

Menopauza u kobiet z zespołem policystycznych jajników

Menopause in women with polycystic ovary syndrome

Barbara Grzechocińska

Wiele różnych czynników ma wpływ na przebieg okresu menopauzy, występowanie chorób, w tym nowotworów złośliwych oraz ogólne samopoczucie kobiety. Wydaje się, że jednym z ważniejszych jest stan hormonalny w okresie premenopauzy.

Prace na temat przebiegu menopauzy u kobiet z zespołem policystycznych jajników (Polycystic Ovary Syndrome – PCOS) są bardzo nieliczne, pomimo dość częstego występowania zespołu (5–7% kobiet w wieku rozrodczym). Jedną z przyczyn jest to, że do niedawna brak było dokładnych kryteriów diagnostycznych. Trudno jest również o jednoznaczne wnioski z badań epidemiologicznych, głównie ze względu na zwykle dość małą populację badanych kobiet. Niemniej jednak wyniki badań wskazują, że kobiety z PCOS w okresie menopauzy szczególnie zagrożone są występowaniem otyłości, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, chorób układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzono również nieco podwyższone ryzyko zachorowania na raka endometrium oraz raka sutka, natomiast ryzyko raka jajnika jest mniejsze niż w ogólnej populacji. Wydaje się, że terapia, szczególnie wyrównanie zaburzeń hormonalnych oraz leczenie insulinooporności i otyłości przed menopauzą, może w korzystny sposób wpłynąć na stan zdrowia kobiet w okresie menopauzy. Powyższe poglądy wymagają jeszcze potwierdzenia badaniami klinicznymi i epidemiologicznymi.

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

(Przegląd Menopauzalny 2005; 2: 34–37)

Okres menopauzy nie przebiega jednakowo u wszystkich kobiet. Występowanie i nasilenie objawów naczynioruchowych (wazomotorycznych), psychologicznych, somatycznych, jak również chorób ogólnoustrojowych uzależnione jest od wielu różnych czynników. Ich patogeneza może sięgać okresu rozrodczego. Wydaje się, że znaczący wpływ na okres menopauzy, stan zdrowia kobiet oraz rozwój wielu chorób przewlekłych, w tym nowotworowych, a zwłaszcza łagodnych i złośliwych nowotworów hormonalnie zależnych, mają istniejące wcześniej zaburzenia hormonalne i metaboliczne. Przykładem tego typu zaburzeń jest zespół policystycznych jajników (*Polycystic Ovary Syndrome – PCOS*).

Zespół policystycznych jajników jest dość powszechnie występującym schorzeniem endokrynicznym, ocenia się, że dotyczy 5–7% kobiet w wieku rozrodczym [1, 2], ale w pewnych grupach etnicznych może zdarzać się częściej [3]. Jak dotąd nie zostały dokładne określone kryteria rozpoznania tego zespołu. W 1990 r. Narodowy Instytut Zdrowia USA powołał grupę badającą PCOS, jednak nie osiągnięto konsensusu co do dokładnej definicji tych zaburzeń. Przyjęto następujące kryteria diagnostyczne [4]:

- ▶ hiperandrogenizm z lub bez zmian skórnych,
- ▶ nieregularne cykle miesięczne (brak lub rzadkie występowanie owulacji),

I Katedra i I Klinika Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Warszawie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Leszek Bablok



- ▀ brak innych zaburzeń wydzielania androgenów (hiperplazja kory nadnerczy, guz nadnerczy),
- ▀ obraz policystycznych jajników w badaniu ultrasonograficznym (nie jest wymagany do postawienia rozpoznania).

W 2003 r. w Rotterdamie (*The Rotterdam ESHRE/ASRAM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*) powyższe kryteria diagnostyczne zostały rozszerzone. Stwierdzono, że zespół policystycznych jajników można rozpoznać, jeżeli występują dwa spośród niżej wymienionych trzech kryteriów [5]:

- ▀ brak lub rzadkie występowanie owulacji,
- ▀ kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizacji,
- ▀ obecność policystycznych jajników przy wykluczeniu innej etiologii (wrodzony przerost nadnerczy, guzy wydzielające androgeny, zespół Cushinga).

Definicja zespołu oparta na przyjętych kryteriach diagnostycznych może przyczynić się do lepszego poznania heterogennego charakteru zaburzeń.

W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na znaczenie rozpoznawania zespołu PCO nie tylko w diagnostyce niepłodności (u 21% kobiet stwierdza się cykle bezowulacyjne pomimo występowania regularnych cykli miesięczkowych) [6], podwyższonego stężenia androgenów oraz przyczyn występowania objawów klinicznych hiperandrogenizacji (hirsutyzm, trądzik, łojotok), ale również z punktu widzenia przebiegu menopauzy. Zainteresowanie budzi problem występowania u kobiet z PCOS w okresie menopauzy chorób przewlekłych. Nie całkiem wiadomo, czy ryzyko rozwoju tych chorób jest takie samo u kobiet, które nie były leczone, jak u kobiet, u których prowadzona była terapia zaburzeń hormonalnych i metabolicznych jeszcze przed menopauzą. Nie bardzo również wiadomo, jak leczyć objawy androgenizacji u kobiet w okresie menopauzy. Nie istnieją żadne standardy terapeutyczne. Dość nietypowy sposób postępowania podali w swojej pracy Pauli i Lobo. Opisali oni przypadek 65-letniej kobiety z podwyższonym stężeniem testosteronu, hirsutyzmem i insulinopornością, u której wykonano laparoskopowo obustronne wycięcie przydatków, po zabiegu stężenie testosteronu uległo normalizacji. Autorzy uważają, że laparoskopowe wycięcie przydatków jest względnie bezpiecznym sposobem leczenia kobiet po menopauzie z zespołem PCO [7].

Ocena ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe kobiet z zespołem PCO jest trudna. Wynika to przede wszystkim z braku do niedawna jednakowych kryteriów diagnostycznych zespołu, co uniemożliwia dokonywanie porównań wyników badań, często zbyt małej liczby badanych kobiet i niewyróżniania grupy kobiet z tym schorzeniem w opracowaniach badań epidemiologicznych. Jednak uważa się, że u kobiet tych może istnieć zwiększone ryzyko występowania raka endometrium.

Poparcie dla tych poglądów stanowi to, że czynniki ryzyka raka endometrium, takie jak otyłość, nadciśnienie, cukrzyca typu 2, niepłodność występują również w zespole PCOS. Trudno jest jednak ocenić, jakie jest rzeczywiste ryzyko raka endometrium u kobiet z PCOS. Jako przyczynę wskazuje się zbyt małą liczbę danych dotyczących występowania raka endometrium u kobiet ze zdiagnozowanym zespołem PCO. Czynniki mogące wywołać zmiany neoplastyczne endometrium są hiperandrogenizm i hiperinsulinemia, które w niekorzystny sposób wpływają na stężenie białka wiążącego steroidy płciowe (SHBG), stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) oraz pośrednio są przyczyną nie zrównoważonego stężenia estrogenów [4, 8]. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na znaczenie odpowiedniej terapii kobiet z PCOS w okresie rozrodczym dla uniknięcia problemów w okresie pomenopauzalnym [9, 10]. Dlatego powszechnie zaleca się i stosuje substytucje II fazy cyklu miesięczkowego, w celu wywołania krwawienia u kobiet z wtórnym brakiem miesiączki i bardzo długimi, nieregularnymi cyklami miesięczkowymi. U kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym zaleca się systematyczne wykonywanie badań ultrasonograficznych, oceniających błonę śluzową macicy, ewentualne wykonanie biopsji endometrium i badania histopatologicznego w celu wczesnego wykrycia patologicznych rozrostów i zmian nowotworowych endometrium [11].

Podobnie brak jest jednoznacznych wyników badań dotyczących ryzyka raka sutka. W jednym z badań epidemiologicznych przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano, że standaryzowany wskaźnik zgonów kobiet z PCOS z powodu wszystkich nowotworów złośliwych wynosi 0,91, a dla raka sutka 1,48 [12].

W kilku badaniach wskazano na możliwość związku pomiędzy policystycznymi jajnikami a występowaniem raka jajnika, wyniki nie są jednoznaczne [13]. W cytowanym powyżej badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii standaryzowany wskaźnik zgonów z powodu raka jajnika wynosił 0,39 [12].

Z punktu widzenia epidemiologii warto zastanowić się nad występowaniem u kobiet z PCO choroby niedokrwiennej serca, która jest najczęstszą przyczyną zgonów kobiet. Z teoretycznego punktu widzenia wydaje się, że kobiety z tym schorzeniem ze względu na obecność czynników ryzyka są szczególnie narażone na występowanie choroby niedokrwiennej (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, zaburzenia metabolizmu lipidów, stężenie homocysteiny, białka C-reaktywnego).

Istotnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest insulinoporność i związana z nią hiperinsulinemia. Wykazano, że hiperinsulinemia u kobiet z PCOS niesie ze sobą większe ryzyko choroby niedokrwiennej niż w przypadku prawidłowych stężeń tego hormonu w surowicy. Ryzyko jest również wyższe u kobiet



z PCOS i prawidłowymi stężeniami insuliny, w porównaniu do kobiet zdrowych o podobnej masie ciała [14].

Knopp podaje, że u kobiet w średnim wieku niezależnymi czynnikami ryzyka jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, podwyższenie stężenia trójglicerydów, nieco mniejsze znaczenia ma podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL [15]. Niekorzystne zmiany w metabolizmie lipidów u kobiet z PCO potwierdzają inni autorzy [16]. Badania kliniczne prowadzone w ostatnich latach wykazały, że leczenie nadciśnienia i zaburzeń przemian lipidowych zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej [17].

Kolejnym, istotnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest otyłość. U wielu kobiet z zespołem policystycznych jajników stwierdza się niekorzystny typ otyłości – otyłość typu trzewnego. Z ilością tkanki tłuszczowej znamienne koreluje stężenie leptyny w surowicy krwi. Badania Vicennati i wsp. wykazały, że u kobiet z PCOS zarówno otyłych, jak i z prawidłową masą ciała stężenie leptyny było znamienne podwyższone, w porównaniu do stężenia stwierdzanego u kobiet bez PCOS, z analogiczną masą ciała i nie było zależne ani od stężenia androgenów, ani insuliny w surowicy krwi [18]. Udział czynnika genetycznego, jeśli chodzi o ogólną ilość tkanki tłuszczowej, wynosi 25%, podczas gdy czynniki wrodzone odpowiedzialne są za ok. 30–35% otyłości trzewnej [19]. U kobiet z PCOS otyłość nasila insulinooporność. Wykazano większą insulinooporność u kobiet z zespołem PCOS niż w grupie kontrolnej kobiet o podobnym wskaźniku BMI [14]. Problem jest niezwykle istotny również dlatego, ponieważ insulinooporność stanowi czynnik ryzyka cukrzycy typu 2. Przy czym sugeruje się, że leczenie metforminą może zmniejszyć ryzyko rozwoju choroby w późniejszym wieku [20].

Nietolerancję glukozy po doustnym obciążeniu glukozą (zaburzenia tolerancji glukozy lub cukrzycę typu 2) wykazano u 40% kobiet z PCOS [2].

Na podwyższone ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego w okresie okołomenopauzalnym mogą wskazywać wyniki pracy Orbetzova i wsp., którzy stwierdzili częstsze występowanie niestabilnego ciśnienia tętniczego krwi u młodych kobiet z zespołem PCO, predysponującego do rozwoju nadciśnienia w późniejszym wieku [21]. Wystąpieniu nadciśnienia tętniczego sprzyjają: insulinooporność, hiperinsulinemia oraz podwyższone stężenie testosteronu w surowicy krwi [22].

Na częstsze występowanie chorób naczyń w okresie menopauzalnym wskazują wyniki pracy Dahlgren i wsp. [23], którzy ocenili stan zdrowia 33 kobiet w wieku

40–59 lat, które w wieku 22–31 lat miały wykonaną klinową resekcję jajników i typowy dla PCOS obraz histopatologiczny. Natomiast inni autorzy uważają, że pomimo obecności czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego ryzyko rozwoju tych chorób nie zostało w sposób jednoznaczny potwierdzone [24].

Podczas spotkania w Rotterdamie, w oparciu o analizę dotychczas przeprowadzonych badań, uzgodniono następujące poglądy, dotyczące odległych skutków dla zdrowia zespołu policystycznych jajników [5]:

- ▶ Zespołowi PCO towarzyszy podwyższone ryzyko cukrzycy typu 2. Ryzyko jest większe u kobiet, u których nie występują cykle owulacyjne, u kobiet otyłych i obciążonych występowaniem rodzinnym cukrzycy typu 2.
- ▶ Jak dotąd nie można dokładnie określić, jakie jest ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Przeprowadzone badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko powyższych chorób nie wzrasta. Należy jednak zastanowić się i wziąć pod uwagę 2 elementy: pierwszy, to względnie młody wiek badanych kobiet (ok. 55. roku życia) i drugi – możliwość istnienia u kobiet z PCOS nieznanych dotąd czynników protekcyjnych.

Brak wiedzy na temat etiologii zespołu był przyczyną tego, że do niedawna leczenie zespołu PCOS było leczeniem objawowym. Jak wykazano ostatnio, terapia, której celem jest poprawa wrażliwości na insulinę poprzez redukcję masy ciała, w korzystny sposób wpływa zarówno na hormonalne, jak i metaboliczne zaburzenia, występujące w tym zespole. Badania wykazały również korzystny efekt terapeutyczny stosowania leków przeciwcukrzycowych. Dalszych badań wymaga wpływ powyższego leczenia na występowanie poronień oraz cukrzycy typu 2 [2].

Obecnie wydaje się, że kobiety w wieku rozrodczym z zespołem PCO powinny być leczone w celu zapewnienia regularności miesiączkowania, obniżenia stężenia androgenów oraz obniżenia insulinooporności [25]. Standardem powinny być działania zmierzające do redukcji masy ciała (dieta, ćwiczenia gimnastyczne). Postępowanie takie może przyczynić się do zmniejszenia zaburzeń metabolicznych i mieć korzystny wpływ na występowanie zaburzeń metabolizmu glukozy, dyslipoproteinemii, chorób serca oraz chorób nowotworowych w wieku późniejszym [10], chociaż wiele problemów oraz rzeczywista ocena ryzyka u kobiet leczonych i nieleczonych wymaga dalszych badań.

Summary

There are many factors influencing health condition in menopausal women. It seems that one of those factors is hormonal status in premenopausal period. There are not many studies considering menopause in polycystic ovary syndrome women although relatively high



prevalence of PCOS in women of reproductive age (5-7%). The reasons are disagreements in diagnostic criteria and too small study population in epidemiological studies making unable to compare the outcomes. A number of studies have shown the risk of developing diabetes, cardiovascular disease, hypertension and obesity during menopause in PCOS women. There is an association between PCOS and endometrial cancer and may be an increased risk of breast carcinoma. An association between PCOS and ovarian cancer is unlikely. Many authors suggest that hormonal therapy, treating insuline resistance, hyperandrogenism and obesity might have long term beneficial sequelae. Although the degree of risk in treated and untreated women has not been yet clearly defined. Further clinical and epidemiological studies of this problem are required.

Key words: polycystic ovary syndrome, menopause, insuline resistance, hyperandrogenism

Piśmiennictwo

1. Goodarzi MO, Erickson S, Port SC, et al. *Relative impact of insulin resistance and obesity on cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome.* Metabolism 2003; 52: 713-9.
2. Legro RS. *Polycystic ovary syndrome. Long term sequelae and management.* Minerva Ginecol 2002; 54: 97-114.
3. Balen A. *Polycystic ovary syndrome and cancer.* Hum Reprod Update 2001; 6: 522-5.
4. Lobo RA, Carmina E. *The importance of diagnosing the Polycystic Ovary Syndrome.* Ann Intern Med 2000; 132: 989-93.
5. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril 2004; 81: 19-25.
6. Carmina E, Lobo RA. *Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome?* Fertil Steril 1999; 71: 319-22.
7. Pauli S, Lobo RA. *Polycystic ovary syndrome after menopause: a case report.* J Reprod Med 2004; 49: 491-492.
8. Meirou D, Schenker JG. *The link between female infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies.* Hum Reprod Update 1996; 2: 63-75.
9. Kos-Kudła B, Staszewicz P. *Powikłania metaboliczne zespołu polycystycznych jajników w okresie menopauzalnym ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy.* Prz Menopauz 2002; 3: 38-43.
10. Norman RJ, McVeigh E. *Polycystic ovary syndrome and implications for the menopause.* Climacteric 1999; 2: 141-3.
11. Balen A, Michelmore K. *What's polycystic ovary syndrome? Are national views important?* Hum Reprod 2002; 17: 2219-2227.
12. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. *Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow up.* J Clin Epidemiol 1998; 51: 581-586.
13. Riman T, Nilsson S, Persson IR. *Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies.* Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 783-95.
14. 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.
15. Knopp RH. *Risk factors for coronary artery disease in women.* Am J Cardiol 2002; 89 (12A): 28E-34E.
16. Orbetzova MM, Kamenov ZA, Kolarov GB, et al. *Metabolic disturbances in women with polycystic ovary syndrome.* Folia Med (Plovdiv) 2003; 45: 12-20.
17. Bittner V. *Women and coronary heart disease risk factors.* J Cardiovasc Risk 2002; 9: 315-322.
18. Vicennati V, Gambineri A, Calzoni F, et al. *Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels.* Metabolism 1998; 47: 988-92.
19. Kopelman PG. *Hormones and obesity.* Baillieres Clin Endocrinol Metab 1994; 8: 549-75.
20. Pugeat M, Ducloux PH. *Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin.* Drugs 1999; 58 Suppl 1: 41-6.
21. Orbetzova MM, Shigarminova RG, Genchev GG, et al. *Role of 24-hour monitoring in assessing blood pressure changes in polycystic ovary syndrome.* Folia Med (Plovdiv) 2003; 45: 21-5.
22. Godziejewska-Zawada M, Zgliczyński S, Słowińska-Szrednicka J, et al. *Zwiększone stężenia testosteronu i insuliny wiążą się z nadciśnieniem tętniczym w zespole polycystycznych jajników (PCO).* Endokryn Pol 2003; 54: 301-7.
23. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. *Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956-1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones.* Fertil Steril 1992; 57: 505-13.
24. Solomon CG. *The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence: associated disease risk.* Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 247-63.
25. Hoyt KL, Schmidt MC. *Polycystic ovary (Stein-Leventhal) syndrome: etiology, complications and treatment.* Clin Lab Sci 2004; 17: 155-63.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Barbara Grzechocińska**
I Klinika Położnictwa i Ginekologii
Akademii Medycznej w Warszawie
pl. Starynkiewicza 1/3
02-015 Warszawa

