

# Kliniczne konsekwencje zespołu policystycznych jajników w okresie menopauzy

## *Clinical consequences of polycystic ovary syndrome in menopause*

Leszek Pawelczyk, Beata Banaszewska, Robert Spaczyński, Monika Serdyńska

*Zespół policystycznych jajników jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń endokrynologicznych u kobiet w wieku rozrodczym. Insulinooporność i hiperinsulinemia jest podstawowym mechanizmem patogenetycznym u kobiet z zespołem PCO, powodującym zaburzenia metaboliczne mające konsekwencje w okresie menopauzy u tych kobiet. Hiperlipidemia, cukrzyca, nadciśnienie są czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u kobiet z PCOS. Dodatkowo, u tych chorych ze względu na ciągle nieskompensowane działanie estrogenów częściej występuje rak endometrium. Postępowanie profilaktyczne u młodych kobiet z PCOS pozwala na uniknięcie poważnych konsekwencji klinicznych w okresie menopauzy.*

(Przegląd Menopauzalny 2002, 2: 7–13)

### Wstęp

Zespół policystycznych jajników jest jedną z najczęściej występujących endokrynopatii w wieku rozrodczym i występuje u ok. 5–10% kobiet. Rozwój tej choroby wpływa w zasadniczy sposób nie tylko na jakość życia w okresie rozrodczym, ale również przyczynia się do zwiększenia zachorowalności i umieralności w okresie menopauzy. Dlatego bardzo ważnym zagadnieniem jest prawidłowe rozpoznanie i wczesne leczenie chorych z hiperandrogenizmem, zmniejszające możliwość powikłań w okresie perimenopauzy. Zespół policystycznych jajników u kobiet w wieku rozrodczym wiąże się przede wszystkim z zaburzeniami cyklu miesięczkowego, niepłodnością oraz z problemami skórnymi. Jednakże u kobiet z PCOS w okresie okołomenopauzalnym wykazano ponadto zwiększoną zachorowalność na cukrzycę typu 2, nadciśnienie, chorobę niedokrwienną serca oraz zawał mięśnia sercowego i w konsekwencji zwiększenie umieralności

w porównaniu do grupy kontrolnej. Większość dotychczasowych badań i opublikowanych opracowań naukowych obejmuje problemy dotyczące etiopatogenezy i leczenia zespołu PCOS oraz jego wpływu na płodność kobiet, a za sukces terapeutyczny uważa się urodzenie dziecka. Niestety, bardzo rzadko zwraca się uwagę na fakt, że znacząca liczba tych chorych po osiągnięciu celu macierzyńskiego uważa się za wyleczone i nie zdaje sobie sprawy z późniejszych konsekwencji choroby. Dlatego zadaniem lekarzy jest uświadomienie i odpowiednie zapobieganie powikłaniom późnym, które mogą wystąpić u kobiet z zespołem policystycznych jajników.

### Charakterystyka zespołu PCOS

Chore z rozpoznaniem zespołem policystycznych jajników cechują się:

► hiperandrogenią z klinicznymi wykładnikami an-

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik: prof. dr hab. med. Leszek Pawelczyk



- drogenizacji takimi jak: nadmierne owłosienie o topografii męskiej, zmianami skórnymi z łojotokiem,
- zaburzeniami miesiączkowania o typie rzadkich krwawień lub ich wtórnego braku, zaburzeniami owulacji i w konsekwencji niepłodnością.
- charakterystycznym obrazem jajników w ocenie ultrasonograficznej.

Dokładny mechanizm patogenetyczny PCOS nie jest w dniu dzisiejszym do końca poznany, natomiast wiadomo, że u jego podstawy leżą endokrynnie zaburzenia regulacji czynności jajników i w efekcie niewłaściwy proces folikulogenezy. W prawidłowym cyklu jajnikowym dochodzi do rekrutacji kilkunastu pęcherzyków pierwotnych oraz do dominacji i owulacji jednego z nich z następowym utworzeniem ciała żółtego. U kobiet z zespołem PCOS dochodzi do nagromadzenia dużej liczby małych pęcherzyków jajnikowych, w których przeważa produkcja androgenów w komórkach tekalnych, z upośledzoną ich aromatyzacją do estrogenów. Powtarzalność zaburzeń folikulogenezy w kolejnych cyklach objawia się niemożnością zajścia w ciążę.

Jednym z potencjalnych mechanizmów patogenetycznych tego schorzenia jest insulinooporność i kompensacyjnie występująca hiperinsulinemia. Od ponad 15 lat prowadzone są badania na temat roli insuliny w rozwoju tego zespołu. W większości publikacji autorzy potwierdzają, że podwyższone stężenie insuliny jest przyczyną nadmiernej produkcji androgenów. Jednym z dowodów tego faktu jest obserwowany wzrost wydzielania tych steroidów po podaniu dużych dawek insuliny oraz glukozy. W badaniach *in vitro* zaobserwowano również, że stymulacja komórek tekalnych insuliną zwiększa produkcję androgenów [35]. Kolejnym potwierdzeniem integracji biosyntezy steroidów androgeny i insuliny jest zastosowanie diety niskokalorycznej u chorych z hiperandrogenizmem i hiperinsulinemią, która doprowadziła do obniżenia stężeń tych hormonów [8, 18]. Jednakże jednym z najważniejszych klinicznie odkryć w tym zakresie było zastosowanie w badaniach eksperymentalnych diazoksydu, leku o działaniu hipotensyjnym, ale silnie hamującego wydzielanie insuliny i uzyskanie wtórnego obniżenia stężeń androgenów u kobiet z PCOS [28].

Zjawisko insulinooporności w etiologii PCOS związane jest z poreceptorowym defektem działania insuliny i zaburzeniami transdukcji sygnału w komórce. Dokładny patomechanizm stymulacji syntezy androgenów związanej z insulinoopornością nie jest znany. Wiadomym jest, że komórki ziarniste, tekalne oraz podścieliska posiadają receptory dla insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu. Możliwe zatem jest, że insulina stymuluje steroidogenezę na drodze interakcji z receptorem insulinowym i receptorem dla insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-I) oraz równoczesnego po-

budzania jajnika przez LH. Dodatkowym mechanizmem jej działania jest hamujący wpływ na produkcję globuliny wiążącej hormony płciowe w wątrobie i w konsekwencji podwyższenie stężenia wolnego, biologicznie aktywnego testosteronu oraz obniżenie produkcji białka wiążącego IGF-I (IGFBP-1), co zwiększa biodostępność IGF-I [31]. Możliwy jest również wpływ insuliny na enzymy szlaku steroidogenezy, dotyczący dehydrogenazy 3-beta-hydroksysteroidowej, co sprzyja zwiększonemu wytwarzaniu androstendionu lub zmniejszenie aktywności aromatazy, która przekształca testosteron w estradiol [13, 23]. Jednakże wyniki badań z ostatnich lat wskazują na najbardziej prawdopodobny mechanizm, jakim jest zwiększenie niezależnej od insuliny fosforylacji kinazy serynowej oraz zmniejszenie fosforylacji kinazy tyrozynowej w receptorze insulinowym, co prowadzi jednego z kluczowych enzymów steroidogenezy P450c17 [29]. Dodatkowo do rozregulowania należy podkreślić rolę jaką prawdopodobnie pełnią inne czynniki wzrostu, takie jak TGF- $\alpha$ , VEGF oraz przede wszystkim TNF- $\alpha$ , który pełni kluczową rolę w procesach apoptozy komórek.

Pod względem profilu hormonalnego zespół PCOS charakteryzuje się:

- podwyższeniem stężeń androgenów w surowicy, przede wszystkim: testosteronu, andostendionu, dehydroepiandrosteronu,
- prawidłowymi poziomami estrogenów,
- obniżeniem białka wiążącego sterydy płciowe (SHBG),
- podwyższonym stężeniem lutropiny (LH) i prawidłowym folistymuliny (FSH);
- insulinoopornością i hiperinsulinemią;
- nieprawidłowym profilem lipidowym.

Dodatkowo u kobiet z PCOS ze względu na cykle bezowulacyjne stwierdzany jest zazwyczaj niski poziom progesteronu.

## Zaburzenia występujące w zespole PCOS mające wpływ na przebieg menopauzy

### Otyłość

Otyłość stanowi jeden z najważniejszych problemów współczesnego świata i dotyczy ok. 1/5–1/3 populacji dorosłych. Jest to stan chorobowy polegający na zwiększeniu ilości tłuszczów w organizmie (u kobiet powyżej 30% masy ciała). Nadwaga i otyłość są nie tylko efektem dodatniego bilansu energetycznego, ale złożonymi zaburzeniami zarówno na poziomie komórek, jak i również poważnymi problemami psychologicznymi i psychicznymi. Nadmierna masa jest związana



przyczynowo z nadciśnieniem, cukrzycą oraz miażdżycą. Rozróżnia się 2 typy otyłości: gynoidalną, w której odkładanie tkanki tłuszczowej obejmuje okolice podkrętarzową, brzuch, wżgórek łonowy i przednią powierzchnię ud oraz androidalną, w której nadmiar tkanki tłuszczowej gromadzi się w okolicy brzucha, na ramionach, karku, podbródka i klatce piersiowej.

Częstość występowania nadwagi i otyłości w grupie kobiet z PCOS jest szacowana w przedziale pomiędzy 35–60% [7]. Opublikowane dane wskazują, że hiperinsulinemia dotyczy ok. 70–80% kobiet otyłych i 30% szczupłych [21]. Tak więc występowanie insulinooporności i wyrównawczej hiperinsulinemii u kobiet z PCOS wydaje się być związane z nadmierną masą ciała. Jednak wg Dunaif, insulinooporność u chorych z PCOS występuje niezależnie od otyłości, która jest jedynie czynnikiem pogłębiającym komórkowe zaburzenia działania insuliny oraz zwiększającym ryzyko cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia [11]. Otyłość u kobiet z PCOS jest typu androidalnego, charakteryzuje się podwyższeniem stosunku obwodu talii do bioder (WHR – *waist to hip ratio*) powyżej 0,85. Leczenie otyłości w zespole PCOS stanowi bardzo ważny element zapobiegania późnym konsekwencjom zespołu PCOS.

### **Nieprawidłowy profil lipidowy**

U kobiet z PCOS, w odniesieniu do populacji ogólnej, częściej stwierdza się nieprawidłowy profil lipidowy, charakteryzujący się podwyższonym poziomem cholesterolu całkowitego, LDL i trójglicerydów, przy obniżonym stężeniu HDL [36]. Jest to główny powód zwiększonego ryzyka zachorowalności na chorobę niedokrwinną serca, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie oraz cukrzycę [16, 39, 41]. Wiadomym jest, że nieprawidłowy profil lipidowy jest związany z problemem otyłości. Dodatkowo jednak hiperandrogenizm stanowi istotny element w wystąpieniu lub nasileniu tych zaburzeń. Ponadto hiperinsulinemia w zespole PCOS jest czynnikiem nasilającym zaburzenia lipidowe, przede wszystkim doprowadza do podwyższenia trójglicerydów i zwiększenia ryzyka chorób serca.

Dostępne publikacje na temat profilu lipidowego u kobiet z PCOS są zróżnicowane, zarówno pod względem grup badanych kobiet, jak również analizowanych parametrów. Porównując chore z zespołem PCOS z populacją zdrowych kobiet wykazują one bardziej atero-geniczny profil lipidowy [27, 38]. W niektórych opracowaniach autorzy na pierwszym miejscu podkreślają podwyższenie poziomu trójglicerydów i obniżenie stężenia HDL oraz zwracają uwagę na prawidłowe stężenia cholesterolu i LDL u kobiet z PCOS [26, 43]. W innych badaniach dzielono grupę z PCOS na kobiety z prawidłową i nadmierną masą ciała. U kobiet z hiper-

androgenizmem, zarówno szczupłych, jak i otyłych stwierdzono nieprawidłowe wartości profilu lipidowego w stosunku do zdrowych kobiet z porównywalną masą ciała [16, 24]. Obserwowano także różnice w stężeniach lipidów w obrębie populacji chorych z PCOS. Kobiety z nadmierną masą ciała miały dużo gorsze wyniki niż szczupłe [7, 24]. Większość badań dotyczących profilu lipidowego u kobiet z zespołem PCOS dotyczy chorych w okresie rozrodczym. Bardzo mało jest opracowań tego problemu u kobiet po menopauzie. Dalghren wykazał pogorszenie stężenia trójglicerydów u pacjentek z PCOS w wieku 50–61 lat w porównaniu do okresu 40–49 lat i do grupy kontrolnej [9].

Niezwykle intrygującym problemem pozostaje pytanie czy nieprawidłowe wyniki badań lipidowych u chorych z PCOS zależą tylko i wyłącznie od nadmiernej masy ciała, czy też przede wszystkim od współwystępującej insulinooporności i hiperinsulinemii. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem wydaje się jednak stwierdzenie, że insulinooporność i hiperinsulinemia wpływa na nieprawidłowy poziom lipidów w PCOS, a otyłość jest jedynie dodatkowym, niezależnym czynnikiem obciążającym [25].

### **Choroba niedokrwienno serca u kobiet z PCOS**

Wykazano, że chore z PCOS okresie menopauzy mają 7,4-krotnie większe ryzyko choroby niedokrwiennej serca oraz 7-krotnie wyższe szanse na przebycie zawału serca [10, 33]. Wild przeprowadził analizę u 102 kobiet w wieku okołomenopauzalnym z bólami zastoiskowymi i u 52 spośród nich wykazano nieprawidłowy obraz w koronarografii. Wśród tych chorych znacząco więcej prezentowało cechy hiperandrogenizmu, miało cukrzycę oraz nadciśnienie niż w grupie porównawczej. Dodatkowo chore z nieprawidłowym wynikiem koronarografii miały podwyższony stosunek WHR 40. Inne duże badanie kobiet w okresie menopauzy wykazało korelację pomiędzy ultrasonograficznym obrazem jajników typowym dla zespołu PCOS a stopniem nasilenia choroby niedokrwiennej serca [5]. Dodatkowo Guzick wykazał, że w grupie kobiet z PCOS w obrazie ultrasonograficznym tętnicy szyjnej grubość warstwy wewnętrznej jest większa niż u kobiet zdrowych [15].

### **Nadciśnienie u kobiet z PCOS**

Nadciśnienie, którego patogeneza jest również ściśle związana z nieprawidłowym atero-gennym profilem lipidowym występuje u 39% kobiet PCOS w okresie menopauzy w porównaniu do 11% w grupie kontrolnej [9].



## **Nietolerancja glukozy i cukrzyca**

Upośledzona tolerancja glukozy i cukrzyca to 2 stany chorobowe często powiązane z zespołem policystycznych jajników. Wykazano 10-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 u kobiet z PCOS w okresie menopauzy [32]. W badaniu prospektywnym przeprowadzonym u 254 chorych z PCOS u ok. 40% zaobserwowano upośledzoną tolerancję glukozy lub cukrzycę w porównaniu do 5% w grupie kontrolnej [22]. Badania na dużej populacji kobiet z PCOS wykazały u ponad 16% z nich rozwój cukrzycy typu 2 w okresie menopauzy w porównaniu do ok. 2,3% w grupie kontrolnej [10]. Dodatkowo u chorych z rozpoznaną cukrzycą ciążową relatywnie często występował zespół policystycznych jajników [17]. Badania Conna na populacji chorych z cukrzycą typu 2 wykazały u 82% kobiet ultrasonograficzny obraz jajników charakterystyczny dla PCOS, a u 52% cechy kliniczne hiperandrogenizmu [6]. Należy podkreślić, że nietolerancja glukozy i zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy występuje przede wszystkim u kobiet z PCOS i współistniejącą insulinopornością i hiperinsulinemią.

## **Zespół X**

Część kobiet z zespołem PCOS charakteryzuje się nadwagą lub otyłością o typie brzuszny oraz insulinopornością, nadciśnieniem i nieprawidłowym profilem lipidowym, a w szczególności podwyższonym stężeniem trójglicerydów. Wszystkie powyższe cechy są charakterystyczne dla zespołu X, który objawia się największym ryzykiem zwiększonej umieralności [34]. Z tego względu niezwykle ważne jest poprawienie insulinoporności, obniżenie hiperinsulinemii oraz poprawienie profilu lipidowego u tych chorych. Można to osiągnąć poprzez stosowanie diety niskokalorycznej, zwiększonej aktywności fizycznej i w konsekwencji zmniejszenie masy ciała. Z drugiej strony niezbędne jest zastosowanie leczenia farmakologicznego, np. metforminą (pochodna biguanidów), która nie tylko obniża stężenie insuliny oraz poprawia insulinowrażliwość, ale także wywiera korzystny wpływ na profil lipidowy [14, 19, 20, 30, 37].

## **Nowotwory**

U kobiet z zespołem policystycznych jajników, w związku z przewlekłym brakiem owulacji i nieobecnością ochronnego działania progesteronu oraz jednocześnie ciągłym pobudzaniem błony śluzowej macicy przez estrogeny może dochodzić do przerostu endometrium oraz rozwoju raka endometrium. Utrudnieniem w interpretacji ryzyka zachorowalności na raka endometrium jest wielka heterogenność zespołu

PCOS, dodatkowe występowanie otyłości i insulinoporności, są elementami które mogą znacząco zmieniać czynniki ryzyka. Z tego względu bardzo ważna jest profilaktyka, polegająca na wczesnym leczeniu kobiet z tym zespołem i stosowanie terapii hormonalnej estrogenowo-gestagenowej, zapobiegającej przerostom błony śluzowej macicy. U kobiet, u których nie jest wdrożone leczenie hormonalne co 6 mies. powinno być wykonywane badanie ultrasonograficzne z pomiarem grubości endometrium. Zależność pomiędzy zespołem policystycznych jajników a rakiem sutka nie została dotychczas udowodniona. Również związek pomiędzy zespołem PCOS a rakiem jajnika jest niejasny. Ewentualny wzrost ryzyka zachorowania na tego raka upatruje się w przypadku długotrwałego leczenia lekami stymulującymi jajczkowanie, ale są to dane nie do końca potwierdzone [2].

## **Nowe doniesienia**

Niezwykle interesującym zagadnieniem jest przebieg kliniczny zespołu policystycznych jajników przed okresem menopauzy. W 2000 roku ukazała się praca Eltinga, który wykazał, że u kobiet z zespołem PCOS po 42. roku życia dochodzi do pewnej regulacji cykli miesięczkowych. Prawdopodobnie dochodzi do wytworzenia innego modelu równowagi pomiędzy inhibiną B a FSH [12]. Ponadto zaskakującym wydaje się być opisane przez Wintersa obniżenie stężenia testosteronu u kobiet z PCOS w okresie przedmenopauzalnym [42].

## **Podsumowanie**

Rozpoznanie zespołu policystycznych jajników u młodej kobiety niesie za sobą znaczące zwiększenie ryzyka chorób układu krążenia, cukrzycy oraz prawdopodobnie raka endometrium. Na podstawie obecnej wiedzy najważniejszym wydaje się zminimalizowanie tego ryzyka poprzez właściwe postępowanie od początku rozpoznania tej jednostki chorobowej.

Najistotniejszymi elementami tego działania wydają się być:

- monitorowanie masy ciała oraz leczenie nadwagi i otyłości,
- wykrywanie insulinoporności i hiperinsulinemii oraz jej leczenie farmakologiczne,
- badania skryningowe w kierunku nietolerancji glukozy oraz cukrzycy,
- badania skryningowe kobiet z PCOS w kierunku nadciśnienia,
- badania profilu lipidowego i leczenie jego zaburzeń,
- leczenie zaburzeń owulacji lub odpowiednia terapia hormonalna w wieku rozrodczym.



### Summary

*Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine abnormality of premenopausal women. It has been established that hyperinsulinaemia is a fundamental disturbance in many women with polycystic ovary syndrome and has significant metabolic effect that could have an impact after the menopause. Women with a history of PCOS have higher levels of several cardiovascular risk factors including hyperlipidemia, diabetes, hypertension. Additionally, endometrial cancer, due to unopposed estrogen action is more common in patients with polycystic ovary syndrome. Early prevention and treatment of PCOS patients may avoid many serious postmenopausal consequences.*

### Piśmiennictwo

1. Adashi EY. *Intraovarian peptides. Stimulators and inhibitors of follicular growth and differentiation.* Endocrinol Metab Clin N A 1992, 21, 1-17.
2. Balen A. *Polycystic ovary syndrome and cancer.* Hum Reprod 2001, 7, 522-5.
3. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, et al. *Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism.* J Clin Endocrinol Metab, 1986 62, 904-10.
4. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. *Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca.* Obstet Gynecol 1984, 64, 735-80S.
5. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. *Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization.* Ann Intern Med 1997, 126, 32-5.
6. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. *The prevalence of polycystic ovaries in women with type II diabetes mellitus.* Clin Endocrinol (Oxf) 2000, 52, 81-6.
7. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. *Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical endocrine and ultrasound features in 556 patients.* Clin Endocrinol 1989, 30, 459-68.
8. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, et al. *Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women.* J Clin Endocrinol Metab 1995, 80, 2057-62.
9. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. *Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction.* Acta Obstet Gynecol Scand 1992, 71, 599-604.
10. Dahlgren E, Johansson S, Lindsted G, et al. *Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones.* Fertil Steril 1992, 57, 505-13.
11. Dunaif A. *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis.* Endocr Rev 1997, 18, 774-800.
12. Elting MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J. *Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing.* Hum Reprod 2000, 15, 24-8.
13. Erickson GF, Garzo VG, Magoffin DA. *Insulin-like growth factor-I regulates aromatase activity in human granulosa and granulosa luteal cells.* J Clin Endocrinol Metab 1989, 69, 716-24.
14. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, et al. *Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome.* Metabolism 1999, 48, 511-19.
15. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, et al. *Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from case-control study.* Am J Obstet gynecol 1996, 174, 1224-32.
16. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. *Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables.* Clinical Endocrinology 1994, 41, 463-71.
17. Holte J, Gennarelli G, Wide L, et al. *High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus.* J Clin Endocrinol Metab 1998, 83, 1143-50.
18. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. *Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf) 1992, 36, 105-11.
19. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczyński RZ, Pawelczyk L. *Metformin improves hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril 2000, 73, 1149-54.
20. Kolodziejczyk B, Spaczyński R, Kubiacyk B, et al. *Effects of metformin therapy and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS).* Polish Journal of Gynecological Investigations 1999, 3, 141-46.
21. Lanzzone A, Fulghesu AM, Andreani CL, et al. *Insulin secretion in polycystic ovarian disease: effect of ovarian suppression by GnRH agonist.* Hum Reprod 1990, 5, 143-49.
22. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, 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, 165-9.



23. Magoffin DA, Weitsman SR. *Insulin-like growth factor-I stimulates the expression of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase messenger ribonucleic acid in ovarian theca-interstitial cells.* Biol Reprod 1993, 48, 1166-73.
24. Mahabeer S, Naidoo C, Norman RJ, et al. *Metabolic profiles and lipoprotein lipid concentrations in non-obese and obese patients with polycystic ovarian disease.* Horm Metab Res 1990, 22, 537-40.
25. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. *Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity.* Fertil Steril 2000, 73, 150-6.
26. Mattson LA, Cullberg G, Hamberger L, et al. *Lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: possible implications for an increased risk for coronary heart disease.* Fertil Steril 1984, 42, 579-84.
27. Meirou D, Raz I, Yossepowitch O, et al. *Dyslipidaemia in polycystic ovarian syndrome: different groups, different aetiologies.* Hum Reprod 1996, 11, 1848-53.
28. Nestler JE, Barlaschini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. *Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 1989, 68, 1027-32.
29. Nestler JE, Jakubowicz DJ. *Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome [see comments].* N Engl J Med 1996, 335, 617-23.
30. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. *Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome.* N Engl J Med 1998, 338, 1876-80.
31. Nestler JE, Strauss JF. *Insulin as an effector of Human Ovarian and Adrenal Steroid Metabolism.* Endocrinol Metab Clin North Am 1991, 20, 807-21.
32. Norman RJ, Masters L, Milner CR, et al. *Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome.* Hum Reprod 2001, 16, 1995-98.
33. Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, et al. *Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 1997, 82, 3389-94.
34. Reaven GM. *Pathophysiology of insulin resistance in human disease.* Physiol Rev 1995, 75, 473-86.
35. Smith S, Ravnarik VA, Barbieri RL. *Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women.* Fertil Steril 1987, 48, 72-7.
36. Talbott E, Clerici A, Berga SL, et al. *Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study.* J Clin Epidemiol 1998, 51, 415-22.
37. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al. *Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy.* Metabolism 1994, 43, 647-54.
38. von Eckardstein S, von Eckardstein A, Bender HG, et al. *Elevated low-density lipoprotein-cholesterol in women with polycystic ovary syndrome.* Gynecol Endocrinol 1996, 10, 311-8.
39. Wild RA, Applebaum-Bowden D, Demers LM, et al. *Lipoprotein lipids in women with androgen excess: independent associations with increased insulin and androgens.* Clin Chem 1990, 36, 283-9.
40. Wild RA, Grubb B, Hartz A, et al. *Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease.* Fertil Steril 1990, 54, 255-9.
41. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. *Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 1985, 61, 946-51.
42. Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, et al. *Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril 2000, 73, 724-9.
43. Wortsman J, Soler NG. *Abnormalities of fuel metabolism in the polycystic ovary syndrome.* Obstet Gynecol 1982, 60, 342-45.

## Adres do korespondencji

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Katedry Ginekologii  
i Położnictwa  
Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Polna 33  
60-535 Poznań

