

Zespół metaboliczny a zespół policystycznych jajników

Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome

Małgorzata Sobstyl¹, Joanna Tkaczuk-Włach¹, Jacek Sobstyl², Grzegorz Jakiel³

¹Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lechośław Putowski

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mosiewicz

³Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2011; 1: 74–78

Streszczenie

Konsekwencje zespołu policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) są przedmiotem ciągłych badań, jakkolwiek wiele doniesień naukowych podkreśla, że u kobiet z PCOS występuje zwiększone ryzyko nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i miażdżycy. Skutki PCOS sięgają więc poza oś reprodukcyjną kobiet. Zespół metaboliczny występuje u 43–46% pacjentek z PCOS. Jest to 2-krotnie więcej niż w populacji ogólnej. Kluczowym zaburzeniem w obu tych zespołach jest insulinooporność i hiperinsulinemia. Otyłość, cukrzyca ciężarnych, obciążony wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego są czynnikami ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych u pacjentek z PCOS. Leczenie farmakologiczne PCOS uzależnione jest od dominujących objawów i aktualnych potrzeb pacjentki z uwzględnieniem jej statusu prokreacyjnego. Leki zmniejszające insulinooporność od dawna znajdują zastosowanie w leczeniu PCOS, zarówno w indukcji owulacji, jak i poprawy zaburzeń metabolicznych. Standardem jest poprawa wrażliwości na insulinę poprzez redukcję masy ciała (dieta, ćwiczenia fizyczne) oraz preferowanie aktywnego trybu życia.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, zespół policystycznych jajników, insulinooporność, otyłość, cukrzyca.

Summary

The consequences of PCOS are the subject of constant research, yet a number of scientific reports underline the fact that in women with PCOS, there appear higher risk of glucose intolerance and diabetes type 2, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis. The effects of PCOS reach beyond women's reproductive axis. Metabolic syndrome occurs in 43-46% of patients with PCOS, which constitutes two times more than in women population. Insuline resistance and hyperinsulinemia are key disorders in both syndromes. Obesity, gestational diabetes, positive family history of diabetes type 2 and metabolic syndrome constitute a risk factor for metabolic disorder development in patients with PCOS. Farmacological treatment of PCO syndrome depends on dominating symptoms and patient's current needs taking into account her reproductive status. For a long time, medicines which reduce insuline resistance have been used to treat PCOS, in ovulation stimulation as well as in improvement of metabolic disorders. Insuline sensitivity improvement via reduction of body weight (diet, physical exercises) and choosing active lifestyle appears to be a standard.

Key words: metabolic syndrome, PCOS, insuline resistance, obesity, diabetes.

Wstęp

Występowanie powiązanych ze sobą czynników zwiększających ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2 nosi nazwę zespołu metabolicznego. Etiopatogeneza schorzenia nie jest do końca poznana. W powstawaniu zespołu bierze się pod uwagę współdziałanie czynników genetycznych, środowiskowych czy procesów starzenia się człowieka. Jest to choroba coraz

częściej pojawiająca się w populacji, będąca odzwierciedleniem nieprawidłowego, często nadmiernego odżywiania się i braku aktywności fizycznej. Zespół metaboliczny rozpoznaje się na podstawie równolegle funkcjonujących kryteriów Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation* – IDF) i zmodyfikowanych w 2005 r. kryteriów *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III) (5/55). Stosu-

jąc kryteria ATP III, zaobserwowano, że wskaźnik występowania zespołu metabolicznego u kobiet z PCOS wynosi 43–36% [1, 2]. Zespół policystycznych jajników jest częstą endokrynopatią dotyczącą 6–10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Główną przyczyną rozwoju zespołu metabolicznego i PCOS są insulinooporność i kompensacyjna hiperinsulinemia.

Hiperandrogenizm, zaburzenia jajczkowania, rzadkie miesiączki i hirsutyzm stanowią kliniczną manifestację PCOS. Konsekwencje PCOS są przedmiotem ciągłych badań, jakkolwiek wiele doniesień naukowych podkreśla, że u kobiet z PCOS występuje zwiększone ryzyko nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i miażdżycy. Skutki PCOS sięgają więc poza oś reprodukcyjną kobiet. Insulinooporność odgrywa również kluczową rolę w patogenezie zespołu metabolicznego. Jest on związany z wyraźnym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych i wzrostu śmiertelności z powodu tych schorzeń [3]. W oparciu o badania *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) częstość występowania w ogólnej populacji kobiet zespołu metabolicznego wynosi 24%. W poszczególnych grupach wiekowych przedstawia się następująco: w grupie kobiet między 20. a 29. r.ż. wynosi 6%, natomiast między 30. a 39. r.ż. – 15% [4]. W badaniach kobiet z PCOS zespół metaboliczny pojawiał się dwa razy częściej niż w populacji ogólnej [1, 2]. U kobiet w wieku 20–29 lat częstość występowania obu zespołów wynosiła 45%, a powyżej 30. r.ż. – 53%.

Kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego

Zgodnie z kryteriami IDF, zespół metaboliczny to występowanie otyłości brzusznej (trzewnej), zdefiniowanej jako obwód talii > 80 cm u kobiet, oraz dwóch z następujących czynników:

- zwiększone stężenie trójglicerydów (> 150 mg/dl) lub leczenie trójglicerydemii;
- zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoproteins* – HDL) < 40 mg/dl lub leczenie tego zaburzenia lipidowego;
- podwyższone ciśnienie tętnicze skurczowe (≥ 130 mm Hg) albo rozkurczowe (≥ 85 mm Hg) lub leczenie nadciśnienia tętniczego
- zwiększone stężenie glukozy na czczo (≥ 100 mg/dl) lub rozpoznana wcześniej cukrzyca.

Według zmodyfikowanych po 2005 r. kryteriów ATP III, zespół metaboliczny rozpoznaje się, gdy występują trzy z podanych zaburzeń:

- otyłość brzuszna zdefiniowana jako obwód talii ≥ 88 cm;
- glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub terapia wcześniej rozpoznanej cukrzycy;
- ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg, lub leczenie nadciśnienia tętniczego;

- zwiększone stężenie trójglicerydów (≥ 150 mg/dl) lub terapia hiperglicerydemii;
- HDL < 50 mg/dl lub leczenie tego zaburzenia.

Insulinooporność

Warto przypomnieć, że we wcześniejszych definicjach zespołu metabolicznego opierano się na współwystępowaniu insulinooporności u kobiet z innymi kryteriami schorzenia. Na podstawie licznych badań naukowych zalicza się ją również do kluczowych zaburzeń w PCOS. Współcześnie insulinooporność uważa się za osiowe zaburzenie w zespole metabolicznym. Doniesienia naukowe potwierdzają pogląd, że PCOS można uważać za związany z płcią zespół metaboliczny (zespół XX) [5]. Insulinooporność jest stanem metabolicznym, w którym fizjologiczne stężenia insuliny nie spełniają swojej funkcji, czyli nie dochodzi do prawidłowego wykorzystania glukozy w tkankach obwodowych oraz hamowania wątrobowego wytwarzania glukozy [6]. Mechanizmem kompensującym ten stan jest wytwarzanie większej ilości insuliny – dochodzi do hiperinsulinemii, a w dalszych etapach nietolerancji glukozy, cukrzycy typu 2 – początkowo z hiperinsulinemią, a następnie insulopenią. Wśród czynników, które mogą zwiększać ryzyko insulinooporności, jest zwiększona lub zmniejszona masa urodzeniowa ciała, cukrzyca ciążowa, obciążony wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 lub zespołu metabolicznego. Insulinooporność występuje zarówno u otyłych, jak i u szczupłych kobiet z PCOS i związana jest ze zwiększonym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2 [7]. Stwierdzono, że otyłość, głównie brzuszna, wpływa znacząco na stopień insulinooporności [8]. W badaniach kobiet z PCOS otyłe pacjentki z otyłością wisceralną miały wyższy stopień insulinooporności i hiperinsulinemii niż szczupłe [9]. Badania Gambineri i wsp. [10] pacjentek otyłych i szczupłych z PCOS potwierdzają, że stężenie glukozy na czczo i stężenie insuliny było znacząco większe u otyłych kobiet. Insulinooporność mierzona przy zastosowaniu kłamry euglikemicznej była natomiast znacząco niższa u kobiet otyłych w porównaniu z kobietami bez otyłości. Insulina bezpośrednio przez swój receptor może wpływać na procesy steroidogenezy w jajniku [11]. Podkreśla się, że to działanie może być zachowane w przypadku występującej insulinooporności u pacjentek z PCOS [11]. Zjawisko tłumaczy się różną wrażliwością receptorów na działanie insuliny lub różnicą w regulacji receptorów w tkankach obwodowych. Dodatkowo podobieństwo insuliny do insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor-1* – IGF-1), którego receptory znajdują się w jajniku, stymulują jajnik do produkcji androgenów. Insulina może więc pobudzać komórki tekalne jajników do wytwarzania testosteronu, a co za tym idzie – jej nadmiar powoduje hiperandrogenemię. Mechanizm ten wyjaśnia występowanie insulinozależnego

hiperandrogenizmu. Z drugiej strony, hiperandrogenizm będący podstawą rozpoznania PCOS może przyczyniać się do powstawania insulinooporności i dalszych jej konsekwencji metabolicznych.

Zaobserwowano, że u pacjentek z PCOS i zespołem metabolicznym występują większe stężenia całkowitego testosteronu (72 ng/dl), wolnego testosteronu (1,6 ng/dl) oraz znaczące zmniejszenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG; 26 nmol/l) w porównaniu z pacjentkami z PCOS bez zespołu metabolicznego (całkowity testosteron 60 ng/dl; wolny testosteron 1,07 ng/dl; SHBG 36 nmol/l) [2]. Ponadto stwierdzono, że kobietom z PCOS i zespołem metabolicznym częściej towarzyszy rogowacenie ciemne i rodzinne występowanie PCOS [2]. Niektórzy autorzy sugerują, że SHBG może być markerem insulinooporności u kobiet z PCOS [12]. Zaburzenia te wskazują na powiązania między hiperandrogenizmem a zespołem metabolicznym [2].

Otyłość

Otyłość jest kluczowym kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego. Stwierdza się, że towarzyszy pacjentkom z PCOS w ok. 30% przypadków, a w niektórych badaniach nawet do 70% [13]. Badania naukowe wykazały, że zwiększona ilość tkanki tłuszczowej, głównie wisceralnej, związana jest z hiperandrogenią, insulinoopornością, nietolerancją glukozy i dyslipidemią. Redukcja masy ciała u pacjentek z PCOS poprawia, ale nie zawsze normalizuje insulinooporność i związane z nią zaburzenia metaboliczne [14]. Dane z piśmiennictwa potwierdzają także znaczące zmniejszenie stężenia całkowitego testosteronu i androgenów przy równoczesnym zwiększeniu stężenia SHBG [15]. Niektóre prace zwracają uwagę na zmniejszenie stężenia hormonu luteinizującego (LH), który łącznie ze zwiększeniem stężenia SHBG i zmniejszeniem stężenia insuliny przyczynia się do zmniejszenia hiperandrogenizmu u otyłych kobiet z PCOS. W leczeniu PCOS postuluje się uwzględnienie konieczności zmniejszenia wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) poprzez zmianę stylu życia kobiet [15]. Redukcja masy ciała dzięki odpowiedniej diecie, wysiłkowi fizycznemu jest zalecana również w przypadku niepłodnych kobiet z PCOS. W konsensusie dotyczącym stymulacji owulacji pacjentek z PCOS podkreślono, że spadek masy ciała o 5% może przywrócić regularne miesiączki i zwiększyć szansę na cykle owulacyjne. Redukcja masy ciała oprócz zmniejszenia insulinooporności – kluczowego zaburzenia w zespole metabolicznym – zmniejsza objawy hiperandrogenizmu, a wskaźnik samoistnych ciąż zwiększa się do 30% [16]. Należy podkreślić, że zmiana stylu życia jest podstawową zasadą profilaktyki cukrzycy typu 2 oraz pełnoobjawowego zespołu metabolicznego.

Dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze

U kobiet z zespołem metabolicznym i PCOS częściej występuje podwyższone skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, przyspieszona akcja serca oraz dyslipidemie. Czynniki te są metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i zakrzepicy tętnic. U niektórych kobiet z PCOS już w okresie rozrodczym pojawia się nadciśnienie tętnicze, które wraz z wiekiem może przejść w utrwalone nadciśnienie tętnicze [1]. Zaobserwowano, że u tych pacjentek występuje zwiększona sztywność naczyń i dysfunkcja śródbłonnków naczyń [17]. Czynniki predysponującymi do chorób naczyń u kobiet z PCOS są: hipertrójglicydemia, zwiększone stężenie lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoproteins* – VLDL) i lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoproteins* – LDL) oraz zmniejszone stężenie HDL [18]. W badaniach naukowych stwierdzono, że hiperinsulinemia i hiperandrogenemia biorą udział w powstawaniu miażdżycowego profilu lipidowego. W badaniach Apridonidze i wsp. [2] opisano u pacjentek z PCOS występowanie w 68% zmniejszenia stężenia HDL, w 45% wzrostu ciśnienia tętniczego, w 35% hipertrójglicydemii i zwiększenia stężenia glukozy > 100 mg/dl w 4% przypadków. Legro i wsp. [19] zanotowali nawet w 91% zmniejszenie stężenia HDL < 35 mg/dl i duże stężenie glukozy u 3% pacjentek z PCOS. Małe stężenie HDL jest czynnikiem predykcyjnym chorób sercowo-naczyniowych ze względu na bezpośrednie ochronne działanie HDL na śródbłonek naczyń poprzez syntezę tlenku azotu [20]. Piśmiennictwo przedmiotu podaje występowanie predyspozycji kobiet z PCOS do makroangiopatii i choroby zakrzepowozatorowej [21, 22]. Zaobserwowano, że u pacjentek z PCOS częściej występuje zwapnienie naczyń wieńcowych [23]. Zwiększenie ryzyka chorób zakrzepowozatorowych może również powodować zwiększona aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (*plasminogen activator inhibitor* – PAI-1). Zmniejszenie stężenia insuliny skutkuje zmniejszeniem aktywności i stężenia PAI-1.

Nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2

U pacjentek z PCOS stwierdza się w 30–40% przypadków nieprawidłową tolerancję glukozy i w 10% cukrzycę typu 2 przed ukończeniem 40. r.ż. [24]. W badaniach kobiet przed menopauzą chorych na cukrzycę typu 2 i z przebytą cukrzycą ciężarnych wykazano w USG częstsze występowanie zmienionych, wielotorbielowatych jajników [25] u tych pacjentek. Podobnie jak w populacji ogólnej, w badaniach potwierdzono, że insulinooporność ma kluczowe znaczenie w rozwoju nietolerancji glukozy i cukrzycy u kobiet z PCOS. Otyłość, zwłaszcza typu brzuszno, stanowi u tych pacjentek ważny czynnik ryzyka

pojawienia się zaburzeń tolerancji glukozy [10]. Dodatkowo ryzyko zaburzeń metabolizmu glukozy rośnie u kobiet z nieprawidłowym wskaźnikiem talia–biodro i cukrzycą typu 2 w wywiadzie rodzinnym [26]. U szczupłych kobiet z PCOS nieprawidłowa tolerancja glukozy może także występować, lecz znacznie rzadziej [9]. Ciekawym jest fakt, że u pacjentek bez jajczkowania z PCOS występuje insulinooporność, a u kobiet regularnie miesiączkujących z hiperandrogenizmem insulinooporność nie występuje [9]. Zaobserwowano również powiązanie między cukrzycą ciężarnych a PCOS. U kobiet, które przeżyły cukrzycę ciążową, stwierdzono znacznie częściej obecność jajników wielotorbielowatych (41–52%) niż w grupie kontrolnej [27].

Redukcja masy ciała i leczenie farmakologiczne

Zastosowanie leków zmniejszających stężenie insuliny wpływa korzystnie na następstwa hiperinsulinemii i hiperandrogenemii. Takie leczenie w PCOS może unormować zaburzenia metaboliczne, ale nadal nie wiadomo, czy może im zapobiegać. W leczeniu insulinooporności stosuje się przede wszystkim metforminę i tiazolidinediony. Metformina hamuje wytwarzanie glukozy przez wątrobę, powodując zmniejszenie stężenia insuliny, i może w ten sposób zmniejszać syntezę androgenów przez komórki tekalne jajnika. Po zastosowaniu metforminy zanotowano zwiększenie stężenia SHBG we krwi [28]. Natomiast stosowanie leku w celu redukcji masy ciała jest niejednoznaczne. Tiazolidinediony wykazują niewielki wpływ na wytwarzanie glukozy przez wątrobę, wpływając równocześnie korzystnie na działanie insuliny w wątrobie, mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej. U otyłych pacjentek z PCOS leczonych troglitazonem stwierdzono spadek insulinooporności, zmniejszenie hiperandrogenemii i poprawę tolerancji glukozy [29].

W leczeniu PCOS coraz większą rolę przypisuje się działaniom mającym na celu zmianę trybu życia i redukcji masy ciała (odpowiednia dieta, ćwiczenia fizyczne) [30]. Jest to powszechnie stosowana profilaktyka wielu schorzeń, w tym cukrzycy typu 2, nadciśnienia, miażdżycy, otyłości – czyli składowych zespołu metabolicznego. Ponieważ duży odsetek pacjentek z PCOS jest otyłych, spadek masy ciała i zdrowy styl życia przyczynia się do zmniejszenia zaburzeń metabolicznych. Leczenie farmakologiczne PCOS uzależnione jest od dominujących objawów i aktualnych potrzeb pacjentki z uwzględnieniem jej statusu prokreacyjnego. Leki zmniejszające insulinooporność od dawna znajdują zastosowanie w leczeniu PCOS, zarówno w indukcji owulacji, jak i poprawy zaburzeń metabolicznych.

Piśmiennictwo

1. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 908-15.
2. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-35.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
5. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 365-70.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
7. Reaven GM. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-8.
8. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 270-80.
9. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113: 1148-59.
10. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 883-96.
11. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3788-90.
12. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, et al. 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: 1528-33.
13. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626-32.
14. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
15. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009; 92: 1966-82.
16. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2586-93.
17. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3696-701.
18. Talbot E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 821-6.
19. Legro RS, Urbanek M, Kunselman AR, et al. Self-selected women with polycystic ovary syndrome are reproductively and metabolically abnormal and undertreated. *Fertil Steril* 2002; 78: 51-7.
20. Li XA, Titlow WB, Jackson BA, et al. High density lipoprotein binding to scavenger receptor, Class B, type I activates endothelial nitric-oxide synthase in a ceramide-dependent manner. *J Biol Chem* 2002; 277: 11058-63.
21. Yildiz BO, Haznedaroğlu IC, Kirazlı S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3871-5.
22. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3696-701.
23. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2562-8.
24. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5925-33.

25. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 81-6.
26. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53: 2353-8.
27. Kousta E, Cela E, Lawrence N, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 501-7.
28. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004; 11: 2474-83.
29. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003053.
30. 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: 41-7.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego zespołu metabolicznego a zespołu policystycznych jajników, zamieszczonego w numerze 6/2010 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1. b; 2. c; 3. d; 4. c; 5. d; 6. d; 7. d; 8. d; 9. a; 10. d; 11. d; 12. d