

## 從胰島素的角度來看多囊性卵巢症候群

台安醫院 何信頤醫師 魏曉瑞醫師

多囊性卵巢症候群(polycystic ovarian syndrome, PCOS)可說是育齡婦女最常見的內分泌疾病。一般而言，育齡婦女約有 6-10%可能有 PCOS。胰島素或胰島素敏感性(insulin sensitivity)本身雖然不是 PCOS 的診斷要件，但一般認為胰島素抗阻(insulin resistance)和胰島素過高就是 PCOS 以及代謝症候群的主要病理生成因子(1)。

### 胰島素 Insulin

胰島素促進葡萄糖進入骨骼肌及脂肪組織，促進合成肝醣、蛋白質和脂肪，並抑制葡萄糖生成(gluconeogenesis)及脂肪分解(lipolysis)。我們目前已知道 PCOS 病人有胰島素阻抗(insulin resistance)的表現，甚至可說是糖尿病前期的傾向。胰島素敏感性(insulin sensitivity)在 PCOS 病人而言平均會降 35-40%，因此大多數 PCOS 病人都有胰島素阻抗，並有代償性的高胰島素血症(compensatory hyperinsulinemia)。這些胰島素可和 LH 協同地(synergic)在卵巢鞘細胞(theca cells)上刺激生成過多的雄性素。

當然，也仍有一小群 PCOS 病人是胰島素及胰島素敏感性都是正常。即使在瘦的、胰島素正常(normoinsulinemia)、胰島素敏感性正常的 PCOS 病人身上，以胰島素致敏劑降低體內胰島素的量，仍可達到降低過高的雄性素(2, 3)。細胞學的實驗也發現 PCOS 病人卵巢鞘細胞在胰島素刺激下會比對照組分泌更多雄性素。由此可見高雄性素的表現除了導因於代償性高胰島素血症，也有一部份是對胰島素的雄性素過度反應(androgen hyperresponsiveness to insulin)(4)。

### 高雄性素血症 Hyperandrogenemia

國外很多資料都顯示高雄性素血症是 PCOS 最主要的表現，甚至高達 60-80%的 PCOS 病人都有高雄性素血症(5)。雄性素過多學會(Androgen Excess Society, AES)甚至認為高雄性素應該是 PCOS 診斷上的必要條件(5-8)。

PCOS 女性體內的雄性素，有 60%來自卵巢，40%來自腎上腺。PCOS 病人體內也可能有較高的 dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS)，顯示這些人腎上腺雄性素生成也較高(9)。在以 GnRHa 抑制卵巢功能的 PCOS 婦女身上，雄性素的量仍然比控制組多，顯示在 PCOS 病人身上，腎上腺的雄性素生成也是偏高的。

另外，PCOS 病人體內的性荷爾蒙結合蛋白(sex hormone binding protein, SHBG)量也會下降。SHBG 和胰島素在人體內本來就有負相關，胰島素阻抗影響了肝臟生成 SHBG，所以 SHBG 也被列為胰島素阻抗的指標之一(1)。SHBG 的下降也使 PCOS 病人有較高的游離睾固酮，而有高雄性素的表現。

PCOS 病人既然併有高胰島素血症及高雄性素血症，那胰島素和雄性素這兩大元凶，究竟誰是雞誰是蛋呢？在基礎醫學的研究中，建立 PCOS 的動物模式多半是將母鼠打以高量雄性素，這些母鼠在代謝上也能產生胰島素抗阻(10)。另外，女嬰在胎兒或嬰兒時期如果暴露在較多雄性素的環境，日後也較可能形成胰島素抗阻或高胰島素血症。

但在臨床上，以 GnRHa 或雄性素接受器拮抗劑嘗試降低高雄性素血症，在大部份的研究中卻沒能看出胰島素敏感性的改善。當然，這些壓抑雄性素以改善胰島素敏感性的策略，可能要將治療時程再拉長才能看出成果。

另一方面，我們由胰島素致敏劑改善高雄性素血症的治療經驗也可看出，PCOS 人的高雄性素血症，很大一部份來自高胰島素血症，或是對胰島素的雄性素過度反應(*androgen hyperresponsiveness to insulin*)，改善胰島素敏感性就可以改善高雄性素的問題。

### 游離脂肪酸 (free fatty acids, FFAs)

有一個值得我們注意的有趣課題是，大多數 PCOS 病人體內也有偏高的 FFAs。FFAs 和胰島素阻抗的形成也有相關。

在分子傳遞的層次，FFAs 可造成胰島素訊息中的 IRS-1(*insulin receptor substrate-1*)及酵素 P450c17 異常的 *serine phosphorylation*，影響胰島素訊息路徑，進而造成胰島素阻抗。FFAs 也可抑制胰島素訊息下游的 MEK/ERK 路徑，使雄性素的生成增加。順道一提，胰島素致敏劑的 PPAR $\gamma$  agonist 在這裏的角色，可增加 IRS-1 的 *tyrosine phosphorylation* 以促進胰島素正常訊息傳遞，也可活化 MEK/ERK 路徑，使雄性素生成減少。

### 肥胖

PCOS 病人多半也有肥胖的問題。在美國，50%的 PCOS 病人都有過重 (*overweight*)或肥胖(*obesity*)的情形。在台安醫院針對 PCOS 病人的統計中，過重 ( $BMI > 24Kg/m^2$ )和肥胖( $BMI > 30Kg/m^2$ )分別佔 PCOS 病人的 12.6%和 8.9%(11)。可以說和歐美相比，我們族群中肥胖的比例較少。在 BMI 不高的 PCOS 的病人，也常常可以表現有較大的腰臀比(*waist-to-hip ratio*)，表示腹部或內臟脂肪 (*visceral adipose tissue, central fat, android obesity*)的比例較高。內臟脂肪在代謝方面比皮下脂肪要活躍，也和體內的 FFAs 生成及胰島素阻抗有相關。

在一般族群中，肥胖本身就與胰島素阻抗及代償性高胰島素血症有關。肥胖雖然不佔台安醫院的 PCOS 病人很大的比例，但隨著 BMI 值的增加，血糖耐受不良(*impaired glucose tolerance, IGT*)的比例也會增加(11)，也印證肥胖雖不是 PCOS 一定會有的表現(尤其亞洲女性)，但仍會加重胰島素抗阻的程度。

這也是目前對肥胖或過重的 PCOS 病人的處置原則中，首要強調生活方式調整。

### 生活方式調整 Lifestyle modification

所有的 PCOS 著作，談到 PCOS 的處置，第一個原則就是密集生活方式調整 (*intensive lifestyle modification*)，尤其是針對過重( $BMI > 25Kg/m^2$ )的患者。這其中包括飲食及運動(12)。但是，臨床醫師嘴巴說說，相信除了一些有進入研究的個案，醫護人員很難真的要求生活方式調整。在台安醫院，我們嘗試強力推行飲食和運動的配合。

在減重方面，減重多少才有效很可能因人而異。這裏面大家最常引用的數字是，如果肥胖的 PCOS 病人能減少 5%的體重，就可能恢復正常排卵並懷孕 (12)。減重 5-10%，可能可以降低高雄性素血症及血中胰島素的量。這些數字其實可以給病人樂觀努力的目標。例如，對一個 80 公斤的婦女，她可能會對減肥

要減到什麼程度有所遲疑。給她一個 5 公斤的目標，跟她說這樣就可以改善她的代謝和內分泌狀況，是可以激勵她的信心的。

### 飲食建議

既要減重，一般而言，建議低卡(hypocalorie, 每日減少 500-1000 大卡)(12, 13)、低脂(佔熱量 30%，尤其要限制飽和脂肪在 10%)，並建議增加纖維攝取量。在營養學中，高纖飲食可減緩營養素吸收及胰島素分泌。至於蛋白質和碳水化合物的比例，仍沒有共識(13, 14)。有趣的是，既然前面曾提到血中的 FFAs

高雄性素血症的病理生成有相關，改善飲食中脂肪的成分或比例，尤其是減少飽和脂肪酸的攝取，很可能是很重要的。Kasim-Karakas 等人曾報導以多元不飽和脂肪酸為飲食中脂質的主要來源，可在 3 個月後改變 PCOS 病人代謝情形(15)。

總歸而論，飲食控制可以減重並改善 PCOS 病人的代謝。但對 PCOS 病人最好的飲食菜單，目前仍沒有定論，也需要更多的研究。

### 運動

運動對過重 PCOS 病人，第一個效果也是減重。除此之外，運動可降低內臟脂肪。內臟脂肪的分佈和胰島素阻抗也有相關。運動另一方面又可強化肌肉，改善骨骼肌胰島素敏感性(16)。由於骨骼肌佔體內胰島素代謝葡萄糖的 85%，這也是我們在台安醫院建議運動中要加入 resistance 以強化肌力。

但是生活方式調整，大部份論文都太強調減重的程度，甚至以減重多少為評估生活方式調整的指標。其實 Huber-Buchholz 等人也曾報導，在生活方式調整後由不排卵(anovulation)而恢復排卵的 PCOS 病人，雖然沒有降低很多體重，但是胰島素敏感性改善 71%及飯前胰島素降低 33%，認為生殖功能的改善和內臟脂肪的分佈減少有關(17)。Thompson 等人曾比較只有飲食調整或飲食及運動都調整的 PCOS 病人：這些調整所達成的體重減少並沒有太大差別，但飲食加運動調整的病人，體內脂肪組成有意義地減少，也較能維持減重的效果(18)。因此在台安醫院，我們也不特別強調減重的程度，轉而鼓勵生活方式調整造成體內脂肪分佈的改變及血糖耐受的改善。

當然，我們也都知道，生活方式調整，不論是飲食和運動，最重要的是要能有耐心長時間的維持。很多調整生活方式的論文都提到，很多病人會中途就退出調整計畫(14, 16)。對瘦的 PCOS 病人而言，儘管資料不多，但是生活方式調整應該仍會有幫助(19)。

這些生活方式的調整，在台安醫院的作法是平時就要常常提醒和要求這些 PCOS 婦女。Tsagoreli 等人的報告也顯示，過重病人在做 IVF 前一個月才臨時抱佛腳(acute very low calorie diet)並不能提高 IVF 成績(20)。PCOS 病人一旦診斷出來就要開始要求她們生活方式調整，這樣以較長時間，以漸近改善 PCOS 病人代謝和內分泌狀況，應該是比較好的選擇。

### 胰島素致敏劑 Insulin sensitizing agent

既然 PCOS 很多表現來自胰島素阻抗及代償性高胰島素血症所造成的高雄性素血症，使用胰島素致敏劑也是很多研究的焦點。胰島素致敏劑並不增加血中胰島素量，所以單純使用並不會造成低血糖。

胰島素致敏劑中大家最耳熟能詳的就是 Metformin。Metformin 是一種 biguanide，它可促進葡萄糖運送入肝臟及肌肉組織而降低血糖。Metformin 也可以使病人食慾下降，甚至造成減重的效果。另外 Metformin 也可減少肝臟生成葡萄糖，使胰島素的需求減少，所以使用後也可使病人(不論有無胰島素阻抗)的血中胰島素值下降。

另一類藥物 thiazolidinediones (TZD)，可以結合在 gamma peroxisome proliferator activator (PPAR  $\gamma$ ) 接受器，協助並誘導脂肪細胞的胰島素訊息傳遞及 FFAs 的正常代謝，可以改善代償性高胰島素血症。胰島素敏感性正常的人，體內胰島素量也不會因本藥受到影響。它可活化雄性素分泌細胞(含卵巢及腎上腺)的胰島素訊息中 MEK/ERK 路徑，進一步抑制酵素 P450c17 及 3  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase，介入雄性素生成，改善卵巢對胰島素的雄性素過度反應。因為部份這類藥物可能有肝毒性，使用上建議每兩個月以 GPT 監測肝功能。

Baillargeon 等人曾以這兩類胰島素致敏劑治療 128 名不胖且胰島素敏感性正常的 PCOS 病人，和安慰劑組相比都能有效降低雄性素及改善排卵。Metformin 治療組的病人的胰島素有降低，可能因此改善了高胰島素血症後造成的高雄性素血症；在 PPAR $\gamma$  agonist 治療組方面，病人胰島素值並沒有改變，所以高雄性素的改善可能和 PPAR $\gamma$  agonist 強化了胰島素訊息傳遞有關(3, 4)。

目前對胰島素致敏劑在 PCOS 上的使用，ASRM 的意見是針對有 IGT 的病人可考慮使用(21)。但長期使用能不能達到預防第二型糖尿病的效果，需要一些長期追蹤的研究來告訴我們。

#### 口服葡萄糖耐受性試驗(oral glucose tolerance test, OGTT)的必要性

所謂血糖耐受不良(impaired glucose tolerance, IGT)，就 WHO 定義，是服用 75 克糖水後 2 小時，血糖值介於 140-200 mg/dL；到達 200 mg/dL 則為糖尿病(DM)。

血糖代謝能力的測量，空腹血糖(fasting plasma glucose)固然方便施行。但 Legro 等人的報告和台安醫院的統計，都發現大多數驗出有 IGT 的 PCOS 病人，她們的飯前血糖都是在正常範圍(11, 19)。正因為大多數 PCOS 病人的飯前血糖值都呈現正常，2 小時 OGTT 可說是針對 PCOS 病人以篩檢血糖耐受最好的方式(19)。

有沒有必要全面性篩檢 OGTT，論文上還有很多的爭論。根據統計，PCOS 病人高達 31-35% 已有 IGT，高達 7-10% 可能已有糖尿病。曾有報告中國人的 PCOS 病人中，IGT 佔 20.5%，DM 的有 1.9%(22)。台安醫院曾統計 356 個 PCOS 不孕症病人，其中 IGT 佔 7.6%，已經 DM 的佔 3.1%；台安醫院同時期的非 PCOS 不孕症病人，IGT 和 DM 分別為 2.9% 和 0.2%(11)。

Legro 等人曾報告 PCOS 病人中，每年會有 16% 正常血糖耐受的 PCOS 病人會轉變成 IGT；每年有 2% 的 IGT 病人會變成第二型糖尿病(23)。因為有這麼高的轉變率，AES 認為對所有 PCOS 病人檢查 OGTT 是有必要的(19)，這個建議也被 ASRM 所引用(21)。但也有部分學者認為施行於高危險群即可：包括肥胖(BMI > 30Kg/m<sup>2</sup>)、高齡、有糖尿病家族史，或自己曾有妊娠糖尿病史(19, 21)。

如果 OGTT 是正常的，那麼之後每 2 年做一次 OGTT；如果已經有 IGT 的 PCOS 婦女，則建議每年檢查 OGTT(19, 21)。這樣作法是希望儘早發現發展成 IGT 或第 2 型糖尿病的病人。而已經有 IGT 的人，會建議減重及生活方式調整，並考慮給予胰島素致敏劑。

## 預防醫學 Preventive medicine 的角度

在台安醫院的統計中，不分年齡 PCOS 病人都約有 7% 已有 IGT 的問題，並不像歐美的資料會隨年齡增加才增加(11)，因此不分年齡給予 PCOS 病人 OGTT 篩檢，在預防醫學上可以讓 PCOS 病人明確知道自己的代謝情形。台安醫院的追蹤也顯示，在 IVF 成功懷孕的病人中，施術前血糖代謝不佳或有胰島素抗阻的婦女，之後產下早產兒的機率比血糖代謝正常的婦女高(24)。

預防勝於治療，事先讓這些有內分泌障礙的婦女，不論她們是否順利生下小孩，給予她們資訊，了解自己的代謝情形，從而儘早安排自己的健康規劃以提早預防日後的各項慢性疾病，包括 DM 及心血管疾病，應該是這群婦女健康照護上很值得重視的議題。

## 參考文獻

1. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53.
2. Baillargeon JP, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2007;88:886-93.
3. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004;82:893-902.
4. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;122:42-52.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W *et al.* Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
6. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:781-5.
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
8. Legro RS, Azziz R, Giudice L. A twenty-first century research agenda for polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:331-6.
9. Giallauria F, Palomba S, Vigorito C, Tafuri MG, Colao A, Lombardi G *et al.* Androgens in polycystic ovary syndrome: the role of exercise and diet. *Semin Reprod Med* 2009;27:306-15.
10. Manneras L, Cajander S, Holmang A, Seleskovic Z, Lystig T, Lonn M *et al.* A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2007;148:3781-91.

11. Wei HJ, Young R, Kuo IL, Liaw CM, Chiang HS, Yeh CY. Prevalence of insulin resistance and determination of risk factors for glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study of Chinese infertility patients. *Fertil Steril* 2009;91:1864-8.
12. ASRM. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:505-22.
13. Moran LJ, Brinkworth GD, Norman RJ. Dietary therapy in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26:85-92.
14. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:630-7.
15. Kasim-Karakas SE, Almario RU, Gregory L, Wong R, Todd H, Lasley BL. Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:615-20.
16. Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, Oppedisano R, Tolino A *et al.* Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod* 2008;23:642-50.
17. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1470-4.
18. Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3373-80.
19. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4546-56.
20. Tsagareli V, Noakes M, Norman RJ. Effect of a very-low-calorie diet on in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril* 2006;86:227-9.
21. ASRM. Use of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;90:S69-73.
22. Chen X, Yang D, Li L, Feng S, Wang L. Abnormal glucose tolerance in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21:2027-32.
23. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3236-42.
24. Wei HJ, Young R, Kuo IL, Liaw CM, Chiang HS, Yeh CY. Abnormal preconception oral glucose tolerance test predicts an unfavorable pregnancy outcome after an in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 2008;90:613-8.