



Stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Ginekologicznej w sprawie diagnostyki i leczenia zespołu policystycznych jajników

Andrzej Milewicz¹, Marek Kudła², Robert Z. Spaczyński³, Romuald Dębski⁴, Błażej Męczekalski⁵, Mirosław Wielgoś⁶, Marek Ruchała⁷, Ewa Małeczka-Tendera⁸, Beata Kos-Kudła⁹, Diana Jędrzejuk¹⁰, Agnieszka Zachurzok⁸

¹Wydział Przyrodniczo-Techniczny, Karkonoska Państwowa Szkoła Wyższa w Jeleniej Górze

²Katedra i Oddział Kliniczny Perinatologii i Ginekologii Onkologicznej Wydziału Nauk o Zdrowiu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁴Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁵Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁶Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁷Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁸Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁹Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁰Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Milewicz A., Kudła M., Spaczyński R.Z., Dębski R., Męczekalski B., Wielgoś M., Ruchała M., Małeczka-Tendera E., Kos-Kudła B., Jędrzejuk D., Agnieszka A. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology. *Endokrynol Pol* 2018; 69 (4): 328–336. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 334–336

Streszczenie

Diagnostyka i leczenie zespołu policystycznych jajników (PCOS) wciąż budzą wiele kontrowersji. Każdy rok przynosi nowe informacje i dlatego, wykorzystując doświadczenie trzech towarzystw naukowych, przedstawiamy aktualne zalecenia odnośnie diagnostyki i leczenia PCOS. W diagnostyce osób dorosłych obowiązują wciąż kryteria rotterdamskie, to jest dwie z trzech cech: a) zaburzenie owulacji, b) kliniczny lub biochemiczny hiperandrogenizm, c) policystycznie zmienione jajniki. W przypadku nastolatek kryteria diagnostyczne to zaburzenia miesiączkowania powyżej 2 lat po menarche oraz hiperandrogenizm kliniczny lub biochemiczny; obecność wielotorbielowato zmienionych jajników nie jest konieczna. W konsensusie omówiono zagrożenia wynikające z niedoskonałych narzędzi diagnostycznych stosowanych w PCOS (diagnostyka hiperandrogenizmu, ocena USG jajników). W terapii zaproponowano spersonalizowane schematy w zależności od dominującego fenotypu PCOS, to jest metabolicznego, hiperandrogenicznego lub reprodukcyjnego. (*Endokrynol Pol* 2018; 69 (4): 337–344)

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników, diagnostyka PCOS, fenotypy PCOS, terapia spersonalizowana

Wprowadzenie

Zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) jest chorobą obejmującą wszystkie okresy życia kobiety, od okresu płodowego, przez okres dojrzewania, okres reprodukcyjny, aż do okresu klimakterium. Pełen obraz kliniczny występuje u kobiet w okresie reprodukcyjnym, prowadząc do

zaburzeń owulacji, nadmiaru androgenów i zaburzeń płodności. W zależności od kryteriów diagnostycznych częstość występowania zespołu określa się na 6–13% kobiet w wieku reprodukcyjnym [1, 2]. Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest chorobą wywołaną wieloma czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Szeroko uznana jest kaskada wydarzeń prowadząca do rozwoju PCOS, poczynając od zaburzeń rozwoju



Diana Jędrzejuk, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Wybrzeże L. Pasteura 4, 50–367 Wrocław; tel.: +48 71 784 2565, faks: +48 71 3270981, e-mail: diana.jedrzejuk@gmail.com

wewnątrzmacicznego, przez niską masę urodzeniową, przedwczesny rozwój owłosienia płciowego, zwiększone ryzyko wystąpienia otyłości, aż do zespołu metabolicznego, powikłań sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Kluczową rolę w tym ciągu zdarzeń odgrywa insulinooporność i hiperinsulinemia [2, 3]. Czynniki środowiskowe, którym ostatnio poświęca się wiele uwagi, to tak zwane końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGEs, *advanced glycation end products*). Ich stężenie w organizmie związane jest między innymi z wpływem czynników termicznych na przygotowywane produkty żywnościowe oraz dietą bogatą w białko i małą ilość węglowodanów. U kobiet z PCOS wykazano podwyższone stężenie AGEs w surowicy krwi niezależnie od masy ciała oraz obecność zarówno AGEs, jak i ich receptorów w warstwie komórek tekalnych i ziarnistych jajnika. Stymulują one insulinooporność, syntezę czynników prozapalnych oraz adipogenezę w tkance tłuszczowej [2, 4, 5]. Innym istotnym czynnikiem są tak zwane chemiczne dysregulatory hormonalne (EDC, *endocrine disruptors*). Są one powszechnie wykorzystywane jako plastyfikatory w opakowaniach do żywności, butelkach (do niedawna także dla niemowląt), kosmetykach, opakowaniach do płyt CD i DVD, sprzęcie elektronicznym, plombach dentystycznych, soczewkach kontaktowych, rurach wodociągowych oraz tapicerce samochodowej. Głównym ich przedstawicielem jest bisfenol A (BPA, *bisphenol A*). Jest to związek o strukturze chemicznej zbliżonej do dietylstilbestrolu, który powoduje zaburzenie homeostazy ustroju, prowadząc do zaburzeń funkcji hormonalnej wielu gruczołów. W ostatnim czasie pojawia się coraz więcej dowodów na rolę BPA w patogenezie PCOS poprzez jego wpływ na insulinooporność [6–8]. Ostatnio zasugerowano istotną rolę polimorfizmu glutationu transferazy jako wczesnego markera rozwoju PCOS u dziewcząt w okresie dojrzewania [9].

Wszystkie zalecenia towarzystw naukowych, w tym *Androgen Excess & PCOS Society*, *Endocrine Society*, *European Society of Endocrinology*, *International Society of Gynecological Endocrinology* oraz *European Society of Human Reproduction and Embryology*, podkreślają potrzebę zmodyfikowania dotychczasowych kryteriów diagnostycznych PCOS. Opracowując nasze stanowisko, uwzględniliśmy opinie wszystkich ekspertów prezentujących powyższe towarzystwa, jak również ich zgodność co do personalizacji leczenia tej choroby wynikającej z wieku jej ujawnienia oraz jej fenotypu.

Diagnostyka

W odniesieniu do kobiet w okresie reprodukcyjnym nadal zaleca się kryteria diagnostyczne przyjęte przez ESHRE/*American Society for Reproductive Medicine*

(ASRM) w Rotterdamie w 2004 r., to jest obecność dwóch z trzech następujących objawów klinicznych: zaburzeń owulacji (oligoowulacja lub jej brak), klinicznych i/lub biochemicznych cech hiperandrogenizmu oraz policystycznej morfologii jajników (PCOM, *polycystic ovarian morphology*) w badaniu ultrasonograficznym [10]. Jednocześnie proponuje się nieco zmienione kryteria rozpoznania powyższych trzech cech klinicznych.

Brak jest jednoznacznego konsensusu dotyczącego kryteriów diagnostycznych zespołu u nastoletnich dziewcząt. Wiele z objawów, które u dorosłych kobiet uważane są za patognomiczne dla PCOS, związanych jest z fizjologicznym procesem dojrzewania. Jeszcze do niedawna obowiązywały dwa kryteria diagnostyki PCOS u młodocianych. Zaproponowane kryteria europejskie to obecność czterech z pięciu objawów, to jest zaburzeń owulacji, klinicznego i biochemicznego hiperandrogenizmu, insulinooporności oraz policystycznych jajników, drugie — amerykańskie — uwzględniały obecność trzech objawów, to jest zaburzeń owulacji, hiperandrogenizmu klinicznego lub biochemicznego oraz policystycznych jajników [11]. W najnowszym konsensusie Ibanez i wsp. [12] zasugerowali zmodyfikowane kryteria diagnostyczne dla PCOS u dziewcząt w okresie dojrzewania. Nasze stanowisko jest zbieżne z rekomendacjami przedstawionymi poniżej. Do ustalenia rozpoznania PCOS niezbędne jest stwierdzenie:

1. nieregularnych miesiączek — szczególnie miesiączek rzadkich (*oligomenorrhea*), wtórnego i pierwotnego braku miesiączki (*amenorrhea secundaria i primaria*);
2. hiperandrogenizmu:
 - a) biochemicznego,
 - b) klinicznego (narastający hirsutyzm).

Objawy powinny utrzymywać się przynajmniej przez dwa lata po menarce [12]. Jeśli trwają krócej, sugeruje się rozpoznanie jedynie ryzyka wystąpienia PCOS, aby uniknąć rozpoznania pozytywnie fałszywego u pacjentki, u której objawy związane są jedynie z okresem dojrzewania [13]. Pomocne w rozpoznaniu, ale nie obligatoryjne, dla postawienia diagnozy, jest stwierdzenie w badaniu USG miednicy mniejszej jajników o budowie policystycznej (PCOM) oraz trądziku torbielowatego. Do czynników ryzyka rozwoju PCOS u młodocianych należy zaliczyć przedwczesną menarche, przedwczesne pubarche, niską wagę urodzeniową i otyłość. Podkreśla się jednocześnie, że wczesne rozpoznanie zespołu PCOS w okresie dojrzewania jest niezwykle istotne, ze względu na wysokie ryzyko rozwoju raka endometrium, chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu 2 w późniejszym okresie życia [11, 13–17].

W diagnostyce różnicowej hiperandrogenizmu należy wykluczyć:

1. nieklasyczne formy wrodzonego przerostu nadnerczy przebiegające z niedoborem 21-hydroksylazy (oznaczenie 17-hydroksyprogesteronu około 8:00 rano w fazie folikularnej, do rozważenia test z hormonem adrenokortykotropowym [ACTH, *adrenocorticotropic hormone*]);
 2. zespół Cushinga (krótki test z deksametazonem i oznaczenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu);
 3. akromegalia oznaczenie stężenia hormonu wzrostu [GH, *growth hormone*] porannego i po obciążeniu glukozą);
 4. niedoczynność tarczycy (oznaczenie TSH);
 5. hiperprolaktynemia (oznaczenie prolaktyny w fazie folikularnej);
- W przypadku wtórnego braku miesiączki — wykluczenie ciąży (oznaczenie β -HCG) [12, 13].

Ocena funkcji jajników i owulacji w PCOS

Zaburzenia regularności krwawień miesięcznych stwierdza się u 93% kobiet z PCOS, w tym u 68% kobiet to zaburzenia o typie rzadkich miesiączek (oligomenorrhea), u 21% — wtórny brak miesiączki, a u 4% — pierwotny brak miesiączki [12–14, 17–19]. Występujące u kobiet z PCOS częste krwawienia miesięczkowe w interwale poniżej 21 dni lub rzadsze, powyżej 35 dni, przebiegają najczęściej z upośledzeniem lub brakiem owulacji [13, 14, 16, 19]. Ocena zaburzeń owulacji i krwawień miesięcznych u kobiet w wieku rozrodczym nie stwarza problemów, w przeciwieństwie do okresu dojrzewania.

W diagnostyce PCOS u nastoletnich dziewcząt należy zwrócić uwagę na kilka odrębności diagnostycznych w porównaniu z kobietami dorosłymi. W pierwszym roku po menarce aż 85% cykli jest bezowulacyjnych, w trzecim roku nadal 59% cykli przebiega bez owulacji. Regularne miesiączki obserwuje się jedynie u 65% dziewcząt w pierwszym roku po menarce. Nieregularne miesiączki, utrzymujące się powyżej dwóch lat po menarce, są czynnikiem ryzyka zaburzeń miesiączkowania w późniejszym okresie życia [11, 14, 15, 17]. W pierwszym roku po menarce za nieprawidłowe i wymagające dalszej diagnostyki uznaje się krwawienia częstsze niż co 20 dni lub rzadsze niż co 90 dni [13–15, 20]. Po dwóch latach po pierwszym krwawieniu cykle u większości dziewcząt trwają od 20 do 45 dni. Natomiast w kolejnych latach za nieregularne miesiączki uznaje się krwawienia częstsze niż 20 dni lub rzadsze niż 45 dni [15, 20]. Za pierwotny brak miesiączki należy uznać brak wystąpienia krwawienia do 16. roku życia lub jego brak w 2–3 latach po pierwszych objawach dojrzewania (telarche). Wtórny brak miesiączki możemy rozpoznać wtedy, kiedy brak jest krwawienia miesięcznego dłużej niż przez 3 miesiące [15, 21].

W ocenie wystąpienia owulacji zaleca się ocenę regularności cyklu miesięczkowego, obserwację ultrasonograficzną, oznaczenie stężenia progesteronu w surowicy w fazie lutealnej. Przydatna może też być ocena podstawowej porannej ciepłoty ciała (BBT, *basal body temperature*) [2, 17].

Kliniczne i biochemiczne cechy hiperandrogenizmu

Oceny hiperandrogenizmu i hiperandrogenemii budzą również wiele kontrowersji. U 93% dziewcząt w wieku 16–18 lat nie wykazano związku pomiędzy nasileniem trądziku a poziomem androgenów w okresie dojrzewania. U dziewcząt z bardzo nasilonym trądzikiem opornym na leczenie aż u 40% z nich można oczekiwać rozwoju PCOS [17, 20]. Łysienie typu męskiego jest objawem nasilonej hiperandrogenemii, najczęściej pojawia się w przebiegu guza androgenizującego, a rzadko występuje w PCOS — najczęściej u kobiet w okresie klimakterium [17, 18, 20].

Hirsutyzm wydaje się być bardziej wiarygodnym klinicznym markerem hiperandrogenizmu. Używana do określenia hirsutyizmu zmodyfikowana skala Ferrimana-Gallweya (mF-G), czyli ocena nasilenia owłosienia w dziewięciu okolicach ciała w skali od 0 do 4, jest mało obiektywna. Należy pamiętać, że wartość tego współczynnika zależy od czynnika etnicznego. Dla kobiet rasy kaukaskiej o hirsutyzmie świadczy jego wartość powyżej 7,0, dla kobiet z basenu Morza Śródziemnego to 9,0–10,0, a dla rasy azjatyckiej — 2,0. Wykazano, że oceny hirsutyizmu z użyciem tej skali dokonane przez pacjenta, pielęgniarkę oraz lekarza mogą bardzo istotnie różnić się od siebie [22]. Średniego stopnia hirsutyzm może występować u 50% kobiet bez cech biochemicznego hiperandrogenizmu, podobnie u kobiet z biochemicznym hiperandrogenizmem można nie stwierdzać jego cech klinicznych [23, 24]. W metaanalizie obejmującej 6251 kobiet z PCOS 75% miało istotny hirsutyzm, a tylko u niespełna 50% zdiagnozowano podwyższone stężenie testosteronu całkowitego [23]. Może to wskazywać na brak ścisłego związku jednoczesnego współistnienia tych dwóch cech. Fakty te świadczą o niedoskonałości opisanego powyżej parametru diagnostycznego, dlatego w przypadku stwierdzenia hirsutyizmu konieczne jest oznaczenie stężenia androgenów w surowicy krwi.

Nadal brak jest obiektywnych norm uwzględniających wiek i czynnik etniczny przy określeniu stężenia całkowitego i wolnego testosteronu. Wykazano odmienny rozkład stężeń testosteronu w różnych grupach wiekowych kobiet [24–27]. U dziewcząt i kobiet premenopauzalnych stężenie testosteronu nie powinno przekraczać 0,55 ng/ml, natomiast u kobiet

pomenopauzalnych nie powinno być wyższe niż 0,35 ng/ml [25, 26]. Oznaczenie powinno być wykonywane metodą chromatografii wysokociśnieniowej ze spektrofotometrią masową, ale w praktyce codziennej metoda ta jest niestety rzadko stosowana z powodu małej dostępności aparatury i wysokiej ceny [2, 26]. Ponadto u kobiet, w przeciwieństwie do mężczyzn, stężenie testosteronu jest wielokrotnie niższe, dlatego czułość stosowanych metod jest wystarczająca dla mężczyzn, ale za niska dla kobiet. Stosowane najczęściej metody immunoenzymatyczne lub radioimmunologiczne mogą zawyżać wyniki, co stwierdzono, porównując te stężenia ze stężeniami uzyskanymi metodą gazowej chromatografii połączonej ze spektrofotometrią masową lub chromatografią wysokociśnieniową [2, 26]. Z tego samego powodu oraz z braku standaryzacji metod pomiaru, wolny testosteron uważany jest za pomocny w diagnostyce, lecz kluczowe w naszej praktyce jest oznaczenie testosteronu całkowitego oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), a następnie wyliczenie indeksu wolnych androgenów (FAI, *free androgen index*) według następującego wzoru:

$$\text{FAI} = \text{stężenie testosteronu całkowitego [nmol/l]} \times 100 / \text{SHBG [nmol/l]} \quad [16].$$

Wartość tego wskaźnika powyżej 5,0 sugeruje hiperandrogenemię [2, 16, 26].

W diagnostyce PCOS nie rekomenduje się oznaczenia stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH, *anti-Müllerian hormone*) z powodu niestandardyzowanej i niskiej czułości metod jego pomiaru, jak również braku wartości odcięcia jego stężenia jako standardu [2, 12], jakkolwiek stężenie AMH w surowicy krwi kobiet z zespołem PCOS jest wyższe niż w grupie kobiet zdrowych i dobrze koreluje z liczbą pęcherzyków antralnych w jajniku [28]. Postulowano, aby stężenie AMH — jako wartość diagnostyczna — mogło być zamiennie stosowane z liczbą pęcherzyków antralnych stwierdzanych w badaniu ultrasonograficznym w rozpoznawaniu zespołu PCOS. Postulat ten nie został jednak dotychczas uwzględniony w kryteriach diagnostycznych żadnego z wymienionych towarzystw naukowych.

Natomiast w diagnostyce hiperandrogenemii zaleca się oznaczenie SHBG oraz pełnego profilu androgenów, to jest testosteronu, wolnego testosteronu, androstendionu, 17-hydroksyprogesteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) [25].

Policystyczne jajniki

Dotychczasowe obrazowe kryteria diagnostyczne również były krytykowane, a nowe, obecnie zaproponowane, związane są z postępem technologicznym sprzętu ultrasonograficznego. W opinii ekspertów

powszechnie krytykowane były najszerzej stosowane, tak zwane kryteria rotterdamskie, dotyczące kwalifikacji sonograficznego obrazu jajnika towarzyszącego PCOS. Ustalenia z konferencji rotterdamskiej ESHRE/ASRM (2003) zakładały, że aby rozpoznać jajniki policystyczne, muszą one charakteryzować się przynajmniej jedną z dwóch wymienionych poniżej cech, to jest obecnością minimum 12 pęcherzyków jajnikowych o średnicy 2–9 mm w jajniku i/lub powiększoną objętością (> 10 ml) gonady, przy braku widocznego pęcherzyka dominującego lub ciała żółtego.

W naszych nowych wytycznych z kryteriów rotterdamskich niezmiennie pozostaje kryterium objętości jajnika, gdzie jajnik o objętości > 10 ml uznaje się za nieprawidłowy. Istnieją jednak rozbieżności co do drugiej części kryterium ultrasonograficznego, to jest liczby pęcherzyków kwalifikujących dany jajnik do grupy *polycystic ovarian morphology* (PCOM). W wielu doniesieniach pojawił się postulat podniesienia granicy liczby pęcherzyków, początkowo do minimum 19. Po analizie dostępnego piśmiennictwa, w najnowszych rekomendacjach *Androgen Excess and PCOS Society* (Task Force 2014), w związku ze stosowaniem coraz doskonalszych aparatów ultrasonograficznych, nasze towarzystwa zalecają podwyższenie diagnostycznego kryterium liczby pęcherzyków antralnych w jajniku policystycznym do 25 u kobiet w wieku 18–35 lat, przy utrzymaniu punktu odcięcia objętości gonady na poziomie 10 ml [29, 30].

Zgodnie z powyższymi uzgodnieniami należy przyjąć, że liczba 25 pęcherzyków powinna być obowiązująca dla współczesnych badań wykonanych za pomocą głowicy przezpochwowej. Dla starszego sprzętu (w tym na przykład głowic endowaginalnych o częstotliwości pracy poniżej 8 MHz oraz do badania przez powłoki brzuszne) wyjątkowo i przejściowo dopuszcza się pomijanie kryterium liczby pęcherzyków, a używanie wyłącznie kryterium objętości.

Kontrowersje dotyczące zwiększenia kryterium liczby pęcherzyków związane były głównie z poprawą rozdzielczości współczesnych systemów ultrasonograficznych, czyli możliwością lepszego obrazowania. Stosowanie starych kryteriów przy aparatach USG o wysokiej rozdzielczości doprowadziło do nadrozpoznawalności PCOS, zwłaszcza u młodych dziewcząt [30].

Fenotypy PCOS

Biorąc pod uwagę wiele opinii, zaleca się identyfikację kobiet z PCOS w aspekcie dominujących zaburzeń owulacji, hiperandrogenizmu, a zwłaszcza zaburzeń metabolicznych, które są dominujące zarówno w okresie dojrzewania, jak i klimakterium. Leczenie powinno

być spersonalizowane w zależności od dominującego fenotypu PCOS u danej pacjentki. Uwzględniając fenotypy PCOS przyjęte w konsensusie ESE, należy rozróżnić fenotyp metaboliczny, hiperandrogeniczny oraz reprodukcyjny [2].

Fenotyp metaboliczny

Ten fenotyp PCOS występuje najczęściej; dominują w nim zaburzenia metaboliczne towarzyszące otyłości brzusznej. U kobiet z tym fenotypem stwierdza się również zaburzenia płodności, hiperandrogenizm i PCOM, co określa się mianem fenotypu klasycznego [2]. Wykazano, że otyłość brzuszna, występująca u 50–80% kobiet z PCOS, jest główną przyczyną zaburzeń metabolicznych, stwierdzanych u 30–35% kobiet w postaci zaburzeń tolerancji glukozy, a u 8–10% jako cukrzyca typu 2 [31]. Insulinooporność wykazano u 40–70% kobiet z PCOS i jest ona obecna zarówno u otyłych kobiet z fenotypem otyłości trzewnej i indeksem masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 25 kg/m², jak również u kobiet nieotyłych mających fenotyp otyłości metabolicznej z prawidłową masą ciała, to jest BMI poniżej 25 kg/m² [2, 10, 20, 32]. W tych grupach kobiet stwierdza się nieprawidłowe magazynowanie tłuszczu nie tylko w tkance tłuszczowej, lecz w mięśniach i wątrobie oraz podwyższony depozyt tłuszczu trzewnego, co jest powodem insulinooporności [31, 33]. Bardzo często u kobiet z tym fenotypem stwierdza się niealkoholowe stłuszczenie wątroby, któremu towarzyszy wzrost wartości istotnego wskaźnika kardiometabolicznego, to jest indeksu produktów kumulacji lipidów (LAP, *lipid accumulation product index*) powyżej 34,5 [34]. Około 70% kobiet z PCOS wykazuje zaburzenia gospodarki lipidowej pod postacią podwyższonego stężenia trójglicerydów, to jest > 150,0 mg/dl, oraz obniżonego stężenia cholesterolu HDL (< 50,0 mg/dl) (*high-density lipoprotein*) [34, 35]. U kobiet z PCOS — niezależnie od otyłości — w tkance tłuszczowej dochodzi do zaburzeń lipogenezy i stymulacji lipolizy przez androgeny [2, 35–37]. Tkanka tłuszczowa jest oporna na indukowaną katecholaminami lipolizę, a adipocyty u kobiet z PCOS stymulowane przez androgeny wykazują większe rozmiary i wyższą produkcję czynników prozapalnych. Powoduje to u nich większe nasilenie insulinooporności niż u kobiet zdrowych z tym samym BMI [2, 20, 33]. W zdiagnozowaniu insulinooporności pomocne jest wykonanie badania testu obciążenia 75 g glukozy z oznaczeniem poziomu insuliny, jak również wartość wskaźnika HOMA-IR wyliczonego według wzoru:

$$\text{HOMA-IR} = \text{poziom glukozy na czczo (nmol/l)} \times \text{poziom insuliny na czczo (mIU/l)} / 22,5.$$

Prawidłowe wartości glukozy na czczo mieszczą się w przedziale 3,9–5,5 nmol/l, a insuliny poniżej 25,0 mIU/l [2, 20]. Ponadto wykazano wzrost produkcji

wolnych rodników towarzyszący stresowi oksydacyjnemu u kobiet z PCOS [2]. Ten komplet czynników ryzyka powoduje wzrost zagrożenia chorobami układu krążenia.

Fenotyp hiperandrogeniczny

W tym fenotypie PCOS dominujące są objawy klinicznego i biochemicznego hiperandrogenizmu [2, 10, 20, 23, 24]. Podobnie jak w fenotypie metabolicznym może im towarzyszyć zaburzenie płodności, PCOM oraz zaburzenia metaboliczne. Należy pamiętać, że nie zawsze kliniczne objawy hiperandrogenizmu przebiegają z biochemicznym hiperandrogenizmem [2, 10, 20–24]. Przy obecności trądziku opornego na leczenie miejscowe lub hirsutyizmu, zwłaszcza miernego nasilenia, u dziewcząt wskazane jest oznaczenie profilu androgenów w surowicy krwi [2, 11, 14, 16, 20]. U około 46% kobiet z PCOS z klinicznymi cechami hiperandrogenizmu występuje hiperandrogenemia, czyli podwyższone stężenie testosteronu całkowitego oraz FAI powyżej 5,0 [18]. W przypadku ponad dwukrotnie podwyższonego stężenia całkowitego testosteronu powyżej górnej granicy normy należy wykluczyć guz nadnercza. W tym celu konieczne jest oznaczenie dehydroepiandrosteronu (DHEAS) oraz obrazowanie narządów jamy brzusznej metodą rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej TK [2, 38]. W przypadku prawidłowego stężenia DHEAS w diagnostyce należy uwzględnić hipertekozę, której towarzyszy najczęściej insulinooporność oraz guz wirylizujący jajnika. W przypadku guza jajnika podwyższone stężenie testosteronu jest następstwem nadmiernej stymulacji przez hormon luteinizujący (LH, *luteinizing hormone*), dlatego w diagnostyce różnicowej można wykorzystać zastosowanie agonistów GnRH. Należy jednak pamiętać, że zarówno w hipertekozie, jak i guzie wirylizującym jajnika wydzielanie hormonów jest LH-zależne, a różnicującym będzie w tym wypadku badanie obrazowe [2, 38, 39]. W bardzo rzadkich przypadkach podwyższone stężenie testosteronu całkowitego może być związane z podwyższonym stężeniem SHBG w surowicy krwi, spowodowanym przyczynami jatrogennymi (leki: tamoksifen, raloksyfen) lub marskością wątroby [2]. U tych kobiet stężenie wolnego testosteronu i FAI będą pozostawały w zakresie normy. Nieznacznie podwyższone stężenie testosteronu może być spowodowane również przyczyną nadnerczową, w tym nieklasyczną postacią wrodzonego przerostu kory nadnerczy (niepełny blok 21-hydroksylazy) lub chorobą Cushinga. W diagnostyce różnicowej przydatny jest test hamowania deksametazonem lub stymulacji analogiem ACTH [2, 20]. Należy również pamiętać, że u około 20–60% kobiet z PCOS wykazano towarzyszące hiperandrogenizmowi

jajnikowemu podwyższone stężenie DHEAS, co wskazuje na obecność komponenty nadnerczowej w powstaniu zaburzeń hormonalnych. Przyczyną czynnościowego hiperandrogenizmu nadnerczowego jest stymulacja receptorów dla LH obecnych w nadnerczach przez nadmiernie wydzielany hormon oraz analogiczny do działania na komórki tekalne jajnika wpływ hiperinsulinemii na komórki nadnerczowe. Stan taki szczególnie często obserwuje się u kobiet z PCOS w okresie klimakterium [40, 41].

Fenotyp reprodukcyjny

W tym fenotypie dominującym problemem są nieregularne (rzadkie) krwawienia miesięczne z zaburzeniami owulacji lub jej brakiem, aż do wtórnego braku miesiączki. Zaburzenia folikulogenezy skutkują niepłodnością, a towarzyszą temu zmienione policystycznie jajniki. Natomiast stężenie testosteronu całkowitego jest w normie; nieraz stwierdza się nieznacznie podwyższoną wartość FAI. Nie stwierdza się natomiast hirsutyzmu ani trądziku, lecz niektóre przypadki wykazują nadwagę/otyłość [2, 10, 16].

Terapia spersonalizowana

W praktyce klinicznej zdarzają się przypadki, kiedy trudno ustalić, jaki fenotyp jest dominujący u konkretnej pacjentki. W takich przypadkach priorytet powinna mieć ocena zaburzeń metabolicznych. W przypadku fenotypu metabolicznego zaleca się modyfikację stylu życia, to jest wzrost aktywności fizycznej, dietę redukcyjną (1200–1400 kcal przez 6 miesięcy w celu uzyskania redukcji masy ciała) [2, 20]. Redukcja masy ciała o 5–10% istotnie wpływa na wrażliwość tkanek na insulinę, lecz trudno jest ją długotrwale utrzymać. Udaje się to jedynie u 15% kobiet, dlatego istotne jest wsparcie w postaci farmakoterapii [2, 20, 42]. Dla uzyskania długoterminowego efektu redukcji masy ciała istotne jest uzupełnienie leczenia przez stosowanie metforminy, która obniża wątrobową produkcję glukozy, hamuje poglikogenezę i glukogenezę, zwiększa wrażliwość mięśni na insulinę, poprawia obwodowy wychwyt i zużycie glukozy, jak również opóźnia jej jelitowe wchłanianie [43]. Niezwykle korzystny jest również wpływ metforminy na obniżenie stężenia AGEs, zmniejszenie depozytu tłuszczu trzewnego oraz na poprawę stanu wątroby u osób z niealkoholowym jej tłuszczem [2, 20, 44]. Metformina u kobiet z PCOS poza dobroczynnym wpływem na gospodarkę węglowodanową wykazuje również korzystny wpływ na gospodarkę lipidową, prowadząc do spadku stężenia całkowitego cholesterolu, trójglicerydów i frakcji cholesterolu LDL [2, 16, 20]. Należy jednak wspomnieć, że istnieją także doniesienia, w których nie wykazano

istotnych zmian profilu lipidów po kuracji metforminą. Większość tych prac obejmuje małe liczby pacjentek oraz krótki czas stosowanej terapii [2, 16, 45, 46]. Brak jest wieloletniej obserwacji homogennej grupy kobiet z PCOS, u których stosowano metforminę, mimo tego, iż w leczeniu PCOS stosowana jest od 1994 roku [2].

Typowo u pacjentek z PCOS stosuje się metforminę w dawce 850–1750 mg/dziennie, a u kobiet ze znaczną otyłością dawka ta może być zwiększona nawet do 2500 mg/dziennie [1, 2, 16, 46, 47]. Poza wpływem na parametry metaboliczne, metformina modyfikuje również gospodarkę hormonalną, powodując zwiększenie wydzielania estrogenów, zmniejszenie produkcji androgenów w obrębie jajnika i nadnerczy oraz zwiększenie produkcji SHBG [1, 2, 16, 45–47]. Prowadzi to do spadku stężenia androgenów w surowicy, jednak bez działania na kliniczne cechy hiperandrogenizmu, czyli hirsutyzm i trądzik. Stosując metforminę w celu uniknięcia ewentualnych objawów ubocznych w postaci objawów dyspeptycznych, należy do dawki terapeutycznej dochodzić stopniowo, rozpoczynając od 500–700 mg/dziennie i zwiększając dawkę co kilka dni. Obecnie w Polsce metformina jest zarejestrowana w leczeniu PCOS. W przypadku kobiet z PCOS metformina jest zalecana jako lek pierwszego rzutu przy współwystępującej cukrzycy oraz jako lek wspomagający modyfikację stylu życia przy towarzyszącej nietolerancji glukozy, insulinooporności i/lub zaburzeń kardiometabolicznych. Terapia ta prowadzi do łatwiejszej redukcji tkanki tłuszczowej, spadku BMI, zwiększenia liczby cykli menstruacyjnych i podtrzymania motywacji pacjentki do długoterminowego utrzymania wprowadzonych zmian [2, 16, 20, 48, 49]. W fenotypie metabolicznym PCOS z nasilonym hiperandrogenizmem klinicznym korzystne efekty uzyskuje się przy podawaniu metforminy jako leku drugiego rzutu w połączeniu z niskodawkową terapią antykoncepcyjną [2, 16, 50, 51]. Metformina nie jest preparatem pierwszego rzutu w leczeniu oligoowulacji, hiperandrogenizacji oraz niepłodności u kobiet z PCOS.

W ostatnich latach ze względu na rolę insulinooporności i hiperinsulinemii w patogenezie PCOS w leczeniu znalazły zastosowanie również inozytyle (myoinozytol i d-chiro-inozytol), cukrole zaangażowane w nieklasyczną drogę przekazywania sygnału przez insulinę [52]. W leczeniu PCOS mają poprawiać wrażliwość na insulinę i indukować cykl owulacyjny. Brak jest nadal wiarygodnych danych co do skuteczności stosowania inozytoli, stąd też brak rekomendacji do leczenia PCOS za pomocą tych preparatów. Stosowane w leczeniu otyłości analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) dają obiecujące wyniki w redukcji masy ciała, jednak wysokie koszty ograniczają dostępność tego leczenia w Polsce. Wykazano korzystny wpływ

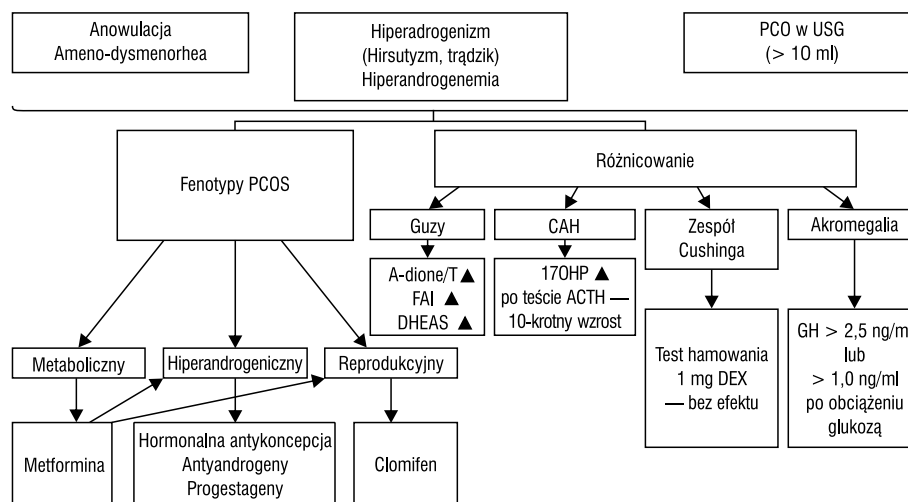
skojarzonej z metforminą terapii liraglutydem u kobiet z PCOS [2, 53].

W leczeniu fenotypu hiperandrogenicznego PCOS zaleca się dwuskładnikowe niskodawkowe leczenie antykoncepcyjne, najlepiej z progestagenem o działaniu antyandrogennym [2, 10, 11, 13, 16, 20]. Leki antykoncepcyjne najczęściej stosowane są w formie tabletek, plastra lub pierścienia dopochwowego. Efektem jest wystąpienie regularnych krwawień miesięcznych ze zmniejszeniem ich obfitości, która u dziewcząt i kobiet w okresie rozrodczym z PCOS może być znacznym problemem. Pierwsze efekty biochemiczne obserwowane są po trzech miesiącach leczenia, natomiast kliniczne najczęściej dopiero po sześciu miesiącach [2, 10, 13, 16, 20]. Składowa estrogenowa tabletki antykoncepcyjnej wpływa na zwiększenie stężenia SHBG, a progestagen hamuje wydzielanie LH oraz aktywność 5 α -reduktazy. Dodatkowo progestageny o silnym działaniu antyandrogennym, np. drospirenon lub octan cyproteronu, charakteryzują się podobną skutecznością w redukcji klinicznego i biochemicznego hiperandrogenizmu, ale również podobną częstością występowania skutków ubocznych [2, 10, 13, 16, 20]. Zazwyczaj jako składową estrogenową tabletki stosuje się lek zawierający 35 μ g etynyloestradiolu, który skutecznie redukuje hirsutyzm. Podobną skutecznością charakteryzuje się pigułka z 20 μ g etynyloestradiolu. Jej zastosowanie jest godne rozważenia ze względu na niższe ryzyko metabolicznych i sercowo-naczyniowych skutków ubocznych [2, 10, 12, 13, 20]. Ze względu na składową estrogenową pigułka antykoncepcyjna przeciwwskazana jest u pacjentek z zakrzepicą żył głębokich w wywiadzie, u cierpiących na migreny z aurą, jak również palących papierosy. Ponadto zaleca się, aby w przypadku hiperandrogenizmu u dziewcząt stosować tabletkę antykoncepcyjną jedynie w okresie dojrzewania w stadium 4.–5. według Tannera. Wykazano też, że przy długoterminowym stosowaniu lewonorgestrelu z etynyloestradiolem powikłania zakrzepowe występują istotnie rzadziej w odniesieniu do drospirenonu z etynyloestradiolem [2, 10, 12, 20]. W celu regulacji krwawień miesięcznych u takich pacjentek powinno się stosować leczenie progestagenem w drugiej fazie cyklu [2, 10, 12, 20]. Leki antyandrogenne (flutamid — niesteroidowy antagonist receptoru androgenowego oraz finasteryd — kompetycyjny inhibitor [głównie typu 2, 5-alfa reduktazy]), nie są zarejestrowane do stosowania w leczeniu PCOS zarówno u kobiet dorosłych, jak i nastoletnich dziewcząt. W przypadkach bardzo nasilonego hiperandrogenizmu u kobiet dorosłych dawki octanu cyproteronu to 50–100 mg przez 10 dni w cyklu lub finasterydu 5 mg/dziennie [2, 10, 20]. U dziewczynek leki te są przeciwwskazane (były podejmowane próby ich stosowania za

granicą w bardzo nasilonym hiperandrogenizmie) [12]. Aktywność antyandrogenną wykazuje również spironolakton, lek moczopędny oszczędzający potas, który hamuje jajnikową i nadnerczową produkcję androgenów, ich wiązanie do receptora w mieszkum włosowym oraz aktywność 5 α -reduktazy [2, 15, 54]. U dorosłych kobiet z PCOS spironolakton redukuje kliniczny i biochemiczny hiperandrogenizm. Skutkiem ubocznym jego stosowania, szczególnie w pierwszych dniach leczenia, jest tachykardia i niskie ciśnienie tętnicze. Wskazana jest okresowa kontrola stężenia potasu w surowicy krwi w trakcie stosowania leku, jak również włączenie równoległe leku antykoncepcyjnego. Dawka stosowana u dorosłych kobiet wynosi 100–200 mg/dziennie w dwóch dawkach podzielonych. Sugeruje się, aby u nastoletnich dziewcząt leczenie rozpocząć od dawki 25 mg/dziennie [2, 15, 54]. Złagodzenia hirsutyizmu można się spodziewać dopiero po około sześciu miesiącach stosowania spironolaktonu. Nie jest dotychczas określona długość stosowania leczenia u dziewcząt i kobiet z PCOS [13, 15]. Plan terapeutyczny w fenotypie hiperandrogenicznym zależy od typu pacjentki, to jest:

- a) dziewczyna w okresie dojrzewania — w przypadku bardzo nasilonego hirsutyizmu wskazana jest niskodawkowa terapia antykoncepcyjna; przy jedynie biochemicznym hiperandrogenizmie — metformina;
- b) kobieta z prawidłowym BMI i hirsutyzmem — niskodawkowa terapia antykoncepcyjna;
- c) otyła kobieta z hirsutyzmem — skojarzona terapia: niskodawkowa antykoncepcja i metformina;
- d) kobieta z hirsutyzmem w okresie menopauzy wykazująca insulinooporność — metformina i antyandrogeny;
- e) kobieta z hirsutyzmem i nietolerancją glukozy — skojarzona terapia: niskodawkowa antykoncepcja i metformina.

Poza leczeniem farmakologicznym u dziewcząt i kobiet z hirsutyzmem można również stosować leczenie miejscowe, kosmetyczne. Skuteczne jest usuwanie nadmiernego owłosienia za pomocą lasera i fotodepilacji (nie zalecamy u młodocianych) oraz stosowanie kremów z eflornityną [2, 10]. Możliwość zastosowania lasera u niepełnoletniej pacjentki zazwyczaj wymaga zgody matki i jest zależna od zasad obowiązujących w gabinetach kosmetycznych. Hydrochlorek eflornityny, lek hamujący aktywność dekarboksylazy ornityny w skórze, enzymu uczestniczącego w syntezie poliamin, hamuje wzrost włosów i jest skuteczny w łagodnym hirsutyzmie, nie jest natomiast dostępny obecnie na terenie Polski. Efekty jego stosowania widoczne są mniej więcej u 75% kobiet po 4–8 tygodniach leczenia [2].



Rycina 1. Schemat diagnostyczno-terapeutyczny w PCOS

W fenotypie reprodukcyjnym dominuje zaburzenie lub brak owulacji, może temu towarzyszyć hiperandrogenizm lub PCOM. Celem leczenia jest przywrócenie owulacji. U kobiet otyłych rekomenduje się redukcję masy ciała przez zmianę stylu życia i dietę, jak również zaprzestanie palenia tytoniu i stosowanie terapii wspomagającej, to jest metforminy [2, 10, 16, 20]. Kolejnym krokiem jest indukcja wydzielania hormonu folikulotropowego (FSH), które jest niezbędne do wzrostu pęcherzyka. Lekiem pierwszego rzutu jest do niedawna uważany za antyestrogen, a obecnie za selektywny modulator receptora estrogenowego, cytrynian klomifenu [55]. Fizjologicznie wykazuje on działanie antagonistyczne do receptora estrogenowego, lecz w przypadku niskiego stężenia endogenego estradiolu wykazuje działanie agonistyczne. Zastosowanie cytrynianu klomifenu prowadzi do zmniejszenia liczby receptorów estrogenowych w przysadce i podwzgórze, zaburzając ujemne sprzężenie zwrotne, które tworzy estradiol. W następstwie dochodzi do zwiększenia wydzielania GnRH oraz stymulacji przysadki ze wzrostem wydzielania FSH, który z kolei pobudza wzrost i dojrzewanie pęcherzyków oraz prowadzi do pojawienia się pęcherzyków dominujących [2, 55, 56]. Skuteczność leczenia (cykle owulacyjne) jest określana na 75–80%, natomiast odsetek uzyskanych ciąży wynosi tylko 40–60%. Zalecana dawka to 50–150 mg/dziennie od 2.–4. dnia cyklu samoistnego lub indukowanego (przez 5 lub nawet 10 dni) w ciągu 3 do maksymalnie 6 miesięcy [2, 10, 11, 55, 57]. W przypadkach opornych na

klomifen, do indukcji owulacji zaleca się stosowanie egzogenego FSH. Należy pamiętać o większym ryzyku hiperstymulacji jajnika związanym z dużą rezerwą jajnikową oraz ryzyku ciąży mnogiej u kobiet z PCOS [55]. Zalecana dawka inicjująca to 37,5–50 IU/dziennie, a następnie stopniowe i powolne zwiększanie dawki o 50%, co zmniejsza ryzyko hiperstymulacji [56]. Przy niepowodzeniu stosowania klomifenu, pomocnym może być również zastosowanie letrozolu należącego do grupy odwracalnych kompetycyjnych inhibitorów aromatazy, blokujących obwodową konwersję testosteronu do estrogenów w tkankach. Letrozol, blokując w pośredni sposób w podwzgórze odpowiedź zwrotną osi podwzgórze-przysadka-jajnik, pobudza jajniki do produkcji estrogenów i indukcji owulacji. Zaleca się stosowanie letrozolu w dawce 2,5–7,5 mg/dzień od 2.–3. do 6.–7. dnia cyklu, co powinno skutkować wywołaniem owulacji około 14. dnia [58]. W przypadku oporności na cytrynian klomifenu i bezskutecznych prób zastosowania innych leków indukujących owulację w algorytmie postępowania z niepłodnymi kobietami z PCOS można rozważyć leczenie chirurgiczne, czyli kauteryzację jajników [59]. W kilku badaniach wykazano również, że poza niższym odsetkiem ciąży mnogich i zespołów hiperstymulacji, laparoskopowa kauteryzacja charakteryzuje się niższymi kosztami niż stymulacja jajczkowania gonadotropinami.

Poniżej przedstawiono schemat diagnostyczno-terapeutyczny uwzględniający przedstawione wcześniej kryteria (ryc. 1).