

肥胖面面觀一 淺談荷爾蒙的影響

前言

學術

事

論

肥

胖面

面

觀

淺

談

荷

爾蒙的

影

響

根據2013-2016年營養調查,台灣過重及 肥胖盛行率,男性為52%,女性為37%,相較 於1993-1996年,男性只有20%女性31.7%,顯 示過重及肥胖者比例上升許多,尤其與肥胖息 息相關的代謝症侯群盛行率高達25%。代謝症 侯群與糖尿病、高血壓、心臟疾病、中風、癌 症等等的發生息息相關,這些皆是連續數年蟬 聯十大死因、讓人避之唯恐不及的疾病,身為 第一線的基層服務醫師,如果能藉由減輕病人 體重體脂,以預防疾病發生、延緩病程,不但 能帶給病人大大的幫助,也能減少健保資源的 浪費及後端重症醫院的負擔。

然而,任何有實際臨床或是個人減重經驗 者,皆能發現大部分的人剛開始控制熱量的時 候,皆能獲得不錯的成效,但是少部分的人, 儘管已經做到少吃多動,卻無法順利減重,並 **目隨著時間,前述曾經成功下降體重的人,越** 來越難繼續減重並面臨復胖的結果,根據研究 統計,高達8成減去的體重會在五年內回復¹, 這些飲食策略多以卡路里為中心,強調限制卡 路里並增加運動,也就是被廣泛熟知的「少吃 多動」,這樣的策略難以持續並容易復胖的主 要原因,來自於人體荷爾蒙系統的調控。自演 化以來,人類就發展出因應天災、遷徙的生存 機制,以維持體內各項運作的恆定,除了保持 能量的穩定供應、也確保備用能量(脂肪)的 足夠,避免個體在無法獲得食物的環境中死 亡,然而,以少吃多動為核心的減重過程,無 疑是觸動了體內監控平衡的荷爾蒙系統,使之 警鈴大作,以增加飢餓感、增加食慾、下調代 謝、減少活動等方式試圖減緩體重的減輕, 這也是所謂減重都會遇到的停滯期:「代謝 適應」(metabolic adaptation)的主要原理,因 此,本文將介紹與體重調控相關的荷爾蒙,並 藉由了解其作用機轉,在臨床上能更有效的協 助肥胖個案。

胰島素

胰島素是由胰臟β-cell經由血中葡萄糖所 刺激而分泌的荷爾蒙,幾乎所有的細胞都有胰 島素的受體,用以將細胞內的葡萄糖轉運蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)移動到細胞膜 上,允許葡萄糖進入細胞內被利用或儲存。除 了供給細胞能量以外,胰島素在不同組織有不 同的生理特性,以下列出胰島素主要作用組織 ²:

- 骨骼肌:80%的餐後血糖經由胰島素作用由 骨骼肌吸收,同時胰島素可刺激肌肉蛋白合 成,抑制肌肉流失。
- 肝臟:因為門靜脈提供肝臟部分的血流,因 此胰島素被胰臟分泌之後直接到達肝臟的濃 度為系統循環中的2-3倍,其主要作用為促 進肝醣合成、促進肝臟內脂肪新生、抑制肝 臟糖質新生。
- 3. 脂肪細胞:胰島素透過抑制荷爾蒙敏感性脂 解酶(hormone-sensitive lipase,HSL)來阻止 脂肪細胞內三酸甘油脂的分解,並透過上調 脂蛋白解脂酶(lipoprotein lipase,LPL)的作 用,將血液中的三酸甘油脂送進脂肪儲存

³。胰島素也負責運輸多餘的血糖進入脂肪 細胞,降低血糖的同時也促進脂肪合成。

 中樞神經系統(腦):刺激飽足感中樞,抑 制食慾。

綜合以上,可知胰島素在正常情況下, 受血糖上升刺激以後,可以提供訊號給全身, 示意身體處於能量充足的狀態,除了得將能量 送至細胞內利用、將多餘的能量儲存成脂肪、 引發飽足感訊號避免繼續進食以外,也抑制肝 臟額外製造葡萄糖。待血中糖份回到正常值以 後,胰島素濃度也隨之下降,表示身體處於無 能量攝取進入的狀態,肝臟開始分解肝醣、糖 質新生作用開始、脂肪細胞開始分解、並開始 產生飢餓感,誘發下一次的進食。

然而,若肌肉或肝臟產生胰島素阻抗,也 就是細胞對胰島素的反應產生抗性、變得不敏 感,胰臟細胞則必須代償性的分泌更多胰島素 來維持基本生理功能,高濃度的胰島素本身就 會近一步導致更嚴重的胰島素抗性⁴,惡性循 環下,胰島素越來越高,導致脂肪細胞越來越 難分解、骨骼肌較難維持、肝臟額外製造葡萄 糖、也無法藉由胰島素引發適當的飽足感,因 此,有胰島素阻抗的個案,減重所面臨的挑戰 較一般人多。

三大營養素中,以碳水化合物刺激胰島素 的程度最大,其次是蛋白質,最後是油脂,因 此低碳水化合物的飲食結構,在研究上能有效 降低餐前及餐後胰島素,對已經有胰島素阻抗 者的減重成效也較佳,在為期六個月的飲食隨 機對照試驗當中,發現給予低碳飲食衛教組, 相較於低脂飲食衛教組,儘管最後兩組整體卡 路里攝取無差異,但低碳飲食組顯著下降較多 體重、體脂、血糖、三酸甘油脂,並顯著提升 胰島素敏感性及高密度脂蛋白⁵。

進食順序對胰島素及血糖也有影響,在已 經因為胰島素阻抗而產生第二型糖尿病的病人 中,優先攝取蛋白質及蔬菜,最後攝取澱粉, 相較於先攝取澱粉,更能有效下降餐後血糖及 胰島素反應,並能增加腸道腸泌素的分泌,提 升進食後得飽足感,但是若將蔬菜、蛋白質及 澱粉三者混合進食,則無法看到上述好處⁶。

睡眠缺乏也是導致胰島素阻抗的原因之 一,研究顯示,若每天只睡4小時,6天之後, 早餐後的血糖會顯著上升,顯示葡萄糖耐受度 變差⁷。

運動方面,短時間的耐力型運動透過骨骼 肌的收縮下降胰島素濃度,並提升胰島素敏感 性,30分鐘左右的中高強度阻力型運動也能有 效下降3-4%胰島素濃度⁸。

瘦素

瘦素是由脂肪細胞分泌的荷爾蒙,其分泌 量多寡與脂肪細胞的大小有關,作用位置主要 位在中樞(腦部),目的是降低食慾、提升能 量消耗。在正常情況下,瘦素扮演穩定體脂的 重要角色,讓人不致於變得太胖,然而肥胖者 儘管有高量的脂肪儲量以及高瘦素的分泌,卻 往往更不容易感覺飽,甚至有越胖越容易餓的 傾向,此現象稱作「瘦素阻抗」,瘦素阻抗的 原因很多,並且臨床上現無有效的治療藥物。 動物研究發現,適口性高的加工食品及內含的 果糖可能是瘦素阻抗的重要原因,在老鼠實驗 上只要給予老鼠連續六個月的高果糖飲食,就 算嚴格控制總熱量使其體重維持,仍會因為產 生瘦素阻抗,而無法控制食慾,導致沒有監控 熱量以後的老鼠在高脂肪飲食環境下越吃越 多,體重迅速上升⁹。臨床上,減重者在少吃 的策略下,若無選擇性的仍然攝取高比例的加 工食品及果糖,就算短期體重下降或維持,也 可能因為產生瘦素阻抗,導致食慾無法控制而 不自知,只能怪罪自己意志力不夠,而不知道 其實為體內荷爾蒙變化的影響。瘦素阻抗和胰 島素阻抗關聯性高,兩者共通的原因除了飲 食,還包括壓力和睡眠,主要與腎上腺皮質醇 相關。

腎上腺皮質醇

腎上腺皮質醇為固醇類荷爾蒙,由腎上腺 皮質分泌,生理壓力、例如發炎、感染,抑或 心理壓力皆會誘發腎上腺皮質醇生成,以快速 調度儲存的蛋白質、脂肪、肝醣以應付危難, 例如蛋白質的分解就有助於急性反應蛋白的合 成,參與免疫反應,然而,如果發炎反應持 續,則易導致骨骼肌蛋白質降解,肌肉流失, 影響基礎代謝率¹⁰。皮質醇會提升肝臟的糖質 新生作用¹¹,可能導致胰島素上升。皮質醇與 食慾調控相關,研究顯示,睡眠時數的下降與 皮質醇濃度上升有關,而升高的皮質醇濃度可 能為睡眠剝奪後食慾增加的原因之一¹²。慢性 壓力導致的皮質醇容易產生中央型肥胖,主要 為腹部內臟脂肪的堆積¹³。生活中壓力的來源 本來就不少,有趣的是,研究亦發現光是為了 節食計算並減少卡路里本身就足以造成某些人 的壓力而導致皮質醇濃度上升¹⁴。

甲狀腺

甲狀腺調節代謝、生長,影響碳水化合 物、蛋白質及脂肪代謝、維生素利用、粒腺體 功能、消化程序、肌肉及神經活性、血流、氧 氣的利用、荷爾蒙分泌、性及生育功能,影 響範圍極廣¹⁵。其主要透過作用在腦部、脂肪 細胞、骨骼肌、肝臟及胰臟調控基礎代謝率, 甲狀腺機能越亢進,代謝越快,反之則代謝較 差,因此甲狀腺機能低下者合併肥胖的機率比 較高。甲狀腺低下者體重較重還有另一個原因 來自於組織間隙的浮腫,主要來自醣胺聚醣 (glycosaminoglycans)的堆積¹⁶。臨床上甲狀腺 功能的檢測多以TSH、T4為主,然而,研究顯 示,不僅僅是前述的組織間浮腫與T3較相關, 減重成效及速度與初始free T3及free T4也較相 關,與TSH或T4較無相關¹⁷。而T4與T3之間的 轉換需要去碘酶(deiodinase)的去碘作用,此 酵素需要微量元素硒的幫助,其他如缺氧、壓 力、性荷爾蒙、胰島素等因素也會影響T4與 T3的轉換,進而影響甲狀腺功能。

性荷爾蒙

雌激素、睪固酮和新陳代謝息息相關。 雌激素本身會提高皮下脂肪α2A-adrenergic receptor(能抑制脂肪分解)的數量,所以女

性的皮下脂肪很難分解,大部分的女性,尤其 年輕女性減重的時候,往往最難減的位置就是 大腿和臀部等皮下脂肪容易堆積的地方,倒是 腹部脂肪較容易先消除,因為雌激素能透過增 加β-adrenergic receptors(能促使脂肪分解) 的表現,增加腹部脂肪的分解,當女性進入更 年期,雌激素減少,脂肪的分佈便容易由臀腿 的皮下脂肪轉往腹部堆積¹⁸。雌激素的其他作 用包括:抑制食慾、促使脂肪酸容易移動至肌 肉並被利用、促進運動後肌肉修復、促進肌 肉蛋白質合成、提升胰島素敏感性19,也就是 說,若因任何原因導致雌激素減少,都有可能 影響代謝及其他荷爾蒙並導致減重困難或是容 易變胖,這也是更年期肥胖的主要原因之一。 男性睪固酮低下與胰島素阻抗相關,此現象廣 泛存在於第二型糖尿病或患有代謝症侯群的男 性身上。低睪固酮與全因死亡率及心血管事件 死亡率相關,在研究上,睪固酮的補充治療能 改善胰島素阻抗、體組成、血糖、脂肪代謝及 其他心血管相關風險因子20。

結語

人體是個十分複雜的系統,影響體重的荷 爾蒙繁多,而食物對體重的影響不只是跟熱量 有關,也跟食物本身在身體引發的反應相關, 在臨床上,減重的個案是否合併荷爾蒙異常, 或是在特殊的人生階段,例如生活事件導致壓 力大或是正處於產後、更年期等等,都會影響 身體的新陳代謝。另外,應指導民眾,運動的 好處不僅僅在於熱量消耗,同時也可改善睡眠 和調整壓力對身體的影響,因此,筆者認為少 吃多動是個過於簡化的減重策略,臨床人員應 著重吃對、睡好、適當動、平衡荷爾蒙的角度 來給予更個人化的減重策略,達到促進健康, 預防疾病的目的。

參考文獻

- Hall KD, Kahan S: Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. Med Clin North Am 2018; 102(1): 183-97.
- Petersen MC, Shulman GI.: Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Physiological Reviews 2018; 98(4), 2133-23.
- 3. Frayn KN, Coppack SW, Fielding BA, et al: Coordinated regulation of hormone-sensitive lipase and lipoprotein lipase in human adipose tissue in vivo: Implications for the control of fat storage and fat mobilization. Adv Enzyme Regul 1995; 35: 163-78.
- 4. Cao W, Liu HY, Hong T, et al: Excess exposure to insulin may be the primary cause of insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 298(2): E372.
- 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(4): 297-309.
- 6. Shukla AP, Andono J, Touhamy SH, et al: Carbohydrate-last meal pattern lowers

postprandial glucose and insulin excursions in type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care 2017; 5(1): e000440.

- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 1999; 354(9188): 1435-9.
- Raastad T, Bjøro T, Hallén J: Hormonal responses to high- and moderate-intensity strength exercise. Eur J Appl Physiol 2000; 82(1-2): 121-8.
- Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, et al: Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. Trends Endocrinol Metab 2010; 21(11): 643-51.
- Braun TP, Marks DL: The regulation of muscle mass by endogenous glucocorticoids. Front Physiol 2015; 6: 12.
- Viru A, Viru M: Cortisol--essential adaptation hormone in exercise. Int J Sports Med 2004; 25(6): 461-4.
- Tataranni PA, Larson DE, Snitker S: Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. Am J Physiol 1996; 271(2 Pt 1): E317-25.
- Drapeau V, Therrien F, Richard D, et al: Is visceral obesity a physiological adaptation to stress? Panminerva Med 2003; 45(3): 189-95.
- 14. Tomiyama AJ, Mann T, Vinas D, et al: Low

calorie dieting increases cortisol. Psychosom Med 2010; 72(4): 357-64.

- 15. Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 2014; 94(2): 355-82.
- 16. Stern R: Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. Eur J Cell Biol 2004; 83(7): 317-25.
- 17. Liu G, Liang L, Bray GA, et al: Thyroid hormones and changes in body weight and metabolic parameters in response to weight loss diets: the POUNDS LOST trial. Int J Obes (Lond) 2017; 41(6): 878-86.
- Lizcano F, Guzmán G: Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. Biomed Res Int 2014; 2014: 757461.
- 19. Lauretta R, Sansone M, Sansone A, et al: Gender in endocrine diseases: role of sex gonadal hormones. estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. Int J Endocrinol 2018; 2018: 4847376.
- 20. Rao PM, Kelly DM, Jones TH: Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. Nat Rev Endocrinol 2013; 9(8): 479-93.