胰島素阻抗與代謝症候群

潘恆嘉[1,2] 黃國晉[1] 陳慶餘[1]

前言

近幾十年來，隨著飲食與生活型態的改變，第二型糖尿病與心血管疾病的發生率隨之增加，研究發現心血管疾病危險因子有聚集的狀態，因此有X症候群(Syndrome X)、胰島素阻抗症候群(insulin resistance syndrome)等名詞。1988年Reaven認為胰島素阻抗是這些危險因子主要的致病機轉，而世界衛生組織(WHO)提出代謝症候群(metabolic syndrome)，胰島素阻抗為診斷的必要條件。有研究顯示在調整過種族因素以及肥胖程度後，代謝症候群的盛行率隨胰島素阻抗的嚴重情形而有明顯的增加。這幾年來，世界各國雖然對於代謝症候群的診斷標準略有修改，無論診斷標準有無將胰島素阻抗列為必要條件，胰島素阻抗和代謝症候群、第二型糖尿病與心血管疾病的發生，都有很大的相關性。

胰島素阻抗的定義及原因

胰島素阻抗這一個名詞最早出現在1922年，用來描述糖尿病病患有時突然需要增加大量的胰島素來控制高血糖的狀態，目前胰島素阻抗是指臨床上，特定濃度的胰島素所引起的降血糖反應不如正常族群的狀態。造成胰島素阻抗的可能原因很多，包括肥胖及缺乏運動等飲食生活型態問題、基因變異、胎兒時期營養問題、藥物、拮抗性調節荷爾蒙(counter-regulatory hormones)影響等，而胰島素阻抗最主要的促成因素就是循環中有過多的游離脂肪酸。當脂肪組織增加時會釋放出豐富的游離脂肪酸，經由血液運送到肝臟與肌肉等組織。在肝臟，游離脂肪酸會造成葡萄糖、三酸甘油酯的製造增加，以及VLDL的分泌增加，進而減少HDL-C、增加small dense LDL-C；在肌肉組織，過多的游離脂肪酸會抑制胰島素調節細胞對葡萄糖的攝取與利用的作用，減少了胰島素的敏感性，也增加了三酸甘油酯的囤積；血液循環中葡萄糖與游離脂肪酸的增加會刺激胰臟分泌更多的胰島素而造成血中胰島素濃度升高(hyperinsulinemia)，胰島素阻抗的情形持續惡化，隨之而來的是β細胞無法分泌足夠的胰島素以及葡萄糖耐受異常；hyperinsulinemia也可能會增強了體內鈉離子的再吸收，間接增加了交感神經系統的活動與高血壓發生的可能

1 台大醫院家庭醫學部
2 台北縣金山鄉衛生所
關鍵字：insulin resistance, metabolic syndrome

性。血液中由脂肪細胞與單核球衍生來的巨噬細胞等所分泌的interleukin-6 (IL-6)及tumor necrosis factor alpha (TNF-α)會增加，形成pro-inflammatory的狀態，這些cytokines可能會加強肝臟葡萄糖的製造、肝臟VLDL製造的增加，增加肌肉組織胰島素阻抗，另外也會增加fibrinogen與plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)的製造，促成pro-thrombotic的狀態，胰島素阻抗也會降低adiponectin的製造與分泌。因此，胰島素阻抗可以說是代謝症候群病因機轉的主要核心異常。

盛行率

胰島素阻抗之盛行率會受診斷標準的不同而異。在芬蘭針對35-70歲族群的胰島素阻抗研究顯示，以HOMA-IR的方法來檢測，發現正常人中約有25%有胰島素阻抗，葡萄糖耐受異常者有59%有胰島素阻抗，糖尿病患中有88%有胰島素阻抗。大部分的研究都同意胰島素阻抗的盛行率在正常族群約為25%，在葡萄糖耐受異常族群約為60-75%，在第二型糖尿病患中約為85%。

診斷

診斷胰島素阻抗黃金標準是定量胰島素阻抗性實驗室技術(如euglycemic hyperinsulinemic clamp technique)，在同時監測血中葡萄糖與胰島素濃度下，先由注射胰島素直到血中胰島素值穩定，再持續注射葡萄糖以維持血中葡萄糖值不變，以時間內所需的葡萄糖總量來計算胰島素之阻抗程度，此方法複雜、花費不低，於臨床與流行病學研究上並不實用，而臨床上另有多種其他方法，但對其標準正常範圍目前仍有爭議。以盛行率的角度來看，有的則認為族群裡血中空腹胰島素濃度值偏高的四分之一為胰島素阻抗。至於較常被利用來評估胰島素阻抗的是HOMA-IR(Homeostasis model assessment for insulin resistance)方法，則是用空腹胰島素值(μU/mL)乘以空腹血糖值(mg/dL)，再除以405(mmol/L)，而不同族群的正常標準上限值略有不同，例如有學者以HOMA-IR>2.5為胰島素阻抗。其他還有一些公式也可以用來診斷胰島素阻抗，例如：QUICKI、log HOMA、HOMA-β cell function、McAuley Index等。對於兒童及青少年胰島素阻抗之診斷方法，有學者認為HOMA-IR之方法較實用，並建議以3.16為診斷胰島素阻抗的切點。

胰島素阻抗的預防醫學

胰島素阻抗是代謝症候群病因機轉的主要核心異常，也是第二型糖尿病發生的危險因子，因此基層醫師必須對胰島素阻抗的預防與治療要有一定的了解。

(一)初段預防

運動：

一些橫斷研究與回溯性流行病學研究已經證實缺乏運動和葡萄糖耐受異常

(IGT)有強烈地相關性，而缺乏運動本身就是胰島素阻抗以及第二型糖尿病的獨立危險因子。就性別來看，研究顯示健康男性不論年齡大小，運動都能增加胰島素作用的敏感度。對於可能發生第二型糖尿病的高危險族群，養成運動習慣可以改善葡萄糖耐受性以及胰島素的作用，明顯降低胰島素阻抗發生的風險。

飲食：

雖然高升糖指數(glycemic index)或低升糖指數飲食對胰島素作用的影響尚有爭議，但是食用纖維可以有效增加胰島素作用、預防胰島素阻抗性以及糖尿病的發生，因此建議一般日常飲食可以增加高纖維食物的攝取。另外，也要減少飽和脂肪酸與反式脂肪酸等易造成動脈硬化油脂的攝取，與多攝食如橄欖油等之單元不飽和脂肪酸。

戒菸：

相較於不吸菸者，研究顯示抽菸者比較會發生胰島素阻抗、高胰島素血症以及血脂異常的情形，戒菸可能降低胰島素阻抗。

藥物：

一些藥物的使用可能和胰島素阻抗相關，例如乙型交感神經阻斷劑以及thiazide類利尿劑等治療高血壓的藥物，可能會減低胰島素作用的敏感度，而血管張力素轉換酶抑制劑(ACE inhibitors)以及血管張力素受器阻斷劑(ARBs)則似乎可以降低第二型糖尿病的發生率，這方面目前有兩大前瞻性臨床試驗正在進行中。抗精神病藥物也會引起血糖異常，特別是使用非典型抗精神病劑，其機轉並不完全清楚，但與體重增加、H1、5-HT2A或5-HT2C受體的拮抗作用、增加血中瘦素（leptin）和產生胰島素阻抗性有關。一橫斷研究指出，相較於用risperidone來治療精神分裂症，使用clozapine及olanzapine可能會提高胰島素阻抗發生的風險。所以在臨床用藥時應注意到可能的影響，必要時視病人情況檢測血糖值。

(二) 次段預防

篩檢：

目前對於健康族群，該用何種方法、從何時開始篩檢胰島素阻抗並無共識。對於高危險族群，該用何種方法篩檢胰島素阻抗、何時開始篩檢、多久篩檢一次也並無共識。胰島素阻抗及其引起的高胰島素血症已被認為與葡萄糖耐受異常及發展成為第二型糖尿病有關；雖然第二型糖尿病發生之前胰島素阻抗可能已經存在多年，且單用一次血糖值未必能篩檢診斷出胰島素阻抗，但從目前多個研究結果對於篩檢第二型糖尿病的一些建議或許也提供了篩檢胰島素阻抗時機上的一些方向。

- 美國糖尿病醫學會(2005)建議四十五歲以上成人要篩檢空腹血糖值，每三年一次，對於BMI大於等於25kg/m2且合併有其他危險因子(缺乏運動習慣、糖尿病家族史、特定人種、妊娠

糖尿病史或嬰兒體重超過4.0kg、曾有空腹血糖異常或葡萄糖耐受異常、高血壓、高密度脂蛋白膽固醇≦35mg/dL、三酸甘油酯≧250mg/dL、有心血管疾病史、多囊性卵巢症候群、有胰島素阻抗相關的臨床表現如acanthosis nigricans等)的族群則建議提早篩檢並增加篩檢頻率。

- 對體重過重兒童且合併有兩個以上危險因子者，美國糖尿病醫學會(2005)建議十歲以上或青春期於十歲以前開始者要每兩年篩檢一次空腹血糖值。
- 有高血壓或高血脂症之成人，美國預防醫學服務工作小組(USPSTF)建議篩檢第二型糖尿病(B級建議)。

治療：

對於有胰島素阻抗之肥胖病人，建議減少飲食熱量攝取和適度減重，可於短時間內改善胰島素阻抗性和血糖(A level evidence)。

運動：

胰島素阻抗的人的骨骼肌會有脂質堆積的情形，累積過多的脂質會改變基質間的競爭、酶的調節作用、細胞內的訊號傳遞以及基因的轉譯而直接抑制胰島素的作用，有氧運動訓練可以改善胰島素阻抗病人的葡萄糖耐受性，這可能和運動增進了肌肉的氧化能力、減少肌肉內脂質的堆積並增加了全身的脂肪氧化與代謝速率；運動亦增進Glucose Transporter 4(GLUT4)的功能，使GLUT4於骨骼肌的表現增加，而增進了細胞對葡萄糖的攝入。運動的效果是獨立於減重、改善脂質參數、脂肪過多之外，因此耐力運動訓練提供了有效的方法來預防及治療胰島素阻抗。Houmard等人的研究認為，不論運動的強度與運動量的多寡，運動時間越多的其胰島素敏感度改善就越明顯。

飲食：

對胰島素阻抗的病人而言，每天飲食的總熱量要適當，飲食要包含全穀類、水果以及低脂乳製品，脂肪含量要低，並多食用植物性蛋白質。

減重與藥物治療：

減重可減少血中胰島素值及降低胰島素阻抗，利用運動與飲食控制等調整生活型態方式來減重，就算體重減輕不大，但仍會降低胰島素之阻抗性。有研究顯示合併藥物orlistat與改變生活型態來減重的效果比只改變生活型態，在減低第二型糖尿病的發生率上效果更顯著。Metformin可以降低血糖、改善胰島素阻抗的情形，其主要機轉是經由減少肝糖新生、改善全身胰島素作用的敏感度，Metformin在脂肪組織上亦可增進胰島素的作用、增進葡萄糖氧化作用並刺激脂肪新生(lipogenesis)，Metformin也會增進脂肪細胞以及肌肉細胞上GLUT1與GLUT4的轉位作用(translocation)，進而改善胰島素阻抗。Durbin等人的研究認為早期使用胰島素增敏劑(thiazolidinediones: rosiglitazone and pioglitazone)有助於延緩或預防葡萄糖耐受異常或胰島素阻抗的病

人進展到糖尿病。

(三) 末段預防

對於已經發生胰島素阻抗的成人，除了調整生活型態並持續治療胰島素阻抗外，同時應積極預防高血壓、高血糖、肥胖、血脂異常與心血管疾病之發生。對已進展到糖尿病者，將醣化血色素控制在7%以下；糖尿病併高血壓者，其血壓之治療目標應為130/80mmHg以下；糖尿病併高血脂者，血脂的治療目標LDL-C應小於100mg/dL，non-HDL-C小於130mg/dL，以減少心血管疾病發生的危險。

參考資料

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-28.
2. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, et al: Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. Pediatrics 2005;115: e500-3.
3. Ludwig DS: The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. JAMA 2002;287: 2414-23.
4. Julius S, Majahalme S, Palatini P: Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. Am J Hypertens 2001; 14: 310-6S.
5. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2005; 28 Suppl 1:4-36.
6. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care. 2002; 25: 148-98.
7. Bruce CR, Hawley JA: Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric approach. Med Sci Sports Exerc. 2004; 36: 1196-201.
8. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al: XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27: 155-61.
9. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, et al: Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2002; 25: 89-94.
10. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al: The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. Ann Intern Med 2005;142: 611-9.