



The metabolic aspects of polycystic ovarian syndrome

Piotr Skalba, Anna Dąbkowska-Huć

Gynaecological Endocrinology Department; Medical University of Silesia; Katowice, Poland.

Summary

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is considered to be the main reason of hyperandrogenism in reproductive women. There are often metabolic disorders connected with carbohydrate and adipose metabolism in the patients with PCOS. However, presence of metabolic disorders does not influence the diagnosis of the syndrome. The investigations demonstrated that the changes in lifestyle and use of proper medications could normalize endocrine system and metabolism through insulin-sensitivity increase and in the result it could restore the menses and ovulations. This paper introduces present knowledge concerning metabolic disorders associated with PCOS.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 6(56): 960-963)

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin sensitivity, insulin resistance, glucose intolerance.



Piotr Skalba
Gynaecological Endocrinology Department;
Medical University of Silesia
Medyków 14,
40-752 Katowice,
Poland.

Metaboliczne aspekty zespołu policystycznych jajników (PCOS)

Piotr Skalba, Anna Dąbkowska-Huć

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest uważany za najczęstszą przyczynę hiperandrogenizmu u kobiet w okresie rozrodczym. W przebiegu tego zespołu dość często dochodzi do zaburzeń metabolicznych w zakresie gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej oraz do występowania otyłości, chociaż stwierdzenie tych objawów nie stanowi kryterium rozpoznawczego. Badania wykazały, że zwiększenie insulinowrażliwości poprzez zmianę stylu życia lub zastosowanie leków normalizuje czynność wewnątrzwydzielniczą i metabolizm prowadząc do wznowienia cykli menstruacyjnych i owulacji. Niniejsza praca przedstawia obecny stan wiedzy w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń metabolicznych występujących w przebiegu zespołu PCOS.

(*Endokrynol Pol* 2005; 6(56): 960-963)

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników, insulinowrażliwość, insulinooporność, nietolerancja glukozy.



Piotr Skalba
Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach,
ul Medyków 14,
40-752 Katowice

PCOS jest uważany za najczęstszą przyczynę hiperandrogenizmu u kobiet w okresie rozrodczym. Kryteria rozpoznania zespołu policystycznych jajników wielokrotnie ulegały zmianie. Obecnie, zgodnie z konsensusem ustalonym w 2003 r w Rotterdamie, podstawę jego rozpo-

znania stanowi występowanie 2 z 3 kryteriów rozpoznawczych: rzadkich owulacji lub ich braku, klinicznych i/lub biochemicznych cech hiperandrogenizmu, policystycznych jajników w badaniu ultrasonograficznym [1]. Konieczne jest również wykluczenie innych przyczyn występowania hiper-

androgenizmu, jak: wrodzony przerost nadnerczy, nieklasyczny przerost nadnerczy, zespół Cushinga, guzy wydzielające androgeny, czy też w przypadku oligoowulacji bez cech hiperandrogenizmu – dysfunkcji podwzgórzowo-przysadkowej, a także przedwczesnego wygasania czynności jajników [1]. Zgodnie z dostępną literaturą ustalono, że kryteria rozpoznania policystycznych jajników obejmują: obecność 12 lub więcej pęcherzyków o średnicy 2 do 9mm w każdym z jajników oraz/lub zwiększonej objętości jajników (>10ml) [2]. Ponadto wiadomo, iż w przebiegu tego zespołu dość często dochodzi do zaburzeń metabolicznych w zakresie gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej oraz do występowania otyłości, chociaż stwierdzenie tych objawów nie stanowi kryterium rozpoznawczego.

W zespole policystycznych jajników często występują zaburzenia metabolizmu glukozy, insulinooporność i hiperinsulinemia, które pełnią kluczową rolę w kaskadzie szeregu patologii związanych z tym zespołem. Badania wykazały, że zwiększenie insulinooporności poprzez zmianę stylu życia lub zastosowanie leków normalizuje czynność wewnątrzwydzielniczą i metabolizm prowadząc do wznowienia cykli menstruacyjnych i owulacji. Insulinooporność, definiowana jako zmniejszenie zależnego od insuliny zużycia glukozy, stwierdza się nawet u 50% pacjentek z PCOS [3]. Ponadto w tej grupie kobiet dość często występuje zespół metaboliczny, do którego rozpoznania konieczne jest stwierdzenie 3 objawów spośród następujących: otyłość trzewna (obwód talii > 88cm), stężenie triglicerydów $\geq 3,9$ mmol/l, stężenie cholesterolu HDL < 1,3 mmol/l, ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg, glikemia na czczo 6,1-6,99 mmol/l oraz po 2 godzinach w teście tolerancji glukozy 7,77-11,04 mmol/l [4]. Nietolerancję glukozy od dawna uznawano za główny czynnik ryzyka cukrzycy, natomiast wyniki ostatnich badań sugerują, że w przypadku nietolerancji glukozy rozwój cukrzycy można opóźnić przez zmianę stylu życia oraz interwencję farmakologiczną. Ponadto nietolerancja glukozy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Biorąc pod uwagę częste współwystępowanie nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2 u otyłych kobiet (BMI > 27 kg/m²) z PCOS, uzasadnione jest wykonywanie u nich przesiewowego DTTG [5].

Powyższe fakty wpłynęły na wprowadzenie do terapii PCOS leków obniżających poziom insuliny i insulinooporności, takich jak metformina (biguanid) [6, 7]. Nadzieje związane z metforminą dotyczą jej pośredniego wpływu na inne metaboliczne, endokrynologiczne i reprodukcyjne zaburzenia występujące w PCOS. Metformina jest często stosowana w cukrzycy typu II jako lek zwiększający insulinooporność, a przez to redukujący insulinooporność i hiperinsulinemię. Ponadto lek ten hamuje produkcję glukozy

w wątrobie i tkankach obwodowych oraz wzmacnia utylizację glukozy w mięśniach. Pacjentki otrzymujące metforminę powinny być monitorowane ze względu na zdarzającą się kwasicę mleczanową w trakcie jej stosowania.

Zarówno badania *in vitro* jak i *in vivo* sugerują związek patogeniczny PCOS z obwodową opornością na insulinę i hiperinsulinizmem. Ciężkość tych endokrynopatii może być nasiloną przez otyłość. Insulinooporność u otyłych kobiet z PCOS jest spowodowana zarówno defektem mięśni szkieletowych w zakresie wykorzystania glukozy, jak i konkurencją kwasów tłuszczowych i glukozy o wykorzystanie w celach energetycznych. Hiperinsulinemia, wtórna do insulinooporności, zwiększa osłabione zużycie glukozy.

Badania *in vitro* wykazały, że insulina działa na jajnikową steroidogenezę, stymulując syntezę androgenów w komórkach tekalnych. W badaniach *in vivo* stwierdzono, że hiperinsulinemia zwiększa stymulowaną ACTH syntezę androgenów w nadnerczach. Insulina obniża stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) w surowicy krwi.

Panuje zgodny pogląd, że u kobiet z PCOS i hiperinsulinemią metformina obniża poziom insuliny i zwiększa insulinooporność niezależnie od metody diagnostycznej (wewnątrznaczyniowego testu tolerancji insuliny czy dwustopniowego euglikemicznego testu). Mechanizmy, przez które metformina obniża poziom insuliny w PCOS budzą coraz większe zainteresowanie. Choć metformina nie zwiększa wydzielania insuliny przez komórki β trzustki, to zwiększa insulinooporność, przemianę glukozy w tkankach obwodowych i zmniejsza jelitową absorpcję glukozy. Zmniejszenie poziomu insuliny po terapii metforminą (500mg 3xdz przez 30 dni) koreluje ze wzrostem insulinoopodobnego czynnika wzrostu wiążącego białko IGF1 i spadkiem IGF/IGFBP. Istotny jest fakt, że IGF1 zwiększa produkcję androgenów przez działanie na jego receptory w komórkach wnekowych. Działanie czynnika wzrostu jest modulowane przez IGF1, którego synteza jest hamowana przez insulinę.

Hiperandrogenemia jest głównym objawem PCOS. Poziom androgenów wzrasta w wyniku wzmożonej produkcji nadnerczowej i jajnikowej. Kobiety z PCOS mają podniesiony osoczowy poziom steroidów płciowych, prekursorów DHEAS i 11-B-hydroksyandrostendionu. Cytochrom P450 c17 α jest kluczowym enzymem w nadnerczowej i jajnikowej produkcji sterydów i sugeruje się jego patogenetyczny związek z opornością na insulinę. Badania nad wpływem metforminy na cytochrom P450 są niejednoznaczne. La Marca i wsp. [8] stwierdzili redukcję jajnikowego P450 po 30 dniach 500 mg metforminy, podczas gdy Unluhizarci i wsp. [9] temu zaprzeczyli. Część badaczy donosi o wpływie terapii metforminą na spadek stężenia

testosteronu i androstendionu. Badania te jednak dotyczyły kobiet z BMI ponad 25, co może wpływać na wyniki. Stosowane dawki wynosiły 1000-1700 mg/dzień. Prospektywne, kontrolowane placebo badania stwierdziły większy spadek androgenów po metforminie niż po niskokalorycznej (1500 kcal) diecie. Jednakże w innych badaniach prowadzonych wśród klomifenoopornych kobiet z BMI powyżej 38 nie potwierdzono spadku androgenów. Podstawowym warunkiem działania androgenów na tkanki jest konwersja testosteronu do dihydrotestosteronu przez 5- α -reduktazę. IGF 1 pośredniczy w reakcji 5- α -reduktazy. Biodostępność IGF1 w PCOS może zwielokrotnić manifestacje hirsutyizmu. Wykazano statystycznie istotny spadek hirsutyizmu w randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, w których podawano metforminę w dawce 1500 mg/dzień przez okres 14 miesięcy (z dwumiesięczną przerwą po pierwszych 6 miesiącach) [10].

Wiadomo, że otyłość jest związana z przewlekłym brakiem owulacji, a około 50% kobiet z PCOS jest otyłych i zazwyczaj jest to otyłość typu brzuszego. Kobiety te wykazują wzrost całkowitego i wolnego testosteronu i spadek SHBG, które są typowe dla hiperandrogenizmu. Badano efekty leczenia metforminą u kobiet z różnymi wartościami BMI. Wyniki tych badań są sprzeczne. Acbay i Gundogdu [11] zbadali kobiety z BMI ponad 30 i nie znaleźli znaczącego efektu po terapii metforminą (850mg 2xdz przez 10 tygodni), podczas gdy Glueck i wsp. [12] leczyli z pozytywnymi wynikami kobiety z BMI ponad 36 (1500mg/dzień 3-6 miesięcy). Z kolei Pasquali i wsp. [13] wykazali, że kobiety z otyłością brzuszną i PCOS po długotrwałym (6 miesięcy 1700 mg/dzień) leczeniu metforminą razem z dietą 1200-1400 kcal/dzień wykazywały znaczną redukcję masy ciała i tkanki tłuszczowej w obrębie brzucha. Wiązało się to ze spadkiem stężenia insuliny, testosteronu i leptyny w surowicy krwi. Porównując kobiety odpowiadające i odporne na leczenie metforminą stwierdzono, że te pierwsze mają znacznie wyższy BMI i hiperinsulinizm, co może być użyteczne w kwalifikacji do leczenia metforminą.

Częstym problemem kobiet z PCOS jest brak owulacji, który stanowi 40% przyczyn kobiecej bezpłodności. Jego patofizjologia jest wieloczynnikowa. Nieproporcjonalnie niski i stały FSH może być krytyczny we wstrzymaniu rozwoju pęcherzyków jajnikowych w tym zespole. Hiperinsulinizm może też niekorzystnie wpływać na powstawanie pęcherzyków i owulację przez rosnącą wewnątrzjajnikową produkcję androgenów, zmieniającą się sekrecję gonadotropin, a także przez zwiększający się wpływ LH na steroidogenezę. Otyłe kobiety z PCOS są odporne na indukcję owulacji Clomifenem. Występuje pozytywna korelacja między insulinoopornością i otyłością a dawką Clomifenu potrzebną

do stymulacji owulacji. Jedne z pierwszych badań wykazały powrót cyklu menstruacyjnego i owulacji u 95,7% pacjentek z PCO, rzadkimi miesiączkami i BMI ponad 27 po 6 miesiącach leczenia 500mg metforminy na dzień. Vandermolten i wsp. [14] oszacowali w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą efekty kombinacji metforminy i clomifenu do indukcji owulacji. Badania przeprowadzono u kobiet z PCOS, które były odporne na samo leczenie Clomifenem. Podawano im 500 mg 3 razy dziennie przez 7 tygodni metforminę lub placebo oraz klomifen (50 mg/dzień przez 5 dni). Stwierdzono wzrost częstości owulacji w grupie stosującej metforminę z clomifenem w stosunku do grupy zażywającej sam klomifen. Stwierdzono również mniejszą częstość hiperstymulacji jajników, gdy stosowano metforminę oprócz klomifenu. U otyłych kobiet z insulinoopornością i hiperinsulinizmem w przebiegu PCOS leczenie braku owulacji metforminą i clomifenem może być porównywane z terapią gonadotropinami czy diatermią laparoskopową jajników. Vandermolten i wsp. [14] stwierdzili 8-krotny wzrost liczby ciąż u kobiet leczonych metforminą z klomifenem w stosunku do kobiet leczonych samym klomifenem. Stosowanie metforminy (1000-1500 mg/dzień) u kobiet, u których stosuje się zapłodnienie *in vitro* znacznie zwiększało odsetek ciąż.

Mechanizm prowadzący do rozwoju zespołu policystycznych jajników wciąż nie jest do końca poznany, związek między insulinoopornością i hiperinsulinemią a hiperandrogenizmem rzuca nowe światło na patogenezę i leczenie zespołu. Gromadzone są dowody, że metformina może być uznana za efektywny i relatywnie bezpieczny środek terapeutyczny. Podawanie metforminy redukuje szybko poziom insuliny i wpływa na biochemiczne i kliniczne przejawy hiperandrogenizmu. Ponadto terapia metforminą może prowadzić do przywrócenia cykli menstruacyjnych i owulacji, co potwierdza znaczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentek z PCOS.

Pomimo jednak skutecznego leczenia zaburzeń endokrynologicznych przy pomocy leków wpływających na metabolizm glukozy obecnie niewiele danych wskazuje, że markery insulinooporności pozwalają prognozować odpowiedź na leczenie, rola ich zatem zarówno w ustalaniu rozpoznania, jak i w wyborze sposobu leczenia jest niepewna. Testy insulinooporności pozostają w kręgu zainteresowań badań dotyczących patofizjologii i kliniki PCOS.

U kobiet z PCOS występuje wiele czynników ryzyka rozwoju cukrzycy, takich jak otyłość, wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 oraz zaburzenia działania insuliny (insulinooporność lub dysfunkcja komórek β). W przypadku PCOS ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest 3-7-krotnie zwiększone [5, 15, 16]. Prawdopodobnie w tej grupie

kobiet rośnie również ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Stany insulinooporności wiążą się z większą niż przeciętna podatnością na chorobę niedokrwienną, a u kobiet z PCOS występuje dyslipidemia i wskaźniki nieprawidłowej czynności śródbłonna. Obecnie wiadomo, że u kobiet z PCOS rośnie częstość udarów. Stanowisko European Society for Human Reproduction and Embryology i American Society for Reproductive Medicine podkreśla związek PCOS ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Zgodnie z nim ryzyko jest większe u kobiet z PCOS niejajeczkujących, otyłych i tych, u których w rodzinie występowała cukrzyca typu 2. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych nie jest obecnie ustalone, dostępne ograniczone badania epidemiologiczne nie wskazują na większą częstość tych chorób u kobiet z PCOS. Należy jednak podkreślić, iż badania te były prowadzone u kobiet stosunkowo młodych (średni wiek 55 lat).

Konieczne jest prowadzenie dalszych badań epidemiologicznych w celu oceny ryzyka u kobiet starszych, umożliwienia identyfikacji pacjentek z grup ryzyka oraz ustalenia znaczenia stosowania określonych metod interwencji dla wzrostu lub spadku ryzyka.

Piśmiennictwo

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19(1): 41-47.
2. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9(6): 505-514.
3. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38(9):1165-1174.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.
5. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1): 165-169.
6. Allen HF, Mazzoni C, Heptulla RA et al. Randomized controlled trial evaluating response to metformin versus standard therapy in the treatment of adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(8): 761-768.
7. Tang T, Glanville J, Hayden CJ et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2005; 21(1): 80-89.
8. La Marca A, Egbe TO, Morgante G et al. Metformin treatment reduces ovarian cytochrome P-450c17alpha response to human chorionic gonadotrophin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15(1): 21-23.
9. Unluhizarci K, Kelestimur F, Sahin Y, Bayram F. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome P450c17alpha enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1999; 140(1): 56-61.
10. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(2): 217-221.
11. Acbay O, Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996; 65(5): 946-949.
12. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism* 2001; 50(7): 856-861.
13. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(8): 2767-2774.
14. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75(2): 310-315.
15. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 141-146.
16. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(5): 595-600.