

肥胖和多囊卵巢综合征

李卫菊 综述 惠汝太 审校

【摘要】 肥胖可通过胰岛素、瘦素、及内源性大麻等系统在多囊卵巢综合征的病理过程中起重要作用,使多囊卵巢综合征的临床表现更加严重。生活方式的改善及控制体重是多囊卵巢综合征的一线治疗方法。

【关键词】 多囊卵巢综合征;肥胖;胰岛素抵抗;雄激素

多囊卵巢综合征是育龄女性最常见的内分泌疾患,是女性不孕最常见的病因,患病率高达4%~7%^[1]。多囊卵巢综合征的特征性表现为持续性无排卵和雄激素过多症。临床表现主要包括生殖内分泌系统功能异常和皮肤改变两个方面,如月经不调和不育症,多毛症、痤疮、脂溢性脱发等。近几年多囊卵巢综合征的代谢并发症引起大家广泛的重视,认识和治疗代谢并发症是内科医生紧迫的问题。以下就肥胖对多囊卵巢综合征作用及其机制和治疗作一综述。

多囊卵巢综合征(PCOS)的发病机理仍未阐明,初步研究显示是遗传因素和环境因素共同作用的结果。因为PCOS和代谢综合征有相同的病理生理机制-胰岛素抵抗,两种疾病在临床表现上有很大程度重叠。也有人认为PCOS是女性代谢综合征的特殊表现^[2]。用NCEP(ATPIII)标准,Glueck等发现新诊断的PCOS患者,代谢综合征的发病率为46%^[3]。对PCOS患者的回顾性研究发现,代谢综合征的患病率为43%。相当于调整年龄后一般人群的2倍。在该研究中,肥胖或超重占67%^[4],91% PCOS患者具有一个除了肥胖或超重的代谢综合征组分异常。代谢综合征影响PCOS的临床表现,其核心病理机制肥胖及胰岛素抵抗,对PCOS的病理过程有重要的作用。

肥胖使PCOS临床表现更加严重,表现为以下几个方面

雄激素水平:雄激素过多症是PCOS的特征性临床表现,肥胖使雄激素水平进一步增高,循环中雄激素水平和体内脂肪量负相关^[5]。

代谢异常:PCOS本身和血脂异常及胰岛素抵抗相关,但同时合并肥胖则更加严重^[5]。表现为更低水平的高密度脂蛋白,更高水平的甘油三酯和总胆固醇;空腹或餐后胰岛素浓度和糖耐量异常的比例增高,胰岛素的敏感性显著性降低。

月经异常和不孕:月经异常和多毛症在PCOS合并肥胖者中发生率更高。PCOS合并肥胖者的不孕率更低,对促排卵药的反应性更差。在一项对158个无排卵的PCOS患者进行的前瞻性研究中发现,达到排卵的克罗米芬剂量和体重成正相关^[6]。也有研究表明:肥胖的PCOS患者对脉冲性GnRH的促排卵反应明显降低^[7]。在体外受精的研究中发现,合并肥胖的PCOS患者需要更高的促性腺激素,流产率和活胎出生率明显降低^[8]。总之,对于PCOS合并肥胖的患者,除了生殖内分泌的临床症状加重,对不排卵或不孕的治疗效果比体重正常者更差。

腹型肥胖和外周型肥胖相比,雄激素过多症及胰岛素抵抗更为严重,所以腹型肥胖对PCOS的影响更大^[9]。已有充分证据表明,即使体重正常,PCOS患者的腹部脂肪沉积的发生率也是很高的。在PCOS的自然病程中,内脏脂肪的沉积也许先于全身脂肪增加,内脏脂肪的沉积引起胰岛素抵抗,高胰岛素血症,最后导致雄激素过多症。

近期研究发现内脏脂肪和胰岛素抵抗成线形相关,相关系数为0.68。内脏脂肪和其它指标如空腹胰岛素,β细胞功能,甘油三酯,高密度脂蛋白,尿酸,性激素结合蛋白等也显著性相关,回归分析表明最可预测胰岛素抵抗的最佳指标是腹内脂肪和甘油三酯。这些结果支持腹内脂肪沉积是胰岛素抵抗的原因或早期影响因素^[10]。这也意味着减少腹部脂肪可以减轻胰岛素抵抗,也许可以解释锻炼及减肥是比药物治疗更有效的干预方法。

作者单位:100037 北京市,中国医学科学院 中国协和医科大学 心血管病研究所 阜外心血管病医院 中德实验室

通讯作者:惠汝太 Email: huirutai@gmail.com

肥胖对 PCOS 影响的机制是复杂的,而其仍未阐明。可能通过以下几种机制

胰岛素抵抗和雄激素水平增高:胰岛素抵抗通过多种途径导致雄激素过多和排卵功能异常。体内外的研究表明:胰岛素通过自身受体或胰岛素样生长因子-1 受体协同 LH 促使膜细胞生成雄激素;抑制肝脏合成性激素结合蛋白,从而使游离雄激素水平增高;作用于垂体促使黄体生成素分泌增加;增强肾上腺对 ACTH 的敏感性从而使肾上腺合成雄激素增多。高胰岛素血症导致的卵巢雄激素生成增加继而引起卵泡闭锁性不排卵^[5]。降低胰岛素水平可逆转循环中雄激素的浓度。雄激素增多和胰岛素抵抗是一种恶性循环,睾丸酮可刺激内脏脂肪分解,使游离脂肪酸增加进而加重胰岛素抵抗。在肌肉水平,睾丸酮可诱导 II 型纤维表达增加,这种纤维对胰岛素敏感性不高,从而增加胰岛素抵抗程度^[10]。

脂肪组织对雄激素的作用:脂肪细胞对性激素的利用具有重要的调节作用,脂肪细胞可以储存各种脂溶性的类固醇,包括雄激素。大部分性激素优先储存在脂肪组织而不是血液中,因而组织中类固醇浓度远比血浆中高,结果导致肥胖者的类固醇池较大。另外,因为脂肪组织内有多种类固醇合成酶,如 3 β -脱氢酶,17 β -羟脱氢酶和芳香酶,肥胖意味着性激素的代谢和转化加强^[11]。

宫内因素:最近的研究表明,在宫内妊娠期间母亲肥胖可以可使女儿日后 PCOS 的易患率增加^[12]。这个发现和动物研究的结果一致,在灵长类动物也表明胚胎期高雄激素暴露对青春期 PCOS 的发病起重要作用^[13]。实验表明胚胎期雄激素过高可能导致脂肪特别是内脏脂肪沉积^[14]。

瘦素抵抗:瘦素是影响食物摄入和能量平衡重要的外周信号,是抑制食欲的细胞因子。近期的体外研究资料表明,瘦素可能通过抑制粒层和鞘膜细胞合成类固醇直接抑制卵巢功能的作用,也可能通过拮抗刺激类固醇生成因子的作用,如拮抗胰岛素生长因子-1,转化生长因子-B,胰岛素等的作用。对于雌性小鼠,外源性给与瘦素可显著降低排卵率^[15]。但循环或卵巢高瘦素在 PCOS 合并肥胖患者的不排卵过程中是否起作用目前尚不清楚。

内源性大麻系统的作用:内源性大麻素是花生四烯酸的衍生物,具有调节进食及能量代谢的稳态作用,是一个促进食欲因子,也是和肥胖相关的一个组织因子。大麻素受体拮抗剂是一种很有前景的减

肥药物。大麻素衍生物具有抑制生殖功能的作用^[16],最主要的作用为对下丘脑功能的抑制,也可能直接抑制垂体和卵巢功能。大麻素可抑制 LH 的分泌脉冲,下调血浆 LH 水平。通常认为大麻素直接降低促进 GnRH 分泌的神经介质的活性如去甲肾上腺素和谷氨酸,同时刺激抑制 GnRH 分泌的神经介质如多巴胺,r-酪氨酸,阿片样物质及促皮质激素释放激素。在排卵期大量的内源性大麻素在卵巢内生成,这让人设想内源性大麻素可能调节卵泡的成熟和卵巢的发育^[17],然而,过度的大麻素则通过作用于下丘脑或直接作用于卵巢损伤排卵功能^[18]。

最近,Corton 等用寡核苷酸探针的方法,对 PCOS 伴重度肥胖患者的网膜脂肪组织进行研究,发现在 PCOS 患者的网膜脂肪组织中,多种生化信号转导通路过度表达,包括胰岛素信号转导通路,氧化应激通路,炎症通路,以及脂质代谢通路^[19],这些说明腹型肥胖通过多种机制影响 PCOS 患者病理过程。

治疗

除了传统的药物治疗和介入治疗,针对代谢异常的治疗非常重要。对肥胖的 PCOS 患者,生活方式的干预,特别是低热量饮食及运动量的增加是有效的方法。对于 PCOS 合并肥胖的患者,体重减轻不仅可改善改善胰岛素抵抗和代谢异常,还能改善内分泌功能,降低循环雄激素水平,减轻多毛症,排卵功能显著性提高^[20]。

对有胰岛素抵抗的 PCOS 患者,给予胰岛素增敏剂治疗,改善胰岛素抵抗的同时,胰岛素水平和雄激素水平也下降,大部分患者月经失调可改善,排卵功能恢复。研究表明:胰岛素增敏剂罗格列酮和二甲双胍均可降低循环雄激素水平,减轻胰岛素抵抗,促进排卵,同时表明罗格列酮的效果比二甲双胍的改善雄激素水平和胰岛素抵抗效果要好,联合用药并不比单独用药效果更佳^[21]。最近的 2 个荟萃分析结果表明,通过生活方式的改善可获得和服用二甲双胍同样或更好排卵效果^[22,23]。

他汀类药物可以降低卵巢膜间质细胞增殖及类固醇的生成。在对 48 名 PCOS 患者的前瞻交叉研究中发现,他汀类药物联合口服避孕药治疗较单纯口服避孕药治疗,可显著地降低总胆固醇,游离睾丸酮,更加明显地改善多毛症,降低炎症反应^[24]。

结论和展望

PCOS 的发生具有复杂的病理机制,代谢综合征

在其发病过程中有重要的作用,代谢综合征全球流行可能导致 PCOS 发病率增加,其机制尚需进一步阐明。PCOS 患者体重减轻是一种简单有效的促进自发性排卵和提高怀孕率的方法,胰岛素增敏剂在 PCOS 患者中的作用尚需长期临床研究进一步证实。他汀类对炎症及雄激素过多症的有益结果也为 PCOS 治疗提供了新的思路。

参 考 文 献

- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1223-36.
- Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab*, 2003, 14: 365-70.
- Glueck CJ, Papanna R, Wang P, et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*, 2003, 52: 908-15.
- Apridonidze T, Essah P, Luomo M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 1929-35.
- Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Rel Metab Disord*, 2002, 26: 883-96.
- Lobo RA, Gysler M, March CM, Coebelman U, Mischell Dr Jr. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril*, 1982, 37: 168-74.
- Filicori M, Flamigni C, Dellai P. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 1215-20.
- Fedorcsa? k P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*, 2001, 16: 1086-91.
- Douchi T, Ijuin H, Nakamura S, Oki T, Yamamoto S, Nagata Y. Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 1995, 86: 516-19.
- Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*, 2006, 113: 1203-9.
- Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*, 2003, 9: 359-72.
- Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*, 1997, 350: 1131-5.
- Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DH. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 1206-10.
- Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome—a hypothesis. *J Endocrinol*, 2002, 174: 1-5.
- Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, et al. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in rat. *Endocrinology*, 2000, 141: 1971-6.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3: 771-84.
- Treinen KA, Sneed JL, Heindel JJ. Specific inhibition of FSH-stimulated cAMP accumulation by D9-tetrahydrocannabinol in cultured rat granulosa cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993, 118: 53-7.
- Maccarrone M, Valensise H, Bari M, Lazzarin N, Romanini C, Finazzi-Agro A. Relation between decreased anandamide hydrolase concentrations in human lymphocytes and miscarriage. *Lancet*, 2000, 355: 1326-9.
- Corton M, Petalza-Carretero J, Berguna A, Villuendas G, Zaballos A, San Millan JL, et al. Differential gene expression profile in omental adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 328-37.
- Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzik DS. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril*, 2004, 82: 421-9.
- Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatuk CL, Williams NI. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196: 402.
- Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, 327: 951-3.
- Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*, 2004, 19: 2474-83.
- Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Dziura J, Duleba AJ. Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective, randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 456-461.