

中文題目：糖尿病人的血脂異常

英文題目：Diabetic dyslipidemia

講 座：郭清輝

服務單位：臺北榮總新陳代謝科 陽明大學

前言

流行病學資料顯示，在不同種族、不同文化背景的地區，第二型糖尿病人發生心臟冠狀動脈疾病(冠心病)的機率均為非糖尿病人的 2-4 倍。此外，糖尿病人發生心肌梗塞時，死亡率亦較高。因此冠心病的防治對糖尿病人而言特別重要。目前已知糖尿病人發生冠心病的風險因素包括：非糖尿病人也會有的如血脂異常、高血壓、凝血功能異常、吸菸等；而糖尿病人獨有的血糖過高，對多種細胞功能有不良影響，尤其是不可逆糖化終產物(advanced glycation end-products, AGE)包括糖化蛋白質以及糖化核酸等之堆積，更與糖尿病人多種慢性併發症有關。

糖尿病人的血脂異常

糖尿病人最常見血脂異常是(表一)：(1)三酸甘油酯(triglyceride, TG)濃度過高，(2)高密度脂蛋白(HDL)濃度過低，(3)低密度脂蛋白(LDL)濃度雖然不一定高，但其顆粒體積變小、密度變高。TG 濃度過高，已證實是一個心臟冠狀動脈疾病的風險因素，至於 TG 是否直接作用，則尚有爭論，這是由於 TG 濃度過高常伴隨 HDL 濃度過低，所以也有學者認為是 HDL 濃度過低所致。造成 TG 濃度過高的原因是：脂肪組織脂解作用增加，釋出大量游離脂肪酸，使肝臟合成並放出大量極低密度脂蛋白(VLDL)；此外當胰島素極度缺乏時，貯存在血管壁內皮層之脂蛋白脂解酵素(lipoprotein lipase)活性變得很差，於是在血中 VLDL 的清除變慢。HDL 濃度變低的機轉則包括：肝脂解酵素(hepatic lipase)活性增加，apoA-I 之代謝變快，使 HDL 之代謝速率增加，此外從其他含 TG 之脂蛋白代謝過程中獲得之顆粒表面成分變少，使 HDL 之生成速率減慢。而體積變小且密度高的 LDL 顆粒，是由於肝脂解酵素(hepatic lipase)把 LDL 水解後產生。

此外糖尿病人由於血糖高，糖化作用(glycation)旺盛，會使脂蛋白表面蛋白(apoprotein)糖化，產生糖化低密度脂蛋白(glycated LDL)和糖化高密度脂蛋白(glycated HDL)。糖化HDL之代謝速率變快。相反的糖化 LDL 的代謝速率則減慢約 5-25%，而且比普通的LDL更容易被氧化，加上糖化 LDL與LDL receptor結合之親和力較差，於是與 macrophage 之 scavenger receptor 結合，更容易形成 foam cell。

表一、糖尿病人的血脂異常

	血糖控制	TC	LDL-c	TG	HDL-c
第一型	良好	N	N	N	↑, N
	不好	↑	N, ↑	↑	↓
第二型	良好	N	N(small dense)	↑	↓
	不好	↑	↑(small dense)	↑↑	↓
第一、二型均有	脂蛋白糖化				

N：濃度正常；↑：濃度增加；↓濃度減少

糖尿病人血脂異常的評估

1. 血脂異常之評估：成年糖尿病人應每年檢查一次膽固醇總量(total cholesterol, TC)、TG、以及 HDL-c; LDL-c 則可依公式推算： $LDL-c=TC-HDL-c-TG/5$ (TG 必須 $<400\text{mg/dl}$)。如果血脂屬低風險(表二)，則兩年再追蹤。有異常則需治療及追蹤。

表二、糖尿病人血脂異常之風險分級

風險等級	LDL-c*	HDL-c*+	TG*
高	≥ 130	<35	≥ 400
邊緣	100-129	35-45	200-399
低	<100	>45	<200

* mg/dl

+ 女士則加 10

2. 其他風險因素之評估：包括高血壓、吸菸、冠心病史、肥胖等。最近 NCEP-ATPIII 建議把糖尿病視為有冠心病史，
3. 其他次發性血脂異常：跟非糖尿病人一樣，最常見的次發性血脂異常就是不當飲食(包括喝酒)引起，此外糖尿病人也有可能發生甲狀腺、肝臟或腎臟的疾病，也可能會使用利尿劑、 β -交感神經阻斷劑、女性賀爾蒙等藥物，這些都會造成次發性血脂異常，必須據以治療。
4. 有些原發性血脂異常例如 familial combined hyperlipidemia 以及 familial hypertriglyceridemia 亦會發生在糖尿病人身上。

糖尿病人血脂異常的治療：

1. 改變生活方式(therapeutic lifestyle change, TLC)：首先要改變生活方式(行為治療)，並且每 6 週再評估一次；由於營養治療最多可使 LDL-c 下降 15-25 mg/dl，所以如果病人 LDL-c 已超過治療目標 25 mg/dl 以上，則可同時使用藥物。

TLC 包括四個要點：

- 1) 營養方面：主要原則為減少飽和脂肪(應佔總熱量之 $<7\%$)及膽固醇($<200\text{mg/day}$)之攝取，代之以單元不飽和脂肪(對所謂的 metabolic syndrome 有好的影響)或碳水化合物；其他原則見表三。

表三、血脂過高糖尿病人之營養治療簡則

總熱量	依身高體重運動量而定
飽和脂肪	不超過總熱量之 7%
膽固醇	$<200\text{mg/day}$
單元不飽和脂肪	取代部分飽和脂肪以維持足夠之總熱量
單糖類	不需禁止，但要限量
蛋白質	不超過總熱量之 15%
酒	視個別情況而定

- 2) 增加水溶性纖維之攝取
- 3) 減輕體重
- 4) 增加身體活動

減輕體重及增加身體活動可使 TG 下降 HDL-c 上升，甚至 LDL-c 也可能下降。飲食計畫中主要是要減少只要增加日常生活的身體活動量，例如少坐一段車而多走一段路回家，改走樓梯而少搭乘電梯等；若能養成長期規律的運動，好處更多。應鼓勵糖尿病人與專家商量，訂定適合自己的運動計畫；35 歲以上或患糖尿病 20 年以上的，應該先作體格檢查，例如運動心電圖，視網膜檢查，自主神經檢查等。此外必需注意預防下列事項：

- a) 低血糖
- b) 血糖太高大於 250mg/dl 時不宜運動
- c) 高衝擊力的運動，例如足球、籃球等，可能引發眼球內玻璃體出血，心律不整，以及關節肌肉的傷害
- d) 運動結束後檢查雙足有無受傷

2. 藥物(表四)

- 1) LDL-c 濃度過高者：適用 statins
- 2) TG 濃度過高者：適用 fibrates。
- 3) 如果 TG 和 LDL-c 濃度都過高，則依何者較高而選用，有時可 statin 加 fibric acid derivative，但這樣要小心 CK, ALT 的追蹤，尤其腎功能不良者。

表四、糖尿病人血脂異常之治療選擇順序參考表

	1 st choice	2 nd choice	3 rd choice
LDL lowering	statin	resin+fenofibrate	
HDL raising	增加身體活動量，戒菸，減肥	niacin	
TG lowering	控制血糖	Gemfibrozil or fenofibrate	statin
混合型	控制血糖 +statin	控制血糖 +statin +fibrate	控制血糖 +resin+fibrate, 或 控制血糖+statin+ niacin

(本表根據 American Diabetes Association)

- 4) 降血糖藥：良好的血糖控制可使 TG 濃度下降達 50%，LDL 濃度下降 10-15%，但對 HDL-c 濃度影響不大；至於 HDL 與 LDL 的組成則會變得較不易引起動脈硬化。此外 Thiazolidinediones 類藥物會增加 HDL 與 LDL，但這種變化的長期效果如何尚未清楚。
3. 治療目標(goal)：由於臨床試驗發現降低糖尿病人之 LDL-c 濃度對冠心病人有好處，所以雖然大多數糖尿病人之 LDL-c 濃度不高，治療方面仍以降低 LDL-c 的濃度為目標。其次則為降低 TG 濃度。最近 NCEP-ATPIII 認為糖尿病之風險視同已有冠心病，所以大多數糖尿病人的 LDL-c 濃度應治療到 <100mg/dl，未達目標者(>100mg/dl)應考慮加強行為治療，血糖之控制，以及同時使用多種藥物。此外，血壓之控制也很重要(表五)。

表五、糖尿病人血脂過高之治療簡則

初次 LDL-c 濃度(mg/dl)	治療方法		
<100	追蹤復查		
100-129	TLC	未達治療目標	加強 TLC
			加強 TLC+藥物
			其他：血糖、血壓
>130	TLC+藥物		

TLC：therapeutic life-style change

結 論

糖尿病人之血脂異常必須積極治療，對冠心病有好的影響。治療目標為把 LDL 降至 <100 mg/dl。如果 LDL-c 介於 100 與 129 mg/dl 之間，治療之第一步從日常生活著手，包括均衡營養、增加活動量、減肥等。達不到治療目標則需加強營養控制，甚至加上藥物治療。藥物方面有 statins, fibrates, resin 等。若 HDL-c < 40 mg/dl 者應增加活動量、減肥、甚至使用 fibrate。如果 LDL-c 超過 130 mg/dl，可即加上藥物治療，同時進行營養等治療。TG 過高者治療先要控制血糖，繼之從 fibrates 或 statins。