

自然醫學在第 2 型糖尿病治療中的角色扮演

吳崇榮

摘要

糖尿病在台灣地區高居國人十大死亡原因的第 4 位，同時健保花費在糖尿病及其相關併發症上的費用，每年超過新台幣 350 億元，約為全部醫療費用的 1/8 強，但是糖尿病本身並不可怕，可怕的是其所引發或伴隨的慢性併發症，如慢性腎衰竭、心血管疾病、失明、截肢等，這些會造成上述病患的死亡、殘疾發生，乃至成為個人或家庭、社會經濟負擔的主因。

所有的糖尿病患者以第 2 型糖尿病居多，約佔 95-97 % 左右，而目前全球的醫療對策不外乎如下：積極而有效的治療糖尿病相關的代謝異常現象、嘗試治療或治癒糖尿病所引發的併發症、以及預防或延緩糖尿病的發生。雖然糖尿病患者血糖控制的良好與否，和上述併發症的發生或進展是有絕對的相關性，且嚴格的血糖控制可達到有效延緩或阻止糖尿病視網膜病變、腎臟病變、神經病變和心臟病的發生，但是目前各種用於糖尿病血糖控制的治療方法中，並沒有辦法完全預防這類血管相關疾病或併發症的來臨，亦即不管糖尿病患者如何的控制血糖值，有些糖尿病患者依舊會發生糖尿病相關的併發症。這部份主要歸因於仍舊不是十分瞭解的話題，也就是「高血糖究竟是以何種病理機轉來引發細胞或血管的傷害」。

在目前種種可能機轉中，不穩定性過氧化物自由基（特別是發生在粒線體內之代謝產物）即可能是導致糖尿病所有併發症的共同根源之一，而自然醫學中的飲食療法、能量醫學或許可補足目前西醫學在處理第 2 型糖尿病患者不足之處。

關鍵字：血糖、氧化自由基、代謝症候群、飲食療法、預防醫學。

前言：

心血管疾病是國人十大死因的前 3 位，其中第 2 型糖尿病患者得到心血管疾病的機會又是一般人的 2-4 倍，因此積極的改善心血管疾病的危險因子對一般大眾乃至糖尿病患者而言是有益處的，而且當這類患者所具有的心血管疾病危險因子越多，則由此獲得的益處更大，特別是在糖尿病患者身上所獲得的效益更是不可言語。

西元 2001 年 5 月公佈的第三版成人膽固醇治療指引(Adult Treatment Panel III, 簡稱 ATP III) 中，特別將糖尿病獨立出來為一等同已罹患有心血管疾病之事件看待，在在提昇了糖尿病在整個心血管疾病事件中的重大因果角色地位，也應驗了目前所謂的「代謝症候群 (metabolic syndrome, or syndrome X, or insulin resistance syndrome or dysmetabolic syndrome⁽⁵⁾)」是全球健康所必須正視的話題，因為其包含了高血壓、糖尿病 (或胰島素阻抗性)、血脂肪異常、肥胖、高尿酸等的集合 (如表一)。其中隨著飲食和生活習慣的改變，全球糖尿病患者已有流行的趨勢，以亞洲地區於西元 1997 年糖尿病人數約為 1 億 2 千萬人，到了西元 2001 年，糖尿病人數已增加到 1 億 7 千 6 百多萬人，增加的幅度在 4 年內約達 40%，可知其嚴重性。然而當我們在面對糖尿病時，應該知道一個重點，那就是糖尿病本身並不可怕，可怕的是其潛藏在背後的血管相關性併發症，特別是導致人們重大傷殘或死亡的心血管

疾病、尿毒症、截肢和失明等。

表一、伴隨代謝症候群的異常狀況或疾病 (modified from Reaven)⁽²⁾

代謝症候群的主要表徵

腹部型肥胖

血脂肪異常

--含高三酸甘油血症、偏低的高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇分子變得小而緻密、以及飯後高血脂症等

葡萄糖耐受異常

--含空腹高血糖、飯後高血糖、和第2型糖尿病等

胰島素阻抗性

高血壓

其他常見伴隨代謝症候群的情況或疾病

微量白蛋白尿

高尿酸血症和痛風

血栓溶解障礙和升高的血液凝集反應

--增高的PAI-1、fibrinogen和von-Willebrand factor數值

慢性發炎指數升高，如高的CRP數值

血管內皮功能障礙

--血管內皮細胞依賴性血管擴張作用變差或受阻

脂肪肝

多囊性卵巢症候群

交感神經活性增加

--心率可變性降低、腎性鈉離子滯留等

從流行病學、公衛的統計看糖尿病發生的原因及預防對策：

這種全球性的糖尿病增加趨勢，其原因不外乎伴隨著各種的糖尿病高危險性因子或多或少的加成作用，如「糖尿病隨著年齡的增加而增加（得病的比較危險值約為 1.78 倍）」、「糖尿病家族史（得病的比較危險值約為 3.09 倍）」、「遺傳因素」、「種族因素」和「外在環境因素，如胎兒體重偏低（出生時體重小於 2250 公克時，得病的比較危險值約為 1.88 倍）、肥胖（BMI 小於 22 kg/m² 時，得病為 1.0 時，則當 BMI 大於 35 kg/m² 時，得病的比較危險值則約為 93.2）飲食（高脂、低碳水化合物的飲食型態得糖尿病的比較危險值約提高為 3 倍）、不運動及生活城市化等」。

這些因素當中，仍以糖尿病家族史和外在環境因素所扮演的角色最為重要，這也正說明了近年來生活型態的改變對預防糖尿病之重要性和成效，如西元 2001 年發表的 Finnish Diabetes Prevention Study (DPS，為在芬蘭所進行的試驗，有 522 名合併有葡萄糖耐受性異常且肥胖的中年人進入臨床研究)以及西元 2002 年發表的 Diabetes Prevention Program (DPP，為在美國所進行的試驗，有 3234 名合併有葡萄糖耐受性異常且肥胖的中年人進入臨床研究)，其內容皆強調著：接受積極飲食和運動生活型態改變的治療組，於平均 3 年的追蹤下，比一般對照組減少了 58%發生糖尿病的機會。

這個現象說明了，對於所有罹患糖尿病之高危險性族群而言（見表二），如果及早採取一些預防措施，是有可能預防第 2 型糖尿病的發生，乃至延緩糖尿病的進展等。

表二、糖尿病的高危險因子^(1,9,10)

1. 年齡超過45歲者。
2. 有家族糖尿病史者，特別是第一等親者。
3. 肥胖，特別是腹部肥胖型者（國人為BMI大於24 kg/m²，或腰圍男性超過90公分而女性超過80公分者）。
4. 有高血壓（血壓超過140/90 mmHg）病史或正在服藥者。
5. 有血脂肪異常者（高密度脂膽固醇值少於35 mg/dl或三酸甘油酯超過250 mg/dl）。#
6. 有空腹高血糖或葡萄糖耐受性異常之病史者。
7. 曾有妊娠糖尿病史者或曾產下體重過重之嬰兒（超過4000公克）者。
8. 出生時之體重偏低者（即低體重之新生兒）。

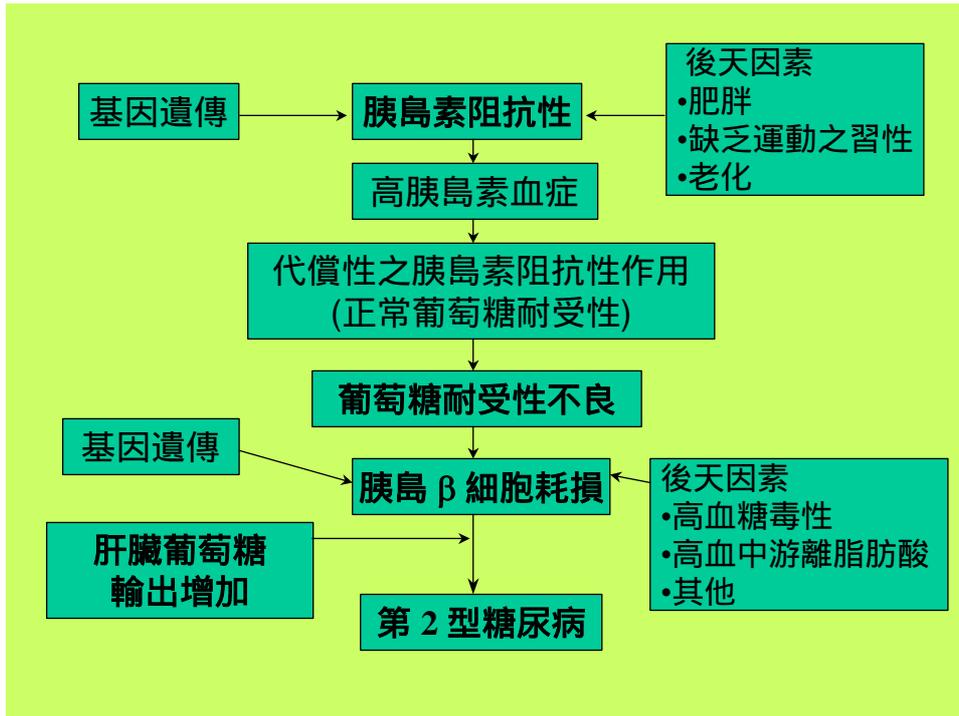
#2001年第三版成人治療指引(ATP III)已修正為高密度脂膽固醇值小於40 mg/dl或三酸甘油酯超過150 mg/dl即非理想值^(1,11)

第 2 型糖尿病併發症的致病機轉和展望

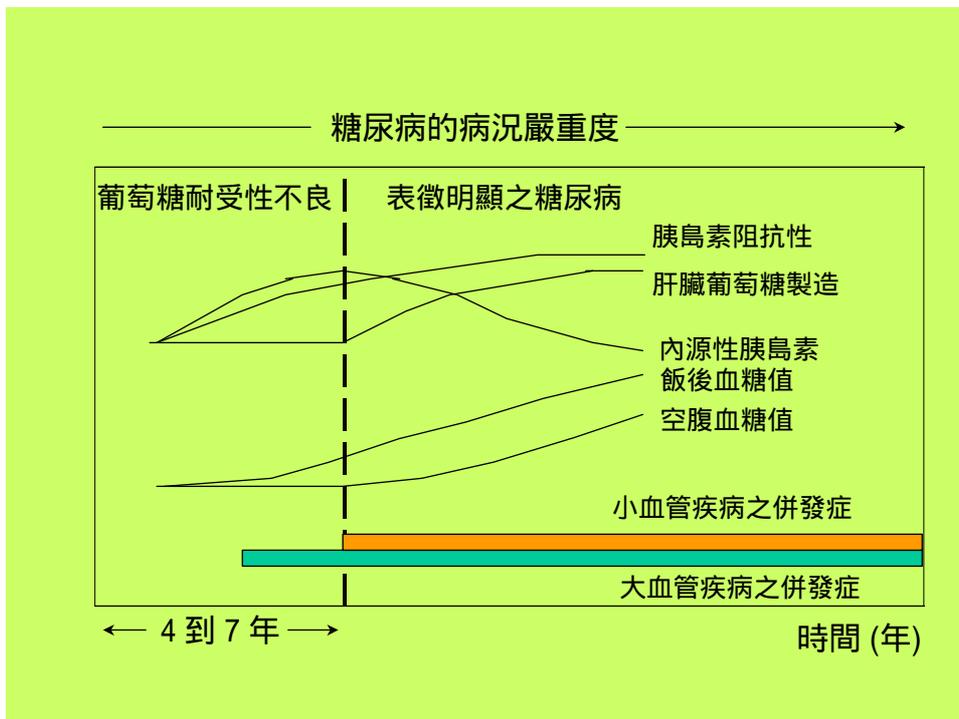
診斷糖尿病的標準從西元 1998 年已經有了更嚴謹的標準(由原本的空腹血漿葡萄糖濃度超過 140 mg/dl 調降至 126 mg/dl 為基準，其他同先前的診斷標準：即有糖尿病的症狀加上隨機血漿葡萄糖濃度超過 200 mg/dl、或空腹血漿葡萄糖濃度超過 126 mg/dl、或口服 75 公克葡萄糖水後二小時之血漿葡萄糖濃度超過 200 mg/dl 者；而上述三種情況中之任何一種在不同時間又出現過，即有再現性發生)，其意義即代表著一但空腹血漿葡萄糖濃度超過 126 mg/dl 時，糖尿病視網膜病變就顯著上升，可知血糖一但超過正常上限，對身體即產生一些不良的後遺症了。

而由正常情況進展成糖尿病的過程乃是由正常血糖（即正常的葡萄糖耐受性）變成葡萄糖耐受性異常，此即所謂的飯後高血糖症而其空腹血糖值仍在正常範圍內。此乃是因為胰島素阻抗性的存在，使得葡萄糖被胰島素作用的效力減低，胰臟的胰島細胞便代償性的分泌更多的胰島素進入血液中來阻止空腹高血糖現象（無可避免的是，此期可先出現輕微的飯後高血糖情況）隨著時間和疾病本身的發展，一旦胰臟之胰島細胞無法再代償個體本身的胰島素阻抗性之際（即胰島細胞耗弱衰竭），第 2 型糖尿病就形成了。（見圖一和圖二）

一旦第 2 型糖尿病形成後，相關的小血管併發症即持續進展，雖然由近年來的大型臨床試驗得知，嚴格的血糖控制可降低糖尿病的併發症，如西元 1993 年的 DCCT 和西元 1998 年的 UKPDS 皆指出，嚴格的血糖控制可降低糖尿病微小血管併發症的機率（視網膜病變、腎臟病變、神經病變），而在 UKPDS 研究中的結果，對第 2 型糖尿病患者而言，只要降低糖化血色素值（HbA1c）一個百分比，在 10 年的追蹤下可減少小血管併發症 25%及降低心肌梗塞事件 16%左右。也因此帶給糖尿病患者一絲希望，即有效的控制血糖可以預防或改善糖尿病所引發的代謝異常變化和其所產生的併發症。



圖一、第 2 型糖尿病的形成演變

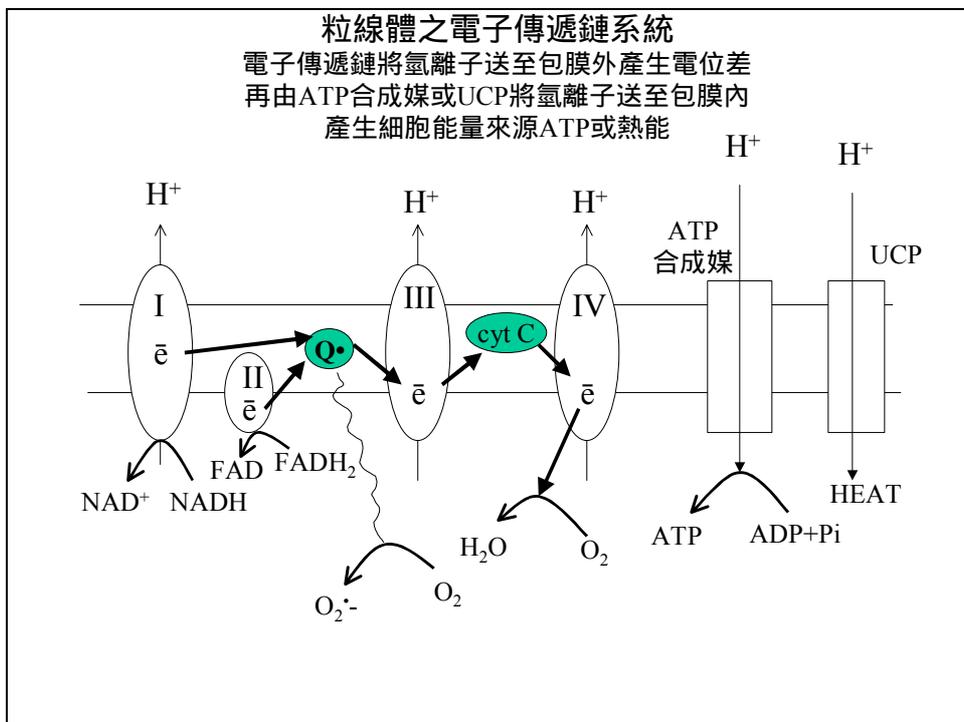


圖二、第 2 型糖尿病的疾病過程

然而，目前各種用於糖尿病血糖控制的治療方法中，並無法完全預防這類血管相關疾病併發症的來臨，即不管如何的控制血糖值，有些糖尿病患者依舊會發生糖尿病相關的併發症，這部份歸因於先前仍舊不是十分瞭解的話題，也就是「高血糖究竟是以何種病理機轉來引發細胞或血管的傷害」，也正因為如此而有多種的致病機轉被提出來討論，如高血糖引發細胞內

之 polyol 代謝徑路中之 aldose reductase 而產生過多的 sorbitol 聚集所導致、又如葡萄糖和蛋白質形成不可逆之醣化終極代謝產物而影響到組織代謝的功能、又如過多的氧化自由基之傷害、又如高血糖藉活化 DAG (diacylglycerol) 和 PKC (protein kinase C) 輔媒系統而引起細胞內訊息傳導之障礙等等，而在上述的種種可能機轉中，粒線體內之不穩定性過氧化物自由基應該是糖尿病所有併發症的共同根源之一。

其原因為葡萄糖在細胞內行醣解作用可產生 NADH 和 pyruvate，NADH 有兩種可能的命運，其一為將 pyruvate 還原成 lactate 而離開細胞至肝臟作為醣質新生作用的受質，另一為進入粒線體作為電子傳遞鏈的受質之一。而 pyruvate 在進入粒線體中可進一步行 TCA 代謝環而產生二氧化碳、水分子、NADH 和 FADH₂，而這些在粒線體內生成的 NADH 和 FADH₂ 可經由電子傳遞鏈的過程來產生細胞能量來源 - ATP 物質。而粒線體的電子傳遞鏈由四個酵素複合體、cytochrome c 和 ubiquinone 所組成，NADH 和 FADH₂ 分別將電子傳遞給酵素複合體 I 和 II，電子再經由 ubiquinone 傳遞至酵素複合體 III，同時產生不穩定性氧自由基(superoxide)，電子最後再經由 cytochrome c、酵素複合體 IV 到氧分子而形成水。在這些過程中，氫離子被送到粒線體內膜之外產生電位差而驅動 ATP 合成媒和 UCP (uncoupling protein) 作用以產生能量來源 ATP 和熱能 (如圖三)。而在粒線體內膜中，當由氫離子所產生的電位差增大時，就會阻礙電子傳遞鏈中酵素複合體 III 的功能，使得 coenzyme Q (ubiquinone) 之半衰期延長或無法將電子傳遞到酵素複合體 III，造成氧氣被轉變成不穩定性過氧化物自由基 (superoxide : O²⁻) 的效應增加，此點在糖尿病情況下，細胞內的高血糖經由 TCA 代謝環而產生過多的電子供應者 NADH 和 FADH₂ 時，更可加大粒線體內膜的電位差，使得不穩定性過氧化物自由基的產生更多。

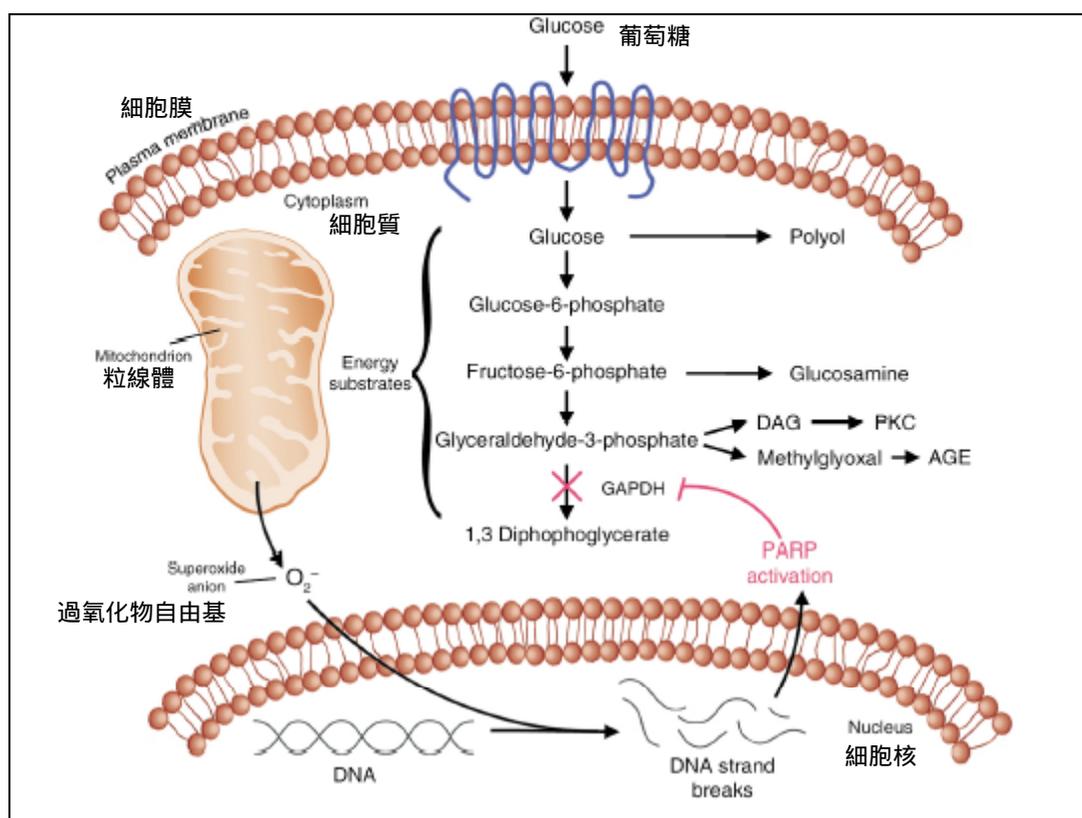


圖三、粒線體內電子傳遞鏈之作用過程

而由高血糖所引發粒線體過度的製造不穩定性過氧化物自由基，可經由激活 PARP (poly-ADP-ribose polymerase) 的活性而使得 GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) 的活性下降，因此高血糖的代謝徑路之影響可由此步驟-GAPDH 催化步驟-

前之物質的聚集效應看出，包括葡萄糖濃度的增加等而加強 polyol 代謝徑路、hexosamine 代謝徑路、DAG 濃度上升和伴隨的 PKC 輔媒系統的活化、以及醴化終極代謝產物（AGE：Advanced glycation end-product）的生合成增加等，如圖四所示，詳細機轉不在本文中細說。⁽¹⁷⁻²¹⁾可知抗氧化物質可能在糖尿病併發症的扮演上有一重要的角色，值得進一步的研究。

圖四、由高血糖所引發粒線體過度的製造不穩定性過氧化物自由基，可經由激活 PARP（poly-ADP-ribose polymerase）的活性而使得 GAPDH（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase）的活性下降，因此高血糖的代謝徑路之影響可由此步驟-GAPDH 催化步驟前之物質的聚集效應看出，包括葡萄糖濃度的增加等而加強 polyol 代謝徑路、hexosamine 代謝徑路、DAG 濃度上升和伴隨的 PKC 輔媒系統的活化、以及醴化終極代謝產物的生合成增加等。



圖四、高血糖的代謝徑路

自然醫學在第 2 型糖尿病的角色

在罹患有糖尿病的高危險群患者當中（見表二），如何做到葡萄糖耐受性異常的早期發現並輔以適當的處置，是一項極重大的課題，換言之，自然醫學也有預防醫學的功能和角色存在。特別是當 BMI 超過 24 kg/m^2 且有下列之一者時，更應篩檢及納入自然醫學或預防醫學的觀念：如空腹高血糖（ $110-125 \text{ mg/dl}$ ）葡萄糖耐受性異常（75 公克糖水試驗後之 2 小時血糖介於 $140-199 \text{ mg/dl}$ ）近親有糖尿病史和有妊娠糖尿病史者等，此時規劃如何輔以積極的生活型態調適，是非常重要的全民健康話題，而這些生活型態調適的內容不外乎如下：

1. 飲食的調整：要考慮質和量的問題。如降低熱量的攝取，同時減少脂肪之攝取（少於總熱量的 30%）降低飽和脂肪酸的攝取（少於總熱量的 10%）而增加纖維素的攝取（每 1000 大卡的熱量需 15 公克以上的纖維攝取）。

2. 生活型態的改變：多運動，如每週至少 150 分鐘以上中等度的規則運動，以及減少生活壓力的情況和停止吸菸等。
3. 適度的維持理想體重：減去不必要的脂肪，特別是腹部脂肪。

於芬蘭 DPS 的臨床試驗中得知，積極的生活型態調適組中，只要符合下列五項中的四項以上時，於追蹤期間內都沒有發生糖尿病，此五項分別為「體重減少 5% 以上」、「每天至少中等度運動 30 分鐘（或每週四小時以上）」、「減少脂肪攝取量小於總熱量 30%」、「飽和脂肪攝取量小於總熱量 10%」、「每天攝取 15-35 公克之纖維」，可知生活調適的重要性。

而在抗氧化物質方面，自然醫學可提供現代醫學上之不足處，特別是飲食療法、能量醫學、乃至針灸及音樂等，或許可改善體內過多的不穩定性自由基的生成，補足目前西醫學在處理第 2 型糖尿病患者不足之處。或許可藉著輔佐的角色使得糖尿病患者能更進一步獲得全方位的醫療照護，特別是糖尿病相關的小血管併發症方面，這正是吾人和所有志同道合之士深入自然醫學領域研究的所在，也期待能為糖尿病患者開拓另一片天地！