

變胖是內分泌害的嗎？談致病機轉與鑑別診斷

蔡明劼醫師 陳顯明診所

肥胖症是現代人的一大文明病，而肥胖不只影響外觀，更會引發身體從內到外多種疾病和併發症。本文旨在探討內分泌疾病與肥胖之因果關係，選定這個主題的原因是，在門診我們時常遇到一些患者，主訴「我一直變胖，是不是內分泌失調？」更甚者，他們還會補上一句「我明明都沒什麼吃！」

首先，有沒有一個疾病叫做內分泌失調？其實翻遍內分泌教科書，並沒有內分泌失調這種疾病。事實上，往往是人變胖之後，導致身體特定機能出現異常，也許才是所謂的內分泌失調。反之，在醫學中確實有一些內分泌疾病與肥胖相關，如：庫欣氏症、甲狀腺低下、多囊性卵巢症候群。

庫欣氏症

根據流行病學研究，庫欣氏症的發生率約 1.8~3.2（每百萬人-年），其盛行率約 57~79（每百萬人）。女性比男性為 2.2-3.4 比 1，平均年齡是 36 到 48 歲。如果沒有妥善治療，5 年的死亡率接近 50%^{1,2}。以庫欣氏症的種類來區分，腦垂體庫欣氏症的占比最高，達到 70%。異位性 ACTH 腫瘤佔約 10%。腎上腺良性腺瘤佔約 15%，腎上腺惡性腫瘤佔約 5%³。

庫欣氏症的典型表現大家耳熟能詳：月亮臉、水牛肩、中心型肥胖、

腹部條紋、多毛、挫癢、瘀青肢體無力。另外也有骨質疏鬆、駝背、高血壓、糖尿病等慢性疾病²。導致這些問題的根源，是腎上腺皮質醇在身體各部位的作用⁴。長期來說，腎上腺皮質醇會造成肝臟脂肪堆積、肌肉萎縮、脂肪組織的增生和肥大、高胰島素血症、胃口增加。這些都是造成患者變胖的機轉。

歐洲一篇跨國研究囊括 319 位患者⁵，其中體重增加是患者最早注意到的症狀占 85%。但肥胖這個症狀實在太過籠統，所以從初始症狀到確定診斷，平均要經過兩年的時間。另一個資料庫則顯示 481 位患者中⁶，平均年齡 44.2 歲，平均腰圍 105 公分，平均 BMI 30.7，皆屬於肥胖範圍。

既然罹患庫欣氏症會讓人變胖，所有的肥胖者都應該篩檢庫欣氏症嗎？在肥胖患者中，庫欣氏症的盛行率僅 0.9%⁷。2020 年歐洲內分泌學會臨床指引提到：不建議針對肥胖者例行性篩檢高皮質醇症⁸。篩檢應針對具有其他高皮質醇症特定表徵的肥胖者。

那麼，治療庫欣氏症能讓患者的體重恢復正常嗎？2012 年的研究包含 14 位庫欣氏症患者⁹，手術前平均 BMI 32.1，手術半年後 BMI 下降到 28.9；腰圍從手術前的 103 公分下降到 95.6 公分，內臟脂肪減少 23.9%，皮下脂肪減少 19.1%，骨骼肌減少

4.5%。雖然治療能讓體重跟體脂肪皆下降，但是並沒有回到正常範圍內，體重超標的部分還是要靠自己努力減肥才能剷除。

甲狀腺低下

許多人在網路上搜尋會看到怕冷、無力、便秘、嗜睡、水腫及體重增加等症狀，就懷疑自己是甲狀腺低下，然後怪罪這個疾病讓人「呼吸也會胖」。這種說法是正確的嗎？

甲狀腺低下造成體重增加，主要原因可能出自於1. 基礎代謝率降低，2. 體腔積水，3. 下肢黏液性水腫。根據 Williams 內分泌學教科書²，體重增加一般不超過 10%。2002 年有研究顯示體重增加 15%到 30%¹⁰。但我們在臨床上也可能遇到一些案例，健檢意外發現甲狀腺低下，而這些人一點都不胖。

2017 年伊朗的一篇橫斷面研究¹¹，總人數 5786 人。其中甲狀腺正常的人平均 BMI 26.5，平均體重 70.4 公斤，平均腰圍 87.5 公分。甲狀腺低下的患者佔總人數 2.1%，其平均 BMI 29.1，體重 73.5 公斤，腰圍 92.8 公分，確實有比正常人胖一些，但也沒有胖到幾十公斤那麼多。

有趣的是，亞臨床甲狀腺低下患者人數占比 6.2%，但是這些人平均 BMI 26.5，平均體重 67.8 公斤，平均腰圍 86.1 公分，居然都比甲狀腺正常的人還要略低。2012 年臺灣有一篇橫斷面研究¹²，是根據 9055 人的健康檢查報告。結果發現亞臨床甲狀腺低下的個案，其平均體重同樣比甲狀腺正常的個案略輕 2.5 公斤。2011 年

中國大陸一篇 1543 人的研究也有類似的結果¹³。


那麼，肥胖患者都需要篩檢甲狀腺低下嗎？甲狀腺低下的盛行率是 0.2~5.3%。但是在肥胖患者中甲狀腺低下的盛行率高達 14%。所以 2020 年歐洲內分泌學會臨床指引建議⁸：所有的肥胖患者可以檢驗甲狀腺功能。建議先檢測 TSH，若 TSH 過高再檢測 Free T4 和 Anti-TPO 抗體。

治療甲狀腺低下是否能讓患者變瘦？2011 年的一篇研究¹⁴，針對 12 位甲狀腺低下患者給予治療治療，一年後體重平均減少 4.3 公斤，但是身體組成分析發現：骨頭重量不變，脂肪減 0.3 公斤，瘦體重減 3.8 公斤。推測體重下降可能來自於排除多餘的水分，而不是減去脂肪。1984 年也有相關研究¹⁵，針對 18 位甲狀腺低下患者給予治療。追蹤 1 到 2 年後，所有人的平均體重回到跟治療前相同。

另外在 2021 年有一篇研究¹⁶，針對甲狀腺低下正在治療中的患者，如果能控制 TSH 小於等於 4.2 uIU/mL，這些患者似乎體重比較穩定。假如 TSH 大於 4.2 uIU/mL，這些患者在兩年之內體重有逐漸增加的趨勢，平均增加大約 3 公斤。這也許能給我們一些提示，我們也要密切注意甲狀腺低下治療中患者們的 TSH。

多囊性卵巢症候群(Polycystic ovary syndrome, 簡稱 PCOS)

幾年前也有知名藝人表示，自己因為罹患 PCOS 而暴肥 20 公斤。當時有醫師發文，認為 PCOS 不是變胖的主因，那個醫師就是我。



根據鹿特丹診斷標準¹⁷，PCOS 必須在下列三項表現之中符合任意兩項，並且排除其他疾病，才可成立診斷。1. 月經異常，代表排卵功能異常。2. 雄性化特徵，或者抽血檢驗發現雄性素過高。3. 超音波檢查發現卵巢有多個小型濾泡。

PCOS 在女性之中盛行率大約 10%¹⁸，若是在肥胖的女性之中，其盛行率高達 29%至 36%¹⁹。即便如此，2020 年歐洲內分泌學會臨床指引「不建議」對所有肥胖患者篩檢生殖荷爾蒙⁸。除非出現月經異常、不孕、或雄性素過高之特徵，才需要篩檢。

PCOS 與肥胖有著複雜的關係。根據過去的研究認為，肥胖會導致胰島素阻抗，且肥胖會引起脂肪激素改變、和睡眠呼吸中止症，這兩者又會加重胰島素阻抗。胰島素阻抗引發體內的高胰島素血症 (hyperinsulinemia)，而過高的胰島素會刺激卵巢使雄性素上升、引發卵巢功能障礙，再加上先天帶有 PCOS 的基因，最後導致了 PCOS 發病。

反過來說，PCOS 會導致肥胖嗎？有部分文獻認為 PCOS 患者的基礎代謝率較低，但其他研究並不支持這個論點。然而，PCOS 被認為會導致精神及情緒健康受影響，比如憂鬱、焦慮等，這可能會讓患者有較不健康的飲


食行為、以及較低的運動意願，最後才導致肥胖。簡言之，PCOS 導致肥胖的證據相對薄弱，而肥胖導致 PCOS 的證據顯然十分充分。


罹患 PCOS，飲食以及運動是第一線的非藥物治療。如果需要使用藥物治療，首選是二甲雙胍藥物 metformin。Metformin 被證實對於恢復月經、降低雄性素方面有強力的效果，但是對於降胰島素阻抗、降低體重來說，效果並不顯著²¹。反之，新一代的藥物類升糖素胜肽-1 受體促效劑 (GLP-1 RA) 對於恢復月經和降低雄性素的效果微弱，但是降低胰島素阻抗以及降低體重的效果很強^{22,23}。或許 GLP-1 RA 在未來將會是治療肥胖 PCOS 患者的一大福音。

以上是簡短整理內分泌疾病和肥胖之間的相互影響。假如患者有內分泌疾病，當然需要妥善治療，這也許能幫助患者避免變胖。但經由過去的文獻可以知道，治療後並不代表體重能回到完全正常，還有很多脂肪必需靠自己努力來減除。至於那些檢查結果完全沒有內分泌疾病的族群，就奉勸他們不要再嚷嚷著所謂的內分泌失調。好好面對自己的生活型態，積極調整飲食、運動，必要的時候輔以正規減重藥物，才是保持健康體重的正確之道。

參考文獻：

1. Osamah A Hakami, Shahzada Ahmed, Niki Karavitaki: Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan;35(1):101521.
2. Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, and Henry M. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology 12th Edition

- 
2012. Chapter 15.
3. John Newell-Price, Xavier Bertagna, Ashley B Grossman, Lynnette K Nieman: Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006 May 13;367(9522):1605-17.
 4. Michael Swarbrick, Hong Zhou, Markus Seibel: MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Local and systemic effects of glucocorticoids on metabolism: new lessons from animal models. *Eur J Endocrinol*. 2021 Oct 8;185(5):R113-R129.
 5. Elena Valassi, Iacopo Chiodini, Richard A Feelders, et al: Unmet needs in Cushing's syndrome: the patients' perspective. *Endocr Connect*. 2022 Jun 24;11(7):e220027.
 6. Elena Valassi, Alicia Santos, Maria Yaneva, et al: The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011 Sep;165(3):383-92.
 7. L T van Hulsteijn, R Pasquali, F Casanueva, et al: Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2020 Jan;182(1):11-21.
 8. R Pasquali, F Casanueva, M Haluzik, et al: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol*. 2020 Jan;182(1):G1-G32.
 9. Eliza B Geer, Wei Shen, Erika Strohmayer: Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1702-11.
 10. Marcin Krotkiewski. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology* 440 (2002) 85 - 98.
 11. Ladan Mehran, Atieh Amouzegar, Parnian Kheirkhah Rahimabad. Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Population-Based Thyroid Study. *Horm Metab Res*. 2017 Mar;49(3):192-200.
 12. Chih-Yuan Wang, Tien-Chun Chang, Ming-Fong Chen. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2012;59(10):911-7.

- 
13. Yaxin Lai, Jiani Wang, Fengwei Jiang, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2011;58(1):23-30.
 14. Jesper Karmisholt, Stig Andersen, Peter Laurberg. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96(1):E99 - E103.
 15. Wing May Kong, Maleyca H Sheikh, Peter J Lumb. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *J Med* 1984; 76:963 - 970.
 16. Haider A Alidrisi, Samih A Odhaib, Mahmood Thamer Altemimi. Patterns of Bodyweight Changes in Patients With Hypothyroidism, a Retrospective Study From Basrah, Southern Iraq. *Cureus*. 2021 Jun 2;13(6):e15408.
 17. Rotterdam ESHRE/ASRM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan;19(1):41-7
 18. Anju E Joham, Robert J Norman, Elisabet Stener-Victorin. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Sep;10(9):668-680.
 19. Thomas M Barber, Stephen Franks. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Oct;95(4):531-541.
 20. Thomas M Barber, Petra Hanson, Martin O Weickert. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep ;13:1179558119874042.
 21. Yi Han, Yingjie Li, Bing He. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019 Aug;39(2):332-342.
 22. Hellas Cena, Luca Chiovato, Rossella E Nappi. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):e2695-e2709.
 23. Ruilin Ma, Xuesong Ding, Yanfang Wang. The therapeutic effects of

glucagon-like peptide-1 receptor agonists and metformin on polycystic ovary syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 11;100(23):e26295.

