轉錄因子協同調節的，其中最主要的是C/EBP(CAAT/enhancer binding protein)家族和PPAR(Peroxisome Proliferator Activated Receptor)家族的轉錄調控因子。在NIH3T3成纖維細胞中，C/EBP和PPAR 單獨的轉基因表達僅是促使細胞部分分化成脂肪細胞，而兩者同時表達則促使了細胞完全分化成脂肪細胞。而對成肌細胞的轉基因實驗證明，C/EBP 和PPAR 單獨的作用都不能誘導成肌細胞分化成？脂肪細胞。但二者的基因同時轉入成肌細胞則能使細胞自發分化成？脂肪細胞，顯示PPAR 和C/EBP 共同誘導脂肪細胞特異表達的基因，從而使細胞得以最終分化(Fajas et al., 1998; Ormond. and Daniel, 1995) ^(85,86)。

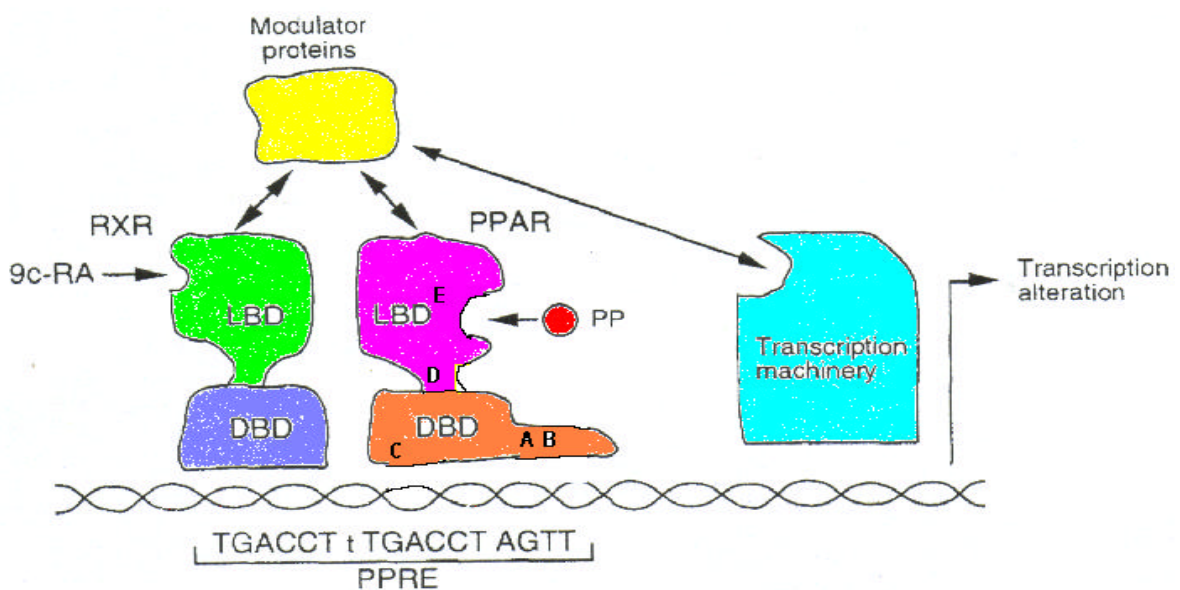
四、過氧化體增殖劑活化接受器(Peroxisome Proliferator Activated Receptors, 簡稱PPARs)

如上述，本研究所探討的「過氧化體增殖劑活化接受器」(Peroxisome Proliferator Activated Receptors, PPARs)是重要的脂肪及細胞內胰島素的調節器，它隸屬於細胞核內的荷爾蒙接受器家族(nuclear hormone receptor superfamily)中的一員，為核配位體-依賴轉錄因子(nuclear ligand-dependent transcription factor)(Spiegelman et al., 1996;Christopher et al, 2000) ^(87,88)。

PPAR是一種與攝食有關的蛋白質荷爾蒙，1990年Issemann & Green 利用細胞核固醇類賀爾蒙接受器(nuclear steroid hormone receptor)家族基因之

同質性，選殖自小鼠肝臟之蛋白質，初期發現它可被配位體(ligands)活化，而誘導過氧化體增殖而被鑑定，因此命名為PPAR(Issemann et al., 1990)⁽⁸⁹⁾。

PPAR可受過氧化體增殖劑(Peroxisomal Proliferation, PP)活化，PP是一種能活化PPAR的配位體(ligand)，包括了脂肪酸(fatty acids,FA)、前列腺素(prostaglandins, PGs)(Forman BM et al., 1995)⁽⁹⁰⁾及某些抗糖尿病藥(thiazolidinediones)及降血脂藥(Fibrate)(Elbrecht et al., 1996)⁽⁹¹⁾，在調控脂肪細胞基因表達方面，活化的PPAR和RXR(retinoid - X receptor)以異二聚體(hetero-dimer)形式，結合於目標基因的啟動子(promoter)上之過氧化體增殖劑相應元件PPRE(Peroxisome Proliferation Responsive Element, PPRE)序列，而啟動脂質代謝及脂肪細胞分化的基因轉錄(Schoonjans et al., 1996; Christopher et al, 2000)^(92,88)。PPRE是由目標基因上的啟動區(promoter)的一個任意核苷酸所間隔之特定重複序列(AGGTCA_nAGGTCA)，它在一些脂肪細胞特異表達基因的調控區中被鑑定。下圖為PPAR的活化結構圖：



PPAR蛋白質可區分為幾部分：A/B、C、D、E。

A/B區可在一些細胞內、不須結合子的情形下、活化轉錄功能。

C區具有兩個鋅指(Zinc finger)、可與DNA結合。

D區是可彎折的區域。

E區與配位體(PP)結合。

PPAR有三種異構物(isoforms), 即 PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 三種亞型, 其表現組織及功能不盡相同外, 也各自有其專一性之活化劑(activators)或配位體(ligands)。其中是轉錄因子(transcription factors)PPAR α 是由脂肪酸及其衍生物來活化, 除了作用在血管細胞外, 以在肝臟分解脂肪酸方式來平衡血糖, 因而 PPAR α 被認為與年齡有關之動脈硬化相關, 並參與許多脂質代謝路徑的調控, 其主要的生理性配位體(ligands)包括天然食物中的脂肪酸以及臨床上使用的 Fibrates 等, 會與 PPAR α 結合, 促進脂質基因轉錄, 進而使 TG 下降及 HDL 上升(Schoonjan et al., 1996; 林仁德, 2001) ^(92,93)。英國倫敦大學醫學院新血管基因研究中心 Flavell 發現, PPAR α 基因變異導致小鼠心肌脂肪酸的分解減少, 引起脂肪酸的積聚, 使心臟需努力代謝而與心肌肥大有關; PPAR β 雖然分佈各組織, 但功能尚不詳。

異構物	功能
PPAR α	主要表現在肝臟,腎臟,腸,參與許多脂質代謝路徑的調控,與發炎反應的調節也有關係。
PPAR β	分佈得很平均, 功能有待進一步研究,目前已知跟胚胎的著床有關。
PPAR γ	啟動脂質代謝及脂肪細胞分化。

PPAR的三種異構物及功能：(Regina P et al. 1996) ⁽⁹⁴⁾

第三節、過氧化體增生劑活化受體 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor , 簡稱PPAR)

一、PPAR 的簡介

細胞核內的荷爾蒙接受器家族(hormone nuclear receptor superfamily)中,目前瞭解較多的是PPAR 基因,PPAR 基因位於染色體3P25的位置(Beamer et al., 1997)⁽⁹⁵⁾(附圖一),連結分析研究中,PPAR 基因與BMI有連結(Ristow et al., 1998)⁽¹⁸⁾,它是PPAR家族中最具脂肪細胞專一性的成員,本身為核配位體-依賴轉錄因子(nuclear ligand-dependent transcription factor),在脂肪基因的啟動區,控制基因的轉錄,它會刺激脂肪的前趨細胞,分化成熟為脂肪細胞(Wu et al., 1995)⁽⁹⁶⁾,它的啟動可使脂肪細胞分化及促進脂質、糖類代謝(Li et al., 2000)⁽⁹⁷⁾。

PPAR 的天然結合子(ligand)花生四烯酸(arachidonic acid)的代謝?物前列腺素J₂(15-deoxy-^{12,14}-PGJ₂),15dPGJ₂活化PPAR- ,促進脂肪生成,讓胰島素較不敏感的大脂肪細胞降低,升高對胰島素較敏感的較小脂肪數量。而花生四烯酸的另一代謝?物前列腺素F₂(PGF₂)則通過啟動有絲分裂原激活的蛋白激? (MAP)從而使PPAR- 磷酸化,磷酸化的PPAR- 通過轉錄活性的衰減具有抗脂肪生成的效應(Forman et al., 1995; Kliewer et al., 1995)^(90,98)。

其它人工配位體(ligand)如治療糖尿病藥物包含某些脂肪酸(fatty acids)、前列素(prostaglandins)合稱為TZD(thiazolidinediones)之化合物,TZD會與PPAR 蛋白質荷爾蒙接受器結合而活化PPAR ,因而提高人體對胰島

素的敏感度，降低血糖濃度，促脂肪細胞的分化和代謝，進而減少血中三甘酸油脂濃度，這類製劑現在已經在臨床上用於改善糖尿病病人之胰島素抗性（insulin resistance syndrome）以達到降血糖的作用，它以兩種形式存在於細胞內，去磷酸化的和磷酸化，來調整脂細胞的分化，和胰島素的敏感性（Ibrahimi et al., 1994; Hu et al., 1996）^(99,100)。PPAR 亦被報告可抑制巨噬細胞製造炎症中常見之細胞介素，或可引發細胞之凋亡，因此除了對脂肪細胞之新陳代謝的調節外，PPAR 在炎症及癌症之致病過程中皆可能有重要的角色（Auwerx, 1999; 林仁德, 2001; Jeffy et al., 1998）^(14,93,101)。

二、PPAR 生物學上的研究

為瞭解脂肪細胞分化的機制，需建立標準的體外肥胖細胞系，目前主要利用前脂肪細胞培養模型來進行研究，前脂肪細胞系主要有兩類：即 C3H10T1/2和NIH3T3? 代表的幹細胞或成纖維細胞系以及3T3-L1和3T3-F422A? 代表的前脂肪細胞系。前者? 不定向的(non-committed)細胞系，轉基因表達C/EBP 和PPAR 時，這些細胞就能被誘導分化成脂肪細胞；後者? 定向(committed)的細胞，在誘導後成? 脂肪細胞，以PPAR 活化劑(15dPGJ₂)，處理C3H10T1/2 細胞，可促進其脂肪內脂肪合成(Kliwer et al., 1995) ⁽⁹⁸⁾。

美國國立衛生院(NIH)建立的3T3-L1細胞系，來源於小鼠成纖維細胞 Swiss-3T3的前脂肪細胞，由於細胞的分裂生長和分化是對立的過程，3T3-L1前脂肪細胞在誘導分化前首先要達到接觸生長抑制，使細胞退出細胞周期而處於G₀期，此時加入誘導激素，在激素的作用下，已停止分裂的細胞進入擴增(expansion)並進行細胞分裂。脂肪細胞特異表達的功能基因在擴增以後

開始大量表達，而從中了解許多生物學上與肥胖相關的轉錄調節因子，例如CCAAT增強了結合蛋白(C/EBP)、視網膜母細胞瘤蛋白家族(Rb)(Chamla et al., 1994)⁽¹⁰²⁾，及其中最重要的PPAR α 已經被證實為脂肪細胞分化之主宰基因(master gene)，PPAR的啟動不僅能促進前脂肪細胞的分化，而且也能促進非脂肪細胞系細胞分化成脂肪細胞，在培養液中添加PPAR α 活化劑(15dPGJ₂)，表現出對PPAR α 的高親和力而作？配體使其啟動，促使此纖維母細胞在體外培養的條件很快分化為脂肪細胞型態(Tontonoz et al., 1994)⁽¹⁵⁾，PPAR α 調控脂肪細胞分化的另一主要證據來自Forman等人以反轉錄病毒(retrovirus)載體作用時，攜帶PPAR α 基因，將此突變基因強制表現於原本分化力極低之NIH3T3纖維母細胞(fibroblast)，並能表達PPAR α 進行分化成具有脂肪細胞的生理和生化特性的細胞形態(Forman, et al. 1995)⁽⁹⁰⁾。

而利用基因轉殖技術，以基因剔除鼠模式也證實PPAR α 基因除了對脂肪細胞的新陳代謝調節外，也顯示肥胖細胞的生長，需該基因及該基因產生之蛋白質，令人意外的是同型合子之基因剔除鼠，由於胎盤缺陷而死於胎兒時期，進一步發現其對胎盤功能的重要性(Kubota et al., 1999; Barak et al., 1999)^(103,104)。

三、PPAR α 的三種亞型:

PPAR α 的氨(NH₂, N)末端,不須配位-依賴體(ligand-independent)即可產生活性,PPAR α 基因含有9個外顯子(exons),利用不同的轉錄起點(alternative promoters),和不同之剪裁(splicing),其mRNA具有 α_1 、 α_2 、 α_3 三種不同N端的異構體(isoforms)類型。 α_1 和 α_3 轉譯出相同的的蛋白質， α_2 蛋白質在N端會比 α_1 、 α_3 多出28個胺基酸，因此 α_2 的活性大約為 α_1 、 α_3 的5-10

倍,所以 2對胰島素有更敏感的效應。 1的mRNA分佈廣泛,多見於各種組織中(骨骼肌、心臟、肝臟和脂肪組織中),而 2 mRNA在脂肪組織專一性的豐富表達(Elbrecht et al., 1996 ; Werman et al., 1997)^(91,105), 1和 2同時出現能使配體誘導脂肪細胞的分化,且 2/ 1與BMI有強的正相關,顯示 2是控制脂細胞分化和脂質代謝的重要角色(Vidal et al., 1997)⁽¹⁰⁶⁾, 3則在血液巨噬細胞、結腸上皮細胞、和脂肪細胞中基因表達較高(Fajas et al., 1998)⁽¹⁰⁷⁾。PPAR 三種亞型的表現:

亞型	功能
PPAR 1	mRNA 分佈廣泛,多見於各種組織中(肝臟、心臟、骨骼肌和脂肪組織中)
PPAR 2	多出現於脂肪組織,高表達於脂肪組織中
PPAR 3	表現局限於巨噬細胞及結腸上皮細胞、和脂肪細胞中

四、PPAR 2 的簡介

基於PPAR 2 mRNA在脂肪組織專一性豐富表達的特性,本研究以它來探討與肥胖的關係。PPAR 2主要在前脂肪細胞-脂肪細胞分化過程中發揮重要的調控作用,它會刺激脂肪的前身細胞(pre-adipocyte),型態有如纖維母細胞,也就是不含可見脂質的纖維母細胞,分化成熟為堆積大量脂質且體積龐大的脂肪細胞(Tontonoz et al., 1994)⁽¹⁵⁾。

PPAR 2與不飽和脂肪酸及前列腺素D(prostaglandin-D)結合而活化,活化的PPAR 2與RxRx(retinoid X receptor X)結合,活化標的基因,使脂肪細胞前身分化為成熟的脂肪細胞,而成熟的脂肪細胞會增加胰島素的敏感性,如PPAR 2不斷刺激,脂肪細胞之數目會不斷增加,體內有一機制來控制脂肪細胞之數目,即胰島素及生長激素,會活化特殊的蛋白質分解?(protein

Kinase)而把脂肪細胞前身之PPAR α 在第114氨基酸serine 加以磷酸化而失去作用，不致分化為成熟的脂肪細胞(何康潔,1999)⁽⁸⁰⁾。

五、數種已被鑑定之PPAR α 變異

數種PPAR α 變異中Pro12Ala(P12A)這個變異最為普遍，在核甘酸34一個鹼基C轉變成G，使密碼子(codon)12的位置proline(脯氨酸)被alanine(丙氨酸)所取代(substitution)，是一個誤意型的變異(missense mutation)，為一個部分功能喪失(loss-of-function)突變，屬隱性遺傳(Yen C-J et al., 1997)⁽¹⁶⁾，會使PPAR α 的活性較野生種稍低，降低脂肪細胞轉化的活力(transactivation activity)，導致脂質代謝不良，造成高血脂，並抑制脂肪細胞釋出脂肪酸，肌肉因缺乏脂肪酸作為能源，因而加強吸收葡萄糖，導致肥胖及糖尿病(Barroso et al., 1999;Beamer et al., 1998; Altshuler et al., 2000)^(17,23,108)。

第二個變異是一個罕見之突變，在核甘酸(nucleotide)344密碼子(codon)115位置鹼基C轉變成A，是一種誤意型的變異，發生胺基酸proline(脯氨酸)被glutamine(麩氨酸)所取代的Pro115Glu(P115G)，導至脂肪基因活性增加，而促進脂肪細胞的分化和三酸甘油脂的累積，使脂肪大量堆積及糖尿病，帶有這個突變的肥胖病人之胰島素敏感度(insulin sensitivity)，相對的較高，顯示此一突變是一種功能增加(gain-of-function)的突變(Ristow et al., 1998)⁽¹⁸⁾。

另一個變異在外顯子6(exon-6)，核甘酸(nucleotide)1431位置上，C轉變為T的寂靜型(silent polymorphism)鹼基取代(H1431H)，胺基酸仍為組胺酸(histidine)，蛋白質的功能不發生改變(Yen et al.,1997)⁽¹⁶⁾。

Barroso等人則報告2種突變，其一為在核甘酸467位置上，發生胺基酸 proline被Lysine所取代，另一則為在核甘酸290位置上，發生胺基酸Valine被Methionine所取代，前者發現於一家族中的兩名成員，後者僅發現於另一家族受試者中；這3位病人均有第二型糖尿病，高血壓及胰島素抗拒症，但他們均不肥胖。研究者利用一些細胞培養模式，轉化(transfection) 此突變基因，發現此一突變為一種功能喪失突變，而且具有顯性抑制之性質(Barroso et al., 1999) ⁽¹⁷⁾。

基於以上數種 PPAR α 變異表達的特性，Pro12Ala 及 P115G 變異的表達與脂質代謝、脂肪堆積明顯有關，Pro12Ala 為一個部分功能喪失的突變，而 P115G 為一功能增加的突變，故本研究以此兩種變異來進行基因型鑑定，探討它與肥胖及血脂的關係。

歸納上述文獻，比較數種 PPAR α 的變異：

變異名稱	突變位置	鹼基改變	功能改變
H1431H	在外顯子 (exon)6, 核甘酸 (nucleotide) 1431	C 被 T 取代	不影響蛋白質功能(His478His)胺 基酸未改變)
P467L	核甘酸 (nucleotide) 467	是一種功能喪失(loss-of-function)誤 意型的變異	發生胺基酸 proline(脯氨酸)被 Lys(丙氨酸)所取代，與第二型糖尿 病，胰島素抗性及高血壓有關
V290M		是一種功能喪失誤意型的變異	發生胺基酸 Val 被 Met 所取代，與 第二型糖尿病，胰島素抗性及高血 壓有關
Pro 12 Ala	核甘酸 (nucleotide) 34 上 密碼子(codon)12 的位置	鹼基 C 轉變成 G，為一個部分功能 喪失誤意型的變異的突變，屬隱性遺 傳	發生胺基酸 proline(脯氨酸)被 alanine(丙氨酸)所取代，會減低基 因轉化活力，導致脂質代謝不良， 造成肥胖及糖尿病

Pro 115 Gln	核甘酸 (nucleotide)344 密碼子 (codon)115 位置	鹼基 C 轉變成 A , 是一種功能增加 (gain-of-function) 誤意型的變異, 屬顯性遺傳	發生胺基酸 proline(脯氨酸)被 glutamine(穀氨酸)所取代, 導至脂肪基因活性增加, 而促進脂肪細胞的分化和三酸甘油脂的累積, 使脂肪大量堆積
----------------	--	---	---

Pro12Ala 及 Pro115Gln 變異

一、Pro12Ala變異在各種族的發生頻率

Pro12Ala變異, 出現在很多不同的種族中, 調查顯示各種族的發生頻率不盡相同(Lei et al., 2000;Michael et al.,2001) ^(22,109) :

地區	頻率
美國白人(Caucasian Americans)	0.12
美國墨西哥人(Mexican Americans)	0.10
美國非洲人(African Americans)	0.03
西澳白人(Caucasian Western Australia)	0.14
太平洋群島薩摩亞人(Samoans)	0.08
太平洋中西部群島諾魯人(Nauruans)	0.02
中國人	0.01
日本人	0.03
台灣人	0.04

二、Pro12Ala突變與BMI及血脂的關係

Pro12Ala 突變與 BMI 及血脂的高低有關, 各種研究的結果並不一致: 美國研究發現, alanine 變異與高的 BMI 有關, 極胖者男性 alanine 變異具有較低的高密度膽固醇和較高的三酸甘油酯(Beamer et al., 1998) ⁽²³⁾; 而對照芬

蘭，alanine 變異，顯示與低的 BMI 有關，並具有較高的高密度脂蛋白和較低的三酸甘油酯(Deeb et al., 1998)⁽¹⁹⁾；丹麥研究中，追蹤胖瘦對照組，alanine 變異對 BMI 及體重的調節並無相關，在肥胖組中發現 A12A 攜帶者的 BMI 及長期體重的增加率比 P12P 攜帶者較高，而在瘦子組中 A12A 攜帶者的 BMI 及長期體重的增加率比 P12P 攜帶者則較低(EK et al., 1999)⁽¹¹⁰⁾；有文獻認為 Pro12Ala 這個變異，是一個基因標誌(marker)，標示著青春期肥胖(Selma et al., 2001)⁽²⁴⁾；西澳研究則顯示 alanine 變異與 BMI、高血壓無關，而肥胖組有 alanine 變異者有較低的高密度脂蛋白及較高的三酸甘油酯(Michael et al., 2001)⁽¹⁰⁹⁾，亦有文獻研究出它與高密度脂蛋白、高三酸甘油酯及高血壓有關(Barroso et al., 1999)⁽¹⁷⁾；研究台灣人族群，帶有 Ala12 者體重過重(BMI>25Kg/m²) 的勝算比(odds ratio)為帶有 Pro12 者的 2.9 倍(Lei et al., 2000)⁽²²⁾。

三、Pro12Ala 變異與糖尿病 II 型，胰島素敏感度的關係

Pro12Ala 變異與胰島素敏感度、II 型糖尿病有關，各種研究的結果不一致：在美國、日本已有報告 alanine 變異會降低糖尿病 II 型的危險度(Altshuler et al., 2000; Hara et al., 2000)^(108,111)；研究加拿大 Oji-Cree 後裔，alanine 變異與糖尿病 II 型有關(Hegele et al., 2000)⁽¹¹²⁾；而芬蘭，alanine 變異顯示與胰島素的敏感性增加有關(Deeb et al., 1998)⁽¹⁹⁾；西澳研究則提示 alanine 變異與糖尿病 II 型無關(Michael et al., 2001)⁽¹⁰⁹⁾；在肥胖的白種女人中，alanine 變異，對糖尿病出現保護性意義(Li et al., 2000)⁽⁹⁷⁾；研究臺灣人族群，Ala12 之頻率在糖尿病病患及正常對照組中並無不同(Lei et al., 2000)⁽²²⁾。

四、.Pro115G變異的發生率及功能

Pro115G變異是因第115氨基酸突變，阻斷第114serine的磷酸化，PPAR α 不被磷酸化因而繼續作用，結果脂肪細胞前身不斷分化為成熟脂肪細胞，使脂肪大量堆積，變成增生性肥胖(hyperplastic obesity)，將此突變基因過度表現於NIH3T3纖維母細胞中，會比野生型(wild-type)基因更易於加速其分化為脂肪細胞，並增加脂肪的堆積，顯示此一突變是一種功能增加(gain-of-function)的突變；臨床也發現，Pro115Gln變異與嚴重的肥胖有關(BMI一般大於40)(何康潔, 1999)⁽⁸⁰⁾。

於德國研究中發現，P115G變異與肥胖有關，在121位肥胖病人中，有4位帶有此一突變，4人皆為異型合子(Pro115Gln)，其中3人有第二型糖尿病，而在237位體重正常的受試者中，沒有任何人有此突變，雖糖尿病帶有Pro115Gln變異頻率是0.025(Ristow et al., 1998)⁽¹⁸⁾，但無家族研究的確認；而調查北美1786位白人中未發現P115G變異攜帶者，糖尿病族群Pro115Gln變異頻率是小於0.0017，非糖尿病族群Pro115Gln變異頻率是小於0.0048(Jonathan et al., 2000)⁽¹¹³⁾，在丹麥研究1621位男性白種人中，也未發現P115G變異攜帶者(Michael et al, 2001)⁽¹⁰⁹⁾，而研究台灣280位有第二型糖尿病及310位健康對照組，也均無發現P115G變異攜帶者(Lei et al., 2000)⁽²²⁾，顯示P115G變異在以上族群中是非常罕見的。

第參章、材料與方法

第一節、研究對象

本研究是採用病例對照研究法，回溯比較肥胖與非肥胖者之環境暴露因子與遺傳基因。對象是從89年底南投縣信義鄉民接受「全民健康保險成人健檢」者共有2591人接受篩檢，排除資料不全，有效問卷共有2,565人，前述資料以肥胖848人及非肥胖1,717人先分層後，再隨機抽取771人作為研究對象，其中肥胖組(BMI \geq 27者)抽取333人，及非肥胖組(BMI $<$ 27者)亦即對照組抽取438人，男性有314人(佔40.7%)，女性有457人(佔59.3%)，其中原住民共計420人(佔54.5%)，非原住民則有351人(佔45.5%)。

第二節、研究方法

一、問卷調查

經其同意下發給結構式問卷填寫並測量身高、體重及血壓。問卷內容：包括個人基本資料(年齡、性別、種族)、生活習慣(半年來有無飲酒、抽煙、嚼檳榔習慣)、疾病史(高血壓、痛風、糖尿病、心血管疾病)等。

二、生理及血液、生化檢查

生理檢查有測量身高、體重及血壓。每個參與健康檢查者必須抽取全血做生化檢查，在採集血液時，經過本人簽名同意另取約3ml的血液樣本用於基因型檢測。一般生化指數(空腹血糖、三酸甘油酯、膽固醇、麩胺酸草酯酸轉氨酵素、尿酸...)及尿液常規檢查等。檢體之收集、運送及保存：抽出的血液，部份放入含EDTA抗凝血之試管中，血糖測定之檢體則放入NaF之

試管，以室溫運送，在12小時之內檢查完成。而一般生化檢查之血液放入一般試管，先靜置使自然凝固沉澱並儘速運送至檢驗所離心後，取其血清，先保存於冰箱中，24小時之內檢驗完成。以上檢驗委由中央健保局指定之合乎品管標準的醫事檢驗機構進行檢測。血液檢查以Sysmex K-1000，一般生化檢查以Hitach 704之分析儀分析，尿酸以enzymatic-color method檢驗，血糖以oxidase method 檢驗，膽固醇及三酸甘油酯是使用cholesrol oxidase-peoxidase method及glycorokinas-glycerophosphate - oxidase-peroxidase method檢驗。

三、 PPAR 2基因型鑑定

從全血中分離出白血球，然後再萃取DNA，以PCR-RFLP分析法鑑定基因型。測定之方法為先由聚合？鏈鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)增幅，再分別用限制？(BSTU I及HINC II)切割成片段，經由3% agarose gel 進行電泳分析。利用Kodak Scientific Imaging System照相，根據DNA片段的數目和在電泳上的位置，可將Pro12Ala及Pro115Gln基因型分為野生型(wild type)、異質型(heterozygous)及同質型(homozygotes)，作基因型的鑑定。

(一)、全血萃取DNA之方法：

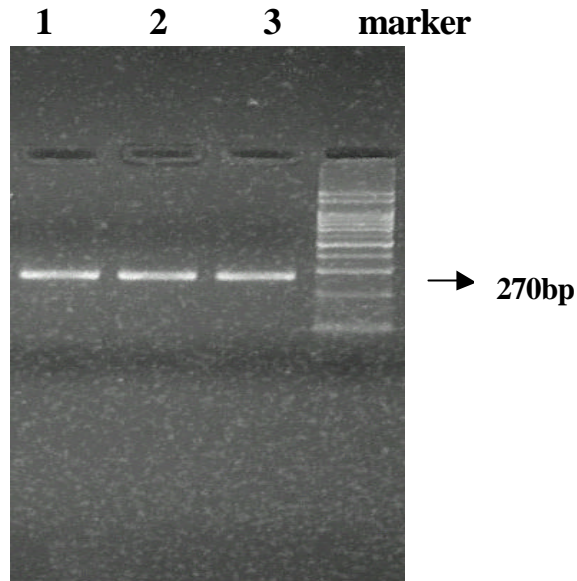
1. 全血離心1300rpm 10min，取白血球0.5-1ml放入15ml離心管內。
2. 加入2-3ml 1X RBC lysis buffer，置於冰上15min。(有時取出輕拍)
3. 離心 2000rpm 10min，去掉上清液。
4. 加入1 ml Geno Maker reagent，在室溫下靜置5min。
5. 移入新的1.5ml tube，加入500ul chloroform，上下搖動使均勻。
6. 離心12000rpm，4，5min，小心取出上清液，放入新的1.5ml tube。

7. 加入0.8ml isopropanol , 上下搖動直到看見白色DNA絲。
8. 離心 12000rpm 2min , 小心去掉上清液。
9. 加入1ml 70% ethanol , 離心12000rpm 2min , 小心去掉上清液 , 此步驟再重複一次。
10. 小心移除上清液 , 加入100ul TE buffer。
11. 置於4 °C 冰存。

(二)、聚合酶鏈反應(PCR)

Pro12Ala mutation :

- A. 以PCR增幅，反應物總體積25ul，包括10 X PCR buffer 2.5ul，genomic DNA 2ul，primer各1ul，dNTP 2ul，Taq II DNA polymerase 0.5ul，H₂O 16ul。
- B. 步驟：
1. 95⁰C 3分鐘，離心40轉，變性(denaturation)使雙股DNA打開。
 2. 95⁰C 1分鐘等候。
 3. 用56⁰C 1分鐘使引子(Primer)，黏上(annealing)。
 4. 72⁰C 1分鐘，讓DNA聚合酶 (DNA polymerase)使Primer延展 (extension)。
 5. 重複2~4步驟30次，以使DNA增幅數百萬倍。
 6. 後延展(final extension)72⁰C 10分鐘。
- forword primer : 5`-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3`
- reverse primer : 5`-GATATGTTTGCAGACAGTG
TATCAGTGAAGGAATCGCTTCCG-3`



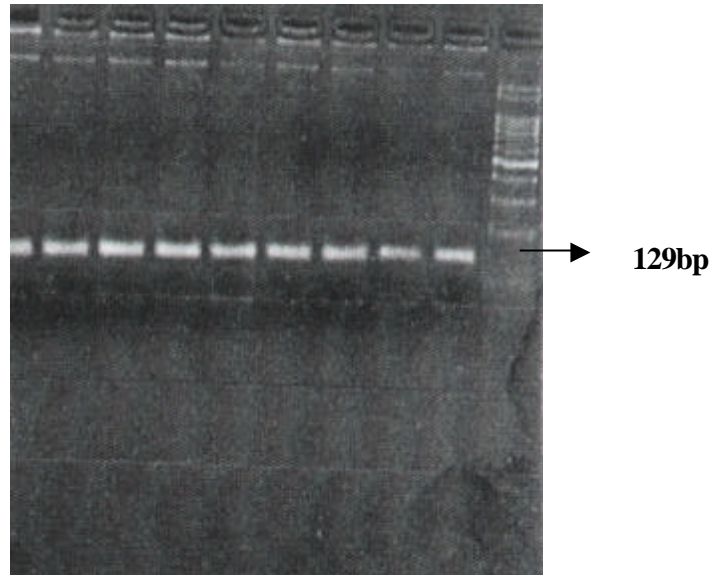
Pro115Gln mutation :

- A. 以PCR增幅，反應物總體積25ul，包括10 X PCR buffer 2.5ul，genomic DNA 2ul，primer各1ul，dNTP 2ul，Taq DNA polymerase 0.5ul，H₂O 16ul。
- B. 步驟: 1.用94⁰C 3分鐘，離心40轉，變性(denaturation)使雙股DNA打開。
 2.用94⁰C 30秒等候。
 3.用55⁰C30秒使引子(Primer)，黏上(annealing)。
 4.72⁰C 1分鐘，讓DNA聚合? (DNA polymerase)使Primer延展(extension)。
 5.重複2~4步驟35次，以使DNA增幅數百萬倍
 6.後延展(final extension)72⁰C 10分鐘。

forword primer : 5`-TGCAATCAAAGTGGAGCCTGCATGTC-3`

reverse primer : 5`-CAGAAGCTTTATCTCCACAGAC-3`

1 2 3 4 5 6 7 8 9 marker



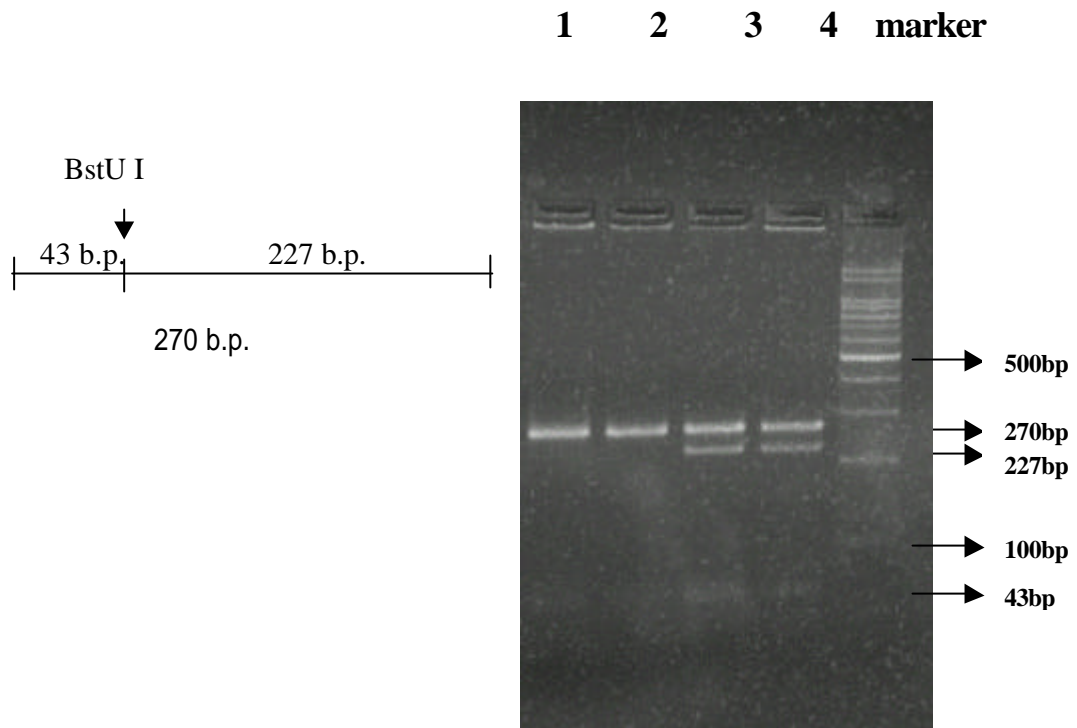
(二)、限制片段長度多型性(RFLP):

Pro12Ala mutation :

用0.5u的BSTU I 酵素切割C/G , 反應物總體積11ul , PCR產物4ul , BSTU I 0.5u , BSTU I enzyme buffer II 2ul , H₂O 4.5ul , 60⁰C 水浴消化2小時。

BSTU I 酵素切割 P12A 點突變(畫底線部分為引子互補片段 , 灰色為鹼基 C 被 G 取代) :

541 ttatgacaca actttttgtc acagctggct cctaatagga cagtgccagc caattcaagc
601 ccagtccttt ctgtgtttat tccatctct cccaaatatt tggaactga tgtcttgact
661 catgggtgta tcacaaatt ctgttacttc aagtcttttt ctttaacgg attgatcttt
721 tgctagatag agacaaaata tcagtgtgaa ttacagcaaa ccctattcc atgctgttat £
781 gggtgaaact ctgggagatt ctctattga c/gcagaaagc gattccttca ctgatacact
841 gtctgcaaac atatcacaag gtaaagtcc ttccagatac ggctattggg gacgtggggg



得到：270bp的之片段為野生型(wild type)P12P。

270bp、227bp、43bp之片段為異質型(heterozygotes)P12A。

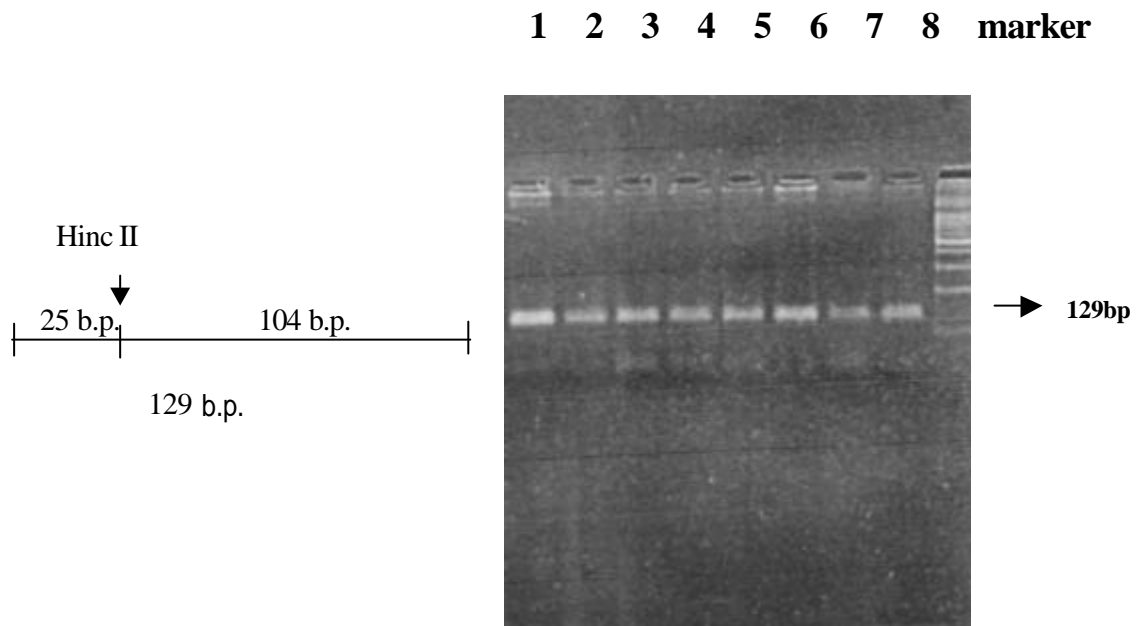
227bp、43bp之片段為同質型(homozygotes)A12A。

Pro115Gln mutation :

用0.5U的Hinc II酵素切割，反應物總體積30ul，PCR產物21ul，Hinc II 0.5u，BSA 0.5ul，Hinc II enzyme buffer-3 3ul，H₂O 5ul，37⁰C隔夜消化。

Hinc II 酵素切割 P115G 點突變(畫底線部分為引子互補片段，灰色為鹼基 C 被 A 取代)：

30421 gtggcttgcc ctgtgcctt ttaggactg tttcatggg ataattatcc tctcatatgt
 30481 ctccatacac aggtgcaatc aaagtggagc ctgcatctc/aaccttattat tctgagaaga
 30541 ctcagctcta caataagcct catgaagagc cttccaactc cctcatggca attgaatgtc
 30601 gtgtctgtgg agataaagct tctggatttc actatggagt tcatgcttgt gaaggatgca
 30661 aggtaattaa aaaaaaagtc ttcaaagaaa ttgttgaaac ttattattt catttcagca



得到：129bp的之片段為野生型(wild type) (P115P)。

129bp、104bp、25bp之片段為異質型(heterozygotes) (P115G)。

104bp、25bp之片段為同質型(homozygotes) (G115G)。

所有片段用2.5% agarose gel 及EB進行判斷。

第三節、名詞界定

- 身體質量指數(body mass index , BMI)：測量肥胖程度之指數，為體重(公斤)÷身高²(公尺²) = kg/m²
- 肥胖組：BMI ≥ 27kg/m²
- 非肥胖組：BMI < 27kg/m²
- 瘦子組：BMI < 24kg/m²
- 高膽固醇血症 (hypercholesterolemia) (NCEP, 1993) ⁽¹¹⁴⁾：total cholesterol 240mg/dl
- 高三酸甘油酯血症 (hypertriglyceridemia)：triglyceride 200mg/dl
- 高血脂症：total cholesterol 240mg/dl 且 triglyceride 200mg/dl
- 高尿酸血症 (hyperuricemia) (Darmawan J, et al. 1992)⁽¹¹⁵⁾：血清尿酸(serum uric acid) 濃度男性 > 7.0mg/dl、女性 > 6.0mg/dl
- 肝機能異常： 麩氨酸丙酮酸轉氨酵素SGPT (serum glutamic pyruvic transaminase) > 40U/ml或麩氨酸草酯酸轉氨酵素 SGOT(serum glutamic oxalacetic transaminase) > 40U/ml者。
- 痛風：曾經有一次以上無緣無故關節急性劇痛的經驗 有痛風石，再加上曾經被醫師診斷為痛風者。
- 高血壓(JNC , 1993) ⁽¹¹⁶⁾：經靜坐五分鐘後所測量，收縮壓在140mmHg以上或舒張壓在90mmHg以上，或有高血壓病史，經地段護士及衛生所醫師確認者
- 糖尿病(Geneva,1985)⁽¹¹⁷⁾：空腹血糖>140mg/dl或有糖尿病史，經地段護士及衛生所醫師確認者。
- 心血管疾病：曾患中風或心臟病者，經地段護士及衛生所醫師確認者。

第四節、統計方法

收集的資料以Microsoft Excel 2000軟體建檔，並使用SAS/PC+8.02統計軟體分析肥胖症的危險因子如基本特性(年齡、性別、種族)、生活習慣(抽煙習慣、喝酒習慣、嚼檳榔)、個人病史(高血脂症、痛風、糖尿病、高血壓等)等變項的分佈情形。

- 1、以卡方檢定(χ^2 -test)八十九年信義鄉居民、八十九接受健檢族群、及本研究對象之基本特徵諸如性別、年齡、種族、教育程度、等類別或序位變項與族群間之相關性(association)(表一)。
- 2、以性別為分層採卡方檢定(χ^2 -test)檢定諸如年齡、身體質量指數(body mass index, BMI)、婚姻狀況、職業狀況、生活習慣等類別或序位變項與種族間之相關性(association)(表二)。
- 3、以性別為分層採卡方檢定(χ^2 -test)檢定個人諸種病史類別變項與種族間之相關性(association)(表三)。
- 4、以性別為分層採t-檢定(t-test)檢定原住民與非原住民間各生理生化值之平均差異(表四)。
- 5、以t-檢定(t-test)檢定有肥胖症與無肥胖症間各生理生化值之平均差異(表五)。
- 6、將所有研究對象及按種族分層為原住民與非原住民的基因型頻率，分別作哈溫(Hardy-Weinberg)平衡檢測(附錄二、三、四)，以上族群再次分為非肥胖組與肥胖組，作哈溫平衡檢測(表六)。
- 7、以單變項及多變項邏輯斯回歸(logistic regression)模型估計各肥胖症危險因子之危險勝算比(odds ratio值，OR值)及進行顯著性

檢定(表七)。

- 8、以單變項及多變項邏輯斯回歸(logistic regression)模型估計肥胖組相對瘦子組各危險因子之危險勝算比(odds ratio值, OR值)及進行顯著性檢定(表八)。
- 9、以卡方檢定(χ^2 -test)檢定性別、種族、糖尿病及心血管疾病類別變項與P12基因型間之相關性(association), 以t-檢定(t-test)檢定P12基因型間BMI及各生理生化值連續變項之平均差異(表九)。

第五節、材料與儀器

一、使用藥劑

(一)全血萃取DNA

- . 1X RBC lysis buffer(Blossom, Taiwan)
- . GenoMaker reagent(Blossom, Taiwan)
- . choloform(Merck, Taiwan)
- . Isopropanol(Merck, Taiwan)
- . 70% ethanol(Taiwan)
- . 1.5 mM 10X聚合? 緩衝溶液(Protech, Taiwan)

(二)聚合? 鏈鎖反應(Polymerase chain reaction, PCR)

- . 引子(Genset Oligos, Taiwan)
- . Pro Tag DNA Polymerase(Protech, Taiwan)
- . Buffer B 10X buffer(Promega, USA)
- . 2.5 mM去氧核甘三磷酸(dNTP)(Protech, Taiwan)
- . 1X TBE buffer(Amresco)

- . (三)多型性限制內切片斷：Restriction fragment length polymorphism (RFLP):BstU I restriction enzyme (BioLabs,New England)
- . Hinc II restriction enzyme (BioLabs,New England)
- . 1X TBE buffer (Amresco)
- . Blue / Blue 6X Loading Dye (Promega, USA)
- . Agarose (Sigma, USA)
- . Agarose (富聯, Taiwan)
- . Ethidium Bromide (Sigma,USA)

. 二、試驗材料

1. 紫頭採血管 (EDTA)
2. 22號真空採血針頭
3. 真空採血器
4. 15ml 離心管
5. 燒杯 (100ml,250ml)
6. 乳頭吸管
7. 量筒 (100ml)
8. 試管架
9. reach pipet tips (白、黃、藍)
10. 微量離心管(0.6ml, 0.8ml, 1.5ml)

. 三、使用儀器

- . 1. 高速離心機(Kubota 5100,1300)
- . 2. 4 雙門冰箱
- . 3. 恆溫水浴槽B206 (Firstek Scientific)

- . 4. Mastercycler[®] gradient (Eppendorf)
- . 5電泳槽Mini Gel Migration Trough (Cosmo-Bio)
- . 6. Power / PAC 200 (Bio-Rad)
- . 7. -20 冰櫃(Caravell)
- . 9. KODAK EADS290電泳膠影像分析系統(Digital Imaging Systems For Electrophoresis Gel Documentation and Analysis)

第肆章、結果

1. 研究對象與信義鄉居民及成人健檢之人口學特徵(如表一)

根據信義鄉戶政事務所資料統計，南投縣信義鄉在 2000 年底人口數共有 17,673 人，男女性比例各為 54.9%與 45.1%，40 歲以上的年齡分布以 40-50 歲居多佔 42.2%，其中原住民、非原住民比例各為 52.5%與 47.6%，大多數原住民為布農族，約佔 97.5%，教育程度以「國/高中/專科」佔最多比例，為 58.2%；2000 年 4 月到 9 月間接受成人健檢且有完整問卷資料，共有 2,565 位，佔全鄉 40 歲以上人口的 44.5%(2,565/5,770 人)，男女性比例為 47.8%與 52.2%，年齡分布以 40-50 歲居多佔 33.7%，其中原住民與非原住民比例各為 51.4%與 48.6%，教育程度以「不識字/小學」佔最多比例，為 84.52%；本研究從上述成人健檢資料中隨機選取肥胖組(BMI ≥ 27 者)有 333 人，及非肥胖組(BMI<27 者)亦即 438 人，研究對象共有 771 人，男女性比例為 40.7%與 59.3%，其中原住民、非原住民比例各為 54.5%與 45.5%，年齡分四層 40-50 歲、50-59 歲、60-69 歲及 70 歲，分別佔 21.8%、23.8%、24.7%及 29.8%，教育程度以「不識字/小學」佔最多比例，為 87.1%，與成人健檢族群資料(84.5%)相比，未達統計顯著差異性($p=0.19$)。分析種族變項，本研究對象與 89 年底信義鄉居民及 89 年成人健檢之人數分布比較均未達統計顯著差異($p=0.27$ 及 0.13)，再比較性別、年齡分布，則有達統計上的顯著差異($p<0.001$)。

2. 研究對象之基本特徵、生活習慣與慢性病(如表二、三)

原住民中男性有 157 人(佔 50.0%)，女性有 263 人(佔 57.5%)；在非原住民中，男性有 157 人(佔 50.0%)，女性有 194 人(佔 42.5%)，男性原住民年齡分佈

以 < 50歲佔最多比率，為34.3%，非原住民年以>70歲佔較多比率，為34.7%；而女性原住民年齡分佈以>70歲佔最多比率，為32.0%，非原住民以60-69歲佔較多比率為35.1%，以 χ^2 -檢定，具有統計上的顯著差異。

基本人口學與疾病特徵先以性別分層後，再以種族次分為原住民與非原住民。其基本特徵除了男性婚姻與職業狀況，及女性抽菸習慣外，其餘變項均具有統計上的顯著差異。有關婚姻及職業狀況之比較，在女性方面原住民單身的比率為30%，而非原住民為16.5%。從事農漁林牧原住民的比率為74.4%，而在非原住民為54.2%。比較喝茶、吸菸、嚼檳榔與喝酒等生活習慣，男性非原住民比原住民喝茶及吸菸的比率高，在女性非原住民比原住民喝茶的比率高，而不論男女性，原住民有嚼檳榔與喝酒習慣者均比非原住民高，上述以 χ^2 -檢定，都具有統計上的顯著差異。

身體質量指數分為4個層次，再以男性原住民/非原住民與女性原住民/非原住民之分層比較分析顯示，即正常體重以下(BMI<24)之比率為22.3% / 45.8%與26.2% / 32.4%；過重者(24 ≤ BMI<27)之比率為29.3% / 21.7%與26.2% / 25.9%；輕度肥胖者(27 ≤ BMI<30)之比率為27.4% / 26.8%與24.0% / 31.4%；中度肥胖以上者(BMI ≥ 30)之比率為21.0% / 5.7%與23.6% / 10.3%，以超過正常體重者(BMI ≥ 24)來看，原住民男性與女性分別佔77.7%與73.8%，非原住民男性與女性分別佔54.2%與67.5%，以上具有統計上的顯著差異(p<0.01)。

疾病特徵不論男女性有高血脂症、高膽固醇血症、高尿酸血症與肝功能異常的比率，都是原住民比非原住民高；而女性原住民罹患高血壓與心

血管疾病的比率比非原住民高。上述變項都具有統計學上的顯著差異。有高血脂症與高膽固醇血症者，男性原住民各為38.8%與31.8%、女性各為36.5%與30.0%，比非原住民的男性為25.5%與17.2%、女性為26.8%與16.0%為高；有高尿酸血症者男女性原住民各為80.9%與72.6%，比非原住民各為43.3%與38.1%高；有痛風者在男性原住民為24.8%比非原住民為7.6%高，罹患有肝功能異常者，男女性原住民各為42.7%與25.8%，比非原住民各為31.2%與16.0%高；有高血壓與心血管疾病者，在女性方面原住民各為42.6%與12.9%，比非原住民各為30.9%與6.7%高，以上都具有統計上的顯著差異。由圖一中，亦可發現肥胖又共病有高尿酸血症佔研究對象28.9%、佔肥胖症之67.0%(佔肥胖症第1位)，共病有高血壓佔研究對象16.1%、佔肥胖症之37.2%(第2位)，併發高血脂症佔研究對象15.6%、佔肥胖症之36.9%(第3位)，共病有肝功能異常佔研究對象12.5%、佔肥胖症之28.8%(第4位)，共病有糖尿病者佔研究對象7.4%、佔肥胖症之17.1%(第5位)及共病有心血管疾病者佔研究對象4.8%、佔肥胖症之11.1%(第6位)。

3. 研究對象之生理、生化值之比較(如表四、五)

為了比較研究對象之各種生理及生化值，將性別分層後，再次分為原住民及非原住民，如表四中之BMI、三酸甘油酯、尿酸、GOT、GPT，不論是男性或女性均是原住民比非原住民高。女性原住民收縮壓比非原住民為高，上述變項都具有統計學上的顯著差異。其中，BMI平均值不論是原住民或非原住民均在過重體重值(24 BMI<27)之間；三酸甘油酯平均值男性原住民為218.3 ±79.7mg/dl，超過正常值(200mg/dl)以上；尿酸值除了女性非原住民為5.9 ±.8mg/dl之外，其餘都超過正常值(男性 > 7.0mg/dl、女性 > 6.0mg/dl)；兩種肝功能指標GOT、GPT值，男性原住民均超過正常值(>

40U/ml)。

分析肥胖組與非肥胖組如表五，顯示BMI、三酸甘油酯、收縮壓、舒張壓、尿酸均是肥胖組比非肥胖組高，都具有統計學上的顯著差異($p < 0.01$)。其中肥胖組的BMI平均值為 $29.8 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 在輕度肥胖($27 < \text{BMI} < 30$)範圍，非肥胖組的BMI平均值為 $23.3 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$ 在正常體重($18.5 < \text{BMI} < 24$)範圍，肥胖組的BMI較非肥胖組高出 6.5 kg/m^2 ；肥胖組的尿酸值也超過正常值($> 7.0 \text{ mg/dl}$)。

4. PPAR γ -P12基因型之哈溫平衡(Hardy-Weinberg equilibrium)定律檢定(如表六及附錄2、3、4)

比較P12P野生型與P12A變異型之基因型頻率分布，顯示全體研究對象之比率各為93.4%與6.6%，非肥胖組各為92.2%與7.8%，而肥胖組則各為94.9%與5.1%。而P12P與P12A二個對偶基因頻率比較顯示，全體研究對象之比率各為0.936與0.064，非肥胖組為0.925與0.075，肥胖組為0.950與0.050。接著將研究對象次分為原住民與非原住民，然後再依種族次分為非肥胖組與肥胖組，以上以 χ^2 -檢定，均未有統計上的顯著差異($p > 0.05$)，以哈溫平衡定律檢定，也均符合哈溫平衡($p > 0.05$)。

5. 肥胖與相關因子之分析(如表七、八)

肥胖($\text{BMI} \geq 27$)與非肥胖組($\text{BMI} < 27$)相關因子之分析(如表七)，P12A基因型罹患肥胖症的勝算比(OR值)為P12P基因型的0.64倍，就性別而言，女性比男性肥胖的比例高其OR值為1.21，但未達統計學上的顯著差異；就年齡而言，年齡越大者肥胖比例有漸減之趨勢；以種族因素來看，原住民罹

患肥胖症的 OR 值為非原住民的 1.52 倍；抽煙越多者肥胖比例有漸減之趨勢，天天吸菸的人有肥胖症比沒有者的危險性為 0.55 倍；有高尿酸血症、高血脂症、糖尿病或高血壓且罹患肥胖症的 OR 值各為正常者的 1.72、1.45、1.6、或 1.45 倍，以上都具有統計學上的顯著差異。經多變項邏輯斯回歸分析，與肥胖症有關的因子有年齡、抽煙習慣、糖尿病、高血壓與高尿酸血症，而隨著年齡增加或有抽煙者隨著其抽煙次數增加，可看出與肥胖呈遞減相關。重新將肥胖(BMI \geq 27)與瘦子(BMI $<$ 24)與表七相同之相關因子作單變項分析(如表八)，顯示年齡、種族、職業狀況、抽煙習慣、喝酒習慣、高血脂、糖尿病、高血壓、高尿酸血症等變項，皆與肥胖症具有統計學上顯著差異。經邏輯斯回歸調整後，與表七比較，與肥胖症有關的因子增加了高血脂症變項。

6. PPAR γ 2 -P12基因型之生理生化值、疾病比較(如表九)

P12P與P12A基因型與性別、種族、年齡、糖尿病與心血管疾病之比較，以 χ^2 -檢定，均未有統計上的顯著差異(如表九)。以t-檢定兩個基因型與膽固醇、三酸甘油酯、收縮壓、舒張壓與尿酸值之比較，也未達統計上的顯著差異。

第五章、討論

2000年度信義鄉民接受「全民健康保險成人健檢」者，有效問卷佔全鄉四十歲以上人口的45.8%，受檢者中，原住民佔51.4%，非原住民佔48.6%，與信義鄉2000年底人口資料，原住民為52.5%、非原住民為47.6%十分類似，而本研究調查對象，信義鄉原住民佔54.5%，非原住民佔45.5%，也與2000年底人口資料的比例很相似；參與成人健檢的人數佔全鄉40歲以上人口的44.5%(2565/5770 人)，因此，經年齡調整後，信義鄉四十歲以上肥胖症(BMI 27)之盛行率為33.1%。

一、肥胖與人口學特徵

據美國調查不論是白人或黑人，45歲以上體重過重的人口比例皆女性大於男性(Van Itallie, 1985)⁽⁵³⁾。信義鄉成人健檢資料亦顯示女性罹患肥胖症之勝算比為男性的1.5倍(附錄五)。正常的女性先天身體的脂肪細胞數目比男性多，且女性雌激素有促使體脂肪比例增加的作用。所以，女性比男性更易發胖(盧立卿, 1999)⁽⁷⁰⁾。

四十歲以後由於性腺和甲狀腺的機能衰退，新陳代謝會減緩，體內肌肉組織將被脂肪組織取代，易導致肥胖(梁文薈, 2001)⁽³²⁾。據美國調查女性白人之過重人口比例隨年齡逐年遞增，男性從25歲至35歲之過重人口比例增加7.3%，35歲至45歲過重人口比例增加2.3%，45歲至55歲過重人口比例則遞減1.9%，55歲至65歲過重人口比例遞減2.8%(Itallie, 1985)⁽⁵³⁾。本研究亦發現50-59歲罹患肥胖症之勝算比為50歲以下的1.5倍，但60歲以上年齡與肥胖呈逐年遞減關係。

在芬蘭的研究顯示較低的教育程度、及活動量容易造成肥胖，顯示肥胖與社經地位的差別及行為模式有關(Rissanen, 1991)⁽¹¹⁸⁾。本研究對象不識字及小學程度者佔87.1%，其工作大都是務農或做工，以女性來看，原住民從事農漁林牧的比例約佔3/4，而非原住民僅約佔1/2。因為勞動量大，通常有大量進食習慣，一旦年紀大無事可做或失業將導致其基礎代謝率減低，若仍維持在同等熱量攝取下，常會使身體發胖，這也可能是造成布農族女性肥胖的原因。

二、肥胖與種族

近幾十年來，肥胖在全世界各國的比例有逐年增加，在 1988 至 1994 年間美國的調查顯示民眾之肥胖(BMI \geq 30)盛行率為 22.5%，英國在 1994 年，男性肥胖的盛行率為 5.9%，女性肥胖的盛行率為 13.3%，在 1992 年，加拿大男性肥胖的盛行率為 12.0%，女性肥胖的盛行率為 14.0%(Wicklgren, 1998; Taubes, 1998)^(45,39)，中國大陸有 14.9%的人口體重過重(簡怡雯, 2001)⁽⁴⁹⁾，台灣的肥胖盛行率約為美國、紐西蘭、芬蘭等國之一半，但卻有逐年增加的趨勢。據行政院衛生署，於 1993 年至 1996 年之國民營養健康狀況變遷調查，BMI 大於 26.4 之盛行率在男、女各為 14.6%及 15.8%(高美丁等, 1998)⁽⁵⁰⁾，信義鄉成人健檢資料顯示罹患肥胖症之非原住民男性佔 15.1%，女性佔 20.5%，這些比例類似於上述國內外調查罹患肥胖症之比例。不同種族會影響肥胖的盛行率，有些種族是男性比較胖，有些種族則是女性比較胖。以美國而言，非洲裔與拉丁美洲裔皆較白種人有較高的體重過重盛行率，以 1960 到 1980 年為例，男女性非洲裔的過重盛行率各為 28%與 7% 比男女性白種人的過重盛行率 6%與 3%明顯較高(Williamson,1993)⁽⁴⁶⁾。依信義鄉成人健檢資料顯示 BMI 值不論是男性或女性均是原住民比非原住民高($p < 0.01$)，女性

原住民罹患肥胖症的比率為 51.1%，男性原住民為 43.2%(附錄六)，以邏輯斯回歸分析顯示，原住民罹患肥胖症比非原住民之勝算比為 3.03，具有統計上的顯著性差異(附錄五)。

三、肥胖與喝酒習慣

在芬蘭的研究顯示喝酒者有較高的肥胖盛行率，(Rissanen, 1991)⁽¹¹⁸⁾。信義鄉非原住民男女性喝酒的比例各為31.9%與5.2%，原住民男女性喝酒的比例則高達為59.9%與37.3%，山地鄉婦女喝酒的現象是相當普遍的。本研究發現女性原住民喝酒的比例為非原住民的7倍；而男性原住民喝酒的比例為非原住民的1.9倍(表二)。由於酒精每克酒精中的含熱量約為七千卡，比每克糖(約為四千元)高，且飲酒者大多有配下酒菜的習慣，例如花生、豆乾及動物內臟等，長期會造成脂肪蓄積，自然易導致肥胖。本研究以單變項分析顯示，有喝酒習慣引起肥胖症之OR值為無喝酒習慣值的0.95倍。不具統計上的顯著性相關性，其可能原因為飲酒者對其飲酒習慣有所隱瞞或飲酒量多者並未參與健檢。

四、肥胖的共病症(co-morbidity)

根據Must等人調查16,884位(BMI>25)的成年人發現，肥胖與II型糖尿病、膽囊疾病、冠狀動脈心臟病、高膽固醇、高血壓、骨關節等疾患有關，且顯示體重越重，疾病的盛行率越高(Must, 1999)⁽⁸⁾。本研究亦顯示原住民BMI不僅較高，且罹患高尿酸血症、痛風、心血管疾病、高血脂症、糖尿病與肝功能異常的比例均比非原住民高。

1. 肥胖與高尿酸血症、痛風

肥胖者其尿酸的代謝較差，易患痛風(Rathmann W et al., 1998)⁽¹¹⁸⁾，許多高尿酸血症之流行病學調查顯示高尿酸血症之最主要的相關危險因子為肥胖，其次為高三酸甘油酯症(Chou P et al., 1993)⁽⁶⁰⁾。本研究肥胖組的尿酸值比非肥胖組為高($p < 0.001$)，有高尿酸血症者，男女性原住民各為80.9%與72.6%，比非原住民男女性各為43.3%與38.1%為高，具有統計學上的顯著差異($P < 0.001$)，且原住民不論男女性其尿酸值均超過正常值。男性原住民罹患痛風有24.8%比非原住民的7.6%為高，具有統計學上的顯著差異($P < 0.001$)。以單變項分析顯示，有高尿酸血症又有肥胖症的OR值為正常者的1.7倍，具有統計學上的顯著差異。山地鄉居民普遍有飲酒的習慣(劉碧華, 1994)⁽¹¹⁹⁾，由於酒精熱量高，且除了正餐外，增加了許多下酒菜，就更容易造成肥胖症，而配用的酒菜內容大多如豆乾、動物內臟、淹漬肉類等高嘌呤食物，易進而誘發高尿酸血症與痛風。

2. 肥胖與高血壓、心血管疾病

肥胖者比瘦者會有較高的風險罹患高血壓，以20-75歲的美國成人為例，超重者罹患高血壓的風險比正常體重者高3倍(Van Itallie T, 1985)⁽⁵³⁾，本研究有高血壓與心血管疾病者，女性原住民各為42.6%與12.9%，比非原住民的女性為30.9%與6.7%高，具有統計上的顯著差異($p < 0.05$)。而肥胖之單變項分析顯示有肥胖症又有高血壓的人比正常者其危險性高1.5倍，具有統計學上的顯著差異。體重過重會增加心臟輸送血液的阻力，過多的脂肪酸及高胰島素會活化了腎素-血管張力素(renin-angiotensin)系統，加強腎臟對鈉的再吸收，使血管收縮，造成血壓的上升。

3. 肥胖與高血脂症

美國研究顯示，體重過重者罹患高血脂症的風險比沒有者高1.5倍(Van Itallie T, 1985)⁽⁵³⁾有研究亦顯示肥胖或喝酒、或二者都有，是造成高三酸甘油酯血症的主要危險因子，特別在痛風患者更加的普遍(Van Itallie, 1985; Gibson, et al., 1974)^(53,56)。本研究肥胖組的三酸甘油酯值比非肥胖組為高($p < 0.01$)，三酸甘油酯與動脈粥狀硬化及心血管疾病有關。有高血脂症與高膽固醇血症者，男性原住民各為38.8%與31.8%、女性為36.5%與30.0%，比非原住民的男性為25.5%與17.2%、女性為26.8%與16.0%為高，具有統計上的顯著差異($p < 0.05$)；以單變項分析顯示有高血脂又有肥胖症之危險性為正常者的1.5倍。酒精會影響酵素類的活性，間接引起三酸甘油酯增多，脂肪轉化增加，過量的飲食與喝酒習慣可能引起脂肪對肝臟的負荷及嘌呤的代謝增加，脂肪酸會干擾葡萄糖的代謝，並會使肝臟放出更多三酸甘油酯，造成血脂的上升(Simpson JM et al., 1982)⁽⁴⁾。

4. 肥胖與糖尿病

血中的高脂肪酸會競爭肌肉細胞之胰島素接受器，使胰島素的利用性差，而無法正常吸收葡萄糖，造成血糖明顯上升，增高糖尿病的機率(Wicklgren, 1998; Kannel et al., 1979)⁽⁴⁵⁾⁽⁵⁵⁾。以美國成人為例，超重者罹患糖尿病的風險比沒有者高2.9倍(Van Itallie, 1985)⁽⁵³⁾。本研究有糖尿病者在原住民男女性比例各為4.5%與10.7%，非原住民男女性比例各為6.4%與11.8%，以單變項分析顯示有肥胖症又有糖尿病的人比正常者，其危險性高1.6倍。

5. 肥胖與肝功能異常

低密度脂蛋白(LDL)運送了大量外源性的膽固醇在肝臟合成，快速的造成脂肪肝。人體每增加1公斤的脂肪組織，每天就會多製造出20mg的膽固醇，因此越胖的人，其膽汁也會含有更高的膽固醇，因而也增加了脂肪肝、膽囊疾病及膽結石的機率(Shaffer Ea et al., 1977)⁽⁵⁸⁾。美國調查脂肪肝的危險因子發現肥胖與脂肪肝的比例呈正相關(Hodgson,1991)⁽¹²⁰⁾。本研究顯示有肝功能異常者之男女性原住民各為42.7%與25.8%，比非原住民男女性各為31.2%與16.0%為高，具有統計上的顯著差異($p < 0.05$)。以單變項分析顯示有肥胖症又有肝功能異常者比正常者其危險性高1.1倍，並佔肥胖症的28.8%。本研究資料顯示二種肝功能指標GOT與GPT值，不論男女性均是原住民比非原住民高，其中男性原住民GOT、GPT值都超過正常值($> 40U/ml$)。原住民肝功能異常較非原住民高($p < 0.05$)，原住民喝酒的習慣，酒精性肝損傷的問題是不可輕忽(劉碧華,1994)⁽¹¹⁹⁾ (當然尚須考慮原住民肝炎因素)。

五、肥胖與基因

芬蘭(Deeb et al., 1998)⁽¹⁹⁾研究顯示alanine變異與較低的BMI有關，在丹麥(EK et al., 1999)⁽¹¹⁰⁾及西澳(Michael et al., 2001)⁽¹⁰⁹⁾研究則認為alanine變異與BMI無關，亦有研究指出alanine變異與高密度脂蛋白(HDL)、高三酸甘油酯(TG)及高血壓有關(Barroso et al., 1999)⁽¹⁷⁾。而本研究對象P12P與P12A基因型與性別、種族、年齡、糖尿病與心血管疾病之比較，以 χ^2 -檢定，均未有統計上的顯著差異，基因型與BMI值、膽固醇、三酸甘油酯、收縮壓、舒張壓與尿酸值之比較，以t-檢定也未達統計上的顯著差異。原住民 / 非原住民與肥胖組 / 非肥胖組P12的基因型分佈以 χ^2 檢定均未達顯著差異。顯然在

本研究對象中，P12基因型並非肥胖、高血壓、高血脂的重要決定因素。

分析信義鄉漢族及布農族的P12A變異頻率各為0.04及0.08，漢族發生頻率與台大內科莊立民教授研究台灣人族群發生頻率0.04相同，高於日本人的0.03之頻率，而低於白種人0.10-0.12之頻率(Lei HH et al., 2000)⁽²²⁾。而布農族的發生頻率，也略低於白種人，與太平洋群島薩摩亞人(Samoans)發生頻率(0.08)相似(Michael et al., 2001)⁽¹⁰⁹⁾。研究對象以適合度(goodness-of fit)檢定，顯示全體或分層為原住民與非原住民之P12基因型頻率均符合哈溫平衡。顯示信義鄉不論是原住民或非原住民均為平衡的族群。

本研究發現P115基因均為P115P野生型，未發現P115G變異型，其發生頻率小於0.001。對照北美1,786位白人中未發現P115G變異攜帶者，糖尿病族群P115G變異型頻率是小於0.0017，非糖尿病族群Pro115Gln變異頻率是小於0.0048 (Terrett T et al., 2000)⁽¹¹³⁾，在丹麥研究1,621位男性白種人中，也未發現P115G變異攜帶者(Michael M et al, 2001)⁽¹⁰⁹⁾，而研究台灣280位有第二型糖尿病及310位健康對照組，也均無發現P115G變異型攜帶者(Lei HH et al., 2000)⁽²²⁾，顯示P115G變異型在以上族群及信義鄉民中都是非常罕見的，推測其可能原因是個體帶有P115G變異型因早夭或發生頻率過低無法在一個樣本數中被觀察到。

第陸章、結論

本研究顯示肥胖症之共病症有高尿酸血症、痛風、高膽固醇血症及肝功能異常具有明顯的種族差異。而PPAR 2基因型與對偶基因頻率的分布，不論是在原住民或非原住民並沒有發現差異，且與肥胖症也不具有相關。此外，肥胖組雖然具有較高的三酸甘油酯且其值接近異常值邊緣，但PPAR 2基因對於血清膽固醇與三酸甘油酯的濃度並沒有產生影響。種族因素是本研究的一個重要因素，因此未來有必要更進一步的探討其他與肥胖症相關的基因，以了解遺傳基因對肥胖症的影響。

重要專門詞彙集

- 共病症(co-morbidity)：指體內同時罹患有一種以上的疾病。
- 雙胞胎研究(twin study)：比較同卵雙胞與異卵雙胞胎間某一性狀之聚集現象以決定該性狀有無遺傳成份。
- 領養研究(adoption study)：比較同卵雙胞胎在同一環境或不同環境下（領養）成長，某一性狀聚集的情形，以決定有無環境因素影響該性狀。
- 家族研究(family study)：以家族為研究對象之單位（相對於以個人為單位），以比較有無某一性狀病人之家族史或親疏間此性狀之相關性，來探討該性狀有無遺傳特質。
- 基因剔除鼠(knockout mice)：將小鼠之基因破壞，以探討該基因之功能。
- 基因轉殖鼠（transgenic mice）：以生物技術之方法將其他物種（通常為人類）之基因植入小鼠中並表現之，以探討該基因之功能。
- 同型合子(homozygotes)：對某一特定基因，一個體具有一對完全相同之對偶基因。
- 異型合子(heterozygotes)：對某一特定基因，一個體具有一個野生種對偶基因及一個突變種對偶基因。
- 功能增加之突變(gain-of-function mutation)：基因突變造成基因功能增加或產生新的功能。
- 功能喪失之突變(loss-of-function mutation)：基因突變造成基因功能喪失。
- 單純性肥胖(simple obesity)：指一般體質性或飲食無節制，營養過剩引起而非續發於身體內某種疾病引致的肥胖症。
- 第二型糖尿病(type 2 diabetes mellitus)：血中葡萄糖異常升高之疾病，通常於成人時期發生，多合併肥胖且多有家族史，早期可以口服降糖劑治療，晚期易發生視網膜、週邊神經、腎及大血管病變之合併症。

參考文獻

1. 張曉卉：哪些城市變瘦了。康健雜誌 2002;46:142-4
2. 賴力行：南投縣信義鄉鄉民血中鉛與高尿酸血症相關性之研究。私立中國醫藥學院環境醫學研究所碩士論文 2002。
3. Woods SC, Seeley RJ, Porte Jr. D, et al : Signals that regulate food intake and energy homeostasis. Science 1998;280:1378-83.
4. Simpson JM, Bernnan PJ, McGilchrist CA, Blocket RB : The inheritance of serum cholesterol levels for age, sex, and body weight using inverse-polynomial. Int J Epidemiol 1982;11:76-81.
5. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, et al : Relations of hyperuricemia with various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults-The CARDIA study. AEP 1998;8(4):250-61.
6. Harriet P, Dustan MD : Obesity and hypertension. Ann intern Med 1985;103:1047-9.
7. Tavia Gordon,William P,Castelli, et al : Diabetes,blood lipids,and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. Annals of internal Medicine 1997;87:393-7.
8. Must A, Spandano J, Coakley EH, et al: The disease burden associated with overweight and obesi. JAMA 1999;282:1523-9.
9. Deslypere JP : Obesity and cancer. Metabolism 1995;44(suppl 3):24-7
10. 死亡登記資料。行政院衛生署 , 台北 : 1993-2001。
11. Hill JO, Peters JC : Environmental contributions to the obesity epidemic. Science 1998;280:1371-4.
12. Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, et al: The etiology of obesity: Relative

- contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med* 1998;105(2): 145-50.
13. Heitmann BL, Kaprio J, Harris JR, et al : Are genetic determinants of weight gain modified by leisure-time physical activity? A prospective study of Finnish twins. *Am J Clin Nutr* 1997;66:672-8.
 14. Auwerx J : PPAR the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999;42:1033-49.
 15. Tontonoz P, Hu E, BM Spiegelman : Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994;79:1147-56.
 16. Yen C-J, beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, et al : Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor (hPPAR-) gene in diabetic Caucasians : identification of a Pro 12 Ala PPAR 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:270-4.
 17. Barroso I, Gurnell M, Crowley vef, et al : Dominant negative mutations in human PPAR associated with severe insulin resistance ,diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999;402:880-3.
 18. Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, et al : Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *New Engl J Med* 1998;336:953-9.
 19. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al : A Pro12Ala substitution in PPAR 2 associated with decreased receptor activity, low body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998;20:284-7.
 20. Manchini FP, Vacarro O, Sabatino L, Tufano A, Rivelles AA, Riccardi G, Colantuoni V :: Pro12Ala Substitution in the peroxisome

- prolifer-activated receptor is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1466-8.
21. Ringel J, Engeli S, Distler A, et al: Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferator activated receptor and diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254:450-3.
 22. Lei HH, Chen MH, Yang WS, et al: Peroxisome proliferator activated receptor 2 Pro12Ala gene variant is strongly associated with larger body mass in the Taiwanese. *Metabolism* 2000; 49:1267-70.
 23. Beamer B, Yen CJ, Anderson RE, et al : Association of the Pro12Ala Variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- 2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 1998;47:1806-8.
 24. Selma F.Witchel, Carlie White,Michael E.Siegel,and Christopher E.Aston : Inconsistent effects of the proline¹² alanine variant of the peroxisome proliferator-activated receptor – 2 gene on body mass index in children and adolescent girls. *Fertility and sterility* 2001;76:741-7.
 25. Lee CD,Blair SN,Jackson AS : Cardiorespiratory fitness,body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999;69:373-80.
 26. Weinsier RL, Nelson KM, Hensrud DD, et al : Metabolic predictors of obesity: contribution of resting energy expenditure, thermic effect of food, and fuel utilization to four-year weight gain of postobese and never-obese women. *J Clin Invest* 1995; 95:980-5
 27. Aathanur R, Srinivasan, Wihang Bao,Wendy A,et al : Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factor: The Bogalusa heart study . *Metabolism*. 1996;45:235-240

28. 趙蓓敏,黃青真 : 15-deoxy-^{12,14}-PGJ₂ 對 3T1-L1前脂肪細胞分化之影響。中國醫藥科學雜誌 2001;2(2):117-24.
29. Calle EE,Thun MJ,Petrelli JM,et al : Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 1999;341:1097-105.
30. Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS : Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance in genetic obesity. Endocrinology 1998;139:4832-8.
31. Heymsfield SB, Greensberg AS, Fujioko K, et al : Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. A randomized, controlled, dose-escalation trial. JAMA 1999;282:1568-75.
32. 梁文薺 : 談肥說胖-介紹肥胖症。健康世界 2001;4:35-41
33. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA : Guideline for healthy weight. N Engl J Med 1999;341:427-34.
34. Spiegelman D, Israel RG, Bouchard C, et al : Absolute fat mas, percent body fat, and body fat distribution: which is the real determinant of blood pressure and serum glucose? Am J Clin Nutr 1992;55:1033-44.
35. Manson JE,Willett WC,Stampfer MJ,et al : Body weight and mortality among women. N Engl J med 1995;333:677-85.
36. Waaler HT :Height,weight and mortality : the Norwegian experience. Acta Med Scand 1984; 679:1-56.
37. Hoffman MDAF,Kromhout D,de Lezenne Coulander C : The impact of body mass index of 78,612 18-year old Dutch men on 32-year mortality from all causes. J Clin Epidemiol 1988;41:749-56.
38. Troisi RJ,Heinold JW,Vokonas PS, et al : Cigarette smoking,dietary intake,and physical activity:effects on body fat distribution—the Normative

- aging Study. Am J Clin Nutr 1991;53:1104-11.
39. Taubes G : As obesity rates rise, experts struggle to explain why? Science 1998;280:1367.
 40. Ali H Mokdad. Mary K.Serdula. William H Dietz et al : The Spread of the obesity epidemic in the United States,1991-1998. JAMA 1999;27: 1519 -22 .
 41. Lee IM, Paffenbarger RS,Jr : Change in body weight and longevity. JAMA 1992;268:2045-9.
 42. Stevens J,Cai J,Pamuk ER,et al; The effect of age on the association between body-mass index and mortality.N Engl J Med 1998;338:1-7.
 43. Lew EA,Garfinkel L : Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. J chron Dis 1979;32:563-76.
 44. Douketis JD,Feightner JE,Attia j,et al : Periodic Health examination,1999 update:1.Detection,prevention and treatment of obesity.Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 1999;160:513-25.
 45. Wicklgren I. Obesity : How big a problem? Science 1998;280:1364.
 46. Williamson DF : National Institutes of Health Technology Assessment Conference: descriptive epidemiology of body weight and weight change in U.S. adults. Ann Intern Med 1993; 119:646-9.
 47. Flegal kM,Carrol MD,Kuczmaraki RJ,et al : Overweight and obesity in the united States:Prevalence and trends,1960-1994. Int J Obes & Related Metabolic Disorders 1998;22:39-47.
 48. Taubes G : Weight increase Worldwide ? Science 1998;280:1368.
 49. 簡怡雯 : 飲食方法對體重控制成效之影響。國家衛生研究院論壇 2001;8(2):3

50. 高美丁 , 曾明淑 , 葉文婷等 : 台灣地區居民體位及肥胖狀況。國民營養健康狀況變遷調查 1993-1996,行政院衛生署;1998:143-71。
51. Bender R,Jockel KH,Trautner c,et al:Effect of age on excess mortality in obesity.JAMA 1999;281:1498-504.
52. Hall JE : Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. Am J Hypertens 1997;10:49-55.
53. Van Itallie T : Health implications of overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985;103:983-8.
54. Wicklgren I: Do "apple" fare worse than "pears " ? Science 1998;280:1365.
55. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP : Obesity, lipids, and glucose intolerance. The Framingham study. Am J Clin Nutr 1979;32:1238-45.
56. Gibson T, Grahame R : Gout and hyperlipidaemia. Ann Rheum Dis 1974;33:298-303.
57. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, et al: Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA 1999;284:1530-8.
58. Shaffer EA,Small dm : Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease:the effect of cholecystectomy and obesity. Jclin Invest 1977;59:828-40.
59. Kunihiro Tomonaga. John H. Kurata et al : Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. Digestive Diseases and Sciences 1995;40:2002-9.
60. Chou P, Soong LN, Lin HY : Community-based epidemiology study on hyperuricemia in Pu-Li, Taiwan. J Formos Med Assoc 1993;92:597-602.
61. Crawford JD,Osler DC : Body composition at menarche.The frisch-Revelle

- hypothesis revisited. *Pediatrics* 1975;56:449-58.
62. Weisburger JH; Dietary fat and risk of chronic disease : mechanistic insights from experimental studies. *J Am Diet Assoc* 1997;97:16-32.
 63. Jean M. Silcestri .Debra E. Weese-Mayer et al : Polysomnography in obese children with a history of sleep-associated breathing disorders. *Pediatric Pulmonology* 1993;16:124-9.
 64. Bouchard C,Tremblay A,Despres JP : The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322:1477.
 65. Reed DR,Ding Y,Xu W : Extreme obesity may be linked to markers flanking the human OB gene. *Diabetes* 1996;45:691.
 66. MS Westerterp-P. NeG Wijckmans-DuiJsens. WPG V, et al : Energy intake and body weight effects of six months reduced or full fat diets,as afunction of dietary restraint. *International journal of obesity* 1998;22;14-22.
 67. Hunter GR,KeKes-Szabo T,Snyder S,etal : Fat distribution,physical activity, and cardiovascular risk factors.*Med Sci sports Exerc* 1997;29:362-9.
 68. Robert H,Du Rant,Tom Baranowski,Maribeth Johnson,et al : The Relationship among television watching, physical activity and body composition of young children. *Prediatrics* 1994;4;449-54.
 69. 張天鈞：肥胖。當代醫學 1999;9:710-3
 70. 盧立卿,賴宜君：高密度脂蛋白之影響因素-飲食體能及荷爾蒙（下篇：體能及荷爾蒙）。中華民國營養學會雜誌 1999;11:298-307
 71. 楊偉勛：人類肥胖症與基因。台灣醫學 2002 ;6-1:41-5
 72. Price RA, Gottesman II : Body fat in identical twins ereared apart: roles for genes and environment. *Behav Genet* 1991;21:1-7.
 73. Carmelli D, Cardon LR, Fabitz R: Clustering of hypertension, diabetes, and

- obesity in adult male twins: same genes or same environments? *Am J Hum Genet* 1994;55:566-73.
74. Savardad R, Bouchard C, Leblanc C, et al : Familial resemblance in fatness indicators. *Ann Hum Biol* 1983;10:111-8.
 75. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X : Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263
 76. Sorensen TI, Holst C, Stunkard AJ, et al: Correlation of body mass index of adult adoptees and their biological and adoptive relatives. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:227-36.
 77. 郭清輝 : 瘦體素(leptin)與體重。 *臨床醫學* 2000;45:321-3.
 78. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al : Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-84.
 79. Considine RV, Caro JF : Leptin and the regulation of body weight. *Int J Biochem cell Biol* 1997;29(11):1255-72.
 80. 何康潔 : 人體單基因肥胖症候群。 *當代醫學* 1999;27:767-71.
 81. Vaisse C, Clement K, Durand E, et al : Melanocortin-4-receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; 106:253-62.
 82. Farooqui IS, Yeo GS, Keogh JM, et al : Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 2000;160:271-9.
 83. Jackson RS, Creemers JWM, Ohagi S, et al : Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997;16:303-6.

84. O' Rahilly S, Helen gray, et al : Impaired processing of prohormone associated with abnormalities in glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med* 1995;333:1386-90.
85. Fajas L, Fruchart JC, Auwerx J : Transcriptional control of adipogenesis. *Current Opinion in Cell Biology* 1998;10:165-173.
86. Ormond A, MacDougald , Daniel Lane : Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annu.Rev. Biochem.* 1995;64:345-73.
87. Spiegelman BM & Flier Js : Adipogenesis and obesity:rounding out the big picture.*Cell* 1996; 87:377-89
88. J.Christopher Corton.Steven P.Anderson.Anja Stauber : Central role of peroxisome proliferator-activated receptors in the actions of peroxisome proliferators. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2000;40:491-518.
89. Issemann I, Green S : Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990;347:645-50.
90. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, and Evans RM : 15-deoxy-^{12,14}-Prostaglandin J₂ is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ . *Cell* 1995;83:803-12.
91. Elbrecht A, Chen Y, Cullinan CA et al : Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors gamma 1 and gamma 2. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 224;431-7.
92. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heyman R, Briggs M, Deeb S, et al : PPAR α - and PPAR γ - activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 1996;15:5336-48.

93. 林仁德 : PPARs:from basic science to clinical application .中華民國內分泌暨糖尿病學會會訊 2001;7:19-22.
94. Regina P,Brun. Peter, Tontonz,Barry M, et al : Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms.Genes & Development. JAMA 1996;10:974-84.
95. Beamer BA,Negri C,Yen CJ,Gavrilova O,et al:Chromosomal localization and partial genomic structure of the human peroxisome proliferator activated receptor-gamma (hPPAR-gamma)gene. Biochem Biophys Res Commun 1997; 233:756-9.
96. Wu Z,Xie Y,bucher NL,Farmer SR : Conditional ectopic expression of C/EBP beta in NIH-3T3 cells induces ectopic expression of C/E beta in NIH-3T3 cells induces PPAR gamma and stimulates adipogenesis. Genes Dev 1995;9:2350-63.
97. Li W-D, Lee JH,Price RA: The peroxisome proliferator activated receptor 2 Pro 12 Ala mutation is associated with early onset extreme obesity and reduced fasting glucose. Mol Genet Metab 2000;70:159-61.
98. Kliewer S,Lenhard JM,Willson Tm,Patel I,Morris DC,Lehmann JM : A Prostaglandin J₂ metabolite binds peroxisome proliferator activated receptor and promotes adipocyte differentiation. Cell 1995;83:813-9.
99. Ibrahimi A,Teboul L,Gaillard D,Amri EZ,Ailhaud G,Young P,Gawthorne MA,Grimaldi PA : Evidence for a common mechanism of action for fatty acids and thiazolidinedione antidiabetic agents on gene expression in preadipose cells. Mol pharmacol.1994;46:1070-4.
100. Hu E Kim JB,Sarraf P,Spiegelman BM : Inhibition of adipogenesis through MAP kinase-mediated phosphorylation of PPAR . Science

- 1996;274:2100-3.
101. Jeffy A, Brockman, Rajnish A, et al : Activation of PPAR α leads to inhibition of anchorage-Independent growth of human colorectal cancer cells. *Gastroenterology*. 1998;115:1049-55.
 102. Chamla A, Schwarz EJ, Dimaculangan DD, Lazar MA : Peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR) α :adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology* 1994;135:798-800.
 103. Kubota N, Terauchi Y, Miki Hiroshi, et al : PPAR α mediated high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 1999;4:597-9.
 104. Barak Y, Nelson MC, Ong eS, Jones YZ, Chien KR, Koder A, Evans RM : PPAR α is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Molecular cell* 1999;4:585-95.
 105. Werman A, Hollenberg A, Solanes G, Bjorbaek C, Vidal-puig aj, Flier JS : Ligand-independent activation domain in the N-terminus of peroxisome proliferator activated receptor:differential activity of PPAR α -1 and -2 isoforms and influence of insulin. *J Biol Chem* 1997;272:20230-5.
 106. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Linan m et al : Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. *J clin Invest* 1997;99:2416-22.
 107. Fajas L, Fruchart J-C & Auwerx J : PPAR γ mRNA: a distinct subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Letters* 1998; 438: 55-60.
 108. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren cM, Vohl M-C, Nemesh J, et al : The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is

- associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genet* 2000;26:76-80.
109. Michael M Swarbrick, Caroline M L Chapman, Brendan M McQuillan, Joseph Hung, Peter L Thompson and John P Beilby : A Pro 12 Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor – 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *European Journal of Endocrinology* 2001;144:277-82.
110. Ek, J, Urhammer SA, Sorensen TIA, et al : Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor- 2 (PPAR 2): divergent modulating effects on mass index in obese and lean Caucasian men. *Diabetologia* 1999;42:892-5.
111. Hara K, Okada T, Tobe K, Yasuda k, Mori Y, Kadowaki H, et al : The Pro 12 Ala polymorphism in PPAR 2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. *Endocrinology* 2000;271:212-6.
112. Hegele RA, Cao H, Harris SB, Zinman B, Hanley AJG, Anderson CM : Peroxisome proliferator-activated receptor – 2 P12A and type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2014-9.
113. Jonathan Terrett, John Chamberlain, Sohaila Rastan, Richard Marshall, Ralph McGinnis, Nigel Spurr, Eamonn O'Brien, Catherine Evans and Andrew Rut : The Pro –115 Gln mutation in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) 2 is extremely rare in a large cohort of U.S. Caucasians. *Clinical Science* 2000;99:89-90.
114. National Cholesterol Education Program Committee. Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) expert

- panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). JAMA. 1993; 269 (23):3015-23.
115. Darmawan J, Valkenburg HA, Wigley RD et al : The epidemiology of gout and hyperuricemia in rural population of Java. The Journal of Rheumatology. 1992; 19(10):1595-9.
116. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The fifth report of the joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). Arch Inter Med. 1993;153:154-82.
117. World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. Technical report series 646. WHO Geneva,1985.
118. Rissanen Am,Heliovaara m,Knekt P,et al : Determinants of weight gain and overweight in adult Finns.Eur J Clin Nutr 1991;45:41-430.
119. 劉碧華 謝淑芬 章順仁 葛應欽 : 五峰鄉原住民吸煙、喝酒及嚼食檳榔之盛行率及相關因素研究。中華醫誌 2000;19(2):130-7.
120. Hodgson M,van teil DH,Goodman-Klein B : Obesity and hepatotoxins as risk factors for fatty liver disease. Br J Ind Med.1991;48:690-5.

表一、研究對象與 89 年底信義鄉居民及 89 年成人健檢之人口學特徵比較

	89 年底信義鄉居民 n=17,673 (%)	89 年成人健檢 n=2,565 (%)	本研究對象 n=771 (%)	² -檢定 p 值 ^a	² -檢定 p 值 ^b
性別				<0.0001	<0.001
男	9709(54.9)	1226(47.8)	314(40.7)		
女	7964(45.1)	1339(52.2)	457(59.3)		
年齡(歲) ^c				<0.0001	<0.0001
40-50	2435(42.2)	863(33.7)	141(21.8)		
50-59	1218(21.1)	586(22.9)	154(23.8)		
60-69	1094(19.0)	629(24.5)	160(24.7)		
70	1023(17.7)	487(19.0)	193(29.8)		
種族				0.27	0.13
原住民	9270(52.5)	1318(51.4)	420(54.5)		
非原住民	8403(47.6)	1247(48.6)	351(45.5)		
教育程度 ^d				<0.0001	0.19
不識字/小學	5352(40.2)	2168(84.5)	670(87.1)		
國中/高中/專科	7758(58.2)	384(15.0)	95(12.4)		
大學(含以上)	220(1.7)	13(0.5)	4(0.5)		

a：本研究對象與 89 年底信義鄉居民的比較

b：本研究對象與 89 年成人健檢的比較

c：89 年底信義鄉居民年齡在 40 歲以下者佔總人數 67.3%，用截切分布(truncated distribution)分析，僅比較>40 歲以上的年齡結構

d：某些變項人數不足者，為漏失值

表二 研究對象之基本特徵

	男性		² -檢定 p 值	女性		² -檢定 p 值
	原住民 n(%)	非原住民 n(%)		原住民 n(%)	非原住民 n(%)	
人數	157(50.0)	157(50.0)		263(57.5)	194(42.5)	
年齡(歲)			<0.001			<0.001
<50	45(34.3)	18(14.5)		59(25.9)	19(11.5)	
50-59	36(27.5)	21(16.9)		53(23.2)	44(26.7)	
60-69	17(13.0)	42(33.9)		43(18.9)	58(35.1)	
70	33(25.2)	43(34.7)		73(32.0)	44(26.7)	
BMI			<0.001			<0.01
<18.5	1(0.6)	6(3.8)		4(1.5)	3(1.5)	
18.5 ~ <24	34(21.7)	66(42.0)		65(24.7)	60(30.9)	
24 ~ <27	46(29.3)	34(21.7)		69(26.2)	50(25.9)	
27 ~ <30	43(27.4)	42(26.8)		63(24.0)	61(31.4)	
30	33(21.0)	9(5.7)		62(23.6)	20(10.3)	
婚姻狀況			0.74			<0.001
單身	22(14.0)	20(12.7)		79(30.0)	32(16.5)	
有偶	135(86.0)	137(87.3)		184(70.0)	162(83.5)	
職業狀況(%)			0.17			<0.001
無業	7(4.5)	13(8.3)		10(3.8)	19(9.8)	
農漁林牧	131(83.4)	118(75.2)		195(74.4)	104(54.2)	
其他職業	19(12.1)	26(16.5)		57(21.8)	69(36.0)	
喝茶習慣			<0.001			<0.001
無	138(87.9)	88(56.1)		240(91.3)	133(68.9)	
有	19(12.1)	69(43.9)		23(8.7)	60(31.1)	
抽菸習慣			<0.001			0.87
無	110(70.1)	76(48.4)		251(95.4)	185(95.3)	
偶而吸	12(7.6)	5(3.2)		4(1.5)	4(2.1)	
天天吸	35(22.3)	76(48.4)		8(3.1)	5(2.6)	
嚼檳榔習慣			<0.001			<0.001
無	68(43.3)	129(82.2)		192(73.0)	188(96.9)	
偶而嚼	57(36.3)	15(9.5)		61(23.2)	4(2.1)	
天天嚼	32(20.4)	13(8.3)		10(3.8)	2(1.0)	
喝酒習慣			<0.001			<0.001
無	63(40.1)	107(68.1)		165(62.7)	184(94.8)	
偶而喝	84(53.5)	40(25.5)		91(34.6)	7(3.6)	
天天	10(6.4)	10(6.4)		7(2.7)	3(1.6)	

某些變項人數不足者，為漏失值

表三 研究對象之疾病特徵

	男性		² 檢定 p 值	女性		² 檢定 p 值
	原住民(%)	非原住民(%)		原住民(%)	非原住民(%)	
人數	157(50.0)	157(50.0)		263(57.5)	194(42.5)	
高血脂症			<0.05			<0.05
無	96(61.2)	117(74.5)		167(63.5)	142(73.2)	
有	61(38.8)	40(25.5)		96(36.5)	52(26.8)	
高膽固醇血症			<0.01			<0.001
無	107(68.2)	130(82.8)		184(70.0)	163(84.0)	
有	50(31.8)	27(17.2)		79(30.0)	31(16.0)	
高三酸甘油酯			0.75			0.15
無	133(84.7)	135(86.0)		232(88.2)	162(83.5)	
有	24(15.3)	22(14.0)		31(11.8)	32(16.5)	
糖尿病			0.45			0.68
無	150(95.5)	147(13.6)		235(89.3)	171(88.2)	
有	7(4.5)	10(6.4)		28(10.7)	23(11.8)	
高血壓			0.09			<0.05
無	111(70.7)	124(79.0)		151(57.4)	134(69.1)	
有	46(29.3)	33(21.0)		112(42.6)	60(30.9)	
心血管疾病			0.25			<0.05
無	139(88.5)	145(92.4)		229(87.1)	181(93.3)	
有	18(11.5)	12(7.6)		34(12.9)	13(6.7)	
高尿酸血症			<0.001			<0.001
無	30(19.1)	89(56.7)		72(27.4)	120(61.9)	
有	127(80.9)	68(43.3)		191(72.6)	74(38.1)	
痛風			<0.001			0.10
無	118(75.2)	145(92.4)		237(90.1)	183(94.3)	
有	39(24.8)	12(7.6)		26(9.9)	11(5.7)	
肝功能異常			<0.05			<0.05
無	90(57.3)	108(68.8)		195(74.2)	163(84.0)	
有	67(42.7)	49(31.2)		68(25.8)	31(16.0)	

表四、研究對象之生理、生化值之比較

變 項	男性		t-檢定 p 值	女性		t-檢定 p 值
	原住民	非原住民		原住民	非原住民	
	平均值(±SD)	平均值(±SD)		平均值(±SD)	平均值(±SD)	
BMI ^a	26.8±3.7	24.7±3.6	<0.001	26.8±4.4	25.7±3.8	<0.01
膽固醇 ^b	186.8±50.6	194.4±38.9	0.13	193.1±40.5	198.1±39.0	0.18
三酸甘油酯 ^b	218.3±279.7	142.5±85.2	<0.05	186.3±157.3	141.6±89.7	<0.001
飯前血糖 ^b	105.3±49.5	97.3±38.0	0.11	109.9±57.2	103.8±46.0	0.20
尿酸 ^b	8.7±2.1	7.0±1.7	<0.001	7.1±1.8	5.9±1.8	<0.001
收縮壓 ^c	136.6±21.9	131.9±21.5	0.06	139.0±23.3	132.9±23.8	<0.01
舒張壓 ^c	81.8±12.8	79.6±13.5	0.14	81.3±13.3	79.4±12.5	0.13
GOT ^d	41.4±53.4	31.6±15.1	<0.05	32.5±22.9	28.8±12.4	<0.05
GPT ^d	43.1±36.8	34.8±23.7	<0.05	34.3±34.2	28.6±17.2	<0.05

^a: kg/m² ^b: mg/dl ^c: mmHg ^d: IU/L

表五、肥胖症患者與非肥胖症患者之生理、生化值比較

變 項	肥胖症		t-檢定 p 值
	有	無	
	平均值(±SD)	平均值(±SD)	
BMI ^a	29.8±2.5	23.3±2.4	<0.001
膽固醇 ^b	194.0±40.0	192.8±43.4	0.69
三酸甘油酯 ^b	193.3±147.5	156.9±182.8	<0.01
飯前血糖 ^b	107.1±50.0	103.2±49.2	0.27
尿酸 ^b	7.4±2.0	6.8±2.1	<0.001
收縮壓 ^c	138.7±22.7	133.1±22.9	<0.001
舒張壓 ^c	83.0±13.0	78.7±12.8	<0.001
GOT ^d	31.8±18.2	34.3±35.5	0.19
GPT ^d	36.8±34.2	33.2±25.8	0.11

^a: kg/m² ^b: mg/dl ^c: mmHg ^d: IU/L

表六、PPAR γ 2-P12 基因型與對偶基因頻率分佈

族群	組別(n)	基因型頻率		檢定 p 值	對偶基因頻率		檢定 p 值	適合度檢 定 p 值
		P12P n(%)	P12A n(%)		Pro	Ala		
研究對象	全體	720(93.4)	51(6.6)	0.14	0.936	0.064	0.94	0.82
	非肥胖(438)	404(92.2)	34(7.8)		0.925	0.075		
	肥胖(333)	316(94.9)	17(5.1)		0.950	0.050		
原住民	全體	386(91.9)	34(8.1)	0.42	0.922	0.078	0.96	0.82
	非肥胖(219)	199(90.9)	20(9.1)		0.912	0.088		
	肥胖(201)	187(93.0)	14(7.0)		0.932	0.068		
非原住民	全體	334(95.2)	17(4.8)	0.08	0.953	0.047	0.89	0.92
	非肥胖(219)	205(93.6)	14(6.4)		0.938	0.062		
	肥胖(132)	129(97.7)	3(2.3)		0.978	0.022		

表七、 肥胖症與相關因子之單變項與多變項邏輯斯回歸分析

變項	類別	肥胖症		O.R ^a	95%C.I.	O.R ^b	95%C.I.
		無(%)	有(%)				
性別	男	187(59.5)	127(40.5)				
	女	251(54.9)	206(45.1)	1.21	(0.90,1.62)	0.97	(0.68,1.39)
年齡(歲)	<50	62(44.0)	79(56.0)				
	50-59	70(45.5)	84(54.5)	1.22	(0.82,1.82)	1.19	(0.78,1.80)
	60-69	99(61.9)	61(38.1)	0.63 [*]	(0.42,0.93)	0.63 [*]	(0.41,0.97)
	>70	136(70.5)	57(29.5)	0.43 ^{***}	(0.29,0.63)	0.37 ^{***}	(0.24,0.57)
	種族	非原住民	219(62.4)	132(37.6)			
	原住民	219(52.1)	201(47.9)	1.52 ^{**}	(1.14,2.03)	1.04	(0.72,1.48)
P12 基因型	P12P 型	404(56.1)	316(43.9)				
	P12A 型	34(66.7)	17(33.3)	0.64	(0.35,1.17)	0.62	(0.33,1.16)
職業狀況	無業	31(63.3)	18(36.7)				
	農漁林牧	301(54.9)	247(45.1)	1.56	(0.85,2.81)	1.30	(0.68,2.50)
	其他職業	103(60.2)	68(39.8)	1.25	(0.65,2.38)	1.05	(0.52,2.09)
抽菸習慣	無	340(54.7)	282(45.3)				
	偶而喝	13(52.0)	12(48.0)	1.11	(0.50,2.48)	0.73	(0.31,1.74)
喝酒習慣	天天吸	85(68.6)	39(31.4)	0.55 ^{**}	(0.37,0.83)	0.53 [*]	(0.33,0.87)
	無	305(58.8)	214(41.2)				
	偶而喝	115(51.8)	107(48.2)	1.33	(0.97,1.87)	1.09	(0.74,1.60)
高血脂症	天天	18(60.0)	12(40.0)	0.95	(0.45,2.01)	0.93	(0.41,2.14)
	無	312(59.8)	210(40.2)				
糖尿病	有	126(50.6)	123(49.4)	1.45 [*]	(1.07,1.97)	1.28	(0.92,1.77)
	無	388(58.4)	276(41.6)				
高血壓	有	50(46.7)	57(53.3)	1.60 [*]	(1.06,2.42)	1.56 [*]	(1.00,2.44)
	無	311(59.8)	209(40.2)				
心血管疾病	有	127(50.6)	124(49.4)	1.45 [*]	(1.07,1.97)	1.47 [*]	(1.04,2.07)
	無	398(57.4)	296(42.6)				
高尿酸血症	有	40(51.9)	37(48.1)	1.24	(0.78,1.99)	1.28	(0.77,2.16)
	無	201(64.6)	110(35.4)				
肝功能異常	有	237(51.5)	223(48.5)	1.72 ^{**}	(1.28,2.31)	1.58 [*]	(1.13,2.22)
	無	319(57.4)	237(42.6)				
	有	119(55.3)	96(44.7)	1.09	(0.79,1.49)	0.88	(0.61,1.23)

a：經單變項邏輯斯回歸分析之OR 值

b：經多變項邏輯斯回歸分析之OR 值

***表p 值<0.001， **表0.001<p 值<0.01， *表0.01<p 值<0.05， CI 表，信賴區間，

表八、瘦子組及肥胖組與相關因子之單變項與多變項邏輯斯回歸分析

變項	類別	BMI		O.R ^a	95%C.I.	O.R ^b	95%C.I.
		瘦子 (<24)(%)	肥胖 (≥27)(%)				
性別	男	107(45.7)	127(54.3)				
	女	132(39.0)	206(61.0)	1.32	(0.94,1.84)	0.97	(0.62,1.53)
年齡(歲)	<50	27(25.5)	79(74.5)				
	50-59	29(25.7)	84(74.3)	1.42	(0.84,2.37)	1.39	(0.80,2.43)
	60-69	58(48.7)	61(51.3)	0.51 ^{**}	(0.32,0.82)	0.56 [*]	(0.33,0.94)
	>70	88(60.7)	57(39.3)	0.32 ^{***}	(0.20,0.50)	0.25 ^{***}	(0.15,0.42)
種族	非原住民	135(50.6)	132(49.4)				
	原住民	104(34.1)	201(65.9)	1.98 ^{***}	(1.41,2.77)	1.17	(0.75,1.81)
P12 基因型	P12P 型	220(41.0)	316(59.0)				
	P12A 型	19(52.8)	17(47.2)	0.62	(0.32,1.23)	0.52	(0.24,1.12)
職業狀況	無業	21(53.9)	18(46.1)				
	農漁林牧	156(38.7)	247(61.3)	1.94 [*]	(1.01,3.72)	1.33	(0.63,2.83)
	其他職業	61(47.3)	68(52.7)	1.36	(0.67,2.78)	0.85	(0.38,1.90)
抽菸習慣	無	179(38.8)	282(61.2)				
	偶而喝	6(33.3)	12(66.7)	1.27	(0.47,3.44)	0.77	(0.25,2.39)
喝酒習慣	天天吸	54(58.1)	39(41.9)	0.46 ^{**}	(0.29,0.72)	0.42 ^{**}	(0.24,0.76)
	無	173(44.7)	214(55.3)				
	偶而喝	54(33.5)	107(66.5)	1.60 [*]	(1.09,2.35)	1.14	(0.70,1.85)
高血脂症	天天	12(50.0)	12(50.0)	0.81	(0.35,1.84)	0.69	(0.26,1.87)
	無	188(47.2)	210(52.8)				
糖尿病	有	51(29.3)	123(70.7)	2.16 ^{***}	(1.47,3.16)	1.77 ^{**}	(1.17,2.70)
	無	216(43.9)	276(56.1)				
高血壓	有	23(28.7)	57(71.3)	1.94 [*]	(1.16,3.25)	1.97 [*]	(0.10,3.55)
	無	176(45.7)	209(54.3)				
心血管疾病	有	63(33.7)	124(66.3)	1.66 ^{**}	(1.15,2.38)	1.71 [*]	(1.11,2.63)
	無	223(43.0)	296(57.0)				
高尿酸血症	有	16(30.2)	37(69.8)	1.74	(0.95,3.21)	1.81	(0.89,3.68)
	無	124(53.0)	110(47.0)				
肝功能異常	有	115(34.0)	223(66.0)	2.19 ^{***}	(1.55,3.08)	1.85 ^{**}	(1.23,2.79)
	無	184(43.7)	237(56.3)				
	有	55(36.4)	96(63.6)	1.36	(0.92,1.99)	0.97	(0.62,1.50)

a: 經單變項邏輯斯回歸分析之OR值

b: 經多變項邏輯斯回歸分析之OR值

***表p值<0.001, **表0.001<p值<0.01, *表0.01<p值<0.05, CI表, 信賴區間,

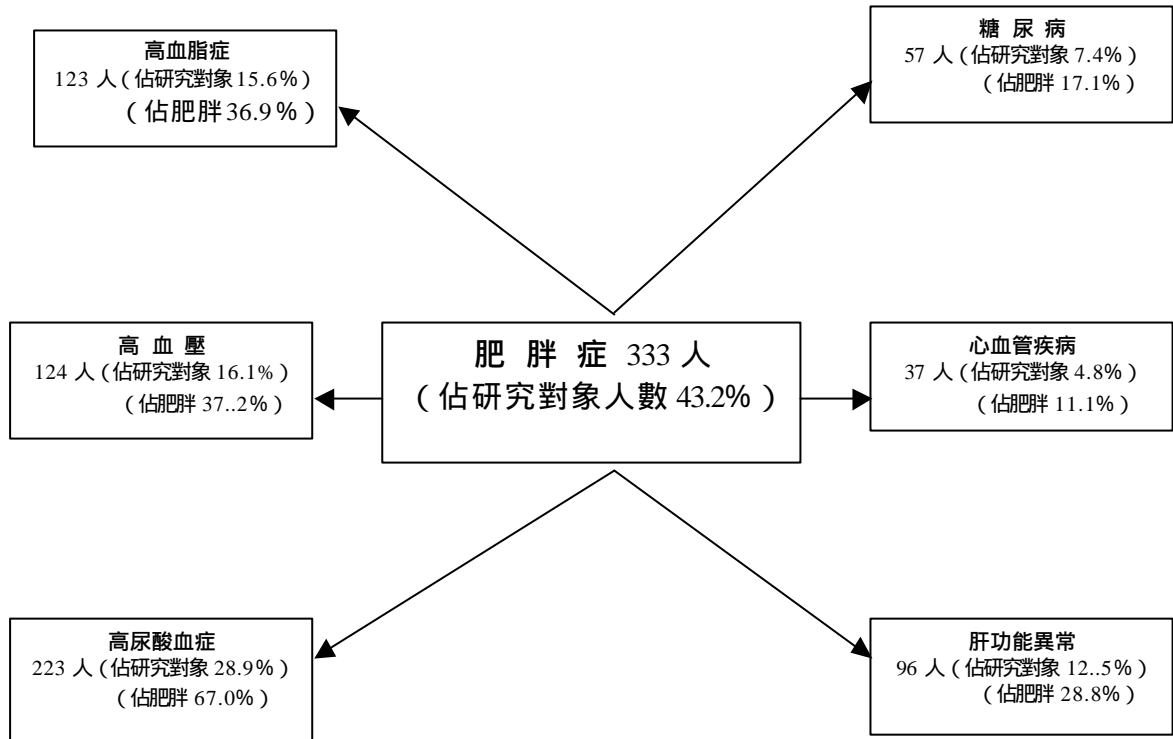
表九、PPAR γ 2 -P12 基因型與生理生化值及疾病之比較

變 項	P12 基因型		p 值
	P12P 型	P12A 型	
身體質量指數 ^a	26.1±4.1	25.5±3.9	0.29
膽固醇 ^b	193.5 ±42.6	191.8 ±35.6	0.78
三酸甘油酯 ^b	173.0 ±171.6	167.5 ±134.8	0.78
尿酸 ^b	7.1±2.1	7.3 ±2.0	0.49
高血壓 ^c (%)	239(33.2)	12(23.5)	0.15
心血管疾病 (%)	75(10.4)	2(4.0)	0.13
糖尿病 (%)	102(14.2)	5(9.8)	0.38

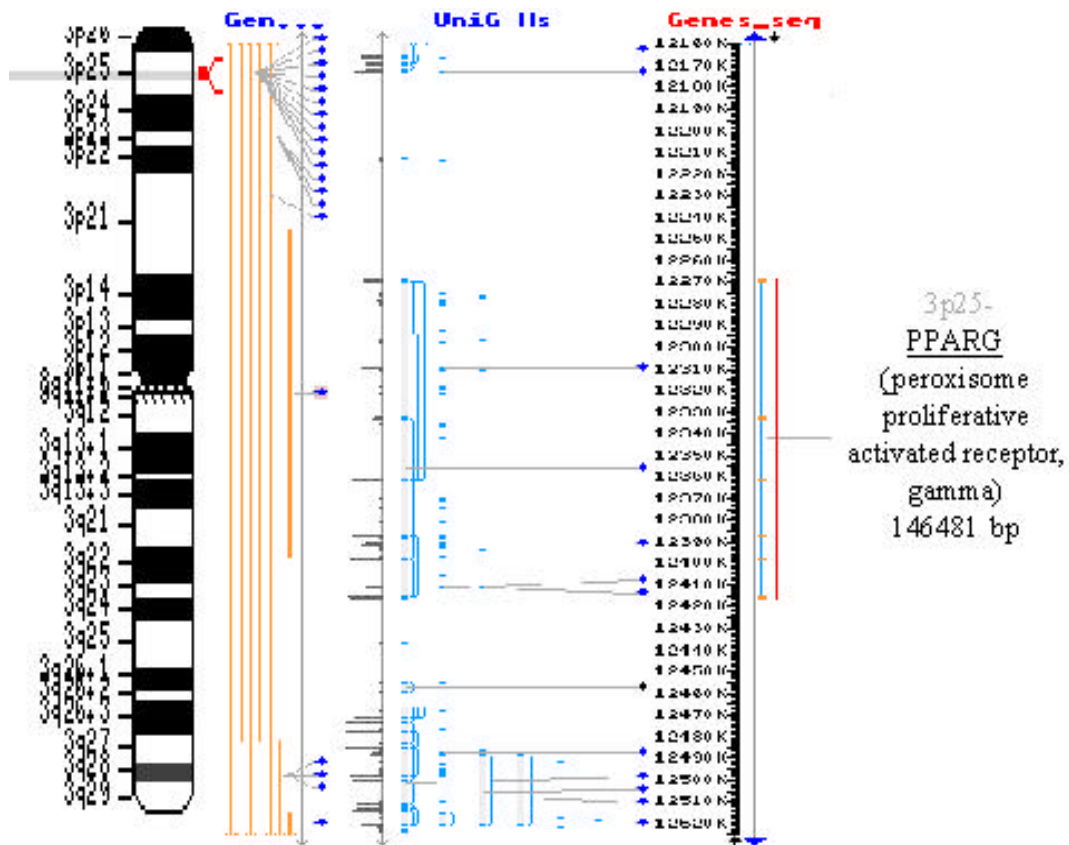
用 ²-檢定高血壓、心血管疾病、糖尿病

用 t-檢定身體質量指數 膽固醇 三酸甘油酯 尿酸

^a: kg/m² ^b: mg/dl ^c: mmHg



圖一肥胖症與其併發症之關連圖



附錄一 PPARG 基因位置圖

附錄二、PPAR α -P12 基因型哈溫平衡(Hardy-Weinberg equilibrium)定律之檢定

	基因型		總數
	Pro/Pro	Pro/Ala	
觀察值(O)	720	51	771
預期比例	0.9359	0.0641	1.0
預期值(E)	721.58	49.42	771
$\chi^2 = \sum (O-E)^2/E$	0.0035	0.0506	0.0541

d.f=phenotype number-allele number d.f=1, at 0.05 level, chi square 值=3.84
 觀察值為 0.0541<3.814, p=值 0.82, 符合 Hardy-Weinberg equilibrium

附錄三、原住民 PPAR α -P12 基因型哈溫平衡(Hardy-Weinberg equilibrium)定律之檢定

	基因型		總數
	Pro/Pro	Pro/Ala	
觀察值(O)	386	34	420
預期比例	0.9222	0.0778	1.0
預期值(E)	387.32	32.68	420
$\chi^2 = \sum (O-E)^2/E$	0.0012	0.0534	0.0546

d.f=phenotype number-allele number, d.f=1, at 0.05 level, chi square 值=3.84
 觀察值為 0.0546<3.814, p=0.82 值, 符合 Hardy-Weinberg equilibrium

附錄四、非原住民 PPAR α -P12 基因型哈溫平衡(Hardy-Weinberg equilibrium)定律之檢定

	基因型		總數
	Pro/Pro	Pro/Ala	
觀察值(O)	334	17	351
預期比例	0.9527	0.0473	1.0
預期值(E)	334.40	16.60	351
$\chi^2 = \sum (O-E)^2/E$	0.0005	0.0096	0.0101

d.f=phenotype number-allele number, d.f=1, at 0.05 level, chi square 值=3.84
 觀察值為 0.0101<3.814, p 值=0.92, 符合 Hardy-Weinberg equilibrium

附錄五、肥胖與相關因子之單變項與多變項邏輯斯迴歸分析

變項	類別	肥胖症		OR ¹	95%CI	aOR ²	95%CI
		無 (%)	有 (%)				
性別	男	876(71.5)	350(28.5)				
	女	841(62.8)	498(37.2)	1.48**	(1.26,1.75)	1.30*	(1.05,1.60)
年齡(歲)	<50	467(54.1)	396(45.9)				
	50-59	363(61.9)	223(38.1)	0.72**	(0.59,0.90)	0.80 ⁺	(0.63,1.01)
	60-69	477(75.8)	152(24.2)	0.38**	(0.30,0.47)	0.45**	(0.35,0.58)
	>70	410(84.2)	77(15.8)	0.22**	(0.17,0.29)	0.24**	(0.18,0.33)
種族	非原住民	1026(82.3)	221(17.7)				
	原住民	691(52.4)	627(47.6)	4.21**	(3.52,5.05)	3.03**	(2.42,3.79)
喝茶習慣	無	1348(65.6)	707(34.4)				
	有	369(72.4)	141(27.6)	0.73**	(0.59,0.91)	1.38*	(1.06,1.78)
吸菸習慣	無	1265(63.9)	715(36.1)				
	有	452(77.3)	133(22.7)	0.52**	(0.42,0.65)	0.55**	(0.42,0.73)
嚼檳榔習慣	無	1347(71.4)	541(28.7)				
	有	370(54.6)	307(45.4)	2.07**	(1.72,2.48)	1.26 ⁺	(0.97,1.63)
喝酒習慣	無	1166(71.3)	469(28.7)				
	有	551(59.3)	379(40.7)	1.71**	(1.44,2.03)	0.90	(0.71,1.15)
血糖	正常	1562(68.6)	716(31.4)				
	高	155(54.0)	132(46.0)	1.86**	(1.45,2.38)	1.41*	(1.06,1.88)
血壓	正常	1156(70.7)	478(29.3)				
	高	561(60.3)	370(39.7)	1.60**	(1.38,1.89)	1.65**	(1.35,2.00)
尿酸	正常	881(76.5)	271(23.5)				
	高	836(59.2)	577(40.8)	2.24**	(1.89,2.67)	1.57**	(1.29,1.91)
膽固醇	正常	1488(67.3)	723(32.7)				
	高	229(64.7)	125(35.3)	1.12	(0.89,1.42)	1.04	(0.69,1.56)
三酸甘油酯	正常	1410(72.0)	549(28.0)				
	高	307(50.7)	299(49.3)	2.50**	(2.07,3.02)	2.04**	(1.23,3.39)
血脂	正常	1262(71.5)	502(28.5)				
	高	455(56.8)	346(43.2)	1.91**	(1.61,2.28)	0.82	(0.47,1.42)

¹ 由單變項邏輯斯迴歸分析所得之未經調整的 OR 估計值及 Wald 氏 ²-檢定。

² 由多變項邏輯斯迴歸調整之 OR 估計值 (aOR) 及相應之 ²-檢定。

³ **表 p 值<0.01, *表 0.01<p 值<0.05, ⁺表 0.05<p 值<0.10; CI 表'信賴區間'。

附錄六、信鄉原住民與非原住民之基本特徵、生活習慣及慢性病

	男 性		² -檢定 p 值	女 性		² -檢定 p 值
	原住民 (%)	非原住民 (%)		原住民 (%)	非原住民 (%)	
人數	588(47.9)	638(52.1)		730(54.5)	609(45.5)	
年齡(歲)						
<50	277(47.1)	151(23.7)	<0.0001	288(39.5)	147(24.1)	<0.0001
50-59	115(19.6)	133(20.9)		171(23.4)	167(27.4)	
60-69	108(18.4)	200(31.3)		146(20.0)	175(28.7)	
>70	88(15.0)	154(24.1)		125(17.1)	120(19.8)	
BMI						
<18.5	5(0.9)	42(6.6)	<0.0001	7(1.0)	16(2.6)	<0.0001
18.5 ~ <24	163(27.7)	338(53.0)		154(21.1)	287(47.1)	
24 ~ <27	166(28.2)	162(25.4)		196(26.9)	181(29.7)	
27 ~ <30	140(23.8)	75(11.8)		184(25.2)	88(14.5)	
30 ~ <35	101(17.2)	20(3.1)		149(20.4)	32(5.3)	
35	13(2.2)	1(0.2)		40(5.5)	5(0.8)	
喝茶習慣						
無	536(91.2)	381(59.7)	<0.0001	685(93.8)	453(74.4)	<0.0001
有	52(8.8)	257(40.3)		45(6.2)	156(25.6)	
抽菸習慣						
無	399(67.9)	301(47.2)	<0.0001	691(94.7)	589(96.7)	<0.05
偶而抽	41(7.0)	86(13.5)		15(2.0)	13(2.1)	
有	148(25.1)	251(39.3)		24(3.3)	7(1.2)	
嚼檳榔習慣						
無	284(48.3)	491(77.0)	<0.0001	516(70.7)	597(98.1)	<0.0001
偶而嚼	172(29.3)	69(10.9)		165(22.6)	8(1.3)	
常常嚼	47(8.0)	12(1.9)		22(3.0)	2(0.3)	
天天嚼	85(14.4)	66(10.2)		27(3.7)	2(0.3)	
喝酒習慣						
無	228(38.8)	405(63.5)	<0.0001	427(58.5)	575(94.4)	<0.0001
偶而	250(42.5)	146(22.9)		270(37.0)	27(4.4)	
常常	58(9.9)	35(5.5)		18(2.5)	0(0.0)	
天天	52(8.8)	52(8.1)		15(2.0)	7(1.2)	
高尿酸血症						
無	175(29.8)	364(57.0)	<0.0001	238(32.6)	375(61.6)	<0.0001
有	413(70.2)	274(43.0)		492(67.4)	234(38.4)	
痛風						
無	394(67.0)	578(90.6)	<0.0001	649(88.9)	587(96.4)	<0.0001
有	194(33.0)	60(9.4)		81(11.1)	22(3.6)	
高血脂症						
無	355(60.4)	486(76.2)	<0.0001	471(64.5)	452(74.2)	<0.0001
有	233(39.6)	152(23.8)		259(35.5)	157(25.8)	
高血壓						
無	377(64.1)	480(75.2)	<0.0001	406(55.6)	443(72.7)	<0.0001
有	211(35.9)	158(24.8)		324(44.4)	166(27.3)	
糖尿病						
無	542(92.2)	600(94.0)	0.20	655(89.7)	557(91.5)	0.28
有	46(7.8)	38(6.0)		75(10.3)	52(8.5)	

附錄七、信義鄉成人健康檢查問卷調查表

：村編號 戶號： 鄰 號之 號
身分證 姓名： 性別：1 男 2 女
出生： (民國) 電話：

參加意願書

本人願意接受南投縣信義鄉衛生所之成人健康篩檢服務，並在不影響個人隱私權下，同意將篩檢服務所得資料與血液生理生化值做為衛生單位健康管理之用

簽名：

村別：(1.明德 2.東埔 3.同富 4.神木 5.望美 6.羅娜

7.豐丘 8.新鄉 9.愛國 10.自強 11.人和 12.地利 13.潭南 14.雙龍 15.愛國 16.自強 17.人和 18.地利 19.潭南 20.雙龍)

種族：1.閩南 2.客家 3.外省 4.布農 5.卑南 6.泰雅 7.排灣 8.阿美 9.雅美 10.賽夏 11.鄒(曹) 12.魯凱 13.其他 14.不知道

教育程度：0.不識字 1.小學 2.國、初中 3.高中、高職
4.專科 5.大學(含)以上 6.其他

婚姻：1.已婚 2.分居或離婚 3.鰥、寡居 4.未婚 5.其他

工作狀況：1.就學中 2.公務員 3.教員 4.農 5.商 6.漁 7.牧 8.軍 9.自由業 10.工 11.家管 12.已退休 13.無(失業) 14.其他

震災(水災)：房屋 0.還好 1.半倒 2.全倒

現住：0.自家 1.住(租)親友家 2.組合屋 3.工寮 4.貨櫃屋

結核病：0.沒有 1.有 精神病：0.沒有 1.有

尿毒症：0.沒有 1.有

現在有以下疾病嗎? : 0.沒有 1.中風 2.心臟病

高血壓 : 0.沒有 1.有 (半年來)

血壓治療 : 0.無病 1.沒治療 2.有不規則治療 3.有規則治療

糖尿病 : 0.沒有 1.有 (以上由地段問卷為主)

糖尿病治療 : 0.無病 1.沒治療 2.有不規則治療 3.有規則治療

膝或腳關節有痛過嗎? 0.沒有 1.有

醫師診斷痛風過嗎? 0.沒有 1.有

有痛風石嗎? 0.沒有 1.有 (請檢查)

停經否 : 0.還沒 1.已經停了 (女性) 停經年齡 : (歲)

停經原因 : 1.自然 2.手術 (半年來)

抽煙 : 0.不吸 1.應酬才吸 2.飯後才吸 3.每天吸 平均一天吸 根 ,
共_____年

喝酒 : 0.不喝 1.應酬才喝 2.飯後才喝 3.每天喝 平均一天喝 杯 , 共_____年

最喜歡喝的酒 : 1.啤酒 2.葡萄酒、玫瑰紅 3.紹興、花雕、紅露、烏梅 4.
米酒 5.大麴 6.高粱、茅台 7.五加皮、竹葉青 8.白蘭地、威士忌、藍姆 9.
維士比、保力達 10.其他_____ 11.多種(混酒)

檳榔 : 0.不吃 1.應酬才吃 2.飯後才吃 3.每天吃 平均一天吃 粒 , 共_____年

身高 : 公分 體重 : 公斤

收縮壓 : 1. / : 舒張壓 心電圖 : 1.

2. / 2.

3. / 3.

平均 /

?您有沒有喝茶的習慣?

0.沒有 1.以前有,目前沒有(請續答[]) 2.有(請續答[]) [?您幾歲開始喝茶?____ 歲

?共喝了多少年?_____ 年

?濃淡程度? 1.濃茶 2.普通 3.淡茶 4.不一定

?您喝茶的次數 (頻率)是?

1.天天喝 2.每週 1-2 天 3.每週 3-4 天
4.每週 5-6 天 5.每月 1-2 天]

您家引用水管的材質是屬於哪一種? 1.塑膠管 2.木竹材 3.鉛管

?這三個月內有無吃中藥? 0.沒有 1.有(請續答[])

[? 吃那一種? 1.生草 2.藥粉 3.藥丸 4.其他_____]

請問您是否從事過以下之行業或工作?

0.沒有 1.以前有,目前沒有(請續答[]) 2.有(請續答[])

[?1.油漆 (工作年_____年, 每天約_____小時)

?2.焊接業(包括拆船業)(工作年_____年, 每天約_____小時)

?3.鉛蓄電池工業 (工作年_____年, 每天約_____小時)

?4.鑄鉛銅及印刷業 (工作年_____年, 每天約_____小時)

?5.玻璃瓷器鉛工業 (工作年_____年, 每天約_____小時)

?6.汽車加油工 (工作年_____年, 每天約_____小時)

?7.紡織業或塑膠業 (工作年_____年, 每天約_____小時)}

您常喝自己釀造的酒嗎? 0.不是 1.是(請續答[])

[釀酒過程或儲藏時主要是用哪一種容器?

1.木質 2.瓶桶 3.塑膠桶 4.鉛桶 5.瓷器 6.混合_____]

您住在信義鄉前後加起來, 共幾年了? _____年

總的來說，您喜歡信義鄉嗎？ 0.不喜歡 1.普通 2.喜歡

追蹤 異常 建議進一步檢查 建議繼續追蹤 建議接受治療
立即 三個月後 六個月後

問卷人： 月 日

全民健康保險成人預防保健服務檢查單

(共二頁請參考健保局資料)