



國立臺灣大學醫學院護理學研究所

碩士論文

School of Nursing

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

家族遺傳性血脂異常病人心血管代謝風險之世代研究

A Cohort Study of Cardiometabolic Risks in Patients with
Familial Hyperlipidemia

林藝臻

Yi-Chen Lin

指導教授：張念慈 博士

Advisor: Nien-Tzu Chang, ph.D.

中華民國 106 年 6 月

June, 2017

國立臺灣大學碩士學位論文 口試委員會審定書

家族遺傳性血脂異常病人心血管代謝風險之世代研究

A Cohort Study of Cardiometabolic Risks in Patients with
Familial Hyperlipidemia

本論文係林藝臻君（R04426017）在國立臺灣大學護理學所完成之碩士學位論文，於民國 106 年 06 月 29 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

張念慈

（指導教授）

莊紹源

龔香品

張念慈（簽名）

莊紹源（簽名）

龔香品（簽名）

（簽名）

（簽名）

（簽名）

致謝

兩年紮實的碩士課程要在此告一段落，感謝參與研究的所有病人、主治醫師、指導教授及口試委員、家人、伴侶、同儕、朋友。陪伴我面對困難、帶領我度過難關，並使我一天天成長。



中文摘要

研究之重要性：家族遺傳性血脂異常的病人由於脂蛋白受體異常，會使總膽固醇及低密度脂蛋白異常升高。若未經治療及持續控制，將有相當高的機率於成年早期發生早發性心血管疾病，甚至死亡。臨床治療以藥物控制脂質濃度，但非藥物治療之相關因子及生活型態對於心血管代謝的風險仍急待探討。

研究目的：探討血脂異常病人生活型態、身體組成、血糖、血脂之間的關聯性，以深入瞭解生活習慣與心血管代謝風險的影響。

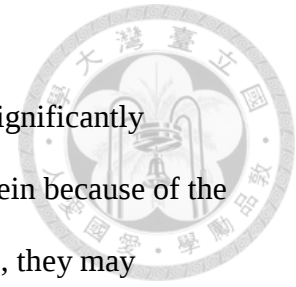
研究方法：本研究設計為回溯式世代追蹤研究，採用病歷回顧法合併問卷資料分析，針對 2012 年至 2016 年間，曾於北部高血脂門診就診並被診斷為家族遺傳性血脂異常之病人，蒐集其人口學資料、相關疾病確診時間、血液生化檢驗結果、身體組成測量值，以及過去生活型態調查，進行資料收集及登錄建檔，以描述性統計、邏輯斯迴歸及存活分析等方法進行分析。

研究結果：本研究共納入 336 位家族遺傳性血脂異常病人，包括 125 位男性及 211 位女性，平均年齡分別為 53.04 (± 12.95) 歲、61.47 (± 11.65) 歲。本研究共 81 位病人發生心血管疾病事件，佔 24.1%。心血管疾病風險之多變項迴歸分析結果，共五個變項有統計顯著的勝算比：年齡 (AOR: 1.05, 95% CI: 1.03-1.08)、男性 (AOR: 3.26, 95% CI: 1.71-6.13)、糖尿病 (AOR: 2.52, 95% CI: 1.32-4.80)、睡眠困難 (AOR: 2.17, 95% CI: 1.22-3.87) 等，劇有統計顯著性 ($p < 0.05$)；而運動習慣則是有統計顯著的保護效果 (AOR: 0.41, 95% CI: 0.23-0.74)。本研究亦發現合併肌少症的病人有較高的心血管疾病風險，調整後的勝算比為 2.23 (95% CI: 1.03-4.80)。本研究家族遺傳性血脂異常病人在確診後共 75 人被診斷第二型糖尿病，佔 22.3%。進一步針對第二型糖尿病之危險因子進行多變項迴歸分析，男性勝算比 2.85 (95% CI: 1.29-6.33)、高三酸甘油酯濃度 1.01 (95% CI: 1.00-1.01)、高密度脂蛋白濃度 0.97 (95% CI: 0.94-0.99)、高血壓 3.24 (95% CI: 1.61-6.56)、

習慣飲酒 0.06 (95% CI : 0.01-0.37)。以高密度脂蛋白和飲酒習慣具有保護此類病人避免罹患第二型糖尿病的效果。而嚴重肥胖者和高腰圍合併高三酸甘油酯者亦有較高之風險，在多變項模型中分別為 2.21 (95% CI : 1.14-4.27)、2.93 (95% CI : 1.05-8.12)。

結論：本研究針對家族遺傳性血脂異常病人，分析其心血管代謝疾病之風險因子，包括心血管疾病和第二型糖尿病。生活習慣和身體組成都與此類病人心血管代謝疾病風險相關。因此，臨床人員面對此類病人時，除了降血脂藥物的使用，更應注意身體組成的檢測，以及生活型態的衛教。

Abstract



Background: Patients with familial hyperlipidemia (FH) showed significantly increased level of plasma total cholesterol and low-density lipoprotein because of the abnormality of low-density lipoprotein receptor (LDLR). Therefore, they may experience cardiovascular morbidity and mortality at a young age if not being well treated. Because of the treatment strategy for FH patients is focusing on the lipid-lowering drug, other cardiometabolic risk factors and their relationship between cardiometabolic disease still remain unknown.

Objective: The study aims to identify risk factors for cardiometabolic disease for FH patients. Therefore, the relationship between lifestyle, body composition, blood sugar, lipoprotein and cardiometabolic risk for FH patients were examined.

Method: We conducted a retrospective cohort-study in between 2012-2016 who had been diagnosed with FH by clinical lipid specialist. The data collection were using chart review and self-report questionnaire, including (1)basic demography, (2)diagnostic time for related diseases (3)baseline and the latest clinical measurements, (4) anthropometric characteristics and body composition, and (5) questionnaire survey for lifestyles.

Results: During the follow-up, 336 adult patients were enrolled, including 125 males and 211 females (mean age was 53.04 ± 12.95 in men, 61.47 ± 11.65 in women). There were 81(24.1%) patients suffered from cardiovascular events. Factors which statistically significant associated with cardiovascular event regard to multi-variable logistic model were: age (AOR: 1.05, 95%CI: 1.03-1.08), male (AOR: 3.26, 95%CI: 1.71-6.13), diabetes (AOR: 2.52, 95%CI: 1.32-4.80), sleep difficulty (AOR: 2.17, 95%CI: 1.22-3.87), habitual exercise (AOR: 0.41, 95%CI: 0.23-0.74). Additionally, patients combined with FH and sarcopenia had the higher risk of developing

cardiovascular event than those did not, the adjusted odds ratio was 2.23(95% CI : 1.03-4.80). There were 75(22.3%) patients were diagnosed with type II diabetes mellitus. Factors associated with diabetes in FH patients under multi-variable logistic model were: male (AOR: 2.85, 95%CI: 1.29-6.33), latest triglyceride (AOR: 1.01, 95%CI: 1.00-1.01), latest HDL-C (AOR: 0.97, 95%CI: 0.94-0.99), hypertension (AOR: 3.24, 95%CI: 1.61-6.56), alcohol consumption (AOR: 0.05, 95%CI: 0.01-0.37). Finally, when it comes to anthropometric characteristics and body composition, our finding suggested that FH patients with $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ or high triglyceride combined with high waist circumference (HTGWC) may indicate a 3-fold (AOR: 2.93, 95%CI: 1.05-8.12) and 2-fold (AOR: 2.21, 95%CI: 1.14-4.27) serious risk of diabetes.

Conclusions: Our study revealed the relationship between cardiometabolic risk factors and cardiometabolic disease in FH patients. In FH individuals, there were still a lot of cardiometabolic risk factors other than high LDL-C. In order to improve the morbidity and mortality of FH patients, clinical staff should be aware of those factors to minimize the occurrence of cardiometabolic disease.

目錄



口試委員會審訂書.....	i
致謝.....	ii
中文摘要.....	iii
Abstract.....	v
第一章 緒論.....	1
第一節 研究動機與重要性.....	1
第二節 研究目的.....	3
第三節 研究假設.....	4
第四節 名詞定義.....	5
第二章 文獻查證.....	7
第一節 家族遺傳性血脂異常簡介.....	7
第二節 膽固醇代謝與心血管相關之生理機轉.....	12
第三節 高血糖對心血管之影響.....	15
第四節 身體組成對心血管代謝之影響.....	19
第五節 生活型態對心血管疾病的影響.....	23
第三章 研究方法.....	32
第一節 研究設計.....	32
第二節 研究場所及研究對象.....	33
第三節 研究步驟.....	34
第四節 研究工具.....	35
第五節 資料處理與分析方法.....	36

第六節 研究倫理考量	38
第四章 研究結果	39
第一節 家族遺傳性血脂異常病人之基本資料分析	39
第二節 家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病之相關風險因子分析	44
第三節 家族遺傳性血脂異常病人第二型糖尿病之相關風險因子分析	50
第四節 家族遺傳性血脂異常病人身體組成與心血管代謝相關之風險因子分析	53
第五節 家族遺傳性血脂異常病人生活型態與心血管代謝風險之相關性分析	57
第五章 討論	95
第一節 家族遺傳性血脂異常病人人口學與血脂特性之性別差異	95
第二節 第二型糖尿病與肌少症對血脂異常病人心血管疾病之相關風險	97
第三節 家族遺傳性血脂異常病人身體組成及第二型糖尿病相關風險因子分析 ...	102
第四節 家族遺傳性血脂異常病人生活型態與心血管代謝風險之相關因子	106
第六章 結論	110
第一節 結論	110
第二節 研究限制	111
第三節 建議	112
參考文獻	113
附錄	142
附錄一 基本資料問卷	142
附錄二 病歷資料查閱表	143
附錄三 生活習慣調查問卷	145
附錄四 研究倫理委員會審查公文	146

表目錄



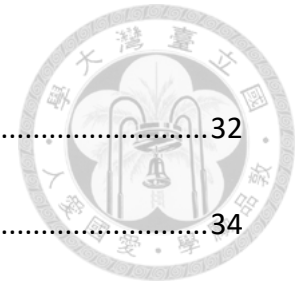
Table 1	WHO classification of Familial hyperlipidemia	9
Table 2	Dutch lipid clinic diagnostic criteria for Familial hyperlipidemia.....	9
Table 3	US MedPed diagnostic criteria for Familial hyperlipidemia	11
Table 4	Simon-Broome diagnostic criteria for Familial hyperlipidemia	11
Table 5	Diagnosis criteria for lipoprotein abnormalities (mg/dL)	14
Table 6	Diagnosis criteria for pre-diabetes	17
Table 7	Diagnosis criteria for type II diabetes mellitus	18
Table 8	Mechanism of cigarette exposure on cardiovascular risk	28
Table 9	Research purpose and statistical methods	37
Table 10	Demography of familial hyperlipidemia patients stratified by gender	61
Table 11	Baseline clinical characteristics and medical diagnosis among familial hyperlipidemia patients	62
Table 12	The association between gender and each domain of lifestyle with gender difference.....	64
Table 13	The association of demographic characteristic and cardiovascular event .	66
Table 14	Clinical characteristics and comorbidities stratified by cardiovascular event	67
Table 15	Characteristic of type, intensity of statin therapy and numbers of lipid-	

	lowering drugs in familial hyperlipidemia patients	69
Table 16	Unadjusted and adjusted odds ratio of statin use of cardiovascular event in heterozygous FH patients.....	70
Table 17	Unadjusted and adjusted odds ratio of risk factors of cardiovascular event in heterozygous FH patients.....	71
Table 18	Harzard ratio of cardiovascular events by HbA1c level	72
Table 19	The association of demographic characteristic and diabetes mellitus	74
Table 20	Clinical characteristics and comorbidities in patient with or without diabetes mellitus.....	75
Table 21	Unadjusted and adjusted odds ratio of risk factors of type II diabetes in heterozygous FH patients.....	76
Table 22	Anthropometric characteristics and body composition stratified by 65 year-old.....	77
Table 23	Pearson's correlations between age, systolic blood pressure, latest laboratory measurements and body composition.....	79
Table 24	Anthropometric characteristics and body composition stratified by different lifestyle	80
Table 25	The association between anthropometric characteristics, body composition and cardiometabolic disease.....	83

Table 26	Unadjusted and adjusted odds ratio of sarcopenia of cardiovascular event in heterozygous FH patients.....	84
Table 27	Unadjusted and adjusted odds ratio of body composition of diabetes mellitus in heterozygous FH patients.....	85
Table 28	Clinical characteristic stratified by different lifestyle	86
Table 29	The association between different lifestyle and cardiometabolic diseases	89
Table 30	Unadjusted and adjusted odds ratio of lifestyle of cardiovascular event in heterozygous FH atients	92
Table 31	Unadjusted and adjusted odds ratio of lifestyle of diabetes mellitus in heterozygous FH patients	93
Table 32	Unadjusted and adjusted odds ratio of lifestyle of cardiometabolic disease in heterozygous FH patients	94

圖目錄

Figure 1	Conceptual framework	32
Figure 2	Flowchart of the research process	34
Figure 3	Survival curves for cardiovascular event among familial hyperlipidemia patients stratified by HbA1c	73
Figure 4	Survival curves for coronary artery disease among familial hyperlipidemia patients stratified by HbA1c level.....	73
Figure 5	Survival curves for stroke among familial hyperlipidemia patients stratified by Hba1c level	73
Figure 6	The tendency of ASMI among different stratification of age in FH patients	78



第一章 緒論

第一節 研究動機與重要性

心血管疾病在世界各國都是重要的死亡原因之一。世界衛生組織（World Health Organization, WHO）公布 2012 年，全世界因心血管疾病死亡的人口高達 31.4%，並估計 2030 年，將攀升至每年 2300 萬人(WHO, 2016)。

根據我國資料，2014 年國人十大死因當中，心臟疾病排名第二、腦血管疾病排名第三，僅次於癌症，且已連續八年位居前三大死因（衛生福利部，2015），對病人以及社會醫療成本造成很大的負擔。2011 年世界經濟論壇（World Economic Forum）會刊中提到：非傳染性疾病佔全球總死亡率的 60% 以上，而心血管疾病就佔了 30%。一位病人的病程就可能高達數十年，造成國家經濟的巨大負擔。根據統計，2010 年全球心血管疾病的相關支出預估高達 8360 億元，且至 2030 年，會再增加 22%(Bloom et al., 2011)。如何從初級預防下手，及早阻止心血管疾病的發生，成為一項重要焦點。

心血管疾病的相關風險因子有許多，而高血脂症已在過去許多相關的研究中確認為一項獨立危險因子(Ansar, Koska, & Reaven, 2011; Grundy et al., 1999; Haffner, Lehto, Ronnema, Pyorala, & Laakso, 1998; Selvin et al., 2004)，會透過發炎反應、氧化壓力、影響血管的內皮功能或血栓形成及凝血功能等，造成血管病變，導致心血管疾病(Mozaffarian, Wilson, & Kannel, 2008; Wadhera, Steen, Khan, Giugliano, & Foody, 2016)。高血脂症有許多不同的類型，主要分為基因遺傳或代謝異常產生，本研究族群即是針對當中的一種遺傳性疾病。

家族遺傳性血脂異常 (Familial Hyperlipidemia) 是一種遺傳性的高血脂症，整體盛行率約為五百分之一(L. Jiang et al., 2015)。患者因為低密度膽固醇受體基因 (Low Density Lipoprotein Receptor, LDLR) 突變，造成血中膽固醇濃度異常升高，有比一般人高 3 至 4 倍的機率罹患心血管疾病，造成病

人在青、壯年期因心血管疾病死亡的機率大增(Huijgen, Kindt, Defesche, & Kastelein, 2012)。即早診斷並服用藥物，以嚴格控制血脂濃度、降低心血管疾病發生的機會，是治療的首要任務。

目前，相關的治療指引多強調此類病人的治療需以他汀類（Statin）藥物為主，以有效的降低血脂濃度(Gaddi et al., 2007)。研究更直接指出生活型態，如：飲食及運動的改善，對於這群病人的血脂代謝沒有太大的幫助(Broekhuizen et al., 2012; Kones, 2013)，造成臨床人員及病人易高估藥物對心血管疾病風險的效果(Claassen, Henneman, Kindt, Marteau, & Timmermans, 2010)，忽略其他心血管疾病風險因子(Civeira & International Panel on Management of Familial, 2004)，如血糖控制、生活型態。

目前，關於血糖及生活型態對家族遺傳性血脂異常患者心血管疾病風險的影響，以及生活型態對此類型患者血糖控制的影響仍只有少量的文獻提及。為此，筆者希望藉由蒐集血糖控制及其他生活型態包括：飲食、運動、抽菸、飲酒和睡眠，分析其對家族遺傳性血脂異常病人在心血管代謝的影響，包括：心血管疾病、第二型糖尿病、血糖、血脂等，了解之間的相關性，以達到強調此類病人生活型態改善的重要性，及未來疾病預防與治療的重視。

第二節 研究目的

- 一、探討家族遺傳性血脂異常病人心血管代謝風險與心血管疾病事件相關性。
- 二、探討家族遺傳性血脂異常病人血糖異常相關之危險因子。
- 三、分析家族遺傳性血脂異常病人身體組成與心血管代謝疾病之相關性。
- 四、分析家族遺傳性血脂異常病人過去的生活型態對心血管代謝風險之影響。



第三節 研究假設

- 一、家族遺傳性血脂異常病人合併第二型糖尿病或其他心血管代謝風險因子會增加心血管疾病事件發生之風險。
- 二、家族遺傳性血脂異常病人之三酸甘油酯濃度與第二型糖尿病風險呈正相關、高密度脂蛋白濃度呈現負相關；其他心血管代謝風險因子會增加病人第二型糖尿病風險。
- 三、高身體質量指數、高腰圍、高腰圍合併高三酸甘油酯及肌少症會同時增加家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病及第二型糖尿病風險。
- 四、抽菸、飲酒和睡眠時數過少屬於不良生活型態，會增加家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病和第二型糖尿病之風險，運動習慣或低脂飲食則有降低風險之效果。



第四節 名詞定義

- 一、家族遺傳性血脂異常病人：本研究包含世界衛生組織家族遺傳性血脂異常之分類中，屬Ⅱa及Ⅱb類型的病人，並符合年齡大於20歲、低密度脂蛋白大於190mg/dL、經醫師診斷為家族遺傳性血脂異常。
- 二、心血管代謝風險：根據世界衛生組織和美國膽固醇教育計劃(National Cholesterol Education Program, NCEP)，指會造成第二型糖尿病和心血管疾病的風險因子，且可以矯正的因子。本研究則針對生活習慣包含：飲食、運動、抽菸、飲酒、睡眠、肥胖；血液生化檢驗項目則包含：三酸甘油酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹血糖值、糖化血色素。
- 三、心血管疾病：根據美國心臟協會(American Heart Association, AHA)於2016年公布之治療指引，心血管疾病是心臟及血管相關疾病的總稱，主要與血管斑塊的產生及造成血管阻塞、器官缺血有關，本研究則包含冠狀動脈疾病及腦中風。
- 四、糖尿病：本研究指非胰島素依賴型，即第二型糖尿病。根據美國糖尿病協會(American Diabetes Association, ADA)於2016年公布之治療指引，診斷標準訂為：空腹血漿血糖值 ≥ 126 mg/dL、餐後兩小時血漿血糖值 ≥ 200 mg/dL、糖化血色素 $\geq 6.5\%$ 、隨機血漿血糖值 ≥ 200 mg/dL，經過重複試驗或有不同項目皆達到診斷標準之病患。
- 五、糖尿病前期：根據ADA於2016年公布之治療指引，糖尿病前期的診斷標準訂為空腹血漿血糖值100–125 mg/dL、糖化血色素5.7%–6.4%。
- 六、慢性腎病：本研究腎絲球過濾率係根據公式計算，並將腎絲球過濾率定義為腎絲球過濾率小於 60ml/min/1.73m^2 。
- 七、代謝症候群：根據我國國民健康署，下列五項符合三項(含)以上者，即可判定為代謝症候群。
 - i. 腹部肥胖：男性腰圍 $\geq 90\text{cm}$ 、女性腰圍 $\geq 80\text{cm}$ 。

ii. 血壓偏高：收縮壓 $\geq 130\text{mmHg}$ 或舒張壓 $\geq 85\text{mmHg}$ 。

iii. 空腹血糖異常：空腹血糖值 $\geq 100\text{mg/dL}$ 。

iv. 三酸甘油酯偏高：抽血值 $\geq 150\text{mg/dL}$ 。

v. 高密度脂蛋白膽固醇偏低：男性 $< 40\text{mg/dL}$ 、女性 $< 50\text{mg/dL}$ 。



八、肥胖：本研究使用之肥胖標準共三種，包括身體質量指數、腰圍和高腰圍合併高三酸甘油酯。

i. 身體質量指數 (Body Mass Index, BMI)：根據世界衛生組織訂定之亞洲標準，正常： $\text{BMI} < 23\text{kg/m}^2$ 、過重： $23 \leq \text{BMI} < 25\text{kg/m}^2$ 、肥胖： $25 \leq \text{BMI} < 30\text{kg/m}^2$ 、嚴重肥胖： $\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$ 。

ii. 腰圍：根據我國衛生福利部國民健康署，男性 $\geq 90\text{cm}$ 、女性 $\geq 80\text{cm}$ 。

iii. 高腰圍合併高三酸甘油酯：腰圍男性 $\geq 90\text{cm}$ 、女性 $\geq 80\text{cm}$ 者，合併三酸甘油酯濃度 $\geq 150\text{ mg/dL}$ 。

九、生活型態：本研究係指與心血管代謝疾病相關之生活型態，並參考 AHA 及歐洲心臟病協會 (European Society of Cardiology, ESC) 公布之治療指引，區分成飲食、運動、抽菸、飲酒、睡眠等五個領域。

第二章 文獻查證

本章節介紹家族遺傳性血脂異常之盛行率、症狀表現和診斷標準，以了解研究族群，並對於心血管代謝疾病之風險因子相關病生理機轉，及目前相關研究結果之探討，包括：膽固醇代謝、第二型糖尿病、身體組成、生活型態等。

第一節 家族遺傳性血脂異常簡介

家族遺傳性血脂異常是一項單基因遺傳疾病，導因為相關基因的突變，而非個體的生活型態。若雙親中有一人帶有突變的基因，則子代每人都有50%的機率罹患此疾病；若父母皆帶有突變的基因，則子代罹病率為100%，與性別無關(Onorato & Sturm, 2016)。不同的基因突變會造成病人有不同表現的血脂異常，WHO家族遺傳性血脂異常之分類列於表1。

目前已辨認出相關基因點突變已達900多種，大多會使低密度膽固醇受體缺損，使血中低密度脂蛋白（Low Density Lipoprotein, LDL）持續升高。一般來說，纖維母細胞（Fibroblasts）會在細胞表面製造受器，與低密度脂蛋白大量結合並內化，但家族遺傳性血脂異常的病人因為受體基因突變，使受器缺損，因此無法有效的結合血漿或組織中的低密度脂蛋白。異合子

（Heterozygotes）病人的受器功能約只有一般人的一半，同合子

（Homozygotes）的部分則有不同種類的表現：不同的研究發現，其受器可能是幾乎完全無法與低密度脂蛋白結合、只有很低的親和力能夠與低密度脂蛋白結合（一般人的20%至35%）、或能夠正常結合但無法將低密度脂蛋白內化。這幾種當中，以低親和力的類型對於治療的反應較佳(Durrington, 2007)。

由於上述作用，造成病人血漿和組織中低密度脂蛋白或總膽固醇濃度因而異常升高，最終使家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病風險、尤其是冠狀動脈疾病的罹病機率大增(Bouhairie & Goldberg, 2015)。若未經治療，病人可能在20多歲的期間就發生心血管疾病(Durrington, 2007)，65歲以下的男性家族遺傳性血脂異常的病人有近85%、女性則有近50%的機率發生(Civeira &

International Panel on Management of Familial, 2004)，機率是一般人的20倍以上(Onorato & Sturm, 2016)，造成此類病人有46%死於心血管疾病(Mundal et al., 2014)。雖然在適當且積極的治療和控制之下，較輕微的病人幾乎能和一般人的壽命相同，但在標準化的死亡率當中，家族遺傳性血脂異常病患仍呈現比一般人高2.5倍的心血管疾病風險。

家族遺傳性血脂異常的臨床表徵並不明顯。除部分病人有脂質沉積在皮膚及肌腱造成的黃斑瘤(Xanthelasmata)，及眼部的角膜環(Corneal Arcus)等表現外(Hovingh, Davidson, Kastelein, & O'Connor, 2013)，只能由抽血發現端倪，容易造成醫療人員及病人不易介入檢查或診斷，因此預估整體盛行率可能比目前以了解的更高，達到二百至三百分之一(Goldberg & Gidding, 2016)。及早診斷和接受治療是非常重要的治療方向。

基因測試或病人血液生化檢驗與相關家族病史的釐清都能夠幫助診斷此疾病，但因為相關的基因種類過多且目前還未全部發現，加上檢測的費用昂貴，目前大部分臨床診斷偏向使用其他診斷標準(Bouhairie & Goldberg, 2015; Onorato & Sturm, 2016)，常見的三種臨床診斷標準列於表2至表4。

家族遺傳性血脂異常的治療首重藥物，尤以他汀類藥物(Statin)為主，其主要的機制在於競爭性的抑制羥甲基戊二酸單醯輔酶A還原酶(HMG-CoA reductase)，除了阻斷肝臟內源性的膽固醇生成途徑，還能夠刺激細胞表面低密度脂蛋白受體的數量及活性，提高血中低密度脂蛋白的清除率，達到降低血中低密度脂蛋白濃度的效果。許多大型的研究都顯示其能有效降低心血管疾病風險，做為單一處方治療也十分有效(Bouhairie & Goldberg, 2015; Hovingh et al., 2013)。其他種類藥物如：微纖維酸類(Fibrates)、膽酸結合劑(Bile Acid Sequestrants)、煙酸類(Nicotinic Acid)、降膽固醇吸收抑制劑(Ezetimibe)等(Hovingh et al., 2013)，目前都沒有足夠的研究證據指出，做為單一治療可以有效的控制膽固醇濃度，因此臨床處方多作為輔助之用。

除藥物外，針對家族遺傳性血脂異常的治療指引，在生活形態方面多只提到低脂飲食，強調減少脂肪攝取，並以其他成分取代飽和脂肪酸(Bouhairie & Goldberg, 2015; Hovingh et al., 2013)，但該指引也提到最多只能夠減少約40mg/dL的總膽固醇(Durrington, 2007)，對於家族遺傳性血脂異常病人的幫助有限，因此仍建議以藥物為主。

Table 1 WHO classification of Familial hyperlipidemia

類型	乳糜微粒	低密度脂蛋白	極低密度脂蛋白	寬 β 脂蛋白
I	+			
II a		+		
II b		+	+	
III				+
IV			+	
V	+		+	

註：“+”表示此類型的脂蛋白顯著增加（Beaumont, 1970）

Table 2 Dutch lipid clinic diagnostic criteria for Familial hyperlipidemia

項目	分數
家族病史	
一等親中有早發性心血管疾病（男性＜55歲、女性＜60歲）	1
一等親中低密度脂蛋白濃度比同年紀和性別區間中的95%高	1
一等親中有肌腱黃斑瘤或角膜環的症狀	2
一等親的子代中＜18歲的孩童的低密度脂蛋白濃度比同年紀和性別區間中的95%高	2
個人病史	
早發性心血管疾病（男性＜55歲、女性＜60歲）	2

早發性腦血管或周邊血管疾病（男性＜55歲、女性＜60歲）

臨床表徵

肌腱黃斑瘤

角膜環（＜45歲）

血液生化檢驗值-低密度脂蛋白濃度（LDL-C）

低密度脂蛋白濃度＞330 mg/dl（8.5 mmol/l） 8

低密度脂蛋白濃度250-329 mg/dl（6.5-8.5 mmol/l） 5

低密度脂蛋白濃度190-249 mg/dl（4.9-6.5 mmol/l） 3

低密度脂蛋白濃度155-189 mg/dl（4.0-4.9 mmol/l） 1

分子基因試驗

與低密度脂蛋白受體相關之基因突變 8

診斷標準

確診為家族遺傳性血脂異常 >8

疑似為家族遺傳性血脂異常 6-8

可能為家族遺傳性血脂異常 3-5

低可能性為家族遺傳性血脂異常 <3

(Civeira & International Panel on Management of Familial, 2004)



Table 3 US MedPed diagnostic criteria for Familial hyperlipidemia

年齡	總膽固醇 mg/dL (mmol/L)			
	一等親	二等親	三等親	一般民眾
<20	220 (5.7)	230 (5.9)	240 (6.2)	270 (7.0)
20-29	240 (6.2)	250 (6.5)	260 (6.7)	290 (7.5)
30-39	270 (7.0)	280 (7.2)	290 (7.5)	340 (8.8)
≥40	290 (7.5)	300 (7.8)	310 (8.0)	360 (9.3)

註：若總膽固醇濃度達到以上標準，則有大於80%以上的機率為家族遺傳性血脂異常。(Williams et al., 1993)

Table 4 Simon-Broome diagnostic criteria for Familial hyperlipidemia

條件	內容
A	成人總膽固醇濃度高於290mg/dL (7.5mmol/L) 或低密度脂蛋白濃度高於190mg/dL (4.9mmol/L)。 孩童(16歲以下)總膽固醇濃度高於260mg/dL (6.7mmol/L) 或低密度脂蛋白濃度高於155mg/dL (4.0mmol/L)。
B (確診)	病人、一等親或二等親出現肌腱黃斑瘤。 基因檢測顯示低密度脂蛋白受體 (LDLR)、PCSK9或ApoB基因突變。
C (可能)	60歲以下之一等親或50歲以下之二等親有心肌梗塞之家族病史。 一等親或二等親之成人總膽固醇大於290mg/dL (7.5 mmol/L) 或孩童(16歲以下)總膽固醇濃度高於260mg/dL (6.7mmol/L)。

註：「確診」為條件A加上任一條件B，「可能」為條件A加上任一條件C。(Al-Rasadi et al., 2014)

第二節 膽固醇代謝與心血管相關之生理機轉

膽固醇是一項人體不可或缺的成分，許多重要的機轉都需要膽固醇，包括形成細胞膜、製造固醇類激素等。但過量時會造成心血管的負擔。

膽固醇的製造途徑分為外源性 (Exogenous) 及內源性 (Endogenous)。外源性膽固醇來自食物，主要目的是提供肌肉和脂肪組織能量：當食物進入胃，被混合及分解，脂質便以脂滴 (Lipid Droplet) 的型態進入小腸，富含脂肪酸 (Fatty Acid)、三酸甘油酯 (Triglyceride) 及酯化膽固醇 (Cholesteryl Ester)，並與特定的載脂蛋白 (Apoprotein) 一起組成乳糜微粒 (Chylomicron)。接著，乳糜微粒被分泌至淋巴系統，並進入微血管，附著在管壁內皮細胞上，經由相關酵素作用，將脂肪酸、三酸甘油酯以游離脂肪酸、單酸甘油酯的型態，提供給肌肉組織和脂肪組織利用，最後萎縮後形成富含酯化膽固醇的乳糜微粒殘體 (Chylomicrons Remnant)，繼續經由血液循環來到肝臟。

內源性膽固醇製造由肝臟開始。當肝臟從血液中獲得葡萄糖，便可啟動一連串的反应，獲得乙酸活化後的產物：乙醯輔酶 A (Acetyl-CoA)，製造脂肪酸 (Fatty acid)，或與甘油 (Glycerol)，結合後產生三酸甘油酯 (Triglyceride)；也透過羥甲基戊二酸單醯輔酶 A 還原酶 (HMG-CoA reductase) 產生膽固醇。最後，膽固醇、三酸甘油酯、載脂蛋白和磷脂質 (Phospholipid) 共同形成脂蛋白 (Lipoprotein)。

肝臟通常形成兩種脂蛋白：高密度脂蛋白 (High Density Lipoprotein, HDL) 從血液中回收多餘的膽固醇回到肝臟；極低密度脂蛋白 (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) 則由大量的脂肪酸和三酸甘油酯組成，負責提供細胞作為能量使用或儲存成為脂肪細胞，在脂解酶 (Lipase) 的作用下，釋放出脂肪酸和三酸甘油酯給肌肉和脂肪組織後，極低密度脂蛋白會逐漸形成中級脂蛋白 (Intermediate Dense Lipoprotein, IDL)，再經類似的作用形成低密

度脂蛋白，最後回到肝臟，與表面 LDL 受體結合後，被重新塑造，作為脂蛋白或轉化成膽汁酸(Beisiegel, 1998; Daniels, Killinger, Michal, Wright, & Jiang, 2009)。

無論內、外源性，若造成血中總膽固醇濃度過高，或一至多項的載脂蛋白異常，稱為血脂異常或高血脂，並可能合併三酸甘油酯濃度上升，是一項獨立的心血管風險因子(S. Mitchell, Roso, Samuel, & Pladevall-Vila, 2016; Stone et al., 2014)。人體常見的載脂蛋白，由三酸甘油酯比例高至低，分別為：乳糜微粒、極低密度脂蛋白、中級脂蛋白、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白。這些血脂異常相關數據並不會根據單一項做判斷，臨床上常用的載脂蛋白及其他相關的檢驗濃度判斷，一般根據 2002 年美國國家膽固醇教育課程 (National Cholesterol Education Program) 公布之標準，列於表 5。

動脈粥狀硬化是危險因子及複雜的機轉最終造成的結果。危險因子如：香菸的成分、高血壓、過高的 LDL、高血糖等，會傷害血管內皮細胞阻擋外來物的功能，使 LDL 能進入內膜 (Tunica Intima)，並趨化單核顆粒球細胞 (Monocytes) 形成巨噬細胞 (Macrophages) 進入並結合。巨噬細胞結合過量的氧化型 LDL 後，形成泡沫細胞 (Foam Cell)，逐漸堆積形成脂肪紋 (Fatty Streak)，加上平滑肌細胞移入內膜，包覆在脂肪紋上，並持續受生長因子的刺激，進而鈣化形成斑塊 (Plaque)，此過程不斷循環，斑塊便不停增生。

一般而言，斑塊靠著平滑肌細胞附著形成的纖維帽 (Fibrin Cap) 維持穩定，但若斑塊的纖維帽較薄弱，加上發炎因子等刺激物，容易剝落或崩解，刺激凝血作用，使血小板聚集，造成血栓形成，就可能引發血管阻塞，造成心肌梗塞、腦中風等嚴重的結果(Berliner et al., 1995)。

根據上述之機轉，當膽固醇代謝出現異常，會造成心血管疾病的危險性增加，是一項心血管代謝疾病重要的危險因子。

Table 5 Diagnosis criteria for lipoprotein abnormalities (mg/dL)

總膽固醇		高密度脂蛋白		低密度脂蛋白		三酸甘油酯	
<200	良好	<40	低	<100	良好	<150	正常
200-239	偏高	≥60	高	100-129	接近良好	150-199	偏高
≥240	高			130-159	偏高	200-499	高
				160-189	高	≥500	非常高
				≥190	非常高		

(National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection & Treatment of High Blood Cholesterol in, 2002)

第三節 高血糖對心血管之影響

糖尿病是血糖濃度異常造成的疾病，分為第一型和第二型兩類，是十分常見的慢性疾病。世界衛生組織統計全世界罹患糖尿病的人數，從 1980 年到 2014 年，已由 1 億 8000 多萬人上升至高達 4 億 2000 多萬人(WHO, 2016)。我國資料也顯示 2013 年已有 150 萬名成人罹患糖尿病，且第二型糖尿病占 99% 以上(Y. D. Jiang, Chang, Tai, Chen, & Chuang, 2012)。每年因糖尿病死亡者高達九千多人，位居 2014 年十大死因的第五名（衛生福利部，2015），其中，心血管疾病也是糖尿病病人最常見的死亡原因，占了三分之二以上(Ansar et al., 2011; Selvin et al., 2004)。

第二型糖尿病是由於胰島素細胞受損導致血糖控制異常，主要症狀有胰島素分泌功能受損和胰島素阻抗，原因則包括基因、生活型態、年齡等。人體的血糖在正常的情況下受到許多作用和激素的調控，而維持在一穩定的區間內。胰島素（Insulin）對人體血糖的恆定是一項重要的調控激素，當血中葡萄糖濃度上升、血糖升高，刺激胰臟 β 細胞（ β -cell）便會增加胰島素的分泌，促使血中葡萄糖轉化為肝醣儲存，降低血糖濃度。

若細胞對胰島素的敏感度降低，即胰島素阻抗性增加，葡萄糖便無法順利被細胞利用，高血糖無法下降， β 細胞仍繼續分泌胰島素，因此表現出高血糖及高胰島素濃度。若未經治療或處理，細胞無法獲得足夠的葡萄糖作為能量，會改為利用脂肪酸，而脂肪細胞持續分泌脂肪酸的結果，血中脂肪酸濃度上升，再加上高血糖，對 β 細胞持續產生毒性，造成 β 細胞永久受損、死亡，使胰島素分泌受損，持續且逐漸惡化的結果，最終導致第二型糖尿病(Ozougwu, Obimba, Belonwu, & Unakalamba, 2013)。表 6 及表 7 列出 ADA 公布之糖尿病前期及糖尿病的診斷標準。

糖尿病前期的病程長短因人而異，在進行到不可逆的第二型糖尿病之前，胰島素阻抗的狀態甚至可能持續十至二十年。在 β 細胞永久受損前，可以藉由

減重和改善其他相關的生活習慣來矯正(Kelly, 2000; Tuomilehto et al., 2001)。過去包括統合分析和系統性文獻回顧等研究結果，都顯示高血糖的狀態就會增加心血管疾病的風險(Ford, Zhao, & Li, 2010; Levitan, Song, Ford, & Liu, 2004)。美國糖尿病協會(American Diabetes Association, ADA)在2016年的治療指引中，也強調糖尿病前期個案之心血管風險的早期評估並介入("Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions," 2016)。

高血糖狀態會造成心血管疾病風險上升。過多的葡萄糖、脂質、蛋白質和核酸(Nucleic Acids)等，經由梅納反應(Maillard Reaction)等複雜的化學作用，形成糖化終產物(Advanced Glycosylation End Products, AGEs)，會影響血管內皮細胞，使內皮功能異常、氧化壓力(Oxidative Stress)增加，再加上刺激過多的發炎因子產生，使大血管粥狀硬化及斑塊增加(Matheus et al., 2013)。

血糖控制與血脂異常的關係也密不可分，研究指出糖尿病患者同時有高血脂的機率高達七成，並合併有更高的心血管風險(Iglay et al., 2016)。由於胰島素阻抗使一些脂解酶活性下降，降低細胞利用游離脂肪酸和三酸甘油酯的能力、增加脂肪細胞釋出脂肪酸，及刺激肝臟合成及釋放三酸甘油酯，造成高密度脂蛋白減少以及低密度脂蛋白的增加(Ginsberg, 2000)，若病人同時有高血糖以及血脂異常的表現，其心血管疾病之風險又更高(Wong et al., 2016)，2011年一篇世代研究，結果即顯示高血脂的病人心血管的風險與糖化血色素有線性關係(Nishimura, Nakagami, Sone, Ohashi, & Tajima, 2011)。

目前相關研究多針對繼發型高血脂，對家族遺傳性血脂異常病人與高血糖關係之研究不多，且缺乏一致的結論。Paolisso等人於1992年的研究顯示家族遺傳性血脂異常的病人有較高的胰島素濃度，尤其與三酸甘油酯及低密度脂蛋白濃度相關(Paolisso, Ferrannini, Sgambato, Varricchio, & D'Onofrio,

1992)，但同研究小組在 1993 年的研究卻顯示若沒有其他因素影響，家族遺傳性血脂異常的病人與一般人的胰島素敏感度相同(Paolisso et al., 1993)。2000 年，Pihlajamaki 等人的研究顯示，家族遺傳性血脂異常病人的游離脂肪酸抑制效果容易受損，但僅有表現出高三酸甘油酯的家族遺傳性血脂異常病人。而 2005 年 Veerkamp 等人的主要研究結果雖與上篇研究相似，顯示家族遺傳性血脂異常的人更易有胰島素阻抗，但又提出嚴重的程度是與身體質量指數相關(Veerkamp, de Graaf, & Stalenhoef, 2005)，與之前研究大多認為是和三酸甘油酯較相關的結論不同。

由於此類疾病不易被發現並診斷，過去研究多為小樣本的調查。直到近期，一項大型的盛行率研究於 2015 年發表，共納入六萬三千多名包括家族遺傳性血脂異常病人及沒有發病的親屬，結果顯示病人的糖尿病盛行率，隨不同的基因突變類型而有差異，但都比未發病的親屬機率要低(Besseling, Kastelein, Defesche, Hutten, & Hovingh, 2015)。雖然與之前的研究結果大相逕庭，但其只針對紐西蘭地區且為橫斷式的研究設計，仍需其他世代追蹤研究證明。至此，家族遺傳性血脂異常病人血糖與血脂間的關係仍不算明朗。

Table 6 Diagnosis criteria for pre-diabetes

檢驗項目	檢驗數值
1. 空腹血漿血糖值	100mg/dL(5.6 mmol/L)-125 mg/dL(6.9 mmol/L)
2. 口服葡萄糖耐受試驗 之兩小時血漿血糖值	140mg/dL(7.8 mmol/L)-199mg/dL(11.0 mmol/L)
3. 糖化血色素	5.7% - 6.4%

("Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions," 2016)

Table 7 Diagnosis criteria for type II diabetes mellitus

檢驗項目	檢驗數值
1. 糖化血色素	$\geq 6.5\%$
2. 空腹血漿血糖值	$\geq 126\text{mg/dL}$ (7.0 mmol/L)
3. 75 克口服葡萄糖耐受試驗之兩小時血漿血糖值	$\geq 200\text{mg/dL}$ (11.1 mmol/L)
4. 典型的高血糖或高血糖危症，且隨機血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ (11.1 mmol/L)	

註：1-3 項須經重複試驗。("Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions," 2016)

第四節 身體組成對心血管代謝之影響

人體由許多成分組成，其中脂肪和肌肉不只影響體態，對心血管代謝疾病的風險也有諸多影響。

肥胖 (Obesity) 從 1997 年開始，被世界衛生組織宣布為一項疾病，主要的導因是由於個人不良生活型態，如運動量不足和過高的卡路里攝取。2011 年一篇針對我國 1993 至 1996 年，及 2005 至 2008 年的研究統計發現，不論男性或女性，肥胖和代謝症候群的盛行率皆不斷上升，且與飲食型態改變有關(Yeh, Chang, & Pan, 2011)。2013 年國民健康署調查顯示，我國成年人過重或肥胖的比例為 38% (國民健康署，2015)，顯示超過三分之一的成人有這項問題。WHO 也於 2013 年提出一項至 2020 年的長期計畫，透過多項相關的措施，目標在 2025 年可以使第二型糖尿病和肥胖的盛行率停止上升 (WHO, 2013)。

肥胖相關的影響非常多，幾乎囊括身體的每個系統，「代謝症候群 (Metabolic Syndrome)」即是一囊括多項症狀的名詞，包含：胰島素阻抗、第二型糖尿病、高血壓、阻塞性睡眠呼吸中止、非酒精性脂肪肝、代謝性高血脂等，其中包含多項心血管疾病相關的危險因子，使心血管疾病有 3 倍以上的相對風險(Klop, Elte, & Cabezas, 2013)。根據我國國民健康署，目前的代謝症候群診斷標準以下列五項症狀中，出現大於或等於三項，包括：(1) 男性腰圍 $\geq 90\text{cm}$ ，女性 $\geq 80\text{cm}$ 、(2) 收縮壓 $\geq 130\text{mmHg}$ 或舒張壓 $\geq 85\text{mmHg}$ 、(3) 空腹血糖值 $\geq 100\text{mg/dL}$ 、(4) 三酸甘油酯濃度 $\geq 150\text{mg/dL}$ 、(5) 高密度脂蛋白男性 $< 40\text{mg/dL}$ ，女性 $< 50\text{mg/dL}$ (國民健康署，2017)。

關於肥胖的判斷方式有許多種，一般最常使用的身體質量指數體重作為標準，除以身高 (公尺) 的平方得出。因為身高和體重的資訊在日常生活中容易取得，利用 BMI 作為測量肥胖的方式被廣為使用。國際上分別以 25kg/m^2 及 30kg/m^2 來區分過重及肥胖，但研究發現，亞洲人種比起西方人種，在同樣的體重下有更高的脂肪比例(Deurenberg, Yap, & van Staveren, 1998)，類似的結

論也顯示在針對台灣人的研究中(C. J. Chang et al., 2003)。因此，亞洲地區一般建議以 $23\text{kg}/\text{m}^2$ 和 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 代表過重及肥胖（國民健康署，2016）。

除了體重與肥胖相關，研究發現，身體組成中的脂肪分布也有很大的關係，尤以高內臟脂肪，也就是腹部肥胖（Abdominal Obesity）的型態對血糖、血脂的影響最大。內臟脂肪聚積會使脂肪生成和脂肪分解作用旺盛，增大且增多的脂肪細胞更傾向利用脂肪酸作為能量，造成游離脂肪酸增加、胰島素抵抗性和高血脂等結果(Matsuzawa, Nakamura, Shimomura, & Kotani, 1995)。

部分研究亦指出，因為 BMI 只納入身高和體重來衡量，無法表現出身體組成的比例，腰圍或著腰臀比則更能凸顯腹部肥胖的型態(Balkau et al., 2007; Savva et al., 2000)。中國一項納入一萬五千多名成年人的橫斷性研究顯示，BMI 和腰圍都與血壓、血糖以及血脂等心血管風險顯著相關，但若兩者能夠共同比較，更能夠精確的表現出這些相關風險的危險性(Wildman et al., 2005)。另一針對香港地區的研究，則表示兩者相比，腰圍不論在男性或女性族群中，皆能較顯著的代表心血管疾病相關的風險(S. C. Ho et al., 2001)。目前西方國家的腰圍標準以男性 102 公分、女性 88 公分為界，我國則建議以男性 90 公分、女性 80 公分做標準（國民健康署，2016；WHO, 2000）。

除肥胖外，若四肢骨骼肌的含量過少，稱為肌少症。最常見的原因係由於老化，使肌肉量及肌力萎縮減少(Morley, Baumgartner, Roubenoff, Mayer, & Nair, 2001)，容易造成跌倒、骨折、活動能力和生活品質下降等問題(Freedman, Martin, & Schoeni, 2002)。導致肌肉量下降的原因有許多，主要被認為和肌少症相關的因素為老化的過程，使腸胃吸收能力下降、營養攝取減少、基礎代謝率下降、神經元凋亡、活動量及活動能力下降、賀爾蒙改變等，導致肌肉量的減少。統合過去相關研究結果指出，55 歲過後男性每十年約減少 4.7%、女性約 3.7% 的肌肉量(W. K. Mitchell et al., 2012)。除了老化，其他還有疾病相關，如臥床、器官衰竭、發炎反應、惡病質（Cachexia）、腸胃

或精神疾病導致之營養不良等，也會造成肌肉量的減少(Cruz-Jentoft et al., 2010)。

上述會造成肌少症的原因，亦容易增加代謝疾病如第二型糖尿病、高血脂、高血壓等疾病的風險，而這些代謝疾病被認為與心血管疾病的發生有很大的關聯。而研究亦針對肌少症與心血管疾病之間的相關性，發現罹患肌少症是心血管疾病獨立的風險因子。針對一般族群大於 65 歲者，會增加心血管疾病的勝算比約 1.8 倍(Chin et al., 2013)。其他研究更指出，肌少症會增加長期之代謝症候群、第二型糖尿病、心血管疾病和總死亡率等風險(Chin et al., 2013; Sanada et al., 2012)。但目前並沒有研究針對家族遺傳性血脂異常病患若合併肌少症，對心血管代謝疾病的影響。

目前肌少症的盛行率在不同國家、不同研究中皆有很大的差異，如英國研究中，男性盛行率約 4.6%、女性約 7.9%(Patel et al., 2014)；日本研究則指出男性和女性盛行率分別為 21.8%和 22.9%(Yamada et al., 2013)；韓國研究結果男性和女性盛行率則分別為 30.3%和 29.3%(Chin et al., 2013)。2013 年一針對台灣的老年人研究顯示盛行率約在 14.4%，且隨著年齡增加，盛行率不斷提升(C. C. Lin et al., 2013)。

肌少症目前未有明確且一致的診斷標準，是造成盛行率差異如此大的原因之一。包括定義部份，有的指標認為肌肉流失的現象除了老化還有許多可能因素，不應侷限在老年人(Muscaritoli et al., 2010)，有的則認為必須加上生理現象的表現，如握力減少、行走速度變慢等(Cruz-Jentoft et al., 2010)。較常用的診斷方法包括計算骨骼肌質量 (Skeletal Muscle Mass, SMM)、四肢骨骼肌質量 (Appendicular Skeletal Muscle Mass, ASM)、四肢精肉量 (Appendicular Lean Mass, ALM) 等，再校正如身高、體重、身體質量指數，搭配起來就有許多種方式。台灣研究則發現四肢骨骼肌質量除以身高的平方做校正 (ASM/ht^2) 與握力、行走速度都有較高的相關性(Liu et al., 2013)。

另外，身體組成的測量亦有許多種方式，常用的身體組成測量工具如核磁共振、電腦斷層、雙能 X 光吸收儀 (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA)、生物電阻分析 (Bio-impedance analysis, BIA)、量尺直接測量等，各有優缺點。由於成本、精確度及輻射量的考量，目前最常用的臨床工具為生物電阻分析(Choi, 2016)，以獲得病人身體組成各成分及比例。

由於男性和女性天生身體組成上的不同，男性之肌肉量較高，肌少症的診斷範圍也都區分為男性和女性。一般以該指數低於年輕族群中的兩個標準差為主，還有但各種族、研究樣本數、研究族群的不一致，使標準有很大的不一樣。亦有研究建議使用該族群樣本中，指數最後之 20% 作為判斷標準(Chin et al., 2013)。

第五節 生活型態對心血管疾病的影響

除了藥物，良好的生活型態一直都是心血管代謝疾病相關治療指引上不可或缺的一部分，對於血脂、血糖，以及其他心血管代謝風險因素都有改善的效果(European Association for Cardiovascular et al., 2011; National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection & Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2002)。不僅初級預防，對於有心血管疾病病史者亦十分重要，若不改善生活習慣，比起改善者有高 3.8 倍的風險再次心肌梗塞、中風或死亡(Chow et al., 2010)。

筆者按照相關治療指引，歸納出相關的生活型態面向，包括：飲食、運動、抽菸、飲酒及睡眠，五個項目做相關查證。

一、飲食

關於低脂飲食能夠有效降低總膽固醇和三酸甘油酯的研究結果從不匱乏，2003 年一篇包含過去 60 篇文獻的統合分析結果指出，雖然攝取適量不飽和脂肪酸，可以增加高密度脂蛋白濃度，但仍應以降低飽和脂肪酸的低脂飲食，來達到總膽固醇及低密度脂蛋白的控制。關於碳水化合物對脂蛋白及心血管疾病的關聯則持保留態度(Mensink, Zock, Kester, & Katan, 2003)，後續研究也有類似的結論(B. Fletcher et al., 2005)。另外，NCEP ATP III 治療指引也建議有高三酸甘油酯表現的病人必須嚴格限制脂肪攝取(National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection & Treatment of High Blood Cholesterol in, 2002)。歐洲高血脂治療指引則建議三酸甘油酯及總膽固醇過高的病人，須採取低脂飲食 (<30g/day)，避免轉換成過多的乳糜微粒，增加心血管疾病風險。並表示雖然醣類的攝取與脂質也息息相關，但若有攝取足量的纖維則影響較不大(European Association for Cardiovascular et al., 2011)。WHO 於 2015 年的飲食指引，即強調透過低脂飲食來降低總膽固醇以及減重，以降低心血管疾病風險(Millenn et al., 2016)，目前 AHA 的網站也建議

民眾以低脂飲食來避免心血管疾病風險(AHA, 2016)。

為了達到降低飽和脂肪酸的攝取，目前提出許多替代的成分，常見如利用 ω -3 脂肪酸 (omega-3 fatty acids) 等多元不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fat) 來取代(Bays, Tighe, Sadovsky, & Davidson, 2008)。但實際上，研究也指出，降低飲食中脂肪含量者常用碳水化合物來取代飽和脂肪酸，過多的糖分反而無法對血脂以及血糖有好的影響(Hu, 2010; Kell, Cardel, Bohan Brown, & Fernandez, 2014)。2003 年一篇統合分析的結果，過多的糖份攝取可能造成血中三酸甘油酯上升、高密度脂蛋白降低、和低密度脂蛋白升高，使動脈粥狀硬化的風險提升(Mensink & Katan, 1992; Mensink et al., 2003)。

對比飽和脂肪酸與碳水化合物對心血管疾病的影響，飽和脂肪酸會抑制低密度脂蛋白受體的活動，使血中低密度脂蛋白清除率降低，並刺激肝臟生成低密度脂蛋白，但多為較高密度的低密度脂蛋白 (Large LDL)；而碳水化合物則會刺激肝臟增加三酸甘油酯的儲存量，進而影響經脂解作用重塑的脂蛋白，產生更多小而密的低密度脂蛋白 (Small-Dense LDL, sdLDL)，這些脂蛋白的組成富含三酸甘油酯，比起較高密度的低密度脂蛋白，更容易引起血管的發炎反應(Siri-Tarino, Chiu, Bergeron, & Krauss, 2015)。另外，常見的碳水化合物，若經精緻，常有高升糖指數 (Glycemic Index) 和高糖值負荷 (Glycemic Load) 等特性，易使血糖上下起伏加劇，增加胰島素阻抗，導致肥胖及第二型糖尿病的風險提高(Hu, 2010)，如國人常見的主食包括白米、麵條、麵包等。

許多文獻也提到減少碳水化合物的攝取對膽固醇、血糖、減重等心血管疾病風險有許多正面的影響，以及低糖飲食不會增加心血管疾病的風險(Brehm, Seeley, Daniels, & D'Alessio, 2003)。2004 年一隨機試驗研究發現低碳水化合物的飲食比低脂的飲食更能減少高血脂病人的肥胖及三酸甘油酯(Yancy, Olsen, Guyton, Bakst, & Westman, 2004)，2006 年另一研究也指出，sdLDL 受到受試者攝取之碳水化合物多寡影響，呈線性增加或減少，且此結果與受試

者攝取飽和脂肪酸的量無關(Krauss, Blanche, Rawlings, Fernstrom, & Williams, 2006)。目前英國全國肥胖論壇也發表備受矚目的研究，指出低醣、但攝取足量適合的油脂者，體重及心血管疾病的風險皆降低(Estruch et al., 2016)。這些研究結果使碳水化合物在心血管疾病當中所扮演的角色再添許多討論的空間。

另一種醣類影響心血管代謝疾病的方式則是透過「另外添加進食物的醣分」。這些醣分通常由高果糖組成，對心血管疾病、第二型糖尿病都有直接和間接的影響。除了影響脂肪和碳水化合物調控的過程，也增加了總能量的攝取，造成體重增加、肥胖(Stanhope, 2016)。其中一項代表性的食物即為含糖飲料。

研究指出，人們攝取的含糖飲料從 1995 年後節節上升，目前還有許多人認為含糖飲料若有果汁的成分，是一項健康的選擇(Piernas, Tate, Wang, & Popkin, 2013)。含糖飲料如今已是添加糖分最高的一項食物，每 750ml 就含 22g 至 68g 的高果糖玉米糖漿(Lin et al., 2016)。2015 年一研究回顧從 1980 至 2010 年，全世界 51 個國家，包括台灣，發現含糖飲料與 BMI、心血管疾病、糖尿病甚至癌症都高度相關。每年死亡原因與含糖飲料相關就有 18 萬以上的人，且以中等收入的國家最多，占 70.9%(Singh et al., 2015)。

台灣是世界上最手搖飲料及便利商店密度最高的國家，一針對台灣的研究發現，87%的成人會喝含糖飲料，且有 25%每天喝 500ml 以上。比起沒有喝含糖飲料習慣者，這些人有更高的 BMI、血壓和尿酸，增加痛風和心血管疾病的風險(W. T. Lin et al., 2013)，是一項影響極大的不良飲食型態。

二、運動

規律運動對於身體有許多的好處，包括改變身體組成：增加代謝與肌肉量、改善血糖控制和胰島素敏感性、提升心肺能力、改善心肌需氧量和增加心血管輸出功能(G. F. Fletcher et al., 1996)。與心血管疾病密切相關的「三

高」：高血壓、高血脂、高血糖，都能夠透過一定強度且持續的運動習慣改善 (Marwick et al., 2009)，尤其以有氧運動對心血管代謝的風險有最佳的改善效果 (G. F. Fletcher et al., 1996; McMurray, Ainsworth, Harrell, Griggs, & Williams, 1998)。一針對 2 萬 7 千多名女性、平均追蹤約 11 年的研究指出，運動量幾乎和心血管風險的減少成正比，最顯著改變的是和發炎及止血相關的生化指標，其次是血壓，接下來是血脂、身體組成和血糖 (Mora, Cook, Buring, Ridker, & Lee, 2007)。

另一隨機試驗將都沒有肥胖問題的受試者分成三組，第一組只限制卡路里攝取量，第二組除了限制卡路里還加上運動，最後一組則作為對照組。在六個月後，前兩組平均減下 10% 的體重，和顯著的三酸甘油酯下降，效果相去不遠，但增加運動的組別又額外降低了低密度膽固醇和血壓。相對對照組，第一組減少了約 29% 的心血管風險，第二組卻減少了 38% 的風險 (Lefevre et al., 2009)，顯示運動的效果不能只單看體重減少的程度，而是能夠更進一步改善其他相關風險。

雖然運動的好處有許多，要維持規律的運動卻不是人人都做得到，除了要花一定的時間和體力，場所、項目和運動傷害也都是民眾的考量。2015 年我國運動城市調查的結果顯示，目前共有 33.4% 的國民有規律運動的習慣，且當中僅 61.4% 的民眾有達到 WHO 建議的身體活動量。另外，25 至 44 歲的職工及婦女規律運動的人口比例僅有 25% 和 18.3% (教育部，2015)。

三、抽菸

香菸很久前便深植人類社會，到了 20 世紀，抽菸的人口更是急遽增加 (Doll, 1999)，對於人體的危害早已是經過多年和多數研究證實的結果。歐洲心血管疾病的治療指引便以「一項致命的成癮性疾病 (a lethal addictive disorder)」來形容抽菸的行為 (Piepoli et al., 2016)。一項研究觀察了 3 萬 4 千多名英國男性，發現抽菸者平均比未抽菸者少 10 年的壽命 (Doll, Peto,

Boreham, & Sutherland, 2004)。另一研究近 10 年的追蹤當中，抽菸者比未抽菸者有高兩倍左右的機率死於心血管疾病(Prescott, Hippe, Schnohr, Hein, & Vestbo, 1998)。

值得注意的是，雖然亞洲的女性抽菸比例相對少（小於 10% 的抽菸人口）(DeRoo, Vlastos, Mock, Vlastos, & Morabia, 2010)，但多數研究均表示女性抽菸者的心血管疾病風險比男性更大。2011 年的統合分析就顯示女性抽菸者比起男性有高 25% 的冠狀動脈疾病風險(Huxley & Woodward, 2011)。除了抽菸者本身，被動暴露並吸入二手菸等也會增加罹患心血管疾病的風險(J. He & Whelton, 1999)。

香菸的成分，如尼古丁和一氧化碳，會破壞血管內皮細胞，使低密度脂蛋白容易穿透並堆積形成斑塊、刺激腎上腺素分泌，造成心跳及血壓的上升、影響凝血機制，使血小板容易聚集、影響纖維蛋白酶原形成及溶解的平衡，並增加發炎反應，容易增加心肌梗塞、腦中風等風險，造成突發性心因性死亡(Critchley & Capewell, 2003)，其相關的影響列於表 8。

戒菸可以為抽菸者帶來極大的好處，且越年輕時戒菸效果越好(Doll et al., 2004)，也可以顯著降低死亡或再次心肌梗塞的機率(Chow et al., 2010)，2003 年一統合分析指出，戒菸至少能夠降低 36% 的全因死亡率，比其他藥物如：他汀類、阿斯匹靈等效果更加顯著(Critchley & Capewell, 2003)。

目前各國均實施多項政策，力求降低國民抽菸的人數。以我國為例，近十幾年來積極以提高菸捐、公共場所不得吸菸等規範，再加上廣宣推廣吸菸的危害以及提供戒菸管道和場所，截至 2015 年，抽菸的成年人口已從 1990 年的 32.5% 降至 17.1%（國民健康署，2015）。

Table 8 Mechanism of cigarette exposure on cardiovascular risk

	主動暴露	被動暴露	機轉
內皮細胞	減少 NO 及 PGI ₂ 的效果、改變內皮細胞衍生物的平衡， 如：TF、TFPI、t-PA、PAI-1	減少 NO 的效果	氧化壓力
發炎反應	增加黏著分子、CRP、IL-6、TNF、同半胱氨酸	增加黏著分子、CRP、IL-6、TNF、同半胱氨酸	活化發炎基因
血小板	增加活性及聚集	增加活性及聚集	氧化壓力、減少 NO 的效果
凝血功能	減少 TFPI 釋放，增加 TF、TF 微粒以及纖維蛋白原	增加 TF 微粒以及纖維蛋白原循環	氧化壓力、減少 NO 的效果
抗纖維溶解作用	減少刺激 t-PA 釋放，改變 t-PA 與 PAI-1 的莫爾比，改變纖維蛋白結構	改變纖維蛋白結構	氧化壓力、減少 NO 的效果

註：CRP：C-reactive protein；EC：endothelial cell；IL-6：interleukin-6；PAI-1：plasminogen activator inhibitor；PGI₂：prostacyclin；TNF：tumor necrosis factor；t-PA：tissue-plasminogen activator；TF：tissue factor；TFPI：tissue factor pathway inhibitor，表格譯自(Critchley & Capewell, 2003)

四、飲酒

與抽菸相反，飲酒的好處已經被文獻紀載至少半個世紀以上，適量的酒精對於心血管疾病，尤其是冠狀動脈疾病有保護的作用，能夠減少體內高密度脂蛋白被清除、肝臟增加製造 Apo A1、並降低纖維蛋白原(Rimm, Williams, Fosher, Criqui, & Stampfer, 1999)。1999 年一統合分析便指出，不論男性或女性，每天適量的飲酒比起不飲酒的對象約可降低 24.7% 的機率發生冠狀動脈疾病(Rimm et al., 1999)。另外一追蹤了 3 萬 8 千多名成年男性長達 12 年

的研究則是針對飲酒的種類、量與總天數，結果發現不論酒的種類都能夠減少心肌梗塞的發生率，而喝酒的天數較頻繁者（至少一週3至4天），比起單一或兩天飲用較大量酒精者，有較好的效果。另外，喝酒的時間點及是否搭配其他食物是沒有影響的(Mukamal et al., 2003)。

對於女性來說，適量的酒精一樣能夠減少心血管疾病的風險，如心肌梗塞、缺血性腦中風等(Stampfer, Colditz, Willett, Speizer, & Hennekens, 1988)，但由於女性胃上皮細胞能承受的氧化壓力較小，因此建議女性攝取的酒精量也需小於男性，否則容易造成傷害(Frezza et al., 1990)。

目前AHA建議的每日酒精攝取量，成年男性為1至2單位，女性為1單位，而1單位相當於12盎司的啤酒、4盎司葡萄酒、1.5盎司的酒（80標準酒度），或1盎司的酒（100標準酒度）(AHA, 2015)。

同樣的保護效果在第二型糖尿病中也有一些研究支持。一個納入4萬1千多名中年男性受試者並追蹤六年的研究結果指出，適量的飲酒可以增加胰島素的敏感度，因此降低罹患第二型糖尿病的風險(Rimm, Chan, Stampfer, Colditz, & Willett, 1995)。另一個類似的研究追蹤4萬6千多名男性長達12年後，也有類似的結果，指出不管酒的種類、喝酒的時間，或只喝十分少量的酒，只要高頻率（一週大於5天或更多）並規律飲用，都有顯著降低第二型糖尿病的效果(Conigrave et al., 2001)。

酒精帶來的不只是好處，也會影響全身的器官和功能：腦部思考及判斷的過程、心血管方面，包含心肌病變、心律不整、腦中風和高血壓等問題，還有脂肪肝、酒精性肝炎、纖維化、肝硬化，其他如免疫系統、急性胰臟炎以及可能相關的癌症也都有風險(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2015)。除了器官的影響，酒精會使血糖快速上升造成胰島素大量分泌，緊接著引發過度飲食、肥胖等問題，因為當中富含醣類，更會讓三酸甘油酯上升，對糖尿病患者而言，大量飲酒後24小時左右更易有低血糖的危險

(ADA, 2014)。

另外，文獻在設計上也可能忽略了包括：受試者過去的心血管健康程度、受試者本身就因為其他醫療因素需要減少使用酒精、未評估到受試者過去飲酒的程度，或沒有考量到過去其他影響行為，如吸菸、受試者過去的飲酒量…等因素(Klatsky, Armstrong, & Friedman, 1990)，過量的酒精帶來的傷害也遠大於好處，因此，雖然適量的飲酒似乎對心血管及第二型糖尿病有幫助，但其實包括 AHA、ADA 等協會仍不建議民眾開始飲酒 (AHA, 2015; ADA, 2014)。

五、睡眠

睡眠障礙是一項常見的現象，尤其在現今的高壓社會，有此項問題的人數不斷上升，我國就有超過 25% 的人有此困擾。常見的現象如：入睡困難、早起和難以維持睡眠，會造成病人主觀的疲倦、嗜睡、焦慮、認知功能和活動效率降低等，影響病人生理、心理的健康狀態和社會角色功能(Kao, Huang, Wang, & Tsai, 2008)。

失眠症 (Insomnia Disorder) 是睡眠障礙中的一種症狀，是一項主觀的感受。研究顯示慢性失眠者 (失眠持續或大於 6 個月) 夜間的血壓比一般人高，日間的血壓變異度也會鈍化，且在睡眠之間中央神經系統 (Central Nerve System) 仍過度活化(Lanfranchi et al., 2009)。除了交感神經，也會影響內分泌、新陳代謝和發炎因子等，造成許多全身性的影響(Copinschi, 2005; Meier-Ewert et al., 2004; Taheri, Lin, Austin, Young, & Mignot, 2004) 賀爾蒙如瘦素 (Leptin) 和生長素 (Ghrelin) 原本受到日夜節律和進食的調控，在失眠者當中卻分別呈現上升和下降的情況，造成食慾增加、基礎代謝率下降、發炎因子增加，容易導致糖尿病、心血管疾病風險增加(Knutson, Spiegel, Penev, & Van Cauter, 2007)。根據統合分析研究結果，長期睡眠品質不佳者和沒有這項問題的人相比，由於心血管疾病的關係失能或死亡的機率高 45%(Sofi et al., 2014)。

另外，研究結果指出，健康成年男性在睡眠剝奪五天後，出現血糖偏高和胰島素濃度較低的表現，與葡萄糖耐受性受損的病人類似，顯示短期睡眠品質不佳也會造成影響，包括：胰島素耐受性、發炎因子等心血管代謝風險(Garcia et al., 1997)。相關的原因可能在於交感神經的活化，抑制了胰臟 β 細胞分泌胰島素(Spiegel, Leproult, & Van Cauter, 1999)。其他相關研究也顯示失眠不管短期或長期對人體皆有負面的影響(Spiegel, Knutson, Leproult, Tasali, & Van Cauter, 2005)。

不只是睡眠時數過少對身體有影響，2010 年台灣一追蹤了 15 年的研究結果指出，不論男女，最合適的睡眠時間為 7 至 8 小時，過多或過少的睡眠時間都會增加冠狀動脈疾病、腦中風和心因性死亡的機率(Chien et al., 2010)，2011 年的統合分析文獻也顯示相同的結果 (Cappuccio, Cooper, D'Elia, Strazzullo, & Miller, 2011)。

第三章 研究方法

第一節 研究設計

本研究為一縱貫式 (Longitudinal)、回溯式 (Retrospective) 的觀察性 (Observational) 研究，以連續取樣 (Consecutive Sampling) 方式收案。擬追蹤過去 2012 年至 2016 年，於北部某教學醫院高血脂門診看診、於 2002 至 2012 年間已被診斷為家族遺傳性血脂異常之病人，採用病歷回顧及過去問卷資料分析之方法，蒐集其(1)基本人口學資料，(2)過去相關生活型態資料，包括：飲食、運動、抽菸、飲酒、睡眠等，(3)身體組成與人體測量值，包括：身體質量指數、腰圍、基礎代謝率、體脂肪與肌肉量等、(4)發病時血液檢驗結果，包括：總膽固醇、三酸甘油酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、糖化血色素、空腹血糖值，並抄錄其接受檢驗之時間、(5)距離 2016 年 12 月 31 日最近之相同項目血液檢驗值及接受檢驗之時間，以及(6)相關疾病診被診斷之時間點。抄寫、收集及分析上述資料，以瞭解心血管代謝風險因子是否使病人產生糖尿病及心血管疾病的相關風險提高。研究概念架構入下圖：

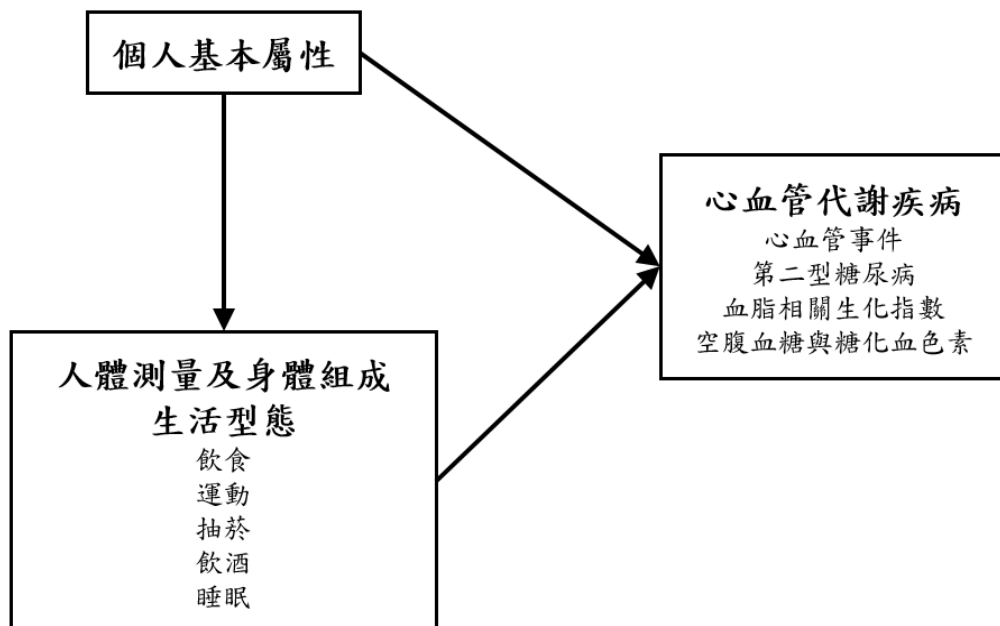


Figure 1 Conceptual framework

第二節 研究場所及研究對象

本研究於北部某醫學中心之高血脂門診收案，使用門診診間電腦進行病歷資料搜尋，以及研究室查閱過去相關問卷填答資料。納入及排除條件如下所列，凡符合條件並同意者列入研究收案對象。



1. 納入條件

- (1)年齡為 20 歲以上。
- (2)意識清楚可以用國台語溝通。
- (3)經醫師診斷為家族遺傳性血脂異常。
- (4)根據 Simon-Broome 診斷標準，成人低密度脂蛋白大於 190mg/dL，且病人、一等親或二等親出現肌腱黃斑瘤者，或經基因檢測顯示 LDLR、PCSK9、ApoB 等相關基因突變者(Austin, Hutter, Zimmern, & Humphries, 2004)。
- (5)曾於台大醫院門診追蹤的患者，並具有抽血基線資料和聯繫方式者。

2. 排除條件

- (1)癌症病人或正接受化療的患者。
- (2)甲狀腺功能低下患者。
- (3)續發性高血脂症患者。
- (4)阻塞性肝病患者。
- (5)免疫不全患者。

第三節 研究步驟

本研究案經收案醫院之主治醫師和研究倫理委員會審核通過，並於主治醫師看診時使用門診診間電腦，以取得過去病人過去病歷中相關血液生化及診斷資料。另外，於研究室回顧病人過去填答之相關問卷，待資料建檔完畢再進行相關之統計分析。研究流程如圖 2。

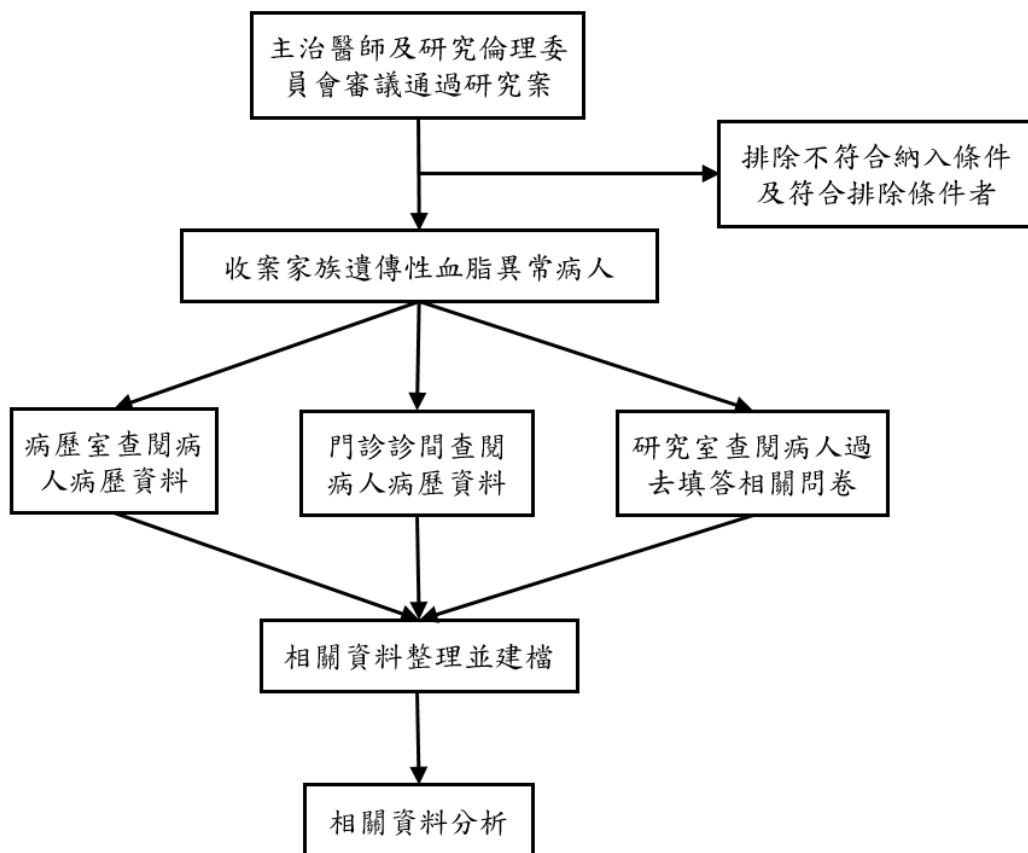


Figure 2 Flowchart of the research process

第四節 研究工具

- 一、基本資料問卷：人口學特性以及疾病相關特性，為自擬式問卷，項目包括：性別、年齡、婚姻狀態、最高學歷、平均家庭收入、個人及親人相關過去病史、居住及職業狀況等，見附錄一。
- 二、身體組成及人體測量值：第一個部分蒐集過去病人已測量之身高、體重、身體質量指數、基礎代謝率、身體各部位之脂肪質量及非脂肪質量、預估肌肉重量、電阻，詳見附錄二。身體組成資料測量使用之機器型號為 Tanita Body Composition Analyzer BC-418，其測量原理係利用身體不同組織之導電性不同，因此藉由生物電阻抗分析法（BIA）可利用各部位之電阻，計算組成之成分和比例。
- 三、相關疾病診斷：病人家族遺傳性血脂異常初診斷至今，被診斷糖尿病、高血壓、冠狀動脈疾病、腦血管疾病、鬱血性心衰竭、憂鬱、焦慮或失眠，以醫師確診日期作為發病日，並按照 ADA 糖尿病前期之診斷標準判斷病人血糖是否達糖尿病前期，並紀錄被診斷之時間點。詳見附錄二。
- 四、血液生化檢驗值：蒐集最初診斷家族遺傳性血脂異常時、以及距離 2016 年 12 月 31 日最近一次門診追蹤最高之血液生化值，含：空腹血糖值、糖化血色素、三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等。詳見附錄二。
- 五、生活習慣調查問卷：採用過去病人已填寫之問卷資料，擷取與研究主題相關之題目，包括飲食、運動、抽菸、飲酒、睡眠等生活習慣，採用自擬式問卷，並使用部分 The Short Form Health Survey (SF-12) 問卷，版權序號為 QM024390，由 Quality Metric 公司核定出售及計分規則，於系統性文獻分析中，Cronbach' s alphas 值介於 0.79-0.92。擷錄之問卷內容詳見附錄三。

第五節 資料處理與分析方法

本研究之資料處理係先以文書處理軟體建立符合納入條件、且簽署同意書之病人名單，並編列欲分析之變項，將其編碼並建立譯碼簿。建立病歷資料查詢之項目清單後（附錄一至附錄三），再使用門診診間電腦查詢病人過去病歷資料，並使用 SAS Enterprise Guide 7.1 將過去已蒐集之病人生活型態之問卷資料和身體組成測量值，按照病人之病歷號，運用 SQL Join 之原則，將過去檔案合併。過程中檢查遺漏之項目及不合理之數值，再反覆查閱病歷及原始問卷資料，補值並除錯後再進行統計分析。

統計分析使用 SPSS 22.0 版之統計軟體進行，過程使用描述性統計及推論性統計，描述性統計以次數、百分比、平均值、標準差等項目呈現；推論性統計則分析變項間的相關性，包括兩種類別變項之差異使用卡方檢定（Chi-square test），如基本人口學資料、相關疾病診斷與性別、發生心血管疾病事件與否或罹患第二型糖尿病與否之相關性。類別及連續變項間使用 t 檢定（t-test），如性別、相關疾病診斷、生活型態等類別變項，與年齡、血液生化檢驗值、身體質量指數、腰圍等連續變項間之相關性。皮爾森相關係數（Pearson's Correlation Coefficient）檢驗兩連續變項間相關性，如身體組成測量值與血液生化檢驗值間的相關性。多組連續變項間差異使用變異數分析（ANOVA），如不同年齡層之間四肢骨骼肌質量指數之關係。風險因子與心血管代謝疾病之間的相關性則以邏輯斯迴歸（Logistic Regression）估計勝算比（Odds Ratio）、根據病歷記載之相關疾病診斷時間順序，利用 Cox 迴歸（Cox Regression）估計風險比。統計之顯著水準統一訂為 $p\text{-value} < 0.05$ 。研究目的與使用之推論統計方法詳列於下表 9。



Table 9 Research purpose and statistical methods

研究目的	自變項	依變項	統計方法
探討家族遺傳性血脂異常病人心血管代謝風險與心血管疾病事件相關性	<u>類別變項</u> ：基本人口學、罹患相關疾病與否、生活型態、降血脂藥物使用情形 <u>連續變項</u> ：年齡、血液生化檢驗值	<u>類別變項</u> ：心血管疾病事件發生	卡方檢定、t 檢定、邏輯斯迴歸、Cox 迴歸
探討家族遺傳性血脂異常病人血糖異常相關之危險因子	<u>類別變項</u> ：基本人口學、罹患相關疾病與否、生活型態 <u>連續變項</u> ：年齡、血液生化檢驗值	<u>類別變項</u> ：罹患第二型糖尿病	卡方檢定、t 檢定、邏輯斯迴歸、Cox 迴歸
分析家族遺傳性血脂異常病人身體組成與心血管代謝疾病之相關性	<u>類別變項</u> ：肥胖、高腰圍、高腰圍合併高三酸甘油酯、肌少症、生活型態 <u>連續變項</u> ：人體測量值、身體組成測量值	<u>類別變項</u> ：年齡、罹患心血管代謝疾病、肥胖、高腰圍合併高三酸甘油酯、肌少症 <u>連續變項</u> ：血液生化檢驗值、人體測量值、身體組成測量值	描述性統計、卡方檢定、變異數分析、皮爾森相關係數、邏輯斯迴歸、Cox 迴歸
分析家族遺傳性血脂異常病人過去的生活型態對心血管代謝風險之影響	<u>類別變項</u> ：生活型態	<u>類別變項</u> ：罹患心血管代謝疾病 <u>連續變項</u> ：血液生化檢驗值、身體組成測量值	描述性統計、t 檢定、邏輯斯迴歸

第六節 研究倫理考量

本研究進行前已先經門診主治醫師同意，並取得倫理委員會審議通過（案號：201212068RINC）。病人於資料蒐集前，均接受過詳細的解釋，包括向病人解釋研究目的及過程，知情並同意後填寫同意書。若參與研究者有任何問題，亦可隨時藉由同意書上的聯絡方式聯繫研究主持人。

本研究為病歷回顧階段，故不會給予病人任何介入措施，相關檢驗均為每次就診時由主治醫師直接告知病人檢查報告無任何相關生物檢體保留的問題，因此參與研究之病人不會因本研究而受到任何傷害。另外，所有的個案資料將由研究人員妥善保管，除本研究相關人員無法查閱，且從資料建檔、分析至結果呈現，皆不會呈現任何受訪者的身分或聯絡資訊。若病人在研究過程中想要退出，可以隨時退出研究，不會影響到任何就醫及治療的權益。

第四章 研究結果

本章節根據研究目的，探討家族遺傳性血脂異常病人之心血管代謝相關危險因子分析，分五個小節呈現。先進行家族遺傳性血脂異常病人之基本資料分析，再以心血管代謝疾病，包括心血管疾病和第二型糖尿病為主軸，分兩個章節分析其與危險因子之間的相關性，並探討家族遺傳性血脂異常病人身體組成與其他疾病之相關性，及分析飲食、運動、抽菸、飲酒、睡眠等生活型態對家族遺傳性血脂異常病人心血管代謝風險之影響。

第一節 家族遺傳性血脂異常病人之基本資料分析

本研究共收集 336 位家族遺傳性血脂異常病人的有效問卷資料，包含 125 位男性及 211 位女性，女性所佔比例較高，共 62.8%，男性則佔 37.2%。被診斷家族遺傳性血脂異常之年齡全距為 24 至 93 歲，男性年齡平均為 53.04 (± 12.95) 歲，有 53.6% 大於或等於 55 歲；女性平均為 61.47 (± 11.65) 歲，有 81.0% 大於或等於 55 歲。女性之平均年齡及大於 55 歲之比例皆比男性高，此部分呈現統計上顯著的差異 ($p < 0.001$)。

基本人口特性包括教育程度、婚姻狀態、居住情形、就業情形和平均年收入。病人不論性別皆有超過六成已婚、超過九成非獨居者，沒有性別之間顯著的差異。男性教育程度大於國中者有 80.0%，女性僅 56.9%，顯示女性平均受教程度低於男性，呈現統計顯著差異 ($p < 0.05$)。另外，就業狀況和平均收入亦以女性較少，男性有 63.2% 目前在职、57.9% 平均年收入大於或等於 80 萬；女性則有 71.1% 目前沒有工作，且 58.2% 年收入小於 80 萬，兩個項目皆有顯著之性別差異 ($p < 0.001$ 、 $p < 0.005$)。另實際根據病歷之記載，目前長期服用他汀類藥物者，男性有 80.4%、女性有 82.6%，兩者無顯著差異。詳見表 10。

表 11 顯示發病時的基線血液生化值及後續相關疾病的診斷資訊，基線血液生化值檢驗包含血壓、血糖、脂蛋白、腎絲球過濾率等相關項目，而舒張壓、

空腹血糖值、三酸甘油酯及高密度脂蛋白有性別上的統計顯著差異。男性平均收縮壓 126.82 (± 16.01) mmHg、舒張壓 79.88 (± 11.48) mmHg，女性平均 126.05 (± 19.57) mmHg、74.45 (± 12.30) mmHg。空腹血糖值以男性較高，平均為 115.19 (± 41.43) mg/dL，女性為 105.64 (± 24.97) mg/dL；另外，男性和女性之平均糖化血色素分別為 6.41 (± 1.42) %、6.20 (± 0.93) %。

脂蛋白之檢驗項目包括總膽固醇、非高密度脂蛋白、三酸甘油酯、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白。男性和女性平均之總膽固醇分別為 292.42 (± 127.90) mg/dL、294.58 (± 58.58) mg/dL，非高密度脂蛋白平均為 234.71 (± 57.95) mg/dL、250.77 (± 131.71) mg/dL；男性三酸甘油酯之平均比女性高 ($p < 0.05$)，平均分別為 199.62 (± 169.02) mg/dL、150.18 (± 130.49) mg/dL；高密度脂蛋白之平均則以男性較女性低 ($p < 0.001$)，平均值分別為 48.50 (± 10.21) mg/dL、61.08 (± 14.62) mg/dL；低密度脂蛋白之平均為 208.90 (± 110.45) mg/dL、192.62 (± 61.52) mg/dL。

腎絲球過濾率以血液肌酸酐為標準，參考相關研究之公式計算，算式為： $186 \times (\text{肌酸酐})^{-1.154} \times (\text{年齡})^{-0.203} \times 0.742$ （女性）。男性腎絲球過濾率平均為 88.61 (± 19.68) ml/min/1.73m²，女性則為 92.35 (± 21.10) ml/min/1.73m²。

疾病診斷結果共統計高血壓、第二型糖尿病、心血管疾病、慢性腎病以及精神層面等。心血管疾病事件之發生係按照病人病例記載，在診斷家族遺傳性血脂異常後，經醫師診斷包括：冠狀動脈疾病 (Cardiovascular Disease, CAD)、缺血性心臟病 (Ischemia Heart Disease, IHD) 或腦中風 (Stroke)。除糖尿病前期係根據 ADA 治療指引之標準判斷，並使用病人最新一次之腎絲球過濾率判斷慢性腎病，其他項目皆為病歷上記載之醫師診斷。結果罹患高血壓者共 37.8%，男性 42 人 (33.6%)、女性 85 人 (40.3%)；罹患第二型糖尿病患者共 22.3%，男性 38 人 (30.4%)、女性 37 人 (17.5%)，另外，有 45.2% 的病人血糖異常達糖尿病前期之診斷標準，男性 47 人 (37.6%)、女性 105 人

(52.4%)，糖尿病和糖尿病前期之性別差異皆達統計顯著 ($p < 0.05$)，男性之糖尿病比例較女性高，女性則有過半數處於糖尿病前期，比例高於男性。

自診斷家族遺傳性血脂異常至研究截止期間 (2016 年 12 月 31 日)，共 81 人 (24.1%) 曾發生至少一種心血管疾病相關事件，男性 42 人 (33.6%)、女性 39 人 (18.5%)，以男性比例較高，性別差異達統計顯著差異 ($p < 0.05$)。將其細分為冠狀動脈疾病、缺血性心臟病和缺血性腦中風後，顯示大多數病人經歷冠狀動脈疾病，共 77 人次 (22.9%)，男性 42 人次 (33.6%)、女性 35 人次 (16.6%)，性別之間有顯著差異 ($p < 0.001$)；缺血性心臟病共 20 人次 (7.3%)，男性 12 人 (9.6%)、女性 8 人 (3.8%)，性別之間有顯著差異 ($p < 0.05$)；缺血性腦中風僅 7 人次 (2.1%)，男性 2 人 (1.6%)、女性 5 人 (2.4%)，此項目沒有性別上的顯著差異。

慢性腎病之診斷標準於本研究定義為腎絲球過濾率小於 60ml/min/1.73 m^2 ，共有 9 位男性 (7.2%) 和 8 位女性 (3.8%) 最終之血液肌酸酐濃度經計算後符合，佔總人數中 5.1%，性別之差異未達統計顯著。

精神層面相關之診斷，本研究針對常見之憂鬱、焦慮及失眠三種診斷進行病歷回顧及統計，共 86 人次 (25.6%) 至少有一種相關診斷，當中有 68 人次為女性，佔 32.2%，與男性之 14.4% 相比，性別差異達顯著 ($p < 0.001$)。三種診斷中，以失眠為大宗，有 11 位男性 (8.8%)、48 位女性 (22.7%)，佔整體 16.1%，女性失眠之比例高於男性，性別差異達統計顯著 ($p < 0.05$)；焦慮之診斷亦有性別上顯著的差異 ($p < 0.05$)，以女性佔多數，共 29 人次 (13.7%)，男性僅 6 人次 (4.8%)；被診斷憂鬱者僅 10 人次 (3.0%)，女性罹病共 9 人次 (4.3%)，男性僅 1 人 (0.8%)，並無統計顯著的差異。整體而言，本研究之家族遺傳性血脂異常病人中，女性經歷精神層面問題之比例大於男性。

本研究討論之生活型態區分為五個部分：飲食習慣、運動習慣、抽菸習慣、飲酒習慣、睡眠習慣，共 12 題。表 12 列出各題目之遺漏值、男性與女性

之次數、比例並檢定其差異性。所有題目中，遺漏值最高的題目為飲食習慣中「是否經常採用健康（低脂肪）飲食」，共 88 筆遺漏值，佔 26.2%。沒有遺漏值的共三題，分別為飲食習慣中「用餐習慣」、「吃餅乾、麵包、速食食物的頻率」，以及睡眠習慣中「使用安眠藥」。

飲食習慣中，女性有 62.9% 在答題過去的三個月，採用低脂飲食的天數大於一半，且 68.7% 平時用餐習慣上肉類比蔬菜少或純素食，即攝取較少的脂肪，比例高於男性僅接近五成採用低脂飲食（49.5%）及食用較少肉類或純素食（44.8%）（ $p=0.037$ 、 $p<0.001$ ）。食用餅乾、麵包、速食食物等精緻碳水化合物的頻率及含糖飲料攝取習慣則沒有性別顯著的差異。

規律進行體能活動者沒有性別上統計顯著差異，但接近六成的女性認為健康狀況已影響中等程度的活動，如：搬桌子、拖地板、打保齡球或太極拳（58.4%），或爬數層樓梯（58.9%）。相較於男性僅有四成左右認為搬桌子、拖地板、打保齡球或太極拳（39.2%）或爬數層樓梯（44.7%）被限制，兩者皆呈現顯著差異（ $p<0.05$ ）。

目前有抽菸習慣者，男性比例高於女性，達統計顯著差異（ $p<0.001$ ）。男性共 17 人（13.6%）有抽菸習慣，女性僅 7 人（3.3%）。飲酒習慣結果亦同，以男性比例高於女性（ $p<0.001$ ），共 30 人（24.0%）男性有飲酒習慣，女性僅 12 人（5.7%）。

睡眠共三個相關問題，統計關於睡眠時間、睡眠困難及使用安眠藥等項目。睡眠時間及自覺睡眠的品質兩個問題無性別顯著差異，睡眠困難與使用安眠藥者則有性別之差異（ $p<0.005$ ），女性共 93 人（46.7%）自述有睡眠困難的問題，高於男性則有 40 人（33%）；且女性服用藥物輔助睡眠者共 41 人（19.4%），亦高於男性僅 9 人（7.2%）。

根據本節三個表格，本研究所納入之家族遺傳性血脂異常病人當中，女性人數較男性多、平均年齡較大、普遍受教育程度較低，工作的比例及平均收入

也較低。而男性則有較高之平均基礎空腹血糖值、三酸甘油酯、較低之高密度脂蛋白，連帶在心血管疾病和第二型糖尿病的比例也較高，而精神層面相關診斷比例則低於女性，此結果也可在生活型態中發現，女性有睡眠困難及使用安眠藥的比例皆較男性高。另外，採用低脂飲食、沒有抽菸及喝酒習慣等良好生活習慣的比例女性高於男性，但女性有較高的比例因為健康狀況覺得日常活動受到限制。

第二節 家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病之相關風險因子分析

心血管疾病是家族遺傳性血脂異常病人最重要的議題，了解其危險因子有助於日後對於病人臨床治療及衛教的方向。本節探討家族遺傳性血脂異常病人除血脂外，其他心血管代謝風險與心血管疾病事件之相關性，包括：基本人口學資料、心血管代謝風險相關之檢驗值、其他疾病診斷、他汀類藥物使用情況等。另外，第二型糖尿病是一項心血管代謝疾病，過去文獻已了解其會增加一般族群心血管疾病的風險，是一項獨立的危險因子。本研究亦假設合併糖尿病會使家族遺傳性血脂異常病患的心血管疾病風險增加。

基本人口學資料、接受治療情形與心血管疾病事件之結果分析列於表 13。心血管疾病事件總共有 81 人 (24.1%) 發生、255 人 (75.9%) 未發生，性別部分呈現顯著差異 ($p=0.002$)，男性發生心血管疾病事件者共 42 人 (51.9%)，高於女性 39 人 (48.1%)。年齡在連續變項時呈現顯著差異，發生心血管疾病事件者平均為 61.49 (± 11.33) 歲，高於未發生者平均年齡 57.33 (± 13.09) 歲 ($p=0.011$)。

病人基本資料與心血管疾病事件之間無統計顯著差異，包括：教育程度為國中以下或以上、已婚或單身、獨居或與其他人同居、就業與否、年收入是否高於 80 萬新台幣。病歷回顧目前仍需長期服用他汀類藥物者，共計 74 人 (91.4%) 曾發生心血管疾病事件 ($p=0.004$)。

相關之檢驗值、其他疾病診斷與心血管疾病事件之發生的分析結果列於表 14。血壓之測量值包括收縮壓及舒張壓，與心血管疾病事件發生與否皆無顯著差異；是否診斷高血壓與心血管疾病則有顯著差異，罹患高血壓者心血管疾病風險較高 ($p=0.014$)，共 40 人發生心血管疾病事件，佔 49.4%。血糖相關檢驗值包括空腹血糖及糖化血色素，僅空腹血糖值與心血管疾病事件之間有顯著差異，發生心血管疾病事件者的平均空腹血糖值高於未發生者，分別為 118.44 (± 40.13) mg/dL、106.22 (± 28.89) mg/dL ($p=0.012$)。另外，糖尿病前期與

心血管疾病事件之相關性無顯著差異，但被診斷糖尿病者與血糖正常和糖尿病前期的患者相比，有較高的比例發生心血管疾病事件 ($p < 0.001$)，共 31 人 (38.3%)。罹患代謝症候群者亦有較高的機率發生心血管疾病事件 ($p = 0.023$)，共 43 人 (53.1%)。

腎絲球過濾率、慢性腎病與心血管疾病事件之發生皆無顯著關係。有發生心血管疾病事件者之平均腎絲球過濾率和未發生者各為 $92.02 (\pm 19.91)$ ml/min/1.73m² 和 $87.61 (\pm 22.55)$ ml/min/1.73m²，發生慢性腎病者共 7 人發生心血管疾病事件，佔 8.6%。

被診斷有精神相關困擾，包括憂鬱、焦慮和失眠者，共 28 人發生心血管疾病事件，佔 34.6%，而未發生心血管疾病事件者僅 22.7% ($p = 0.034$)。

基線血脂相關測量值與心血管疾病事件間接無顯著的關係。但截至 2016 年 12 月 31 前的最後一次血脂測量值，總膽固醇與高密度脂蛋白皆與心血管疾病事件的發生有顯著的關係，發生事件者之總膽固醇與高密度脂蛋白平均為 $185.40 (\pm 43.04)$ mg/dL、 $51.42 (\pm 13.76)$ mg/dL，未發生者之平均則為 $201.33 (\pm 40.88)$ mg/dL 和 $57.56 (\pm 15.02)$ mg/dL ($p = 0.003$ 、 $p = 0.002$)。雖然發生事件者之平均總膽固醇較未發生者低，但非高密度脂蛋白無顯著差異，因此可能是因為高密度脂蛋白加總的影響，兩者非高密度脂蛋白平均分別為 $133.75 (\pm 45.33)$ mg/dL、 $144.67 (\pm 41.92)$ mg/dL。三酸甘油酯和低密度脂蛋白也無統計顯著差異，發生心血管疾病事件者之平均為 $118.80 (\pm 59.24)$ mg/dL、 $122.78 (\pm 41.16)$ mg/dL，未發生事件者平均為 $124.82 (\pm 68.35)$ mg/dL、 $128.38 (\pm 45.80)$ mg/dL。

家族遺傳性血脂異常患者最重要的治療項目即為他汀類藥物的使用，表 15 即詳列出本研究家族遺傳性血脂異常病人使用他汀類藥物的比例、種類、藥物治療的程度、輔助性藥物的使用、及同時使用之降血脂藥物數量。當中共 269 人 (80.1%) 使用、67 人 (19.9%) 未使用他汀類藥物。細分本研究病人使用

之他汀類藥物共六種：Atorvastatin、Fluvastatin、Pitavastatin、Pravastatin、Rosuvastatin 和 Simvastatin，最多人使用的是 Rosuvastatin，其次為 Atorvastatin，在他汀類藥物中降低低密度脂蛋白作用都屬於強效，最少使用的則為 Fluvastatin，僅 1 人使用。



治療強度與患者血脂濃度之相關性中，由於健保給付條件較嚴格，使門診病人較少接受低密度脂蛋白濃度抽驗，影響資料中此項數據之完整度，故使用非高密度脂蛋白作為指標，即將總膽固醇減去高密度脂蛋白。他汀類藥物治療的強度則根據 ACC/AHA 2013 血脂治療指引，區分為低、中、高。本研究大部分患者使用中等程度之他汀類藥物治療，接受低程度治療者共 15 人 (4.5%)，中等程度治療共 241 人 (71.7%)，使用高強度治療者則僅 13 人 (3.9%)。使用高強度治療者之基礎非高密度脂蛋白濃度最高，平均為 $286.92 \pm 86.83 \text{ mg/dL}$ ，最終追蹤之非高密度脂蛋白濃度也是所有組別中最高。使用輔助降血脂藥物者共 105 人 (31.3%)，使用之藥物有 Fibrate 和 Ezetimibe 兩種。而同時使用之降血脂藥物數量，有 176 人使用一顆、93 人使用兩顆、4 人使用三顆。同時使用三顆藥物者，基礎非高密度脂蛋白濃度最高，最終追蹤之非高密度脂蛋白濃度也最高。

由表 15 結果可見，接受越高強度的他汀類藥物治療，及同時使用越多數量的降血脂藥物，兩組皆有最高的基礎非高密度脂蛋白濃度，顯示治療的強度可能與其本身風險程度相關，風險越高者在處方上可能接受越高強度或越多種類的藥物治療，以降低心血管疾病事件發生之風險。進行使用和未使用藥物兩組發病及最後追蹤之非高密度脂蛋白的配對 t 檢定，可見不管接受治療與否，皆呈現統計顯著的差異，故推測未接受藥物者，亦可能因持續至門診追蹤，接受相關衛教而改變生活型態，進而降低部分的非高密度脂蛋白濃度。

表 16 將他汀類藥物用不同的模型，估計與心血管疾病事件的勝算比，發現在單變項時，不論是有使用他汀類藥物、藥物治療的強度及使用之降血脂藥物

數量，都有顯著且的勝算比。使用他汀類藥物在單變項時勝算比為 3.253 (95%CI: 1.422-7.439)，但加入非高密度脂蛋白、高密度脂蛋白及三酸甘油酯做調整後，使用他汀類藥物之勝算比並未達統計顯著。藥物治療的強度分為低、中和高強度，勝算比在單變項時分別為 3.117 (95%CI: 0.779-12.470)、2.905 (95%CI: 1.260-6.695)、19.286 (95%CI: 4.689-79.327)，模型一當中勝算比則僅高強度的他汀類治療對心血管疾病事件的勝算比達統計顯著，勝算比為 8.037 (95%CI: 1.600-40.382)。使用一種藥物者單變項時勝算比為 2.879 (95%CI: 1.075-7.716)，模型一則未達統計顯著。使用兩種以上降血脂藥物在單變項和模型一都有統計顯著的勝算比，分別為 8.493 (95%CI: 3.129-23.049)、3.366 (95%CI: 1.124-10.076)。

藉由表 15 和表 16，可推測本研究使用他汀類藥物治療，且程度較強與種類較多者，在發生心血管疾病事件中所佔比例較高，並有一定的勝算比，並非因他汀類藥物是一項心血管疾病的危險因子，而是使用者本身的風險較高。

根據上述，進一步分析家族遺傳性血脂異常病人發生心血管疾病事件可能之危險因子，包括發生心血管疾病事件者有較高之年齡、男性比例較高，高血壓、第二型糖尿病、代謝症候群、精神層面診斷、他汀類藥物使用之比例皆較高，勝算比的結果列於表 17。

本研究共列出十二項與家族遺傳性血脂異常患者發生心血管疾病事件相關之風險因子，分別以單變項、模型一：調整年齡及性別、模型二：調整年齡、性別、糖尿病、睡眠困難、運動習慣，及模型三：將所有變項接放入模型等，共四種方法估計其勝算比。

單變項部分，達統計顯著的變項及其勝算比分別為：年齡 1.028 (95%CI: 1.006-1.050)、男性 2.323 (95%CI: 1.342-3.711)、糖尿病 2.973 (95%CI: 1.710-5.171)、睡眠困難 1.897 (95%CI: 1.127-3.193)、運動習慣 0.531 (95%CI: 0.312-0.902)、高密度脂蛋白 0.969 (95%CI: 0.950-

0.989)、高血壓 1.884 (95% CI: 1.135-3.127)、精神層面相關診斷 1.794 (95% CI: 1.042-3.090)、吸菸習慣 2.414 (95% CI: 1.028-5.669)、使用他汀類藥物 3.253 (95% CI: 1.422-7.439)。

調整了年齡和性別之模型一除了高血壓之勝算比未達統計顯著，其餘變項結果皆與單變項相同：糖尿病勝算比 2.409 (95% CI: 1.353-4.290)、睡眠困難 2.212 (95% CI: 1.271-3.849)、運動習慣 0.425 (95% CI: 0.242-0.746)、高密度脂蛋白 0.977 (95% CI: 0.956-0.998)、吸菸習慣 2.615 (95% CI: 1.034-6.615)、精神層面相關診斷 1.954 (95% CI: 1.077-3.542)、使用他汀類藥物 2.812 (95% CI: 1.194-6.619)。

模型二當中，五個變項皆有統計顯著的勝算比。包括：年齡 1.054 (95% CI: 1.025-1.083)、男性 3.263 (95% CI: 1.709-6.127)、糖尿病 2.515 (95% CI: 1.319-4.795)、睡眠困難 2.169 (95% CI: 1.216-3.870)、運動習慣 0.409 (95% CI: 0.225-0.744)。

放入所有變項後，勝算比達統計顯著的變項僅剩年齡、性別、睡眠困難和運動習慣，分別為：年齡 1.055 (95% CI: 1.020-1.091)、男性 3.726 (95% CI: 1.637-8.483)、睡眠困難 2.829 (95% CI: 1.431-5.592)、運動習慣 0.312 (95% CI: 0.157-0.621)。

統合表 17 之結果，在所有模式中皆達統計顯著，對心血管疾病事件發生有影響之危險因子包括年齡、性別、睡眠困難及運動習慣。其中，年齡越大、男性、睡眠困難皆增加心血管疾病的風險，屬於危險因子，而運動習慣則有降低風險的效果。第二型糖尿病之勝算比在模型三雖未達統計顯著，但在單變項、模型一及模型二中，都有 2.5 至 3 倍的勝算比，且屬於心血管代謝疾病中一項重要的疾病，表 18 呈現血糖異常與家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病事件的風險比。

不論單變項或經調整年齡和性別，糖化血色素達 6.5% 或以上，即達 ADA



對第二型糖尿病的診斷標準者，有較高的風險發生心血管疾病事件。單變項時發生率為 37.6 (千人年率)，平均存活時間 (至發生心血管疾病事件) 為 12.2 年，風險比為 3.027 (95% CI: 1.540-5.947)，調整後則為 2.222 (95% CI: 1.106-4.464)。分別計算糖化血色素與冠狀動脈疾病、腦中風的風險比，冠狀動脈疾病與所有心血管疾病事件之結果相仿，僅糖化血色素達第二型糖尿病診斷標準者有統計顯著的風險比 3.475 (95% CI: 1.692-7.137)，調整後則為 2.591 (95% CI: 1.235-5.435)，平均存活時間為 12.5 年。腦中風在全部 336 人當中，僅 7 個人發生，風險比也都未達統計顯著。而糖化血色素介於 5.7 到 6.5 之間者，不論在心血管疾病事件、冠狀動脈疾病或腦中風皆沒有統計顯著的風險比。以上，對於家族遺傳性血脂異常的病人，若合併有第二型糖尿病，會提高發生心血管疾病事件的風險，在臨床上須注意預防患者罹患糖尿病。

本研究之研究假設中，此類病人若合併其他心血管代謝疾病會增加心血管疾病事件風險。本章節之結果可見，家族遺傳性血脂異常病人若有高血壓、第二型糖尿病、代謝症候群甚至精神層面相關診斷時，發生心血管疾病事件的比例皆較高。在單變項的迴歸當中，這些疾病亦有顯著的勝算比，是家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病事件的危險因子。而第二型糖尿病更是會增加 3 倍左右的風險比，此結果符合本研究假設，在臨床上亦需注意預防此類病人罹患糖尿病。下節將持續探討此類病人合併第二型糖尿病的危險因子。

第三節 家族遺傳性血脂異常病人第二型糖尿病之相關風險因子分析

由上節之結果可知第二型糖尿病會增加家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病事件的風險，因此，了解此類病人第二型糖尿病相關之危險因子，有助於臨床上減少病人心血管代謝的機率。而本章節之研究假設根據過去相關文獻結果，探討三酸甘油酯濃度是否與家族遺傳性血脂異常病人罹患糖尿病呈正相關。另外，亦針對過去研究一般族群之糖尿病相關風險因子，探討與本族群是否也有相關性。包括：家族遺傳性血脂異常病人發生第二型糖尿病或糖尿病前期、正常血糖值病人與基本人口學資料、心血管代謝風險相關之檢驗值、其他疾病診斷等。

表 19 呈現第二型糖尿病與基本人口學資料之分析結果，截至研究結束為止，共有 75 人 (22.3%) 發生第二型糖尿病，109 人 (32.4%) 處於糖尿病前期，152 人 (45.2%) 則維持正常之血糖值。以下將糖尿病前期與正常血糖值之病人併為同一組，再與第二型糖尿病人相比，罹患糖尿病之家族遺傳性血脂異常病人平均空腹血糖值為 147.95 (± 47.00) mg/dL、糖化血色素平均為 7.55% (± 1.54)，未罹患糖尿病者平均為空腹血糖值為 97.99 (± 12.49) mg/dL、糖化血色素平均為 5.83% (± 0.40) ($p < 0.001$)。

基本人口學在性別和婚姻狀態皆有顯著差異，男性共 38 人 (30.4%)、單身者則有 36 人 (28.8%) 罹患糖尿病，高於女性和有婚姻者罹病之比例 ($p < 0.05$)。其餘項目包括：年齡、教育程度高低、獨居與否、是否就業和年收入高低則無顯著差異。另外，長期使用他汀類藥物者比起未使用者，亦有較高的比例罹患糖尿病 ($p = 0.001$)，共 70 人 (26.0%)。

檢驗值、其他疾病診斷和第二型糖尿病間相關性列於表 20。罹患糖尿病與否和三酸甘油酯及高密度脂蛋白有顯著相關 ($p < 0.05$ 、 $p < 0.001$)，總膽固醇、非高密度脂蛋白與低密度脂蛋白則無關，糖尿病病人有較高的三酸甘油酯及較低的低密度脂蛋白，平均分別為 237.27 (± 213.02) mg/dL 和 48.96 (± 13.61)

mg/dL；無糖尿病者平均則分別為 148.83 (± 115.90) mg/dL 及 58.64 (± 14.05) mg/dL。最後追蹤值則以總膽固醇、非高密度脂蛋白、三酸甘油酯及高密度脂蛋白達到顯著差異。按上列排序，糖尿病病人平均數值分別為 179.51 (± 37.23) mg/dL、131.25 (± 36.44) mg/dL、158.13 (± 90.61) mg/dL、48.57 (± 11.43) mg/dL；無糖尿病者則為每 202.79 (± 41.90) mg/dL、145.29 (± 44.51) mg/dL、112.22 (± 51.66) mg/dL 和 58.38 (± 15.16) mg/dL。糖尿病病人有較高的三酸甘油酯、較低的低密度脂蛋白、總膽固醇 ($p < 0.001$) 和非高密度脂蛋白 ($p = 0.016$)。

收縮壓或高血壓之診斷皆與糖尿病有顯著關係。合併糖尿病之病人平均收縮壓為 130.56 (± 18.33) mmHg，高於無糖尿病者之血壓：124.95 (± 18.20) mmHg ($p = 0.025$)；高血壓者又有糖尿病之盛行率則有 35.4%、合併罹患代謝症候群之糖尿病盛行率則為 37.7%，皆高於未合併這些疾病之糖尿病患者盛行率，差異達統計顯著相關 ($p < 0.001$)。慢性腎病、精神相關疾病則與糖尿病無顯著相關。

由表 20 可見家族遺傳性血脂異常病人若罹患高血壓、心血管疾病、代謝症候群等疾病，也會有較高的比例合併第二型糖尿病。最後追蹤之抽血值也有相對較低之總膽固醇、非高密度脂蛋白、高密度脂蛋白，及較高的三酸甘油酯。進一步分析家族遺傳性血脂異常病人罹患糖尿病的相關危險因子，其勝算比列於表 21。除單變項外，模型一是調整性別和年齡後之係數、模型二則將所有單變項顯著相關之變項都放入：男性 2.054 (95% CI：1.220-3.457)、三酸甘油酯 1.011 (95% CI：1.006-1.015)、高密度脂蛋白 0.946 (95% CI：0.924-0.968)、高血壓 3.274 (95% CI：1.926-5.567)、習慣飲酒 0.150 (95% CI：0.035-0.636)、習慣抽菸 3.266 (95% CI：1.398-7.631)。

放入所有變項的模型二，勝算比達統計顯著之變項及勝算比則有：男性 2.852 (95% CI：1.286-6.325)、三酸甘油酯 1.006 (95% CI：1.002-

1.011)、高密度脂蛋白 0.966 (95% CI : 0.938-0.996)、高血壓 3.244 (95% CI : 1.605-6.556)、習慣飲酒 0.055 (95% CI : 0.008-0.369)。未達統計顯著的變項則有性別、高脂飲食、吸菸者、習慣運動與睡眠困難者。

總結本節，家族遺傳性血脂異常病患合併糖尿病相關的危險因子包括：男性、三酸甘油酯、及高血壓，對糖尿病有反向勝算比的變項則有高密度脂蛋白和飲酒習慣等。

第四節 家族遺傳性血脂異常病人身體組成與心血管代謝相關之風險因子分析

本章節探討研究假設三：高身體質量指數、高腰圍、高腰圍合併高三酸甘油酯及肌少症會同時增加家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病及第二型糖尿病風險。係為分析身體組成對家族遺傳性血脂異常病人之心血管代謝風險造成的影響，以了解臨床上常見之人體測量值，如身體質量指數、腰圍等，對此族群病人心血管代謝疾病風險代表之意義。

表 22 呈現年齡與人體測量值及身體組成的相關性，年齡按照世界衛生組織對於老年人的定義，切分成 65 歲以上和以下。在身體質量指數、腰圍、體脂肪、內臟脂肪分數、高腰圍合併高三酸甘油酯、肌少症和肌少症合併肥胖等項目上，並沒有統計顯著的差異。65 歲以下之除脂重量和四肢骨骼肌質量指數平均分別為 $46.34 \pm 10.74\text{kg}$ 、 $7.58 \pm 1.55\text{kg/m}^2$ ，65 歲或以上之平均則分別為 $39.59 \pm 6.79\text{kg}$ 、 $7.02 \pm 0.978\text{kg/m}^2$ ($p < 0.001$ 、 $p = 0.001$)，由圖一亦可見本研究病人之四肢骨骼肌質量指數從 50 歲後便逐漸下降。本研究家族遺傳性血脂異常之老年病患在除脂重量 (Fat Free Mass, FFM)、四肢骨骼肌質量 (Appendicular Skeletal Muscle Mass) 皆較少。

表 23 進一步分析本研究族群中，身體組成及人體測量值和年齡、血壓及血液生化值之間的皮爾森相關係數。年齡的增加與基礎代謝率、除脂重量皆呈負相關，與四肢骨骼肌質量指數亦為負相關，相關係數為 -0.280 ($p < 0.001$)。總膽固醇濃度雖然和大多數的身體組成值呈負相關，但減去高密度脂蛋白後，非高密度脂蛋白僅與內臟脂肪分數有負相關，因此總膽固醇與身體組成值之相關性可能受到高密度脂蛋白的影響。高密度脂蛋白與身體組成值，除體脂肪外，都呈負相關，而因高密度脂蛋白反向膽固醇運輸 (Reverse Cholesterol Transport, RCT) 的機轉，其相關性與三酸甘油酯完全相反，三酸甘油酯與除體脂肪外的身體組成值都呈正相關，相關係數皆達統計顯著 ($p < 0.05$)。空腹血糖值與糖化血色素與身體質量指數、腰圍、內臟脂肪分數都呈現正相關，顯示

內臟脂肪較多、軀幹肥胖等因素亦影響血糖，可能與血糖異常相關。

表 24 呈現生活型態與身體組成測量值間的相關性，包括：身體質量指數、腰圍、基礎代謝率、體脂肪、除脂重量、內臟脂肪分數、軀幹脂肪、軀幹除脂重量。採用低脂飲食者與用餐習慣蔬菜較多者，即平常飲食中脂肪攝取較少者，比起脂肪攝取較多者，平均身體質量指數、腰圍、基礎代謝率、除脂重量、內臟脂肪分數、軀幹除脂重量皆較少，達統計顯著 ($p < 0.05$)。碳水化合物及含糖飲料等飲食習慣與身體組成值則沒有呈現統計顯著差異。

規律的運動習慣雖沒有與任何身體組成測量值間的差異達統計顯著，但上述健康狀況不會限制中等程度活動者，不論是搬桌子、拖地板、打保齡球或太極拳，或是爬數層樓梯，比起被限制者，有較高之基礎代謝率、除脂重量、軀幹除脂重量，且有較低之體脂肪與肌肉脂肪，以上項目皆達統計顯著 ($p < 0.05$)。

吸菸者相較從未吸菸者之身體組成值，有較高的腰圍、基礎代謝率、除脂重量、軀幹除脂重量、及較低的體脂肪 ($p < 0.05$)。而有飲酒習慣者比起沒有飲酒習慣者，基礎代謝率、除脂重量、內臟脂肪分數、及軀幹除脂重量皆較高，僅體脂肪較低 ($p < 0.05$)。

睡眠習慣相關問題與身體組成測量值之間的關係較無一致性。睡眠時間大或等於 6 小時者，軀幹除脂重量高於睡眠未滿 6 小時者 ($p < 0.05$)；有睡眠困難問題者，體脂肪較無問題者高 ($p < 0.05$)；使用藥物輔助入睡者，基礎代謝率、除脂重量、及軀幹除脂重量皆較無使用藥物者低 ($p < 0.05$)。

為了解家族遺傳性血脂異常患者之身體組成與心血管代謝相關疾病之相關性，表 25 檢驗相關之疾病與身體組成和人體測量值的相關性。包括：血管疾病事件、第二型糖尿病、高血壓和代謝症候群，身體組成及人體測量值則包括：身體質量指數、腰圍、高腰圍合併高三酸甘油酯、肌少症、肌少症合併肥胖。

其中，發生心血管疾病事件者肌少症之比例較高，佔 33.3%，未發生心血

管疾病事件則僅佔 17.7% ($p=0.014$)。第二型糖尿病與身體質量指數和高腰圍合併高三酸甘油酯等兩項目相關，罹患糖尿病的患者中，身體質量指數正常 ($BMI<23$)、過重 ($23\leq BMI<25$)、肥胖 ($25\leq BMI<30$) 和嚴重肥胖 ($BMI\geq 30$) 者，比例分別為 34.2%、21.9%、26.0%、17.8%，沒有第二型糖尿病的患者比例則分別為 42.2%、24.4%、28.5%、5.1%，罹患糖尿病者身體質量指數屬肥胖及嚴重肥胖之比例較高 ($p=0.013$)，達統計顯著差異。而腰圍雖然沒有統計顯著的差異，高腰圍合併高三酸甘油酯在糖尿病患中所佔比例達 42.5%，未罹患糖尿病者則僅 20.5% ($p<0.001$)，表示軀幹肥胖的病人，罹患糖尿病的比例較高。高血壓與身體質量指數、腰圍和高腰圍合併高三酸甘油酯皆呈現統計顯著的差異。和糖尿病類似，身體質量指數傾向肥胖和嚴重肥胖 ($p<0.013$)、高腰圍合併三酸甘油酯與此項目正常者所佔比例分別為 41.5%、15.7% ($p<0.001$)，不同的是高血壓在高腰圍的項目亦有統計顯著的差異，罹患高血壓者當中，高腰圍的比例高達 66.9%，血壓正常者則僅 46.1% ($p<0.001$)。最後，代謝症候群僅在肌少症的分組當中無統計顯著的差異，和上述趨勢相同，傾向肥胖及嚴重肥胖的身體質量指數、高腰圍、高腰圍合併高三酸甘油酯；肌少症合併肥胖者亦有較高的比例罹患代謝症候群，佔其中的 11.4%，僅有一位未罹患代謝症候群，佔 0.7% ($p<0.001$)。

總結表 25，家族遺傳性血脂異常的病人若有肌少症，則有較高的比例發生心血管疾病事件；身體質量指數越傾向肥胖或嚴重肥胖，即身體質量指數越高，發生糖尿病、高血壓、代謝症候群的比例也越高；高腰圍與高血壓和代謝症候群相關；高腰圍合併高三酸甘油酯則有較高的比例罹患糖尿病、高血壓和代謝症候群。

表 26 和表 27 根據上述之結果，估計與心血管疾病事件相關的肌少症、與第二型糖尿病相關之身體質量指數、高腰圍合併高三酸甘油酯等，用單變項和多變項的方式建立迴歸模型，估計其與疾病的勝算比。

根據表 26，肌少症相對無肌少症者，無論在單變項、調整年齡、性別、代謝症候群、吸菸習慣、飲酒習慣、規律運動習慣及睡眠困難等變項後（模型二），都仍然有統計顯著的勝算比，是家族遺傳性血脂異常病人發生心血管事件的風險因子，有兩倍以上發生心血管疾病事件的勝算比。單變項時勝算比為 2.328 (95% CI : 1.176-4.607)、模型二則為 2.227 (95% CI : 1.033-4.800)。

家族遺傳性血脂異常病人發生第二型糖尿病的風險因子，同樣使用單變項、調整年齡和性別（模型一）、及調整年齡、性別、高脂飲食、吸菸習慣、飲酒習慣及睡眠困難等生活習慣（模型二）等三種模式估計勝算比。高腰圍合併高三酸甘油酯在三種模式中都有顯著的風險比，依序分別為 2.867 (95% CI : 1.646-4.996)、2.691 (95% CI : 1.525-4.748)、2.210 (95% CI : 1.144-4.270)。而身體質量指數除了嚴重肥胖 ($BMI \geq 30$) 者，其他身體質量指數較小的組別都未有達到統計顯著的勝算比。嚴重肥胖組的風險比在三個模式中分別為 4.320 (95% CI : 1.786-10.450)、3.809 (95% CI : 1.526-9.505)、2.925 (95% CI : 1.054-8.117)。因此，若家族遺傳性血脂異常患者有高腰圍合併高三酸甘油酯，會有 2 倍至接近 3 倍的勝算比罹患第二型糖尿病；若是患者有身體質量指數大於 30 的情況，則可能有 3 至 4 倍的勝算比罹患第二型糖尿病。

在此節的結果可見，年齡會使家族遺傳性血脂異常的患者除脂重量和四肢骨骼肌質量減少，而生活型態亦會造成影響，如低脂飲食者有較低之身體質量指數和腰圍、日常活動受限者會有較高之體脂肪和較低之除脂重量、有抽菸和飲酒習慣者體脂肪的比例較低，除脂重量較高、睡眠困難者則有較高之體脂肪。雖本研究假設過胖和肌少症皆會影響心血管疾病和高血壓，但根據結果，僅肌少症在調整多變項後，會使心血管疾病事件的勝算比上升約 2 倍。而糖尿病則是和病人過高的身體質量指數、高腰圍合併高三酸甘油酯兩項指標相關，在調整年齡、性別及各項生活習慣後，仍有 2 倍以上罹患糖尿病的勝算比。

第五節 家族遺傳性血脂異常病人生活型態與心血管代謝風險之相關性分析

生活型態是病人除了藥物外，重要的心血管代謝疾病預防措施。本章節欲回答研究假設四，即抽菸、飲酒和睡眠時數過少屬於不良生活型態，會增加家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病和第二型糖尿病之風險，運動習慣或低脂飲食則有降低風險之效果。因此，本節分析生活型態對家族遺傳性血脂異常病人之心血管代謝風險的影響，分為飲食、運動、抽菸、喝酒、睡眠等五個領域，分別探討其對於相關血液生化值的影響、與心血管疾病事件發生和罹患第二型糖尿病的相關性、以及探討各種生活型態對心血管代謝疾病的風險比。

表 28 所列為最後追蹤之血液生化檢驗值與生活型態做比較。採用低脂飲食超過一半天數者，比起小於一半天數者，非高密度脂蛋白及低密度脂蛋白皆較低 ($p=0.010$ 、 $p=0.007$)，兩者之非高密度脂蛋白及低密度脂蛋白平均分別為 $138.04 (\pm 36.24)$ mg/dL、 $119.21 (\pm 38.70)$ mg/dL； $153.22 (\pm 49.50)$ mg/dL、 $138.94 (\pm 51.09)$ mg/dL。高密度脂蛋白以採用低脂飲食者較高 ($p=0.016$)，高密度脂蛋白平均為 $57.84 (\pm 14.96)$ mg/dL、 $52.91 (\pm 14.32)$ mg/dL。總體而言，採用低脂飲食者有較低的非高密度脂蛋白、低密度脂蛋白，還有較高的高密度脂蛋白。而肉類攝取較多者有較高之平均總膽固醇和非高密度脂蛋白，($p=0.043$ 、 $p=0.004$)，與攝取肉類較少者相比，平均總膽固醇分別為 $204.86 (\pm 48.89)$ mg/dL、 $193.60 (\pm 37.88)$ mg/dL；非高密度脂蛋白平均則為 $152.28 (\pm 46.60)$ mg/dL、 $136.66 (\pm 40.39)$ mg/dL。兩題有類似的結果。餅乾、麵包、速食食物攝取較多者有相對較低的高密度脂蛋白，平均 $53.80 (\pm 13.38)$ mg/dL，而每週僅攝取 1 至 2 次者之平均為 $57.38 (\pm 15.74)$ mg/dL ($p=0.045$)。

規律運動者比起無規律運動習慣者有較高之高密度脂蛋白和血壓，及較低的非高密度脂蛋白，平均分別為 $58.93 (\pm 16.03)$ mg/dL、 $130.47 (\pm 16.76)$ mmHg、 $136.03 (\pm 36.85)$ mg/dL；沒有運動習慣者之平均高密度脂蛋白、血壓和

非高密度脂蛋白則為 54.08 (± 13.69) mg/dL、123.11 (± 17.01) mmHg、146.95 (± 46.43) mg/dL ($p < 0.05$)，此情況可能因血壓係由於候診情況緊張，因此無法代表病人日常血壓，亦可能由於血壓較高者有較大之動機維持規律運動。自述爬數層樓梯會受到限制者之平均總膽固醇為 190.81 (± 32.87) mg/dL，低於無限制者之平均，206.48 (± 48.70) mg/dL ($p = 0.025$)，且非高密度脂蛋白也有相同結果，以受限制者較低，分別為 134.58 (± 36.65) mg/dL、150.86 (± 48.88) mg/dL ($p = 0.002$)。

抽菸影響高密度脂蛋白、三酸甘油酯及總膽固醇。抽菸者有較高之三酸甘油酯與較低之高密度脂蛋白 ($p < 0.05$)，平均分別為 157.83 (± 74.49) mg/dL、45.65 (± 10.56) mg/dL；未抽菸者之三酸甘油酯及高密度脂蛋白平均則分別為 120.59 (± 64.80) mg/dL 和 56.85 (± 14.95) mg/dL。

有飲酒習慣者相較沒有飲酒習慣者，空腹血糖值與糖化血色素皆較低。有飲酒習慣者空腹血糖值平均為 101.71 (± 19.66) mg/dL，糖化血色素為 5.70% (± 0.45)；無飲酒習慣者空腹血糖值平均為 110.31 (± 33.76) mg/dL，糖化血色素則為 6.37% (± 1.19)。兩題目之 ($p = 0.020$ 、 $p < 0.001$)。

睡眠習慣僅睡眠時間與血液生化值有相關，其他皆無統計顯著。自述每日睡眠大於或等於 6 小時者之高密度脂蛋白為 55.10 (± 14.42) mg/dL，低於每日睡眠不足 6 小時者，平均為 60.10 (± 15.87) mg/dL ($p < 0.05$)；而低密度脂蛋白則以睡眠大於或等於 6 小時者平均較高，為 129.65 (± 47.47) mg/dL，睡眠不足 6 小時者則僅 115.25 (± 29.22) mg/dL ($p < 0.05$)。

表 29 分析生活型態與心血管疾病事件和第二型糖尿病的相關性。心血管疾病事件與規律的運動習慣和活動能力之相關性達統計顯著，有規律運動習慣者在發生心血管疾病事件發生的比例較少，共 32.9%，沒有運動習慣者則佔 67.1% ($p = 0.018$)。爬樓梯會受到健康狀況的限制者，也有較高的比例發生心血管疾病事件，共 76.1%，未發生事件則僅佔 47.8%。有抽菸習慣者有較高的心血

管疾病事件比例，分別為 12.3% 和 5.5% ($p=0.038$)。最後，有睡眠困難和使用安眠藥者也有較高的心血管疾病事件發生比例，在發生事件與未發生兩組中分別佔 53.9%、38.2% ($p=0.015$)，和 22.2%、12.5% ($p=0.033$)。

生活型態與第二型糖尿病的相關性當中，搬桌子、拖地板、打保齡球或太極拳等活動受到限制者，在糖尿病與非糖尿病組（糖尿病前期與血糖正常者）的比較中沒有統計顯著的差異，但三組之趨勢分析呈現統計顯著 ($p=0.014$)，受限制者在糖尿病、糖尿病前期、血糖正常三組所佔之比例分別為 41.3%、41.0%、24.1%。抽菸習慣和飲酒習慣兩組不論是糖尿病與非糖尿病組的比較或三組的趨勢分析皆達統計顯著。有抽菸習慣者在三組中所佔的比例以發生糖尿病之比例最高，分別佔 14.7%、4.6%、5.6% ($p=0.030$)，糖尿病與非糖尿病組亦以罹患糖尿病的比例較高，分別為 14.7%、5.0% ($p=0.004$)。最後，飲酒習慣則是以糖尿病的比例最少，三組分別為 2.7%、14.7%、16.5% ($p=0.013$)，糖尿病與非糖尿病組則分別為 2.7% 和 15.4% ($p=0.013$)。

在本研究與發生心血管代謝疾病與生活型態相關性的分析當中，有規律的運動習慣者有較低之心血管疾病事件發生比例，爬樓梯會受到限制者則有較高比例發生心血管疾病事件。另外，有抽菸習慣或曾有抽菸習慣、睡眠困難和使用安眠藥者，都有較高的比例發生心血管疾病事件。而日常活動受限者和抽菸者皆有較高之比例發生糖尿病，有飲酒習慣者則有較低之比例發生糖尿病。

參考上述相關之生活型態，表 30 和表 31 分別估計相關之生活型態與心血管疾病事件和第二型糖尿病之勝算比。與心血管疾病事件相關的模型調整年齡、性別、第二型糖尿病、非高密度脂蛋白和高密度脂蛋白，與第二型糖尿病相關的模型則調整年齡、性別、高血壓、高密度脂蛋白和三酸甘油酯。生活型態與曾發生心血管疾病事件或被診斷第二型糖尿病之病人，即心血管代謝疾病間的勝算比則列於表 32，並調整性別、年齡、非高密度脂蛋白、高密度脂蛋白、三酸甘油酯等項目。

結果行動受限者、睡眠困難或有使用安眠藥者，在模型中各有 2.793 (95% CI : 1.501-5.199)、3.088 (95% CI : 1.670-5.711)、2.614 (95% CI : 1.248-5.474) 的心血管疾病勝算比，規律的運動習慣則降低心血管疾病勝算比約 0.407 (95% CI : 0.220-0.753)。另外，行動受限者有 1.511 倍 (95% CI : 0.811-2.815) 的第二型糖尿病勝算比，飲酒習慣則可降低勝算比 0.050 (95% CI : 0.008-0.313) 倍。若針對心血管代謝疾病，則睡眠困難會增加罹病之勝算比 (AOR : 2.134, 95% CI : 1.220-3.733)，規律運動能夠降低風險 (AOR : 0.569, 95% CI : 0.331-0.978)、飲酒習慣亦同 (AOR : 0.352, 95% CI : 0.146-0.849)。

根據本節之結果，對心血管疾病事件產生風險的生活習慣包括活動能力受限、睡眠困難和服用安眠藥，對心血管疾病有保護效果的生活習慣則有規律的運動；行動受限亦增加第二型糖尿病之風險，飲酒習慣則有保護效果，和原本的假設當中，飲酒屬於增加心血管代謝風險的生活習慣不同。而多變項的模型中，睡眠困難者之心血管代謝疾病風險較高，規律運動和有飲酒習慣者則有較低之風險。

Table 10 Demography of familial hyperlipidemia patients stratified by gender

Variable	Men	Women	P value for X ²
	n(%)	n(%)	
n	125	211	
Age, mean±SD	53.04±12.95	61.47±11.65	<0.001**
<55	58(46.4)	40(19.0)	<0.001**
≥55	67(53.6)	171(81.0)	
Education level			<0.001**
≤9 years	25(20.0)	90(43.1)	
>9 years	100(80.0)	120(56.9)	
Marital status			0.278
Single/Divorce	42(33.6)	83(39.5)	
Married	83(66.4)	127(60.5)	
Living status			0.093
Alone	6(4.8)	21(10.0)	
Mix arrangement	119(95.2)	190(90.0)	
Employment status			<0.001**
Employed	79(63.2)	61(28.9)	
Unemployed	46(36.8)	150(71.1)	
Income			0.016*
<800,000 (NTD)	40(42.1)	82(58.2)	
≥800,000 (NTD)	55(57.9)	59(41.8)	

*P<0.05, **P<0.001

Table 11 Baseline clinical characteristics and medical diagnosis among familial hyperlipidemia patients

Variable	Men (n=125)	Women (n=211)	P value for X ² /t test
	Mean(±S.D) /n(%)	Mean(±S.D) /n(%)	
Blood Pressure			
SBP, mmHg ^a	126.82±16.01	126.05±19.57	0.720
DBP, mmHg ^a	79.88±11.48	74.45±12.30	<0.001**
Blood Sugar			
FPG ^a , mg/dL	115.19±41.43	105.64±24.97	0.021*
HbA1c, %	6.41±1.42	6.20±0.93	0.180
Lipid Profile			
TCHO ^a , mg/dL	292.42±127.90	294.58±58.58	0.859
non-HDL, mg/dL	234.71±57.95	250.77±131.71	0.225
TG ^a , mg/dL	199.62±169.02	150.18±130.49	0.005*
HDL-C ^a , mg/dL	48.50±10.21	61.08±14.62	<0.001**
LDL-C ^a , mg/dL	208.90±110.45	192.62±61.52	0.164
Renal Function			
Cre ^a , mg/dL	0.72±0.19	0.98±0.17	<0.001**
eGFR, ml/min/1.73m ^a	88.61±19.68	92.35±21.10	0.109
Hypertension	42(33.6)	85(40.3)	0.222
Cardiovascular Disease	42(33.6)	39(18.5)	0.002*
CAD ^a	42(33.6)	35(16.6)	<0.001**
IHD ^a	12(9.6)	8(3.8)	0.030*
Stroke	2(1.6)	5(2.4)	0.481
Diabetes			
Non-Diabetes	40(32.0)	69(32.7)	
Pre-Diabetes [¥]	47(37.6)	105 (49.8)	0.006*
Type II Diabetes [¥]	38(30.4)	37(17.5)	0.025*
Metabolic Syndrome	48(38.4)	74(35.1)	0.540
Chronic Kidney Disease	9(7.2)	8(3.8)	0.201

Psychological Condition	18(14.4)	68(32.2)	<0.001**
Depression	1(0.8)	9(4.3)	0.098
Anxiety	6(4.8)	29(13.7)	0.009*
Insomnia	11(8.8)	48(22.7)	0.001*

*P<0.05, **P<0.001

^a SBP=Systolic blood pressure, DBP=Diastolic blood pressure, FPG=Fasting plasma glucose, TCHO=Total cholesterol, TG=Triglyceride, HDL=High density lipoprotein 、LDL=Low density lipoprotein, Cre=Creatinine, eGFR=Estimated glomerular filtration rate, CAD=Coronary artery disease, IHD=Ischemia heart disease

[¥] Reference group=non-DM

Table 12 The association between gender and each domain of lifestyle with gender difference (n=336)

Variables	Men n(%)	Women n(%)	P value for χ^2
n	125	211	
飲食習慣			
A.是否經常採用健康（低脂肪）飲食			0.037*
小於一半的天數	49(50.5)	56(37.1)	
大於一半的天數	48(49.5)	95(62.9)	
Missing	88(26.2)		
B.用餐習慣			<0.001**
肉比蔬菜多，或一樣多	69(50.2)	66(31.3)	
肉比蔬菜少，或純素食	56(44.8)	145(68.7)	
C.吃餅乾、麵包、速食食物的頻率			0.704
每週 1 至 2 次或更少	75(60.0)	131(62.1)	
每週 3-6 次或更多	50(40.0)	80(37.9)	
D.口渴時最常喝			0.126
無糖茶或白開水	109(87.2)	192(92.3)	
含糖飲料或運動飲料	16(12.8)	16(7.7)	
Missing	3(0.9)		
運動習慣			
A.規律進行體能活動			0.286
是	50(40.7)	98(46.7)	
否	73(59.3)	112(53.3)	
Missing	3(0.9)		
B.目前健康狀況會不會限制搬桌子、拖地板、打保齡球或太極拳			0.001*
是	49(39.2)	122(58.4)	
否	76(60.8)	87(41.6)	
Missing	2(0.6)		
C.目前健康狀況會不會限制爬數層樓梯			0.012*
是	55(44.7)	122(58.9)	
否	68(55.3)	85(41.1)	
Missing	6(1.8)		

Table 12 The association of gender and each domain of lifestyle (continue)

Variables	Men	Women	P value for X ²
	n(%)	n(%)	
抽菸習慣			
A.現在有抽菸習慣			0.001[¥]
是	17(13.6)	7(3.3)	
否	108(86.4)	203(96.7)	
Missing	1(0.3)		
飲酒習慣			
A.飲酒習慣			<0.001**
是	30(24.0)	12(5.7)	
否	95(76.0)	197(94.3)	
Missing	2(0.6)		
睡眠習慣			
A.每晚睡眠時間			0.366
小於 6 小時	19(16.1)	40(20.2)	
大於或等於 6 小時	99(83.9)	158(79.8)	
Missing	20(6.0)		
B.睡眠困難			0.025*
有	40(33.9)	93(46.7)	
無	78(66.1)	106(53.3)	
Missing	19(5.7)		
C.使用安眠藥			0.002*
有	9(7.2)	41(19.4)	
無	116(92.8)	170(80.6)	

*p<0.05, **P<0.001

[¥] Fisher's exact test: p<0.05

Table 13 The association of demographic characteristic and cardiovascular event

Variable	CVD	No CVD	P value for X ² /t test
	n(%)	n(%)	
n	81(24.1)	255(75.9)	
Sex			0.002*
Male	42(51.9)	83(32.5)	
Female	39(48.1)	172(67.5)	
Age, mean±SD	61.49±11.33	57.33±13.09	0.011*
<55	17(21.0)	81(31.8)	0.063
≥55	64(79.0)	174(68.2)	
Education level			0.781
≤9 years	29(35.8)	87(34.1)	
>9 years	52(64.2)	168(65.9)	
Marital status			0.395
Single/Divorce	27(33.3)	98(38.6)	
Married	54(66.7)	156(61.4)	
Living status			0.156
Alone	3(3.7)	24(9.4)	
Mix arrangement	78(96.3)	231(90.6)	
Employment status			0.137
Employed	28(34.6)	112(43.9)	
Unemployed	53(65.4)	143(56.1)	
Income			0.655
<800,000 (NTD)	28(49.1)	94(52.5)	
≥800,000 (NTD)	29(50.1)	85(47.5)	

*P<0.05, **P<0.001, [‡] Fisher's exact test: P<0.05

Table 14 Clinical characteristics and comorbidities stratified by cardiovascular event

Variable	CVD (n=81)	No CVD (n=255)	P value for X ² / t test
	Mean(±S.D) /n(%)	Mean(±S.D) /n(%)	
Blood Pressure			
SBP, mmHg	129.54±17.16	125.23±18.66	0.081
DBP, mmHg	75.68±14.48	76.61±11.46	0.572
Blood Sugar			
FPG, mg/dL	118.44±40.13	106.22±28.89	0.012*
HbA1c, %	6.20±1.07	6.50±1.29	0.067
Baseline Lipid Profile			
TCHO, mg/dL	286.28±78.46	296.16±94.14	0.393
non-HDL, mg/dL	234.60±76.36	242.36±96.30	0.532
TG, mg/dL	171.43±132.02	167.73±152.68	0.845
HDL-C, mg/dL	54.38±17.42	57.18±13.45	0.213
LDL-C, mg/dL	195.48±86.01	206.46±70.80	0.378
Latest Lipid Profile			
TCHO, mg/dL	185.40±43.04	201.33±40.88	0.003*
non-HDL, mg/dL	133.75±45.33	144.67±41.92	0.057
TG, mg/dL	118.80±59.24	124.82±68.35	0.481
HDL-C, mg/dL	51.42±13.76	57.56±15.02	0.002*
LDL-C, mg/dL	122.78±41.16	128.38±45.80	0.445
Renal Function			
Cre, mg/dL	0.88±0.25	0.80±0.21	0.003*
eGFR, ml/min/1.73m ²	92.02±19.91	87.61±22.55	0.094
Hypertension	40(49.4)	87(34.1)	0.014*
Diabetes			
Non-Diabetes	17(21.0)	92(36.1)	
Pre-Diabetes [¥]	33(40.7)	119(46.7)	0.460
Type II Diabetes [¥]	31(38.3)	44(17.3)	<0.001**
Metabolic Syndrome	43(53.1)	84(32.9)	0.023*
Chronic Kidney Disease	7(8.6)	10(3.9)	0.093

Psychological Condition^a	28(34.6)	58(22.7)	0.034*
Depression	2(2.5)	8(3.1)	0.758
Anxiety	13(16.0)	22(8.6)	0.057
Insomnia	16(19.8)	43(16.9)	0.551

*P<0.05, **P<0.001

[‡]Reference group=non-DM

Table 15 Characteristic of type, intensity of statin therapy and numbers of lipid-lowering drugs in familial hyperlipidemia patients (n=336)

Variables	n(%)	Baseline non-HDL	Latest non-HDL	p value for paired t-test
Use of Statin				
No	67(19.0)	215.30±51.70	163.29±46.04	<0.001**
Yes	269(80.1)	246.69±98.41	138.59±41.70	<0.001**
P value for t test		0.017*	0.001*	
Type of Statin				
Fluvastatin	1(0.3)			
Pravastatin	15(4.5)			
Atorvastatin	81(24.1)			
Rosuvastatin	127(37.8)			
Simvastatin	45(13.4)			
Pitavastatin	67(19.9)			
Intensity of Statin Therapy[£]				
None	67(19.9)	215.30±51.70	163.29±46.04	<0.001**
Low- intensity	15(4.5)	201.57±35.69	137.23±17.75	<0.001**
Moderate-intensity	241(71.7)	247.19±100.82	137.16±42.06	<0.001**
High-intensity	13(3.9)	286.92±86.83	165.00±45.69	<0.001**
Use of non-statin drug				
Fibrate	22(6.5)			
Ezetimibe	83(24.7)			
Numbers of lipid-lowering drug				
0	63(18.8)	216.26±51.96	164.63±46.84	<0.001**
1	176(52.4)	221.63±50.49	132.76±36.31	<0.001**
2	93(27.7)	282.79±133.11	149.46±48.67	<0.001**
3	4(1.2)	446.25±200.72	137.25±27.63	<0.001**

*p<0.05, **p<0.001

[£] Intensity of statin therapy: based on 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults

Table 16 Unadjusted and adjusted odds ratio of statin use of cardiovascular event in heterozygous FH patients

Variables	Crude		Adjusted [£]	
	COR	95% CI	AOR	95% CI
Use of statin				
No	Ref.		Ref.	
Yes	3.253	1.422-7.439	1.445	0.545-3.381
Intensity of statin therapy				
None	Ref.		Ref.	
Low-intensity	3.117	0.779-12.470	1.367	0.255-7.318
Moderate-intensity	2.905	1.260-6.695	1.267	0.474-3.383
High-intensity	19.286	4.689-79.327	8.037	1.600-40.382
Numbers of lipid-lowering drug				
0	Ref.		Ref.	
1	2.879	1.075-7.716	0.845	0.280-2.551
2 or more	8.493	3.129-23.049	3.366	1.124-10.076

[£] Model 1: adjusted for age, sex, non-HDL, HDL, TG;

Area under curve of statin use: 0.720, 95%CI: 0.655-0.784

Area under curve of intensity of statin: 0.733, 95%CI: 0.712-0.828

Area under curve of numbers of drug: 0.770, 95%CI: 0.668-0.798

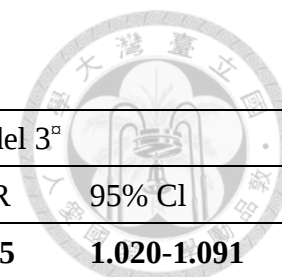


Table 17 Unadjusted and adjusted odds ratio of risk factors of cardiovascular event in heterozygous FH patients

Variables	Crude		Model 1 [¢]		Model 2 [£]		Model 3 [¤]	
	COR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI
Age	1.028	1.006-1.050	—	—	1.054	1.025-1.083	1.055	1.020-1.091
Male	2.232	1.342-3.711	—	—	3.263	1.709-6.127	3.726	1.637-8.483
Diabetes	2.973	1.710-5.171	2.409	1.353-4.290	2.515	1.319-4.795	1.870	0.868-4.029
Sleep disturbance	1.897	1.127-3.193	2.212	1.271-3.849	2.169	1.216-3.870	2.829	1.431-5.592
Habitual exercise	0.531	0.312-0.902	0.425	0.242-0.746	0.409	0.225-0.744	0.312	0.157-0.621
Latest HDL-C	0.969	0.950-0.989	0.977	0.956-0.998			0.983	0.958-1.009
Latest non-HDL	0.994	0.987-1.000	0.998	0.990-1.005			0.999	0.991-1.008
Hypertension	1.884	1.135-3.127	1.592	0.921-2.753			0.791	0.399-1.568
Psychological condition	1.794	1.042-3.090	1.954	1.077-3.542			1.456	0.701-3.024
High fat diet	0.904	0.527-1.551	0.839	0.470-1.499			0.725	0.356-1.467
Smoking	2.414	1.028-5.669	2.615	1.034-6.615			1.806	0.610-5.346
Alcohol consumption	0.973	0.455-2.077	0.690	0.304-1.565			0.963	0.348-2.677
Use of statin	3.253	1.422-7.439	2.812	1.194-6.619			2.248	0.651-7.757

[¢] Model 1: adjusted for age and sex

[£] Model 2: adjusted for age, sex, diabetes, sleep disturbance, exercise; area under curve: 0.745, 95%CI: 0.682-0.808

[¤] Model 3: adjusted for all variables; area under curve: 0.783, 95%CI: 0.724-0.842

Table 18 Harzard ratio of cardiovascular events by HbA1c level

	HbA1c level (%)		
	<5.7	5.7≤HbA1c<6.5	≥6.5
Person-years of follow up	590.3	1470.8	638.8
All cardiovascular events			
Cases	13	27	24
Incidence rate (per 1,000 person-years)	22.0	18.4	37.6
Mean survival time (yrs)	14.5	13.8	12.2
Unadjusted HR (95% CI)	Ref.	1.594 (0.822-3.090)	3.027 (1.540-5.947)
Multivariate-adjusted HR (95% CI) [¥]	Ref.	1.318 (0.670-2.594)	2.222 (1.106-4.464)
Coronary artery disease			
Cases	11	26	23
Incidence rate (per 1,000 person-years)	18.6	17.7	36.0
Mean survival time (yrs)	14.8	14.2	12.5
Unadjusted HR (95% CI)	Ref.	1.625 (0.800-3.301)	3.475 (1.692-7.137)
Multivariate-adjusted HR (95% CI) [¥]	Ref.	1.355 (0.657-2.795)	2.591 (1.235-5.435)
Stroke			
Cases	3	3	1
Incidence rate (per 1,000 person-years)	5.1	2.0	1.6
Mean survival time (yrs)	15.6	15.7	15.8
Unadjusted HR (95% CI)	Ref.	0.749 (0.151-3.714)	0.489 (0.051-4.707)
Multivariate-adjusted HR (95% CI) [¥]	Ref.	0.507 (0.101-2.551)	0.289 (0.028-3.025)

[¥]Adjusted for age and sex

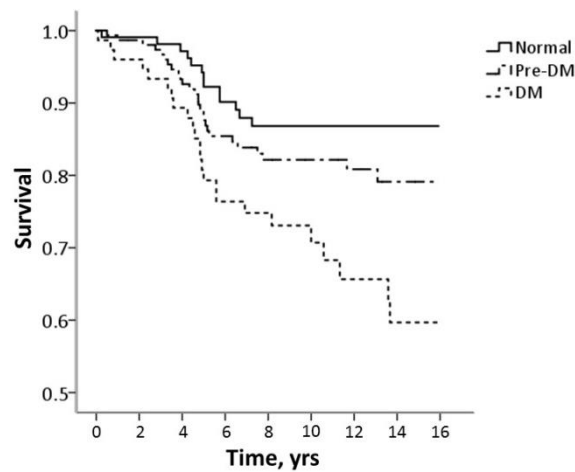


Figure 3 Survival curves for cardiovascular event among familial hyperlipidemia patients stratified by HbA1c. p value of log-rank test=0.002

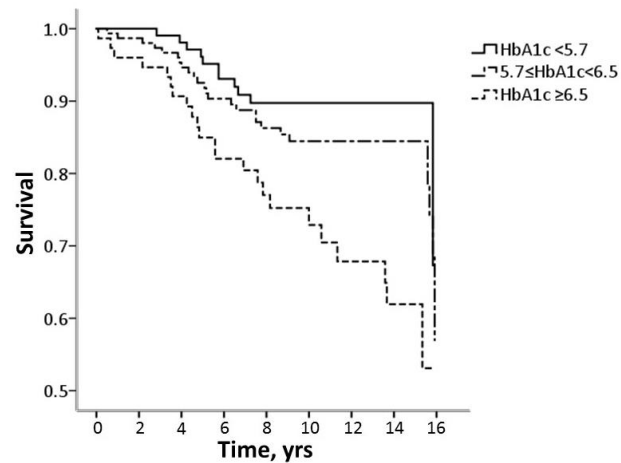


Figure 4 Survival curves for coronary artery disease among familial hyperlipidemia patients stratified by HbA1c level. p value of log-rank test=0.002

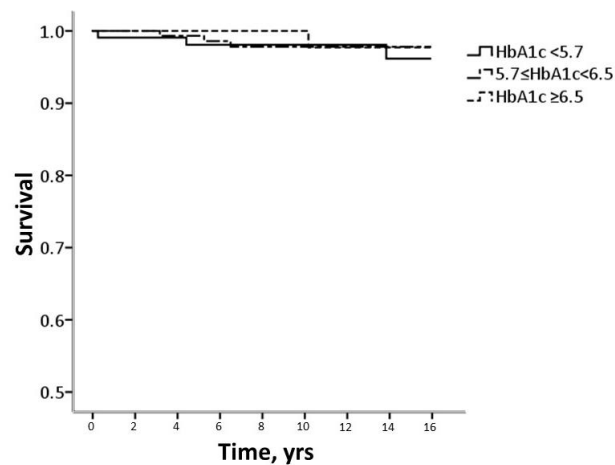


Figure 5 Survival curves for stroke among familial hyperlipidemia patients stratified by Hba1c level. p value of log-rank test=0.81

Table 19 The association of demographic characteristic and diabetes mellitus

Variable	DM	No DM ^a	P value for X ²
	n(%)	n(%)	
n	75	261	
Sex			0.006*
Male	38(30.4)	87(69.6)	
Female	37(17.5)	174(82.5)	
Age, mean±SD	60.32±12.54	57.76±12.84	0.127
<55	20(20.4)	78(79.6)	0.589
≥55	55(23.1)	183(76.9)	
Education level			0.392
≤9 years	29(25.0)	87(75.0)	
>9 years	46(20.9)	174(79.1)	
Marital status			0.022*
Single/Divorce	36(28.8)	89(71.2)	
Married	38(18.1)	172(81.9)	
Living status			0.329
Alone	4(14.8)	23(85.2)	
Mix arrangement	71(23.0)	238(77.0)	
Employment status			0.642
Employed	33(23.6)	107(76.4)	
Unemployed	42(21.4)	154(78.6)	
Income			0.932
<800,000 (NTD)	23(18.9)	99(81.1)	
≥800,000 (NTD)	21(18.4)	93(81.6)	
Use of Statin			0.001[‡]
Yes	70(26.0)	199(74.0)	
No	5(7.5)	62(92.5)	

*P<0.05, **P<0.001, [‡]Fisher's exact test: P<0.05

^aNo DM=Normal: 109(32.4%) and Pre-diabetes: 152(45.2%)

Table 20 Clinical characteristics and comorbidities in patient with or without diabetes mellitus

Variable	DM (n=75)	No DM (n=261)	P value for X ² /t test
	Mean(±S.D) /n(%)	Mean(±S.D) /n(%)	
Blood Pressure			
SBP, mmHg	130.56±18.33	124.95±18.20	0.025*
DBP, mmHg	76.39±11.50	76.37±12.54	0.988
Blood Sugar			
FPG, mg/dL	147.95±47.00	97.99±12.49	<0.001**
HbA1c, %	7.55±1.54	5.83±0.40	<0.001**
Baseline Lipid Profile			
TCHO, mg/dL	292.97±141.53	294.01±69.81	0.930
non-HDL, mg/dL	250.18±144.15	237.83±70.96	0.332
TG, mg/dL	237.27±213.02	148.83±115.90	0.001*
HDL-C, mg/dL	48.96±13.61	58.64±14.05	<0.001**
LDL-C, mg/dL	206.85±132.73	195.54±63.94	0.373
Latest Lipid Profile			
TCHO, mg/dL	179.51±37.23	202.79±41.90	<0.001**
non-HDL, md/dL	131.25±36.44	145.29±44.51	0.016*
TG, mg/dL	158.13±90.61	112.22±51.66	<0.001**
HDL-C, mg/dL	48.57±11.43	58.38±15.16	<0.001**
LDL-C, mg/dL	117.77±44.02	128.94±44.56	0.182
Renal Function			
Cre, mg/dL	0.85±0.23	0.81±0.22	0.157
eGFR, , mean±SD	90.16±21.96	91.18±20.26	0.704
Hypertension	45(35.4)	82(64.6)	<0.001**
Cardiovascular Disease	31(38.3)	50(61.7)	<0.001**
Metabolic Syndrome	46(37.7)	76(62.3)	<0.001**
Chronic Kidney Disease	5(29.4)	12(70.6)	0.549
Psychological Condition	19(22.1)	67(77.9)	0.953

Table 21 Unadjusted and adjusted odds ratio of risk factors of typeII diabetes in heterozygous FH patients

Variables	Crude		Model 1 [¢]		Model 2 [£]	
	COR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI
Age	1.016	0.995-1.038	—	—	1.021	0.989-1.054
Male	2.054	1.220-3.457	—	—	2.852	1.286-6.325
Latest triglyceride	1.011	1.006-1.015	1.010	1.005-1.015	1.006	1.002-1.011
Latest HDL-C	0.946	0.924-0.968	0.947	0.923-0.972	0.966	0.938-0.996
Hypertension	3.274	1.926-5.567	3.263	1.847-5.765	3.244	1.605-6.556
Alcohol consumption	0.150	0.035-0.636	0.095	0.022-0.416	0.055	0.008-0.369
High fat diet	0.761	0.432-1.342	0.681	0.374-1.240	0.475	0.216-1.048
Smoking	3.266	1.398-7.631	3.391	1.369-8.401	1.917	0.607-6.053
Habitual exercise	0.866	0.510-1.486	0.793	0.459-1.370	1.169	0.592-2.308
Sleep disturbance	0.783	0.449-1.363	0.840	0.475-1.486	0.927	0.464-1.851

[¢] Model 1: adjusted for age and sex

[£] Model 2: adjusted for all variables; area under curve: 0.825, 95%CI: 0.768-0.882

Table 22 Anthropometric characteristics and body composition stratified by 65 year-old

Variable	Age<65	Age≥65	P value for X ² /t test
	n(%)	n(%)	
Body Mass Index (n=329)	24.20±3.67	23.85±3.45	0.419
BMI<23	92(39.7)	41(42.3)	0.768 [¥]
23≤ BMI<25	53(22.8)	25(25.8)	
25≤ BMI<30	67(28.9)	25(25.8)	
BMI≥30	20(8.6)	6(6.2)	
Waist Circumference (n=330)	85.08±10.45	84.44±9.82	0.604
Normal	111(47.8)	41(41.8)	0.317
Obesity ^a	121(52.2)	57(58.2)	
Body fat(%)	28.77±7.66	31.01±8.52	0.052
Visceral fat rating	9.66±4.27	9.59±3.72	0.787
High TGWC^b (n=327)			0.347
Normal	175(76.1)	69(71.1)	
Obesity	55(23.9)	28(28.9)	
Fat free mass(kg)	46.34±10.74	39.59±6.79	<0.001**
ASMI (n=235)^c	7.58±1.55	7.02±0.978	0.001*
No	133(76.4)	52(83.2)	0.148
Sarcopenia	41(23.6)	9(14.8)	
Sarcopenic obesity^d (n=235)			0.547
No	165(94.8)	59(96.7)	
Yes	9(5.2)	2(3.3)	

*p<0.05, **p<0.001, [¥] p for trend

^a Obesity: Waist circumference ≥90cm (men) or ≥80cm (women)

^b HTGWC: Triglyceride≥150 mg/dL combined with high waist circumference

^c ASMI: Appendicular skeletal muscle mass index, sarcopenia: the lowest 20% ASMI in each gender

^d Sarcopenic obesity: sarcopenia with HTGWC

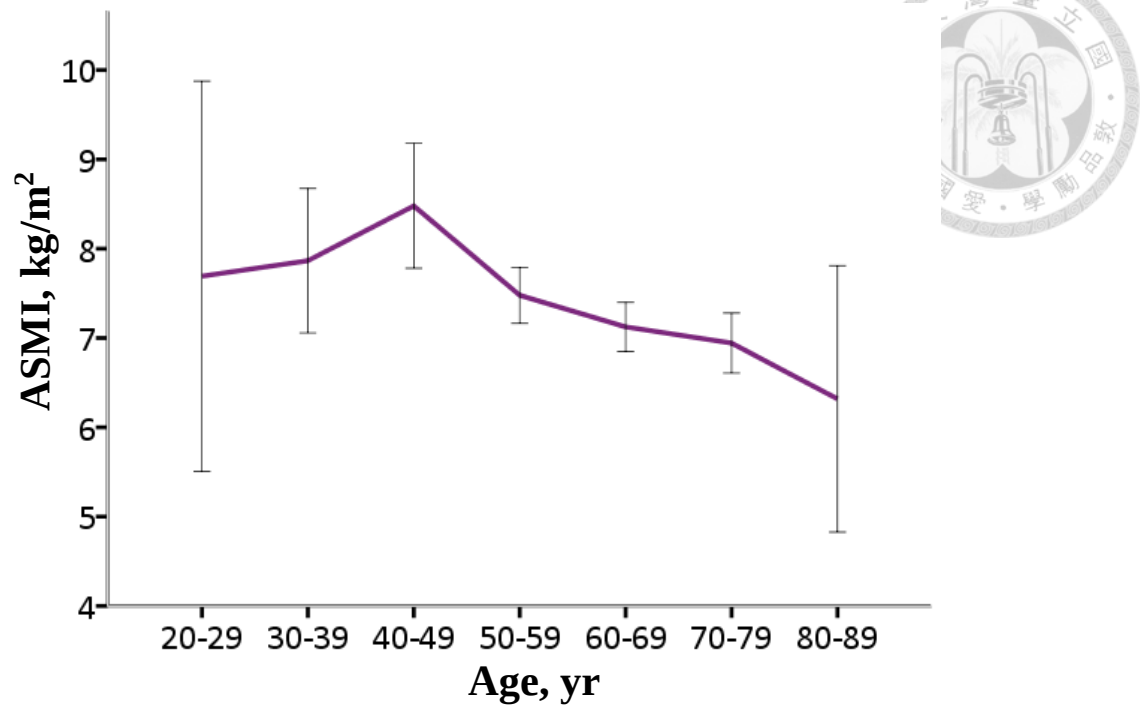


Figure 6 The tendency of ASMI among different stratification of age in FH patients



Table 23 Pearson's correlations between age, systolic blood pressure, latest laboratory measurements and body composition

	BMI	WC	BMR(KCal)	FFM ^a	VFR ^c	Trunk Fat(%)	Trunk Fat(kg)	ASMI
Age	-0.041	-0.044	-.467**	-.453**	0.007	0.094	-0.013	-.280**
SBP	0.084	0.121	-0.009	0.021	0.118	0.064	0.077	0.069
eGFR	-.118*	-0.146*	-0.092	-0.114	-.163*	.148*	-0.022	-.144*
TCHO	-.200**	-.224**	-.168*	-.174*	-.325**	-0.088	-.154*	-.228*
Non-HDL	-0.102	-0.109	-0.025	-0.016	-.192*	-0.113	-0.107	-0.098
TG	.328**	.276**	.268**	.259**	.320**	-0.008	.233*	.245**
HDL	-.279**	-.305**	-.394**	-.431**	-.372**	0.059	-.143*	-.379**
LDL	-0.125	-0.111	0.073	0.091	-.174*	-0.145	-0.092	-0.029
FPG	.200**	.257**	.136*	.146*	.279**	-0.014	.147*	.163*
HbA1c	.215**	.240**	0.096	0.101	.222*	-0.034	0.136	0.106

*p<0.05, **p<0.001

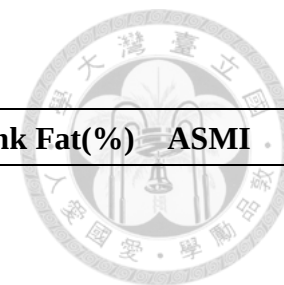


Table 24 Anthropometric characteristics and body composition stratified by different lifestyle

	BMI	Waist	BMR(KCal)	Fat(%)	FFM ^a	VFR ^b	Trunk Fat(%)	ASMI
飲食習慣, mean±S.D.								
A.是否經常採用健康（低脂肪）飲食								
小於一半的天數	25.23±3.90	87.76±10.95	1368.24±321.96	30.01±8.29	47.60±11.74	10.56±4.16	34.53±28.10	7.76±1.49
大於一半的天數	23.55±3.18	84.59±9.67	1196.64±238.18	28.91±7.67	42.44±8.46	8.98±3.98	29.61±8.23	7.20±1.37
p value	<0.001**	0.017*	<0.001**	0.287	<0.001**	0.003*	0.053	0.003*
B.用餐習慣								
肉比蔬菜多或一樣多	24.95±4.06	87.72±10.82	1363.03±311.98	28.73±8.19	47.80±11.30	10.68±4.47	30.65±8.40	7.79±1.57
肉比蔬菜少或純素食	23.69±3.31	83.50±9.72	1199.91±251.59	29.81±7.76	42.28±8.85	8.87±3.71	32.36±24.31	7.18±1.29
p value	0.005*	<0.001**	<0.001**	0.299	<0.001**	0.001*	0.501	0.002*
C.吃餅乾、麵包、速食食物的頻率								
每週 1 至 2 次或更少	24.20±3.59	84.72±10.04	1261.72±298.49	29.60±7.73	44.51±10.47	9.75±4.18	30.67±8.21	7.46±1.48
每週 3-6 次或更多	23.95±3.63	85.16±10.62	1275.68±275.40	29.00±8.27	44.63±10.05	9.42±4.06	33.13±28.98	7.39±1.39
p value	0.545	0.708	0.713	0.563	0.929	0.544	0.334	0.701
D.口渴時最常喝								
含糖飲料或運動飲料	23.46±3.32	85.03±8.81	1302.52±311.83	27.85±8.13	45.93±11.57	9.30±3.62	28.96±8.15	7.51±1.31
無糖茶或白開水	24.17±3.65	84.87±10.46	1265.61±287.41	29.45±7.92	44.50±10.15	9.68±4.19	31.87±20.24	7.43±1.46
p value	0.297	0.935	0.562	0.360	0.526	0.681	0.495	0.816

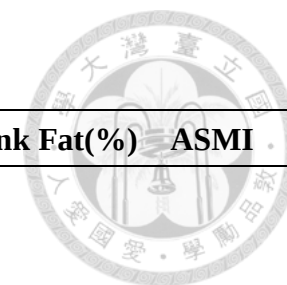


Table 24 Anthropometric characteristics and body composition stratified by different lifestyle (continue)

	BMI	Waist	BMR(KCal)	Fat(%)	FFM ^a	VFR ^b	Trunk Fat(%)	ASMI
運動習慣, mean±S.D.								
A.規律進行體能活動								
是	23.91±3.21	84.41±9.6	1255.72±269.07	29.86±7.85	43.97±9.94	9.74±3.87	30.83±8.18	7.36±1.38
否	24.16±3.85	85.06±10.94	1272.95±302.25	28.99±8.03	44.87±10.51	9.47±4.24	32.17±24.22	7.47±1.48
p value	0.510	0.563	0.650	0.405	0.506	0.607	0.600	0.596
B.目前健康狀況會不會限制搬桌子、拖地板、打保齡球或太極拳								
是	24.18±3.65	84.98±10.49	1212.89±243.31	32.01±8.27	42.02±8.95	9.87±4.03	36.69±30.49	7.26±1.25
否	23.99±3.57	84.76±10.10	1297.96±308.90	27.81±7.33	45.99±10.75	9.48±4.21	28.81±7.71	7.54±1.55
p value	0.637	0.846	0.020*	<0.001**	0.003*	0.490	0.003*	0.158
C.目前健康狀況會不會限制爬數層樓梯								
是	24.08±3.64	84.67±10.09	1222.29±256.16	31.19±7.93	42.52±9.38	9.74±4.04	35.58±28.77	7.31±1.33
否	24.07±3.55	85.23±10.33	1299.58±308.69	28.05±7.72	46.02±10.72	9.55±4.16	28.93±8.06	7.52±1.49
p value	0.986	0.622	0.044*	0.003*	0.008*	0.735	0.010*	0.263
抽菸習慣, mean±S.D.								
A.現在有抽菸習慣								
是	25.05±4.79	89.00±8.76	1515.06±272.77	25.39±7.70	53.89±9.48	11.56±4.80	26.86±8.73	8.33±1.70
否	24.04±3.49	84.53±10.30	1251.10±282.41	29.69±7.88	43.94±10.03	9.51±4.04	32.07±19.86	7.37±1.41
p value	0.320	0.039*	<0.001**	0.036*	<0.001**	0.053	0.299	0.010*

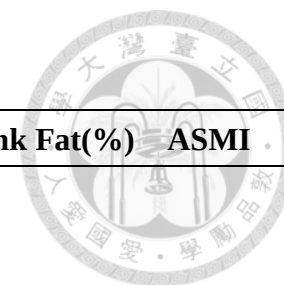


Table 24 Anthropometric characteristics and body composition stratified by different lifestyle (continue)

	BMI	Waist	BMR(KCal)	Fat(%)	FFM ^a	VFR ^b	Trunk Fat(%)	ASMI
飲酒習慣, mean±S.D.								
A.飲酒習慣								
是	24.38±3.50	86.36±11.10	1389.58±278.61	25.24±7.54	49.68±9.92	11.03±4.37	26.71±8.07	8.12±1.43
否	24.07±3.63	84.67±10.16	1250.17±287.14	29.96±7.85	43.83±10.15	9.42±4.06	32.39±20.46	7.34±1.42
p value	0.601	0.322	0.012*	0.002*	0.003*	0.043*	0.128	0.006*
睡眠習慣, mean±S.D.								
A.每晚睡眠時間								
大於或等於 6 小時	24.10±3.59	85.10±10.35	1274.78±286.05	29.37±8.16	44.85±10.08	9.74±4.06	32.12±21.67	7.45±1.47
小於 6 小時	24.36±3.48	84.29±9.80	1208.35±292.57	29.75±6.32	42.51±10.88	9.38±4.14	30.78±6.53	7.53±1.37
p value	0.604	0.584	0.200	0.752	0.205	0.620	0.710	0.754
B.睡眠困難								
有	24.17±3.56	84.69±9.60	1224.36±292.76	30.75±7.51	43.07±9.95	9.25±3.88	34.44±28.30	7.30±1.34
無	23.95±3.68	84.81±10.73	1297.12±291.79	28.14±8.03	45.60±10.64	9.78±4.27	29.42±8.38	7.51±1.49
p value	0.587	0.923	0.064	0.013*	0.069	0.334	0.058	0.281
D.使用安眠藥								
有	24.06±3.63	84.20±10.75	1172.24±211.13	30.22±8.40	40.78±8.04	8.76±3.41	32.14±8.08	7.01±0.99
無	24.31±3.52	85.01±10.18	1282.86±297.28	29.22±7.87	45.17±10.49	9.76±4.22	31.57±20.63	7.50±1.49
p value	0.650	0.606	0.010*	0.495	0.007*	0.193	0.875	0.018*



Table 25 The association between anthropometric characteristics, body composition and cardiometabolic disease

Variable	Cardiovascular disease			Diabetes Mellitus			Hypertension			Metabolic syndrome		
	Yes	No	p value	Yes	No	p value	Yes	No	p value	Yes	No	p value
Body Mass Index			0.726			0.013[£]			0.012[£]			<0.001^{££}
BMI<23	34(42.5)	99(39.8)		25(34.2)	108(42.2)		38(30.6)	95(46.3)		27(22.7)	106(50.5)	
23≤ BMI<25	16(20.0)	62(24.9)		16(21.9)	62(24.4)		30(24.2)	48(23.4)		31(26.1)	47(22.4)	
25≤ BMI<30	22(27.5)	70(28.1)		19(26.0)	73(28.5)		41(33.1)	51(24.9)		42(35.3)	50(23.8)	
BMI≥30	8(10.0)	18(7.2)		13(17.8)	13(5.1)		15(12.1)	11(5.4)		19(16.0)	7(3.3)	
Waist Circumference			0.812			0.335			<0.001**			<0.001**
Normal	59(75.6)	185(74.2)		30(41.3)	122(47.5)		41(33.1)	111(53.9)		22(18.9)	130(62.2)	
Obesity ^a	19(24.4)	64(25.7)		43(58.9)	135(52.5)		83(66.9)	95(46.1)		99(81.8)	69(37.8)	
High TGWC^b			0.812			<0.001**			<0.001**			<0.001**
Normal	59(75.6)	185(74.3)		42(57.5)	202(79.5)		72(58.5)	172(84.3)		46(48.3)	198(95.7)	
Obesity	19(24.4)	64(25.7)		31(42.5)	52(20.5)		51(41.5)	32(15.7)		74(61.7)	9(4.3)	
Sarcopenia			0.014*			0.883			0.994			0.220
No	36(66.7)	149(82.3)		35(79.5)	150(78.5)		63(78.8)	122(78.7)		73(83.0)	112(76.2)	
Yes	18(33.3)	32(17.7)		9(20.5)	41(21.5)		17(21.2)	33(21.3)		15(17.0)	35(23.8)	
Sarcopenic obesity			0.132 [¥]			1.000 [¥]			1.000 [¥]			<0.001[¥]
No	49(90.7)	175(96.7)		42(95.5)	182(95.3)		76(95.0)	148(95.5)		78(88.6)	146(99.3)	
Yes	5(9.3)	6(3.3)		2(4.5)	9(4.7)		4(5.0)	7(4.5)		10(11.4)	1(0.7)	

*p value for $X^2 < 0.05$, **p value for $X^2 < 0.001$

[£] p for trend < 0.05, ^{££} p for trend < 0.001, [¥] p for fisher's exact test

Table 26 Unadjusted and adjusted odds ratio of sarcopenia of cardiovascular event in heterozygous FH patients

Variables	Crude		Model 1 [¢]		Model 2 [£]	
	COR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI
Sarcopenia	2.328	1.176-4.607	2.071	0.986-4.352	2.227	1.033-4.800
Age	1.028	1.006-1.050	1.047	1.016-1.080	1.049	1.014-1.086
Male	2.232	1.342-3.711	3.079	1.485-6.383	3.139	1.379-7.145
Habitual exercise	0.531	0.312-0.902	0.305	0.145-0.642	0.317	0.145-0.694
Smoking	2.414	1.028-5.669			1.318	0.375-4.632
Alcohol consumption	0.973	0.455-2.077			0.946	0.326-2.741
Sleep disturbance	1.897	1.127-3.193			1.363	0.674-2.757
Metabolic syndrome	1.799	1.082-2.992			1.496	0.737-3.040

[¢] Model 1: adjusted for age, sex, habitual exercise and sarcopenia by backward selection; area under curve: 0.716, 95%CI: 0.639-0.793

[£] Model 2: adjusted for all variables; area under curve: 0.740, 95%CI: 0.664-0.816

Table 27 Unadjusted and adjusted odds ratio of body composition of diabetes mellitus in heterozygous FH patients

Variables	Crude		Model 1 [¢]		Model 2 [£]	
	COR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI
Body Mass Index						
BMI<23	Ref.		Ref.		Ref.	
23≤ BMI<25	1.115	0.553-2.247	0.910	0.441-1.879	0.885	0.417-1.875
25≤ BMI<30	1.124	0.577-2.189	0.886	0.439-1.785	0.974	0.464-2.042
BMI≥30	4.320	1.786-10.450	3.809	1.526-9.505	2.925	1.054-8.117
High TGWC^b						
Normal	Ref.		Ref.		Ref.	
Obesity	2.867	1.646-4.996	2.691	1.525-4.748	2.210	1.144-4.270

[¢] Model 1: adjusted for age and sex;

Area under curve of BMI: 0.649, 95%CI: 0.578-0.720;

Area under curve of HTGWC: 0.681, 95%CI: 0.611-0.750

[£] Model 2: adjusted for age, sex, high fat diet, smoking, alcohol consumption, habitual exercise, and sleep disturbance;

Area under curve of BMI: 0.733, 95%CI: 0.664-0.802

Area under curve of HTGWC: 0.752, 95%CI: 0.685-0.819

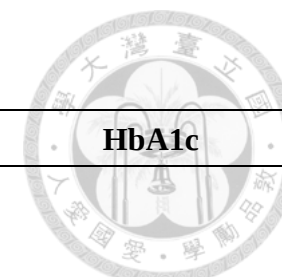


Table 28 Clinical characteristic stratified by different lifestyle

	SBP	TCHO	Non-HDL	HDL	LDL	FPG	HbA1c
飲食習慣, mean±S.D.							
A.是否經常採用健康（低脂肪）飲食							
小於一半的天數	129.17±16.02	205.03±49.45	153.22±49.50	52.91±14.32	138.94±51.09	107.42±31.65	6.19±1.08
大於一半的天數	124.19±17.67	195.66±37.38	138.04±36.24	57.84±14.96	119.21±38.70	107.50±32.60	6.28±1.12
p value	0.092	0.107	0.010*	0.016*	0.007*	0.984	0.534
B.用餐習慣							
肉比蔬菜多，或一樣多	128.11±19.09	204.86±48.89	152.28±46.60	54.30±15.44	135.25±51.01	107.75±35.95	6.27±1.23
肉比蔬菜少，或純素食	126.25±16.61	193.60±37.88	136.66±40.39	56.85±14.63	122.26±40.06	109.34±29.27	6.27±1.08
p value	0.517	0.043*	0.004*	0.173	0.074	0.689	0.982
C.吃餅乾、麵包、速食食物的頻率							
每週 1 至 2 次或更少	125.61±17.07	194.97±39.45	138.11±39.13	57.38±15.74	124.33±42.07	109.55±32.43	6.26±1.21
每週 3-6 次或更多	128.89±17.99	200.71±45.61	147.40±47.96	53.80±13.38	130.72±48.13	108.58±32.29	6.32±1.18
p value	0.239	0.240	0.071	0.045*	0.336	0.789	0.654
D.口渴時最常喝							
含糖飲料或運動飲料	124.31±14.00	207.68±50.63	153.55±54.70	54.13±12.21	138.82±47.22	102.66±27.56	6.06±0.97
無糖茶或白開水	126.99±17.72	195.54±40.48	139.93±41.05	56.13±15.29	125.29±44.10	110.02±32.88	6.30±1.16
p value	0.595	0.124	0.094	0.483	0.182	0.223	0.303

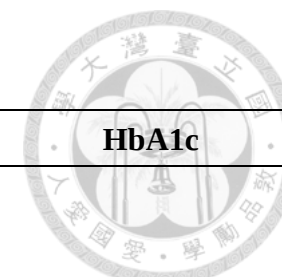


Table 28 Clinical characteristic stratified by different lifestyle (continue)

	SBP	TCHO	Non-HDL	HDL	LDL	FPG	HbA1c
運動習慣, mean±S.D.							
A.規律進行體能活動							
是	130.47±16.76	193.96±35.74	136.03±36.85	58.93±16.03	120.20±38.71	109.31±29.71	6.27±1.09
否	123.11±17.01	200.78±45.54	146.95±46.43	54.08±13.69	132.04±47.39	107.88±31.21	6.26±1.18
p value	0.006*	0.154	0.033*	0.006*	0.072	0.673	0.922
B.目前健康狀況會不會限制搬桌子、拖地板、打保齡球或太極拳							
是	127.23±19.15	192.17±38.47	135.77±40.70	56.84±15.03	119.55±40.34	112.01±34.25	6.32±1.18
否	126.58±16.15	203.08±45.40	148.83±44.77	55.88±14.81	132.00±46.95	106.28±30.20	6.23±1.10
p value	0.741	0.101	0.010*	0.518	0.062	0.144	0.323
C.目前健康狀況會不會限制爬數層樓梯							
是	127.00±19.35	190.81±32.87	134.58±36.65	56.07±13.30	118.74±36.59	109.59±35.18	6.29±1.09
否	125.63±15.74	206.48±48.70	150.86±48.88	55.39±16.01	132.86±49.26	106.35±30.35	6.21±1.12
p value	0.814	0.025*	0.002*	0.263	0.060	0.107	0.490
抽菸習慣, mean±S.D.							
A.現在有抽菸習慣							
是	131.17±19.79	199.70±51.58	154.04±50.32	45.65±10.56	138.20±50.28	129.54±58.14	6.77±1.69
否	126.53±17.34	197.15±41.21	140.93±42.29	56.85±14.95	125.89±44.05	107.65±29.04	6.24±1.08
p value	0.378	0.780	0.161	0.001*	0.306	0.080	0.163

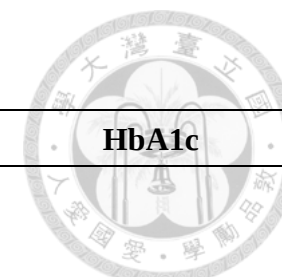


Table 28 Clinical characteristic stratified by different lifestyle (continue)

	SBP	TCHO	Non-HDL	HDL	LDL	FPG	HbA1c
飲酒習慣, mean±S.D.							
A. 飲酒習慣							
是	124.15±13.92	193.85±34.97	140.22±33.27	54.65±15.37	126.15±40.66	101.71±19.66	5.70±0.45
否	127.08±17.83	197.24±42.58	141.68±44.08	56.04±14.89	127.02±45.40	110.31±33.76	6.37±1.19
p value	0.482	0.632	0.846	0.598	0.927	0.020*	<0.001**
睡眠習慣, mean±S.D.							
A. 每晚睡眠時間							
大於或等於 6 小時	128.37±17.41	197.58±43.67	143.19±44.16	55.10±14.42	129.65±47.47	110.55±35.31	6.31±1.23
小於 6 小時	123.81±16.35	194.87±35.16	133.90±37.37	60.10±15.87	115.25±29.22	107.27±21.23	6.28±0.86
p value	0.264	0.669	0.169	0.031*	0.038*	0.355	0.858
B. 睡眠困難							
有	127.61±18.05	194.59±37.67	136.14±38.60	57.83±16.14	120.79±42.66	105.20±27.17	6.15±0.86
無	126.66±16.72	199.05±43.92	145.73±45.20	54.89±14.25	132.47±45.56	112.16±36.21	6.37±1.30
p value	0.739	0.363	0.067	0.112	0.083	0.052	0.092
C. 使用安眠藥							
有	126.45±20.74	191.02±36.68	133.09±42.29	58.85±15.76	120.81±44.42	109.60±17.96	6.35±0.90
無	126.96±16.76	198.35±42.85	143.46±43.05	55.41±14.73	127.83±44.64	109.10±34.26	6.26±1.19
p value	0.886	0.263	0.134	0.152	0.457	0.878	0.646

Table 29 The association between different lifestyle and cardiometabolic diseases

Variables	Cardiovascular disease		Diabetes mellitus		
	CVD	No CVD	Diabetes	Pre-DM	No DM
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
飲食習慣					
A.是否經常採用健康（低脂肪）飲食					
小於一半的天數	21(35.0)	84(44.7)	18(39.1)	50(42.0)	37(44.6)
大於一半的天數	39(65.0)	104(55.3)	28(60.9)	69(58.0)	46(55.4)
p value for $X^{2\#}$		0.186			0.626
p value for trend					0.546
B.用餐習慣					
肉比蔬菜多或一樣多	31(38.3)	104(40.8)	31(41.3)	56(36.8)	48(43.8)
肉比蔬菜少或純素食	50(61.7)	151(59.2)	44(58.7)	96(63.2)	61(56.0)
p value for X^2		0.688			0.817
p value for trend					0.078
C.吃餅乾、麵包、速食食物的頻率					
每週 1 至 2 次或更少	51(63.0)	155(60.8)	33(71.7)	71(60.7)	45(54.9)
每週 3-6 次或更多	30(37.0)	100(39.2)	13(28.3)	46(39.3)	37(45.1)
p value for X^2		0.726			0.105
p value for trend					0.192
D.口渴時最常喝					
含糖飲料或運動飲料	7(8.8)	25(9.9)	7(9.3)	13(8.6)	12(11.2)
無糖茶或白開水	73(91.3)	228(90.1)	68(90.7)	138(91.4)	95(88.8)
p value for X^2		0.765			0.927
p value for trend					0.605
運動習慣					
A.規律進行體能活動					
是	26(32.9)	122(48.0)	30(41.7)	70(46.1)	48(44.0)
否	53(67.1)	132(52.0)	42(58.3)	82(53.9)	61(56.0)
p value for X^2		0.018*			0.592
p value for trend					0.837

Table 29 The association between different lifestyle and cardiometabolic diseases (continue)

Variables	Cardiovascular disease		Diabetes mellitus		
	CVD	No CVD	Diabetes	Pre-DM	No DM
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
B.目前健康狀況會不會限制搬桌子、拖地板、打保齡球或太極拳					
是	32(39.5)	122(48.2)	19(41.3)	48(41.0)	20(24.1)
否	49(60.5)	131(51.8)	27(58.7)	69(59.0)	63(75.9)
p value for X^2		0.054			0.083
p value for trend					0.014*
C.目前健康狀況會不會限制爬數層樓梯					
是	58(71.6)	119(47.8)	22(47.8)	45(38.5)	31(38.3)
否	23(28.4)	130(52.2)	24(52.2)	72(61.5)	50(61.7)
p value for X^2		<0.001**			0.074
p value for trend					0.187
抽菸習慣					
A.現在有抽菸習慣					
是	10(12.3)	14(5.5)	11(14.7)	7(4.6)	6(5.6)
否	71(87.7)	240(94.5)	64(85.3)	145(95.4)	102(94.4)
p value for X^2		0.038*			0.004*
p value for trend					0.030*
飲酒習慣					
A.飲酒習慣					
是	10(12.3)	32(12.6)	2(2.7)	22(14.7)	18(16.5)
否	71(87.7)	221(87.4)	73(97.3)	128(85.3)	91(83.5)
p value for X^2		0.943			0.003*
p value for trend					0.013*
睡眠習慣					
A.每晚睡眠時間					
大於或等於 6 小時	64(82.1)	193(81.1)	58(77.3)	113(80.7)	86(85.1)
小於 6 小時	14(17.9)	45(18.9)	17(22.7)	27(19.3)	15(14.9)
p value for X^2		0.850			0.309
p value for trend					0.182

Table 29 The association between different lifestyle and cardiometabolic diseases (continue)

Variables	Cardiovascular disease		Diabetes mellitus		
	CVD	No CVD	Diabetes	Pre-DM	No DM
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
B.睡眠困難					
有	41(53.9)	92(38.2)	25(37.3)	64(43.8)	44(42.3)
無	35(46.1)	109(61.8)	42(62.7)	82(56.2)	60(57.7)
p value for X ²		0.015*			0.386
p value for trend					0.613
C.使用安眠藥					
有	18(22.2)	32(12.5)	12(16.0)	29(19.1)	9(8.3)
無	63(77.8)	223(87.5)	63(84.0)	123(80.9)	100(91.7)
p value for X ²		0.033*			0.757
p value for trend					0.087

*p<0.05, **p<0.001

Reference group of Diabetes mellitus= Pre-DM and No DM

Table 30 Unadjusted and adjusted odds ratio of lifestyle of cardiovascular event in heterozygous FH patients

Variable	Crude		Model 1 ^c		Model 2 ^e	
	COR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI
運動習慣						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	0.531	0.312-0.902	0.425	0.242-0.746	0.407	0.220-0.753
爬數層樓梯受限						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	2.755	1.600-4.743	2.981	1.667-5.329	2.793	1.501-5.199
吸菸習慣						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	2.414	1.028-5.669	2.615	1.034-6.615	1.852	0.700-4.897
睡眠困難						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	1.897	1.127-3.193	2.212	1.271-3.849	3.088	1.670-5.711
使用安眠藥						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	1.991	1.048-3.782	2.204	1.102-4.407	2.614	1.248-5.474

^cModel 1 adjusted for age and sex

^eModel 2 adjusted for age, sex, non-HDL, HDL, and diabetes

Table 31 Unadjusted and adjusted odds ratio of lifestyle of diabetes mellitus in heterozygous FH patients

Variable	Crude		Model 1 [¢]		Model 2 [£]	
	COR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI
搬桌子、拖地板						
或太極拳受限						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	1.583	0.939-2.669	1.674	0.958-2.926	1.511	0.811-2.815
吸菸習慣						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	3.266	1.398-7.631	3.391	1.369-8.401	1.677	0.601-4.675
飲酒習慣						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	0.150	0.035-0.636	0.095	0.022-0.416	0.050	0.008-0.313

[¢]Model 1 adjusted for age and sex

[£]Model 2 adjusted for age, sex, HDL, triglyceride and hypertension

Table 32 Unadjusted and adjusted odds ratio of lifestyle of cardiometabolic disease in heterozygous FH patients

Variable	Crude		Model 1 [¢]		Model 2 [£]	
	COR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI
低脂飲食						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	0.880	0.546-1.417	0.805	0.481-1.348	0.761	0.427-1.357
運動習慣						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	0.641	0.406-1.012	0.536	0.330-0.873	0.569	0.331-0.978
吸菸習慣						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	2.594	1.115-6.036	2.760	1.110-6.862	1.957	0.707-5.415
飲酒習慣						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	0.570	0.276-1.180	0.368	0.167-0.814	0.352	0.146-0.849
睡眠困難						
否	Ref.		Ref.		Ref.	
是	1.369	0.861-2.178	1.534	0.940-2.504	2.134	1.220-3.733

[¢]Model 1 adjusted for age and sex

[£]Model 2 adjusted for age, sex, non-HDL, HDL, triglyceride

第五章 討論

本章節共分成三個小節，分別討論本研究家族遺傳性血脂異常病人之人口學與血脂特性之性別差異、心血管疾病相關之風險因子、第二型糖尿病相關之風險因子，以及和心血管代謝疾病風險相關的生活型態。



第一節 家族遺傳性血脂異常病人人口學與血脂特性之性別差異

本研究收案之家族遺傳性血脂異常病人平均年齡為 58.33 (± 12.80) 歲，並以女性較多。對照其他近期分別在美國、澳洲及中國之家族遺傳性血脂異常盛行率研究，平均年齡則介於 51.6 至 62.2 歲，但並未顯示有性別之顯著差異，(de Ferranti et al., 2016; Shi et al., 2014; Watts et al., 2015)。

另外，本研究之男性與女性在學歷及就業比例、年收入上皆有顯著差異。男性受教育程度大於九年者有八成，女性僅近六成，且男性有六成左右目前處於就業狀態、及平均年收入大於等於八十萬；女性卻只有三成不到 (28.9%) 有就業，年收入也僅四成左右大於或等於八十萬。此教育狀態的差異與我國行政院主計處 2013 年的調查結果相符：55 歲至 64 歲以上之女性受大專以上高等教育的程度低於男性，且年齡越大的世代，男性與女性受教的程度差異越大（行政院主計處，2013）。而年收入部分之性別差異，則在世界經濟論壇在 2016 年發布之報告中可見，全球女性平均收入僅男性一半，且女性平均僅 54% 就業，男性卻高達 81%。此報告雖未針對台灣，但指出亞洲國家不論是相近之中國、日本或南韓，其差距與全球平均皆相近 (World Economic Forum, 2016)。

基礎血液生化值之檢驗，可見男性之平均三酸甘油酯高於女性，高密度脂蛋白則低於女性，此結果與目前相關研究結果一致，顯示由於賀爾蒙或其他更複雜的神經內分泌機轉，不論健康者或第二型糖尿病患者，女性呈現較低之三酸甘油酯、較高之高密度脂蛋白 (Habib, Aslam, & Hameed., 2005)。對於血脂

異常的患者，研究亦顯示相同結果：三酸甘油酯及高密度脂蛋白有性別差異 (Kolovou et al., 2009)。

本研究女性有至少一項精神相關診斷之比例超過三成，男性僅一成多，主要有差異之項目為焦慮及失眠，此結果與其他文獻相符。2009 年文獻回顧過去關於焦慮盛行率之男女差異，不管在孩童或者成人，由於基因、賀爾蒙、環境等複雜的因素共同影響，女性罹患焦慮之比例皆比男性高 (McLean & Anderson, 2009)。失眠亦以女性盛行率較高，香港一項納入近一萬名 18 至 65 歲受試者之研究，女性失眠之比例比男性高 1.6 倍 (Li, Wing, Ho, & Fong, 2002)。2006 年一篇統合分析納入 29 篇文獻，結果顯示女性失眠之勝算比為男性的 1.41 倍 (Zhang & Wing, 2006)。

健康生活型態的選擇上，本研究女性有較高的比例採用低脂飲食、沒有抽菸及喝酒習慣。根據我國國民健康署調查，各年齡層吸菸的比例不同，但男性都高於女性，對照本研究平均年齡 51 至 60 左右的年齡層，男性吸菸比例為 27 % 至 36.1%，女性則僅 14.4% 至 19.4% (國民健康署，2016)。我國飲酒習慣的比例也以男性較高，每週飲酒三天以上者，男性有 13.9%，女性則僅 1.0% (梁、周、何、謝、楊，2004)。過去國外研究曾調查男性和女性在健康飲食的建議上，發現女性的接受度較高。2016 年一橫斷式研究針對冠狀動脈疾病患者，發現女性有較高的比例選擇健康的飲食、較少的比例吸菸和飲酒，男性有規律運動習慣的比例則較高 (Maleki, Haghjoo, & Ghaderi, 2016)。

第二節 第二型糖尿病與肌少症對血脂異常病人心血管疾病之相關風險

本章節討論與家族遺傳性血脂異常病人發生心血管疾病事件相關之風險因子。根據家族遺傳性血脂異常的治療指引，此族群的心血管疾病危險因子包括：年齡（男性大於或等於 30 歲、女性大於或等於 45 歲或停經）、吸菸、早發性心血管疾病的家族病史、高低密度脂蛋白、低高密度脂蛋白、高血壓、糖尿病和脂蛋白（a）（Lipoprotein(a)）濃度等(Civeira & International Panel on Management of Familial, 2004)。而本研究與心血管疾病事件的發生有統計顯著相關的因子則有：性別、年齡、服用他汀類藥物、空腹血糖值、高密度脂蛋白、第二型糖尿病、代謝症候群、精神疾病相關診斷、肌少症、規律運動習慣、運動能力受限、睡眠困難、使用安眠藥等因素，將逐一討論。

本研究男性在冠狀動脈疾病、缺血性心臟病皆有較高的發病比例，僅腦中風因為人數過少，未達到統計顯著的差異。過去研究顯示，女性平均心血管疾病發作較男性晚 7 至 10 年(Maas & Appelman, 2010)，且在相同年齡層中，男性之心血管疾病、冠狀動脈疾病、腦中風、心臟衰竭等風險，甚至相關之醫療花費皆高於女性(Mosca, Barrett-Connor, & Wenger, 2011)。在家族遺傳性血脂異常之研究中也指出，若未接受規則治療，在 60 歲左右發生致命或非致命性的心血管疾病事件者，男性與女性大約在 50%和 30%(Neil et al., 2004)。另一納入 4 千八百多名家族遺傳性血脂異常病患，追蹤 18 年的研究中，男性死於心血管疾病者平均年齡為 57.2 歲、女性則為 67.2 歲，高於男性(Mundal et al., 2014)。

老化對於血管本身即有持續的影響，會使血管管壁變厚且彈性下降，也會促進斑塊形成，如增加膠原蛋白沉積在管壁內、減少彈性蛋白、增加發炎因子、攝取更多血漿內脂蛋白等(Wang & Bennett, 2012)。而隨著年齡增長，罹患其他慢性疾病，如：糖尿病、高血壓的機率也上升，更增加心血管疾病的風險(Childs, Durik, Baker, & van Deursen, 2015)。而家族遺傳性血脂異常病

患由於過高之低密度脂蛋白，部分男性可能在 50 歲附近、女性則在 60 歲附近罹患心血管疾病(Youngblom, Pariani, & Knowles, 1993)。一納入五千多名家族遺傳性血脂異常之研究在追蹤十年後，發現死於心血管疾病者之平均年齡為 64.5 歲(Mundal et al., 2017)。本研究發生心血管疾病事件者平均年齡為 61.49 (± 11.33) 歲，大於未發生者平均 57.33 (± 13.09) 歲，在多變項的迴歸模型中，亦有 3.26 (95%CI: 1.709-6.127) 至 3.73 (95%CI: 1.637-8.483) 的勝算比。

他汀類藥物對於降低低密度脂蛋白有很好的效果，可以有效降低心血管疾病之風險。早在 1999 年即有統合分析指出可以降低 28% 的低密度脂蛋白、13% 的三酸甘油酯、及升高 5% 的高密度脂蛋白，且不論男女或年齡，皆可顯著降低 31% 左右心血管疾病事件的發生(LaRosa, He, & Vupputuri, 1999)。2003 年統合分析結果也指出，他汀類藥物可減少 60% 的冠狀動脈疾病風險、17% 腦中風的風險(Law, Wald, & Rudnicka, 2003)。家族遺傳性血脂異常的治療指引中，更是建議必須在診斷後立即開始服用他汀類藥物。本研究共 269 人服藥，佔 80.1%，發生心血管疾病事件之比例高於未服用者，但由基礎非高密度脂蛋白濃度可見，使用藥物者非高密度脂蛋白高於未使用藥物者，最終減少的非高密度脂蛋白濃度也較多，因此，使用他汀類藥物者本身的風險就較高。相關研究也指出，家族遺傳性血脂異常病患就算使用他汀類藥物，心血管疾病的風險仍與未使用相關藥物之一般族群相當，存在一定的風險(Mohrschlatt, Westendorp, Gevers Leuven, & Smelt, 2004; Versmissen et al., 2008)。

高密度脂蛋白可以攜帶低密度脂蛋白、極低密度脂蛋白等回到肝臟，處理後生成膽鹽，稱為「反向膽固醇運送」(Reverse Cholesterol Transfer, RCT)，清除富含三酸甘油酯的脂蛋白，達到抗動脈粥狀硬化的效果(Mahdy Ali, Wonnerth, Huber, & Wojta, 2012)。也因此高密度脂蛋白與三酸甘油酯有負向的關係，即三酸甘油酯越高、低密度脂蛋白越低。而高密度脂蛋白濃度與心血

管疾病發生的風險呈負相關，高密度脂蛋白濃度越低，心血管疾病的風險越高 (Despres, Lemieux, Dagenais, Cantin, & Lamarche, 2000; Wilson, Garrison, Abbott, & Castelli, 1983)。本研究三酸甘油酯與高密度脂蛋白之間即呈負相關，相關係數為-0.279、發生心血管疾病事件者平均高密度脂蛋白濃度低於未發生者。

過去台灣研究中，2002 年調查 20 至 79.9 歲民眾之代謝症候群盛行率約 16.4%，男性 19.2% 高於女性 13.4%。本研究代謝症候群的盛行率共 36.3%，男性盛行率 38.4%、女性 35.1%，比起台灣一般族群高出許多。而希臘之研究針對家族遺傳性血脂異常病患及一般族群，發現此類病人有較高的代謝症候群盛行率，分別為 42% 和 19.8% (Skoumas et al., 2007)。顯示此類病人罹患代謝症候群的風險可能高於一般族群。另外，本研究合併代謝症候群的病人，共 43 人發生心血管疾病事件，高於沒有代謝症候群者。而 2005 年兩篇針對健康成人的研究，分別觀察過去 8 年和 10 年，發現男性的盛行率高於女性，且罹患心血管疾病和第二型糖尿病的風險也高於女性，但不論性別，都會增加 2 倍以上的心血管代謝疾病風險 (Dekker et al., 2005; Wilson, D'Agostino, Parise, Sullivan, & Meigs, 2005)。另一統合分析分析 21 篇相關文獻，結果罹患代謝症候群的病人在心血管疾病、冠狀動脈疾病和腦中風的風險比皆上升 1.5 倍以上 (Galassi, Reynolds, & He, 2006)。

精神疾病與心血管疾病之間的關係十分複雜，過去研究發現心血管疾病的患者可能比沒有心血管疾病者衍生焦慮、憂鬱等情緒障礙之勝算比高於 2 倍 (Ormel et al., 2007)。而有精神相關疾病者是否增加心血管疾病之風險則有諸多討論，雖然文獻的結果不一，近年之文獻回顧仍傾向不論何種精神疾患，皆會增加 20% 至 80% 的冠狀動脈疾病或心血管疾病死亡的風險 (Alcantara & Davidson, 2014)。本研究有任意一種以上精神疾病相關診斷者共 86 人，其中 32.6% 發生心血管疾病事件，高於沒有精神疾病相關診斷者，共 21.2% 發生心

血管疾病事件。

失眠是盛行率極高的症狀，在本研究精神疾病相關之診斷中也佔最多數。文獻發現，失眠會影響下視丘-腦下垂體-腎上腺軸（Hypothalamic-pituitary-adrenal axis）對神經內分泌系統的調控，增加交感神經興奮，造成血壓及心跳持續上升，甚至增加發炎反應，使心血管疾病的風險增加(Spiegelhalder, Scholtes, & Riemann, 2010)。2012 年一大型研究在追蹤五萬多人、十年以上的時間，發現有睡眠障礙者，心肌梗塞的風險比為 1.45 倍(Laugsand, Vatten, Platou, & Janszky, 2011)。而台灣亦有利用健保資料庫追蹤四萬多人長達 10 年後，發現失眠者罹患心肌梗塞及腦中風的風險比分別為 1.68 和 1.85 倍(Hsu et al., 2015)。

過去研究顯示肌少症之最重要原因之一為老化，因此發生率與年齡增加有很大的關係。本研究圖 6 可見四肢骨骼肌質量指數的趨勢亦是從中年之後逐漸下降，但合併肌少症病人之比例未與老年有顯著的相關，因此推測原因可能為本研究納入之老年病人較少，且可能由於身體活動的限制，有參與測量人體組成者比例亦較少，造成統計上未達顯著之差異。而本研究合併肌少症之病人共 18 人（36%）發生心血管疾病事件，較未發生肌少症者比例高。且在多變項的模型中，會增加約 2.2 倍的心血管疾病勝算比（95%CI：1.073-4.664）。過去文獻指出肌少症是心血管疾病獨立的風險因子，針對一般族群大於 65 歲者，會增加心血管疾病的勝算比約 1.8 倍(Chin et al., 2013)。另一研究也指出，在社區的老人中，肌少症會增加 1.6 倍的心血管疾病風險比(Brown, Harhay, & Harhay, 2016)。但目前沒有針對高血脂或家族遺傳性血脂異常的族群，去了解肌少症對心血管疾病的風險。

最後，本研究有心血管疾病事件者之空腹血糖值平均為 118.44 (± 40.13) mg/dL，高於沒有事件者的血糖 106.22 (± 28.89) mg/dL。雖然糖化血色素差異未達統計顯著，但罹患第二型糖尿病者亦有較高的比例發生心血管疾病事件，

共 41.3%，沒有糖尿病者僅 15.6%。持續高血糖的狀態會傷害血管內皮細胞，增加發炎因子及氧化壓力，並且刺激肝臟合成和釋放更多的三酸甘油酯，使高密度脂蛋白下降、大血管粥狀硬化、斑塊增加(Matheus et al., 2013)。研究指出糖尿病患者有 1.62 倍的風險罹患心血管疾病(Fox, 2010)，及 3 倍以上罹患腦中風的風險比(J. E. Ho, Paultre, Mosca, & Women's Pooling, 2003)。而本研究合併第二型糖尿病者在多變項的模型中仍有 2.5 倍 (95%CI: 1.319–4.795) 的勝算比。因此，家族遺傳性血脂異常病人須注意監測血糖異常的症狀，及相關的危險因子，避免罹患糖尿病，造成更高的心血管疾病風險。本研究中家族遺傳性血脂異常病人第二型糖尿病的危險因子則在第三節討論。

第三節 家族遺傳性血脂異常病人身體組成及第二型糖尿病相關風險因子分析

根據我國衛生福利部，目前台灣成人第二型糖尿病整體盛行率約 11.8% (衛生福利部，2016)。而本研究共 75 人在觀察時間內罹患第二型糖尿病，盛行率為 22.3%，比例較高。關於家族遺傳性血脂異常病人第二型糖尿病的盛行率，過去在 2000 年的研究，曾顯示若家族遺傳性血脂異常病人有高三酸甘油酯的表現，胰島素阻抗的現象會較容易發生(Pihlajamaki, Karjalainen, Karhapaa, Vauhkonen, & Laakso, 2000)；2005 年研究則顯示此類病人更容易發生胰島素阻抗(Veerkamp et al., 2005)。2015 年，紐西蘭大型橫斷式研究觀察六萬三千多人，結果顯示家族遺傳性血脂異常病人第二型糖尿病的盛行率僅 1.75%，低於未發病之親屬的 2.93%，並提出假設，特定的基因突變會使此類病人罹患糖尿病機率下降(Besseling et al., 2015)。緊接著 2017 的研究針對其假設，對特定基因突變之家族遺傳性血脂異常病人進行研究，但結果並沒有統計顯著的差異(Xu et al., 2017)。另外，他汀類藥物可能使血糖上升、增加第二型糖尿病的風險，但因為對於降低心血管疾病十分有效(Ridker et al., 2008)，大多數家族遺傳性血脂異常病人仍都長期服用他汀類藥物，且並沒有研究指出會因此使家族遺傳性血脂異常病人有較高的第二型糖尿病盛行率。

另一造成本研究糖尿病盛行率較高的原因，可能因本研究病人年齡平均超過 50 歲，而老化會改變許多身體代謝機轉，包括肌肉胰島素阻抗性增加、生長激素分泌下降、賀爾蒙改變使脂肪容易堆積在腹部，使代謝症候群、第二型糖尿病等疾病風險上升(Barzilai, Huffman, Muzumdar, & Bartke, 2012)。根據研究，美國 65 歲以上老人的第二型糖尿病盛行率大致在 22%到 33%，且推測未來到 2050 年左右，老人糖尿病盛行率會再上升 4.5 倍(Kirkman et al., 2012)。本研究罹患糖尿病者平均年齡為 60.32 (± 12.54) 歲，高於未罹患糖尿病者平均年齡 57.76 (± 12.84) 歲。

本研究男性的平均空腹血糖較高，且罹患第二型糖尿病者比例也較高。過

去關於第二型糖尿病研究中，沒有明確指出性別是危險因子。女性雖然因為荷爾蒙的關係比男性之脂肪比例高，但針對年輕對象的研究中發現，女性之胰島素敏感性與男性無異。且比較相同體脂肪的年輕男性與女性，女性骨骼肌的葡萄糖利用比男性多 50%(Gale & Gillespie, 2001)。針對南非之統合分析結果顯示，男性和女性第二型糖尿病之盛行率沒有統計顯著的差異，但空腹血糖異常以男性高於女性、葡萄糖耐受度受損則是女性高於男性(Hilawe, Yatsuya, Kawaguchi, & Aoyama, 2013)。另一中國的研究結果調查統計 30 至 39 歲、40 至 49 歲兩組，結果顯示不管在高血壓、肥胖、高血糖，都是男性高於女性(Bu et al., 2015)。最後，台灣的調查結果中，截至 2008 年，第二型糖尿病標準化盛行率男性約 9.3%，女性則為 6.4%，以男性盛行率稍高於女性(H. Y. Chang et al., 2010)。

糖尿病患者合併高血壓之機率比起一般人更高，可達到 50%至 80%(Landsberg & Molitch, 2004)。而高血壓者比起血壓正常者，有高 2.5 倍的機率罹患第二型糖尿病(Gress, Nieto, Shahar, Wofford, & Brancati, 2000)。本研究第二型糖尿病者平均血壓為 130.56 (± 18.33) mmHg，高於未罹患糖尿病者的血壓 124.95 (± 18.20) mmHg，且合併有高血壓者占第二型糖尿病人中 60%。可能由於肥胖、高脂高鹽飲食等不良生活型態，以及交感神經興奮等，多重機制共同造成影響(Cheung & Li, 2012)。而這也同時反應在本研究有代謝症候群的患者，罹患糖尿病之比例較高，佔 61.3%。

另外，糖尿病患者常合併血脂異常，尤其高三酸甘油酯與低高密度脂蛋白與糖尿病息息相關。本研究糖尿病患者不論基礎值或最後追蹤之三酸甘油酯皆較高、高密度脂蛋白皆較低。而過去研究也指出若家族遺傳性血脂異常病人同時有高三酸甘油酯，會增加糖尿病的風險(Pihlajamaki et al., 2000)。糖尿病對於非高密度脂蛋白濃度的影響不顯著，但已知高三酸甘油酯、低高密度脂蛋白會增加造成動脈粥狀硬化的極低密度脂蛋白 (VLDL)、小而密的低密度脂蛋

白 (sdLDL)。這些脂蛋白在臨床上難以單獨追蹤，但仍建議臨床須追蹤膽固醇濃度，並利用非高密度脂蛋白濃度，監測對心血管造成負擔的脂蛋白整體濃度 (Peters, 2008)。

本研究中亦可發現，糖尿病患者中有 93.3% 長期使用他汀類藥物，高於未罹患糖尿病者的 76.2%，而糖尿病患者基礎非高密度脂蛋白濃度也較未罹患糖尿病者高。推測由於糖尿病屬於心血管危險因子，在合併有血脂異常時，必須更嚴格的用藥物控制脂蛋白濃度，如 NCEP ATP III 血脂異常治療指引即設定若有兩個以上冠狀動脈疾病之高危險因子，低密度脂蛋白及非高密度脂蛋白應控制到更低 (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection & Treatment of High Blood Cholesterol in, 2002)。因此，臨床上在他汀類藥物的使用可能更積極，結果也可見糖尿病病人在最後追蹤之非高密度脂蛋白反而呈現較低的濃度。

根據國民健康署，台灣成人肥胖的盛行率約 38% (國民健康署，2015)，本研究家族遺傳性血脂異常病人身體質量指數達肥胖標準者則共 35.1%，兩者差距不大。在本研究結果中，身體質量指數未達肥胖者，可能由於本研究之樣本數較少，並未有統計顯著之心血管疾病勝算比，而嚴重肥胖會增加病人糖尿病的風險，在多變項的模型當中勝算比為 2.9 (95%CI: 1.054-8.117)。另外，腰圍合併三酸甘油酯比起腰圍，更能有效代表家族遺傳性血脂異常病人的糖尿病風險，勝算比為 2.2 (95%CI: 1.144-4.270)。而 2004 年研究結果，在身體質量指數、腰圍和腰臀比當中，僅有腰臀比能夠表現出家族遺傳性血脂異常病人高三酸甘油酯、軀幹肥胖的型態，身體質量指數、腰圍則未達統計顯著 (van der Kallen, Voors-Pette, & de Bruin, 2004)。其他文獻也發現此類病人若身體質量指數過高，會使增加胰島素阻抗性、瘦體素，使心血管疾病勝算比增加 2.9 倍 (van der Vleuten et al., 2005)，但過去研究並未探討高腰圍合併高三酸甘油酯與此類病人罹患糖尿病的風險是否相關。

過去研究亦指出肌少症與第二型糖尿病、代謝症候群等相關(Buch et al., 2016)，但本研究在第二型糖尿病的結果上並未達統計顯著。推測可能原因為本研究之診斷標準是以四肢肌肉量除以身高 (m^2) 做校正，而非與體重做校正。韓國研究即指出，使用體重校正四肢肌肉量之指數與心血管代謝風險有顯著關係，使用身高 (m^2) 校正則沒有統計顯著的相關(Kim et al., 2014)。

其他文獻也顯示，肌少症與血脂異常的相關風險較多表現於肌少症合併肥胖的病人 (Sarcopenic Obesity, SO)，其心血管代謝風險較肥胖但未合併肌少症者和肌少症未合併肥胖者高(Kim & Choi, 2015)。韓國一世代研究顯示，肌少症合併肥胖的病人同時有血脂異常的勝算比為 2.82，高於肥胖者的勝算比 2.12 和肌少症者勝算比 1.46(Baek et al., 2014)。顯示無論肌少症與否，肥胖仍是代謝疾病的一項重要危險因子，會增加胰島素阻抗，與第二型糖尿病及血脂代謝有密切的關係。而本研究有肌少症合併肥胖者僅 11 人，在大部分肌少症患者都偏瘦的情況下，無法看出對第二型糖尿病的風險。針對台灣 (宜蘭) 的縱貫性研究結果亦顯示有肌少症者普遍有較低的身體質量指數(Liu et al., 2014)。

第四節 家族遺傳性血脂異常病人生活型態與心血管代謝風險之相關因子

生活型態除影響病人身體組成，亦可能直接影響心血管代謝風險。本章節根據研究結果，討論生活型態與家族遺傳性血脂異常病人生活型態對心血管代謝風險的影響。

本研究結果中，採用低脂飲食、肉比蔬菜少或純素食者，低密度脂蛋白和總膽固醇分別比未採用者及肉吃較多者低，且身體質量指數、腰圍、基礎代謝率、內臟脂肪、除脂重量亦較低。2003 年一研究顯示即低脂飲食可降低總膽固醇和低密度脂蛋白，但低碳水化合物則無顯著差別(Sondike, Copperman, & Jacobson, 2003)。另一研究也顯示僅有低脂飲食對降低低密度脂蛋白濃度有效，碳水化合物則沒有影響(Meckling, O' Sullivan, & Saari, 2004)。而本研究採用低脂飲食者和較少吃碳水化合物者之高密度脂蛋白濃度皆較高，亦符合 2003 年另一隨機控制試驗結果，顯示低碳水化合物和低脂肪兩組的高密度脂蛋白皆有上升(Brehm et al., 2003)。2015 隨機分派實驗結果顯示，採用低脂飲食的肥胖者在短期內比低碳水化合物者減少多 80% 的體脂肪(Hall et al., 2015)。2003 年研究也發現在 8 個月的研究期間，將飲食中脂肪控制在 15% 以內，結果共減去 8% 左右的體重，及 5% 至 10% 的體脂肪(Mueller-Cunningham, Quintana, & Kasim-Karakas, 2003)。

有吸菸習慣者在本研究有較高的腰圍、基礎代謝率、除脂重量、軀幹除脂重量，及較低的體脂肪比例。研究顯示香菸的成分會使吸菸者有較高的基礎代謝率、抑制食慾等，並使體重減輕。而戒菸後因為反向的作用，使體重、肌肉量和體脂肪皆上升，尤其影響脂肪腹部脂肪(Chiolero, Faeh, Paccaud, & Cornuz, 2008; Kleppinger, Litt, Kenny, & Oncken, 2010)。但香菸中的成分會直接造成動脈粥狀硬化風險(Prescott et al., 1998)，且吸菸透過許多方式影響高密度脂蛋白，包括減少 ApoA-I 脂蛋白、減少高密度脂蛋白合成需要的酵素、使肝臟利用高密度脂蛋白的能力降低等(B. M. He, Zhao, & Peng,

2013)，本研究抽菸者也有較低的高密度脂蛋白濃度，雖與心血管疾病的相關性檢驗中有統計顯著，但多變項迴歸模型中並未達統計顯著，可能因本研究抽菸之病人比例不高，推測病人可能從門診收案前，就已接受過相關的衛教而戒菸。

本研究有規律運動者比起沒有規律運動者，高密度脂蛋白濃度較高、非高密度脂蛋白較低。且有運動習慣者，在多變項迴歸模型中，有統計顯著的勝算比，可以降低心血管疾病事件的風險。而爬樓梯受限者則相反，會顯著增加家族遺傳性血脂異常病人心血管疾病事件的風險。過去文獻結果顯示運動可以有效提升高密度脂蛋白(Durstine & Haskell, 1994)，2007 年一統合分析結果指出，無論中等強度或低強度的運動，對提升高密度脂蛋白濃度都有幫助，而影響最大的並非每次運動的時間或強度，而是持續運動習慣的期間長短(Kodama et al., 2007)。而運動和非高密度脂蛋白濃度的關係，亦有 2005 年統合分析結果，指出每周至少 5 次、每次至少 30 分鐘的走路，可以有效減少至少 4% 的非高密度脂蛋白濃度，研究中長期持續走路的習慣大於或等於 6 年者，甚至可以減少 21% 左右的心血管疾病風險(Kelley, Kelley, & Tran, 2005)。相對，若日常活動因為健康狀況而受限者，身體組成在本研究呈現較低之基礎代謝率、較高之體脂肪比例和較低之除脂肪體重。活動的受限會使日常活動量降低，飲食量也降低，而身體傾向先保留脂肪組織，因此造成除脂肪體重下降、總體重下降、基礎代謝率也下降，體脂肪比例則相對上升(Stiegler & Cunliffe, 2006)。

有飲酒習慣者在本研究中，有較低的空腹血糖值及糖化血色素，亦有較少的體脂肪、較多的內臟脂肪分數及較多的除脂肪體重。過去研究曾發現慢性飲酒者的身體組成中，體重及體脂肪減少、除脂肪組織卻被保存，而這可能是由於乙醇改變身體原本能量吸收的效果(Addolorato et al., 2000)。但另一研究亦指出，中量以上的飲酒習慣會影響賀爾蒙，改變脂肪堆積的部位，造成腹部

肥胖，使內臟脂肪面積增加(Cigolini et al., 1996)。針對一般族群的研究結果中，適量飲酒對降低血糖以及降低第二型糖尿病都有好處。2007 年研究指出飲酒可改善胰島素阻抗性，餐前飲酒可降低餐後血糖達 16% 至 37%(Brand-Miller et al., 2007)。2005 年統合分析顯示飲酒的量和第二型糖尿病的風險呈現 U 字型，即適量飲酒者相較沒有飲酒習慣者和飲酒過量者，有較低的糖尿病風險。每日酒精總量在 6 至 48 克者，比起超過者，可將低約 30% 的風險(Koppes, Dekker, Hendriks, Bouter, & Heine, 2005)。2009 年的統合分析亦有相同的結果，男性攝取酒精 22 克/天者、女性攝取 24 克/天者，有最好的保護效果，但男性超過 60 克/天、女性超過 50 克/天者，就會增加糖尿病的相對風險(Baliunas et al., 2009)。而關於家族遺傳性血脂異常病人的飲酒習慣，僅治療指引中提醒須注意飲酒不可過量，但並沒有研究針對此類病人，了解飲酒對心血管代謝疾病有幫助亦或是增加風險。雖然本研究多變項的迴歸模型中，飲酒習慣能夠降低第二型糖尿病的風險，但每個人飲酒的量、頻率和種類等，都可能有很大的變異，過量飲酒更已知會造成肥胖和其他全身系統性的傷害(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2015)，如何才是對本族群心血管代謝健康有益的飲酒習慣，還需仰賴未來相關研究。

本研究自述睡眠困難者及有使用安眠藥者，心血管疾病事件的風險較高，在多變項的迴歸模型中，勝算比達統計顯著。睡眠是一項重要的神經內分泌調節機制，會影響血糖的代謝、降低胰島素敏感度、增加生長素(Ghrelin)的分泌(Beccuti & Pannain, 2011)。不論是失眠、睡眠時數過少、睡眠品質下降等，都可能使食慾增加、基礎代謝率下降(Knutson et al., 2007)、造成體重上升、內臟脂肪增加等影響(Tan et al., 2015)。2012 年針對健康成人的研究，顯示睡眠困難者會提升非高密度脂蛋白、高血壓及心血管疾病的風險，自述的平均睡眠時間則沒有統計顯著的風險(Narang et al., 2012)。2014 年的統合分析則顯示自述睡眠品質不佳者，相較沒有這項困擾的人，有 1.45 倍的心

血管疾病相對風險，心血管疾病的死亡率和失能率更高出 45%(Sofi et al., 2014)。2017 年的統合分析則是比較長期的困難入睡、睡眠時常中斷、非恢復性睡眠和晨間早醒等症狀，結果除了晨間早醒的睡眠型態，其他三項都有統計顯著的相對風險，會使心血管疾病及腦血管疾病的風險提高(He, Zhang, Li, Dai, & Shi, 2017)。

第六章 結論

第一節 結論

本研究之研究目的為了解家族遺傳性血脂異常病人心血管代謝疾病之相關風險因子，包括相關疾病診斷、血液生化值、身體組成和測量值以及生活習慣等。經資料蒐集、相關性分析及多變項迴歸分析後，關於心血管疾病之風險因子包括年齡增長、男性、第二型糖尿病等因素，在多變項的迴歸模型中皆呈現統計顯著的結果，是此類病人心血管疾病的獨立危險因子，會使心血管疾病事件發生的風險增加。

第二型糖尿病是一項心血管代謝疾病，過去研究顯示會增加一般族群罹患因血管疾病的風險。而本研究亦發現合併糖尿病之家族遺傳性血脂異常病人，心血管疾病的風險會上升，顯示預防此類病人罹患糖尿病是一項重要的議題。因此本研究亦分析家族遺傳性血脂異常病人罹患第二型糖尿病之風險因子，在多變項迴歸模型中，包括男性、高三酸甘油酯、低高密度脂蛋白、高血壓等項目皆與糖尿病之發生呈現統計顯著的相關，是此類病人罹患第二型糖尿病的獨立危險因子。

本研究亦探討人體測量值以及身體組成對家族遺傳性血脂異常病人之心血管代謝疾病風險。結果顯示合併四肢肌肉量過低之肌少症患者會增加心血管疾病的風險，此結果與過去一般族群之研究相符。另外，若此類病人之身體質量指數大於或等於 30kg/m^2 ，即在世界衛生組織訂定之亞洲身體質量指數標準中達到嚴重肥胖者，或有高腰圍合併三酸甘油酯高於 150mg/dL 者，罹患第二型糖尿病之風險較高。

最後，本研究針對病人填答之飲食、運動、抽菸、飲酒及睡眠習慣等相關生活習慣進行分析，結果睡眠困難會增加此類病人心血管疾病的風險，規律的運動習慣能夠降低風險。而飲酒的習慣在本研究中，則能降低家族遺傳性血脂異常病人罹患第二型糖尿病的風險。

第二節 研究限制

本研究為一縱貫式、回溯性之病歷回顧研究，收案的時間約三年。資料的完整性由於追蹤的過程中，有部分病人未再回診而缺失，後續整理的過程亦發現有部分遺漏值，最後僅分析 336 人。研究樣本多來自同一主治醫師之門診，較難以代表此類病人臨床上整體接受到的治療或衛教情況。追蹤過程中曾經歷不同的收案人員，亦可能產生部分人體測量值之量測或問卷資料解說的差異性。

除上述外，本研究並未納入對照組，因此較難以比較危險因子對於心血管代謝疾病之勝算比或風險比和一般族群之間的差異。由於經費之限制，亦無法讓所有病人接受基因之檢測，了解不同的基因突變類型與危險因子的關係。

本研究雖涵蓋此類病人許多不同面向之危險因子分析，但由於研究設計，並無法做因果的推斷，且五大項生活型態與的心血管代謝風險相關性當中，仍有許多詳細的內容需要釐清，如酒精攝取的量、頻率、種類、運動的類型，都期望能夠在未來的研究中釐清，以提供此類病人更明確的生活型態建議。

第三節 建議

本節根據研究結果，提出對於臨床照護、護理研究及護理教育等三方面的建議。

臨床實務上，建議臨床人員能夠提供此類病人適當之篩檢，包括四肢肌肉量測量、腰圍及三酸甘油酯等，預防此類病人有肌少症、嚴重肥胖或高腰圍合併高三酸甘油酯的產生，且對於已有這些情況之病人，更需注意其心血管代謝風險的增加。目前在治療指引中，雖有提醒家族遺傳性血脂異常病人須注意健康生活型態，但多是按照過去一般族群的研究結果給予此類病人建議，但每一種生活型態對於此類病人的影響則尚未可知。本研究則提供臨床人員此方面的參考。

針對後續相關議題之護理研究，亦提供幾項建議：過去研究對於此類病人第二型糖尿病之危險因子並沒有一致的結果，僅部分文獻提出可能與三酸甘油酯和基因突變種類相關。而本研究除了分析兩項疾病之間的關係，亦顯示高三酸甘油酯會增加病人罹患糖尿病之風險，但基因突變之類型對此類病人第二型糖尿病風險並未分析。另外，此類研究目前較缺乏前瞻性及隨機分派試驗等，若未來研究若可採用較大樣本數之前瞻性研究、將一般族群共同納入比較，甚至提供介入措施，能夠更了解家族遺傳性血脂異常病人之心血管代謝疾病相關危險因子。

關於護理人員之相關教育，應能夠在臨床上及社區中早期偵測此類型病人並提供適當的就醫建議。在衛教方面更應著重於藥物遵從性、對於相關危險因子警覺性的提升，尤其是維持健康的生活型態的方法、增加骨骼肌質量以避免肌少症產生，並注意體重或腰圍過高等問題並預防心血管疾病發生等，以降低家族遺傳性血脂異常病人之心血管代謝疾病風險。

參考文獻



- American Diabetes Association. (2014, 6, 6). Alcohol [Web Page]. Retrieved from http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyEating/Nutrition/Alcohol-and-Heart-Health_UCM_305173_Article.jsp#.V-CnMph942w
- American Heart Association. (2016, 1, 20). The American Heart Association's Diet and Lifestyle Recommendations [Web Page]. Retrieved from http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyEating/Nutrition/The-American-Heart-Associations-Diet-and-Lifestyle-Recommendations_UCM_305855_Article.jsp#.V10lIP1942x
- American Heart Association. (2015, 1, 12). Alcohol and Heart Health [Web Page]. Retrieved from http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyEating/Nutrition/Alcohol-and-Heart-Health_UCM_305173_Article.jsp#.V-CnMph942w
- Addolorato, G., Capristo, E., Marini, M., Santini, P., Scognamiglio, U., Attilia, M. L., . . . Ceccanti, M. (2000). Body composition changes induced by chronic ethanol abuse: evaluation by dual energy X-ray absorptiometry. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(9), 2323-2327. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02320.x
- Al-Rasadi, K., Al-Waili, K., Al-Sabti, H. A., Al-Hinai, A., Al-Hashmi, K., Al-Zakwani, I., & Banerjee, Y. (2014). Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Medical Journal*, 29(2), 85-91. doi:10.5001/omj.2014.22
- Alcantara, C., & Davidson, K. W. (2014). Mental disorders and coronary heart disease risk: could the evidence elude us while we sleep? *Circulation*, 129(2), 139-141. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006515

Ansar, S., Koska, J., & Reaven, P. D. (2011). Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins. *Cardiovasc Diabetol*, 10, 61. doi:10.1186/1475-2840-10-61

Baek, S. J., Nam, G. E., Han, K. D., Choi, S. W., Jung, S. W., Bok, A. R., . . . Kim, D. H. (2014). Sarcopenia and sarcopenic obesity and their association with dyslipidemia in Korean elderly men: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37(3), 247-260. doi:10.1007/s40618-013-0011-3

Baliunas, D. O., Taylor, B. J., Irving, H., Roerecke, M., Patra, J., Mohapatra, S., & Rehm, J. (2009). Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 32(11), 2123-2132. doi:10.2337/dc09-0227

Balkau, B., Deanfield, J. E., Despres, J. P., Bassand, J. P., Fox, K. A., Smith, S. C., Jr., . . . Haffner, S. M. (2007). International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*, 116(17), 1942-1951. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676379

Barzilai, N., Huffman, D. M., Muzumdar, R. H., & Bartke, A. (2012). The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes*, 61(6), 1315-1322. doi:10.2337/db11-1300

Bays, H. E., Tighe, A. P., Sadosky, R., & Davidson, M. H. (2008). Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 6(3), 391-409. doi:10.1586/14779072.6.3.391

Beccuti, G., & Pannain, S. (2011). Sleep and obesity. *Current Opinion in Clinical*

Nutrition & Metabolic Care, 14(4), 402-412.

doi:10.1097/MCO.0b013e3283479109



Beisiegel, U. (1998). Lipoprotein metabolism. *European Heart Journal*, 19 Suppl A, A20-23.

Berliner, J. A., Navab, M., Fogelman, A. M., Frank, J. S., Demer, L. L., Edwards, P. A., . . . Lusis, A. J. (1995). Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*, 91(9), 2488-2496.

Besseling, J., Kastelein, J. J., Defesche, J. C., Hutten, B. A., & Hovingh, G. K. (2015). Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 313(10), 1029-1036. doi:10.1001/jama.2015.1206

Bloom, D. E., Cafiero, E. T., Jané-Llopis, E., Abrahams-Gessel, S., Bloom, L. R., Fathima, S., . . . Weinstein, C. (2011). *The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases*.: Geneva: World Economic Forum.

Bouhairie, V. E., & Goldberg, A. C. (2015). Familial hypercholesterolemia. *Cardiology Clinics*, 33(2), 169-179. doi:10.1016/j.ccl.2015.01.001

Brand-Miller, J. C., Fatema, K., Middlemiss, C., Bare, M., Liu, V., Atkinson, F., & Petocz, P. (2007). Effect of alcoholic beverages on postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(6), 1545-1551.

Brehm, B. J., Seeley, R. J., Daniels, S. R., & D'Alessio, D. A. (2003). A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4), 1617-1623. doi:10.1210/jc.2002-021480

Broekhuizen, K., van Poppel, M. N., Koppes, L. L., Kindt, I., Brug, J., & van Mechelen, W. (2012). No significant improvement of cardiovascular disease

- risk indicators by a lifestyle intervention in people with familial hypercholesterolemia compared to usual care: results of a randomised controlled trial. *BMC Research Notes*, 5, 181. doi:10.1186/1756-0500-5-181
- Brown, J. C., Harhay, M. O., & Harhay, M. N. (2016). Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 7(3), 290-298. doi:10.1002/jcsm.12073
- Bu, S., Ruan, D., Yang, Z., Xing, X., Zhao, W., Wang, N., . . . Yang, W. (2015). Sex-Specific Prevalence of Diabetes and Cardiovascular Risk Factors in the Middle-Aged Population of China: A Subgroup Analysis of the 2007-2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *PLoS One*, 10(9), e0139039. doi:10.1371/journal.pone.0139039
- Buch, A., Carmeli, E., Boker, L. K., Marcus, Y., Shefer, G., Kis, O., . . . Stern, N. (2016). Muscle function and fat content in relation to sarcopenia, obesity and frailty of old age--An overview. *Experimental Gerontology*, 76, 25-32. doi:10.1016/j.exger.2016.01.008
- Cappuccio, F. P., Cooper, D., D'Elia, L., Strazzullo, P., & Miller, M. A. (2011). Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Heart Journal*, 32(12), 1484-1492. doi:10.1093/eurheartj/ehr007
- Chang, C. J., Wu, C. H., Chang, C. S., Yao, W. J., Yang, Y. C., Wu, J. S., & Lu, F. H. (2003). Low body mass index but high percent body fat in Taiwanese subjects: implications of obesity cutoffs. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 27(2), 253-259. doi:10.1038/sj.ijo.802197
- Chang, H. Y., Hsu, C. C., Pan, W. H., Liu, W. L., Cheng, J. Y., Tseng, C. H., . . . Hurng, B. S. (2010). Gender differences in trends in diabetes prevalence from

1993 to 2008 in Taiwan. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 90(3), 358-364. doi:10.1016/j.diabres.2010.09.032

Cheung, B. M., & Li, C. (2012). Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Current Atherosclerosis Reports*, 14(2), 160-166. doi:10.1007/s11883-012-0227-2

Chien, K. L., Chen, P. C., Hsu, H. C., Su, T. C., Sung, F. C., Chen, M. F., & Lee, Y. T. (2010). Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep*, 33(2), 177-184.

Childs, B. G., Durik, M., Baker, D. J., & van Deursen, J. M. (2015). Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nature Medicine*, 21(12), 1424-1435. doi:10.1038/nm.4000

Chin, S. O., Rhee, S. Y., Chon, S., Hwang, Y. C., Jeong, I. K., Oh, S., . . . Ahn, H. Y. (2013). Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One*, 8(3), e60119. doi:10.1371/journal.pone.0060119

Chiolero, A., Faeh, D., Paccaud, F., & Cornuz, J. (2008). Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 801-809.

Choi, K. M. (2016). Sarcopenia and sarcopenic obesity. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 31(6), 1054-1060. doi:10.3904/kjim.2016.193

Chow, C. K., Jolly, S., Rao-Melacini, P., Fox, K. A., Anand, S. S., & Yusuf, S. (2010). Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*, 121(6), 750-758. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523

- 
- Cigolini, M., Targher, G., Bergamo Andreis, I. A., Tonoli, M., Filippi, F., Muggeo, M., & De Sandre, G. (1996). Moderate alcohol consumption and its relation to visceral fat and plasma androgens in healthy women. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 20(3), 206-212.
- Civeira, F., & International Panel on Management of Familial, H. (2004). Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 173(1), 55-68.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.010
- Claassen, L., Henneman, L., Kindt, I., Marteau, T. M., & Timmermans, D. R. (2010). Perceived risk and representations of cardiovascular disease and preventive behaviour in people diagnosed with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional questionnaire study. *Journal of Health Psychology*, 15(1), 33-43.
doi:10.1177/1359105309345170
- Conigrave, K. M., Hu, B. F., Camargo, C. A., Jr., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Rimm, E. B. (2001). A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. *Diabetes*, 50(10), 2390-2395.
- Copinschi, G. (2005). Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent Psychopharmacol*, 6(6), 341-347.
- Critchley, J. A., & Capewell, S. (2003). : a systematic review. *JAMA*, 290(1), 86-97.
doi:10.1001/jama.290.1.86
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., . . . European Working Group on Sarcopenia in Older, P. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39(4), 412-423. doi:10.1093/ageing/afq034
- Daniels, T. F., Killinger, K. M., Michal, J. J., Wright, R. W., Jr., & Jiang, Z. (2009).

Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *International Journal of Biological Sciences*, 5(5), 474-488.



de Ferranti, S. D., Rodday, A. M., Mendelson, M. M., Wong, J. B., Leslie, L. K., & Sheldrick, R. C. (2016). Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*, 133(11), 1067-1072.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791

Dekker, J. M., Girman, C., Rhodes, T., Nijpels, G., Stehouwer, C. D., Bouter, L. M., & Heine, R. J. (2005). Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*, 112(5), 666-673.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516948

DeRoo, L. A., Vlastos, A. T., Mock, P., Vlastos, G., & Morabia, A. (2010). Comparison of women's breast cancer risk factors in Geneva, Switzerland and Shanghai, China. *Preventive Medicine*, 51(6), 497-501.

doi:10.1016/j.ypmed.2010.09.013

Despres, J. P., Lemieux, I., Dagenais, G. R., Cantin, B., & Lamarche, B. (2000). HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis*, 153(2), 263-272.

Deurenberg, P., Yap, M., & van Staveren, W. A. (1998). Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 22(12), 1164-1171.

Doll, R. (1999). Tobacco: a medical history. *Journal of Urban Health*, 76(3), 289-313.

doi:10.1007/BF02345669

Doll, R., Peto, R., Boreham, J., & Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 328(7455), 1519. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE

Durstine, J. L., & Haskell, W. L. (1994). Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 22, 477-521.

Estruch, R., Martinez-Gonzalez, M. A., Corella, D., Salas-Salvado, J., Fito, M., Chiva-Blanch, G., . . . Investigators, P. S. (2016). Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4(8), 666-676. doi:10.1016/S2213-8587(16)30085-7

European Association for Cardiovascular, P., Rehabilitation, Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., . . . Committees. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 32(14), 1769-1818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158

Fletcher, B., Berra, K., Ades, P., Braun, L. T., Burke, L. E., Durstine, J. L., . . . Preventive Cardiovascular Nurses, A. (2005). Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation*, 112(20), 3184-3209. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169180

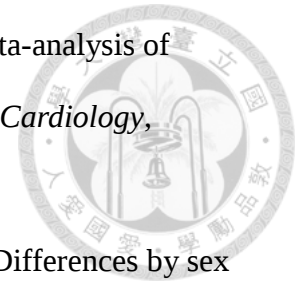
Fletcher, G. F., Balady, G., Blair, S. N., Blumenthal, J., Caspersen, C., Chaitman, B., . . . Pollock, M. L. (1996). Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 94(4), 857-862.

Ford, E. S., Zhao, G., & Li, C. (2010). Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *Journal of the American College*

- of *Cardiology*, 55(13), 1310-1317. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.060
- Fox, C. S. (2010). Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 20(3), 90-95. doi:10.1016/j.tcm.2010.08.001
- Freedman, V. A., Martin, L. G., & Schoeni, R. F. (2002). Recent trends in disability and functioning among older adults in the United States: a systematic review. *JAMA*, 288(24), 3137-3146.
- Frezza, M., di Padova, C., Pozzato, G., Terpin, M., Baraona, E., & Lieber, C. S. (1990). High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *The New England Journal of Medicine*, 322(2), 95-99. doi:10.1056/NEJM199001113220205
- Gaddi, A., Cicero, A. F., Odoo, F. O., Poli, A. A., Paoletti, R., Atherosclerosis, & Metabolic Diseases Study, G. (2007). Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vascular Health and Risk Management*, 3(6), 877-886.
- Galassi, A., Reynolds, K., & He, J. (2006). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 119(10), 812-819. doi:10.1016/j.amjmed.2006.02.031
- Gale, E. A., & Gillespie, K. M. (2001). Diabetes and gender. *Diabetologia*, 44(1), 3-15. doi:10.1007/s001250051573
- Garcia, G. V., Freeman, R. V., Supiano, M. A., Smith, M. J., Galecki, A. T., & Halter, J. B. (1997). Glucose metabolism in older adults: a study including subjects more than 80 years of age. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(7), 813-817.
- Ginsberg, H. N. (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(4), 453-458. doi:10.1172/JCI10762

- 
- Goldberg, A. C., & Gidding, S. S. (2016). Knowing the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Matters. *Circulation*, 133(11), 1054-1057. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021673
- Gress, T. W., Nieto, F. J., Shahar, E., Wofford, M. R., & Brancati, F. L. (2000). Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *The New England Journal of Medicine*, 342(13), 905-912. doi:10.1056/NEJM200003303421301
- Grundy, S. M., Benjamin, I. J., Burke, G. L., Chait, A., Eckel, R. H., Howard, B. V., . . . Sowers, J. R. (1999). Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100(10), 1134-1146.
- Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., & Laakso, M. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 339(4), 229-234. doi:10.1056/NEJM199807233390404
- Hall, K. D., Bemis, T., Brychta, R., Chen, K. Y., Courville, A., Crayner, E. J., . . . Yannai, L. (2015). Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity. *Cell Metabolism*, 22(3), 427-436. doi:10.1016/j.cmet.2015.07.021
- He, B. M., Zhao, S. P., & Peng, Z. Y. (2013). Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 114(11), 2431-2436. doi:10.1002/jcb.24581
- He, J., & Whelton, P. K. (1999). Passive cigarette smoking increases risk of coronary heart disease. *European Heart Journal*, 20(24), 1764-1765. doi:10.1053/euhj.1999.1825
- He, Q., Zhang, P., Li, G., Dai, H., & Shi, J. (2017). The association between insomnia

symptoms and risk of cardio-cerebral vascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2047487317702043. doi:10.1177/2047487317702043



Hilawe, E. H., Yatsuya, H., Kawaguchi, L., & Aoyama, A. (2013). Differences by sex in the prevalence of diabetes mellitus, impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 91(9), 671-682D. doi:10.2471/BLT.12.113415

Ho, J. E., Paultre, F., Mosca, L., & Women's Pooling, P. (2003). Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. *Stroke*, 34(12), 2812-2816. doi:10.1161/01.STR.0000102901.41780.5C

Ho, S. C., Chen, Y. M., Woo, J. L., Leung, S. S., Lam, T. H., & Janus, E. D. (2001). Association between simple anthropometric indices and cardiovascular risk factors. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 25(11), 1689-1697. doi:10.1038/sj.ijo.0801784

Hovingh, G. K., Davidson, M. H., Kastelein, J. J., & O'Connor, A. M. (2013). Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*, 34(13), 962-971. doi:10.1093/eurheartj/ehs015

Hsu, C. Y., Chen, Y. T., Chen, M. H., Huang, C. C., Chiang, C. H., Huang, P. H., . . . Chan, W. L. (2015). The Association Between Insomnia and Increased Future Cardiovascular Events: A Nationwide Population-Based Study. *Psychosomatic Medicine*, 77(7), 743-751. doi:10.1097/PSY.0000000000000199

Hu, F. B. (2010). Are refined carbohydrates worse than saturated fat? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(6), 1541-1542. doi:10.3945/ajcn.2010.29622

Huijgen, R., Kindt, I., Defesche, J. C., & Kastelein, J. J. (2012). Cardiovascular risk in

relation to functionality of sequence variants in the gene coding for the low-density lipoprotein receptor: a study among 29,365 individuals tested for 64 specific low-density lipoprotein-receptor sequence variants. *European Heart Journal*, 33(18), 2325-2330. doi:10.1093/eurheartj/ehs038



- Huxley, R. R., & Woodward, M. (2011). Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*, 378(9799), 1297-1305. doi:10.1016/S0140-6736(11)60781-2
- Iglay, K., Hannachi, H., Joseph Howie, P., Xu, J., Li, X., Engel, S. S., . . . Rajpathak, S. (2016). Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion*, 1-10. doi:10.1185/03007995.2016.1168291
- Jiang, L., Sun, L. Y., Dai, Y. F., Yang, S. W., Zhang, F., & Wang, L. Y. (2015). The distribution and characteristics of LDL receptor mutations in China: A systematic review. *Scientific Reports*, 5, 17272. doi:10.1038/srep17272
- Jiang, Y. D., Chang, C. H., Tai, T. Y., Chen, J. F., & Chuang, L. M. (2012). Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: analysis of the 2000-2009 Nationwide Health Insurance database. *Journal of the Formosan Medical Association*, 111(11), 599-604. doi:10.1016/j.jfma.2012.09.014
- Kao, C. C., Huang, C. J., Wang, M. Y., & Tsai, P. S. (2008). Insomnia: prevalence and its impact on excessive daytime sleepiness and psychological well-being in the adult Taiwanese population. *Quality of Life Research*, 17(8), 1073-1080. doi:10.1007/s11136-008-9383-9
- Kell, K. P., Cardel, M. I., Bohan Brown, M. M., & Fernandez, J. R. (2014). Added sugars in the diet are positively associated with diastolic blood pressure and triglycerides in children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(1),

46-52. doi:10.3945/ajcn.113.076505



Kelley, G. A., Kelley, K. S., & Tran, Z. V. (2005). Walking and Non-HDL-C in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*, 8(2), 102-107.

Kelly, G. S. (2000). Insulin resistance: lifestyle and nutritional interventions. *Alternative medicine review*, 5(2), 109-132.

Kim, K. M., Lim, S., Choi, S. H., Kim, J. H., Shin, C. S., Park, K. S., & Jang, H. C. (2014). Cardiometabolic implication of sarcopenia: The Korea National Health and Nutrition Examination Study (KNHANES) 2008–2010. *IJC Metabolic & Endocrine*, 4, 63-69.

Kim, T. N., & Choi, K. M. (2015). The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease. *Journal of Cellular Biochemistry*, 116(7), 1171-1178. doi:10.1002/jcb.25077

Kirkman, M. S., Briscoe, V. J., Clark, N., Florez, H., Haas, L. B., Halter, J. B., . . . Older, A. (2012). Diabetes in older adults: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(12), 2342-2356. doi:10.1111/jgs.12035

Klatsky, A. L., Armstrong, M. A., & Friedman, G. D. (1990). Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *American Journal of Cardiology*, 66(17), 1237-1242.

Kleppinger, A., Litt, M. D., Kenny, A. M., & Oncken, C. A. (2010). Effects of smoking cessation on body composition in postmenopausal women. *Journal of Women's Health*, 19(9), 1651-1657. doi:10.1089/jwh.2009.1853

Klop, B., Elte, J. W., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240. doi:10.3390/nu5041218

Knutson, K. L., Spiegel, K., Penev, P., & Van Cauter, E. (2007). The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 11(3), 163-178.

doi:10.1016/j.smr.2007.01.002

Kodama, S., Tanaka, S., Saito, K., Shu, M., Sone, Y., Onitake, F., . . . Sone, H. (2007).

Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 167(10), 999-1008. doi:10.1001/archinte.167.10.999

Kolovou, G. D., Anagnostopoulou, K. K., Damaskos, D. S., Bilianou, H. I., Mihas, C.,

Milionis, H. J., . . . Cokkinos, D. V. (2009). Gender differences in the lipid profile of dyslipidemic subjects. *European Journal of Internal Medicine*, 20(2), 145-151. doi:10.1016/j.ejim.2008.06.011

Kones, R. (2013). Reducing residual risk: modern pharmacotherapy meets old-fashioned lifestyle and adherence improvement. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 7(3), 169-182. doi:10.1177/1753944712467828

Koppes, L. L., Dekker, J. M., Hendriks, H. F., Bouter, L. M., & Heine, R. J. (2005).

Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care*, 28(3), 719-725.

Krauss, R. M., Blanche, P. J., Rawlings, R. S., Fernstrom, H. S., & Williams, P. T.

(2006). Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(5), 1025-1031; quiz 1205.

Landsberg, L., & Molitch, M. (2004). Diabetes and hypertension: pathogenesis,

prevention and treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*, 26(7-8), 621-628.

Lanfranchi, P. A., Pennestri, M. H., Fradette, L., Dumont, M., Morin, C. M., &

Montplaisir, J. (2009). Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. *Sleep*, 32(6), 760-766.

LaRosa, J. C., He, J., & Vupputuri, S. (1999). Effect of statins on risk of coronary

disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 282(24), 2340-2346.

Laugsand, L. E., Vatten, L. J., Platou, C., & Janszky, I. (2011). Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation*, 124(19), 2073-2081. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025858

Law, M. R., Wald, N. J., & Rudnicka, A. R. (2003). Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 326(7404), 1423. doi:10.1136/bmj.326.7404.1423

Lefevre, M., Redman, L. M., Heilbronn, L. K., Smith, J. V., Martin, C. K., Rood, J. C., . . . Pennington, C. t. (2009). Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis*, 203(1), 206-213. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.036

Levitan, E. B., Song, Y., Ford, E. S., & Liu, S. (2004). Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Archives of Internal Medicine*, 164(19), 2147-2155. doi:10.1001/archinte.164.19.2147

Li, R. H., Wing, Y. K., Ho, S. C., & Fong, S. Y. (2002). Gender differences in insomnia--a study in the Hong Kong Chinese population. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(1), 601-609.

Lin, C. C., Lin, W. Y., Meng, N. H., Li, C. I., Liu, C. S., Lin, C. H., . . . Li, T. C. (2013). Sarcopenia prevalence and associated factors in an elderly Taiwanese metropolitan population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(3), 459-462. doi:10.1111/jgs.12129

Lin, W. T., Chan, T. F., Huang, H. L., Lee, C. Y., Tsai, S., Wu, P. W., . . . Lee, C. H. (2016). Fructose-Rich Beverage Intake and Central Adiposity, Uric Acid, and

Pediatric Insulin Resistance. *Journal of Pediatrics*, 171, 90-96 e91.

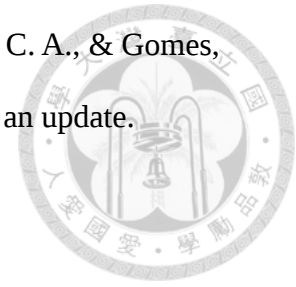
doi:10.1016/j.jpeds.2015.12.061

- Lin, W. T., Huang, H. L., Huang, M. C., Chan, T. F., Ciou, S. Y., Lee, C. Y., . . . Lee, C. H. (2013). Effects on uric acid, body mass index and blood pressure in adolescents of consuming beverages sweetened with high-fructose corn syrup. *International Journal of Obesity*, 37(4), 532-539. doi:10.1038/ijo.2012.121
- Liu, L. K., Lee, W. J., Chen, L. Y., Hwang, A. C., Lin, M. H., Peng, L. N., & Chen, L. K. (2014). Sarcopenia, and its association with cardiometabolic and functional characteristics in Taiwan: results from I-Lan Longitudinal Aging Study. *Geriatrics & Gerontology International*, 14 Suppl 1, 36-45. doi:10.1111/ggi.12208
- Liu, L. K., Lee, W. J., Liu, C. L., Chen, L. Y., Lin, M. H., Peng, L. N., & Chen, L. K. (2013). Age-related skeletal muscle mass loss and physical performance in Taiwan: implications to diagnostic strategy of sarcopenia in Asia. *Geriatrics & Gerontology International*, 13(4), 964-971. doi:10.1111/ggi.12040
- Maas, A. H., & Appelman, Y. E. (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Heart Journal*, 18(12), 598-602.
- Mahdy Ali, K., Wonnerth, A., Huber, K., & Wojta, J. (2012). Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol--current therapies and future opportunities. *British Journal of Pharmacology*, 167(6), 1177-1194. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02081.x
- Marwick, T. H., Hordern, M. D., Miller, T., Chyun, D. A., Bertoni, A. G., Blumenthal, R. S., . . . Outcomes, R. (2009). Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 119(25), 3244-3262. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192521

Matheus, A. S., Tannus, L. R., Cobas, R. A., Palma, C. C., Negrato, C. A., & Gomes, M. B. (2013). Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update.

International Journal of Hypertension, 2013, 653789.

doi:10.1155/2013/653789



Matsuzawa, Y., Nakamura, T., Shimomura, I., & Kotani, K. (1995). Visceral fat accumulation and cardiovascular disease. *Obesity Research*, 3 Suppl 5, 645S-647S.

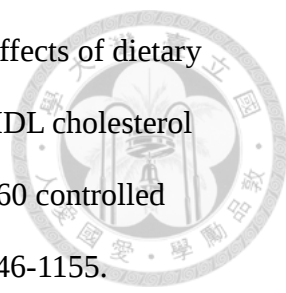
McLean, C. P., & Anderson, E. R. (2009). Brave men and timid women? A review of the gender differences in fear and anxiety. *Clinical Psychology Review*, 29(6), 496-505. doi:10.1016/j.cpr.2009.05.003

McMurray, R. G., Ainsworth, B. E., Harrell, J. S., Griggs, T. R., & Williams, O. D. (1998). Is physical activity or aerobic power more influential on reducing cardiovascular disease risk factors? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30(10), 1521-1529.

Meckling, K. A., O'Sullivan, C., & Saari, D. (2004). Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2717-2723. doi:10.1210/jc.2003-031606

Meier-Ewert, H. K., Ridker, P. M., Rifai, N., Regan, M. M., Price, N. J., Dinges, D. F., & Mullington, J. M. (2004). Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(4), 678-683. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.050

Mensink, R. P., & Katan, M. B. (1992). Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 12(8), 911-919.

- 
- Mensink, R. P., Zock, P. L., Kester, A. D., & Katan, M. B. (2003). Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(5), 1146-1155.
- Millen, B. E., Abrams, S., Adams-Campbell, L., Anderson, C. A., Brenna, J. T., Campbell, W. W., . . . Lichtenstein, A. H. (2016). The 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee Scientific Report: Development and Major Conclusions. *Advances in Nutrition*, 7(3), 438-444. doi:10.3945/an.116.012120
- Mitchell, S., Roso, S., Samuel, M., & Pladevall-Vila, M. (2016). Unmet need in the hyperlipidaemia population with high risk of cardiovascular disease: a targeted literature review of observational studies. *BMC Cardiovascular Disorders*, 16, 74. doi:10.1186/s12872-016-0241-3
- Mitchell, W. K., Williams, J., Atherton, P., Larvin, M., Lund, J., & Narici, M. (2012). Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Frontiers in Physiology*, 3, 260. doi:10.3389/fphys.2012.00260
- Mohrschladt, M. F., Westendorp, R. G., Gevers Leuven, J. A., & Smelt, A. H. (2004). Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 172(2), 329-335. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.007
- Mora, S., Cook, N., Buring, J. E., Ridker, P. M., & Lee, I. M. (2007). Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*, 116(19), 2110-2118. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939
- Morley, J. E., Baumgartner, R. N., Roubenoff, R., Mayer, J., & Nair, K. S. (2001). Sarcopenia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 137(4), 231-243.

doi:10.1067/mlc.2001.113504

Mosca, L., Barrett-Connor, E., & Wenger, N. K. (2011). Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes.

Circulation, 124(19), 2145-2154.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968792

Mozaffarian, D., Wilson, P. W., & Kannel, W. B. (2008). Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation*, 117(23), 3031-3038. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738732

Mueller-Cunningham, W. M., Quintana, R., & Kasim-Karakas, S. E. (2003). An ad libitum, very low-fat diet results in weight loss and changes in nutrient intakes in postmenopausal women. *Journal of the American Dietetic Association*, 103(12), 1600-1606. doi:10.1016/j.jada.2003.09.017

Mukamal, K. J., Conigrave, K. M., Mittleman, M. A., Camargo, C. A., Jr., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Rimm, E. B. (2003). Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *The New England Journal of Medicine*, 348(2), 109-118. doi:10.1056/NEJMoa022095

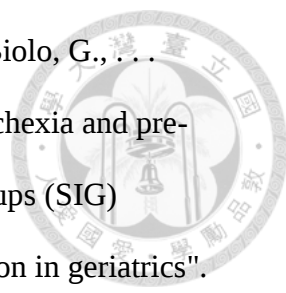
Mundal, L., Igland, J., Ose, L., Holven, K. B., Veierod, M. B., Leren, T. P., & Retterstol, K. (2017). Cardiovascular disease mortality in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia in Norway during 1992-2013. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24(2), 137-144.

doi:10.1177/2047487316676135

Mundal, L., Sarancic, M., Ose, L., Iversen, P. O., Borgan, J. K., Veierod, M. B., . . . Retterstol, K. (2014). Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *Journal of the American Heart Association*, 3(6), e001236.

doi:10.1161/JAHA.114.001236



- 
- Muscaritoli, M., Anker, S. D., Argiles, J., Aversa, Z., Bauer, J. M., Biolo, G., . . . Sieber, C. C. (2010). Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical Nutrition*, 29(2), 154-159. doi:10.1016/j.clnu.2009.12.004
- Narang, I., Manlhiot, C., Davies-Shaw, J., Gibson, D., Chahal, N., Stearne, K., . . . McCrindle, B. W. (2012). Sleep disturbance and cardiovascular risk in adolescents. *CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL*, 184(17), E913-920. doi:10.1503/Canadian Medical Association Journal.111589
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E., & Treatment of High Blood Cholesterol in, A. (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106(25), 3143-3421.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2015). Beyond Hangovers- understanding alcohol's impact on your health [E-book] Retrieved from <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Hangovers/beyondHangovers.pdf>
- Neil, H. A., Seagroatt, V., Betteridge, D. J., Cooper, M. P., Durrington, P. N., Miller, J. P., . . . Humphries, S. E. (2004). Established and emerging coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart*, 90(12), 1431-1437. doi:10.1136/hrt.2003.022764
- Onorato, A., & Sturm, A. C. (2016). Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*, 133(14), e587-589. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020701
- Ormel, J., Von Korff, M., Burger, H., Scott, K., Demyttenaere, K., Huang, Y. Q., . . . Kessler, R. (2007). Mental disorders among persons with heart disease -

results from World Mental Health surveys. *General Hospital Psychiatry*, 29(4), 325-334. doi:10.1016/j.genhosppsych.2007.03.009

Paolisso, G., Ferrannini, E., D'Amore, A., Volpe, C., Varricchio, M., & D'Onofrio, F. (1993). Effects of physiological plasma insulin levels on glucose turnover parameters in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 101(1), 111-115.

Paolisso, G., Ferrannini, E., Sgambato, S., Varricchio, M., & D'Onofrio, F. (1992). Hyperinsulinemia in patients with hypercholesterolemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(6), 1409-1412. doi:10.1210/jcem.75.6.1464641

Patel, H. P., Al-Shanti, N., Davies, L. C., Barton, S. J., Grounds, M. D., Tellam, R. L., . . . Sayer, A. A. (2014). Lean mass, muscle strength and gene expression in community dwelling older men: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *Calcified Tissue International*, 95(4), 308-316. doi:10.1007/s00223-014-9894-z

Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., . . . Authors/Task Force, M. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106

Piernas, C., Tate, D. F., Wang, X., & Popkin, B. M. (2013). Does diet-beverage intake affect dietary consumption patterns? Results from the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *The American*

Journal of Clinical Nutrition, 97(3), 604-611. doi:10.3945/ajcn.112.048405

Pihlajamäki, J., Karjalainen, L., Karhapää, P., Vauhkonen, I., & Laakso, M. (2000).

Impaired free fatty acid suppression during hyperinsulinemia is a characteristic finding in familial combined hyperlipidemia, but insulin resistance is observed only in hypertriglyceridemic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(1), 164-170.

Prescott, E., Hippe, M., Schnohr, P., Hein, H. O., & Vestbo, J. (1998). Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*, 316(7137), 1043-1047.

Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto, A. M., Jr., Kastelein, J. J., . . . Group, J. S. (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England Journal of Medicine*, 359(21), 2195-2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646

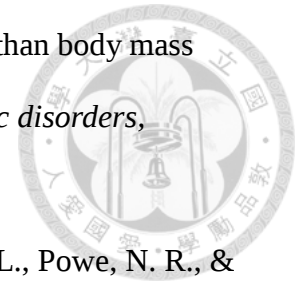
Rimm, E. B., Chan, J., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (1995). Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ*, 310(6979), 555-559.

Rimm, E. B., Williams, P., Fosher, K., Criqui, M., & Stampfer, M. J. (1999). Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, 319(7224), 1523-1528.

Sanada, K., Iemitsu, M., Murakami, H., Gando, Y., Kawano, H., Kawakami, R., . . . Miyachi, M. (2012). Adverse effects of coexistence of sarcopenia and metabolic syndrome in Japanese women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(10), 1093-1098. doi:10.1038/ejcn.2012.43

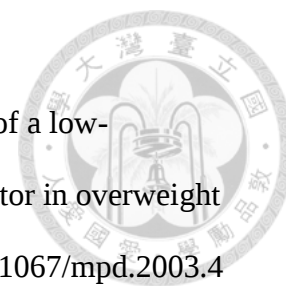
Savva, S. C., Tornaritis, M., Savva, M. E., Kourides, Y., Panagi, A., Silikiotou, N., . . . Kafatos, A. (2000). Waist circumference and waist-to-height ratio are better

predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 24(11), 1453-1458.

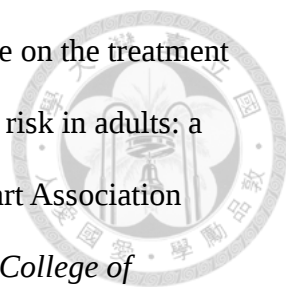


- Selvin, E., Marinopoulos, S., Berkenblit, G., Rami, T., Brancati, F. L., Powe, N. R., & Golden, S. H. (2004). Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 141(6), 421-431.
- Shi, Z., Yuan, B., Zhao, D., Taylor, A. W., Lin, J., & Watts, G. F. (2014). Familial hypercholesterolemia in China: prevalence and evidence of underdetection and undertreatment in a community population. *International Journal of Cardiology*, 174(3), 834-836. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.165
- Singh, G. M., Micha, R., Khatibzadeh, S., Lim, S., Ezzati, M., Mozaffarian, D., . . . Chronic Diseases Expert, G. (2015). Estimated Global, Regional, and National Disease Burdens Related to Sugar-Sweetened Beverage Consumption in 2010. *Circulation*, 132(8), 639-666. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010636
- Siri-Tarino, P. W., Chiu, S., Bergeron, N., & Krauss, R. M. (2015). Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annual Review of Nutrition*, 35, 517-543. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034449
- Skoumas, J., Papadimitriou, L., Pitsavos, C., Masoura, C., Giotsas, N., Chrysoshoou, C., . . . Stefanadis, C. (2007). Metabolic syndrome prevalence and characteristics in Greek adults with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism*, 56(1), 135-141. doi:10.1016/j.metabol.2006.09.007
- Sofi, F., Cesari, F., Casini, A., Macchi, C., Abbate, R., & Gensini, G. F. (2014). Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 21(1), 57-64.

doi:10.1177/2047487312460020



- Sondike, S. B., Copperman, N., & Jacobson, M. S. (2003). Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. *Journal of Pediatrics*, 142(3), 253-258. doi:10.1067/mpd.2003.4
- Spiegel, K., Knutson, K., Leproult, R., Tasali, E., & Van Cauter, E. (2005). Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 99(5), 2008-2019. doi:10.1152/japplphysiol.00660.2005
- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354(9188), 1435-1439. doi:10.1016/S0140-6736(99)01376-8
- Spiegelhalter, K., Scholtes, C., & Riemann, D. (2010). The association between insomnia and cardiovascular diseases. *Nature and Science of Sleep*, 2, 71-78.
- Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., Speizer, F. E., & Hennekens, C. H. (1988). A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *The New England Journal of Medicine*, 319(5), 267-273. doi:10.1056/NEJM198808043190503
- Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. (2016). *Diabetes Care*, 39 Suppl 1, S4-5. doi:10.2337/dc16-S003
- Stanhope, K. L. (2016). Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 53(1), 52-67. doi:10.3109/10408363.2015.1084990
- Stiegler, P., & Cunliffe, A. (2006). The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Medicine*, 36(3), 239-262.
- Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., . . . American College of Cardiology/American Heart Association

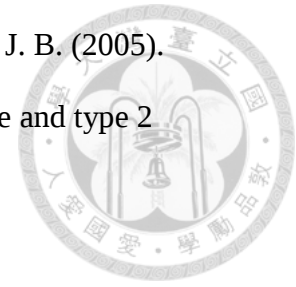
- 
- Task Force on Practice, G. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), 2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
- Taheri, S., Lin, L., Austin, D., Young, T., & Mignot, E. (2004). Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Medicine*, 1(3), e62. doi:10.1371/journal.pmed.0010062
- Tan, X., Alen, M., Cheng, S. M., Mikkola, T. M., Tenhunen, J., Lyytikainen, A., . . . Cheng, S. (2015). Associations of disordered sleep with body fat distribution, physical activity and diet among overweight middle-aged men. *Journal of Sleep Research*, 24(4), 414-424. doi:10.1111/jsr.12283
- Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., . . . Finnish Diabetes Prevention Study, G. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343-1350. doi:10.1056/NEJM200105033441801
- van der Kallen, C. J., Voors-Pette, C., & de Bruin, T. W. (2004). Abdominal obesity and expression of familial combined hyperlipidemia. *Obesity Research*, 12(12), 2054-2061. doi:10.1038/oby.2004.256
- van der Vleuten, G. M., Veerkamp, M. J., van Tits, L. J., Toenhake, H., den Heijer, M., Stalenhoef, A. F., & de Graaf, J. (2005). Elevated leptin levels in subjects with familial combined hyperlipidemia are associated with the increased risk for CVD. *Atherosclerosis*, 183(2), 355-360. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.019
- Veerkamp, M. J., de Graaf, J., & Stalenhoef, A. F. (2005). Role of insulin resistance in

- familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(5), 1026-1031. doi:10.1161/01.ATV.0000160612.18065.29
- Versmissen, J., Oosterveer, D. M., Yazdanpanah, M., Defesche, J. C., Basart, D. C., Liem, A. H., . . . Sijbrands, E. J. (2008). Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*, 337, a2423. doi:10.1136/bmj.a2423
- Wadhera, R. K., Steen, D. L., Khan, I., Giugliano, R. P., & Foody, J. M. (2016). A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(3), 472-489. doi:10.1016/j.jacl.2015.11.010
- Wang, J. C., & Bennett, M. (2012). Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circulation Research*, 111(2), 245-259. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.261388
- Watts, G. F., Shaw, J. E., Pang, J., Magliano, D. J., Jennings, G. L., & Carrington, M. J. (2015). Prevalence and treatment of familial hypercholesterolaemia in Australian communities. *International Journal of Cardiology*, 185, 69-71. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.027
- Wildman, R. P., Gu, D., Reynolds, K., Duan, X., Wu, X., & He, J. (2005). Are waist circumference and body mass index independently associated with cardiovascular disease risk in Chinese adults? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(6), 1195-1202.
- Williams, R. R., Hunt, S. C., Schumacher, M. C., Hegele, R. A., Leppert, M. F., Ludwig, E. H., & Hopkins, P. N. (1993). Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *American Journal of Cardiology*, 72(2), 171-176.

Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Parise, H., Sullivan, L., & Meigs, J. B. (2005).

Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 112(20), 3066-3072.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528



Wilson, P. W., Garrison, R. J., Abbott, R. D., & Castelli, W. P. (1983). Factors

associated with lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study.

Arteriosclerosis, 3(3), 273-281.

Wong, N. D., Zhao, Y., Patel, R., Patao, C., Malik, S., Bertoni, A. G., . . . Selvin, E.

(2016). Cardiovascular Risk Factor Targets and Cardiovascular Disease Event

Risk in Diabetes: A Pooling Project of the Atherosclerosis Risk in

Communities Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart

Study. *Diabetes Care*, 39(5), 668-676. doi:10.2337/dc15-2439

World Economic Forum (2016). The Global Gender Gap Report. Retrieved from

http://www3.weforum.org/docs/GGGR16/WEF_Global_Gender_Gap_Report_2016.pdf

World Health Organization (2013). GLOBAL ACTION PLAN FOR THE

PREVENTION AND CONTROL OF NONCOMMUNICABLE

DISEASES [E-book] Retrieved from

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf

World Health Organization (2010). Global Recommendations on Physical Activity for

Health [E-book] Retrieved from

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf

World Health Organization (2000). The Asia-Pacific perspective : redefining obesity

and its treatment [E-book] Retrieved from

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206936/1/0957708211_eng.pdf

Xu, H., Ryan, K. A., Jaworek, T. J., Southam, L., Reid, J. G., Overton, J. D., . . .

- Mitchell, B. D. (2017). Familial Hypercholesterolemia and Type 2 Diabetes in the Old Order Amish. *Diabetes*. doi:10.2337/db17-0173
- Yamada, M., Nishiguchi, S., Fukutani, N., Tanigawa, T., Yukutake, T., Kayama, H., . . . Arai, H. (2013). Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(12), 911-915. doi:10.1016/j.jamda.2013.08.015
- Yancy, W. S., Jr., Olsen, M. K., Guyton, J. R., Bakst, R. P., & Westman, E. C. (2004). A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 140(10), 769-777.
- Yeh, C. J., Chang, H. Y., & Pan, W. H. (2011). Time trend of obesity, the metabolic syndrome and related dietary pattern in Taiwan: from NAHSIT 1993-1996 to NAHSIT 2005-2008. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 20(2), 292-300.
- Youngblom, E., Pariani, M., & Knowles, J. W. (1993). Familial Hypercholesterolemia. In R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger, S. E. Wallace, A. Amemiya, L. J. H. Bean, T. D. Bird, N. Ledbetter, H. C. Mefford, R. J. H. Smith, & K. Stephens (Eds.), *GeneReviews(R)*. Seattle (WA).
- Zhang, B., & Wing, Y. K. (2006). Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*, 29(1), 85-93.
- 行政院主計處 (2013 年 8 月 30 日)。社會指標統計年報。取自
<http://ebook.dgbas.gov.tw/public/Data/31211154738MKF0K1MR.pdf>
- 國民健康署 (2015 年 1 月 28 日)。2014 健康一世：BMI 維持 1824 揪團減重「馬」上行動！ 2013 年調查結果，成人過重及肥胖盛行率為 38%。取自
<http://www.hpa.gov.tw/Bhpnet/Web/News/News.aspx?No=201402280001>

國民健康署（2017 年 5 月 16 日）。代謝症候群。取自

<http://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=221>

國民健康署（2016 年 8 月 29 日）。成人吸菸行為調查。取自

<http://tobacco.hpa.gov.tw/Show.aspx?MenuId=581>

教育部（2015 年 12 月 11 日）。104 年規律運動人口穩定提升比例達 33.4% 25

至 44 歲職工、婦女規律運動意識抬頭。取自

http://www.edu.tw/News_Content.aspx?n=9E7AC85F1954DDA8&s=3B4EE2120F75FF93

梁振翊、周肇茂、何佩珊、謝天渝、楊奕馨（2014）。台灣地區飲酒盛行率調

查報告。台灣口腔醫學衛生科學雜誌，20（2），91-104。

衛生福利部（2015 年 6 月 17 日）。103 年國人死因統計結果。取自

<http://www.mohw.gov.tw/news/531349778>

衛生福利部（2016 年 11 月）。2016 年世界糖尿病日呼籲重視糖尿病視網膜病

變問題 拒絕糖尿病四壞球，擊出血糖平飛全壘打。取自

<http://www.mohw.gov.tw/cp-207-9733-1.html>

衛生福利部（2016 年 6 月 2 日）。成人健康體重標準。取自

<http://obesity.hpa.gov.tw/TC/weight.aspx>



附錄



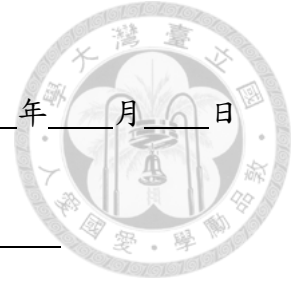
附錄一 基本資料問卷

1. 您是男生或女生？（請勾選）☐男 ☐女
2. 您的年齡？（請在空格內填寫出生年月日）____年____月____日
3. 您的婚姻狀態？（請勾選）
☐單身 ☐交往中 ☐已婚／同居 ☐離婚／分居
4. 您的最高學歷是？
☐大學／碩博士 ☐五專／二技 ☐中學／高職 ☐其他學歷 ☐無
5. 您每年的平均家庭收入大約是多少？未扣稅之前
☐少於 30 萬元 ☐30 萬元~50 萬元 ☐50 萬元~80 萬元
☐80 萬元~140 萬元 ☐140 萬元~280 萬元 ☐280 萬元~420 萬元
☐420 萬元~560 萬元 ☐560 萬元~700 萬元 ☐700 萬元以上
6. 請問您是否正在接受高膽固醇的治療？（請勾選）☐是 ☐否
7. 請問您現在是否有任何型態的心血管疾病？（請勾選）☐是 ☐否
 如果您以上的答案為”是”，請指出疾病類型：
☐冠狀動脈心臟病 ☐心絞痛 ☐中風 ☐週邊血管疾病(深部靜脈血栓)
☐動脈粥狀硬化 ☐心肌梗塞 ☐心導管檢查有阻塞 ☐冠狀動脈繞道手術
8. 居住狀況：☐獨居 ☐與父母同住 ☐與朋友／家人同住
☐與配偶同住 ☐與子女同住
9. 職業狀態（最近三個月）：
☐全職工作 ☐家庭主婦 ☐打工 ☐退休 ☐無業
10. 個人及家族病史

	您是否罹患以下疾病			家族（父母）病史	
	有	沒有	有吃藥治療	是	否
糖尿病	1 ☐	2 ☐	3 ☐	1 ☐	0 ☐
高血壓	1 ☐	2 ☐	3 ☐	1 ☐	0 ☐
腦中風	1 ☐	2 ☐	3 ☐	1 ☐	0 ☐
腎臟病（洗腎）	1 ☐	2 ☐	3 ☐	1 ☐	0 ☐
痛風	1 ☐	2 ☐	3 ☐	1 ☐	0 ☐
癌症	1 ☐	2 ☐	3 ☐	1 ☐	0 ☐
甲狀腺疾病	1 ☐	2 ☐	3 ☐	1 ☐	0 ☐
停經（女性）	1 ☐	2 ☐	3 ☐	1 ☐	0 ☐

附錄二 病歷資料查閱表

查閱日期：_____年____月____日



1. 基本資料：

姓名：_____；病歷號：_____；編號：_____

2. 身體組成及人體測量值：

身高：_____cm、體重：_____kg

身體質量指數 (BMI)：_____/M²、腰圍：_____cm

基礎代謝率 (BMR)：_____kJ、_____kcal

內臟脂肪：比例：上界：_____%/下界：_____%、

質量：上界：_____kg/下界：_____kg

	全身	軀幹	左腿	左手	右腿	右手
脂肪量 (%)						
脂肪質量 (kg)						
非脂肪質量 (kg)						
預估肌肉重量 (kg)						
電阻 (Ω)						

3. 相關疾病診斷：

a、☐ 家族遺傳性血脂異常，_____年____月。

b、☐ 高血壓，_____年____月。

c、☐ 糖尿病，_____年____月。

☐ 糖尿病前期，_____年____月。

空腹血糖_____mg/dL，糖化血色素_____%。

d、☐ 冠狀動脈疾病，_____年____月。

☐ 腦血管疾病，_____年____月。

☐ 缺血性心臟病，_____年____月。

e、☐ 憂鬱，_____年____月，☐ 無用藥☐ 有用藥：_____。

☐ 焦慮，_____年____月，☐ 無用藥☐ 有用藥：_____。

☐ 失眠，_____年____月，☐ 無用藥☐ 有用藥：_____。

4. 血液生化檢驗值：

a、高血脂門診初診抽血值，時間_____年____月：

☐ 三酸甘油酯：_____mg/dL。

☐ 總膽固醇：_____mg/dL。

☐ 高密度脂蛋白：_____mg/dL。

☐ 低密度脂蛋白：_____mg/dL。

☐ 空腹血糖值：_____mg/dL。

☐ 糖化血色素：_____mg/dL。

b、最近一次抽血值，時間_____年_____月：

☐ 三酸甘油酯：_____mg/dL。

☐ 總膽固醇：_____mg/dL。

☐ 高密度脂蛋白：_____mg/dL。

☐ 低密度脂蛋白：_____mg/dL。

☐ 空腹血糖值：_____mg/dL。

☐ 糖化血色素：_____mg/dL。



附錄三 生活習慣調查問卷



1. 在過去的四個月中，您是否經常採用健康（低脂肪）飲食？
☐1. 每天 ☐2. 大多數的日子 ☐3. 一半的天數 ☐4. 少於一半的天數
☐5. 數次 ☐6. 不曾
 2. 您的用餐習慣是？
☐1. 肉比蔬菜多 ☐2. 蔬菜比肉多 ☐3. 菜和肉一樣多 ☐4. 純素食
 3. 您常常吃餅乾、麵包、速食食物嗎？
☐1. 很少 ☐2. 每週 1-2 次 ☐3. 每週 3-6 次 ☐4. 幾乎每天
 4. 您平常口渴時最常喝？
☐1. 含糖飲料 ☐2. 運動飲料 ☐3. 茶 ☐4. 白開水（礦泉水）
 5. 在過去的四個月中，您是否經常進行激烈的（會流汗的）體能活動？
☐1. 每天 ☐2. 大多數的日子 ☐3. 一半的天數 ☐4. 少於一半的天數
☐5. 數次 ☐6. 不曾
 6. 下面是一些您日常可能從事的活動，請問您目前健康狀況會不會限制您從事這些活動？如果會，到底限制有多少？（每行請僅勾選一個答案）
- | 活動 | 受到很多限制 | 受一些限制 | 完全不受限制 |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 3a. 中等程度活動，例如搬桌子、拖地板、打保齡球、或打太極拳 | 1 ☐ | 2 ☐ | 3 ☐ |
| 3b. 爬數層樓樓梯 | 1 ☐ | 2 ☐ | 3 ☐ |
7. 您現在抽菸嗎？（最近六個月內都算）☐0. 否 ☐1. 是，抽____年了。
 8. 您有沒有喝酒習慣（每週至少喝一次）？
☐1. 有（續填下題） ☐2. 沒有 ☐3. 已戒酒
 9. 過去一個月，習慣性使用鎮定劑或安眠藥入睡？☐1. 有 ☐0. 無
 10. 過去一個月，您每晚真正睡覺時間是？____小時
 11. 整體而言，您睡得好不好？☐1. 非常好 ☐2. 尚好 ☐3. 不太好 ☐4. 很差
 12. 過去一個月內，您經常有睡眠困難的問題嗎？☐1. 有 ☐0. 無

附錄四 研究倫理委員會審查公文



正本

寄文方式：紙本送達

稿 號：

備註事項：

國立臺灣大學醫學院附設醫院 函

地址：10002臺北市中山南路7號

承辦人：吳冠棠

電話：02-23123441轉83908

傳真：02-23051050

電子郵件：ntuhrec@ntuh.gov.tw

受文者：國立臺灣大學醫學院護理學系暨研究所張念慈助理教授

發文日期：中華民國103年12月9日

發文字號：校附醫倫字第1033705920號

類別：普通件

密等及解密條件或保密期限：普通

附件：

主旨：有股 台端所主持之「家庭式照護管理模式對家族性高膽固醇血症患者健康成效之介入研究」（本院案號：201212068R1NC）純學術臨床試驗計畫案持續審查報告，業經本院研究倫理委員會審查，同意繼續執行，並提第61次會議報備追認，請 查照。

說明：

- 一、本臨床試驗核准之有效期限自2015年1月10日至2016年1月9日，計畫主持人應於到期前3個月至6週向本會提出持續審查申請表，若原試驗期限已過或即將到期，須一併提出展延試驗期限申請。本案需經持續審查通過後，方可繼續執行。未於許可到期日前通過持續審查，需立即停止所有試驗活動，包含受試者停止繼續試驗、停止收案、停止檢體及資料分析等，直到通過持續審查後始得繼續執行。若試驗已結束，請於結束後三個月內提出結案報告。
- 二、本院研究倫理委員會的運作符合優良臨床試驗準則及政府相關法律規定。
- 三、凡執行本院研究倫理委員會(REC)通過之臨床試驗或研究案，研究人員須提供受試者「臺大醫院臨床試驗/研究參與者須知」，以及所有臨床研究受試者簽署之同意書簽名頁影本須存入病歷與記錄知情同意過程。前述表單請至本院研究倫理委員會網頁下載，並請依計畫需要辦理應辦事宜。

正本：國立臺灣大學醫學院護理學系暨研究所張念慈助理教授

副本：本院研究倫理委員會

院長黃冠棠

2014.12.15