

多囊卵巢综合征患者的月经周期与胰岛素抵抗的关系

张晓宇, 林琳*

新疆医科大学第一附属医院妇科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月8日; 录用日期: 2024年3月2日; 发布日期: 2024年3月12日

摘要

育龄期妇女多囊卵巢综合征的患病率约6%~20%，是一种常见的生殖内分泌代谢疾病。胰岛素抵抗和月经周期紊乱是多囊卵巢综合征的特征，50%~70%多囊卵巢综合征患者有胰岛素抵抗，月经周期异常是多囊卵巢综合征患者诊断的必要条件，多达85%的多囊卵巢综合征患者早期表现出明显的月经周期异常。最近几年来，有研究表明，多囊卵巢综合征患者月经周期与胰岛素抵抗相关，本文主要对多囊卵巢综合征患者的月经周期与胰岛素抵抗的关系进行综述。

关键词

多囊卵巢综合征, 月经周期, 胰岛素抵抗

Relationship between Menstrual Cycle and Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Xiaoyu Zhang, Lin Lin*

Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 8th, 2024; accepted: Mar. 2nd, 2024; published: Mar. 12th, 2024

Abstract

The prevalence of polycystic ovary syndrome in women of reproductive age is about 6%~20%, which is a common reproductive endocrine metabolic disease. Insulin resistance and menstrual

*通讯作者。

cycle disorder are the characteristics of polycystic ovary syndrome. 50%~70% of polycystic ovary syndrome patients have insulin resistance. Abnormal menstrual cycle is the necessary condition for the diagnosis of polycystic ovary syndrome, and up to 85% of patients with polycystic ovary syndrome show significant early menstrual cycle abnormalities. In recent years, some studies have shown that the menstrual cycle of polycystic ovary syndrome patients is associated with insulin resistance. This article reviews the relationship between the menstrual cycle and insulin resistance in polycystic ovary syndrome patients.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Menstrual Cycle, Insulin Resistance

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是以排卵障碍、高雄激素血症(Hyperandrogenism, HA)为主要表现的女性生殖代谢性疾病。其病因尚不明确, 具有高度的临床异质性, 以稀发排卵和不排卵等月经周期异常为主要特征, 50%~70% PCOS 患者有胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR) [1]。IR 和/或 HA 是 PCOS 患者许多生殖代谢特征的基础, 从而导致糖尿病、高血压、心血管和脑血管疾病等因代谢功能障碍导致的远期并发症; 因此, 确定临床和/或生物指标检测 PCOS 患者早期 IR 将在一定程度上降低糖尿病和女性代谢综合征的发生率, 改善 PCOS 患者的生活质量和长期并发症。月经稀发和周期不规则, 尤其是月经周期时间延长是 PCOS 患者的重要特征, 多达 85% 的 PCOS 患者早期表现出明显的月经周期异常, 85%~90% 月经过少(月经周期 > 35 天)的女性患有 PCOS, 30%~40% 闭经(月经周期 > 90 天)的女性患有 PCOS [2]。IR 与患者体内雌激素水平相互作用, 较高的雌激素水平会增加促黄体生成素的分泌, 减少卵泡刺激素的分泌, 从而 IR 对育龄妇女的生殖内分泌影响主要表现为稀发排卵和不排卵, 远期并发症导致子宫内膜癌的发生率升高[3]; 伴有 HA 的 PCOS 患者 IR 更加显著, 互为恶性循环[4]。因此, 通过月经周期这一表观指标, 早期确定 PCOS 患者的 IR 将在一定程度上降低代谢综合征的发生率, 同时恢复 PCOS 患者生殖功能障碍, 改善生活质量和长期预后。

2. 月经周期与 IR 的关系

一项回顾性研究[5]发现稳态模型评估胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)与月经周期紊乱程度之间呈正相关。与一项横断面研究[6]的结果一致, 在该研究中, 月经周期延长至 35 天的 PCOS 患者比健康对照组的女性具有更高的 HOMA-IR, 这表明 PCOS 患者月经周期延长的程度可能与 IR 呈正相关。在 Jiali Niu [7]的研究中, 按照月经周期将 PCOS 患者分为 21~35 天组、35~90 天组和 > 90 天组, 随着月经周期延长, PCOS 患者的 HOMA-IR 不断增加, 而且 HOMA-IR 增加与月经周期紊乱水平之间存在剂量 - 反应关系。Xiaojia Li 等[8]研究发现, 73% 的 PCOS 患者月经周期 > 45 天。与对照组相比, PCOS 患者的空腹胰岛素、HOMA-IR、HOMA- β 均高于对照组, 但空腹血糖和 QUICK I 水平较低。在月经周期为 45~90 天组中, 空腹胰岛素水平和 1 小时血胰岛素值较对照组及 < 45 天组均增加, 但在葡萄糖负荷 2 小时后, 胰岛素值降至与其他组相似的水平。与月经周期 > 90 天组的 PCOS 患者相比, 月经周期为 45~90 天组的 PCOS 患者 HOMA-IR 和 HOMA- β 较高, Matsuda 指数较低,

随着月经周期延长, 胰岛素峰值延迟的发生率增加, 说明月经周期超过 90 天的 PCOS 患者胰岛 β 细胞功能较差。Chuyue Zhang [9] 研究表明, 患有 IR 的 PCOS 患者会加剧颗粒细胞中类固醇的异常产生, 这与无排卵有关。IR 会破坏卵巢卵泡发育, 随着生活方式的改变、减肥手术或胰岛素增敏剂, 高胰岛素血症的减少可以促进排卵并恢复月经周期[10]。因此, 临床上月经周期延长可用于预测 PCOS 患者的 IR, 月经周期延长程度与 HOMA-IR 呈正相关, 有时闭经的 PCOS 患者可能因胰岛 β 细胞功能较差而表现出 HOMA-IR 较低, 而并非 IR 得到改善。

3. 月经周期与 HA、IR 的关系

除 IR 外, HA 被认为是 PCOS 的另一个重要病理机制[11]。有研究表明[12], 月经过少或闭经与较高的雄激素水平和较低的性激素结合球蛋白水平有关, 随着月经周期延长, PCOS 患者的睾酮水平逐渐升高。UcheEzeh [13] 研究表明, 月经周期延长的严重程度与 HA 的程度无关, HA 的平均测量值(即改良 Ferriman-Gallway 评分和硫酸脱氢表雄酮、总睾酮、游离睾酮和性激素结合球蛋白的循环水平)在月经周期延长不同程度组中相似, 而 HOMA-IR 随着月经周期延长而增高, 提示月经周期与 IR 相关而与 HA 无关。不同观点表明[14], 月经周期延长的程度与 PCOS 患者的 HA 和 IR 有关, 有 HA 的 PCOS 患者的 2 型糖尿病患病率是雄性激素正常的 PCOS 患者的四倍, 2 型糖尿病发病更快, PCOS 患者月经周期与 IR 和 HA 有关, HA 可能会加重 PCOS 的 IR 的严重程度, 更严重的 IR 诱导雄激素的持续过量产生。

关于月经周期与 HA, 有研究指出 HA 是 PCOS 患者卵泡发育的第一个障碍, 卵泡中的高雄激素水平促进了小卵泡的募集, 过度募集的小卵泡会抑制优势卵泡的选择过程, 这些研究表明[15], PCOS 患者的 HA 可能会损害卵泡的正常发育, 从而扰乱月经周期。也有相关研究表明[16], 葡萄糖转运蛋白 4 (Recombinant glucose transporter 4, GLUT4) 在胰岛素敏感组织中表达, 是负责胰岛素介导的葡萄糖转运到脂肪细胞的主要蛋白质, 在调节葡萄糖耐量、葡萄糖代谢和胰岛素敏感性方面发挥重要作用, 并且 GLUT4 功能障碍可能导致 PCOS 中 IR 的发生。研究表明[17], 患有 HA 的 PCOS 患者的子宫内膜上皮细胞中 GLUT4 的表达水平显著低于非 HA 的 PCOS 患者, 颗粒细胞中 GLUT4 表达的失调可能是 IR 与月经过少之间的内在联系。Haolin Zhang 等[18] 研究指出, HA 通过脂肪细胞功能障碍导致 PCOS 患者的 IR, 包括身体成分的改变, 脂肪细胞形态的改变和非酯化游离脂肪酸动力学, 并通过抑制脂肪生成或/和脂肪分解, 促进脂肪生成, 增加内脏脂肪或脂肪组织 IR 增加。以上研究表明, HA 可能会加重 PCOS 患者的 IR 从而导致月经周期延长。

4. 年龄、BMI 对月经周期与 IR 关系之间的影响

Xin Huang 等[19] 研究发现, 在身体质量指数(Body mass index, BMI)较高($\geq 24 \text{ kg/m}^2$)的患者中, IR 与月经周期延长之间的剂量 - 反应关系显著。相反, BMI 水平较低的患者暴露于月经过少和闭经的机会较小, 研究中一半月经周期正常的患者 BMI 较低($< 24 \text{ kg/m}^2$)。因此, 由于 HOMA-IR 水平较低, BMI 较低的 PCOS 患者暴露于过量激素和月经过少的机会较小。Habib Erensoy 等[20] 发现, 年龄小于 25 岁的 PCOS 患者 IR 与月经周期延长之间的相关性比老年 PCOS 患者更显著。年轻的 PCOS 患者的 IR 水平明显高于老年患者, 并且焦虑和抑郁的风险明显更高, 这会影响月经周期。一项病例对照研究[21] 表明, 年轻的 PCOS 患者颗粒酶-B 水平显著升高, IR 风险增加, IR 会影响性激素水平, 从而有月经周期异常的风险。因此, 年轻的 PCOS 患者 IR 水平较高, 更需要对月经过少和闭经的年轻 PCOS 患者的 IR 进行早期诊断和干预。

5. 排卵状态与月经周期对 IR 的影响

大约 10% 的 PCOS 患者有排卵, 尽管她们的月经周期不规律[22]。一项研究中[23], 根据有无排卵将

PCOS 患者分为排卵组和无排卵组, 与排卵组相比, 无排卵组的改良 Ferriman-Gallway 评分、空腹血糖水平、1 和 2 小时胰岛素值呈上升趋势, 导致 HOMA-IR、HOMA- β 和 QUICK I 水平相对较高, SHBG 和 Matsuda 指数呈下降趋势。也有研究表明[24], 闭经的 PCOS 患者, 以及无排卵性月经过少的 PCOS 患者, 其 HOMA-IR 高于排卵性月经过少的 PCOS 患者。因此, 排卵状态和月经周期延长与 IR 成正相关。

6. 小结

综上所述, PCOS 患者月经周期延长程度与 HOMA-IR 呈正相关, 月经周期长短反映的月经紊乱可能是预测 PCOS 患者 IR 的有效指标。HA 加重 IR, IR、HA 和卵泡旁分泌信号变化引起的高胰岛素血症会干扰卵泡的激活、生长和选择, 并损害卵泡的正常发育和排卵。PCOS 患者排卵状态与 IR 成正相关, 并且 PCOS 患者月经周期可能受到年龄及 BMI 的影响。

参考文献

- [1] Jahromi, B.N., Borzou, N., Parsanezhad, M.E., *et al.* (2021) Associations of Insulin Resistance, Sex Hormone-Binding Globulin, Triglyceride, and Hormonal Profiles in Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, **19**, 653-662.
- [2] Harris, H.R., Titus, L.J., Cramer, D.W., *et al.* (2017) Long and Irregular Menstrual Cycles, Polycystic Ovary Syndrome, and Ovarian Cancer Risk in a Population-Based Case-Control Study. *International Journal of Cancer*, **140**, 285-291. <https://doi.org/10.1002/ijc.30441>
- [3] Abraham Gnanadass, S., Divakar Prabhu, Y. and Valsala Gopalakrishnan, A. (2021) Association of Metabolic and Inflammatory Markers with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): An Update. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **303**, 631-643. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05951-2>
- [4] Ding, H., Zhang, J., Zhang, F., *et al.* (2021) Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 741764. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.741764>
- [5] Wang, Y.X., Shan, Z., Arvizu, M., *et al.* (2020) Associations of Menstrual Cycle Characteristics across the Reproductive Life Span and Lifestyle Factors with Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA Network Open*, **3**, e2027928. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.27928>
- [6] Hussein, K. and Karami, M. (2023) Association between Insulin Resistance and Abnormal Menstrual Cycle in Saudi Females with Polycystic Ovary Syndrome. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **31**, 1104-1108. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.03.021>
- [7] Niu, J., Lu, M. and Liu, B. (2023) Association between Insulin Resistance and Abnormal Menstrual Cycle in Chinese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Ovarian Research*, **16**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01122-4>
- [8] Li, X., Yang, D., Pan, P., *et al.* (2022) The Degree of Menstrual Disturbance Is Associated with the Severity of Insulin Resistance in PCOS. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 873726. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873726>
- [9] Li, X., Zhu, Q., Wang, W., *et al.* (2019) Elevated Chemerin Induces Insulin Resistance in Human Granulosa-Lutein Cells from Polycystic Ovary Syndrome Patients. *FASEB Journal*, **33**, 11303-11313. <https://doi.org/10.1096/fj.201802829R>
- [10] Zhang, C., Hu, J., Wang, W., *et al.* (2020) HMGB1-Induced Aberrant Autophagy Contributes to Insulin Resistance in Granulosa Cells in PCOS. *FASEB Journal*, **34**, 9563-9574. <https://doi.org/10.1096/fj.202000605RR>
- [11] Stener-Victorin, E. and Deng, Q. (2021) Epigenetic Inheritance of Polycystic Ovary Syndrome—Challenges and Opportunities for Treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 521-533. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00517-x>
- [12] Kamrul-Hasan, A., Aalpona, F.T.Z. and Selim, S. (2021) Clinical, Metabolic and Hormonal Profiles of Bangladeshi Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Touch Reviews in Endocrinology*, **17**, 54-58. <https://doi.org/10.17925/EE.2021.17.1.54>
- [13] Ezech, U., Ezech, C., Pisarska, M.D., *et al.* (2021) Menstrual Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome: Association with Dynamic State Insulin Resistance Rather than Hyperandrogenism. *Fertility and Sterility*, **115**, 1557-1568. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.015>
- [14] Ezech, U., Pisarska, M.D. and AndAzziz, R. (2022) Association of Severity of Menstrual Dysfunction with Hyperinsulinemia and Dysglycemia in Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, **37**, 553-564.

-
- <https://doi.org/10.1093/humrep/deac001>
- [15] Liao, B., Qi, X., Yun, C., *et al.* (2022) Effects of Androgen Excess-Related Metabolic Disturbances on Granulosa Cell Function and Follicular Development. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 815968. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.815968>
- [16] Van Gerwen, J., Shun-Shion, A.S. and Fazakerley, D.J. (2023) Insulin Signalling and GLUT4 Trafficking in Insulin Resistance. *Biochemical Society Transactions*, **51**, 1057-1069. <https://doi.org/10.1042/BST20221066>
- [17] Xiang, S., Xia, M.F., Song, J. Y., *et al.* (2021) Effect of Electro-Acupuncture on Expression of IRS-1/PI3K/GLUT4 Pathway in Ovarian Granulosa Cells of Infertile Patients with Polycystic Ovary Syndrome-Insulin Resistance of Phlegm-Dampness Syndrome. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **27**, 330-335. <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3219-z>
- [18] Zhang, H., Wang, W., Zhao, J., *et al.* (2023) Relationship between Body Composition, Insulin Resistance, and Hormonal Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1085656. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1085656>
- [19] Huang, X., Wang, Q., Liu, T., *et al.* (2019) Body Fat Indices as Effective Predictors of Insulin Resistance in Obese/Non-Obese Polycystic Ovary Syndrome Women in the Southwest of China. *Endocrine*, **65**, 81-85. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01912-1>
- [20] Erensoy, H., Niafar, M., Ghafarzadeh, S., *et al.* (2019) A Pilot Trial of Metformin for Insulin Resistance and Mood Disturbances in Adolescent and Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology*, **35**, 72-75. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1498476>
- [21] Oztas, E., Ozler, S., Tokmak, A., *et al.* (2016) Increased Levels of Serum Granzyme-B Is Associated with Insulin Resistance and Increased Cardiovascular Risk in Adolescent Polycystic Ovary Syndrome Patients. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **198**, 89-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.009>
- [22] Brower, M., Brennan, K., Pall, M., *et al.* (2013) The Severity of Menstrual Dysfunction as a Predictor of Insulin Resistance in PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **98**, E1967-E1971. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2815>
- [23] Thong, E.P., Codner, E., Laven, J.S.E., *et al.* (2020) Diabetes: A Metabolic and Reproductive Disorder in Women. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 134-149. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30345-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30345-6)
- [24] Jagannathan, R., Neves, J.S., Dorcely, B., *et al.* (2020) The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **13**, 3787-3805. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S246062>