

## Παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

**Ε. Κούστα**

### Περίληψη

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (σ. ΠΚΩ) είναι η πιο συχνή ορμονική διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα κύρια συμπτώματα του συνδρόμου είναι η ανωθυλακιορρηξία και η υπερανδρογοναιμία, όμως το σ. ΠΚΩ χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια και ποικιλομορφία στην κλινική του έκφραση. Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στις μεταβολικές και μακροπρόθεσμες διαταραχές του συνδρόμου. Οι γυναίκες με σ. ΠΚΩ εμφανίζουν συχνά παχυσαρκία (κυρίως κεντρική), αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμία, διαβήτη τύπου II και διαβήτη κύησης. Η παχυσαρκία επιδεινώνει τα συμπτώματα του συνδρόμου και τη γονιμότητα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται κυρίως σε εκείνες τις γυναίκες που έχουν ανωθυλακιορρηξία. Περίπου 10-45% των γυναικών με σ. ΠΚΩ έχει παθολογική καμπύλη γλυκόζης και διαβήτη τύπου II. Μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών στον μεταβολισμό της γλυκόζης έχουν εκείνες οι γυναίκες με σ. ΠΚΩ που είναι παχύσαρκες, που έχουν συγγενείς 1ου βαθμού με διαβήτη τύπου II και εκείνες που έχουν τη βαρύτερη μορφή του συνδρόμου.

### Ορισμός, συχνότητα και χαρακτηριστικά του σ. ΠΚΩ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (σ. ΠΚΩ) είναι η πιο συχνή ορμονική διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας<sup>1</sup>. Η 1<sup>η</sup> περιγραφή του συνδρόμου έγινε το 1935 από τους Stein και Leventhal, οι οποίοι παρατήρησαν διογκωμένες ωοθήκες σε 7 γυναίκες με διαταραχές εμμήνου ρύσεως, υπογονιμότητα και δακτυλιτισμό<sup>2</sup>. Για πολλά χρόνια δεν υπήρξε συμφωνία ως προς τον ορισμό του σ. ΠΚΩ, έως ότου το 1990 σε μια διεθνή συνάντηση θεσπίζονται τα κριτήρια του NIH (National Institutes of Health-Bethesda), σύμφωνα με τα οποία το σ. ΠΚΩ ορίζεται όταν συνυπάρχει χρόνια ανωθυλακιορρηξία σε συνδυασμό με κλινική ή/και εργαστηριακή υπερανδρογοναιμία, αφού γίνει αποκλεισμός άλλων νοσημάτων των επινεφριδίων ή της υπόφυσης<sup>3</sup>. Ο ορισμός αυτός δεν περιελάμβανε τη μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών, παρότι η αρχική περιγραφή του συνδρόμου βασίστηκε στη μορφολογία. Με την ευρεία χρήση του υπερηχογραφήματος θεσπίζονται υπερηχογραφικά κριτήρια για την πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών<sup>4</sup>, για αρκετά χρόνια όμως η παρουσία πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών δεν θεωρήθηκε απαραίτητο κριτήριο

για τη διάγνωση του συνδρόμου<sup>1</sup>. Το 2003 στο Ρότερνταμ προτείνεται η αναθεώρηση των διαγνωστικών κριτηρίων για τον ορισμό του σ. ΠΚΩ και η Ευρωπαϊκή μαζί με την Αμερικανική Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής (European Society for Human Reproduction and Embryology and American Society for Reproductive Medicine – ESHRE/ASRM) συμφωνούν στο να ορίζεται το σύνδρομο εφόσον ισχύουν δύο από τα τρία παρακάτω κριτήρια: α. μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών στο υπερηχογράφημα, β. ανωοθυλακιορρηξία και γ. κλινική ή/και εργαστηριακή υπερανδρογοναιμία, αφού αποκλειστούν άλλα νοσήματα (όπως συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, όγκοι επινεφριδίων, σ. Cushing)<sup>5</sup>. Τα υπερηχογραφικά κριτήρια για τον ορισμό της μορφολογίας των πολυκυστικών ωοθηκών θεσπίζονται ως η παρουσία 12 ή περισσότερων ωοθυλακίων διαμέτρου 2-9 χιλ σε κάθε ωοθήκη ή/και αυξημένος όγκος ωοθηκών (>10 ml)<sup>5</sup>. Ο όγκος των ωοθηκών υπολογίζεται από τον τύπο:  $0.5 \times \text{μήκος} \times \text{πλάτος} \times \text{πάχος}$  της ωοθήκης. Τα διαγνωστικά αυτά κριτήρια δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε γυναίκες που παίρνουν αγωγή με αντιουλληπτικά. Η περιφερική κατανομή των ωοθυλακίων και το αυξημένο στρώμα αποτελούν υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά δεν περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια. Αξίζει να τονιστεί ότι το υπερηχογράφημα πρέπει να γίνεται στην αρχή του κύκλου (3<sup>η</sup>-5<sup>η</sup> μέρα). Σε γυναίκες που δεν έχουν κύκλο, το υπερηχογράφημα μπορεί να γίνει οποιαδήποτε μέρα ή στην αρχή του προκαλουμένου κύκλου μετά από τη χορήγηση προγεστερόνης<sup>5</sup>. Τα κριτήρια για τη διάγνωση του σ. ΠΚΩ δεν ισχύουν για τα κορίτσια στην εφηβεία<sup>6</sup>. Λόγω του ότι ορισμένα χαρακτηριστικά της εφηβείας, όπως οι διαταραχές στην έμμηνου ρύση και η ακμή, μπορεί να αποτελούν και συμπτώματα του σ. ΠΚΩ, συστήνεται να τίθεται μεν η κλινική υποψία, αλλά να αποφεύγεται η διάγνωση του συνδρόμου κατά τη διάρκεια της εφηβείας<sup>6</sup>.

Περίπου 20% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας έχει μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών στο υπερηχογράφημα<sup>1</sup>, 6-10% των γυναικών έχει σ. ΠΚΩ σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH και 15% έχει σ. ΠΚΩ σύμφωνα με τα κριτήρια του Ρότερνταμ<sup>6,7</sup>. Το σ. ΠΚΩ χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια και ποικιλομορφία στην κλινική του έκφραση. Η βαρύτητα και ο συνδυασμός των συμπτω-

μάτων ποικίλλουν από άτομο σε άτομο, αλλά μπορεί να μεταβάλλονται στο ίδιο άτομο με την ηλικία ή/και λόγω διακυμάνσεων του σωματικού βάρους. Επιπλέον, υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις διαφορετικές φυλές τόσο στη συχνότητα όσο και στην κλινική έκφραση του συνδρόμου<sup>6,7,8</sup>. Η αιτιολογία του σ. ΠΚΩ παραμένει άγνωστη, όμως έχει παρατηρηθεί οικογενής κατανομή του συνδρόμου.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν διαταραχές στην έμμηνου ρύση ή αμηνόρροια λόγω ανωοθυλακιορρηξίας, κλινική υπερανδρογοναιμία (δασυτριχισμός, ακμή, αλωπεκία), παχυσαρκία, υπογονιμότητα και σπάνια μελανίζουσα ακάνθωση, λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη<sup>1</sup>. Τα εργαστηριακά ευρήματα ποικίλλουν, η LH μπορεί να είναι αυξημένη, τα ανδρογόνα μπορεί να είναι αυξημένα (κυρίως η τεστοστερόνη και η Δ4 ανδροστενδιόνη), η φυλοδεσμευτική σφαιρίνη (SHBG) μπορεί να είναι ελαττωμένη και η προλακτίνη μέτρια αυξημένη<sup>1</sup>. Πρέπει να τονιστεί ότι οι γυναίκες που έχουν μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών στο υπερηχογράφημα δεν έχουν οπωσδήποτε σ. ΠΚΩ. Επίσης, σύμφωνα με τα κριτήρια του Ρότερνταμ υπάρχουν διαφορετικοί φαινότυποι του συνδρόμου, με μεγάλο κλινικό εύρος, που περιλαμβάνει γυναίκες που έχουν όλα τα συμπτώματα του συνδρόμου, έως και γυναίκες που έχουν μόνον ήπια συμπτώματα<sup>5</sup>. Ορισμένες γυναίκες με σ. ΠΚΩ μπορεί να έχουν διαταραχές έμμηνου ρύσεως χωρίς κλινική ή εργαστηριακή υπερανδρογοναιμία και ορισμένες γυναίκες με σ. ΠΚΩ μπορεί να έχουν υπερανδρογοναιμία με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία και έμμηνου ρύση.

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του σ. ΠΚΩ καθώς και στις μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν το σύνδρομο, όπως ο διαβήτης τύπου II και η παχυσαρκία<sup>6,9</sup>. Έχει διαπιστωθεί ότι οι γυναίκες με σ. ΠΚΩ εμφανίζουν συχνότερα από τον γενικό πληθυσμό υπερινσουλιναίμια, αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία, διαβήτη τύπου II, υπερχοληστελαιμία και αυξημένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως δείκτες φλεγμονής, διαταραχές στη λειτουργία του ενδοθηλίου, ασβεστώσεις στα στεφανιαία αγγεία και άλλους<sup>6</sup>. Οι μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν το σύνδρομο κατά την αναπαραγωγική ηλικία είναι πιθανόν να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, ιδίως μετά την εμμηνόπαυση<sup>6</sup>.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναλυθεί η σχέση του σ. ΠΚΩ με την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναίμια, τον διαβήτη τύπου II και τον διαβήτη κύησης.

### Παχυσαρκία στο σ. ΠΚΩ

Η παχυσαρκία αποτελεί σήμερα ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας. Ο επιπολασμός και η επίπτωση της παχυσαρκίας αυξάνεται σε κοινωνίες που έχουν υιοθετήσει δυτικό τρόπο ζωής. Η παχυσαρκία είναι ένας γνωστός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη τύπου II και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Φαίνεται ότι τα παχύσαρκα άτομα με φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης και φυσιολογική αρτηριακή πίεση εμφανίζουν κυρίως υπερινσουλιναίμια και λιγότερο αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>10</sup>. Η καρδιαγγειακή νοσηρότης και θνησιμότητα είναι αυξημένες σε παχύσαρκες γυναίκες, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>11</sup>.

Το σ. ΠΚΩ συσχετίζεται με την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία αναφέρεται ως χαρακτηριστικό του σ. ΠΚΩ ακόμη και στις αρχικές μελέτες: 41% των γυναικών ήταν παχύσαρκες όταν η διάγνωση βασίστηκε σε ιστολογικά χαρακτηριστικά μετά από σφηνοειδή εκτομή των ωθηκών<sup>12</sup>. Το ποσοστό παχυσαρκίας σε γυναίκες με σ. ΠΚΩ ποικίλλει από χώρα σε χώρα και εξαρτάται και από τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό του συνδρόμου. Περίπου 10-37% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών είναι υπέρβαρες (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>) ή παχύσαρκες (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>)<sup>6</sup>. Σε ορισμένες χώρες, όπως στις ΗΠΑ και στην Αυστραλία, το ποσοστό των γυναικών με σ. ΠΚΩ και παχυσαρκία αναφέρεται ακόμα ψηλότερο: 64% των γυναικών με σ. ΠΚΩ στην Αυστραλία που πληρούσαν τα κριτήρια του NIH ήταν παχύσαρκες<sup>13</sup>, ενώ 73-78% των γυναικών με σ. ΠΚΩ που πληρούσαν τα κριτήρια του Ρότερνταμ στις ΗΠΑ ήταν παχύσαρκες και συνολικά περίπου 90% ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>)<sup>14</sup>. Η παχυσαρκία στις γυναίκες με σ. ΠΚΩ είναι κυρίως κεντρική, δηλαδή παρατηρείται εναπόθεση του λιπώδους ιστού στην κοιλιά και στον κορμό<sup>6</sup>. Η κεντρική παχυσαρκία συσχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια, που επιδεινώνουν τις ορμονικές διαταραχές και τα συμπτώματα του συνδρόμου.

Η παχυσαρκία στις γυναίκες με το σ. ΠΚΩ

επιδεινώνει τα συμπτώματα του συνδρόμου (τις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και την υπερανδρογοναιμία) καθώς και την υπογονιμότητα και έχει δυσμενείς μακροπρόθεσμες συνέπειες. Οι παχύσαρκες γυναίκες με σ. ΠΚΩ ανταποκρίνονται λιγότερο ικανοποιητικά στην πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας και χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις γοναδοτροφινών για να επιτευχθεί ωοθυλακιορρηξία<sup>9,15,16</sup>. Η παχυσαρκία συσχετίζεται με αποβολές και με επιπλοκές της κύησης, όπως ο διαβήτης κύησης. Η απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα του συνδρόμου (τον δαυτριχισμό και τις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως), τη γονιμότητα και τις μεταβολικές διαταραχές, όπως την υπερινσουλιναίμια, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερχοληστερόλαια<sup>6,9</sup>. Στις παχύσαρκες γυναίκες με σ. ΠΚΩ και ανωθυλακιορρηξία, η απώλεια βάρους συστήνεται ως το απαραίτητο πρώτο βήμα πριν τη φαρμακευτική θεραπεία<sup>16</sup>.

Τα αίτια που οδηγούν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών δεν είναι γνωστά. Η μεταγευματική θερμογένεση (η επιπλέον παραγωγή ενέργειας πέτρα από τον βασικό μεταβολισμό) παρατηρήθηκε ελαττωμένη σε γυναίκες με σ. ΠΚΩ και αυτός ίσως είναι ένας πιθανός μηχανισμός που συμβάλλει στην εμφάνιση της παχυσαρκίας στο σ. ΠΚΩ<sup>17</sup>.

Συνεπώς, ένα σημαντικό ποσοστό των γυναικών με σ. ΠΚΩ είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες. Τα αίτια που οδηγούν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας μεταξύ των γυναικών σ. ΠΚΩ παραμένουν άγνωστα, αλλά η παρουσία της παχυσαρκίας στις γυναίκες με σ. ΠΚΩ έχει σημαντικές μεταβολικές και αναπαραγωγικές επιπτώσεις. Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μπορεί να βελτιώσει τη γονιμότητα και τα συμπτώματα του συνδρόμου.

### Υπερινσουλιναίμια και αντίσταση στην ινσουλίνη στο σ. ΠΚΩ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται συχνά στον γενικό πληθυσμό μεταξύ ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης, ενώ η συχνότης ποικίλλει ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος από 10% μεταξύ λεπτόσωμων ατόμων έως 26% μεταξύ παχύσαρκων ατόμων<sup>10</sup>. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, παρότι δεν αποτελεί νόσημα, συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαβήτη τύπου II<sup>18</sup>.

Οι γυναίκες με σ. ΠΚΩ εμφανίζουν συχνότε-

ρα αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>6,19</sup>. Η αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται όχι μόνον στις παχύσαρκες γυναίκες με σ. ΠΚΩ, αλλά ακόμη σε εκείνες που έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος, είναι όμως πιο σοβαρή στις παχύσαρκες γυναίκες με σ. ΠΚΩ, ιδιαίτερα σε εκείνες με κεντρική παχυσαρκία<sup>6,9,19</sup>. Αντίσταση στην ινσουλίνη δεν εμφανίζουν όλες οι γυναίκες με σ. ΠΚΩ, αλλά κυρίως εκείνες που έχουν ανωθυλακιορρηξία σε συνδυασμό με υπερανδρογοναιμία, ενώ οι γυναίκες με τακτική έμμηνου ρύση και σ. ΠΚΩ δεν εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>6,9</sup>. Είναι πιθανόν η ίδια η υπερινσουλιναιμία να συμβάλλει στην ανωθυλακιορρηξία και στην έκφραση του σ. ΠΚΩ<sup>20</sup>.

Οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί της αντίστασης στην ινσουλίνη στο σ. ΠΚΩ διαφέρουν από τους μηχανισμούς που προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη σε άλλα νοσήματα, όπως στην παχυσαρκία και στον διαβήτη τύπου II. Στις γυναίκες με σ. ΠΚΩ παρατηρήθηκε διαταραχή μετά την πρόσδεση του υποδοχέα της ινσουλίνης, που σχετίζεται με την αυξημένη φωσφορυλίωση της σερίνης του υποδοχέα και άλλων ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μοριών<sup>19</sup>. Η *in vivo* δράση της ινσουλίνης στους σκελετικούς μυς είναι ελαττωμένη, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ παρατηρείται μόνο στις παχύσαρκες γυναίκες με σ. ΠΚΩ, είναι λοιπόν πιθανόν ο συνδυασμός του σ. ΠΚΩ με την παχυσαρκία να αλληλεπιδρούν δυσμενώς επιδεινώνοντας τη δράση της ινσουλίνης<sup>6,19</sup>.

Συνεπώς, οι γυναίκες με σ. ΠΚΩ είναι πιθανόν να έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη ή/και υπερινσουλιναιμία, ιδίως όσες έχουν κεντρική παχυσαρκία και ανωθυλακιορρηξία. Η παρουσία της αντίστασης στην ινσουλίνη μεταξύ των γυναικών με σ. ΠΚΩ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη και μεταβολικού συνδρόμου σε αυτές τις γυναίκες<sup>6,21</sup>.

### Διαβήτης τύπου II και διαβήτης κήσης στο σ. ΠΚΩ

Οι περισσότερες γυναίκες με σ. ΠΚΩ εμφανίζουν υπερινσουλιναιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης μετά από τη φόρτιση με γλυκόζη, όμως η έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι αναλογικά ελαττωμένη<sup>22,23,24</sup>. Όταν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνεται αντισταθμιστικά η έκ-

κριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, είναι σημαντικό λοιπόν όταν αξιολογείται η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος να λαμβάνεται υπόψη ο βαθμός της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Η ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (intravenous glucose tolerance test – IVGTT) είναι μια λεπτομερής δοκιμασία, που μετράει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά και την λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Έχει το πλεονέκτημα της μέτρησης του δείκτη μετάθεσης (disposition index – ευαισθησία στην ινσουλίνη × άμεση έκκριση ινσουλίνης μετά τη χορήγηση γλυκόζης), ο οποίος επιτρέπει την αξιολόγηση της λειτουργίας β-κυττάρων, λαμβάνοντας υπόψη την αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>25</sup>. Κατά την ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, τόσο οι γυναίκες με φυσιολογικό σωματικό βάρος όσο και οι παχύσαρκες γυναίκες με σ. ΠΚΩ εμφάνισαν αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά και διαταραχή στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος<sup>24</sup>. Επιπλέον, κατά την ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, οι διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος εμφανίζονται σε εντονότερο βαθμό στις γυναίκες με σ. ΠΚΩ που έχουν συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού του διαβήτη τύπου II<sup>23</sup>. Ακόμη, σε γυναίκες με σ. ΠΚΩ που έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη, η μεταγευματική έκκριση της ινσουλίνης είναι ελαττωμένη (σε σχέση με τη βασική έκκριση ινσουλίνης) και αυτή η διαταραχή εμφανίζεται χαρακτηριστικά σε άτομα με διαβήτη τύπου II<sup>22</sup>. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι οι γυναίκες με σ. ΠΚΩ, ακόμη και όταν έχουν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης, μπορεί να έχουν ήπιες διαταραχές στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Οι ήπιες αυτές διαταραχές στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος μπορεί να αποτελούν μια πρόωμη μεταβολική δυσλειτουργία που να συμβάλλει στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου II στη μετέπειτα ζωή. Παρόμοιες πρόωμες μεταβολικές διαταραχές έχουν αναφερθεί και σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου για διαβήτη τύπου II, όπως οι γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κήσης και οι συγγενείς των ασθενών με διαβήτη τύπου II<sup>26,27</sup>.

Οι γυναίκες με σ. ΠΚΩ εμφανίζουν συχνότερα από τον γενικό πληθυσμό παθολογική καμπύλη γλυκόζης και διαβήτη τύπου II, ιδιαίτερα οι υπέρβαρες και οι παχύσαρκες γυναίκες<sup>6</sup>. Τα ποσοστά των γυναικών με σ. ΠΚΩ και παθολογική καμπύλη γλυκόζης και διαβήτη τύπου II ποικίλλουν πολύ

από μελέτη σε μελέτη, ανάλογα με τον πληθυσμό αναφοράς, αλλά και με τον φαινότυπο του συνδρόμου. Περίπου 10-45% των γυναικών με σ. ΠΚΩ έχει παθολογική καμπύλη γλυκόζης και διαβήτη τύπου II, ενώ η πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου II είναι περίπου διπλάσια σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (odds ratio 2.0) αφού γίνεται στατιστική προσαρμογή για τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), ενώ είναι ακόμη περισσότερο αυξημένη χωρίς τη στατιστική προσαρμογή (odds ratio 2.8-3.8)<sup>6</sup>. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση η πιθανότητα εμφάνισης παθολογικής καμπύλης γλυκόζης και διαβήτη τύπου II σε γυναίκες με σ. ΠΚΩ αναφέρεται ακόμη μεγαλύτερη (odds ratio 2.5 και 4.0, αντιστοίχως<sup>28</sup>).

Μεταξύ των γυναικών με σ. ΠΚΩ, μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παθολογικής καμπύλης γλυκόζης και διαβήτη τύπου II έχουν εκείνες οι γυναίκες που είναι παχύσαρκες (ιδίως εκείνες που έχουν κεντρική παχυσαρκία), οι γυναίκες που έχουν συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με διαβήτη τύπου II και εκείνες που πληρούν τα κριτήρια του NIH, δηλαδή έχουν τη βαρύτερη μορφή του συνδρόμου, σε αντιδιαστολή με γυναίκες που έχουν ηπιότερες μορφές του συνδρόμου<sup>6,9</sup>.

Επιπλέον, η έναρξη των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης σε γυναίκες με σ. ΠΚΩ φαίνεται ότι συμβαίνει νωρίτερα από τον γενικό πληθυσμό, ειδικότερα στην 3<sup>η</sup>-4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής<sup>29-32</sup>. Διαταραχές στη δράση και στην έκκριση της ινσουλίνης έχουν παρατηρηθεί ακόμα και σε έφηβες με σ. ΠΚΩ αλλά και σε νεαρά κορίτσια με πρόωμη αδρεναρχή (που μπορεί να προηγείται του σ. ΠΚΩ)<sup>33-35</sup>. Ο επιπολασμός των διαταραχών στον μεταβολισμό της γλυκόζης έχει αναφερθεί ότι είναι υψηλός και φθάνει το 30%-40% τόσο μεταξύ των παχύσαρκων εφήβων με σ. ΠΚΩ αλλά και μεταξύ εφήβων με σ. ΠΚΩ και φυσιολογικό σωματικό βάρος<sup>36</sup>.

Με την πάροδο της ηλικίας τα ποσοστά εμφάνισης παθολογικής καμπύλης γλυκόζης και διαβήτη τύπου II αυξάνονται σε γυναίκες με σ. ΠΚΩ και σε ορισμένες περιπτώσεις η παθολογική καμπύλη γλυκόζης εξελίσσεται σε διαβήτη τύπου II. Σε μια μελέτη γυναικών με σ. ΠΚΩ αναφέρεται ότι για μια περίοδο παρακολούθησης 2-3 ετών το ποσοστό των γυναικών με παθολογική καμπύλη γλυκόζης αυξήθηκε από 37% στο 45%, ενώ το ποσοστό των γυναικών με διαβήτη τύπου II από 10% στο 15%<sup>37</sup>. Σε μια άλλη μελέτη μετά από 6.2 χρόνια παρακολούθησης, 54% των γυναικών με παθολογική καμπύλη γλυκόζης και σ. ΠΚΩ, ανέπτυξαν διαβήτη τύπου II<sup>38</sup>.

Ένα σημαντικό ποσοστό των γυναικών με σ. ΠΚΩ έχει συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με διαταραχές στη δράση ή την έκκριση της ινσουλίνης ή με διαβήτη τύπου II. Σε μια μελέτη του οικογενειακού ιστορικού των γυναικών με σ. ΠΚΩ παρατηρήθηκε ότι 46% των μητέρων και 58% των πατέρων των γυναικών με σ. ΠΚΩ είχαν παθολογική καμπύλη γλυκόζης ή διαβήτη τύπου II, ενώ οι γυναίκες συγγενείς (μητέρες και αδελφές) με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης είχαν αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>39</sup>. Σε άλλες μελέτες μεταξύ των συγγενών 1<sup>ου</sup> βαθμού των γυναικών με σ. ΠΚΩ παρατηρήθηκε υπερινσουλιναϊμία<sup>40</sup> και διαταραχές στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος χωρίς να παρατηρηθεί αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>41</sup>. Σε μια άλλη μελέτη, 25% των αδελφών των γυναικών με σ. ΠΚΩ είχε διαταραχές εμμήνου ρύσεως η/και υπερανδρογοναιμία, υψηλά επίπεδα ινσουλίνης και ελαττωμένο λόγο γλυκόζης/ινσουλίνης, που είναι χαρακτηριστικό της αντίστασης στην ινσουλίνη<sup>42</sup>. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και ο διαβήτης τύπου II εμφανίζονται συχνά μεταξύ των συγγενών των γυναικών με σ. ΠΚΩ και ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο νοσημάτων.

Καμπύλη γλυκόζης συνιστάται να γίνεται σε εκείνες τις γυναίκες με σ. ΠΚΩ που: 1. είναι παχύσαρκες (BMI >30kg/m<sup>2</sup>) ή έχουν BMI >25 kg/m<sup>2</sup> και είναι ασιατικής καταγωγής, 2. πληρούν τα κριτήρια του NIH, δηλ. έχουν ανωθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία, 3. έχουν συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με διαβήτη τύπου II ή ιστορικό διαβήτη κύησης και 4. έχουν μελανίζουσα ακάνθωση<sup>6</sup>.

Η αρχική αντιμετώπιση των γυναικών με σ. ΠΚΩ και παθολογική καμπύλη γλυκόζης ή διαβήτη τύπου II είναι η δίαιτα και η αλλαγή του τρόπου ζωής. Στις γυναίκες που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη δίαιτα και στην αλλαγή του τρόπου ζωής, η θεραπεία 1<sup>ης</sup> επιλογής είναι η μετφορμίνη που είναι ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο, ενώ η χρήση των θειαζολιδινεδιονών και των ανάλογων του GLP-1 (προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο) αντιμετωπίζεται με επιφύλαξη σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας<sup>43</sup>.

Οι γυναίκες με σ. ΠΚΩ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν επιπλοκές στην εγκυμοσύνη, μεταξύ των οποίων και διαβήτη κύησης<sup>6,44,45,46</sup>. Παρ' όλο που δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες, όπως υπολογίστηκε σε πρόσφατες μετα-ανα-

λύσεις, ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη κύησης είναι περίπου τριπλάσιος στις γυναίκες με σ. ΠΚΩ σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό<sup>45,46</sup>.

## Συμπεράσματα

Το σ. ΠΚΩ είναι η πιο συχνή ορμονική διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η αιτιολογία του συνδρόμου, παρότι έχει μελετηθεί εκτενώς, παραμένει άγνωστη. Η κλινική έκφραση του συνδρόμου ποικίλλει και υπάρχουν διαφορετικοί φαινότυποι του συνδρόμου με μεγάλο κλινικό εύρος. Τα ευρέως αποδεκτά κριτήρια για τον ορισμό του συνδρόμου είναι τα κριτήρια που θεσπίστηκαν στο Ρότερνταμ το 2003<sup>5</sup>. Το σ. ΠΚΩ, εκτός από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που οφείλονται στην ανωοθυλακιορρηξία και στην υπερανδρογοναιμία, συσχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές και μακροπρόθεσμο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ιδίως μετά την εμμηνόπαυση. Οι γυναίκες με σ. ΠΚΩ εμφανίζουν συχνότερα από τον γενικό πληθυσμό παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια, διαβήτη τύπου II και διαβήτη κύησης. Δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί οι γενετικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση των μεταβολικών διαταραχών και του διαβήτη. Επίσης λείπουν οι μεγάλες προοπτικές μελέτες που θα καθορίσουν με σαφήνεια τον ρόλο και την αλληλεπίδραση της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη παθολογικής καμπύλης γλυκόζης και διαβήτη τύπου II στο σ. ΠΚΩ καθώς και τη μετάβαση από την παθολογική καμπύλη γλυκόζης στον διαβήτη. Δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί ο πραγματικός καρδιαγγειακός κίνδυνος στις γυναίκες με σ. ΠΚΩ, ο ρόλος των διαφορετικών φαινοτύπων του συνδρόμου στην εμφάνιση του καρδιαγγειακού κινδύνου και του διαβήτη και η προγνωστική σημασία των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

## Abstract

**Kousta E. Obesity and type II diabetes in polycystic ovary syndrome. *Hellenic Diabetol Chron* 2016; 4: 220-227.**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. The main symptoms of the syndrome are anovulation and hyperandrogenism, but PCOS is characterized by great heterogeneity and variation in its clinical expression. Recent research is focusing on metabolic and long-term consequences of the syn-

drome. Women with PCOS often display obesity (mainly central), insulin resistance and hyperinsulinemia, type II diabetes and gestational diabetes. Obesity deteriorates the symptoms of the syndrome, including subfertility. Insulin resistance occurs mainly in anovulatory women. Approximately 10-45% of women with PCOS have impaired glucose intolerance and type II diabetes. The risk for abnormal glucose intolerance is greater among those women with PCOS who are obese, those who have first degree relatives with type II diabetes and those who have the most severe form of the syndrome.

## Βιβλιογραφία

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FR, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Oxford, England: Blackwell Scientific, 1992; 377-84.
4. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-2.
5. The 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.
6. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM – Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97: 28-38.
7. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 1-29.
8. Rodin DA, Bano G, Bland JM, Taylor K, Nussey SS. Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 91-9.
9. Kousta E, Tolis G, Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. Revised diagnostic criteria and long-term health consequences. *Hormones* 2005; 4: 133-47.
10. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997; 100: 1166-73.
11. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-9.
12. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22: 325-38.
13. Ching HL, Burke V, Stuckey BG. Quality of life and psy-

- chological morbidity in women with polycystic ovary syndrome: body mass index, age and the provision of patient information are significant modifiers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 373-9.
14. *Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, et al.* Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20-24 years, continuing through 32-41 years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122: 206-12.
  15. *Kousta E, White DW, Franks S.* Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Human Reproduction Update* 1997; 3: 359-65.
  16. *Thessaloniki ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.* Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 462-77.
  17. *Robinson S, Chan SP, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S.* Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 537-43.
  18. *Reaven G.* Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-8.
  19. *Dunaif A.* Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism of action and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
  20. *Abbott DH, Dumesic DA, Franks S.* Developmental origin of polycystic ovary syndrome – a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; 174: 1-5.
  21. *Sam S, Dunaif A.* Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 365-70.
  22. *O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, et al.* Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1241-7.
  23. *Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS.* Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520-7.
  24. *Dunaif A, Finegood DT.* Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942-7.
  25. *Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al.* Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1663-72.
  26. *Kousta E, Lawrence NJ, Godsland IF, et al.* Insulin resistance and beta-cell dysfunction in normoglycaemic European women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 289-97.
  27. *Fernandez-Castaner M, Biarnes J, Camps I, Ripolles J, Gomez N, Soler J.* Beta-cell dysfunction in first degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996; 13: 953-9.
  28. *Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ.* Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 347-63.
  29. *Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH.* Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523-34.
  30. *King H, Rewers M.* Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-77.
  31. *Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J.* Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6.
  32. *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.
  33. *Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K.* Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 66-71.
  34. *Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S.* Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 38-44.
  35. *Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P.* Premature adrenarche – normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21: 671-96.
  36. *Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A.* Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1017-23.
  37. *Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A.* Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3236-42.
  38. *Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ.* Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1995-8.
  39. *Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M.* Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-6.
  40. *Norman RJ, Masters S, Hague W.* Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66: 942-7.
  41. *Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA.* Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2027-31.
  42. *Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A.* Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2128-33.

43. *Franks S.* When should an insulin sensitizing agent be used in the treatment of polycystic ovary syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 148-51.
44. *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.
45. *Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS.* A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 673-83.
46. *Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY.* Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013; 11: 56.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών  
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II  
Παχυσαρκία  
Υπερινσουλιναιμία  
Αντίσταση στην ινσουλίνη  
Διαβήτης κύησης

**Key-words:**

Polycystic ovary syndrome  
Type II diabetes  
Obesity  
Hyperinsulinemia  
Insulin resistance  
Gestational diabetes