

Wpływ zespołu policystycznych jajników na przebieg okresu menopauzy

Impact of polycystic ovary syndrome on the course of the menopausal period

Grzegorz Stachowiak¹, Agnieszka Zajac¹, Tomasz Pertyński²

¹Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

²Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi;
dyrektor Szpitala: mgr Wojciech Szrajber

Przeгляд Menopauzalny 2013; 2: 146–149

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników jest jedną z głównych przyczyn hiperandrogenizmu u kobiet po menopauzie. Zwiększone stężenia androgenów generowane przez policystyczne jajniki leżą u podstawy niekorzystnych zmian metabolicznych (m.in. zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej), mogących skutkować zwiększoną chorobowością u kobiet menopauzalnych (m.in. cukrzyca, zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, nowotwory – rak endometrium, rak jajnika). Ma to niekorzystny wpływ na jakość życia kobiet w tym okresie. Z tego też powodu kobiety w okresie pomenopauzalnym z zespołem policystycznych jajników winny być traktowane jako grupa o zwiększonym ryzyku rozwoju ww. chorób i objęte specjalną opieką lekarską.

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników, hiperandrogenizm, insulinooporność, menopauza.

Summary

Polycystic ovary syndrome is one of the main reasons of hyperandrogenism in women after menopause. Elevated androgen levels generated by polycystic ovaries cause some unfavorable metabolic changes (e.g. in carbohydrate and lipid metabolism), which may lead to increased female morbidity (e.g. diabetes mellitus, metabolic syndrome, arterial hypertension, coronary heart disease, neoplasms – endometrial and ovarian cancers). This has a negative impact on the quality of life of women in this period. Thus, postmenopausal women should be regarded as a group at increased risk of the above diseases and be treated with special medical health care.

Key words: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance, menopause.

Zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS), uważany za najczęstsze endokrynologiczne zaburzenie kobiet w okresie rozrodczym (10–15%), nie był do niedawna brany pod uwagę w kontekście problematyki zdrowotnej okresu menopauzy, kojarzonego przede wszystkim z objawami wegetatywnymi, atrofią urogenitalną, nietrzymaniem moczu, osteoporozą czy schorzeniami układu krążenia [1–3].

Dotąd nie ujednoczono kryteriów rozpoznania PCOS. Diagnozując ten zespół, można się posługiwać jedną z trzech dostępnych definicji. Według *National Institutes of Health* (NIH) z 1990 r. PCOS to hiperandrogenizm plus dysfunkcja jajnikowa (nie uwzględniono morfologii jajnika). Z kolei tzw. kryteria rotterdamskie

(rok 2003) obejmują dwa z trzech poniżej wymienionych objawów:

- oligoowulacja lub brak owulacji,
- kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu,
- obecność policystycznych jajników w badaniu ultrasonograficznym (USG), ale po wykluczeniu innych schorzeń, które mogą być przyczyną powyższych zaburzeń.

Najnowsza i najbardziej szczegółowa definicja PCOS sformułowana przez *Androgen Excess Society* (AES) w 2006 r. stwierdza, że PCOS to obecność wszystkich poniżej wymienionych elementów:

- hiperandrogenizm, hirsutyzm i/lub hiperandrogenemia, dysfunkcja jajników,

Adres do korespondencji:

Grzegorz Stachowiak, Klinika Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 289, 93-338 Łódź

- oligoowulacja lub brak owulacji i/lub obecność jajników policystycznych w USG,
- po wykluczeniu innych chorób endokrynnych dających podobne objawy, tj. nieklasycznych postaci wrodzonego przerostu nadnerczy, guzów wydzielających androgeny, zespołu Cushinga, zespołu oporności insulinowej, zaburzeń funkcji tarczycy i hiperprolaktynemii.

Powyższe definicje PCOS bazują na występowaniu hiperandrogenizmu u kobiet i właśnie dolegliwości będące pochodną zwiększonych stężeń androgenów są zgłaszane często jako pierwsze przez kobiety z PCOS (na szczęście ich obserwacja i diagnoza są stosunkowo łatwe). Typowo zalicza się do nich:

- hipertrichosis, czyli wzmożone obfite owłosienie występujące w miejscach typowych dla płci,
- hirsutyzm – występowanie u kobiety owłosienia o topografii męskiej,
- łojotok,
- trądzik,
- wypadanie włosów.

W skrajnych przypadkach obserwuje się również cechy wirylicacji w postaci m.in. zmiany barwy głosu, przerostu łątkaczki, tysiemia androidalnego czy zmiany sylwetki ciała (inne rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, inny rozwój mięśni).

Na ostatnim spotkaniu grupy roboczej *European Society of Human Reproduction and Embryology* i *American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM), które odbyło się w Amsterdamie w październiku 2010 r., analizowano problematykę PCOS w kontekście jego wpływu na okres dojrzewania, hirsutyzm i trądzik, stosowanie antykoncepcji, jak również na zaburzenia cyklu miesięczkowego, powikłania ciąży, odległe skutki metaboliczne i sercowo-naczyniowe, ryzyko rozwoju raka i jakość życia kobiet [4]. Tematyka spotkania wykraczała więc poza okres rozrodczy, obejmując również kobiety starsze, będące w okresie pomenopauzalnym.

Z takim podejściem do PCOS można się spotkać w ostatnich latach coraz częściej. I słusznie, gdyż problem PCOS pozostaje, a o tym, że kobieta po menopauzie nadal ma policystyczne jajniki zwykle się zapomina.

Pomenopauzalne kobiety z PCOS są bowiem, w porównaniu z kobietami bez tego zespołu, narażone na zwiększone stężenia androgenów, zarówno nadnerczowych, jak i jajnikowych. Można więc śmiało mówić o hiperandrogenizmie pomenopauzalnych kobiet z PCOS lub też o tym, że hiperandrogenizm kobiet z PCOS utrzymuje się po menopauzie.

W badaniu Markopoulou i wsp., w którym uczestniczyło 20 pomenopauzalnych kobiet z PCOS i 20 kobiet z grupy kontrolnej, dobranych pod względem wieku i wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), stwierdzono m.in., że u pomenopauzalnych kobiet z PCOS stężenie hormonu adrenokortykotropowego (*adrenocorticotrophic hormone* – ACTH) i odpowiedź kortyzolu na hormon uwalniający kortykotropinę (*corticotropin-*

releasing hormone – CRH) są w normie. Podstawowe stężenia androgenów były większe u kobiet z PCOS i pozostawały zwiększone po stymulacji ACTH. Supresja deksametazonu u pomenopauzalnych kobiet z PCOS sugeruje, że siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS) i całkowity testosteron są w części pochodzenia nadnerczowego. Z kolei zwiększona produkcja hormonów na drodze $\Delta(4)$ w jajniku świadczy o tym, że jajniki mają wpływ na hiperandrogenizm kobiet po menopauzie [5].

W o rok późniejszym, ubiegłorocznym badaniu pochodzącym z tego samego ośrodka (25 kobiet po menopauzie z PCOS, grupa kontrolna – 24 kobiety w wieku i z BMI jak w grupie badanej) stwierdzono, że pomenopauzalne kobiety z PCOS cechuje zwiększona sekrecja insuliny, zwiększone stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego metodą o wysokiej czułości (*high-sensitivity C-reaction protein* – hs-CRP), większe stężenia androgenów i wyższy wskaźnik wolnych androgenów (*free androgen index* – FAI). Badane grupy kobiet nie różniły się pomiędzy sobą w zakresie stężenia glukozy, insuliny i adipocytokin oraz wskaźników insulinowrażliwości i insulinoooporności. Autorzy ww. badania stwierdzili, że: po pierwsze kobiety z PCOS we wczesnym okresie pomenopauzalnym cechuje hiperinsulinemia oraz słaba insulinoooporność po drugie PCOS i obwód brzucha to predyktory hiperinsulinemii, natomiast insulinowrażliwość koreluje negatywnie z FAI, po trzecie zaś, że różnice w stężeniach adipocytokin u kobiet z PCOS i bez PCOS obserwowane w okresie rozrodczym wydają się zanikać po menopauzie [6].

Obserwowana insulinoooporność kobiet pociąga za sobą niekorzystne skutki zdrowotne w postaci:

- rozwoju cukrzycy w przypadku, gdy kompensacyjnie zwiększone wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki staje się niewystarczające do utrzymania stanu normoglikemii [7] oraz
- powstania nadciśnienia tętniczego wynikającego ze zmiany przepływu naczyniowego krwi, zwiększenia napięcia układu współczulnego, zwiększenia aktywności pompy sodowo-potasowej, a co za tym idzie – napięcia naczyń, hamującego wpływ insuliny na nerkowy transport i wydalanie sodu [8].

Wykazano ponadto, że insulinoooporność i nadmiar androgenów są odpowiedzialne również za występowanie mniejszych rozmiarów cząsteczek lipoprotein o małej gęstości (*low-density lipoproteins* – LDL), a małe rozmiary cząsteczek LDL i ich duża gęstość mogą same stanowić istotny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, nawet przy nieobecności jawnej dyslipidemii [9].

Częstość występowania zaburzonej tolerancji glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) i/lub cukrzycy typu 2 u kobiet z PCOS jest oceniana nawet na 40% [10]. Badacze duńscy obliczyli, że czułość i specyficzność hemoglobiny glikowanej ($Hb_{A1c} \geq 6,5\%$) dla rozpoznania cukrzycy u kobiet po menopauzie z PCOS wynosi odpowiednio 35% i 99%. Poziom Hb_{A1c} był lepiej skorelowany

z obwodem brzucha, BMI i profilem lipidowym niż stężenie glukozy po 120 minutach w doustnym teście tolerancji glukozy (*oral glucose tolerance test* – OGTT), co sugeruje, że Hb_{A1c} może być markerem ryzyka sercowo-naczyniowego. Kliniczna użyteczność Hb_{A1c} w diagnozowaniu zaburzeń tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2 w PCOS w codziennej praktyce okazała się jednak niska. Potrzebne są też dalsze, długoterminowe badania oceniające, czy Hb_{A1c} może być lepszym niż stężenie glukozy markerem ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentek z PCOS [11].

U perimenopauzalnych pacjentek z PCOS na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia metaboliczne, przede wszystkim w postaci zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular disease* – CVD) [12]. U kobiet z PCOS występuje zwiększone ryzyko rozwoju CVD z powodu otyłości brzusznej, insulinooporności i nadmiaru androgenów. Dodatkowo występują u nich dysfunkcja śródbłonna naczyniowego oraz wczesne oznaki aterosklerozy – zwiększona IMT (*intima media thickness*) naczyń szyjnych oraz zwiększone uwapnienie naczyń wieńcowych. Choć ryzyko zachorowania na CVD w okresie menopauzy jest relatywnie małe, to najnowsze badania donoszą o zwiększeniu ciężkości CVD u kobiet, które miały PCOS w okresie rozrodczym [13].

Dostępne dane potwierdzają, że zarówno choroba wieńcowa (*coronary heart disease* – CHD), jak i CVD są częstsze u kobiet w okresie pomenopauzalnym z PCOS. Przetrwale, pomenopauzalne duże stężenia androgenów, otyłość oraz cukrzyca typu 2 to główne proponowane mechanizmy zwiększonego ryzyka rozwoju ww. chorób [14]. Występowanie otyłości u kobiet z PCOS ocenia się na 50–60% [15, 16].

Według McGowana nawet u 40% kobiet z PCOS rozwinie się cukrzyca do 50. roku życia, a wiele z nich będzie miało zaburzenia dyslipemiczne. Kobiety z PCOS w okresie menopauzy prezentują szereg czynników ryzyka rozwoju CVD przez dziesięciolecia. Pomenopauzalne kobiety z historią PCOS, zwłaszcza te z cukrzycą i/lub dyslipidemią, znajdują się więc w grupie ryzyka rozwoju chorób serca. Ćwiczenia fizyczne oraz restrykcyjna dieta redukująca masę ciała powinny być u nich włączone możliwie wcześnie. W wybranych przypadkach należy stosować farmakoterapię cukrzycy i hiperlipidemii, a chirurgia bariatryczna, mająca pozytywny wpływ na wymienione uprzednio czynniki ryzyka CVD, może przynieść wymierne korzyści (szczególnie kobietom skrajnie otyłym) [17].

Nie dziwi, że u kobiet z PCOS często dochodzi do rozwoju zespołu metabolicznego. Zespół policystycznych jajników jest bowiem powiązany z występowaniem zespołu metabolicznego, co może skutkować potencjalnym wzrostem ryzyka rozwoju CVD i zwiększonym ryzykiem zgonu w późniejszym życiu. Z prospektywnego, szwedzkiego badania (35 kobiet z PCOS w wieku 61–79

lat, grupa kontrolna – 120 rówieśniczek) wynika, że kobiety z PCOS mają zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego ($p = 0,008$) oraz większe stężenia triglicerydów ($p = 0,012$). Szwedzi stwierdzili ponadto, że częstość występowania zawału serca, udaru, cukrzycy, raka oraz śmiertelność były podobne w obydwu badanych grupach. Według nich dobrze opisany profil ryzyka (sercowo-naczyniowego, metabolicznego) kobiet pre- i perimenopauzalnych z PCOS nie pociąga za sobą ewidentnego wzrostu liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie pomenopauzalnym [18].

W kontekście pomenopauzalnego PCOS badacze starają się odpowiedzieć w ostatnim czasie na następujące pytania:

1. Czy kobiety z PCOS różnią się od zdrowych kobiet w zakresie stężeń hormonów płciowych, antropometrii, hirsutyzmu i objawów klimakterycznych również po menopauzie? Ze skandynawskiego badania (25 kobiet z PCOS – kryteria rotterdamskie, grupa kontrolna – 68 kobiet) wynika, że kobiety z PCOS różni od grupy kontrolnej zwiększony FAI ($p = 0,001$), mniejsze stężenia hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone* – FSH) ($p < 0,001$) i białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) ($p < 0,01$). Z kolei premenopauzalny wzrost WHR u kobiet z PCOS zanika po menopauzie, głównie z powodu wzrostu masy ciała w grupie kontrolnej. Hirsutyzm u kobiet z PCOS występuje częściej ($p < 0,001$), kobiety te mają też mniej objawów klimakterycznych ($p < 0,05$) oraz rzadziej występuje u nich niedoczynność tarczycy ($p < 0,05$) [19].
2. Czy niepożądane, metaboliczne i hormonalne zmiany obserwowane u kobiet z PCOS utrzymują się po menopauzie? W badaniu fińskim przeprowadzonym na stosunkowo małej grupie (10 premenopauzalnych i 11 pomenopauzalnych kobiet ze zdiagnozowanym PCOS, grupa kontrolna – 29 zdrowych kobiet, 11 przed menopauzą i 18 po menopauzie) stwierdzono, że upośledzona tolerancja glukozy, zwiększona jajnikowa produkcja androgenów oraz przewlekłe zapalenie obserwowane u premenopauzalnych kobiet z PCOS nie zanikają po menopauzie [20].
3. Czy pomenopauzalne kobiety z PCOS różnią się w zakresie składu ciała, BMD i częstości złamań? Badacze szwedzcy dokonali porównania kobiet z PCOS i z grupy kontrolnej pod względem występowania korelacji: całkowita BMD – hormony płciowe. Było to 21-letnie, prospektywne badanie typu *follow-up* (grupa badana: 25 kobiet z PCOS – kryteria rotterdamskie, w wieku 61–78 lat; grupa kontrolna – 68 kobiet). Wykazano, że pomenopauzalne kobiety z PCOS utrzymały wyższy FAI, ale miały podobny skład ciała (w tym tłuszcz całkowity) oraz BMD. Obwód bioder wzrósł jedynie u kobiet z PCOS ($p < 0,01$). Częstość złamań kostnych była zaś podobna w obu grupach – odpowiednio 56% i 41% ($p > 0,05$) [21].

Zespół policystycznych jajników a ryzyko rozwoju nowotworów narządów płciowych i sutka

W jedynej dostępnej metaanalizie dotyczącej tego problemu, będącej przeglądem baz danych *Medline* i *Embase* z lat 1968–2008, wzięto pod uwagę 19 badań nad związkiem PCOS z rakami narządów płciowych i sutka, z czego do ostatecznej analizy zakwalifikowano 8 badań. Stwierdzono, że u kobiet z PCOS występuje zwiększone ryzyko rozwoju raka endometrium [iloraz szans (*odds ratio* – OR) = 2,70, 95% CI: 1,00–7,29] i raka jajnika (OR = 2,52, 95% CI: 1,08–5,89), lecz nie raka sutka (OR = 0,88, 95% CI: 0,44–1,77). Nie było natomiast wystarczających danych na temat związku PCOS z ryzykiem rozwoju raków pochwy, sromu i szyjki macicy [22].

W tym miejscu należy wspomnieć również o ciekawym badaniu tureckim dotyczącym występowania *Carcinoma endometrii* w polipach kobiet z PCOS: przednowotworowe lub nowotworowe zmiany w polipach diagnozowano u 2,2% kobiet z PCOS. Zespół policystycznych jajników oraz obecność 2 lub więcej polipów endometrialnych były związane ze znacząco częstszym występowaniem zmian przednowotworowych i nowotworowych. Stwierdzono również, że obecność nieregularnych krwawień macicznych nie jest predyktorem zmian złośliwych w polipie. Badacze sugerują, że w tej grupie pacjentek (objawowej lub nie) powinno się wykonywać histeroskopową resekcję polipów endometrialnych [23].

Z przytoczonych danych wynika jasno, że obecność PCOS wikła przebieg okresu menopauzy, negatywnie oddziałując na jakość życia kobiet (*quality of life* – QoL). Potwierdzają to doniesienia wspomnianej już wcześniej grupy roboczej ESHRE/ASRM obradującej w Amsterdamie, gdzie u pacjentek z PCOS stwierdzano m.in. zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń psychicznych (stany lękowe, depresja), zaburzeń jedzenia czy dysfunkcji seksualnych [4].

Podsumowując – kobiety z diagnozą PCOS z okresu rozrodczego winny być w okresie pomenopauzalnym otoczone specjalną opieką lekarską i stanowić grupę zwiększonego nadzoru w kierunku IGT i cukrzycy, zespołu metabolicznego, chorób sercowo-naczyniowych oraz wybranych nowotworów.

Piśmiennictwo

- Cobin RH. Cardiovascular and metabolic risks associated with PCOS. *Intern Emerg Med* 2013; [Epub ahead of print].
- Stachowiak G, Pertyński T. Najnowsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa hormonalnej terapii zastępczej dla układu sercowo-naczyniowego. *Prz Menopauz* 2012; 16: 1-4.
- Stachowiak G, Faflik U, Zajac A i wsp. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w okresie menopauzy. *Prz Menopauz* 2008; 12: 96-101.
- Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2012; 27: 14-24.
- Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G, et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 623-31.
- Markopoulos MC, Valsamakis G, Kouskouni E, et al. Study of carbohydrate metabolism indices and adipocytokine profile and their relationship with androgens in polycystic ovary syndrome after menopause. *Eur J Endocrinol* 2012; 168: 83-90.
- Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981; 68: 1456-67.
- Kos-Kudła B, Staszewicz P. Powikłania metaboliczne zespołu policystycznych jajników w okresie menopauzalnym ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy. *Prz Menopauz* 2002; 6: 38-43.
- Dejager S, Pichard C, Giral P, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 455-62.
- Legro RS. Polycystic ovary syndrome. Long term sequelae and management. *Minerva Ginecol* 2002; 54: 97-114.
- Velling Magnussen L, Mumm H, Andersen M, Glintborg D. Hemoglobin A1c as a tool for the diagnosis of type 2 diabetes in 208 premenopausal women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96: 1275-80.
- Katulski K, Męczekalski B. Historia naturalna zespołu policystycznych jajników. *Pol Merkur Lekarski* 2010; 29: 58-60.
- Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 2009; 12 Suppl 1: 22-5.
- Lambrinoudaki I. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. *Maturitas* 2011; 68: 13-6.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
- Hoeger K. Obesity and weight loss in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 85-97.
- McGowan MP. Polycystic ovary syndrome: a common endocrine disorder and risk factor for vascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011; 13: 289-301.
- Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3794-803.
- Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2178-85.
- Puurunen J, Piltonen T, Morin-Papunen L, et al. Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1827-34.
- Schmidt J, Dahlgren E, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K. Body composition, bone mineral density and fractures in late postmenopausal women with polycystic ovary syndrome – a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 207-14.
- Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 398-405.
- Kilicdag EB, Haydardedeoglu B, Cok T, et al. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112: 200-3.