

糖尿病與更年期：荷爾蒙轉折期的代謝挑戰與臨床照護方針

林賢鑫醫師 馬偕紀念醫院

前言

更年期是女性重要的生理轉折階段，停經之定義為月經停止滿 12 個月，主要源於卵巢功能逐漸衰退及女性荷爾蒙（雌激素）分泌下降；其過渡期可長達數年，涵蓋圍更年期與停經後早期階段⁽¹⁾。除熱潮紅、失眠與情緒波動等典型症狀外，荷爾蒙變化也常伴隨顯著的代謝轉變，包括脂肪重新分布導致中心型肥胖、相對雄性素增加以及胰島素阻抗上升，進而提高心血管與代謝性疾病的風險。

目前已有大量研究指出，更年期女性罹患第二型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）的風險顯著增加；既有糖尿病患者也更容易出現血糖波動^(2,3)；另一方面，長期高血糖亦可能影響卵巢老化及停經時間。因此，糖尿病與更年期並非單向因果，而是雙向且交互影響的關係。本文將綜整近年相關文獻探討兩者之關聯性。

病理生理機轉：雌激素缺乏與胰島素阻抗

雌激素在葡萄糖與脂質代謝中扮演關鍵角色，包括⁽⁴⁾：

1. 提升周邊組織對胰島素的敏感性，抑制肝臟糖質新生，並促進骨骼肌葡萄糖轉運蛋白 4 (GLUT4) 表現，增加葡萄糖攝取。
2. 抑制內臟脂肪堆積、促進脂肪分布

於皮下組織，同時降低腫瘤壞死因子- α (TNF- α) 與介白素-6 (IL-6) 等促發炎細胞激素分泌，減少慢性發炎。

3. 保護 β 細胞維持胰島素分泌功能，減少糖毒性 (glucotoxicity) 與脂毒性 (lipotoxicity)。

隨著更年期雌激素逐漸下降，其保護效應減弱，雌激素受體 α (estrogen receptor alpha, ER α) 活性降低，導致胰島素訊號傳導效率受損，進而增加周邊胰島素阻抗。體脂分布由「梨型」轉為腹部內臟脂肪為主的「蘋果型」，即中心型肥胖，並透過慢性發炎進一步惡化胰島素敏感性。此外，性荷爾蒙結合球蛋白 (SHBG) 下降使雄激素生物可用率上升，雄激素/雌激素比例失衡，亦不利於胰島素作用。另一方面，雌激素缺乏削弱 β 細胞存活與分泌功能，使其對胰島素阻抗的代償能力下降；當代償機制不足時，即構成 T2DM 的病理基礎⁽⁵⁾。

流行病學：更年期與糖尿病風險

T2DM 不僅與老化與肥胖相關，卵巢老化亦為重要影響因子。多項大型世代研究一致指出，停經狀態與糖尿病風險密切相關。

Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) 資料分析顯示⁽⁶⁾，停經前期與早期圍停經階段雌二醇濃度較高者，在 11 年的追蹤期間罹患 T2DM

的風險較低，支持內生性雌激素具保護效果。

此外，Women's Health Initiative (WHI) 針對約 12 萬名停經後女性的觀察發現⁽⁷⁾，生育年限 < 30 年的女性，其罹患 T2DM 風險較生育年限為 36 - 40 年的女性增加 37%。2025 年發表於 JAMA Network Open 的韓國大型世代研究指出⁽⁸⁾，與 ≥ 50 歲才停經者相比，40 歲前停經女性罹患 T2DM 的風險顯著上升 (HR=1.13)；40 - 44 歲停經者風險亦略為增加。歐洲與亞洲等多國研究也呈現類似趨勢⁽⁹⁻¹¹⁾。上述研究印證了「雌激素累積暴露時間」可能具有長期代謝保護作用，且對於早發性停經女性應更早進行血糖監測與評估。

糖尿病與停經年齡

西方女性平均自然停經年齡約為 50 歲。45 歲前發生停經稱為「早發性停經 (early menopause)」，40 歲前發生則稱為「早發性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency)」。卵巢老化是一連續性的過程，早在最後一次月經來臨前多年即已開始⁽¹²⁾。

多項研究指出第一型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 女性較未罹患者更早進入停經。Familial Autoimmune and Diabetes 研究顯示，T1DM 女性停經年齡約 41.6 歲，明顯早於非 T1DM 的對照組⁽¹³⁾，EDC 與 SWAN 研究進一步指出，青春期前發病者初經延遲且自然停經較早，生殖年限縮短約 2.5 年⁽¹⁴⁾。其可能機轉包括自體

免疫作用、長期高血糖、微血管病變對卵巢功能的影響。

相對的，T2DM 與停經年齡之間的關聯目前尚無定論。一項拉丁美洲研究指出，與未罹患糖尿病者相比，T2DM 女性在 45 歲前發生早發性停經的風險約增加 3 倍⁽¹⁵⁾。然而，EPIC 世代研究則發現，於 50 歲後才診斷為 T2DM 的女性，停經年齡反而較晚，推測可能與肥胖程度有關⁽¹⁶⁾。整體而言，體重與脂肪分布可能為重要干擾因子，使 T2DM 對停經時機的獨立影響難以明確界定。

更年期症狀、糖尿病與慢性疾病風險之交互影響

更年期常見的血管舒縮症狀（如熱潮紅、夜間盜汗）與糖尿病的因果關係尚未有明確結論。WHI 資料分析指出，具有血管舒縮症狀者其糖尿病風險約增加 18%，且風險隨症狀嚴重程度而上升⁽¹⁷⁾；然而，也有研究未觀察到顯著相關性⁽¹⁵⁾。上述結果之不一致，可能與症狀嚴重度評估方式不同、症狀本身具主觀性等因素有關。

更年期與糖尿病皆為重要的心血管疾病危險因子，雌激素缺乏會減少一氧化氮生成、削弱內皮保護效力；若合併高血糖與氧化壓力，將加速動脈粥狀硬化進展，伴隨更高的心血管風險⁽¹⁸⁾。WHI 研究顯示，停經後女性若合併糖尿病，其全因與心血管死亡風險約增加 2 - 3 倍⁽¹⁹⁾。

在骨骼健康方面，雌激素缺乏會加速骨質流失與骨微結構退化；糖尿病

則可能透過糖化終產物堆積與骨重塑失衡，影響骨品質與骨強度。兩者並存時，骨折風險將進一步上升。

荷爾蒙補充治療與糖尿病

更年期荷爾蒙治療 (menopausal hormone therapy, MHT) 是透過荷爾蒙藥物緩解更年期相關症狀及骨質保護的有效方法。在已切除子宮之女性通常採用單獨雌激素治療；在仍保有子宮之女性則需合併黃體素以抑制雌激素對子宮內膜的增生作用。

一項大型統合分析顯示，MHT 使新診斷 T2DM 發生率降低 30%，並使胰島素阻抗相關指標 HOMA-IR 下降 13%⁽²¹⁾；對於既有糖尿病女性，許多試驗亦證實 MHT 可改善血糖控制並降低糖化血色素^(22,23)。相關機轉包括提升肝臟、骨骼肌等周邊組織的胰島素敏感性，以及改善脂質分布。

考量 MHT 對葡萄糖代謝可能具改善效果，但對心血管系統具有「時機效應 (timing hypothesis)」，亦即在動脈粥樣硬化早期，MHT 對心血管系統具保護作用；但在血管老化後期，雌激素可能使成熟斑塊不穩定，增加血栓事件風險。因此，對於合併糖尿病且需使用 MHT 之女性，應依糖尿病病程，以及是否合併肥胖、高血壓、高血脂或心血管疾病等因素進行風險評估與個別化治療⁽²⁴⁾。

依照歐洲更年期學會 (EMAS) 建議⁽²⁵⁾：

1. 在停經後 10 年內、糖尿病病程小於 10 年，可考慮口服雌激素，其

對血糖恆定作用較佳。

2. 若糖尿病病程較長但無標的器官損害，或合併代謝危險因子者，建議優先選擇經皮雌激素以降低血栓風險。
3. 極高心血管風險者 (如已知心血管疾病、器官損害) 不建議使用 MHT。

需特別注意的是，MHT 並非用於預防或治療 T2DM，而是以症狀控制與骨質保護為主要適應症。

停經後合併糖尿病女性之健康管理

停經後合併糖尿病女性的治療目標包括血糖控制、體重管理與心血管風險降低，並兼顧骨質疏鬆等共病。

一、生活型態介入

遵循一般糖尿病治療原則，包括控制體重、健康飲食與規律運動。大型研究如 DPP⁽²⁶⁾ 與 Look AHEAD⁽²⁷⁾ 證實，減重可顯著改善 T2DM 預後。

飲食建議⁽²⁸⁾：

- 每日熱量攝取 1,200 - 1,500 kcal，或熱量赤字達 500 - 750 kcal/日
- 採地中海飲食或得舒飲食：多蔬菜、橄欖油、適量魚類，減少紅肉與加工肉攝取
- 減少精製碳水化合物
- 補充足夠鈣與維生素 D

運動建議⁽²⁸⁾：

- 每週至少 150 分鐘中強度或 75 分鐘高強度有氧運動
- 每週 2 - 3 次阻力訓練
- 減少久坐

二、藥物治療策略⁽²⁹⁾

近年來，T2DM 的治療策略除了控制血糖，亦強調依據患者的心血管風險及慢性共病進行個別化治療選擇，並將體重管理納入重要考量。對於已確立心血管疾病，或合併慢性腎臟病或心衰竭的患者，建議優先選用具心腎保護證據的 GLP-1RA 與 / 或 SGLT2i。此外，對於停經後合併肥胖的女性，這兩類同時具有體重減輕效益的藥物，也是前線的治療選擇。另一方面，停經後骨質疏鬆風險上升，對於合併骨質疏鬆或高骨折風險者，應避免使用可能增加骨折風險的藥物 Thiazolidinediones。

結論

更年期是女性代謝風險的重要轉折點。隨著雌激素逐漸下降，許多生理

機轉將促進胰島素阻抗、脂肪重分布及慢性發炎，進而提高 T2DM 的發生風險；另一方面，糖尿病本身也可能加速卵巢老化，影響停經時間與生殖年限。兩者彼此交互作用，對心血管與骨骼健康產生加乘與放大效應。



因此，對更年期與停經後女性應採取整合性照護，同時兼顧更年期症狀管理、血糖與體重控制，以及心血管與骨骼健康，才能有效降低 T2DM 及其長期併發症風險，並提升整體健康與生活品質。



附註


本文於撰寫過程，利用 AI 工具 ChatGPT 協助前期文獻之蒐集、初步翻譯，與後期文稿修飾精簡，主要內容之整合、數據之引用，及臨床解讀，由作者本人完成。

參考文獻

1. Sowers MR, Zheng H, McConnell D, Nan B, Harlow SD, Randolph JF Jr. Estradiol rates of change in relation to the final menstrual period in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3847–3852.
2. Cerdas Pérez S. Menopause and diabetes. *Climacteric.* 2023 Jun;26(3):216–221.
3. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Armeni E, Goulis DG. The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Oct;18(10):608–622.
4. Alemany M. Estrogens and the regulation of glucose metabolism. *World J Diabetes.* 2021 Oct 15;12(10):1622–1654.
5. Choi MJ, Yu J. Menopause and Diabetes Risk Along with Trajectory of β -Cell Function and Insulin Sensitivity: A Community-Based Cohort Study. *Healthcare (Basel).* 2025 May 5;13(9):1062.
6. Park SK, Harlow SD, Zheng H, Karvonen-Gutierrez C, Thurston RC, Ruppert K, Janssen I, Randolph JF Jr. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes. *Diabet Med.* 2017 Apr;34(4):531–538.
7. LeBlanc ES, Kapphahn K, Hedlin H, Desai M, Parikh NI, Liu S, et al. Reproductive history and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Menopause.* 2017 Jan;24(1):64–72.
8. Ko BJ, Jung JH, Han K, Nam GE. Age at Menopause and Development of Type 2 Diabetes in Korea. *JAMA Netw Open.* 2025 Jan 2;8(1):e2455388.
9. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care.* 2013 Apr;36(4):1012–9.
10. Shen TY, Strong C, Yu T. Age at menopause and mortality in Taiwan: A cohort analysis. *Maturitas.* 2020 Jun;136:42–48.

- 
11. Yu Y, Li J, Jiang Y, Zaid M, Zhao Q, Wang N, et al. Association between Reproductive Factors and Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 17;19(2):1019.
 12. Lambrinouadaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021 May;147:53–63.
 13. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, Kwoh CK; Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes*. 2001 Aug;50(8):1857–62.
 14. Yi Y, El Khoudary SR, Buchanich JM, Miller RG, Rubinstein D, Matthews K, et al. Women with Type 1 diabetes (T1D) experience a shorter reproductive period compared with nondiabetic women: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study and the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2021 Mar 1;28(6):634–641.
 15. Monterrosa-Castro A, Blümel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, et al; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric*. 2013 Dec;16(6):663–72.
 16. Brand JS, Onland-Moret NC, Eijkemans MJ, Tjønneland A, Roswall N, Overvad K, et al. Diabetes and onset of natural menopause: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Hum Reprod*. 2015 Jun;30(6):1491–8.
 17. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause*. 2018 May;25(5):520–530.
 18. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4)
 19. Ma Y, Hébert JR, Balasubramanian R, Wedick NM, Howard BV, Rosal MC, et al. All-cause, cardiovascular, and cancer mortality rates
- 

- 
- in postmenopausal white, black, Hispanic, and Asian women with and without diabetes in the United States: the Women's Health Initiative, 1993–2009. *Am J Epidemiol.* 2013 Nov 15;178(10):1533–41.
20. Malmborg M, Schmiegelow MDS, Nørgaard CH, Munch A, Gerds T, Schou M, et al. Does type 2 diabetes confer higher relative rates of cardiovascular events in women compared with men? *Eur Heart J.* 2020 Apr 1;41(13):1346–1353.
21. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006 Sep;8(5):538–54.
22. Kim JE, Choi J, Park J, Lee JK, Shin A, Park SM, et al. Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. *Maturitas.* 2019 Mar;121:76–82.
23. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003 Jan 7;138(1):1–9.
24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255–323
25. Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018 Nov;117:6–10.
26. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Nov;3(11):866–75
- 

- 
27. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369(2):145-54.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care.* 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S50-S60.
29. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care.* 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S183-S215.



TACD

