

Monika Kuligowska-Jakubowska¹, Jolanta Dardzińska², Dominik Rachoń¹

¹Zakład Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników (PCOS)

Disorders of carbohydrate metabolism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)

STRESZCZENIE

Zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS) jest najczęściej występującą endokrynopatią u kobiet w wieku rozrodczym. Poza zaburzeniami miesiączkowania i hiperandrogenizmem PCOS charakteryzuje obecność otyłości, zwłaszcza typu brzuszego, która prowadzi do zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz zwiększa ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. Profil zaburzeń przemiany materii kobiet z PCOS jest bardzo podobny do tych stwierdzanych w zespole metabolicznym (MS). Kluczowym czynnikiem sprawczym w obu tych zespołach jest insulinooporność i wynikająca z niej hiperinsulinemia, które w konsekwencji prowadzą do zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Rozpoznanie PCOS może więc wskazywać na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego, co sugerują wyniki badań przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu. Leczenie farmakologiczne PCOS nie powinno więc jedynie koncentrować się na niwelowaniu objawów hiperandrogenemii i zaburzeń

miesiączkowania, ale również uwzględniać istniejące zaburzenia metaboliczne i zapobiegać ich konsekwencjom. Leki poprawiające wrażliwość tkanek docelowych na działanie insuliny od dawna znajdują zastosowanie w leczeniu PCOS, zarówno w indukcji owulacji, jak i w uzyskaniu poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych. Leczeniem pierwszego rzutu zmniejszającym insulinooporność powinno być jednak zawsze postępowanie nefarmakologiczne polegające na redukcji masy ciała, zwiększeniu aktywności fizycznej i unikaniu produktów żywnościowych o wysokim indeksie glikemicznym. W niniejszym opracowaniu przedstawiono obecny stan wiedzy w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet z PCOS. (Diabet. Klin. 2012; 1, 5: 185–195)

Słowa kluczowe: zespół wielotorbielowatych jajników, hiperandrogenizm jajnikowy, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, cukrzyca typu 2, metformina

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Dominik Rachoń
Zakład Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej,
Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Powstania Styczniowego 9B, 81-519 Gdynia
Tel.: (58) 349 19 47

e-mail: drachon@gumed.edu.pl
Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 5, 185–195

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 18.09.2012

Przyjęto do druku: 13.11.2012

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women of reproductive age. Apart from menstrual disturbances and hyperandrogenism, PCOS is characterized by central obesity which leads to the disturbances of carbohydrate and lipid metabolism as well as the development of arterial hypertension. The profile of metabolic distur-

bances seen in women with PCOS is very similar to those seen in the metabolic syndrome (MS). The culprit in both is the insulin resistance and its ensuing hyperinsulinemia which in turn lead to the disturbances of carbohydrate metabolism. Therefore, the diagnosis of PCOS might also point to an increased risk of diabetes type 2 (T2DM) and cardiovascular disease development, which actually has been shown in several studies conducted in the last ten years. Thus, the pharmacological treatment of PCOS should not only concentrate on the alleviation of signs of hyperandrogenism and menstrual disturbances but also prevent the consequences of the existing metabolic disturbances. Insulin sensitizing drugs are commonly used in the treatment of women with PCOS not only to improve the existing metabolic dearrangements but also in the induction of ovulation. Nevertheless, non-pharmacologic strategies which improve insulin sensitivity such as weight loss, physical activity and restriction of foods with high glycemic index should be the first line of therapy in these women. This review presents recent advances in the diagnosis and the prevention of carbohydrate metabolism disorders in women with PCOS. (Diabet. Klin. 2012; 1, 5: 185–195)

Key words: polycystic ovary syndrome, ovarian hyperandrogenism, disorders of carbohydrate metabolism, diabetes type 2, metformin

Definicja, epidemiologia i kryteria rozpoznania zespołu wielotorbielowatych jajników

Zespół wielotorbielowatych jajników opisali po raz pierwszy w 1935 r. Stein i Leventhal, wskazując na zespół objawów obejmujący wtórny brak miesiączki i wynikającą z niego niepłodność, a także otyłość i męski typ owłosienia, który to obraz kliniczny powiązali ze znacznym powiększeniem jajników i pogrubieniem ich osłonki stwierdzonym w badaniu anatomopatologicznym [1]. W 1960 r. użyto terminu *polycystic ovary syndrome* (PCOS), zastępując historyczną nazwę zespołu Steina-Leventhala oraz określając charakterystyczne kliniczne i histopatologiczne cechy zespołu. Należy podkreślić, że jest to jeden z najbardziej heterogennych zespołów endokrynych [2]. Stwierdzono różnice w częstości jego występowania, obrazie i przebiegu klinicznym zależnie od czynników etnicznych i rasy badanych kobiet [3]. Obraz kliniczny PCOS może być bardzo różnorodny — od dyskretnych zaburzeń miesiączkowania bez widocznego hiperandrogenizmu

do tych opisanych przez Steina i Leventhala. Częstość występowania PCOS waha się od 5%, a w populacjach o dużym rozpowszechnieniu otyłości nawet do 10% kobiet w wieku rozrodczym [2, 4]. Rozpoznanie tego tak często występującego zespołu jest niestety trudne z uwagi na różnorodność obrazu klinicznego i profilu hormonalnego oraz istotnych kontrowersji wokół jego definicji.

W 1990 r. Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (NIH, *National Institute of Health*) opracował kryteria diagnostyczne, w których jako zasadnicze cechy PCOS przyjął nadmierne jajnikowe wydzielanie androgenów (hiperandrogenizm kliniczny lub biochemiczny) oraz brak owulacji (anowulacja) przy wykluczeniu innych jednostek chorobowych przebiegających z hiperandrogenemią. W praktyce klinicznej PCOS wymaga więc różnicowania z hiperprolaktynemią, wrodzonym przerostem kory nadnerczy, zespołem/chorobą Cushinga, nowotworami produkującym androgeny i niedoczynnością tarczycy [5]. Jednak w świetle prowadzonych badań zauważono potrzebę modyfikacji powyższej definicji [6]. W 2003 r. podczas konferencji w Rotterdamie grupa ekspertów (*The Rotterdam ESHRE/ASRM — European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine, Consensus Workshop Group 2003*) zmieniła kryteria rozpoznawania PCOS. Według nich o rozpoznaniu tego zespołu decyduje obecność przynajmniej dwóch spośród trzech objawów: rzadkie owulacje lub brak owulacji, a co się z tym wiąże zaburzenia miesiączkowania o charakterze oligomenorrhea, kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu, obecność wielotorbielowatych jajników w obrazie ultrasonograficznym po wykluczeniu innych schorzeń przebiegających z hiperandrogenizmem [7]. Warto podkreślić, że obecne kryteria biorą pod uwagę szersze spektrum zaburzeń czynności jajników niż w poprzednich definicjach i obejmują znacznie więcej kobiet, w tym z hiperandrogenizmem i cyklami owulacyjnymi, obok kobiety z anowulacją i bez nadmiaru androgenów. W 2006 r. międzynarodowe Towarzystwo ds. Nadmiaru Androgenów i PCOS (*AES&PCOS, Androgen Excess & PCOS Society*) zaproponowało, by przyjąć, iż do rozpoznania PCOS konieczne są wszystkie poniższe kryteria: hirsutyzm i/lub hiperandrogenemia, oligo-/anowulacja i/lub obecność wielotorbielowatych jajników w obrazie USG przezpochwowym oraz wykluczenie innych przyczyn nadmiaru androgenów. Zgodnie z tymi zaleceniami nie można rozpoznać PCOS, jeśli w obrazie klinicznym brakuje cech hiperandrogenizmu lub w badaniu laboratoryjnym nie stwierdza się cech hiperandrogenemii [8].

Obraz kliniczny zespołu wielotorbielowatych jajników

W zależności od stopnia zaburzeń hormonalnych obraz kliniczny PCOS może być bardzo różnorodny. W większości przypadków objawy pojawiają się w okresie okołopokwitaniowym, czasami z przedwczesnym początkiem okresu dojrzewania i nieregularnymi cyklami miesięczkowymi, które utrzymują się przez przeważającą część wieku rozrodczego. Zaburzenia cyklu miesięczkowego o charakterze oligomenorrhea lub wtórnego braku miesiączki występują u 90% pacjentek, a sam zespół jest jedną z najczęstszych przyczyn anowulacji [9], czego następstwem jest niepłodność. Długość cyklu mieszcząca się w granicach normy (co 21–35 dni) stwierdzana u około 20% kobiet z PCOS nie wyklucza braku owulacji. W diagnostyce ultrasonograficznej za typowy obraz wielotorbielowatych jajników uważa się zwiększenie objętości gonady powyżej 10 ml na skutek zwiększenia ilości jej zrębu oraz obecność co najmniej 12 pęcherzyków o średnicy 2–9 mm, ułożonych podosłonkowo (blisko zewnętrznej powierzchni jajników) w kształcie „sznura pereł” [10]. Obraz ten nie jest patognomoniczny dla PCOS, może występować także w innych endokrynopatiach oraz u 25% prawidłowo miesiączkujących kobiet [11]. Wiadomo także, że tylko 75% pacjentek z PCOS spełnia ultrasonograficzne kryteria rozpoznania jajników wielotorbielowatych [10].

Najczęstszym klinicznym objawem hiperandrogenizmu jest hirsutyzm (90% dotkniętych tym zespołem kobiet), zdefiniowany jako występowanie u kobiet owłosienia typu męskiego, czyli włosów grubych i pigmentowanych, w takich miejscach jak twarz, klatka piersiowa, kresa biała, wewnętrzna powierzchnia ud, plecy, okolica nadpośladowka. Czynniki etniczne lub rasowe mogą także mieć wpływ na typ owłosienia ciała i jego dystrybucję. Alternatywnie hiperandrogenizm może objawiać się w postaci przetłuszczania się skóry, łojotoku, trądziku, wypadania włosów. Powyższe objawy mają zwykle początek w okresie pokwitania lub krótko po nim, a ich dynamika jest raczej niewielka. Zdarza się jednak, że dopiero znaczny przyrost masy ciała ujawnia cechy fenotypowe PCOS u osoby genetycznie predysponowanej. W badaniu należy także ustalić, czy występują cechy wirylizacji (obniżenie barwy głosu, przyrost masy mięśniowej, zanik piersi, przerost łechtaczki) i jaka jest ich dynamika. Późny początek objawów hiperandrogenizacji i ich nagłe narastanie wymaga wykluczenia obecności guza wirylizującego. Objawy wirylizacji nie są bowiem typowe dla PCOS. Rzadko występują one w skrajnie cięż-

kiej postaci zespołu ze znacznym przerostem zrębu jajników (*hyperthecosis*) [5].

Zaburzenia hormonalne obserwowane w PCOS dotyczą gonadotropin, androgenów, estrogenów, progesteronu i prolaktyny. Jedną z najczęściej opisywanych cech jest czynnościowa zmiana wydzielania hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) przez przysadkę na skutek zwiększonej reaktywności przysadki i zwiększonej aktywności GnRH uwalnianego przez podwzgórze. Skutkuje to zaburzonym stosunkiem stężenia LH do folikulotropiny (FSH, *follicle-stimulating hormone*) — LH/FSH > 2. Według większości ekspertów podstawową nieprawidłowością w PCOS jest jednak nadmierna jajnikowa produkcja androgenów. Jajniki kobiet z PCOS poza testosteronem produkują także w dużych ilościach jego prekursor — androstendion, który razem z siarczanem dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) jest wytwarzany również w nadnerczach. Hiperandrogenemia w PCOS nie jest więc jedynie pochodzenia jajnikowego, a za wspólną przyczynę nadmiernej produkcji androgenów w jajnikach i nadnerczach uważa się zwiększoną aktywność enzymatyczną kluczowego dla syntezy androgenów cytochromu P450c17 α [12]. Hiperandrogenemia u kobiet z PCOS prowadzi z kolei do hiperestrogenizmu wynikającego ze zwiększonej aromatyzacji androgenów w tkankach obwodowych (wątroba, mięśnie i tkanka tłuszczowa), co klinicznie objawia się obfitymi krwawieniami z dróg rodnych, często związanymi z rozrostem błony śluzowej macicy [13]. Z tego samego powodu u około 20% pacjentek z PCOS stwierdza się obecność umiarkowanej hiperprolaktynemii.

Znaczenie insulinooporności w patogenezie PCOS

Dokładne mechanizmy patogenetyczne PCOS nie zostały dotychczas do końca wyjaśnione. W powstaniu tego zespołu nie bez znaczenia są zarówno czynniki genetyczne, hormonalne, jak i środowiskowe. Powszechnie uważa się, że czynnikiem pierwotnym są zaburzenia steroidogenezy w komórkach osłonki pęcherzyka jajnikowego, prowadzące do nadmiernego wytwarzania androgenów. Mniejszą rolę odgrywają zaburzenia osi podwzgórze–przysadka–jajnik. Już na początku lat 80. XX w. zaobserwowano, że insulinooporność i podwyższone stężenie insuliny mogą odgrywać dużą rolę w etiopatogenezie PCOS [14, 15]. Stwierdzono również istnienie związku pomiędzy występowaniem zmian skórnych o typie rogowacenia ciemnego (*acantosis nigricans*) a ciężką opornością na insulinę oraz występowaniem hiperandrogenizmu i braku owulacji u części pacjen-

tek z PCOS [16, 17]. Obserwacja ta sugerowała możliwość istnienia wspólnej etiologii pomiędzy hiperandrogenizmem, insulinoopornością i hiperinsulinemią, chociaż dokładny patomechanizm tych zaburzeń nie został jeszcze poznany. Warunkiem aktywności biologicznej insuliny jest jej połączenie się ze swoistym receptorem oraz prawidłowa czynność kompleksu receptorowego. Wyniki badań wskazują jednak, że u kobiet z PCOS liczba receptorów insuliny i ich powinowactwo do insuliny są prawidłowe. Dlatego bardziej prawdopodobnym mechanizmem powstawania insulinooporności w tej grupie kobiet są wewnątrzkomórkowe zaburzenia dróg sygnalizacyjnych działania insuliny. Dunaif i wsp. w swych badaniach nad receptorowymi mechanizmami insulinooporności w PCOS zasugerowali, że wzrost autofosforylacji reszt serynowych podjednostki β receptora insulinowego obniża aktywność kinazy białkowo-tyrozynowej, co może być jednym z mechanizmów prowadzących do insulinooporności postreceptorowej u kobiet z PCOS [18]. Sugeruje się także istnienie defektu genu kodującego białko odpowiedzialne zarówno za fosforylację seryny receptora insulinowego, jak i enzymu odpowiedzialnego za syntezę androgenów nadnerczowych i jajnikowych — P450c17 [19]. Fosforylacja cytochromu P450c17 może nasilać aktywność enzymów biorących udział w jajnikowej syntezie androgenów (17,20-liazy) [20]. Wskazywałoby to na wspólne uwarunkowania zaburzeń syntezy steroidów, prowadzących do hiperandrogenizmu oraz defektu działania insuliny, prowadzącego do insulinooporności. Na uwarunkowania genetyczne PCOS wskazują także zaburzenia sekrecji i działania insuliny stwierdzane u krewnych I stopnia pacjentek z tym zespołem. Wymienia się także geny regulujące sekrecję insuliny, takie jak gen kodujący receptor insulinowy, gen VNRT (rozproszone fragmenty genu insuliny), gen substratu receptora insulinowego, gen IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1 — *insulin-like growth factor 1*), gen receptora dla IGF-1 oraz gen białka wiążącego IGF-1. Natomiast wielu autorów podkreśla występowanie PCOS u predysponowanych genetycznie kobiet po zadziałaniu czynnika inicjującego, takiego jak otyłość czy hiperinsulinemia [21]. Częstość współwystępowania PCOS u sióstr wynosi natomiast 50% [22].

Oprócz opisanych powyżej mechanizmów molekularnych wpływ insuliny na produkcję androgenów może być także efektem jej bezpośredniego działania na gonadę żeńską. W jajnikach receptory dla insuliny obecne są w komórkach warstwy ziarnistej, komórkach osłonki pęcherzyków oraz w obrę-

bie podścieliska jajnika. Insulina w wyższych stężeniach może wywierać wpływ na steroidogenezę jajnikową także poprzez receptory dla IGF-1 [15], który jest jednym z czynników stymulujących syntezę androgenów w komórkach tekalnych jajnika. Jednocześnie hiperinsulinemia pośrednio nasila jajnikową produkcję androstendionu przez zwiększenie wrażliwości komórek ziarnistych jajnika na działanie LH. Dodatkowo wysokie stężenia insuliny hamują wątrobową syntezę białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), co w konsekwencji zwiększa stężenie wolnych, biologicznie aktywnych androgenów w surowicy krwi. Ocenia się, że insulinooporność i hiperinsulinemia dotyczą ponad 50% pacjentek z PCOS w porównaniu z 10–25% kobiet w populacji ogólnej [23] i wiążą się ze zwiększonym występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy typu 2 [24]. Insulinooporność może występować niezależnie od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), ale znacznie częściej stwierdza się ją u kobiet otyłych z PCOS (ok. 70%) niż u szczupłych (ok. 30%) [15]. Ponadto otyłość, zwłaszcza typu brzuszego, znacząco wpływa na stopień insulinooporności [25].

Niestety w praktyce lekarskiej insulinooporność jest trudna do obiektywnej oceny. Do czynników mogących zwiększać oporność tkanek docelowych na działanie insuliny, na które należy zwrócić uwagę w wywiadzie lekarskim, zalicza się: zwiększoną lub zmniejszoną urodzeniową masę ciała, cukrzycę ciążową, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 lub zespołu metabolicznego (MS, *metabolic syndrome*). Objawem klinicznym insulinooporności jest wspomniane już rogowacenie ciemne (*acanthosis nigricans*), występujące jednak tylko u części chorych, u których insulinooporność jest bardzo nasiloną i przez to ma ono mniejsze znaczenie praktyczne. Fakt, że insulinooporność leży u podstaw wielu niekorzystnych następstw, rodzi pytanie, czy u pacjentek z rozpoznaniem PCOS należy oceniać stopień insulinooporności. Istnieje kilka metod pomiaru wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Referencyjną metodą rozpoznawania insulinooporności jest test klamry euglikemicznej polegający na stałym, uzależnionym od powierzchni ciała wlewie insuliny i równoczesnym wlewie glukozy z taką prędkością, aby utrzymać normoglikemię. Miarą insulinooporności jest zużycie glukozy — im większa insulinooporność, tym jest ono mniejsze. Ze względu na trudności tej metody nie jest ona praktykowana w warunkach klinicznych i stosuje się ją jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach, głównie w celach naukowych. Dlatego też opracowano wiele wskaź-

ników insulinooporności i insulinowrażliwości, opierających się jedynie na pomiarze stężeń glukozy i insuliny na czczo oraz na teście doustnego obciążenia 75 g glukozy. Wykazano także, że u pacjentek z PCOS stężenie SHBG stanowi integralny marker insulinooporności, który można stosować do jej wykrywania w celu wdrożenia leczenia preparatami zwiększającymi wrażliwość tkanek na działanie insuliny [26]. Niemniej jednak wykazanie obecności insulinooporności u pacjentek z PCOS nie stanowi kryterium rozpoznania tego zespołu i jak na razie nie jest zalecane przez żadne z towarzystw naukowych.

Zespół metaboliczny a PCOS

Kobiety z PCOS są narażone na ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych podobnych do tych, które występują w zespole metabolicznym. W wielu doniesieniach naukowych podkreśla się, że u kobiet z PCOS istnieje zwiększone ryzyko nietolerancji glukozy, rozwoju cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i miażdżycy. Niektórzy uważają nawet PCOS za wczesny wariant zespołu metabolicznego. Stworzone przez zespół Dunaif i wsp. określenie „zespół XX” podkreśla wagę możliwych konsekwencji sercowo-naczyniowych PCOS [27].

W ostatnim czasie ukazało się wiele prac oceniających rozpowszechnienie MS wśród kobiet z PCOS. Ich wyniki są jednak rozbieżne, ponieważ zależą od wieku, pochodzenia etnicznego, kraju zamieszkania i różnych kryteriów rozpoznania PCOS i MS. Stosując kryteria NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*), badacze amerykańscy zaobserwowali, że zespół metaboliczny u kobiet z PCOS pojawiał się dwa razy częściej niż w populacji ogólnej, a częstość jego występowania wynosiła 36–43% [28, 29]. Dane te trudno jednak odnosić do innych populacji ze względu na duże rozpowszechnienie otyłości w Stanach Zjednoczonych. Dane o częstości występowania MS u kobiet z PCOS w Polsce są skąpe. Według Kowalskiej i wsp. kryteria MS według NCEP-ATP III spełniło 21,6% badanych [30]. Otyłość jest dominującym kryterium rozpoznania MS. Stwierdza się, że towarzyszy pacjentkom z PCOS w około 50% przypadków i zwykle jest to otyłość typu centralnego (brzusznego) [31]. Jednocześnie prawidłowa wartość BMI nie wyklucza obecności otyłości centralnej (obwód pasa u kobiet ≥ 80 cm) [32].

Sugerowane w badaniach z ostatniego dziesięciolecia zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u kobiet z PCOS zapewne nie zależy jedynie od otyłości, lecz także od innych to-

warzyszających zaburzeń metabolicznych, m.in. sprzyjających rozwojowi miażdżycy zaburzeń lipidowych (hipotriglicydemia, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, zwiększony udział frakcji tzw. małych gęstych LDL) [33, 34], wyższych niż w populacji ogólnej wartości ciśnienia tętniczego oraz tendencji do nadkrzepliwości [35, 36]. Również zaburzenia gospodarki węglowodanowej są częstsze u kobiet z PCOS. Donoszono, że u co czwartej otyłej kobiety z PCOS nietolerancja glukozy i cukrzyca typu 2 pojawiają się jeszcze przed 30. rokiem życia [23]. W związku z tym, że wszystkie powyższe zaburzenia stwierdza się u kobiet z PCOS nierzadko już w bardzo młodym wieku, postuluje się, iż rozpoznanie tego zespołu może oznaczać wystąpienie w przyszłości zwiększonego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [37]. Wyniki wielu badań wskazują na obecność przedklinicznej choroby naczyń u kobiet z PCOS, m.in. stwierdzono cechy upośledzenia czynności śródbłonna: zwiększenie grubości kompleksu intima-media (IMT, *intima-media thickness*) [38], przyspieszenia prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) [39] i zwapnienia w tętnicach wieńcowych [40]. Częstsze występowanie powyższych podklinicznych zmian narządowych było także niezależne od masy ciała [38, 39].

PCOS a nieprawidłowa tolerancja glukozy i rozwój cukrzycy typu 2

Związek między zaburzeniami metabolizmu węglowodanów i hiperandrogenizmem po raz pierwszy opisali Achard i Thiers w 1921 r. jako „cukrzycę brodatych kobiet” (*diabète des femmes à barbe*). Zarówno wyniki badań kobiet amerykańskich [41, 42], azjatyckich [43], jak i włoskich [44] z PCOS wykazały, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują w tej grupie częściej niż w populacji kobiet zdrowych. Szacuje się, że upośledzona tolerancja glukozy dotyczy około 30–40%, a cukrzyca typu 2 10% kobiet z PCOS przed ukończeniem 40. roku życia [41, 42, 45]. Jednocześnie zarówno u kobiet w wieku przedmenopauzalnym chorych na cukrzycę typu 2, jak i tych z przebytą cukrzycą ciążową częściej wykazywano obecność jajników wielotorbielowatych w badaniu ultrasonograficznym [46]. Podobnie jak w populacji ogólnej wyniki licznych badań potwierdziły, że insulinooporność ma kluczowe znaczenie w rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet z PCOS. Wydaje się, że spadek insulinowrażliwości tkanek docelowych w PCOS jest podobny do obserwowanego u chorych na cukrzycę typu 2 i jest względnie niezależny od otyłości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Istnieją jednak

silne dowody na to, że otyłość, zwłaszcza typu centralnego, stanowi u tych pacjentek czynnik ryzyka pojawienia się zaburzeń tolerancji glukozy [31]. Choć otyłość i wiek znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia nietolerancji glukozy i cukrzycy, zaburzenia te często występują także u szczupłych kobiet z PCOS (odpowiednio 10% i 1,5%) [41].

Należy podkreślić, że wyniki badań oceniających rozpowszechnienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej wśród kobiet z PCOS różnią się — zależą od wieku, pochodzenia etnicznego oraz kraju zamieszkania. Obserwacja ta sugeruje, że czynniki środowiskowe mogą odgrywać dominującą rolę w określeniu indywidualnej podatności na wystąpienie zaburzeń metabolicznych i prawdopodobnie są ważniejsze od czynników genetycznych. Potwierdzono to w długoterminowych badaniach obserwacyjnych, w których wykazano, że cukrzyca typu 2 można zapobiec, zmieniając styl życia, skupiając się zwłaszcza na przestrzeganiu diety i zwiększeniu wysiłku fizycznego [47, 48].

U kobiet z PCOS występuje wiele czynników ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, takich jak otyłość, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy oraz zaburzeń działania insuliny (insulinooporność lub dysfunkcja komórek β). Podobnie kobiety rzadko miesiączkujące (oligomenorrhea) są obciążone 2-krotnie większym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 niż kobiety miesiączkujące regularnie, a zwiększenie tego ryzyka nie zależy od masy ciała [49]. W przypadku PCOS ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest 3–7-krotnie większe niż w odpowiednio dobranej pod względem wieku i masy ciała grupie kobiet zdrowych [41, 42].

Zaobserwowano także istnienie związku między cukrzycą ciążową a PCOS. Jak już wspomniano wcześniej, u kobiet, które przebyły cukrzycę ciążową, stwierdzano znacznie częściej obecność jajników wielotorbielowatych (41–52%) niż w grupie kontrolnej [50].

Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u kobiet z PCOS

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca prowadzenie badań przesiewowych w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet z rozpoznaniem PCOS, uznanym za czynnik ryzyka wystąpienia nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) i cukrzycy. Badania należy wykonywać co roku niezależnie od wieku pacjentki [51]. Bardziej szczegółowe wytyczne precyzuje AES&PCOS, zalecając, aby u wszystkich kobiet

z PCOS, niezależnie od masy ciała, już w chwili rozpoznania zespołu przeprowadzić jako badanie przesiewowe test doustnego obciążenia 75 g glukozy [52]. Jednocześnie w zaleceniach podkreśla się znaczenie wykonywania właśnie tego testu. W wielu badaniach wykazano, że u kobiet z PCOS stężenie glukozy w surowicy na czczo, a nawet odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) mogą być prawidłowe, podczas gdy test doustnego obciążenia 75 g glukozy ujawnia nieprawidłową tolerancję glukozy lub cukrzycę. Test ten jest najbardziej odpowiednim badaniem ze względu na fakt, że umożliwia wczesne rozpoznanie IGT, a przez to wczesną profilaktykę rozwoju cukrzycy. Z kolei najnowsze wytyczne ESHRE/ASRM (*European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine*) zalecają przeprowadzenie testu doustnego obciążenia 75 g glukozy przede wszystkim u kobiet z hiperandrogenizmem i brakiem owulacji, obecnością zmian typu *acanthosis nigricans*, otyłością ($BMI > 30$), cukrzycą ciążową lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 2 (poziom dowodów: C) [53]. W żadnym z zaleceń nie określono jednak, jak często należy przeprowadzać test. Według ekspertów AES&PCOS, jeśli poprzedni test doustnego obciążenia 75 g glukozy wykazał prawidłową tolerancję glukozy, to kolejny należy przeprowadzać co 2 lata, natomiast jeśli badanie ujawniło IGT, to badanie takie należy powtarzać co rok. Wytyczne nie odnoszą się do badań przesiewowych w kierunku nietolerancji glukozy u kobiet z PCOS przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne, które mogą nasilać insulinooporność i wywołać IGT. Eksperci uważają, że w celu wykluczenia tych niekorzystnych następstw warto wykonać test doustnego obciążenia 75 g glukozy po około 4 miesiącach od rozpoczęcia stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych i powtarzać go co 2 lata.

Leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet z PCOS

Terapia w PCOS powinna być uzależniona od dominujących objawów i indywidualnych oczekiwań pacjentki z uwzględnieniem jej statusu prokreacyjnego, jak również powinna zapobiegać odległym konsekwencjom zespołu. W związku z tym leczenie jest zwykle kompleksowe i obejmuje zaburzenia miesiączkowania, niepłodność, niwelowanie objawów hiperandrogenizmu (łojotok, trądzik i hirsutyzm) oraz zaburzenia metaboliczne. W postępowaniu terapeutycznym coraz większą wagę przywiązuje się do działań mających na celu modyfikację

stylu życia polegającą na stosowaniu diety sprzyjającej utrzymaniu lub redukcji masy ciała i regularnej aktywności fizycznej. Nawet niewielka redukcja masy ciała (o 2–5%) poprawia insulinowrażliwość tkanek docelowych [54], wpływa na poprawę zaburzeń hormonalnych, obniżając stężenie testosteronu i zwiększając stężenie SHBG [55], prowadzi do przywrócenia regularnych miesiączek oraz spontanicznych owulacji, przez co poprawia płodność [56]. Powyższe postępowanie nefarmakologiczne pozwala również zmniejszyć ryzyko rozwoju IGT lub cukrzycy typu 2, a tym samym zapobiegać rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego. Wyniki licznych badań wskazują, że dieta i wysiłek fizyczny były najskuteczniejszymi działaniami zmniejszającymi ryzyko rozwoju cukrzycy u osób z IGT [57]. Niestety pomimo, że skuteczność takiej interwencji jest oczywista, w praktyce wiele kobiet z PCOS nie ma wystarczającej motywacji lub nie jest w stanie przestrzegać proponowanych zmian swojego stylu życia. Dlatego bardzo istotne jest wytrwałe zachęcanie pacjentek do jego modyfikacji przez pracowników służby zdrowia. W niektórych przypadkach pomocna może okazać się psychoterapia [58].

Następstwem insulinooporności i hiperandrogenizmu można zapobiec poprzez leczenie farmakologiczne. Najczęściej stosowanym lekiem jest metformina, która hamując wątrobową glukoneogenezę, zmniejszając wchłanianie glukozy w jelitach oraz zwiększając obwodowy jej wychwyt i metabolizm, poprawia insulinowrażliwość tkanek docelowych. Korzystny wpływ metforminy u kobiet z PCOS na insulinemię, profil lipidowy, wartości ciśnienia tętniczego oraz aktywność fibrynolityczną zaobserwowano w wielu badaniach [59]. Metformina może sprzyjać utracie masy ciała i prawdopodobnie także zapobiega przybieraniu na wadze. Zauważono również, że zmniejszenie insulinooporności tkanek docelowych w czasie terapii metforminą nie zależy wyłącznie od zmniejszenia masy ciała [60]. Jednak badania dotyczące korzyści ze stosowania metforminy u kobiet nieotyłych nie dały jednoznacznej odpowiedzi. Sześciomiesięczne leczenie metforminą w grupie szczupłych kobiet z rozpoznaniem PCOS przywróciło regularność krwawień miesiączkowych, ale nie wpłynęło na surowicze stężenia insuliny i glukozy w teście doustnego obciążenia 75 g glukozy oraz wartości wskaźnika HOMA-IR [61]. Podobnie ocena wpływu metforminy na poziom wskaźnika HOMA-IR, insulinemię, BMI, stężenie testosteronu w surowicy oraz owulację u pacjentek z PCOS i różnym wskaźnikiem BMI nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami [62]. Istotnym ograniczeniem

cytowanych badań jest jednak ich krótki czas obserwacji. W jednej z dłuższych, blisko 3-letniej retrospektywnej obserwacji udowodniono korzystny wpływ stosowania metforminy u kobiet z PCOS na stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy, wartość skurczowego ciśnienia tętniczego i BMI, co przyczyniło się do zmniejszenia częstości występowania zespołu metabolicznego z 34,3% do 21,4% [63]. Na podstawie wyników amerykańskiego badania *Diabetes Prevention Programme* (DPP) przeprowadzonego wśród otyłych kobiet i mężczyzn z rozpoznaną IGT i leczonych metforminą wykazano zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [57]. Można także przypuszczać, że stosowanie metforminy u kobiet z PCOS może także opóźnić wystąpienie cukrzycy typu 2. W żadnym z badań klinicznych z randomizacją nie oceniano jednak wpływu leczenia metforminą na ryzyko rozwoju cukrzycy u kobiet z PCOS i wyjściowo prawidłową tolerancją glukozy. Niemniej, wobec dużego ryzyka rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej w PCOS, stosowanie metforminy w tym zespole wydaje się jak najbardziej uzasadnione [64, 65]. Na podstawie badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) można również wnioskować, że metformina może być skuteczna w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie pacjentek z PCOS z obecnymi już zaburzeniami metabolicznymi [66]. Pomimo wielu korzyści stosowania metforminy u kobiet z PCOS aktualnie lek ten jest zarejestrowany tylko w przypadku stwierdzenia jawnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Stosowanie metforminy u kobiet ciężarnych z PCOS

Metformina jest lekiem kategorii B bezpieczeństwa stosowania w ciąży, co oznacza, że w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono zagrożenia dla płodu podczas jej podawania. Wydaje się, że farmakoterapia metforminą nie ma negatywnego wpływu na przebieg ciąży i prawidłowy rozwój dziecka, w przeciwieństwie do większości leków hipoglikemizujących, ale także ogranicza negatywny wpływ androgenów na płód. Nie opisano także przypadków jej działania teratogenowego u ludzi [67]. Ostatnio przybywa kolejnych doniesień o bezpieczeństwie stosowania metforminy u kobiet w ciąży [68]. Jednak wyniki ostatnich badań nie potwierdzają, aby metformina chroniła kobiety z PCOS przed wczesnym poronieniem [69], porodem przedwczesnym lub cukrzycą ciążową [70]. Zaobserwowano natomiast istotnie mniejszy przyrost masy ciała w czasie ciąży, gdy pacjentki przy-

mowały metforminę [70]. Osobnym zagadnieniem jest stosowanie metforminy u kobiet z PCOS i współistniejącą cukrzycą ciążową. W niedawno zakończonym randomizowanym badaniu porównującym skuteczność metforminy i insuliny u pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciążową nie stwierdzono różnicy w skuteczności obu terapii oraz w występowaniu powikłań okołoporodowych [71]. W związku z tym Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne dopuszcza obecnie stosowanie metforminy w cukrzycy ciążowej — w monoterapii lub z insuliną w przypadkach braku zgody pacjentki na insulinoterapię lub przy współistniejącej dużej oporności na insulinę. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2012 r. nie dopuszczają jeszcze stosowania metforminy w leczeniu cukrzycy ciężarnych. Należy również podkreślić, że zgodnie z ostatnimi uzgodnieniami grupy roboczej ESHRE/ASRM nie ma wskazań do rutynowego stosowania metforminy u ciężarnych kobiet z PCOS [53].

Doustne środki antykoncepcyjne a zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet z PCOS

Tradycyjną i najczęstszą metodą farmakoterapii u kobiet z PCOS nieplanujących ciąży jest stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, które regulują krwawienia miesięczne i zmniejszają objawy hiperandrogenemii. Jednocześnie od dawna wiadomo, że zwiększają one ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych i mogą powodować wzrost wartości ciśnienia tętniczego. W ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę na potencjalne niekorzystne efekty metaboliczne stosowania syntetycznych estrogenów, jak i gestagenów zawartych w preparatach antykoncepcyjnych. Indywidualizacja leczenia, uwzględnienie przeciwwskazań i ocena czynników ryzyka chorób serca i naczyń zmniejszają ryzyko działań niepożądanych doustnych środków antykoncepcyjnych do minimum. Nadal jednak brakuje badań nad wpływem ich wieloletniego stosowania na ryzyko sercowo-naczyniowe. Nie ma pewności, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych u kobiet z PCOS jest bezpieczne i nie nasili istniejących już zaburzeń metabolicznych (w tym upośledzonej wyjściowo insulinowrażliwości, aterogennej dyslipidemii i gotowości prozakrzepowej) [72, 73], prowadząc do wzrostu ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego. Wyniki badań nad skutkami metabolicznymi obecnie stosowanych u kobiet z PCOS doustnych środków antykoncepcyjnych są bardzo rozbieżne. W większości nie zaobserwowa-

no, aby taka terapia wiązała się z pogorszeniem tolerancji glukozy, chociaż ocenę przeprowadzano w grupach różniących się masą ciała, pochodzeniem etnicznym, wywiadem rodzinnego występowania cukrzycy i rodzajem stosowanego preparatu hormonalnego — dlatego uzyskanie wiarygodnych wyników było utrudnione. Niejasna jest również ocena wpływu doustnych środków antykoncepcyjnych na insulinoporność u kobiet z PCOS [74]. Obserwowano nasilenie insulinoporności [60], brak zmian [75], a nawet zwiększenie insulinowrażliwości [76, 77]. Nie bez znaczenia jest dawka stosowanego w doustnym środku antykoncepcyjnym etynyloestradolu (EE) i rodzaj składowej gestagennej. Wyniki badań sugerują, że przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających 35 μg EE u kobiet z PCOS z towarzyszącą nadwagą ($\text{BMI} > 27$) zwiększa insulinoporność [61]. Nie zaobserwowano natomiast takiego efektu w przypadku stosowania preparatu zawierającego 20 μg EE na dobę. Najbardziej popularną składową gestageną doustnych środków antykoncepcyjnych stosowaną w zespołach hiperandrogenizacji u kobiet jest octan cyproteronu (CPA, *cyproterone acetate*). W mniejszym stopniu niż gestageny o właściwościach androgennych wpływa on na gospodarkę węglowodanową, ale częściej powoduje zwiększenie stężenia triglicerydów. Natomiast zastosowanie w doustnych środkach antykoncepcyjnych drospirenonu, posiadającego efekt antyandrogeny i antagonistyczny do aldosteronu, w połączeniu z 20 μg EE zdaje się zmniejszać insulinoporność. Obserwacja ta dotyczyła jednak nieotyłych kobiet z PCOS [78]. Można przypuszczać, że wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na insulinowrażliwość i tolerancję glukozy nie musi być jednakowy u wszystkich kobiet z PCOS. Możliwe jest, że terapia tymi preparatami jest obojętna metabolicznie u kobiet z prawidłowym BMI lub nawet poprawia wrażliwość na insulinę poprzez obniżenie stężenia wolnych androgenów. Natomiast u kobiet otyłych, z rodzinnym wywiadem cukrzycy lub stwierdzoną cukrzycą ciążową ryzyko ujawnienia się zaburzeń gospodarki węglowodanowej w trakcie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych może przewyższać korzyści wynikające z leczenia hiperandrogenizmu [79]. Skuteczne leczenie objawów hiperandrogenizmu z przeciwdziałaniem zaburzeniom metabolicznym można realizować poprzez terapię skojarzoną polegającą na równoczesnym przyjmowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych z lekiem uwrażliwiającym na insulinę [80], jednak korzyści stosowania takiego połączenia wymagają dalszych badań [81].

Wytyczne leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet z PCOS

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w swoich najnowszych zaleceniach z 2012 r., poza zakwalifikowaniem kobiet z PCOS do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku rozwoju IGT i cukrzycy typu 2, nie podaje szczegółowych wytycznych dotyczących prewencji zaburzeń gospodarki węglowodanowej w tej grupie kobiet. Należy podkreślić, że ani metformina, ani doustne środki antykoncepcyjne nie zostały oficjalnie zarejestrowane do terapii PCOS. Jedynym wskazaniem dla metforminy jest cukrzyca, a dla doustnych środków antykoncepcyjnych — antykoncepcja. Jednak obie wymienione metody farmakoterapii są rekomendowane przez międzynarodowe towarzystwa endokrynologiczne i diabetologiczne. Stanowisko AES&PCOS z 2009 r. w sprawie leczenia zaburzeń metabolicznych u kobiet z rozpoznaniem PCOS podkreśla znaczenie metod nefarmakologicznych opartych na modyfikacji stylu życia z uwzględnieniem stosowania diety sprzyjającej redukcji masy ciała i regularnego wysiłku fizycznego [82]. Jeśli jednak postępowanie to nie będzie skuteczne, należy rozważyć leczenie metforminą. Metformina może być uzupełnieniem modyfikacji stylu życia także u kobiet z PCOS i prawidłową tolerancją glukozy [52], które wobec niezwykle dużego ryzyka rozwoju IGT i cukrzycy typu 2 mogą odnieść z niego korzyści. Wytyczne AES&PCOS podkreślają jednak, że nie należy uważać takiego postępowania za obowiązkowe do czasu wykazania jego skuteczności u kobiet z PCOS w dobrze zaprojektowanych badaniach z randomizacją. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) u wszystkich pacjentek z PCOS i IGT oprócz zmiany stylu życia powinno się stosować metforminę [83]. Najnowsze uzgodnienia grupy roboczej ESHRE/ASRM zwracają uwagę na konieczność czynnego poszukiwania współistniejących z PCOS zaburzeń metabolicznych szczególnie u kobiet z wtórnym brakiem miesiączki i hiperandrogenizmem, rogowaceniem ciemnym (*acanthosis nigricans*), BMI > 30, zwiększonym obwodem pasa i dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy lub występowania cukrzycy ciężowej. Do oceny gospodarki węglowodanowej rekomendowany jest klasyczny test doustnego obciążenia glukozą. U kobiet z podwyższonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 w pierwszej kolejności także zaleca się postępowanie nefarmakologiczne. Metformina jest lekiem drugiego rzutu po modyfikacji stylu życia w przypadku stwierdzenia nietolerancji glukozy lub obecności cukrzycy typu 2. Nie zaleca się natomiast

podawania u kobiet z PCOS tiazolidynendionów i analogów GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) ze względu na nieustalone bezpieczeństwo ich stosowania w wieku rozrodczym.

Wnioski

Podsumowując, u kobiet z PCOS znacznie częściej niż w populacji kobiet zdrowych występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Z tego względu w tej grupie kobiet zachodzi konieczność czynnego poszukiwania współistniejących zaburzeń metabolicznych szczególnie u pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki i hiperandrogenizmem, rogowaceniem ciemnym (*acanthosis nigricans*), BMI > 30, zwiększonym obwodem pasa i dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 2 lub występowania cukrzycy ciężowej. Do oceny gospodarki węglowodanowej zaleca się klasyczny test doustnego obciążenia glukozą. Większość towarzystw diabetologicznych w prewencji i leczeniu zaburzeń metabolicznych u kobiet z PCOS podkreśla znaczenie metod nefarmakologicznych opartych na modyfikacji stylu życia z uwzględnieniem stosowania diety sprzyjającej redukcji masy ciała i regularnego wysiłku fizycznego. Lekiem najczęściej zalecanym w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej jest metformina. Jej stosowanie u kobiet z PCOS i prawidłową tolerancją glukozy wymaga jednak dalszych badań. Konieczna jest również dalsza ocena wpływu doustnych środków antykoncepcyjnych, stosowanych w celu objawowego leczenia symptomów hiperandrogenizmu i zaburzeń miesiączkowania na gospodarkę węglowodanową u kobiet z PCOS.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów. Praca nie była finansowana z żadnych źródeł.

PIŚMIENNICTWO

- Stein I., Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obst. Gynaecol.* 1935; 29: 181–191.
- Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2745–2749.
- Carmina E., Koyama T., Chang L., Stanczyk F.Z., Lobo R.A. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1807–1812.
- Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., Hickey T.E. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370: 685–697.
- Rachoń D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2012; 120: 205–209.

6. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 786–789.
7. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81: 19–25.
8. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. i wsp. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4237–4245.
9. Guzick D.S. Ovulation induction management of PCOS. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2007; 50: 255–267.
10. Jonard S., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Pigny P., Decanter C., Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum. Reprod.* 2003; 18: 598–603.
11. Polson D.W., Adams J., Wadsworth J., Franks S. Polycystic ovaries — a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870–872.
12. Qin K.N., Rosenfield R.L. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol. Cell Endocrinol.* 1998; 145: 111–121.
13. Park J.C., Lim S.Y., Jang T.K., Bae J.G., Kim J.I., Rhee J.H. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2011; 38: 42–46.
14. Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 50: 113–116.
15. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.* 1997; 18: 774–800.
16. Conway G.S., Jacobs H.S. Acanthosis nigricans in obese women with the polycystic ovary syndrome: disease spectrum not distinct entity. *Postgrad. Med. J.* 1990; 66: 536–538.
17. Stuart C.A., Peters E.J., Prince M.J., Richards G., Cavallo A., Meyer W.J., 3rd. Insulin resistance with acanthosis nigricans: the roles of obesity and androgen excess. *Metabolism* 1986; 35: 197–205.
18. Dunaif A., Xia J., Book C.B., Schenker E., Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 801–810.
19. Franks S., McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2004; 5: 69–76.
20. Zhang L.H., Rodriguez H., Ohno S., Miller W.L. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 10619–10623.
21. Kahsar-Miller M.D., Nixon C., Boots L.R., Go R.C., Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 53–58.
22. Jakubowski L. Genetic aspects of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol. Pol.* 2005; 56: 285–293.
23. Ovalle F., Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 1095–1105.
24. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.
25. Pasquali R., Gambineri A., Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113: 1148–1159.
26. Jayagopal V., Kilpatrick E.S., Jennings P.E., Hepburn D.A., Atkin S.L. The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovarian syndrome: implications for SHBG as a surrogate marker of insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1528–1533.
27. Sam S., Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol. Metab.* 2003; 14: 365–370.
28. Glueck C.J., Papanna R., Wang P., Goldenberg N., Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 908–915.
29. Apridonidze T., Essah P.A., Luorno M.J., Nestler J.E. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 1929–1935.
30. Kowalska I., Kosk A., Strączkowski M. Zespół metaboliczny oraz dysfunkcja śródbrzońki naczyniowej u pacjentek z zespołem policystycznych jajników. *Endokrynol. Pol.* 2008; 59 (supl. A): 93–94.
31. Gambineri A., Pelusi C., Vicennati V., Pagotto U., Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 883–896.
32. Yildirim B., Sabir N., Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2003; 79: 1358–1364.
33. Strowitzki T., Halser B., Demant T. Body fat distribution, insulin sensitivity, ovarian dysfunction and serum lipoproteins in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2002; 16: 45–51.
34. Valkenburg O., Steegers-Theunissen R.P., Smedts H.P. i wsp. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 470–476.
35. Amowitz L.L., Sobel B.E. Cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999; 28: 439–458, viii.
36. Legro R.S., Urbanek M., Kunesman A.R., Leiby B.E., Dunaif A. Self-selected women with polycystic ovary syndrome are reproductively and metabolically abnormal and undertreated. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 51–57.
37. Rachoń D., Teede H. Ovarian function and obesity — interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010; 316: 172–179.
38. Talbott E.O., Guzick D.S., Sutton-Tyrrell K. i wsp. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2414–2421.
39. Meyer C., McGrath B.P., Teede H.J. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5711–5716.
40. Shroff R., Kerchner A., Maifeld M., Van Beek E.J., Jagasia D., Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4609–4614.
41. Legro R.S., Kunesman A.R., Dodson W.C., 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: 165–169.
42. Ehrmann D.A., Barnes R.B., Rosenfield R.L., Cavaghan M.K., Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–146.
43. Weerakiet S., Srisombut C., Bunnag P., Sangtong S., Chuangsoongnoen N., Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2001; 75: 177–184.
44. Gambineri A., Pelusi C., Manicardi E. i wsp. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53: 2353–2358.

45. Nelson V.L., Qin K.N., Rosenfield R.L. i wsp. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5925–5933.
46. Conn J.J., Jacobs H.S., Conway G.S. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000; 52: 81–86.
47. Norris S.L., Zhang X., Avenell A. i wsp. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2004; 117: 762–774.
48. Kanaya A.M., Narayan K.M. Prevention of type 2 diabetes: data from recent trials. *Prim. Care* 2003; 30: 511–526.
49. Solomon C.G., Hu F.B., Dunaif A. i wsp. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 2421–2426.
50. Kousta E., Cela E., Lawrence N. i wsp. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000; 53: 501–507.
51. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabet. Klin.* 2012; 1: A1.
52. Salley K.E., Wickham E.P., Cheang K.I., Essah P.A., Karjane N.W., Nestler J.E. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome — a position statement of the Androgen Excess Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4546–4556.
53. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W. i wsp. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012; 97: 28–38, e25.
54. Harris M.I., Hadden W.C., Knowler W.C., Bennett P.H. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523–534.
55. Pasquali R., Casimirri F., Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 1997; 12 (supl. 1): 82–87.
56. Guzick D.S., Wing R., Smith D., Berga S.L., Winters S.J. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil. Steril.* 1994; 61: 598–604.
57. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. i wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
58. Farrell K., Antoni M.H. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1565–1574.
59. Lord J.M., Flight I.H., Norman R.J. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951–953.
60. Meyer C., McGrath B.P., Teede H.J. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 471–478.
61. Sahin Y., Unluhizarci K., Yilmazsoy A., Yikilmaz A., Aygen E., Kelestimur F. The effects of metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2007; 67: 904–908.
62. Tan S., Hahn S., Benson S. i wsp. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 157: 669–676.
63. Cheang K.I., Huszar J.M., Best A.M., Sharma S., Essah P.A., Nestler J.E. Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2009; 6: 110–119.
64. Sharma S.T., Wickham E.P., 3rd, Nestler J.E. Changes in glucose tolerance with metformin treatment in polycystic ovary syndrome: a retrospective analysis. *Endocr. Pract.* 2007; 13: 373–379.
65. Nestler J.E. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 47–54.
66. Sathyapalan T., Atkin S.L. Recent advances in cardiovascular aspects of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 166: 575–583.
67. Gilbert C., Valois M., Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 658–663.
68. Klieger C., Pollex E., Koren G. Treating the mother — protecting the unborn: the safety of hypoglycemic drugs in pregnancy. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2008; 21: 191–196.
69. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. i wsp. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 551–566.
70. Vanky E., Stridsklev S., Heimstad R. i wsp. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: E448–E455.
71. Rowan J.A., Hague W.M., Gao W., Battin M.R., Moore M.P. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2003–2015.
72. Baillargeon J.P., McClish D.K., Essah P.A., Nestler J.E. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 3863–3870.
73. Yildiz B.O., Haznedaroglu I.C., Kirazli S., Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3871–3875.
74. Vrbikova J., Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update* 2005; 11: 277–291.
75. Korytkowski M.T., Mokan M., Horwitz M.J., Berga S.L. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 3327–3334.
76. Escobar-Morreale H.F., Lasuncion M.A., Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 816–819.
77. Cagnacci A., Paoletti A.M., Renzi A. i wsp. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 3621–3625.
78. Fruzzetti F., Perini D., Lazzarini V., Parrini D., Gambacciani M., Genazzani A.R. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 mug ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1793–1798.
79. Nader S., Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 317–322.
80. Jing Z., Liang-Zhi X., Tai-Xiang W., Ying T., Yu-Jian J. The effects of Diane-35 and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: an updated systematic review. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24: 590–600.
81. Wu J., Zhu Y., Jiang Y., Cao Y. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24: 392–398.
82. Moran L.J., Pasquali R., Teede H.J., Hoeger K.M., Norman R.J. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil. Steril.* 2009; 92: 1966–1982.
83. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. i wsp. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.