

碳水化合物與慢性病

文/王定一

台南市新興醫院內科

前言

人類在約1萬年前漸漸開始從事農業和畜牧業，成為重大的改變稱之為新石器時代革命(neolithic-revolution)⁽¹⁾。此革命之前至少有300萬年的時間人類都是當狩獵採集者(hunter-gatherer)，因此他們的飲食大部分都是肉類和脂肪，只有偶爾會吃到根莖類，漿果和其它含高碳水化合物的食物。Ströhle和Hahn也證實了現代的狩獵採集者的碳水化合物攝取量比典型西方人的攝取量少很多⁽²⁾。考古學家用同位素來分析約4萬多年前人類的化石，結果發現人類的食物以動物和魚類為主（佔總能量的45-65%），其餘就是低升糖指數(glycemic index)的植物類（蔬果、穀物和堅果）⁽³⁾。從進化的角度來看人類吃穀類為主的飲食只有短短的一萬多年而已。一萬多年佔300萬年的0.33%而已。並且最近100年內升糖指數高的食物種類突然暴增。有學者認為此轉變太突然故人類的基因來不及適應導致所謂的文明病（高血壓、糖尿病、冠心病、代謝症候群、痛風及癌症等）又稱西方疾病⁽⁴⁾。本文章探討醣類攝取量與慢性病之間的關係以及低醣類飲食能否預防這些文明病的發生。

碳水化合物的代謝

碳水化合物經過腸道消化後以葡萄糖吸收到人體內。葡萄糖要進入人體細胞（如骨骼肌細胞）需要胰島素的作用。胰島素對人體細胞不起作用（即葡萄糖無法進入細胞內）的狀況稱為胰島素抗性(insulin resistance)。這種病理狀況下雖然胰島素有結合它的受體，但是後續細胞內的生理路徑出了問題故葡萄糖無法進入細胞內。糖尿病病人和葡萄糖不耐的病人大部分都有此種病理變化，但值得注意的是的葡萄糖耐受性測驗(oral glucose tolerance test)正常且無肥胖症的人群中約25%有相同的問題存在（即有胰島素抗性）⁽⁵⁾。這25%族群中有些人的胰島素抗性程度和葡萄糖不耐的或糖尿病病人的胰島素抗性程度是相似的。胰島素抗性是代謝症候群的主要特徵；故葡萄糖耐受性測驗正常而且無肥胖症不表示慢性病不會上身。這些有胰島素抗性的人做一般健康檢查（包括空腹血糖、75g葡萄糖耐受性測驗）結果可能是全部正常。但是他們如果長期攝取大量的高升糖指數食物（例如蔗糖）10年

後可能會罹患高血壓、糖尿病、中風、冠心病、癌症等5種疾病其中一樣。雖然這種說法可能令人覺得很誇張但是以下動物和人體實驗會讓此預測顯得較合理一點。

碳水化合物，胰島素抗性和慢性病

Volek等學者為了探討低碳水化合物飲食能否改善胰島素抗性情形，把40名代謝症候群病人隨機分配到以下兩種飲食其中之一⁽⁶⁾。治療組：碳水化合物12%、脂肪59%、蛋白質28%；控制組：碳水化合物56%、脂肪24%、蛋白質20%。12週後他們發現治療組比控制組更有效得降低胰島素抗性（homeostasis model assessment治療組降55%；控制組降18%）。故他們認為碳水化合物攝取量與胰島素抗性有密切的關係。

有胰島素抗性的人早期飯後血糖不高的原因是他們的胰臟會代償性分泌更多胰島素以降低血糖至正常範圍而此動作會造成高胰島素血症(hyperinsulinemia)。許多流行病學研究發現高胰島素血症和高血壓、動脈粥狀硬化及冠心病有密切關係。為了證明此假說，Facchini等學者把208名無明顯疾病的成年人，按照他們的胰島素敏感/抗性程度分為以下3組⁽⁷⁾：

1. 對胰島素敏感度最高的族群（等量的胰島素刺激後本組的血漿葡萄糖濃度最低）。
2. 對胰島素中度敏感組（等量的胰島素刺激後本組的血漿葡萄糖濃度為第一組和第三組之間）。
3. 對胰島素敏感度最差者（等量的胰島素刺激後本組的血漿葡萄糖濃度最高）。

平均追蹤時間6年後，這208人中有出現40例慢性疾病（高血壓、中風、糖尿病、冠心病和癌症），其中28例發生於胰島素敏感度最差之第三組，12例發生於胰島素敏感度中度的第二組。令人很驚訝的是胰島素敏感度最高的族群發生以上5項疾病的人數為“零”。胰島素阻抗性為這5項慢性疾病的獨立危險因子。

胰島素抗性在第二型糖尿病致病機轉裡扮演的角色

Wright等在1983年做了動物實驗證實碳水化合物和胰島素抗性之間的關係⁽⁸⁾。他們把6週大的老鼠分成4組然後給予以下4種處理其中之一。第一組餵64%玉米澱粉食料（控制組）。

第二組餵32%玉米澱粉+32%蔗糖食料。

第三組餵32%玉米澱粉+32%蔗糖食料加上纖維。

第四組餵32%玉米澱粉+32%蔗糖食料加上充足的運動。

3週後全部老鼠都進行胰島素抑制法(insulin suppression test)以評估胰島素敏感程度。結果發現等量的胰島素刺激狀況之下第二組(餵蔗糖食料)的血漿葡萄糖濃度比第一組高($p<0.01$)。第三組的血漿葡萄糖比第二組低但還是比第一組高($p<0.05$)。第四組的血漿葡萄糖比第一組還要低($p<0.05$)。Wright的結論是(1)正常老鼠食料中的澱粉50%被蔗糖取代的話會導致胰島素抗性。(2)蔗糖之外再加纖維不能避免胰島素抗性但比不加纖維的好一點。(3)運動會預防蔗糖造成的胰島素抗性而且讓身體胰島素敏感程度變得比第一組還要好。

人體實驗方面近年來也有許多新的發展。雖然胰島素抗性的致病機轉未明確,但確定的是胰島素抗性為第二型糖尿病的最重要危險因子⁽⁹⁾。有胰島素抗性但無超重的人,最早出現的異常為骨骼肌胰島素抗性。為了研究糖尿病前期的代謝異常情形,學者們從400名健康無超重的年輕人當中篩選出有胰島素抗性,而且雙親中有一位是糖尿病病人的人,來測驗他們的血漿葡萄糖、脂肪、胰島素濃度、肝內脂肪含量、骨骼肌肝醣含量等⁽¹⁰⁾。選此類人的原因是他們比較沒有干擾因素(confounding factor)列如肥胖、高血脂等。吃高碳水化合物飲食後有胰島素抗性的人,骨骼肌內肝醣(glycogen)合成量比同年齡同體重但胰島素敏感者少60%,血漿三酸甘油酯濃度比胰島素敏感者高60%,但是高密度膽固醇濃度比胰島素敏感者低20%。有胰島素抗性的人肝臟內三酸甘油酯合成量和肝臟利用醣類來合成脂肪(de novo lipogenesis)的量為胰島素敏感者的2倍。這些結果表示,有骨骼肌胰島素抗性的人,因骨骼肌無法利用葡萄糖來合成肝醣,故碳水化合物會轉移至肝臟內,導致肝脂肪合成增加最後血漿三酸甘油酯變高,高密度膽固醇濃度變低。最後兩項為代謝症候群的症狀,故有骨骼肌胰島素抗性的年輕人雖然無肥胖,但動脈粥狀硬化的風險會比胰島素敏感者高。有胰島素抗性的人長期肝臟三酸甘油酯合成量和肝臟利用醣類以合成脂肪量高會導致脂肪肝。脂肪肝和肝臟胰島素抗性有密切關係,但是何者是原因尚無定論。有研究指出,肝臟胰島素抗性是空腹血糖升高和

第二型糖尿病的主要原因之一。以上研究也顯示骨骼肌胰島素抗性比肝臟胰島素抗性先出現。

胰島素抗性與高血壓的關係

Reaven做了一個研究來比較正常人,已治療的高血壓病人及未治療的高血壓病人,服用75克葡萄糖後血漿葡萄糖和胰島素濃度⁽⁵⁾。他發現高血壓的病人不管是否有接受治療,他們的血漿葡萄糖和胰島素濃度都比正常人高,代表高血壓病人餐後胰島素分泌比正常人多,但血漿葡萄糖濃度卻沒降反而比正常人高。這實驗顯示高血壓病人可能有葡萄糖不耐症和代償性高胰島素血症,而且光用藥物降低血壓是不能改善這兩種情形。另外他們還用胰島素抑制法測驗高血壓病人和正常人對胰島素的敏感度。等量的胰島素刺激狀況之下,高血壓病人(治療或未治療)血漿葡萄糖濃度比正常人的高,表示高血壓病人對胰島素有抗性,而且光降血壓是無法改善胰島素抗性情形。

為了證明葡萄糖代謝異常與高血壓之間有因果關係,Hwang等學者做了一個動物實驗⁽¹¹⁾。他把老鼠分成兩組,一組吃傳統老鼠食料,另一組吃的食料中碳水化合物全部用果糖(fructose)取代。2週後測量血壓,血漿胰島素濃度和胰島素抗性(用胰島素抑制法),然後和2週前的測量比較。等量的胰島素刺激狀況之下,吃高果糖食料的老鼠血漿葡萄糖濃度比吃傳統食料的高,代表胰島素在高果糖組體內比較不起作用。高果糖組的血漿胰島素濃度也比傳統食料組高。另外有高胰島素血症和胰島素抗性的高果糖組,血壓也比傳統食料組的高。這些高果糖組的老鼠換吃普通食料後血壓就會恢復正常。Hwang等的結論是葡萄糖和胰島素代謝異常可能在高血壓的致病機轉裡有扮演一些角色。

碳水化合物的代謝和冠心病之間的關係

雖然胰島素抗性主要是遺傳而來,後天因素也會改變它的程度。不管是否有遺傳到胰島素阻抗的基因超重、肥胖和缺乏運動都會導致胰島素抗性。肥胖越嚴重或者運動量越少,胰島素抗性程度越高。許多研究顯示,肥胖者或缺乏運動者罹患代謝症候群的機會,比無肥胖或常運動的人高。代謝症候群的症狀包括高胰島素血症、葡萄糖不耐、高三酸甘油酯血症、

高血壓、血清高密度膽固醇濃度低。這些症狀都會增加冠心病的風險故改變生活習慣（減肥多運動）也能減少冠心病的風險。

胰島素抗性與高尿酸血症

許多研究都顯示，胰島素抗性在高尿酸血症的致病機轉裡有扮演重要的角色。Facchini等學者做的研究顯示胰島素抗性越嚴重尿酸廓清率(clearance)越低，血清尿酸濃度就越高⁽¹²⁾。Dessein等做了一個研究來調查低碳水化合物高蛋白飲食，除了能改善胰島素抗性之外，能否同時降低血清尿酸濃度⁽¹³⁾。他們給13名無糖尿病的痛風病人（平均年齡50）1600卡路里的飲食（碳水化合物40%；蛋白質30%；脂肪30%），用複雜的取代精緻的碳水化合物，不飽和脂肪取代替飽和脂肪酸。16週後體重有減輕（平均7.7公斤）；痛風發作次數也有減少（從每個月2.1次變0.6次； $p=0.002$ ）；血清尿酸濃度從0.57降至0.47mmol/L($p=0.001$)；7名病人(58%)尿酸變正常；血清總膽固醇濃度從6.0降至4.7mmol/L($p=0.002$)；三酸甘油酯濃度從4.7降到1.9mmol/L($p=0.001$)；總膽固醇和高密度膽固醇比例從6.7降到5.2($p=0.002$)。以上結果顯示低碳水化合物飲食不但能改善胰島素抗性也能降低血清尿酸，三酸甘油酯濃度和總膽固醇：高密度膽固醇比例。

癌症與碳水化合物

有研究指出，限制碳水化合物攝取量不但可以預防糖尿病、冠心病、高血壓還可以抑制癌症發生和癌細胞繁殖。動物實驗方面，Ho等學者使用基因突變而一生當中有70-80%機會罹患乳房癌的NOP老鼠來做研究⁽¹⁴⁾。他們給一半的NOP老鼠吃低碳水化合物食料（碳水化合物佔總熱量的15%），另一半吃55%碳水化合物的食料。一年後吃55%碳水化合物的老鼠有將近一半都長腫瘤，但吃15%碳水化合物的老鼠全部沒長腫瘤。最後死亡時11隻吃15%碳水化合物的老鼠只有3隻身上有長腫瘤；而吃55%碳水化合物的老鼠10隻裡有7隻長腫瘤。另外吃15%碳水化合物的老鼠，死亡時血漿胰島素濃度比吃高碳水化合物老鼠的低。這顯示高胰島素血症和癌症有密切關係。

韓國學者Jee做的一個前瞻性世代研究(prospective cohort study)追蹤130萬人時間長達10年，結果發現

空腹血糖大於140mg/dL的人發生癌症（胰臟、肝臟和腎臟癌）的風險比空腹血糖低於90mg/dL的人高(HR=1.22; $p=0.005$)⁽¹⁵⁾。此外Stattin等學者追蹤64597名空腹血糖小於126mg/dL的瑞典人平均時間8.3年⁽¹⁶⁾。他們的結論是，對女性而言相較與空腹血糖濃度最低的組，空腹血糖最高的組發生癌症（綜合）的相對風險(RR)為1.26($p<0.001$)而且跟肥胖與否無關。許多腫瘤學研究顯示，這些癌症的發生和進展與胰島素受體路徑(insulin receptor pathway)有密切關係⁽¹⁷⁾。葡萄糖和胰島素代謝異常造成的胰島素抗性及代償性高胰島素血症不止，會導致高血壓還會過渡刺激胰島素受體，導致細胞異常繁殖最後變成癌症。因此與胰島素抗性有關的肥胖症，代謝症候群，糖尿病等都被列為癌症好發的高危險群⁽¹⁸⁾。

升糖負荷(glycemic load)等於升糖指數乘食物的碳水化合物含量，故低碳水化合物飲食的升糖負荷也比較低。Klement等認為低升糖負荷飲食可減少餐後血糖飆高和發炎反應⁽⁴⁾。關於發炎反應方面，吃低碳水化合物飲食的人會相對少吃穀類。穀類有含omega-6脂肪酸，凝集素(lectins)和麩質(gluten)對特殊體質的人會造成發炎反應。特別是麩質可能在自體免疫，發炎疾病和有些惡性腫瘤的致病機轉裡有扮演重要的角色⁽¹⁹⁾。因此吃低碳水化合物飲食的人自然而然就少吃到以上所說的一些致癌物質。

結語

新時器時代革命之前人類的飲食是動物和魚類為主，只有偶爾會吃到高碳水化合物飲食，因此有專家提出近一萬年內（特別在100年內）飲食中碳水化合物含量越來越多，讓我們的基因無法適應，導致一系列所謂的文明病（高血壓、糖尿病、冠心病、代謝症候群、痛風及癌症等）。正常狀況下葡萄糖要進入人體細胞（如骨骼肌）需要胰島素結合它的受體後，經過一系列的細胞內路徑，最終葡萄糖才能入細胞內。此細胞內路徑有病理變化時，雖然胰島素和受體有結合，但葡萄糖卻無法入細胞內而造成所謂的胰島素抗性狀況。此狀況雖然是遺傳而來，但後天因素（如肥胖和缺乏運動）也可改變它。Wright的老鼠實驗證明蔗糖可引發胰島素抗性，然而運動可預防蔗糖造成的胰島素抗性。值得注意的是，除了糖尿病病人和葡萄

糖不耐的病人之外，葡萄糖耐受性測驗正常而且無肥胖症的人群中約25%也有胰島素抗性。胰島素抗性為代謝症候群的特徵，也是第二型糖尿病的最重要危險因子。有胰島素抗性的人吃高碳水化合物飲食後，因骨骼肌無法合成肝醣故碳水化合物會轉移到肝臟。肝內三酸甘油酯合成量和肝臟利用醣類以合成脂肪的量都會增加。這兩者都會導致高三酸甘油酯血症然而降低血漿高密度膽固醇濃度。有胰島素抗性者的胰臟其他細胞會分泌更多的胰島素以降低血糖至正常範圍，此代償性高胰島素血症可能是高血壓和癌症的誘發因素。Volek的研究顯示，限制碳水化合物可改善胰島素抗性、肥胖症、高血糖、高三酸甘油酯血症和高密度膽固醇低的情形。Facchini的研究中的胰島素敏感度最高（既無胰島素抗性者）的族群6年內罹患高血壓、中風、糖尿病、冠心病、癌症的人數為零。理論上盡量限制碳水化合物攝取，會避免餐後胰島素濃度異常升高，也會讓身體細胞對胰島素維持敏感狀態，這樣的話可能預防以上5種疾病上身。

參考文獻

1. Skoglund P, Malmström H, Raghavan M, et al.: Origins and genetic legacy of Neolithic farmers and hunter-gatherers in Europe. *Science* 2012; 336: 466-469.
2. Ströhle A, Hahn A: Diets of modern hunter-gatherers vary substantially in their carbohydrate content depending on ecoenvironments: results from an ethnographic analysis. *Nutr Res* 2011; 31: 429-435.
3. Hua Y, Shang H, Tong H, et al.: Stable isotope dietary analysis of the Tianyuan 1 early modern human. *PNAS* 2009; 106: 10971-10974.
4. Klement RJ and Kämmerer U: Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8: 75.
5. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
6. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, et al.: Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009; 44: 297-309.
7. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, et al.: Insulin Resistance as a Predictor of Age-Related Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3574-3578.
8. Wright DW, Hansen RI, Mondon CE, et al.: Sucrose-induced insulin resistance in the rat: modulation by exercise and diet. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 879-883.
9. Petersena KF, Dufoura S, Morinoa K: Reversal of muscle insulin resistance by weight reduction in young, lean, insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes. *PNAS* 2012; 109: 8236-8240.
10. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, et al.: The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *PNAS* 2007; 104: 12587-12594.
11. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, et al.: Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987; 10: 512-516.
12. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al.: Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-3011.
13. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al.: Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 539-543.
14. Ho VW, Leung K, Hsu A, et al.: A low carbohydrate, high protein diet slows tumor growth and prevents cancer initiation. *Cancer Res* 2011; 71: 4484-4493.
15. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al.: Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293: 194-202.
16. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, et al.: Prospective Study of Hyperglycemia and Cancer Risk. *Diabetes Care* 2007; 30: 561-567.
17. Belfiore A: The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 671-686.
18. Pisani P: Hyperinsulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 63-70.
19. Cordain L: Cereal grains: humanity's double-edged sword. *World Rev Nutr Diet* 1999; 84: 19-73.