

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
 總編輯：張 慧 真
 主 編：藥品諮詢組
 地 址：台南市勝利路 138 號
 電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
 八十年十月創刊
 新聞局出版事業登記證
 局版台省誌字第1207號

代謝症候群-危險因子及建議

黃洛琪、戴淑華

前言

代謝症候群是由一連串導致心臟疾病的危險因子所組成，這些危險因子包含：腹部肥胖、血糖偏高、血壓偏高、血脂偏高及高密度脂蛋白偏低。這些數值的界定尚未達到疾病本身的標準，但是常為許多慢性病的前期，若不加以控制，則會漸進發展成慢性病或危險的心血管疾病。衛生福利部公布的 102 年台灣十大死因中，其中有五項（心臟疾病、腦血管疾病、糖尿病、高血壓疾病、腎病症候群及腎病變）即和代謝症候群有著密不可分的關係。現代社會除了飲食的西化，便利的生活也帶來生活型態的改變，代謝症候群的族群也逐漸擴大中。

併發症

全世界約有 1/4 的成人為代謝症候群所苦，此族群比起正常人有高出三倍的機率會發生心臟病及中風，及兩倍的機率會死於心血管疾病；此族群在往後也比一般人高出五倍的機率會發展成第二型糖尿病；而全世界約 20 億的糖尿病人口，其中 80% 最終會死於心血管疾病，這些併發症所造成的危險性已遠超越 HIV/AIDS。有鑑於此，代謝症候群應更廣泛的被大家認識及了解，不應輕忽看似非疾病的症狀，才能有效的預防其發展成慢性病。

代謝症候群的診斷標準

目前針對 18 歲以上的成人所制訂出的代謝症候群診斷標準有諸多版本，而以 The National Cholesterol Education Program (簡稱 NCEP) Adult Treatment Panel III 所公布的最廣為引用。NCEP 列舉了五項條件（如表一），符合其中任意三項即符合代謝症候群的標準。而國內針對台灣國情種族作修改後，於 2007 年發佈了針對成人（20 歲以上）代謝症候群之判定標準。其中腰圍男性下修為 ≥ 90 公分、女性 ≥ 80 公分；空腹血糖值由原本的 ≥ 110 mg/dl 下修至 100 mg/dl。以上血壓及血糖數值的判定，包括依醫師處方使用降血壓或降血糖等藥品（中、草藥除外），血壓或血糖之檢驗值正常者。國際間尚未對 18 歲以下的孩童有代謝症候群診斷標準之共識，對於肥胖的孩童，則鼓勵減重、運動來預防。

表一、代謝症候群的診斷標準

腹部肥胖	腰圍：男性 >40 英吋 (>102 cm) 女性 >35 英吋 (>88 cm)
三酸甘油酯上升	≥ 150 mg/dl
HDL-C 過低	男性 <40 mg/dl 女性 <50 mg/dl
血壓上升	$\geq 130/85$ mmHg
空腹血糖值上升	≥ 110 mg/dl

代謝症候群的治療方針

代謝症候群由許多症狀組合而成，其治療著重於非藥物治療，包含減重、飲食習慣的改變、增加運動量及戒菸。人體腰部聚集許多重

要的器官，過胖的腰圍則是內臟脂肪堆積的警訊。除了減重多運動，定期量取腰圍以外，飲食方面應多攝取蔬果、穀類等，也盡量避免油炸或過度加工的食品。除了生活型態的改變之外，也可考慮搭配輔助減重的藥品使用，來達到減重的目標。

FDA 核准的減重藥物

Orlistat (商品名 Xenical[®]、Alli[®])藉由可逆性的抑制腸道內胰酯酶(pancreatic lipase)，抑制大分子三酸甘油酯(triglycerides)的分解，間接達到減少脂肪被身體吸收。自 1999 年 FDA 核准至今已使用了 10 多個年頭，是目前國內唯一核准上市的減重藥品。其他減重藥品如 fenfluramine/phentermine (Fen-Phen) 因心血管副作用下市，減重藥的市場停擺了近 10 餘年後，FDA 於 2012 年陸續核准了兩項新的減重藥品：lorcaserin (Belviq[®]) 以及由複方 phentermine/topiramate 所組成的 Qsymia[®]。比較表如表二。

Lorcaserin (Belviq[®])

Lorcaserin 是 5HT_{2C} 的作用劑，藉由增加飽足感及降低對食物攝取的慾望來達到減重

的效果，適應症核准用於 BMI≥30，或 BMI≥27 且含一種以上體重相關的併發症(例如高血壓、第二型糖尿病、血脂異常等)。劑量為每日早晚服用一顆(10 mg)。副作用相對輕微，可能產生頭痛、疲勞、噁心、便秘，對於糖尿病患者，較容易觀察到有低血糖的副作用。除此之外，因有潛在被濫用的可能性，因此被列為第四級管制藥。

三項 Phase III 之臨床試驗(BLOOM，BLOOM-DM，BLOSSOM)評估 lorcaserin 用於糖尿病及非糖尿病病人之安全性及藥效，primary outcome 訂為一年後個別體重減少≥5%，所有病人同時接受日常生活的調整，如飲食諮詢及運動等。於 BLOOM 之試驗，每日兩次 lorcaserin 10 mg 跟安慰劑比較，有達到 primary outcome 的百分比分別為 47.5%及 20.3% ($P<0.001$)。BLOOM-DM 收錄了罹患第二型糖尿病的病人，分別投予 lorcaserin 或安慰劑，於一年後達到 primary outcome 之比例分別為 37.5%及 16.1%。BLOSSOM 評估相同指標，使用 lorcaserin 每天兩次、每天一次和安慰劑比較，達到 primary outcome 的百分比有達到統計學上的差異(47.2% vs. 40.2% vs. 25%, $P<0.001$)。

表二、美國 FDA 核准減重藥物比較表

藥名	Orlistat (Xenical [®] ; Alli [®])	Lorcaserin (Belviq [®])	Phentermine/Topiramate ER (Qsymia [®])
作用機轉	Reversible inhibitor of GI lipases	5-HT _{2C} agonist	Sympathomimetic/antiepileptic
建議劑量	120 mg bid 隨餐服用	10 mg bid	1 cap qd in the morning; 製劑規格: 3.75/23 mg; 7.5/46 mg; 11.25/69 mg; 15/92 mg
使用禁忌	懷孕、慢性吸收不良、膽汁鬱滯	懷孕、對藥品成分過敏	懷孕、青光眼、甲狀腺功能亢進、14 天內曾服用 MAOIs 製劑者、對藥品成分過敏
藥品副作用	胃脹氣、排便增加、油便、排油	頭痛、頭暈、疲倦、噁心、便秘、口乾、糖尿病患易低血糖	四肢及臉部有麻木刺痛感、頭暈、味道感覺異常、失眠、口乾、便秘

Phentermine/Topiramate (Qsymia®)

Qsymia®是美國 VIVUS 公司研發多年的減重新藥，FDA 於 2012 年 7 月核准上市，適應症與 lorcaserin 相同。該藥是由一擬交感神經作用劑 phentermine 及一抗癲癇藥物 topiramate 所組成的複方緩釋錠，藉由降低食慾及增加飽足感達到控制體重的效果。使用上因含一抗癲癇成分，劑量上須採漸進式的調量以防癲癇的發作，因此 Qsymia®目前有 4 種不同的劑量規格以方便處方調量。也因成分的限制，若有懷孕、青光眼、甲狀腺亢進及 14 天內(含)有同時投予 MAOIs 藥品的病人為禁忌使用。

三項臨床試驗評估其藥效及安全性(EQUIP, CONQUER 及 SEQUEL)。於 52 週的試驗中，EQUIP 收錄重度肥胖的病人(BMI $\geq$ 35)，CONQUER 收錄 BMI 介於 27~45 之間且含有兩種以上肥胖相關併發症的受試者；endpoint 為完成試驗後體重減少 $>5\%$ 之比率。EQUIP 試驗中，使用 Qsymia® 3.75/23 mg 及 15/92 mg 的病人，52 週後平均減重 5.1%及 10.9%，安慰劑僅減 1.6%；CONQUER 試驗，使用 Qsymia® 7.5/46 mg 及 15/92 mg 的受試者，52 週後平均減重 7.8%及 9.8%，安慰劑僅有 1.2% ($p<0.001$)。SEQUEL 的研究分析使用 Qsymia® 7.5/46 mg 及 15/92 mg 的受試者，一年後體重仍維持的比率有 9.3%及 10.5%。

其他危險因子的控制

除了維持/減重以外，其他和代謝相關的危險因子也須重視。針對血脂異常，其首要目標為減少血中 LDL 膽固醇。LDL 膽固醇的控制目標依是否有冠狀心血管疾病或相關危險因子而定。除了生活型態改變外，也可考慮投予 HMG-CoA 還原酶抑制劑(statin)，不只可降低血中 LDL 膽固醇，針對冠心病高危險群病人也可達到預防的效果。

根據 JNC (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure)第七版，血壓控制的生活型態調整包含了採取 DASH 飲食(多攝取蔬果、低脂之乳製品及全麥食品等)、限鈉(少於 2.4 g/天)、減重(BMI 維持在 18.5-24.9 kg/m²)、一週多次運動、適量的飲酒及戒菸。另根據美國糖尿病協會 2013 年所訂出的準則，除了藉由生活型態的改變來控制血糖及預防第二型糖尿病之外，也可考慮投予 metformin。最後，因肥胖所導致身體之發炎狀態，則可考慮處方低劑量之 aspirin。

藥師介入之角色

因大多數代謝症候群不會出現相關症狀，病人通常不易留意。藥師可藉由舉辦相關衛教或篩選活動來喚起大眾對代謝症候群的危機意識及篩檢出須處理的病人，並安排他們作更進一步之檢查及治療。藥師可幫忙設立可行之治療目標，評估治療順從性及執行困難度；鼓勵病人著重於非藥物治療並改變生活型態。此外，藥師可衛教病人使用自我監測器具(血壓計、血糖機)。對於評估病人自我檢測體重、血糖及血壓，藥師處於一個最理想的位置，可同時幫助病人建立及更新個人的用藥紀錄，追蹤其順從性及治療效果。

參考資料

1. Grundy SM et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
2. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin*

Diabetes. 2008;26:77-82.

3. Fidler MC et al. BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3067-3077.
4. Allison DB et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:330-342

