

Kobieta z zespołem policystycznych jajników — pacjent podwyższonego ryzyka kardiometabolicznego

A woman with polycystic ovary syndrom — patient high cardiometabolic risk

STRESZCZENIE

Pod względem objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS) jest zaburzeniem heterogennym. Należy do najczęstszych endokrynopatii kobiet w wieku rozrodczym. Rozwój objawów i stopień ich nasilenia jest wypadkową zmian w jajnikach oraz czynników takich jak otyłość, insulinooporność, stężenie LH czy wpływ środowiska. W grupie pacjentek z zespołem policystycznych jajników znacznie częściej niż w populacji kobiet zdrowych, obserwowane są zaburzenia tolerancji glukozy, cukrzyca typu 2, nieprawidłowy profil lipidowy czy nadciśnienie tętnicze. Ze względu na brak leczenia przyczynowego postępowanie powinno uwzględniać aktualne potrzeby pacjentki i zmniejszać ryzyko powikłań. W pracy przedstawiono przypadek kobiety z zespołem wielotorbielowatych jajników leczonej w poradni zaburzeń metabolicznych i nadciśnienia tętniczego.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 79–83)

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine diseases in women of childbearing age. The development of symptoms and the degree of severity depends on changes in the ovaries, obesity, insulin resistance, LH level and various environmental factors. In the group of patients with polycystic ovary syndrome cardiometabolic disorders like: impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, abnormal lipid profile and hypertension occur more frequently than in healthy population. Due to the complexity of treatment, medical procedures should consider current state and needs of the patient. Apart from standard gynecology procedures it is very important to reduce the risk of cardiovascular complications in this group of patients. The manuscript presents the case study of a woman with polycystic ovary syndrome treated in the ambulatory clinic of metabolic disorders and hypertension.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 79–83)

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hypertension, cardiometabolic risk

**Marta Walczak-Gałęzewska¹,
Matylda Kręgielska-Narożna²,
Paweł Bogdański²**

¹Katedra Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny

im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

Matylda Kręgielska-Narożna
Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości
oraz Zaburzeń Metabolicznych
UM im. K. Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
e-mail: matylda-kręgielska@wp.pl
tel: 606 677 727

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081–2450

WSTĘP

Pod względem objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) jest zaburzeniem heterogennym. Zespół ten po raz pierwszy został rozpoznany w 1935 roku przez Irvinga Steina i Michaela Leventhala, od ich nazwisk powstała pierwotna nazwa tego schorzenia [1].

Terminu PCOS zaczęto używać w latach 60. XX wieku w celu określenia klinicznych i histologicznych cech zespołu [2]. Zespół policystycznych jajników należy do najczęstszych endokrynopatii kobiet w wieku rozrodczym. Na przestrzeni lat toczyła się dyskusja nad kryteriami rozpoznania PCOS. Od 2003 roku obowiązują kryteria zgodne z konsensusem *European Society of Human Reproduction & Embriology* (ESHRE) i *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) ustalone w Rotterdamie, według których do rozpoznania PCOS konieczna jest obecność 2 z 3 poniżej wymienionych objawów:

- 1) brak lub rzadkie miesiączki,
- 2) hiperandrogenizm/hiperandrogenemia,
- 3) obraz policystycznych jajników w USG [3].

W 2006 roku *Androgen Excess Society* (AES) zaproponowało modyfikację tych kryteriów — do rozpoznania PCOS niezbędna jest obecność wszystkich tak zwanych kryteriów rotterdamskich [4]. Rozwój objawów i stopień nasilenia w przebiegu choroby są wypadkową zmian w jajnikach oraz czynników takich jak otyłość, insulinooporność, stężenie LH, wpływ środowiska. U kobiet ze stwierdzonym PCOS obserwuje się zwiększoną częstość występowania klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak: insulinooporność, nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2, otyłość, zaburzenia lipidowe [5–7]. W związku z tym, w świetle obserwacji i dostępnych badań, konieczne wydaje się wdrażanie w tej grupie pacjentów działań długoterminowych, które mają na

celu redukcję ryzyka kardiometabolicznego, równoległe z krótkoterminowym postępowaniem w zakresie medycyny rozrodczej.

OPIS PRZYPADKU

Do poradni zaburzeń metabolicznych i nadciśnienia tętniczego trafiła kobieta w wieku 29 lat z rozpoznaniem PCOS leczonym hormonalnie (doustna antykoncepcja hormonalna). Pacjentka od kilku lat bezskutecznie próbowała zredukować masę ciała. Kobieta nie była obciążona wywiadem rodzinnym w kierunku chorób sercowo-naczyniowych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono nadwagę (BMI [*body mass index*] 28,8 kg/m²) oraz centralne rozmieszczenie tkanki tłuszczowej (obwód pasa 99 cm, obwód bioder 104 cm, WHR [*waist-to-hip ratio*] 0,95). Wykonano pacjentce pomiar ciśnienia tętniczego. Wartość ciśnienia skurczowego wynosiła 134 mm Hg, rozkurczowego 82 mm Hg. Oceniono zawartość tkanki tłuszczowej metodą bioimpedancji elektrycznej (*Maltron, BIOSCAN 920-2*). Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej wynosiła 34,2%, zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej (VAT, *visceral adipose tissue*) wynosiła 181,2 cm², tkanki tłuszczowej podskórnej (SAT, *subcutaneous adipose tissue*) 111,5 cm². Wskaźnik VAT/SAT wynosił 1,6. U pacjentki przeprowadzono również ocenę sztywności naczyń (SI, *stiffness index*) przy użyciu urządzenia PulseTrace PCA 2™. Urządzenie to wykorzystuje przetwornik fotopletyzmoграфiczny do pomiaru cyfrowej objętości tętna i służy do nieinwazyjnego badania tętnic. Wskaźnik sztywności tętnic SI wynosił 7,5 m/s. Zdiagnozowano zaburzenia gospodarki lipidowej, nieprawidłową tolerancję glukozy oraz insulinooporność. Stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 5,9 mmol/l, stężenie cholesterolu LDL (*low-density lipoprotein*) — 4,1 mmol/l, stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) — 1,1 mmol/l, stężenie triglicerydów (TG) — 1,6 mmol/l. Wykona-

▶▶ U kobiet ze stwierdzonym PCOS obserwuje się zwiększoną częstość występowania klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak: insulinooporność, nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2, otyłość, zaburzenia lipidowe ◀◀

no doustny test tolerancji glukozy. Stężenie glukozy na czczo wynosiło 4,9 mmol/l, po obciążeniu 9,5 mmol/l. Stężenie insuliny na czczo wynosiło 14,5 mJm./l. Obliczono wskaźnik insulinooporności HOMA-IR, który wynosił 3,16.

DYSKUSJA

Zaburzenia gospodarki lipidowej w PCOS

Zespół policystycznych jajników jest wiodącą przyczyną dyslipidemii u kobiet w wieku rozrodczym [8]. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń gospodarki lipidowej jest prawie 2 razy większe w grupie kobiet ze stwierdzonym PCOS w porównaniu ze zdrową populacją [9]. Niezależnie od występowania otyłości obserwuje się zwiększony udział LDL oraz VLDL. Przy współistnieniu otyłości odnotowuje się wzrost stężenia TG, z redukcją HDL — profil podobny jak w stanach zaburzeń gospodarki węglowodanowej czy insulinooporności [10, 11].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w PCOS

Zaburzenia tolerancji glukozy stwierdza się u 23–35% kobiet z PCOS. Cukrzyca typu 2 w tej grupie chorych występuje u 4–10% kobiet [12]. U większości pacjentek z PCOS występuje insulinooporność i wtórny hiperinsulinizm [13]. Insulina poprzez zwiększenie aktywności 17- α -hydroksylazy pobudza jajnikową syntezę androgenów. Wskutek hamującego działania insuliny na wątrobową syntezę białek wiążących insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin growth factor 1*) oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), obserwuje się zwiększenie frakcji wolnych androgenów. Zauważalna jest również zmieniona sekrecja adipokin i cytokin prozapalnych. Zmniejszone wydzielanie przez tkankę tłuszczową adiponektyny oraz zwiększone wydzielanie TNF- α (*tumor necrosis factor*) mogą sprzyjać uszkodzeniu komórek β trzustki i śródbłonna. Konse-

kwencją tego zjawiska jest wzrost ryzyka zachorowania na cukrzycę oraz powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołomenopauzalnym u kobiet ze stwierdzonym w okresie rozrodczym PCOS [14, 15].

Nadciśnienie w PCOS

W PCOS nadciśnienie tętnicze występuje częściej aniżeli w populacji ogólnej kobiet [16, 17]. Prawdopodobnymi przyczynami nadciśnienia tętniczego w tej grupie są hiperinsulinizm związany z opornością insulinową oraz nadmierne wydzielanie testosteronu. Insulinooporność stanowi jeden z podstawowych czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego. W przebiegu insulinooporności obserwuje się wzrost kurczliwości oraz zwiększenie reaktywności mięśni gładkich na czynniki presyjne (m.in. endotelinę, angiotensynę, aminy katecholowe), których zwiększona synteza jest następstwem nadmiernego działania insuliny [18, 19]. Chen i wsp. wykazali dodatnią korelację stężenia testosteronu z wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, niezależnie od występowania otyłości, czy insulinooporności u kobiet z PCOS [20]. Postulowanym mechanizmem wpływającym na występowanie nadciśnienia tętniczego u kobiet z PCOS jest wzrost nerkowej reabsorpcji sodu oraz upośledzenie natriurezy, poprzez aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron u kobiet z nadwagą lub otyłością [21]. Obserwowana często u kobiet z PCOS dysproporcja estrogenów i androgenów, może również wpływać na wyższe wartości ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych [22].

Ryzyko sercowo-naczyniowe w PCOS

Pacjentki z PCOS w porównaniu z osobami zdrowymi prezentują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. W grupie tej zaobserwowano nasilenie miażdżycy subklinicznej, a także podwyższenie wskaźników stanu zapalnego [23, 24].

►► Zespół policystycznych jajników jest wiodącą przyczyną dyslipidemii u kobiet w wieku rozrodczym ◀◀

►► Pacjentki z PCOS w porównaniu z osobami zdrowymi prezentują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. W grupie tej zaobserwowano nasilenie miażdżycy subklinicznej, a także podwyższenie wskaźników stanu zapalnego ◀◀

▶▶ Zaleca się postępowanie nefarmakologiczne: redukcję masy ciała, regularną aktywność fizyczną, dietę z ograniczeniem tłuszczów zwierzęcych oraz cukrów prostych ◀◀

▶▶ Redukcja tkanki tłuszczowej jest zasadniczym czynnikiem warunkującym poprawę funkcji jajnika ◀◀

▶▶ Leczenie PCOS powinno być zindywidualizowane i zależne od dominujących zaburzeń, a także obranych krótko- i długofalowych celów ◀◀

W metaanalizie Meyer i wsp. wykazano większą grubość kompleksu intima-media (CIMT, *carotid artery intima-media thickness*) u kobiet z PCOS w porównaniu z grupą kontrolną. Każdy wzrost CIMT o 0,1 mm zwiększa ryzyko zawału serca o 15%, a udaru mózgu o 18% i [25]. De Groot i wsp. [26] wykazali 55-procentowy wzrost ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i udaru mózgu u tych kobiet. Zaznaczyli oni, że BMI nie jest wyłączną przyczyną większego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Jedną z nowych, nieinwazyjnych metod oceny miażdżycy subklinicznej jest przeprowadzenie oceny sztywności naczyń. W badaniach Soares i wsp. [27] zaobserwowano, że pacjentki z PCOS mają istotnie statystycznie wyższy wskaźnik sztywności naczyń w porównaniu ze zdrową populacją, przy czym zmiany te były niezależne od masy ciała pacjentek i występowania nadciśnienia tętniczego.

Leczenie

Ze względu na brak leczenia przyczynowego PCOS postępowanie powinno uwzględniać aktualne potrzeby pacjentki i zmniejszać ryzyko powikłań. Celem leczenia są: zmniejszenie produkcji i stężenia androgenów w surowicy, ochrona endometrium przed stałym działaniem estrogenów, regulacja cykli menstruacyjnych, indukcja owulacji w celu zajścia w ciążę. Istotne jest także zmniejszenie ryzyka chorób metabolicznych.

Zalecane jest postępowanie nefarmakologiczne: redukcja masy ciała, regularna aktywność fizyczna, dieta z ograniczeniem tłuszczów zwierzęcych oraz cukrów prostych. Zmniejszenie masy ciała o 5–10% wpływa na redukcję stężenia insuliny, androgenów, LH oraz wpływa na wzrost stężenia SHBG. Redukcja tkanki tłuszczowej jest zasadniczym czynnikiem warunkującym poprawę funkcji jajnika [28].

Dla osiągnięcia efektów ginekologicznych

najczęściej podaje się środki antykoncepcyjne, preparaty hamujące wydzielanie androgenów (analogi GnRH, ketokonazol, glikokortykosteroidy) lub blokujące receptor androgenowy (cyproteron, spironolakton, flutamid) oraz indukujące owulację (klomifen, letrozol) [29].

W leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a także w celu zmniejszenia insulinooporności można stosować metforminę. Uważa się, że metformina u około 40% kobiet przywraca regularne krwawienia miesięczkowe i indukuje owulację [30]. Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet z PCOS nie różni się od populacji ogólnej. Należy jednak pamiętać, o unikaniu stosowania leków z grupy ACE (*angiotensin-converting enzyme*) lub sartanów u kobiet planujących ciążę.

PODSUMOWANIE

Opisywany w niniejszym artykule przypadek pacjentki z PCOS, jak również doniesienia naukowe ostatnich lat, skłaniają do rozważenia PCOS nie tylko w kontekście chorób ginekologiczno-endokrynologicznych, ale również zmian metabolicznych i chorób układu sercowo-naczyniowego. Zgodnie z rekomendacjami AES u każdej kobiety z PCOS należy ocenić ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego: zmierzyć obwód talii, dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego, ocenić profil lipidowy. U kobiet z: BMI > 30 kg/m², przebytą cukrzycą ciążową, rodzinnym obciążeniem cukrzycą, co 2 lata należy wykonać test doustnego obciążenia glukozą [31]. Leczenie PCOS powinno być zindywidualizowane i zależne od dominujących zaburzeń, a także obranych krótko i długofalowych celów. Powinno również uwzględnić prewencję chorób układu sercowo-naczyniowego.

PIŚMIENNICTWO:

1. Stein I., Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1935; 29: 181–191.
2. Bręborowicz G.H. (red.). *Położnictwo i ginekologia*, tom 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa

- 2012: 705–709.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19: 41–47.
 4. 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.
 5. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 2012; 33: 981–1030
 6. Moran L.J., Misso M.L., Wild R.A., Norman R.J. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2010; 16: 347–363.
 7. Randeve H.S., Tan B.K., Weickert M.O. i wsp. Cardio-metabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2012; 33: 812–841.
 8. Graf M.J., Richards C.J., Brown V., Meissner L., Dunaif A. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1990; 33: 119–131.
 9. Wild R.A., Rizzo M., Clifton S., Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011; 95: 1073-9.e1-11.
 10. Legro R.S., Kunselman A.R., Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am. J. Med.* 2001; 111: 607–613.
 11. Joharatnam J., Barber T., Webber L. i wsp. Determinants of dyslipidaemia in probands with polycystic ovary syndrome and their sisters. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2011; 74: 714–719.
 12. Ehrmann D.A., Barnes R.B., Rosenfield R.L. i wsp. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999; 22: 141–146.
 13. Traub M. Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *World J. Diabetes* 2011; 2: 33–40.
 14. Jalovaara K., Santaniemi M., Timonen M. i wsp. Low serum adiponectin level as a predictor of impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus in a middle-aged Finnish population. *Metabolism* 2008; 57: 1130–1134.
 15. Escobar-Morreale H.F., Luque-Ramírez M., González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril.* 2011; 95: 1048-58.e1-2.
 16. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 2009; 12 (supl. 1): 22–25.
 17. Vrbíková J., Cífková R., Jirkovská A. i wsp. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 980–984.
 18. Sharma A.M., Engeli S., Pischon T. New developments in mechanisms of obesity-induced hypertension: role of adipose tissue. *Curr. Hypertens Rep.* 2001; 3: 152–156.
 19. McFarlane S.I., Kumar A., Sowers J.R. Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 30H–37H.
 20. Chen M.J., Yang W.S., Yang J.H., Chen C.L. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 1442–1447.
 21. de Kloet A.D., Krause E.G., Woods S.C. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol. Behav.* 2010; 100: 525–534.
 22. Sandberg K., Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biol. Sex Differ.* 2012; 3: 7.
 23. Orio F., Palomba S., Cascella T. i wsp. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4588–4593.
 24. Wild R., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E. i wsp. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2038–2049.
 25. Meyer M.L., Malek A.M., Wild R.A., Korytkowski M.T., Talbot E.O. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18: 112–126.
 26. de Groot P.C., Dekkers O.M., Romijn J.A., Dieben S.W., Helmerhorst F.M. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2011; 17: 495–500.
 27. Soares G.M., Vieira C.S., Martins W.P. i wsp. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009; 71: 406–411.
 28. Badawy A., Abubaker E. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int. J. Womens Health* 2011; 3: 25–35.
 29. Zgliczyński W. (red.). *Endokrynologia. cz. II* Wydawnictwo Medical Tribune Polska 2009: 561–567.
 30. Nestler J.E. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 47–54.
 31. Moran L., Pasquali R., Teede H., Hoeger K., Norman R. 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.