

生酮飲食對血脂譜和心血管風險的影響： 一位心臟科醫師的觀點

陳朝欽¹ 江晨恩²

¹ 羅東博愛醫院 心臟內科

² 台北榮民總醫院 心臟內科

摘要

肥胖和代謝症候群的日益流行導致心血管疾病的相應增加。人們提出了多種減肥飲食方案，其中限制碳水化合物攝取被認為是改善代謝症候群所有特徵的有效干預措施。生酮飲食通常以攝入極低碳水化合物、高脂肪和適度蛋白質為特徵。它們可能有助於減肥和改善某些代謝參數，但一些採用生酮飲食的人出現了無法預測且前所未有的低密度脂蛋白膽固醇升高。此外，也發現了一部分人表現出明顯的高脂血症反應—稱為瘦體超高反應者（LMHR）。本篇綜述的目的是提供關於採用生酮飲食的LMHR個體與其心血管風險和動脈粥狀硬化進展之間關係的全面最新概述。

關鍵詞：生酮飲食 (Ketogenic diet)
血脂譜 (Lipid profiles)
低密度脂蛋白膽固醇 (Low density lipoprotein cholesterol)
瘦體超高反應者 (Lean Mass Hyper-Responder)
冠狀動脈斑塊負荷 (Coronary artery plaque burden)
心血管風險 (cardiovascular risk)

前言

「代謝症候群」是一個日益嚴重的健康問題，與心血管疾病和死亡率密切相關，體重管理是控制疾病的首要建議¹。「生酮飲食」是一種非常嚴格的低碳水化合物飲食法，近年來，由於它在減重以及對代謝性疾病方面的潛在益處而備受關注。儘管生酮飲食被宣傳為一種相對安全的非藥物療法，但它作為一種減肥方案的長期影響尚不完全清楚。膽固醇是已知導

致動脈粥狀硬化和心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的關鍵風險因素。近期發現生酮飲食中高脂肪酸含量可能會導致低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 水平升高，甚至明顯飆升（超過 300 mg/dL），特別在體重正常或偏低的人群中，這種現象更為明顯。一些提倡生酮飲食的社團將此群體稱為「瘦體超高反應者」，並假設這些獨特代謝的「高膽固醇的健康人」，可能免受動脈粥狀硬化風險。他們陸續發表數篇相關的論文，都成為網路媒體或醫病間的討論熱點。

由於動脈粥狀硬化的進展是緩慢的，因此需要花費數年時間才能弄清楚其影響，現實的方法是「眼見為憑」，使用它的替代標記物—非介入性血管成像照影。關於生酮飲食對膽固醇水平的影響，與動脈粥狀硬化和 CVD 的關係仍有爭議，我們有必要拋開成見深入審視這些研究數據，以權衡這種飲食策略與 CVD 的利弊關係，醫師是抱持開放還是懷疑的態度，暫且不要太早下定論。

一、生酮飲食概述與其對血脂譜 Lipid profiles 的影響

生酮飲食 (Ketogenic diet, KD) 的特徵是極低的碳水化合物攝取量、高脂肪攝取量和適量的蛋白質攝取量。嚴格限制每天 50 克碳水化合物 (碳水) 是進入「營養性酮症」的門檻 (血液中酮體濃度為 0.5-3.0 mmol/L 的一種生理狀態)²。這類飲食方法會誘導體內代謝從碳水代謝轉向脂肪代謝，產生酮體作為替代能量。此種代謝轉換被認為具有多種健康優勢，包括改善胰島素敏感性、降低血糖和血壓³，另一方面也會影響到血脂譜狀況。KD 的低碳水攝取會導致胰島素水平降低，促進脂肪分解並降低三酸甘油酯 (TG) 水平。同時因為體重減輕，胰島素敏感性增加以及 TG 降低 (經由 CETP 膽固醇酯轉運蛋白的 TG 與 HDL 交換作用) 而促使高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 增多，這些都是改善胰島素抵抗與代謝症候群的有利因素^{4,5}。然而高脂肪攝取通常會增加飽和脂肪酸，這與當前飲食建議相左⁶。高飽和脂肪酸會升高 LDL-C 水平，從而增加 CVD 風險，雖然兩者關聯仍存在爭議⁷。KD 的高飽和脂肪攝取，可能會抵消該飲食預期的代謝益處。正因如此，KD 與心血管風險之間的關係仍是一個備受爭議且仍在深入研究的議題。

不過採取 KD 的個體中 LDL-C 水平的變化差異很大，有的 LDL-C 降低、有的中度或大幅增加。最近對 41 項隨機對照試驗 (包括 <130 克 / 天碳水限制飲食 Carbohydrate restriction diet, CRD) 進行的統合分析發現，只有在「正常」(或瘦) BMI < 25 kg/m² 受試者的試驗中，LDL-C 才

會升高，在超重 (BMI 25-29.9) 或 I 級肥胖 (BMI 30-34.9) 受試者的研究中，LDL-C 沒有變化，而在 II 級肥胖 (BMI ≥ 35) 受試者中，LDL-C 些微下降，表明在 CRD 後體重和 LDL-C 變化之間呈負相關性⁸。

二、瘦體超高反應者 Lean Mass Hyper-Responder (LMHR)

(一) 極高 LDL-C 的 LMHR 表型

LDL-C 超高的一群生酮飲食實行者組成一個群組，群組的中心人物是戴夫 - 費爾德曼 (Dave Feldman)，2017 年他觀察到一個趨勢：身材苗條、運動能力強的人在低碳水飲食的情況下，往往會出現 LDL-C 大幅增加，以及 HDL-C 升高和 TG 降低同時發生⁹。他進一步設定該表型的切點包括 LDL-C ≥ 200、HDL-C ≥ 80 和 TG ≤ 70 mg/dL，根據統計觀察這些切點的每個閾值在臨床上都屬少見，因此，任何個人同時符合所有三個切點的可能性極小。這種脂質三聯徵被稱為「瘦體超高反應者 (LMHR)」¹⁰。具有此種表型 (phenotype) 的患者在一般民眾是非常罕見的，例如，對 NHANES 1999-2020 年資料庫中 70,310 名患者的 LDL-C、HDL-C 和 TG 數據進行分析，結果顯示 513 名 (0.73%) 患者 LDL-C ≥ 200，4,641 名患者 (6.6%) HDL-C ≥ 80，19,345 名 (27.5%) TG ≤ 70 mg/dl。然而，只有 3 例 (0.004%) 通過了 LMHR 表型組合的三個標準¹⁰。LMHR 為何引起如此關注，在於採用生酮飲食後 LDL-C 的大幅度變化。在群組調查的最初 903 名參與者中，42% 和 22% 的 LDL-C 水平分別高於 246 和 321 mg/dL。這些數值超出診斷家族性高膽固醇血症 (Familial Hypercholesterolemia, FH) 的閾值。值得注意的是，5% 的受訪者的 LDL-C 水平大於 491 mg/dL，等同於純合子 Homozygote FH 的水平，是最嚴重的形式¹⁰。

接著戴夫等人對其中 548 名低碳飲食參與者的數據進行了一項探索性分析，其中有 18% (n=100) 滿足 LMHR 表型的所有三個切點，並且明顯比其他參與者更瘦 (LMHR 的平均 BMI 為 22.0 ± 2.7，而非 LMHR 為 24.6 ± 4.1 kg/m²)。

這個隊列 (cohort) 數據顯示，LMHR 表型的四個特徵值得強調，高 LDL-C 似乎①取決於飲食能源偏好，在飲食中重新引入碳水，可以有很大程度的逆轉，②獨立於已知的遺傳因素，③與 BMI 呈負相關，以及④都發生在低 TG/HDL-C 比率的情況下¹⁰。

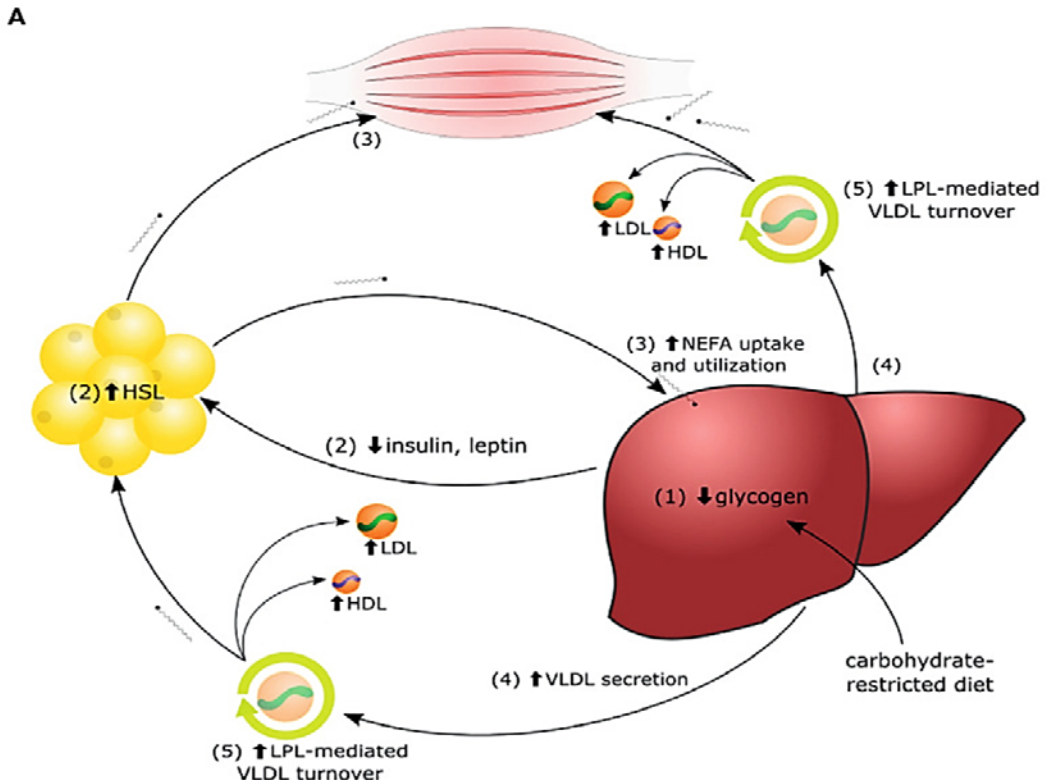
(二) 脂質能量模型— 碳水限制飲食出現 LMHR 表型的一種假設

戴夫等人接著提出「脂質能量模型 LEM」作為 LMHR 表型的一種機制，該模型假設高 LDL-C、高 HDL-C 和低 TG 的脂質三聯徵是在相對瘦的人採取低碳飲食的背景下出現的。通常，一個相對瘦而精壯、代謝健康的人，當碳水限制足以耗盡肝醣原儲備時，為滿足全身的能源需求，脂肪細胞釋放的遊離脂肪酸 (FFA) 增加，被肝細胞吸收並重新合成為 VLDL 輸出。脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 是 TG 降解為甘油和 FFA 反應的限速酶，它在 VLDL

中高度運轉，短時間內就被週邊組織（脂肪細胞和肌肉細胞）利用，因而血中 TG 下降。隨後 VLDL 縮小成 LDL 顆粒，而使 LDL-C 和總膽固醇增加，並且身體從細胞膜表面回收 LDL-C 成分（逆向膽固醇轉運）從而增加 HDL-C。這可以解釋 LMHR 的高 LDL-C、高 HDL-C 和低 TG 三聯徵的機制（圖一）¹¹。

(三) 飲食誘導的 LDL-C 升高和動脈粥樣硬化的進展—KETO-CTA 研究

雖然大多數人推斷 LMHR 發生 CVD 風險的可能性很高，但尚未得到證實。與其長期等待臨床事件發生，不如先從冠狀動脈 CT 造影 (CCTA) 去評估，因為 CCTA 會同時檢查到鈣化與非鈣化斑塊。該研究旨在了解 LDL-C 在心血管風險中的作用，重點是斑塊負荷，研究的首席研究員 Matthew Budoff 是該領域的專家，剛好手中有一項飲食試驗 Miami Heart 研究 (MiHeart)，可以和這群人匹配比較。於是先設



圖一：lipid energy model 脂質能量模型。在限制碳水化合物的情況下，(1) 肝醣消耗和 (2) 胰島素和瘦素降低會刺激素敏感脂肪酶 (HSL) 介導的脂肪細胞分泌非酯化脂肪酸 (NEFA)，為氧化組織提供能量。(3) 肝臟捕獲循環中的 NEFA 並將其重新包裝成 TG，(4) 合成 VLDL 分泌到血循。(5) 脂蛋白脂酶 (LPL) 介導的 VLDL 週轉增加導致 LDL-C 和 HDL-C 增加¹¹。

定一年的間期，看看在 LDL-C 水平如此高的人中，是否會觀察到斑塊快速進展¹²？該研究是透過「LMHR」社群平台招募的，納入/排除標準的細則發佈在這些平台上以及可用於確認血清標誌物的醫療文件，對感興趣的個人進行預篩選。參與者每天早上須進行指尖血酮測試， $\geq 80\%$ 酮測量值 ≥ 0.3 mmol/L 視為符合營養性酮症要求。這群 KETO 組與來自 MiHeart 隊列，各 80 名 1:1 匹配，同時接受相隔 12 個月的兩次 CCTA 檢查¹²。

此研究旨在評估在沒有其他危險因子的情況下，進行碳水限制飲食 CRD 後，對於具有 LMHR 或接近 LMHR（三聯徵標準較寬鬆）的患者，採用 CCTA 進行冠狀動脈斑塊評估和量化，以確定個體中 LDL-C 的升高是否會加速斑塊進展¹²。平均年齡為 55.5 歲，KETO 組平均 LDL-C 為 272（最高 LDL-C 為 591mg/dL），CRD 持續時間平均為 4.7 年。兩組受試者的基本特徵只有在 BMI (22.5 vs 25.8)、LDL-C (272 vs 123 mg/dL)、HDL-C (90 vs 63mg/dL) 和 TG (64 vs 96mg/dL) 的差別。

與 MiHeart 對照組比較的結果，KETO 組的冠狀動脈斑塊負荷沒有顯著差異：冠狀動脈鈣化評分（中位數 0 [0-56] vs 1 [0-49] $p=0.520$ ），有 44 名 (55%) KETO 受試者，38 名 (48%) MiHeart 受試者的 CAC 為 0 ($p=0.423$)。CCTA 總斑塊評分 (0 [0-2] vs 1 [0-4])（沒有差異）。另外重點分析 LDL-C 水平與 CCTA 冠狀動脈斑塊之間並無相關性¹³。結論是 CRD 誘導的 LDL-C 升高（平均 272mg/dL）平均持續 4.7 年後，代謝健康的 LMHR 受試者，並不比來自具有相似風險特徵但 LDL-C 顯著較低的人群，具有更大的動脈粥狀硬化負荷，並推測 LDL-C 水準與斑塊負荷之間沒有相關性。

（四）LMHR 斑塊進展的縱向數據

LMHR 重要成員 Soto Mota 等人近期發表的一項研究¹⁴，是首次評估 LDL-C 和載脂蛋白 B (ApoB) 在 LMHR 中實際斑塊進展的前瞻性研究（也是 LMHR 研究首次呈示 ApoB 的數據）。對 100 名長期進行生酮飲食的 LMHR（或接近

LMHR）個體進行冠狀動脈 CT 造影，在基線掃描並量化一年後冠狀動脈斑塊的進展。

1. 平均年齡為 55 歲，基線 LDL-C 平均約為 254 mg/dL，ApoB 178 mg/dL，HDL-C 89mg/dL，TG 67 mg/dL；平均 BMI 為 22.5 kg/m²。所有 100 名 LMHR 參與者均須符合嚴格的納入標準，以確保他們除了 LDL 之外真正具有代謝健康，是一群精挑細選相對健康的生酮飲食者。迄今為止，尚未有其他“斑塊進展試驗”是在健康、無症狀人群中進行的。研究人員強調唯有獨立研究這樣的特殊族群，才能反映與其代謝特徵相關的損益。
2. 預先指定的主要終點是一年內非鈣化斑塊體積（NCPV 即「軟」斑塊）的變化，同時還追蹤了總斑塊評分 (Total Plaque Score, TPS)、斑塊體積百分比 (Percent Atheroma Volume, PAV) 和冠狀動脈鈣化 (CAC) 評分等參數¹⁴。
3. 主要結果 (median 中位數；四分位間距 Q1-Q3：25th to 75th percentiles)：在基線 ApoB 和 LDL-C 觀察到低的 TPS 總斑塊評分 (中位數 0，Q1-Q3：0-2.25)。基線 ApoB、ApoB 變化 (中位數 3 mg/dL，Q1-Q3：-17-35) 和總 LDL-C 暴露 (中位數 1,302 天，Q1-Q3：984-1,754 天) 都和 NCPV 或 TPS 的變化無關。而所有基線斑塊指標 (CAC、NCPV、TPS 和 PAV) 都與 NCPV 的後續變化密切相關，這表明，現有斑塊是未來斑塊進展的重要預測因子，而非 ApoB 或 LDL-C 水平的變化¹⁴。
4. 然而本研究畢竟是單一隊列縱向設計；而不是一個「試驗」—沒有對照組—相同 CTA 條件而 apoB 和 LDL 水平正常或偏低的對照組，因此無法回答 LDL-C 升高與心血管風險之間的因果問題。
5. 另外正文中沒有提供預先註冊的主要結局—NCPV (軟斑塊) 的數據，作者僅提到“大多數參與者表現出穩定的 NCPV”，省略了 NCPV 的實際變化。但在社群媒體上主要作者 Soto-Mota 博士透露了缺失的

數字：一年內 NCPV 的中位數增加了 18.8 mm³ (約佔基線的 43%)¹⁵。同時在論文補充資料中¹⁴，發現 PAV (鈣化斑塊) 的額外數據，PAV 中位數在一年內增加了 0.8%，比較其他列舉研究，認為“和其他隊列觀察到的值相當”，並進一步解釋相對變化看起來雖高，但絕對 PAV 變化小 (因屬低風險分母低，當分母較低時，任何數字看起來都很大)，而且他們是未接受過任何治療的族群。

6. 但有質疑者認為 NCPV 與 PAV 的增幅與進展速度仍有意義，不可忽視。事實上，ApoB 增加很可能在該族群所觀察到的斑塊加速進展中，發揮了因果作用¹⁵。特別是「軟斑塊」非常重要，因為它更容易破裂並導致心臟病發作，而鈣化斑塊則相對穩定。因此，NCPV 被認為是動脈粥狀硬化進展的早期、具有臨床意義的標記¹⁶。

四、低碳高脂飲食、血脂水平和心血管風險的關聯首次大規模研究¹⁷

本研究的目的是調查低碳高脂 (LCHF) 飲食模式、血脂水平與發生的主要不良心血管事件 (MACEs) 之間的關聯。在 2006-2010 年期間英國生物樣本庫的隊列中，招募接受至少一次的飲食問卷的人參與。LCHF 飲食定義為 <100 克 / 天或者碳水 <25% 且脂肪 >45% 全天攝取熱量。每個 LCHF 病例依照年齡和性別與標準飲食 standard diet (SD) 個體 1:4 匹配。隊列中並有基因分型測序數據用於鑑定患有單基因 (LDLR, ApoB or PCSK9 genes) 或多基因 (利用多基因風險評分 polygenic risk scores, PRS) 導致高膽固醇血症的個體。

1. 305 名 LCHF 和 1220 名 SD 個體在脂質收集的同時完成了入組評估。結果顯示 LCHF 組比 SD 組的 LDL-C 和 ApoB 水平顯著升高，嚴重高膽固醇血症 (LDL-C >5.0 mmol/L 和 apoB >1.45 g/L) 的發生率幾乎是 SD 組的兩倍 (分別為 11.1% vs 6.2%， $p < 0.001$ ；9.5% vs 5.1%， $p = 0.004$)。
2. 追蹤 11.8 年後，9.8% 的 LCHF 和 4.3% 的

SD 參與者發生了 MACEs ($p < 0.001$)。3. 在 LDL-C 多基因風險評分 PRS 升高的個體在 LCHF 飲食中 LDL-C 水準最高，而非高 LDL-C PRS 受試者的 LDL-C 濃度沒有顯著差異。與此一致的是，接受 LCHF 飲食且 LDL-C PRS 升高的參與者中，嚴重高膽固醇血症的發生率是接受 SD 飲食參與者的 3 倍 (32.3% vs 10.6%， $p < 0.0001$)。意謂 LCHF 飲食組中嚴重高膽固醇血症最有可能發生在 LDL-C PRS 背景升高的個體中。

4. 結論是低碳高脂飲食與 LDL-C 以及發生 MACEs 的風險增加有關，強調了此類飲食模式的潛在心血管風險。LCHF 飲食模式不會讓每個人的 LDL-C 水平產生類似的影響，而只會導致一部分人的 LDL-C 大幅升高，顯示受遺傳影響而導致個體差異¹⁷。
5. 本研究的個體只涉及到較不嚴格限制的低碳飲食，與生酮飲食須加以區別。儘管此研究沒有評估生酮飲食對心血管風險的直接影響，但在敏感性分析中，對照組和碳水限制 <50 g/ 天的組別之間也觀察到 ASCVD 事件發生率的增長趨勢 (7.8% vs 3.6%， $p = 0.07$)。
6. 此研究缺陷：由於屬觀察性質，無法推論 LCHF 飲食與 MACEs 之間的因果關係。其次，牛津 WebQ 飲食問卷雖然是許多大型前瞻性研究中使用的經過驗證的工具，但仍然容易出現測量誤差和記憶偏差，而且是對飲食模式的短期評估，可能無法準確反映長期食物攝取量¹⁷。

五、深入聚焦於 LMHR 表型—心臟科醫師的視角

1. 關於 LMHR 與急遽升高的 LDL-C

要成為瘦體超高反應者，先決條件必須與一般人群有非常不同的飲食和生活習慣，即使如此團體中也只有 18% 出現 LMHR¹⁰。為什麼不是所有瘦的、代謝健康的人在生酮飲食後 LDL-C 都會如此升高？原因尚不清楚；推斷，可能涉及遺傳因素。雖然 LMHR 研究都宣稱不存在 FH 的遺傳，但是不知有無逐一去檢測，且

他們不否認可能存在相關的基因型尚未查明。基因檢測是診斷 FH 的重要工具，但 FH 的分子遺傳學很複雜，在大部分完成 FH 臨床診斷的受試者中，並未發現主要 FH 致病的單基因突變¹⁸。有一個病例對照研究，共招募了 120 名臨床 FH 患者和 117 名年齡和性別匹配的對照者。發現在經過基因測試的族群中，單基因 FH 的發生頻率非常低 (3%)，但多基因 FH 的發生率很高 (60%)。LDL-C 多基因評分可能有助於解釋相當大比例具有 FH 臨床表型但陰性結果的患者¹⁹。

2. LMHR 高 LDL 群體與斑塊生成和進展的關聯需要再確立

LMHR 雖然急於證明 ApoB 或 LDL-C 基線水平的變化與斑塊的變化無關，LMHR 縱向研究表明，儘管處於無可挑剔的代謝健康狀況，短短一年內，他們的斑塊仍有顯著進展^{14,15}。

鑑於 CAC=0 的預後能力和 CAC 進展的臨床意義，來自多民族動脈粥狀硬化 (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA) 研究²⁰ 的 3,116 名參與者，平均年齡為 58 歲，他們的基線 CAC=0 並且 10 年內至少進行過 1 次隨訪掃描。顯示 CAC>0 的累積盛行率隨著時間的推移增加，從 2 年時的 11% 增加到 10 年時約 50%。並估計低、中、高 CVD 風險男性的 CAC 轉變時間分別為 7、4 和 3 年，女性則分別為 8、5 和 3 年。研究結論是對於 CAC=0 的個體，CAC 轉變的“warranty period”「保固期」平均時間為 3 至 7 年，取決於年齡、性別、和基線風險狀況，建議在此間隔內應該重新檢測。這就明白地解釋何以超高 LDL-C 不必然很快會有斑塊負荷，然而一旦有斑塊負荷就等於有心臟病風險，LMHR 表型者或許正在發生這種情況，持續飆升的 LDL-C 將累積可觀的暴露量。

3. 只對 100 人進行一年的 CTA 追蹤無法檢測到鈣化斑塊的差異

KETO-CTA 研究中 80 位¹⁰ 或 100 位¹⁴ 參與者雖有平均 4.7 年的生酮間期，僅僅相隔一年的 CCTA 追蹤，不足以對心血管風險得出確切的結論。先前研究表明，可能需要 3 至 6 年才能觀察到有意義的斑塊變化²¹。何況 100 位個

體是一個相對較小的樣本，需要持續對該隊列作更長期的追蹤，才有助於風險疑問的釐清。

4. 超高 LDL-C 卻無動脈斑塊在臨床研究中並非少見，這又代表甚麼意義？

隨著生酮飲食的流行，臨床上陸續出現超高 LDL-C 的 LMHR 表型者，以前普遍缺乏關於該表型的認知，現在知道除了 FH 之外，它也須被列為鑑別診斷。根據當前指引即使不是遺傳性 FH，只要 LDL-C>190mg/dL 就必須接受藥物治療等嚴格的初級預防²²。

LDL-C 水準嚴重升高 (≥ 190 mg/dL) 被普遍認為是高風險的患者，出現冠狀動脈斑塊的盛行率是多少？針對 23143 名有症狀患者當中 948 名 LDL-C 水準嚴重升高 ≥ 190 mg/dL，進行的隊列研究 CAC=0 的比率是 46.2%，但其中 22.8% 經 CCTA 仍可檢測到斑塊，因此 CAC=0 不應作為停止使用 statin 類藥物的標示²³。

對沒有臨床心血管疾病且基線 LDL-C ≥ 190 mg/dL 的 MESA 隊列進行研究。比較冠狀動脈鈣化分數 CAC=0 和 CAC>0 患者的心血管危險因子。確定了 246 名 LDL-C ≥ 190 mg/dL 個體中的 37% CAC=0 (平均年齡 = 63 ± 9.4 歲；平均 LDL-C = 215 ± 27 mg/dL)。年齡 < 65 歲、女性、無糖尿病與 CAC=0 相關。一旦 CAC > 0 每年心血管事件風險便增加 5 倍 (0.4% vs 2%)²⁴。而 LMHR 群體除較年輕，無糖尿病，還具有低 TG/ 高 HDL-C 特點，所以 CAC=0 更普遍 (55%)¹²。這也呼應 LMHR 斑塊進展的縱向數據¹⁴，一旦 CAC>0，持續飆升的 LDL-C 將累積可觀的暴露量，CVD 風險可能會明顯增加。

5. 軟斑塊增加在斑塊進展以及 statin 治療的意義

LMHR 縱向研究中列舉的結果之一——斑塊進展出現異質性，正是這個結論啟發了論文的標題「斑塊滋生斑塊」，因此基線斑塊負荷 (CCTA 評估) 比脂質水平更能預測病情進展¹⁴。亦即有明顯斑塊存在的人會繼續累積更多的斑塊，不能掉以輕心；而原來沒有斑塊的人，一整年血管仍然保持乾淨，要從無到有或少量增加的風險相對較低，或許不須急著治療。這也凸顯了個人化評估和 CCTA 追蹤監測的重要性，但

卻有花錢和輻射暴露風險的缺失。要強調的是鈣化（硬）斑塊的體積不是重點；相反，NCPV（軟斑塊）的擴張推動了 PAV 的變化，而具有脂質核心的 NCPV 被認為有更高的破裂風險，可能引發急性冠心症¹⁶。

「SMARTool 計畫」研究了具有多種風險因素（肥胖、吸菸、高血壓、血脂異常、糖尿病）的人接受連續 CCTA 檢查。即使在這個高風險族群中，未服用 statin 類藥物的患者 NCPV 平均每年增加約 6.4 mm³（低於 LMHR 縱向數據），而服用 statin 類藥物的患者每年僅增加約 1.0 mm³²⁵。statin 類藥物的使用與冠狀動脈鈣化斑塊增加和非鈣化冠狀動脈斑塊減少相關²⁶。這也凸顯兩件事情，一是如果擔心 LDL-C 升高應該做的心臟影像檢查是 CCTA（而不是 CAC），其次是如果辨識出軟斑塊，應建議 statin 類藥物治療。

6. 如果以後證實 LMHR 高 LDL 群體不會導致斑塊預期進展，又如何解釋呢？

假使我們發現這些大幅升高的 LDL-C 水準在較長時期也不會導致斑塊的預期進展，或者比預期慢得多的情況，或許可以推論代謝健康（特別是碳水限制、低 TG/HDL、胰島素敏感性、炎症狀態）可能會深刻改變 ApoB、LDL-C 和預先存在的斑塊負荷、心血管風險之間的關係。所以未來的學術方向應該針對 LMHR 表型特有的潛在保護性代謝因素，探索儘管 LDL-C 升高，但缺乏斑塊進展的潛在生物學機制。

7. 低 TG/ 高 HDL-C 代謝健康個體以及大顆粒 LDL-C 是否有保護作用？

心臟代謝健康是個日益受關注的課題，其中血脂異常在代謝症候群與 CVD 的發病機轉中扮演關鍵的角色。以往參與降血脂治療臨床試驗的患者被認為是“代謝不健康”（存在代謝症候群或胰島素抵抗相關合併症）²⁷。這些患者在使用 statin 類藥物降低 LDL-C，仍然存在殘餘風險。LMHR 圈裡的人一直想要證明生酮飲食對健康有益，而宣稱 LMHR 是「代謝健康個體」。他們相信只要透過減少 TG 和增加 HDL-C 或降低體重、血糖，增加胰島素敏感性來改善

心臟代謝健康，生酮導致的高 LDL-C 就不是問題。然而 TG/HDL-C 比值只能預測胰島素抵抗或疾病相關性（只有流行病學研究的證據）²⁸，迄今為止，尚無前瞻性對照試驗能夠證明提高 HDL-C 或降低 TG 會降低心肌梗塞、中風或心血管死亡率等硬終點。TG 升高只是反映「殘餘脂蛋白 remnant lipoproteins」（更具致動脈粥狀硬化風險）水平升高的生物標記，同樣都含 apoB，所以要進一步降低 MACE 風險，就必須再加強降低 apoB 的療法²⁹。這就是為什麼 CVD 治療的主要標的不是降低 TG/HDL-C，而是降低 LDL-C 或 apoB。高 TG/ 低 HDL-C 只是評估風險時的增強 enhancing 因素，不能喧賓奪主。

Bergeron 等人進行一項交叉研究³⁰，證明高飽和脂肪飲食所導致的膽固醇增加，主要是大顆粒 LDL 濃度增加，小和中 LDL 顆粒不受影響，而小和中 LDL 顆粒被認為更容易致動脈粥狀硬化³¹。生酮領域者認為 LMHR 表型升高的 LDL-C 大多來自 lbLDL（large buoyant 大而鬆散的 LDL）的增加，而 sdLDL（small dense 小而緻密的 LDL）數量是減少的。進而推測，粒徑較大的 LDL-C 升高不太可能增加心血管併發症，甚至可能具有保護作用。雖然這項假設正在被討論，但尚無實證，也未被醫學界廣泛接受³²。大顆粒 LDL 大量增加時，仍然具有致動脈粥樣硬化的作用，因為這表明有更多的顆粒可以穿透動脈內皮，同時攜帶更多量膽固醇，導致更多斑塊的形成。而較小的 LDL 顆粒（膽固醇含量較低）是由較大的 LDL 顆粒（膽固醇含量較高）產生的，這使得這兩類 LDL 顆粒的濃度呈現反比關係，因此，「LDL-C/ApoB」可作為平均 LDL 顆粒膽固醇含量和大小的替代指標³³。血液中含 ApoB 的脂蛋白濃度越高，進入動脈壁的脂蛋白就越多，最終保留的小顆粒和大顆粒就越多。事實上，在前述交叉研究中³⁰，高飽和脂肪飲食導致大顆粒 LDL-C 升高，也觀察到 ApoB 的增加，不管是大的或小的 LDL 顆粒都攜帶一個 ApoB，ApoB 才是增加心血管風險的關鍵機制²⁸。

總結

LDL-C 長期以來被認為是動脈粥狀硬化的主要致病因素，而動脈粥狀硬化是大多數 CVD 的潛在病理基礎。許多人之所以奉行生酮飲食，目的不僅在減重，也希望能改善整體健康，避免糖尿病、心臟病、中風和癌症等非傳染性疾病。雖然它在某些方面具有一定的潛力，但需謹慎評估個人的適用性以及長期影響。尤其隨著生酮飲食的流行，臨床上陸續發現超高 LDL-C 的 LMHR 表型者，他們與一般人群有非常不同的飲食和生活習慣，而且體重偏瘦、喜愛運動、沒有高血壓、糖尿病、抽菸，是發生在一群心臟代謝健康的特例。必須與目的在減重或改善糖尿病（大多是代謝不健康的人）而採取生酮飲食者做區別，所以 LMHR 隊列和 KETO-CTA 研究的結論也就不適用於這些人。

採取生酮飲食的個體其 LDL-C 水準的變化差異很大，通常肥胖者變化不大，在體重正常的健康人，LDL-C 可能會大幅增加，然而仍無法預測 LDL-C 水準對生酮飲食的反應，多基因分析被認為可以預測個體的反應。LDL-C 升高的生酮飲食者，應該做 CCTA 影像檢查，它能提供更直接的個人血管健康信息。如果已經有斑塊者，未來會繼續累積更多的斑塊；如果辨識出軟斑塊，應建議 statin 類藥物治療，同時應諮詢醫師專家是否應繼續生酮。不只是飲食、遺傳因素，生活方式，如運動、壓力和睡眠都能影響心臟代謝健康以及動脈硬化斑塊的生成和進展³⁴。

總之，由飲食生活型態來改變血脂譜，進而影響到動脈粥狀硬化斑塊的形成與進展以及 CVD 的發病，是個引人入勝的議題，需要持續探究。

Reference

- Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018;20(2):12.
- H Zhu, D Bi, Y Zhang, et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):11.
- Dynka D, Rodzen L, Rodzen M, et al. Ketogenic diets for body weight loss: a comparison with other diets. *Nutrients* 2025;17(6):965.
- Chen J, Yao J. Exploring the potential of the ketogenic diet in managing metabolic syndrome: mechanisms, strategies, and future research directions. *Front Nutr* 2025;12:1658691.
- Yuan X., Wang J., Yang S, et al. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Diabetes* 2020;10(1):38.
- Carson JAS, Lichtenstein AH, Anderson CAM, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: a science advisory from the AHA. *Circulation* 2020;141(3):e39-53.
- Maki KC, Dicklin MR, Kirkpatrick CF. Saturated fats and cardiovascular health: current evidence and controversies. *J Clin Lipidol* 2021;15(6):765-72.
- Soto-Mota A, Flores-Jurado Y, Norwitz NG, et al. Increased low-density lipoprotein cholesterol on a low-carbohydrate diet in adults with normal but not high body weight: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2024;119(3):740-7.
- Feldman D. Cholesterol Code. Are You a Lean Mass Hyper-Responder? (2017). Available at: <https://cholesterolcode.com/are-you-a-lean-mass-hyper-responder/>
- Norwitz NG, Feldman D, Soto-Mota A, Kalayjian T, Ludwig DS. Elevated LDL-Cholesterol With a Carbohydrate-Restricted Diet: Evidence for a 'Lean Mass Hyper-Responder' Phenotype. *Curr Dev Nutr* 2021;6(1):nzab144.
- Norwitz NG, Soto-Mota A, Kaplan B, et al. The lipid energy model: reimagining lipoprotein function in the context of carbohydrate-restricted diets. *Metabolites* 2022;12(5):460.
- Javier DAR, Manubolu VS, Norwitz NG et al. The impact of carbohydrate restriction-induced elevations in low-density lipoprotein cholesterol on progression of coronary atherosclerosis: the ketogenic diet trial study design. *Coron Artery Dis* 2024;35(7):577-83.
- Budoff M, Manubolu VS, Kinninger A, et al. Carbohydrate Restriction-Induced Elevations in LDL-Cholesterol and Atherosclerosis: The KETO Trial. *JACC Adv* 2024;3(8):101109.
- Soto-Mota A, Norwitz NG, Manubolu VS et al. Plaque Begets Plaque, ApoB Does Not: Longitudinal Data From the KETO-CTA Trial. *JACC Adv* 2025;4(7):101686.
- Kirwan R, Elliott PS, Flanagan A, McGowan G, Nagra M, Mughal I, Nadolsky S. Rapid Plaque Progression Amongst Lean Mass Hyper-Responders Following a Ketogenic Diet with Elevated ApoB and LDL-Cholesterol. *OSF*. 2025. Available at: https://osf.io/preprints/osf/78bph_v1
- Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1):49-57.
- Iatan I, Huang K, Vikulova D, Ranjan S, Brunham LR. Association of a Low-Carbohydrate High-Fat Diet With Plasma Lipid Levels and Cardiovascular Risk. *JACC Adv* 2024;3(6):100924.
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(6):662-80.
- Borg S, Sørensen Bork C, Skjelbo Nielsen MR, et al. Sub-

- clinical atherosclerosis determined by coronary artery calcium deposition in patients with clinical familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Plus* 2022;50:65-71.
20. Dzaye O, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, et al. Incidence of New Coronary Calcification: Time to Conversion From CAC = 0. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(13):1610-3.
 21. Mendieta G., Pocock S., Mass V, et al. Determinants of progression and regression of subclinical atherosclerosis over 6 years. *J Am Coll Cardiol* 2023;82(22):2069-83.
 22. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e563-95.
 23. Mortensen MB, Dzaye O, Bøtker HE, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Predominantly Associated With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Patients With Evidence of Coronary Atherosclerosis: The Western Denmark Heart Registry. *Circulation* 2023;147(14):1053-63.
 24. Sandesara PB, Mehta A, O'Neal WT, et al. Clinical significance of zero coronary artery calcium in individuals with LDL cholesterol ≥ 190 mg/dL: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2020;292:224-9.
 25. Smit JM, van Rosendaal AR, El Mahdiui M, et al. Impact of Clinical Characteristics and Statins on Coronary Plaque Progression by Serial Computed Tomography Angiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13(3):e009750.
 26. Lee SE, Sung JM, Andreini D, et al. Differential association between the progression of coronary artery calcium score and coronary plaque volume progression according to statins: the Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging (PARADIGM) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20(11):1307-14.
 27. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* 2008;47(5):307-18.
 28. Kosmas CE, Rodriguez Polanco S, Bousvarou MD, et al. The Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio as a Risk Marker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(5):929.
 29. Toth PP, Banach M. It is time to address the contribution of cholesterol in all apoB-containing lipoproteins to atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J Open* 2024;4(4):oeae057.
 30. Bergeron N, Chiu S, Williams PT, M King S, Krauss RM. Effects of red meat, white meat, and nonmeat protein sources on atherogenic lipoprotein measures in the context of low compared with high saturated fat intake: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019;110(1):24-33.
 31. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: A potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res* 1998;39(6):1263-73.
 32. Otvos JD, Mora S, Shalurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC Jr. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol* 2011;5(2):105-13.
 33. Pencina KM, Pencina MJ, Lawler PR, et al. Interplay of atherogenic particle number and particle size and the risk of coronary heart disease. *Clin Chem* 2023;69(1):48-55.
 34. Berry SE, Valdes AM, Drew DA, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med* 2020;26(6):964-73

Impact of Ketogenic Diet on Lipid Profiles and Cardiovascular Risk: A Cardiologist Perspective

Chao-Chin Chen, Chern-En Chiang

¹Division of Cardiology, Lotung Poh-Ai Hospital

²Division of Cardiology, Taipei Veterans General Hospital

The increasing prevalence of obesity and metabolic syndrome has led to a corresponding rise in cardiovascular diseases. Various diets have been suggested to achieve weight loss, with carbohydrate restriction being an effective intervention for reducing all metabolic syndrome features. The ketogenic diet is characterized by very-low carbohydrate, high fat, and moderate protein. While weight loss and improvement in some metabolic parameters were demonstrated, unpredictable and unprecedented elevated low-density lipoprotein cholesterol were observed in some individuals when adopting a ketogenic diet. Moreover, a subset of individuals who exhibited a pronounced hyperlipidemic response—Lean Mass Hyper-Responders(LMHR)—have been identified. The aim of this review is to provide a comprehensive up-to-date overview on the relationship between ketogenic diet in the individuals of LMHR and their cardiovascular risk with progression of atherosclerosis.