



簡介糖胖症

黃文蔚¹、吳至行²

前言

研究顯示，超過80%的第二型糖尿病患者合併有體重過重或肥胖的情形。若與身體質量指數(BMI)小於 20 kg/m^2 者相比較，BMI介於23-25的女性未來罹患第二型糖尿病的比例是前者的四倍；若是BMI>35者則增加93倍。可見肥胖和糖尿病有密不可分的關係，臨床上對於這種現象稱之為糖胖症(diabesity或是diobesity)，這個字是由diabetes(糖尿病)和obesity(肥胖)所組成，根據現有的文獻記載，最早出現在1980年由美國國家衛生研究院提出的一份報告並刊登於同年的JAMA，指的是因肥胖而導致糖尿病的一群人。隨後直至2001年由美國的非營利組織Shape Up America!於研討會中再度提出肥胖與第二型糖尿病之間有密不可分的關係，並致力於探討其致病因子、預防及治療才逐漸受到各界的重視。尤有甚者，世界糖尿病聯盟(IDF)更訂下2004年的「世界糖尿病日」主題為肥胖與糖尿病，更顯示此問題在臨床上

的重要性。因此，摘取近年來的研究整理為文以示重視。

流行病學及危險因子

糖胖症的盛行率有多高呢？目前國內外仍缺乏明確糖胖症盛行率的報告與相關的資料。根據1993至1996年第三次國人營養調查的結果，國人肥胖的盛行率約為11.9%(以 $\text{BMI} \geq 27\text{ kg/m}^2$ 為切點)；若以亞太的標準($\text{BMI} \geq 25\text{ kg/m}^2$ 為切點)，則肥胖盛行率為19.6%。另外根據成大家醫部於1998年至2000年對1211位台南市年滿20歲以上的成人所做的調查，則發現肥胖盛行率高達31.9%(以亞太標準 $\text{BMI} \geq 25\text{ kg/m}^2$ 為切點)。美國NHANES於1999年到2002年對全美7494位20歲以上的成人所做的調查發現，肥胖盛行率約為30.4%(定義為 $\text{BMI} \geq 30\text{ kg/m}^2$)。而肥胖的族群中，糖尿病的盛行率約為15%到25%，遠高於一般民眾。以此推估，糖胖症在一般人口中的整體盛行率約略在5%到7%左右。糖胖症的高危險群是哪些人？體重過重與肥胖者是最基本的危險群。然而肥胖如同糖尿病一樣，是由多重基因及環境的因素所組成，並非所有的肥胖都和糖尿病有關連。一般認

¹ 國立成功大學附設醫院家庭醫學部住院醫師

² 國立成功大學附設醫院家庭醫學部主治醫師

關鍵字: Diabesity, Obesity, Diabetes, Metabolic syndrome, Insulin resistance



為，少動的生活形態、高血脂、高血壓、過多飽和脂肪酸的攝取、人種、飲酒、抽菸、壓力、遺傳等，都與糖胖症有所關連。進一步的基因學研究顯示，第一對染色體的q31到q42和第十一對染色體的q14到q24，在第二型糖尿病病人身上，與其肥胖有密切的關係。

糖胖症對身體的危害及致病機轉

肥胖對身體造成的危害，除了之前提到的糖尿病之外，還包括高血壓、高血脂及冠狀動脈疾病，一般臨床上稱為代謝症候群(metabolic syndrome)。在美國，平均每五人就有一個有代謝症候群。根據NCEP ATPIII的定義為符合下列項目至少三項以上：(1)中心性(腹部)肥胖，男性腰圍大於102公分，女性腰圍大於88公分。依國民健康局建議，本國標準為男性 ≥ 90 公分；女性 ≥ 80 公分或BMI ≥ 27 (2)三酸甘油酯 $\geq 150\text{mg/dL}$ (3)高密度膽固醇在男性小於 40mg/dL ，女性小於 50mg/dL (4)收縮壓 $\geq 130\text{mmHg}$ 或舒張壓 $\geq 85\text{mmHg}$ (5)空腹血糖 $\geq 110\text{mg/dL}$ 。根據這個定義，幾乎所有糖胖症患者都有代謝症候群，因此糖胖症患者可能有相當高的心血管疾病的發生率及死亡率。

胰島素阻抗(insulin resistance)是造成代謝症候群的主因，具有「胰島素阻抗現象」的人，體內胰島素會過度分泌來補償胰島素敏感度的下降，使得身體葡

萄糖曲線看來正常。但是此時胰臟 β 細胞的負荷也較正常人重，此類病患的胰臟將可能由於日積月累的過度負荷，使胰臟逐漸衰竭，而終究導致糖尿病的產生。而肥胖則是造成胰島素阻抗最主要的原因。最近研究顯示脂肪組織內能源儲存量多寡，可影響肌肉組織及肝臟對胰島素的敏感度。當身體三酸甘油脂儲存過多時，膨脹的脂肪細胞會自動釋放某種抑制性回饋訊息通知身體降低能源吸收。事實上，目前研究已發現脂肪細胞對於人體能源儲存量的監控，的確扮演重要角色。脂肪細胞存在至少兩種獨立機制來控制身體該吸收多少能源，包括脂肪細胞利用釋放瘦素(leptin)對中樞神經抑制食慾的回饋抑制機制；以及最近在肥胖動物上發現體積增加的脂肪細胞釋放一種被命名為抗素(resistin)的蛋白，抗素被釋放到血液可直接導致身體對胰島素敏感度下降。隨著胰島素阻抗的產生，伴隨而來的是高胰島素血症及葡萄糖耐受性不良，最終導致糖尿病的現象。

糖胖症的治療對策與注意事項

對於糖胖症病人而言，體重過重是造成高血糖的主要原因，因此積極的減重也相對的重要。然而對於糖胖症所可能合併之高血壓、高血脂等代謝症候群疾病也應於治療同時一併考慮。

由改善肥胖的角度著手



1.生活型態

在體重的控制方面，首重生活型態的改變，包括飲食、體能活動及體重控制，不論是對預防第二型糖尿病的發生，或是控制已發生的第二型糖尿病，都相當的重要，其中體重的改變是預測將來是否罹病的最重要因子。根據美國糖尿病防治計畫(Diabetes Prevention Program)研究顯示，對3234位非糖尿病但有空腹血糖異常(Impaired fasting glucose)或葡萄糖耐受性不良(Impaired glucose tolerance)的人，隨機分成對照組、使用metformin 850mg一天兩次、以及生活形態的改變(至少需減輕7%的體重及每週運動至少150分鐘)三組。經過長達三年的追蹤，生活型態的改變可以減少58%發展成第二型糖尿病的機會，更令人驚訝的是，只要減少3到4公斤就可以達到這樣的效果。雖然只要些許的體重減少，就可以改善糖胖症患者的代謝異常，然而要達到長期穩定的血糖控制，卻需要更大幅度的減重。

理論上每天只要減少500大卡熱量的攝取，每週即可減輕約0.5公斤的體重。很可惜的是，長時間的熱量限制，成功率是很低的，尤其是對肥胖的糖尿病病人而言。實際上肥胖且合併第二型糖尿病的病人，要比單純肥胖的病人更不容易減輕體重。因此運動且合併熱量限制，被認為是能夠減去較多的脂肪，而維持較多的瘦肉組織(Lean Body Mass)的方法。規律的體能活動，可以改

善胰島素的敏感度，並促進血糖的控制。一般來說，運動的計畫必須包括中等強度的活動約達最大心跳的60-70%(最大心跳速率 $HR_{max}=220-\text{年齡}$)，且持續30分鐘以上。只要糖胖症的病人沒有合併高血壓或增殖性視網膜病變，高強度的活動也是可以考慮的。運動的頻次，希望至少每週有三次以上，如果能夠五次以上更為理想。

2.極低熱量飲食(Very low calorie diet, VLCD)

極低熱量飲食，每天提供400到800大卡的熱量，主要含有高蛋白及碳水化合物，加上維生素，礦物質及微量元素。極低熱量飲食可在短時間內改善血糖，主要是增加胰島素在肝臟及週邊組織的作用、促進胰島素的分泌並改善糖化血色素。極低熱量飲食雖然可在短時間內迅速減輕體重以及改善高血糖；但身體的平衡會設法來對抗如此嚴重的能量缺損。因此復胖，以及伴隨而來的血糖上升，就長期追蹤而言，是有較高的比例。除此之外，當極低熱量飲食持續太長的時間，有可能會對身體帶來嚴重的傷害。因此極低熱量飲食在糖胖症的治療，暫時不建議成為常規的治療模式。

3.減重手術(Bariatric surgery)

減重手術可以大幅減輕體重並可使大部分糖胖症患者的血糖趨近於正常。舉凡胃整型手術(gastropasty)、胃繞道手術(gastric bypass)以及膽道胰臟分流手術都有顯著的效果。目前雖然沒有證據



顯示減重手術可以延長糖胖症患者的平均壽命，然而根據一項回顧性的研究顯示，經過六到九年的追蹤，只用內科療法的糖胖症患者，其死亡率約4.5%；在此同時，接受減重手術的糖胖症患者，其死亡率約1%。死亡率的減少最主要來自於心血管疾病的降低。因此，對於嚐試過其他的方式無法達成目標，且需要藉由降低體重來改善預後的糖胖症患者而言，減重手術是值得考慮的方法之一。

4.減重藥物的長期使用

傳統影響食物攝取的藥物如fenfluramine及dexfenfluramine，在糖胖症患者，可以改善空腹血糖及糖化血色素。很不幸的是，因為會導致致命性的肺高壓及瓣膜疾病，已經退出市場。Benflorex，結構上類似fenfluramine，目前主要被用來當降血脂藥物。可以經由促進胰島素的敏感度來達到降低血糖的效果。研究顯示，它可以改善糖胖症患者的代謝情況，不論是在單純飲食控制，合併使用sulphonylurea、metformin或胰島素的患者身上。

Sibutramine是noradrenaline及serotonin的回收抑制劑，主要是增進飽足感而非抑制食慾，一般建議劑量為每日10到15mg。對於糖胖症的患者，Sibutramine造成的體重減輕可以改善代謝的狀態，而且空腹血糖降低的程度和體重減輕的程度是呈相關性。

最近的一項研究顯示，和Orlistat

及Metformin相比，Sibutramine不僅能夠降低心血管疾病的風險同時是最能有效減輕體重及減低第二型糖尿病的機會。必須特別注意的是，Sibutramine並非對所有的族群都有效；所謂的有效是指在前三個月就能降低5%的體重。除此之外，由於Sibutramine的作用機制，它會輕微的增加血壓及心跳，對特定族群應謹慎使用。

Orlistat是Lipstatin的半合成衍生物，能夠選擇性的抑制腸道及胰臟的脂肪吸收。建議使用的劑量為一天三次，每次120mg。Orlistat造成的體重減少能有效的改善胰島素的敏感度及 β 細胞的功能，因此能有效降低肥胖且合併葡萄糖耐受性不良的病人日後發展成第二型糖尿病的機會。最近的XENDOS(Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects)研究顯示，Orlistat可在肥胖的族群(BMI>30)造成2.8公斤體重的減輕，而這已足夠減少37%第二型糖尿病的發生率，尤其是在葡萄糖耐受性不良的一群人。XENDOS顯示，減重藥物和單純的改善生活形態相比，能更有效減低肥胖族群發展為糖尿病的機會。因此，Orlistat對治療糖胖症而言，是一個符合經濟效益的治療方式。

Fluoxetine是臨床上廣為使用的抗憂鬱劑，其作用機轉主要為抑制中樞神經元對血清素(serotonin)之再吸收，因此有抑制食慾的效果。少數研究顯示，經過8到16週的追蹤，使用Fluoxetine的一組



約可減輕3.4公斤；在第24到30週約可減輕5.1公斤；一年後約可減輕5.8公斤。除了體重之外，Fluoxetine對於糖化血色素的改善，也是有不錯的效果。如同上述的研究，使用Fluoxetine的一組其糖化血色素在8到16週及24到30週時約可減少1%；而在一年後約可減少1.8%。一般使用Fluoxetine常見的副作用包括手抖、失眠及盜汗。由於臨床研究報告仍顯不足，目前國內外均未通過以Fluoxetine為合法減肥藥物。

由血糖控制方面著手

目前共有五大類口服藥物被使用在第二型糖尿病的治療。使用這類藥物時，要特別注意的是，在改善血糖的同時，應該避免造成體重的增加。

1. Sulphonylureas

Sulphonylureas有可能導致體重的增加，因此必須伴隨著適當的飲食控制。理論上，sulphonylureas不建議當作糖胖症病人治療的首選藥物。但是較新一代的sulphonylureas藥物如Glimepiride對於體重的影響趨於中性，則尚可考慮使用。

2. Meglitinide analogues

這類新型藥物在刺激胰島素分泌方面具有rapid on & off的特性，和傳統的sulphonylureas比較，其刺激胰島素分泌的持續作用時間較短。研究也證實對體重的影響而言，比sulphonylureas類來的理想。此類藥物有Repaglinide及Nateglinide。

3. Metformin

Metformin可降低血糖的濃度，而不會刺激胰島素的分泌。在單獨使用的情況下，它比較不會導致體重的增加，也比較不會造成低血糖。目前metformin被認為是治療糖胖者患者的首選藥物，不過它不適用在腎功能不全的患者，因為有可能會使乳酸中毒的機會增加。

最近的兩個研究也顯示，Metformin對於非糖尿病的肥胖者，以及接受胰島素治療的糖胖症患者，可以減低食物的攝取。因為有此種厭食的效果，Metformin可以被考慮當成糖胖症患者的降血糖藥物的首選。

4. α -Glucosidase Inhibitors

此類藥物主要是延緩腸道對碳水化合物吸收，因此可以改善飯後高血糖且不會促進體重的增加。UKPDS顯示，經過三年的追蹤，acarbose可以明顯改善第二型糖尿病患者的血糖控制。和安慰劑相比，第一年的平均體重在acarbose這一組是明顯較低的，但是在第二年和第三年則沒有明顯的區別。最近發表的STOP-NIDDM研究則發現，acarbose在肥胖的族群，能夠明顯的降低由葡萄糖耐受性不良，轉變成第二型糖尿病的機會。

5. Thiazolidinediones

這類藥物是胰島素的增敏劑(insulin sensitizer)，具有改善胰島素阻抗的效果。近來有幾個臨床實驗卻顯示，第二型糖尿病病人經過glitazones治療數個月



後，體重有微幅的增加。體重增加的機轉目前還不是十分明確，一般認為可能和皮下脂肪的堆積及體液滯留有關。有鑑於此，使用於糖胖症病患時應注意體重的影響性。

6. 胰島素

胰島素治療對糖胖症患者並非理想的首選藥物，一方面是因為身體有高的胰島素阻抗，另一方面是胰島素可能導致體重的上升。有研究指出用胰島素來治療肥胖的患者，會導致血壓的上升，可能的機轉是因為會導致體液滯留及體重上升。因此胰島素治療必須合併飲食習慣的調整，包括減少飲食及食鹽的攝取。雖然如此，胰島素治療對於無法以其他口服降血糖藥物達到理想控制的糖胖症患者，仍有其必要性。

最近的臨床研究證實，給予人工合成之Amylin類似物Pramlintide皮下注射，可以減緩胃排空的速度及降低飯後高血糖，因此可以改善血糖和體重的控制。由於有這樣的效果，pramlintide可以當成胰島素的輔助療法，來治療糖胖症患者。

治療其他相關危險因子的藥物方面

心血管疾病，尤其是動脈硬化，在第二型糖尿病病人造成相當多的後遺症及死亡，糖尿病本身又會增加心血管疾病的風險。事實上，大部分的糖胖症患者都合併有高血壓及高血脂。先前提過的改變生活方式，尤其是減重、運

動、飲食控制，可減少心血管疾病的危險因子。此外對糖胖症患者併用降血壓及降血脂藥物，已被證實可以降低心血管疾病的風險及改善預後。

Diuretics、B-blockers、ACEI、ARB及CCB對第二型糖尿病患者都有效。但由於CCB及B-blockers可能會導致體重增加及體液滯留，因此低劑量的利尿劑，可優先被考慮用在糖胖症患者的治療。ACEI可以增加胰島素的敏感度，又可降低肥胖且高血壓的病人變成第二型糖尿病的機會，也是一個不錯的選擇，尤其是年紀大於55歲的病患。至於治療高尿酸及高血脂的藥物，目前並沒有研究顯示在治療肥胖及非肥胖的病人有所選擇上的差別。

結論

控制體重是預防且治療第二型糖尿病及肥胖最有效的方法，它不僅可以改善血糖控制，並且可以降低其他心血管疾病的危險因子。生活形態的改變對所有的病人而言，是首要的工作。極低熱量飲食應當被選擇性的限制用在對傳統治療方式反應不佳的人身上。控制體重的藥物，如sibutramine和orlistat，則可被當作飲食控制之外的藥物配合療法；它們通常可以改善血糖控制，且改善高血壓及高血脂等危險因子。

當需要使用降血糖藥物時，改善胰島素敏感性的藥物(如Metformin)及延遲腸道內醣類吸收的藥物(如 α -glucosidase



inhibitors)，應當比刺激胰島素分泌的藥物如(sulphonylureas)優先考慮，因為它們比較不會導致體重的增加。

對於極度肥胖，且對傳統飲食及藥物治療無效的糖胖症患者，應考慮更積極減輕體重的治療方式，而不是一味的提高胰島素的劑量。Bariatric surgery，對於合併有病態肥胖的糖胖症患者，提供了另一個有效的治療方式。

儘管目前有許多種方法可以用來治療糖胖症的患者，但並沒有絕對的準則，主要還是需根據不同患者的差異性，尋求最適當的治療方式。改善生活方式，必要時搭配藥物一起使用，維持適當的體重，改善血糖控制，降低其他危險因子，才是治療的根本之道。

參考資料

1. Scheen AJ: Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drug* 2003; 63: 1165-84.
2. From the NIH: Successful diet and exercise therapy is conducted in Vermont for "diabesity". *JAMA* 1980; 243: 519-20.
3. Lin YC, Yen LL, Chen SY et al: Prevalence of overweight and obesity and its associated factors: finding from National Nutrition and Health Survey in Taiwan, 1993-1996. *Preventive Medicine* 2003; 37:233-241.
4. Chang CJ, Wu CH, Chang CS et al: Low body mass index but high percent body fat in Taiwanese subjects: implications of obesity cutoffs. *Int J Obes* 2003; 27:253-9.
5. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al: Prevalence of Overweight and Obesity Among US Children, Adolescents, and Adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-50.
6. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
7. van Tilburg JH, Sandkuijl LA, Strengman E, et al: Variance-component analysis of obesity in type 2 diabetes confirms loci on chromosomes 1q and 11q. *Obes Res* 2003; 11: 1290-4.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
9. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al: Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-7.
10. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
11. Hamdy O, Goodyear LJ, Horton ES: Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 883-907.
12. Heath MJ, Chong E, Weinstein SP et al: Sibutramine enhances weight loss and improves glycemic control and plasma lipid profile in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl. 1): A308.
13. Owens DR: Repaglinide: prandial glucose regulator. A new class of oral antidiabetic drug. *Diabet Med* 1998; 15 Suppl. 4: S28-36.
14. Dunn CJ, Faulds D: Nateglinide. *Drugs* 2000; 60: 607-15.
15. Rosenstock Julio, Hassman DR, Madder RD et al: Repaglinide Versus Nateglinide Monotherapy. *Diabetes Care* 2004; 27: 1065-270.
16. Lebovitz HE: Stepwise and combination drug therapy for the treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1542-4.
17. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.