

## 糖尿病合併高血脂的治療

羅福松 醫師

動脈硬化是糖尿病患最常見的併發症，它包括了冠心症、腦血管疾病、周邊血管疾病、腎臟疾病，和正常人相比較，糖尿病患的動脈硬化，不僅容易在年紀較輕時出現，而且程度也較嚴重，根據美國 Joslin 糖尿病中心的資料顯示，糖尿病患死於動脈硬化疾病的比例，到 1964 年已經高達 81%，其中冠心症占 52%、腦血管疾病占 12%、周邊血管疾病占 2%、腎臟疾病占 15%。

### 高血脂的診斷

糖尿病患應該在晚上空腹 9-12 小時，隔天早上接受全套血脂肪檢查，包括總膽固醇、三酸甘油脂、低密度脂蛋白膽固醇(以簡稱 LDL)與高密度脂蛋白膽固醇(以下簡稱 HDL)，糖尿病患最常見的血脂異常為三酸甘油脂上升，HDL 下降與 LDL 正常或稍微增加，但是 LDL 的顆粒變得較細小密緻。

1. **三酸甘油脂 (triglycerides, TG) 增加**：在第 1 型糖尿病患主要是因為體內胰島素缺乏引起脂肪組織的脂解酶 (lipase) 活性降低，造成極低密度脂蛋白 (VLDL) 的廓清率降低，結果導致極低密度脂蛋白與三酸甘油脂增加，通常積極治療三個月後會隨著血糖控制改善而下降。
2. **低密度脂蛋白 (LDL) 增加**：主要是因為低密度脂蛋白的製造增加與廓清率降低有關，通常在第 1 型病患，會隨血糖改善而降低。
3. **高密度脂蛋白 (HDL) 下降**：HDL 是幫忙人體清除膽固醇的清道夫，但是在糖尿病患由於脂解酶 (lipase) 活性降低，引起 HDL 的代謝速度加快，導致 HDL 下降，不過隨著血糖的改善，兩種類型的糖尿病患的 HDL 都會上升。

### 成人高血脂的治療目標

2001 年美國國家膽固醇教育課程的第三次成人治療小組(以下簡稱 ATPIII)發表的高血脂治療準則，糖尿病歸類為等同冠心症的高危險族群，必須將 LDL 降到 100mg/dL 以下。

ATPIII 的高血脂治療準則將冠心症危險因子分成年齡、冠心症家族史、抽煙、高血壓、與 HDL 共五個危險因子。說明如下：

- (1)年齡：45 歲以上的男性、55 歲以上的女性或已停經未補充女性荷爾蒙者。
- (2)早發性冠心症家族史：一等親中，男性 55 歲以前或女性 65 歲以前發生冠心症者。
- (3)抽煙：目前仍吸煙者。
- (4)高血壓：血 $\geq$ 140/90 mmHg 或有高血壓病史正在服藥者。
- (5)HDL $<$ 40 mg/dL。倘若 HDL $\geq$ 60 mg/dL，對冠心症有保護作用，可以抵銷一個危險因子。

### 高血脂的治療

1. **治療式生活形態改變**：包括飲食治療、運動、控制體重與良好的生活型態。在飲食方面，碳水化合物與蛋白質的熱量分別占每日總熱量的 55%與 15%，總脂肪的熱量必須小於每日總熱量的 30%，同時限制飽和脂肪的攝取(每日熱量的 7%以下)與多元不飽和脂肪的攝食(每日熱量的 10%-15%)；膽固醇每日攝取必須小於 200 毫克，通常一

個雞蛋含有 250 毫克的膽固醇，因此建議病患每週食用雞蛋，不要超過 3-4 個。可溶性纖維每日須攝取 10-15 公克以上，例如燕麥、黃豆、豌豆、大麥、柑橘類水果、亞麻種子、胡蘿蔔、青綠色蔬菜等。此外，植物性醇／固醇每日須攝取 2 公克，它通常存在於蔬菜、水果、麥片、豆莢、燕麥、核果、穀類、玉米、種子、植物性油等。

## 2. 藥物治療：

3. ATPIII 建議使用藥物治療時機如下：高危險族群成人糖尿病患的 LDL 超過 100 mg/dL 時，應該開始接受藥物治療。通常 LDL 每降低 1 mg/dL，發生心血管疾病的相對危險性可以降低 1%。藥物使用以 statin 類為第一優先。

- (a) **Statin 藥物**（如 atorvastatin、lovastatin、pravastatin、simvastatin、fluvastatin、rosuvastatin）：作用機轉主要是抑制肝細胞的 HMG-CoA 還原酶，降低膽固醇的合成，增加 LDL 受器活性，促進 VLDL 與 LDL 的排除，達到降低 LDL 與三酸甘油酯 (TG) 的目標，也可以提高 HDL。Statin 藥物可以降低 18%-55% 的 LDL 與 7%-30% 的三酸甘油酯，提升 5%-15% 的 HDL。使用 statin 的藥物的副作用有噁心、倦怠、失眠、肌肉病變、肝功能異常、皮疹、晶狀體混濁，所以給藥前及給藥後每隔 2-3 個月必須檢查肝功能。通常 statin 劑量越高，肌肉病變與肝毒性也越大。此外，由於葡萄柚、erythromycin、itraconazole、cyclosporine、gemfibrozil 與 fenofibrate 等藥會抑制肝臟的 cytochrome P3A4，而 lovastatin、simvastatin、atorvastatin 等 statin 藥物是經由肝臟的 cytochrome P-450 代謝，因此合併使用會提高血液中 statin 濃度，容易造成肌肉溶解，因此使用時要特別小心；至於 pravastatin 不是經由肝臟的 CYP 代謝，且為水溶性，因此併發症較少。如果增加 statin 劑量仍無法達到目標，可以考慮選擇合併藥物療法。
- (b) **膽固醇吸收抑制劑**（如 cholestyramine、colestipol、colesevelam）：作用在胃腸可以打斷腸肝循環 (enterohepatic recirculation)，進而讓 LDL 接受器功能更好而降 LDL、升三酸甘油酯 (TG)，副作用為腸脹氣、便秘、腹部絞痛等。
- (c) **Fibric acid 衍生物**（如 Gemfibrozil、fenofibrate）：作用在抑制 VLDL 的形成，主要降三酸甘油酯 (TG)、升高密度脂蛋白 (HDL)，微降 LDL，副作用為消化不良、便秘、肌炎、貧血等。
- (d) **菸鹼酸 nicotinic acid**（如 Niacin）：作用在讓肝臟 LDL 接受器功能更好而降三酸甘油酯 (TG) 及 LDL，副作用為升高血糖、臉潮紅、肝毒性等。
- (e) **膽固醇吸收抑制劑**（如 ezetimibe）：作用在抑制小腸膽固醇及植物脂醇 (plant sterols) 的吸收，副作用為肌肉病變、胃腸不適等；由於安全性較高，目前有 statin 與 ezetimibe 的合併治療將是主流。

## 美國糖尿病學會 2003 年建議將成人糖尿病的膽固醇控制目標：

定在 200mg/dL 以下(正常值為 200 mg/dL 以下)，LDL 控制目標定在 100 mg/dL 以下，HDL 控制目標定為男性在 40 mg/dL 以上(正常值為 35 mg/dL 以上)，至於三酸甘油酯控制目標定在 150 mg/dL 以下(正常值為 150 mg/dL 以下)。至於使用藥物治療時機如下：合併心血管疾病的糖尿病患若 LDL 大於 100 mg/dL；沒有合併心血管疾病的糖尿病患則為 LDL 大於 130 mg/dL；至於 LDL 在 100-130 mg/dL 之間，則視情況給予藥物治療。

## 兒童及青少年高危險性高脂血症的藥物治療的準則

1. 兒童大於 10 歲（通常女孩初經後）及 6 至 12 月油脂及膽固醇限制飲食後仍無效者，可考慮藥物治療。至於 10 歲以下高危險性血脂異常者，若有加上下列危險因子者，可考慮提早藥物治療：

男性

強烈早發性冠心病家族史

血中低 HDL、高三酸甘油脂（triglycerides）及細小密緻 LDL

高血壓

肥胖及代謝症候群

吸煙者或二手煙者

出現其他危險因子如脂蛋白升高、高胱胺酸血症（homocysteine）、高 C-反應蛋白

2. 若 LDL 維持超過 190 mg/dL 或 LDL 維持超過 160 mg/dL 且有早發性冠心病家族史
3. 治療目標：至少降至 130mg/dL 以下，理想目標是 110mg/dL 以下
4. 藥物使用以 statin 類為第一優先。