

ZABURZENIA METABOLICZNE U KOBIET Z RÓŻNYMI FENOTYPAMI ZESPOŁU POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

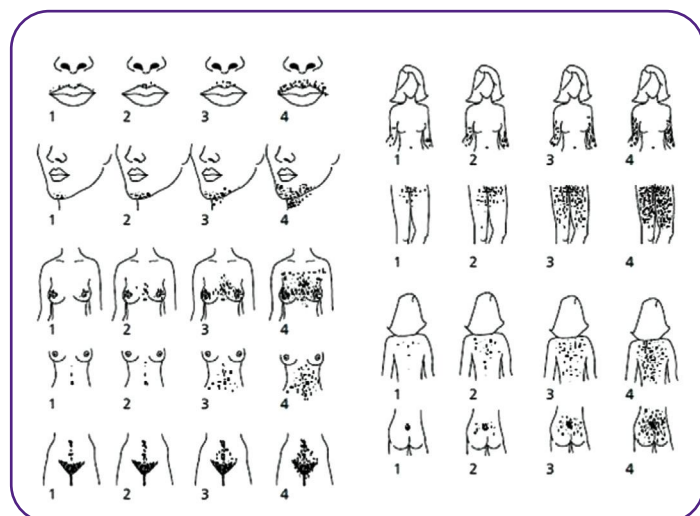
Opracowanie:

dr hab. n. med. Agnieszka Adamska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Zespół policystycznych jajników (z ang. *Polycystic Ovary Syndrome*, PCOS) jest najczęstszą endokrynopatią wśród kobiet w wieku rozrodczym, z częstością występowania od 6 do 20%, w zależności od zastosowanych kryteriów rozpoznania. Po raz pierwszy zespół ten został opisany w 1935 roku przez Steina i Leventhala, którzy zaobserwowali współistnienie hirsutyizmu z brakiem miesiączek i powiększeniem jajników. Zgodnie z obecnie obowiązującymi kryteriami rotterdamskimi PCOS rozpoznaje się na podstawie spełnienia co najmniej dwóch z trzech następujących kryteriów: hiperandrogenizm kliniczny i/lub biochemiczny, oligoowulacja i/lub brak owulacji oraz policystyczna morfologia jajników (PMJ) w badaniu ultrasonograficznym metodą transwaginalną (co najmniej jeden jajnik o objętości > 10 cm³ i/lub liczba pęcherzyków antralnych wynosząca co najmniej 20 w jajniku). Hiperandrogenizm kliniczny definiuje się jako hirsutyizm równy lub powyżej 8 punktów określany w zmodyfikowanej skali Ferrimana i Gallwey'a (Ryc. 1) i/lub występowanie trądziku i/lub łysienia typu męskiego.

Rycina 1. Skala Ferrimana i Gallwey'a



Należy podkreślić, że diagnoza PCOS może być postawiona po wykluczeniu innych jednostek chorobowych o podobnym obrazie klinicznym, takich jak guzy wydzielające androgeny, późno ujawniający się wrodzony przerost nadnerczy, zespół Cushinga, zaburzenia funkcji tarczycy czy też hiperprolaktynemia.

W oparciu o kryteria rotterdamskie wyodrębniono cztery kliniczne fenotypy PCOS (Tabela 1).

Tabela 1. Fenotypy PCOS

	Fenotyp			
	A	B	C	D
hiperandrogenizm kliniczny/biochemiczny	+	+	+	-
oligoowulacja/brak owulacji	+	+	-	+
PMJ	+	-	+	+

PMJ – policystyczna morfologia jajników

Najbardziej powszechny fenotyp A określany jest jako „klasyczny” i spełnia wszystkie trzy kryteria PCOS, w fenotypie B obserwuje się kliniczny/biochemiczny hiperandrogenizm i zaburzenia miesiączkowania, natomiast fenotyp C charakteryzuje się klinicznym/biochemicznym hiperandrogenizmem i PMJ, z kolei w fenotypie D obserwuje się zaburzenia miesiączkowania i PMJ oraz prawidłowe stężenia androgenów w surowicy i brak hirsutyizmu. Fenotypy B i C są spotykane nieco rzadziej w porównaniu do fenotypu A, natomiast najmniej powszechny jest fenotyp D. Diagnostykę różnicową fenotypów PCOS przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa fenotypów zespołu policystycznych jajników

1.	Kobiety z hirsutyizmem i oligo/amenorrhea – oznaczenie stężenia w surowicy 17-OH-progesteronu w pierwszej fazie cyklu, a także TSH, fT4, PRL, przy wynikach prawidłowych rozpoznać fenotyp A lub B PCOS w zależności od obrazu w transwaginalnym badaniu ultrasonograficznym.
2.	Kobiety tylko z hirsutyizmem – przy prawidłowym stężeniu w surowicy 17-OH-progesteronu w pierwszej fazie cyklu, a także TSH, fT4, PRL, należy oznaczyć stężenia w surowicy progesteronu w 22-24 dniu cyklu i transwaginalne badanie ultrasonograficzne, które pozwolą rozpoznać fenotyp A, B lub C PCOS w zależności od uzyskanych wyników.
3.	Kobiety tylko z oligo/amenorrhea – przy prawidłowym stężeniu w surowicy 17-OH-progesteronu w pierwszej fazie cyklu, a także TSH, fT4, PRL, należy oznaczyć DHEA-S, a także całkowity testosteron i SHBG, a następnie wyliczyć indeks wolnych androgenów. W zależności od stężenia androgenów w surowicy oraz obecności cech PMJ w transwaginalnym badaniu ultrasonograficznym można rozpoznać fenotyp A, B lub D PCOS .



U większości kobiet z PCOS występują zaburzenia metaboliczne, takie jak otyłość brzuszna i insulinooporność, które predysponują do rozwoju nieprawidłowej tolerancji glukozy, a w konsekwencji do ujawnienia się cukrzycy typu 2, a także dyslipidemii wiążącej się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia. Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że insulinooporność odgrywa istotną rolę w patogenezie PCOS, a poszczególne fenotypy różnią się między sobą pod względem wrażliwości na insulinę. Jednocześnie wykazano, że nieprawidłowo zbilansowana dieta pacjentek z PCOS może prowadzić do rozwoju otyłości androidalnej oraz insulinooporności.

Zespół metaboliczny zgodnie z obecnie obowiązującymi kryteriami obejmuje otyłość centralną rozpoznawaną na podstawie obwodu talii (w populacji europejskiej ≥ 80 cm u kobiet), podwyższone stężenie triglicerydów powyżej 150 mg/dl, obniżone stężenie cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) poniżej 50 mg/dl u kobiet, nieprawidłową glikemię na czczo lub cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze lub leczenie farmakologiczne wymienionych powyżej zaburzeń. Rozpoznanie zespołu metabolicznego można postawić, gdy dowolne trzy powyższe kryteria są spełnione. Niedawno przeprowadzona metaanaliza wykazała wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego, a także dyslipidemii i nieprawidłowej tolerancji glukozy również u pacjentek z PCOS bez współistniejącej otyłości. Jednocześnie częstość występowania zespołu metabolicznego i poszczególnych jego składowych jest różna u kobiet z poszczególnymi fenotypami PCOS. Badania wskazują, że zaburzenia metaboliczne obserwuje się częściej wśród kobiet z fenotypami A, B i C w porównaniu do fenotypu D, podczas gdy fenotyp D charakteryzuje się prawdopodobnie podobną liczbą zaburzeń metabolicznych w porównaniu do kobiet bez PCOS. Zaobserwowano, że fenotyp B miał największą częstość występowania zespołu metabolicznego czy też otyłości, nieprawidłowej tolerancji glukozy oraz zaburzeń lipidowych w porównaniu do innych fenotypów PCOS i kobiet z grupy kontrolnej. Natomiast pacjentki z fenotypem A charakteryzowały się większym stopniem otyłości i występowaniem zespołu metabolicznego w porównaniu do pacjentek z fenotypami C i D. Te nieprawidłowości metaboliczne u pacjentek z fenotypem A i C były wyższe w porównaniu do pacjentek z fenotypem D i kobiet z grupy kontrolnej. Podsumowując, u pacjentek z fenotypem B zaobserwowano największą ilość składowych zespołu metabolicznego, następnie u pacjentek z fenotypem A, natomiast kobiety z fenotypem C miały pośrednią ilość obserwowanych zaburzeń metabolicznych, jedynie pacjentki z normoandrogennym fenotypem D nie wykazywały nieprawidłowości metabolicznych. Dlatego też kobiety z różnymi fenotypami PCOS mogą mieć różne ryzyko rozwoju chorób układu krążenia. Może mieć to związek z wisceralną tkanką tłuszczową

(WTT), która jest metabolicznie bardziej aktywna niż podskórna tkanka tłuszczowa. Tak więc zwiększona ilość WTT wiąże się z wyższym ryzykiem zaburzeń metabolicznych, tj. nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, insulinooporności i cukrzycy typu 2. Zaobserwowano, że u pacjentek z PCOS rozkład tkanki tłuszczowej jest zmieniony i ta grupa kobiet wykazuje większą tendencję do zwiększonej akumulacji WTT w porównaniu z populacją ogólną. Jednocześnie pacjentki z różnymi fenotypami różnią się pomiędzy sobą w rozkładzie tkanki tłuszczowej. Kobiety z fenotypem A PCOS charakteryzują się większą masą WTT w porównaniu do pozostałych trzech fenotypów PCOS i grupy kontrolnej. Podsumowując, można stwierdzić, że wyższe rozpowszechnienie zespołu metabolicznego i bardziej niekorzystny profil metaboliczny występuje u kobiet z fenotypami hiperandrogennymi PCOS w porównaniu do kobiet z fenotypem normoandrogennym.

Jednak należy podkreślić, że pomimo faktu, iż u pacjentek z PCOS obserwuje się gorszy profil metaboliczny w porównaniu ze zdrowymi kobietami, dane odnośnie do rzeczywistego zwiększonego ryzyka chorób układu krążenia są niejednoznaczne, gdyż w niektórych badaniach współczynniki ryzyka chorób układu krążenia między kobietami z PCOS a osobami z grupy kontrolnej był porównywalne. Niezależnie od niejednoznacznych wyników, wytyczne różnych towarzystw dotyczące oceny i leczenia kobiet z PCOS zalecają leczenie pacjentek z PCOS ze współistniejącym zespołem metabolicznym jako będących w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju chorób układu krążenia.

Dlatego też zmiana stylu życia powinna być leczeniem pierwszego wyboru u kobiet z PCOS, które mają nadwagę lub otyłość celem zmniejszenia insulinooporności. Interwencja niefarmakologiczna obejmuje zwiększenie aktywności fizycznej, zmianę nawyków żywieniowych oraz wsparcie psychologiczne. Zalecana jest umiarkowana aktywność fizyczna dopasowana do osobistych preferencji pacjentki, minimum 150 minut tygodniowo, najlepiej pięć dni w tygodniu co najmniej przez 30 minut, przy uzyskaniu 50-70% maksymalnego tętna ($HR_{max} = 220 - \text{wiek}$). Zwiększonemu wysiłkowi fizycznemu zawsze powinny towarzyszyć odpowiednie zalecenia dietetyczne. Biorąc pod uwagę patomechanizm zaburzeń metabolicznych u kobiet z PCOS, dieta niskowęglowodanowa ($<50\%$ węglowodanów w dziennym spożyciu kalorii) o niskim indeksie glikemicznym wydaje się poprawiać zaburzenia metaboliczne wynikające z insulinooporności. Korzyści można również uzyskać, wzbogacając posiłki w kwasy tłuszczowe omega-3 (ryby, orzechy, oleje). Do zmiany stylu życia powinna być dołączona metformina. Jest to lek potencjalnie zmniejszający masę ciała, w związku z tym dochodzi do zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób układu krążenia. Jednocześnie metformina wpływa na zaburzenia hormonalne

zmniejszając stężenie testosteronu, wpływając na normalizację cyklu, a przede wszystkim korzystnie wpływa na owulację. Pod uwagę bierze się też inne leki zmniejszające masę ciała z grupy GLP-1, a także zaleca się D-chiro-inozytol, który poprawia wrażliwość na insulinę i zmniejsza hiperandrogenizm.

Bibliografia

1. Sirmans S.M. and K.A. Pate, Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol, 2013.
2. Legro R.S., et al., Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2013.
3. Clark N.M., et al., Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assessment of Over 100 Consecutive Women Self-reporting Features of Polycystic Ovary Syndrome. Reprod Sci, 2014.
4. Moghetti P., et al., Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2013.
5. Diamanti-Kandarakis E. and A. Dunaif, Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocr Rev, 2012.
6. Wehr E., et al., Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Wien Klin Wochenschr, 2009.
7. Azziz R., et al., Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2006.
8. Krentowska A., et al., Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular complications in young patients with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. Endocrine, 2021.
9. S. Zhu B., et. al., Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril., 2019.
10. Dutkowska A., et al., Recommendations on non-pharmacological interventions in women with PCOS to reduce body weight and improve metabolic disorders. Endokrynol Pol, 2019.
11. Azziz R., et al., Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: an androgen excess and PCOS society resource. Hum Reprod, 2019.
12. Costello M.F., et al., Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. Hum Reprod Open, 2019.
13. Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. Krentowska A, Kowalska I. Diabetes Metab Res Rev. 2022 Jan;38(1):e3464. doi: 10.1002/dmrr.3464. Epub 2021 May 14.