

登革熱與肥胖之關係探討

邱昱堯¹ 陳佳鈴¹ 黃崇豪^{1,2}

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 ¹感染內科 ²感染管制中心

登革熱在全球的罹病人數依然居高不下，而台灣地處亞洲與熱帶、亞熱帶區域，過去也曾發生過多次大流行造成社會及醫療系統龐大的負擔，故如何早期分辨出可能轉成嚴重登革熱的個案，給予正確治療策略是決定病人預後關鍵的課題。

在世界衛生組織的登革熱指引中，肥胖被列為嚴重登革熱的風險因子，建議需住院觀察治療，肥胖患者往往伴隨著許多共病，也常常是許多感染症的不良預後因子。臨床研究中也發現肥胖者在感染登革病毒後比非肥胖者，其血小板的數據最低值更低、血比容上升的速度與血小板下降的速度更快、平均的肝指數更高、需要住院超過三天的比例也較多，所以在全球肥胖人口日益增加的趨勢下，肥胖登革熱感染者的評估在臨床上是個值得關注的議題。（**感控雜誌 2021;31:241-245**）

關鍵詞：登革熱、肥胖、風險因子

前言

登革熱病毒為一 RNA 病毒，隸屬於黃病毒科 (Flaviviridae) 黃病毒屬 (Flavivirus) 中的登革病毒亞屬，可分為 I、II、III、IV 四種血清型別 [1]。據聯合國衛生組織統計 [2]，在 2019 年約有 520 萬人通報感染登革熱，約有 70% 的發生病例在亞洲，

在過去的 20 年中，案例數依舊呈現增加的趨勢，對於全球來說是一大挑戰。登革熱的症狀可以從無症狀，或單純的發燒伴隨肌肉關節疼痛、出疹，到可能危及生命的嚴重登革熱，如果病人能獲得適當的照顧，致死率約為 1%，為了在大流行時期讓醫療體系能維持有效的運作，關於嚴重登革熱的風險因子已有許多研究，其中

民國 110 年 7 月 19 日受理
民國 110 年 7 月 29 日修正
民國 110 年 8 月 24 日接受刊載

通訊作者：黃崇豪
通訊地址：高雄市三民區自由一路 100 號
連絡電話：(07) 3121101 轉 6026

DOI: 10.6526/ICJ.202110_31(5).0004

中華民國 110 年 10 月第三十一卷五期

之一就是肥胖 [3]。據聯合國衛生組織統計，在 2016 約有 19 億的過重人口，而其中 6.5 億人屬於肥胖，肥胖病人往往有著許多的共病，使得肥胖病人有更高的死亡率，這其中也包含了感染症。有文獻指出肥胖的人比起正常體重的人更容易獲得感染，且更容易發生感染相關併發症[4]。為此，吾人將在本文接下來的部分探討登革熱與肥胖間的關係。

肥胖與感染

肥胖與感染症的關係一直以來都是科學家們頗感興趣的議題，從過往的研究中我們了解到肥胖是一種低度發炎的身體狀態，脂肪細胞能分泌多種發炎介質包含了 TNF 感、IL-1、IL-6，以及像瘦素 (Leptin) 和脂聯素 (Adiponectin) 等激素，除了造成身體發炎也同時影響了免疫反應 [5]。瘦素在人體中具有協助 B 細胞成熟分化及調節 T 細胞的功能，目前研究發現，在肥胖的人體內對於瘦素往往是有阻抗性的，這也意味著瘦素對於肥胖者的作用比起體重正常者較為減少，進而導致肥胖病人的後天免疫系統在對抗病原體時不若正常體重病人來的正常。這種現象在真實的世界中也已經被多加描述，許多的研究都曾觀察到肥胖的病人在感染症的預後比起體重正常的病人來的差，甚至肥胖病人更容易罹患某些感染症。在 Matthew EF 等人的文章中提到肥

胖病人有著更高的機會獲得醫療照護相關感染、手術部位感染、牙周疾病、吸入性肺炎，同時在病情嚴重時需進入加護病房照護治療情形下，其肥胖病人也有著更高的死亡率[4]。除了在細菌感染方面有此現象外，另在病毒感染之間的關係也已被科學家們觀察到。Maier HE 等人在一個居家的觀察研究中發現，肥胖病人排出 A 型流感病毒所需要的時間比起正常體重的病人來得久，足足多出了 42% 的時間，肥胖病人平均需要 5.23 天才能完整將 A 型流感病毒排出，相比之下，相同體重的病人只需要平均約 3.68 天便能完成[6]。而在 Green WD 等人的文章中指出即便接種流感疫苗，肥胖病人比起正常體重的病人血清中抗體下降速度更快，發生類流感症狀的機會也多出兩倍，以及得到流感後發生併發症機會與死亡率更高[7]。此外，肥胖與 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 的關係也正被密切地研究著，Yang J 等人在文章中指出重症嚴重特殊性肺炎 (COVID-19) 的病人其身體質量指數 (body mass index, BMI) 比起輕症的病人來得高，而肥胖的病人在感染 COVID-19 後往往會有較差的預後 [8]。

肥胖與登革熱

2009 年的世界衛生組織登革熱診斷、治療與防治指引中將登革熱病

人分為：登革熱不具警示徵象、登革熱具警示徵象與嚴重登革熱[9]。目前已知嚴重登革熱的風險因子包括：不同血清型的登革病毒二次感染、糖尿病、心血管疾病和高血壓等慢性疾病、腹痛、持續嘔吐、出血徵兆等警示徵象以及較高的肝臟酵素數值、快速下降的血小板數量與上升的血比容等檢驗數值[3,10]。而在處置方面將病人分成 Group A、B、C 三個族群，再根據各個族群給予量身訂做的治療，其中，Group B 和 Group C 都是建議需要住院接受治療的族群。具警示徵象、有慢性病患者、肥胖、老年族群與孕婦等都被歸類在 Group B 中。在小鼠的動物實驗中，Christina C 等人發現在感染第二型登革熱的狀況下，肥胖的小鼠比起體重正常的小鼠會有更嚴重的併發症，包含：體重下降與血小板低下[11]。而在 Rathore APS 等人的系統性回顧文獻中提到糖尿病、高血壓及肥胖都是導致嚴重登革熱的風險因子[3]。此外，Bella K 等人在一個小型規模病例對照研究中發現：相較體重正常的小孩，肥胖者有較高風險會發展成登革休克症候群，同時也提出肥胖是登革出血熱的風險因子[12]。而該論點也在更大規模的統合分析文章中看到類似的結果，如：Zulkipli MS 等人的研究指出在感染登革熱的小孩族群中，肥胖者比起正常體重者進展成嚴重登革熱的風險多出 38% [13]。比起肥胖孩童與登革熱之嚴重程度的探討，成人肥

胖與登革熱嚴重度的研究數量非常少。在馬來西亞一篇同時收錄了感染登革熱住院的成人與孩童的回溯性研究中，Tan VPK 等人發現肥胖的登革熱患者有更高的血比容、更低的血小板數目、更高的天門冬胺酸轉胺酶 (Glutamic Oxaloacetic Transaminase) 與丙胺酸轉胺酶 (Glutamic Pyruvic Transaminase) 數值，顯示出肥胖者在感染登革熱病毒後有著較嚴重的臨床表徵[14]。

有鑒於肥胖是造成嚴重登革熱的風險因子之一，其分子層面的機轉也是科學家們急欲了解的，目前的研究認為肥胖會降低體內 Adenosine Monophosphate (AMP)-Activated Protein Kinase (AMPK) 的活性造成脂質堆積在細胞的內質網，而此一現象可能會促進登革病毒複製。此外，肥胖個案身體中的發炎介質與活性氧化物 (Reactive oxygen species, ROS) 可能對血管內皮造成傷害，當被登革病毒感染時，更易造成血漿滲漏，使得嚴重度增加[15]。此一假設似乎可解釋肥胖登革熱病人之嚴重度較正常體重者來的嚴重，不過還需要更進一步的研究來證實。

結語

肥胖患者常伴隨著許多共病，造成個人健康傷害與社會醫療負擔，同時也易得到許多感染症及相關嚴重併發症。嚴重登革熱的風險因子包括：

不同血清型的登革病毒二次感染、糖尿病、心血管疾病、高血壓等慢性疾病及腹痛、持續嘔吐、出血徵兆等警示徵象、較高的肝臟酵素及血比容、血小板數量快速下降等檢驗數值。然而，目前國際探討肥胖與登革熱的相關性之族群仍以未成年人居多，所以肥胖對成年登革熱病人的影響是否不同仍需要更多研究探討，也是學界必須努力的目標。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署 (2021, 07 月 15 日)。登革熱。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/WYbKe3aE7LiY5gb-eA8PBw>
2. World Health Organization (2021, July 15). Available <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. Rathore APS, Farouk FS, John ALS: Risk factors and biomarkers of severe dengue. *Curr Opin Virol* 2020;43:1-8.
4. Matthew EF, Maria K: Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6:438-46.
5. Michalakis K, Ilias I: SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:469-71.
6. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, et al: Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. *J Infect Dis* 2018;218:1378-82.
7. Green WD, Beck MA: Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(Supplement_5):S406-9.
8. Yang J, Hu J, Zhu C: Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93:257-61.
9. World Health Organization: Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 3rd ed. Geneva: World Health Organization. 2009:25-53.
10. Moustafa AH, Marwan AB, Turki SA, et al: Risk factors and predictors of severe dengue in saudi population in jeddah, western saudi arabia: a retrospective study. *Am J Trop Med Hyg* 2020;102:613-21.
11. Christina C, Tyler AB, Shamima A, et al: Nutritional status impacts dengue virus infection in mice. *BMC Biology* 2020;18:106.
12. Kurnia B, Suryawan IWB: The association between obesity and severity of dengue hemorrhagic fever in children at wangaya general hospital. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7:2444-6.
13. Zulkipli MS, Dahlui M, Jamil N, et al: The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006263
14. Tan VPK, Ngim CF, Lee EZ, et al: The association between obesity and dengue virus (DENV) infection in hospitalised patients. *PLoS One* 2018;13:e0200698.
15. Gallagher P, Chan KR, Rivino L, et al: The association of obesity and severe dengue: possible pathophysiological mechanisms. *J Infect* 2020;81:10-6.

The association between obesity and dengue

Yu-Yao Chiu¹, Chia-Lin Chen¹, Chung-Hao Huang^{1,2}

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

²Infection control center, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

The annual number of global dengue cases is increasing. Taiwan, located in tropical and subtropical areas, has experienced several dengue outbreaks in history. Some of these outbreaks have caused tremendous medical and social impacts. It is critical to recognize the risk factors for severe dengue. According to the 2009 World Health Organization dengue guidelines, obesity is a risk factor for severe dengue requiring hospitalization. Obesity is associated with several comorbidities and is a risk factor for poor prognosis in many infectious diseases. Previous studies have reported that obese dengue patients had lower platelet nadir values, more rapidly increasing hematocrit and decreasing platelets, higher liver enzyme values, and higher duration of hospitalization, longer than 3 days, compared with non-obese dengue patients. With a global increase in the obese population, the evaluation and management of diseases in patients with obesity is an important clinical issue.

Key words: Dengue, Obesity, Risk factor