

慢性壓力與代謝症候群的相關性

周秀娟^{1,2} 趙振瑞^{2,3*}

1 臺北市立聯合醫院營養部 2 臺北醫學大學保健營養學系
3 臺北醫學大學附設醫院營養研究中心

前言

近年來的研究指出，慢性壓力與體內代謝失衡有關。慢性壓力會促成內臟型肥胖、第2型糖尿病、動脈硬化、代謝症候群等臨床表現。流行病學研究證實，體內可體松濃度與代謝症候群有顯著的正相關，較高的早晨血漿可體松濃度與胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、高三酸甘油酯血症有關。慢性壓力常伴隨著肥胖的發生，過多的脂肪累積可能影響下視丘-腦下垂體-腎上腺路徑（hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis）的功能異常，而增加代謝症候群的發生率。

壓力定義、成因、反應

對於某些可破壞維持體內平衡的因素，身體所產生全身性、非特定的反應稱為「壓力」。壓力因子及壓力反應共同存在，並產生生理反應，始定義為壓力。壓力因子是指產生壓力反應的因素，包括：身體、化學、生理、心理或情緒、社會等因素⁽¹⁾。壓力因子只是具有激發生理反應的潛在因子，每個人對於壓力因子的認知是不相同的⁽²⁾。郭氏⁽³⁾也指出，日常生活事件、外

在環境、工作負荷、人際關係均可為壓力因子的來源，但是否造成壓力，則依個人特質、信念、態度、價值觀而定。

壓力反應是指因壓力因子所產生的反應。面對壓力因子，身體的生理反應都相同。只要有壓力存在，將刺激中樞神經系統之下視丘，活化內分泌及交感神經系統，進而引發一連串的壓力生理反應⁽²⁾。壓力生理反應機制有許多的模式，但主要為「戰或逃」模式（fight-or-flight pattern）及「被動」模式（passive pattern）。「戰或逃」模式由交感神經腎上腺髓質系統（sympathetic adrenal medullary system）調節，「被動」模式由腦下垂體-腎上腺皮質系統（pituitary-adrenal cortical system），即下視丘-腦下垂體-腎上腺路徑調控⁽¹⁾。

因為壓力因子對個人影響的時間及程度的不同，可分為短期的急性壓力（acute stress）及長期的慢性壓力（chronic stress）。於急性壓力下，活化交感神經腎上腺髓質系統（sympathetic adrenal medullary system）為典型的急性壓力反應，刺激兒茶酚胺（catecholamines），如腎上腺素（epinephrine）與正腎上腺素（norepinephrine）的分泌；當壓力長期存在，將持續活化腦下垂體-腎上腺皮質系

通訊作者：趙振瑞

聯絡地址：臺北市吳興街250號 臺北醫學大學保健營養學系

電話：02-27361661 分機 6548

傳真：02-27373112

電子郵件：chenjui@tmu.edu.tw

統，刺激可體松 (cortisol) 分泌⁽¹⁾，急性或慢性壓力下生理的改變包括：心輸出量增加、血壓上升、心跳加快、消耗貯存的能量、減少非主要器官血流（如消化系統、腎臟、皮膚）。焦慮、憂鬱、擔憂、生氣、冷淡、疏離等情緒常伴隨著慢性壓力發生⁽¹⁾。若壓力因子與反應持續，健康將受威脅，易引發疾病⁽³⁾。

壓力荷爾蒙可體松及其生理機制

下視丘為腦部調節壓力反應主要部位⁽²⁾，Schulze 等人⁽⁴⁾表示，在慢性壓力或憂鬱壓抑的情況下，由於下視丘-腦下垂體-腎上腺路徑的調節功能異常，使體內可體松濃度提升。可體松為類皮質糖素 (glucocorticoids) 主要成份，可促進肝臟的葡萄糖新生作用，以因應壓力反應所需的能量。但長期處於慢性壓力下，可體松分泌增加，將使血糖持續增高，並破壞 β 細胞分泌胰島素的功能，產生糖尿病。可體松也會使脂肪組織分解，產生脂肪酸及膽固醇，做為壓力階段能量來源，但過多的脂肪組織分解，將產生高脂血症，增加血管阻塞的機率。可體松也會增高動脈壓，提升高血壓的發生率⁽²⁾。

Traustadóttir 等人⁽⁵⁾研究結果顯示，無論男性或女性在壓力情況下，血液可體松濃度顯著提高，且男性比女性有較高的血液可體松濃度反應，將提升日後心血管疾病、糖尿病、高血壓的發生率。Gluck 等人⁽⁶⁾也表示，當可體松濃度慢性增高時，將造成胰島素抗性及腹部肥胖。許多研究結果顯示，壓力的程度與體內可體松濃度呈正相關，壓力愈大，可體松濃度愈高。但是否因可體松愈高，造成壓力愈大，未有相關研究下此結論。

一、壓力與體重的相關性

慢性壓力會增加可體松的分泌，可體松有刺激食慾的效果⁽¹⁾，也會降低下視丘飽足訊息的敏感性，導致體重增加⁽⁷⁾。另外，類皮質糖素的增加與瘦體素 (leptin) 抗性有關，會導致過度攝食及肥胖的結果⁽⁸⁾。但急性壓力狀態下，因交感神經刺激所分泌的正腎上腺素反而會有抑制食慾的效果⁽¹⁾。

Adam 及 Epel⁽⁷⁾表示，面對嚴重的壓力因子 (severe stressor)，短期食慾及體重會下降，但隨後體重會上升，且體重會比之前更增重。當緊急狀況解除，可能由於身體補償作用，會增加食物攝取的慾望，以恢復減輕的體重，但也可能過度補償，導致肥胖。有許多探討壓力與體重改變的相關性研究，其結果不一。一個 37161 位女性及 8649 位男性的大型橫斷面研究結果顯示，工作壓力與身體質量指數 (body mass index, BMI) 介於 23 - 27 kg/m² 者有顯著的相關性⁽⁹⁾；Walcott-McQuigg⁽¹⁰⁾於非裔美國婦女研究結果顯示，肥胖與生活壓力呈正相關；Korkeila 等人⁽¹¹⁾研究結果顯示，於男性，在壓力增加開始 6 年期間，體重會增加 10 kg，但女性並無此現象；Kivimaki 等人⁽¹²⁾根據 Whitehall II 資料分析結果顯示，BMI > 27 kg/m² 的男性，工作壓力對體重上升的影響超過 5 年，但於 BMI < 22 kg/m² 的男性，工作壓力反而使體重下降，而於女性並未發現此相關性。由上述研究結果顯示，慢性壓力可能使體重上升、下降或沒有影響，對不同性別的影響也不相同。

二、壓力與內臟型肥胖

長期慢性壓力會增加可體松的分泌，過多的可體松含量與內臟脂肪的堆積有關，可能原因與類皮質糖素代謝有關。致

病機轉主要為慢性壓力造成下視丘-腦下垂體-腎上腺路徑過度反應，促使類皮質糖素分泌，而有利於內臟脂肪的堆積⁽¹³⁾。因為腹部脂肪組織比其他部位有較多的類皮質糖素受器，將增加腹部脂肪的堆積⁽¹⁴⁾。內臟脂肪的堆積也會刺激腫瘤壞死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及介白素-6 (interleukin-6, IL-6) 過度分泌，過度分泌的腫瘤壞死因子- α 及介白素-6 會進一步刺激下視丘-腦下垂體-腎上腺路徑反應，藉由高可體松血症，再促進脂肪細胞的堆積⁽¹³⁾。慢性壓力下，可體松會與胰島素共同作用，刺激脂肪組織脂蛋白脂解酶 (lipoprotein lipase) 活性，造成腹部脂肪的堆積，或間接抑制其他具脂肪分解作用的荷爾蒙分泌，如生長激素及性類固醇作用，如此可抑制脂肪的游離，有利於脂肪的堆積⁽⁸⁾。

因人體可體松 24 小時的分泌量隨時間而改變，且具節律性變化。一般正常人上午四點至八點為可體松分泌量最高點，而晚上十點至午夜為可體松分泌量最低點。慢性壓力下，將使體內可體松分泌節律性變化程度降低，若可體松濃度節律性變化程度由大轉變為小，代表下視丘-腦下垂體-腎上腺路徑功能異常。García-Prieto 等人⁽¹⁵⁾於工作日 7:00、11:45、14:30、14:45、15:00、晚上睡覺前測得受試者唾液可體松濃度，以了解其可體松分泌節律性變化。研究結果顯示，正常體重女性唾液可體松濃度節律性變化與腰圍呈負相關，節律性變化愈小，腰圍愈大。Travison 等人⁽¹⁶⁾針對社區男性血清可體松濃度節律性變化與腰圍的相關性研究也有相同的結果，表示異常的下視丘-腦下垂體-腎上腺路徑功能影響體內脂肪組織的分佈。身體持續處於壓力狀態下，與內臟脂肪堆積的增加有關，導致日後發生不同程度心血管疾病或代謝相關併發症⁽¹⁷⁾。

三、壓力與糖尿病

過多的類皮質糖素會誘發肝臟及骨骼肌胰島素抗性產生⁽¹⁸⁾，壓力也會刺激交感神經與腎上腺系統的活性，腎上腺素會抑制胰島素的分泌及促進升糖激素 (glucagon) 的分泌，使血液中葡萄糖增加，此時細胞對胰島素的敏感度也下降，而造成血糖上升⁽¹⁹⁾。可體松也可直接抑制胰臟 β -細胞分泌胰島素⁽²⁾，並降低胰島素調節細胞表面葡萄糖輸送蛋白 (glucose transporter type 4, GLUT4) 運輸葡萄糖的作用⁽²⁰⁾，因此減少組織對血中葡萄糖的攝入，而增加了血中葡萄糖濃度。另外又因為壓力與內臟脂肪的堆積有密切關係，內臟脂肪堆積直接與胰島素抗性的致病機轉有關⁽²¹⁾，增加內臟脂肪的堆積會伴隨血糖的升高。

Radahmadi 等人⁽²²⁾動物試驗研究結果顯示，壓力會使血糖值顯著升高，且糖尿病的老鼠，血清可體松濃度較正常老鼠顯著為高。Adriaanse 等人⁽²³⁾研究結果顯示，無論男女，壓抑病症與胰島素抗性呈正相關。Rosenzweig 等人⁽²⁴⁾研究結果顯示，第 2 型糖尿病患者執行一個月的減壓計劃，其間飲食及運動不變，糖化血色素 (glycated hemoglobin, HbA1c) 濃度顯著下降 0.48%。

四、壓力與心血管疾病

由於壓力荷爾蒙的作用，導致心血管疾病的發生。當壓力產生時，活化腦下垂體，刺激留鹽激素 (aldosterone)、抗利尿激素 (antidiuretic hormone)、可體松的分泌。留鹽激素、抗利尿激素使體內鈉及水份滯留，減少體液流失，導致血流量增加，但過度分泌將使血壓增高^(2,19)，可體松的增加也會增高動脈壓⁽²⁾。壓力引起的高可體松血症、內臟脂肪堆積，使罹患心

血管疾病及其他併發症的死亡風險，增加 2-3 倍⁽²⁵⁾。Traustadóttir 等人⁽⁵⁾ 研究結果顯示，男性及女性在心壓壓力情況下，收縮壓、舒張壓、心跳速率及血液可體松濃度顯著提高，且男性與女性相較，男性血液可體松濃度及收縮壓反應顯著為高。因此 Traustadóttir 等人⁽⁵⁾ 認為，男性對於心理壓力下有較高的可體松濃度反應，此高活性的下視丘 - 腦下垂體 - 腎上腺路徑將提升心血管疾病、高血壓、糖尿病的罹病風險，可能與男性較易罹患相關疾病有關。

長期壓力與冠狀動脈疾病有關，會增加動脈粥樣硬化及心肌梗塞的風險。McCann 等人⁽²⁶⁾ 研究結果顯示，律師於慢性精神的壓力（高工作量）期間，三酸甘油酯會升高，對於冠狀動脈疾病的進展具有重大影響。Wattoo 等人⁽²⁷⁾ 研究結果顯示，與大學教師比較，家庭主婦有較高的環境、心理、生理的壓力，其血漿總膽固醇、低密度膽固醇、三酸甘油酯也較高。Veen 等人⁽²⁸⁾ 於睡醒、睡醒 30 分、睡醒 45 分、睡醒 1 小時、11:00、15:00、19:00、23:00 測得受試者唾液可體松濃度，以了解其可體松分泌節律性變化。研究結果顯示，壓抑及焦慮者與健康者相較，基礎唾液可體松濃度顯著為高；壓抑及焦慮者，基礎唾液可體松濃度與血脂異常（高三酸甘油酯、高 LDL-C、低 HDL-C）呈正相關，但唾液可體松濃度節律性變化與血脂異常呈負相關，節律性變化愈小者，三酸甘油酯、LDL-C 濃度愈高，而 HDL-C 濃度愈低。祝等人⁽²⁹⁾ 研究結果顯示，工作壓力愈大者，血壓上升愈明顯，在男性個案尤其顯著，工作壓力愈高者，愈易發生心血管疾病的症狀，也提高心血管疾病的死亡率。

結論

近二十年來，慢性疾病與代謝症候群已對民眾健康帶來嚴重的威脅，由於飲食的精緻化、體能活動的不足、生活的富裕、肥胖人口的增加，慢性疾病與代謝症候群的盛行率也逐年上升且年輕化。慢性壓力易產生內臟型肥胖，內臟型肥胖進一步刺激 HPA 路徑作用，二者交互作用惡性循環下，將增加胰島素抗性、高血壓、動脈粥樣硬化、血脂異常、血小板凝集異常的罹病率，進而增加代謝症候群的發生。臨床上代謝相關併發症伴隨壓力時間的增長，將對健康有不利的影響，會使代謝失衡而加重病情。所以慢性壓力已成為一個新的代謝性及心血管疾病的危險因子，對於全民健康而言，不可輕忽的公共衛生議題。

參考文獻

1. Torres SJ, Nowson CA. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition* 2007;23:887-894.
2. 潘正德 譯、Jerrols S.Greenberg 原著。壓力管理。臺北市：心理出版社，2004;1-95。
3. 郭明德。教師壓力管理的有效策略。研習資訊 2004;21:71-80。
4. Schulze E, Laudenslager M, Coussons-Read M. An exploration of the relationship between depressive symptoms and cortisol rhythms in colorado ranchers. *J Rural Health* 2009;25:109-113.
5. Traustadóttir T, Bosch PR, Matt KS. Gender differences in cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychological stress in healthy older adult men and women. *Stress* 2003;6:133-140.
6. Gluck ME, Geliebter A, Lorence M.

- Cortisol stress response is positively correlated with central obesity in obese women with binge eating disorder (BED) before and after cognitive-behavioral treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:202-207.
7. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007;91:449-458.
 8. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001;2:73-86.
 9. Kouvonen A, Kivimaki M, Cox SJ, Cox T, Vahtera J. Relationship between work stress and body mass index among 45,810 female and male employees. *Psychosom Med* 2005;67:577-583.
 10. Walcott-McQuigg JA. The relationship between stress and weight control behavior in African-American women. *J Natl Med Assoc* 1995;87:427-432.
 11. Korkeila M, Kaprio J, Rissanen A, Koskenvuo M, Sorenson TIA. Predictors of major weight gain in adults Finns: stress, life satisfaction and personality traits. *Int J Obes* 1998;22:949-957.
 12. Kivimaki M, Head J, Ferrie JE, Shipley MJ, Brunner E, Vahtera J. Work stress, weight gain and weight loss: evidence for bidirectional effects of job strain on body mass index in the Whitehall II study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:982-987.
 13. Kyrou I, Tsigos C. Stress mechanisms and metabolic complications. *Horm Metab Res* 2007;39:430-438.
 14. Rebuffe-Scrive M, Lundholm K, Björntorp P. Glucocorticoid hormone binding to human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1985;15:267-271.
 15. García-Prieto MD, Tébar FJ, Nicolás F, Larqué E, Zamora S, Garaulet M. Cortisol secretory pattern and glucocorticoid feedback sensitivity in women from a Mediterranean area: relationship with anthropometric characteristics, dietary intake and plasma fatty acid profile. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:185-191.
 16. Trivison TG, O'Donnell AB, Araujo AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Cortisol levels and measures of body composition in middle-aged and older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:71-77.
 17. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:77-110.
 18. Kolterman OG, Insel J, Saekow M, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J Clin Invest* 1980;65:1272-1284.
 19. 陳淑娟、尹彙文。臨床營養學。臺北市：合計圖書出版社2004;455-463。
 20. Coderre L, Vallega GA, Pilch PF, Chipkin SR. In vivo effects of dexamethasone and sucrose on glucose transport (GLUT-4) protein tissue distribution. *Am J Physiol* 1996;271:E643-648.
 21. Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:373-383.
 22. Radahmadi M, Shadan F, Karimian SM, Sadr SS, Nasimi A. Effects of stress on exacerbation of diabetes mellitus, serum glucose and cortisol levels and body weight in rats. *Pathophysiology* 2006;13:51-55.
 23. Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G. Associations between depressive symptoms

- and insulin resistance: The Hoorn Study. *Diabetologia* 2006;49:2874-2877.
24. Rosenzweig S, Reibel DK, Greeson JM, Edman JS, Jasser SA, McMearty KD, Goldstein BJ. Mindfulness-based stress reduction is associated with improved glycemic control in type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2007;13:36-38.
25. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S50-55.
26. McCann BS, Benjamin GA, Wilkinson CW, Retzlaff BM, Russo J, Knopp RH. Plasma lipid concentrations during episodic occupational stress. *Ann Behav Med* 1999;21:103-110.
27. Wattoo FH, Memon MS, Memon AN, Wattoo MH, Tirmizi SA, Iqbal J. Estimation and correlation of stress and cholesterol levels in college teachers and housewives of Hyderabad-Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2008;58:15-18.
28. Veen G, Giltay EJ, Derijk RH, van Vliet IM, van Pelt J, Zitman FG. Salivary cortisol, serum lipids, and adiposity in patients with depressive and anxiety disorders. *Metabolism* 2009;58:821-827.
29. 祝年豐、林承箕、劉紹興。工作壓力與心血管疾病之關係。中華職業醫學雜誌1994;1:156-161。