Ryzyko kardiometaboliczne w zespole policystycznych jajników

Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome

Anna Brończyk-Puzoń[1,A–D], Aneta Koszowska[2,C,E,F], Joanna Bieniek[3,B,E,F]

[1] Śląskie Centrum Rehabilitacji i Prewencji, Ustroń, Polska
[2] Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach, Wydział Ochrony Zdrowia, Katowice, Polska
[3] Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

A – koncepcja i projekt badania, B – gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – analiza i interpretacja danych,
D – napisanie artykułu, E – krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne, ISSN 2082-9876 (print), ISSN 2451-1870 (online) *Piel Zdr Publ.* 2019;9(3):221–227

Adres do korespondencji
Anna Brończyk-Puzoń
e-mail: anna.puzon@op.pl

Zewnętrzne źródła finansowania
Brak

Konflikt interesów
Nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.01.2018 r.
Po recenzji: 11.03.2019 r.
Zaakceptowano do druku: 17.06.2019 r.

Streszczenie

PCOS jest jedną z najczęściej rozpoznawanych endokrynopatii u kobiet i jednocześnie jednym z najbardziej heterogennych zespołów endokrynologicznych. Schorzenie jest najczęstszą przyczyną niepłodności u kobiet i zwiększa ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń tolerancji glukozy oraz cukrzycy typu 2. Również inne czynniki ryzyka, takie jak otyłość, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 i hiperandrogenizmu mogą przyczynić się do zwiększenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie kobiet, u których rozpoznano PCOS. W codziennej praktyce lekarskiej ocena ryzyka zaburzeń metabolicznych wśród kobiet chorujących na PCOS powinna być powszechnie zalecana. Dzięki niej można dokładnie określić cele interwencji żywieniowej u kobiet zmagających się z tym schorzeniem. Artykuł jest przeglądem piśmiennictwa bazy medycznej PubMed (National Center for Biotechnology Information) oraz Polskiej Bibliografii Lekarskiej z lat 1996–2019. Do analizy kwalifikowano artykuły zarówno w języku polskim, jak i angielskim, wyszukiwane za pomocą następujących słów oraz ich wzajemnych powiązań: „PCOS", „nadwaga", „otyłość", „insulinooporność", „hiperandrogenizm", „nadciśnienie tętnicze", „zaburzenia lipidowe", „cukrzyca", „ryzyko kardiometaboliczne", „choroby sercowo-naczyniowe", „modyfikacje stylu życia".

Słowa kluczowe: otyłość, zespół policystycznych jajników, ryzyko kardiometaboliczne

Cytowanie
Brończyk-Puzoń A, Koszowska A, Bieniek J.
Ryzyko kardiometaboliczne w zespole policystycznych jajników. *Piel Zdr Publ.* 2019;9(3):221–227.
doi:10.17219/pzp/110089

DOI
10.17219/pzp/110089

Copyright
© 2019 by Wroclaw Medical University
This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)

Abstract

PCOS is one of the most frequently diagnosed endocrinopathies in women, and also one of the most heterogeneous endocrine disorders. In addition to being the most frequent cause of female infertility, PCOS is also said to increase the risk of cardiovascular disease, glucose intolerance and type 2 diabetes. Also other risk factors such as obesity, a positive family history of type 2 diabetes and hyperandrogenism may contribute to an increased risk of cardiovascular disease among women affected by PCOS. Metabolic disturbances risk assessment should be commonly recommended for PCOS patients in everyday medical practice. It makes possible to precisely determine the goals of nutritional interventions among PCOS women. The following work constitutes a review of articles from 1996–2019 available in the PubMed (National Center for Biotechnology Information) database and the Polish Medical Bibliography (Polska Bibliografia Lekarska). For this purpose, the following controlled vocabulary has been used: "PCOS", "overweight", "obesity", "insulin resistance", "hyperandrogenism", "hypertension", "lipid disorders", "diabetes", "cardiometabolic risk", "cardiovascular disease", and "lifestyle modifications".

Key words: obesity, polycystic ovary syndrome, cardiometabolic risk

Wprowadzenie

Nadmierna masa ciała może być skutkiem działania czynników genetycznych, biologicznych, środowiskowych, żywieniowych, farmakologicznych oraz psychologicznych. Otyłość wtórna, która stanowi zaledwie kilka procent przyczyn nadmiernej masy ciała, występuje w rzadkich zespołach uwarunkowanych genetycznie, chorobach organicznych podwzgórza i endokrynopatiach. Może być także efektem stosowania niektórych leków. Do endokrynopatii związanych z otyłością zalicza się m.in. zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome* – PCOS), który obok hiperandrogenemii i/lub hiperandrogenizmu, zaburzeń miesiączkowania oraz obrazu policystycznych jajników w badaniu ultrasonograficznym charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem kardiometabolicznym. Szacuje się, że PCOS podwyższa o 55% ryzyko choroby niedokrwiennej serca oraz udaru. Należy również podkreślić, że wyższa wartość wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) nie jest jedyną przyczyną zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w tym zespole.[1] Nowe doniesienia naukowe skłaniają do skupienia się nad PCOS nie tylko w kontekście zaburzeń ginekologiczno-endokrynologicznych, ale także ze względu na zwiększone ryzyko powikłań metabolicznych, również w aspekcie chorób układu krążenia.

Ryzyko kardiometaboliczne w PCOS

Związek między nadmiarem androgenów i zaburzeniami płodności z towarzyszącymi powikłaniami metabolicznymi jest znany pod nazwą zespołu Acharda–Thiersa, opisanego jako „cukrzyca brodatych kobiet" (franc. *diabète des femmes à barbe*), który został opublikowany przez Aharda i Thiersa w 1921 r.[2] Raport Burghena et al., który ukazał się w 1980 r.,[3] potwierdził związek między PCOS a hiperinsulinemią, co dodatkowo umocniło przekonanie, że zespół ten oprócz zaburzeń płodności charakteryzuje się również powikłaniami metabolicznymi.

Wśród kobiet, u których rozpoznano PCOS, częściej stwierdza się nadwagę i otyłość, szczególnie otyłość wisceralną. W populacji europejskiej 35–38% kobiet zmagających się z tym schorzeniem jest otyłych. Odsetek ten jest niższy u kobiet zamieszkujących kraje śródziemnomorskie i wyższy w populacji amerykańskiej.[4] W badaniu Gluecka et al. otyłość rozpoznano aż u 92,6% białych kobiet ze Stanów Zjednoczonych chorujących na PCOS, podczas gdy w jednym z badań przeprowadzonych na populacji włoskiej odsetek otyłych kobiet zmagających się z PCOS był dużo niższy i wyniósł 38%.[5,6] Z kolei Lim et al. na podstawie metaanalizy badań z różnych krajów świata stwierdzili występowanie otyłości wśród 12,5–100% kobiet (średnio u 49%), u których rozpoznano to schorzenie. Odsetek ten był istotnie wyższy wśród kobiet rasy kaukaskiej ze Stanów Zjednoczonych i Europy niż w grupie kobiet pochodzenia azjatyckiego. Stosowane różne kryteria rozpoznania PCOS nie miały wpływu na częstość występowania otyłości w badanych populacjach, biorąc pod uwagę badania włączone do metaanalizy. Odsetek kobiet otyłych oraz otyłych z centralną dystrybucją tkanki tłuszczowej był podobny zarówno u respondentek, u których zdiagnozowano PCOS z użyciem kryteriów National Institutes of Health (NIH), jak i u kobiet, w przypadku których do rozpoznania choroby wykorzystano kryteria European Society for Human Reproduction and Embryology / American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM).[7] Warto jednak zaznaczyć, że odsetek rozpoznania otyłości u kobiet zmagających się z PCOS jest istotnie wyższy niż w populacji kobiet zdrowych, bez względu na miejsce zamieszkania i pochodzenie.[8] Ponadto u kobiet chorujących na PCOS obserwuje się często predyspozycję do gromadzenia tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej, co dodatkowo wiąże się z wyższymi wartościami glukozy na czczo oraz insulinoopornością.[9,10]

U prawie 50% kobiet zmagających się z PCOS diagnozuje się otyłość wisceralną.[7] Jednak niezależnie od otyłości w tej grupie kobiet występuje zwiększony poziom LDL (ang. *low-density lipoprotein*) oraz VLDL (ang. *very low-density lipoprotein*). Z kolei przy współistniejącej otyłości obserwuje się zwiększenie stężenia trójglicerydów ze

zmniejszeniem stężenia HDL (ang. *high-density lipoprotein*). Taki profil lipidowy obecny jest w stanach zaburzeń gospodarki węglowodanowej i insulinooporności.[11]

W badanich przeprowadzonych przez Dewailly'ego et al. wśród 841 osób populacji francuskiej w wieku 16–40 lat, wykorzystując pomiar obwodu talii według kryteriów International Diabetes Federation (IDF), otyłość brzuszną rozpoznano u 60,8% badanych kobiet.[12] Podobne wyniki otrzymano również w badaniu Bernasconi et al., w którym kobiety populacji włoskiej, u których stwierdzono otyłość centralną i PCOS, stanowiły 61,5% badanych osób.[13] Prawidłowa wartość BMI nie wyklucza obecności otyłości wisceralnej w PCOS. U kobiet zmagających się z tym schorzeniem, podobnie jak w populacji ogólnej, insulinooporność odgrywa kluczową rolę w rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej.[14] Insulinooporność i hiperinsulinemia występują u ok. 50% kobiet zmagających się z PCOS i częściej dotykają osoby otyłe.[15,16] Podobnie jak ma to miejsce w przypadku otyłości, odsetek otyłych kobiet pochodzenia azjatyckiego z brzuszną dystrybucją tkanki tłuszczowej jest niższy niż w populacji amerykańskiej i europejskiej.[7] Wśród kobiet zmagających się z PCOS insulinooporność częściej występuje u tych niemających owulacji niż regularnie miesiączkujących.[17] Jeśli chodzi o ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, stwierdzono, że w przypadku osób chorujących na PCOS jest ono 7-krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną. Wiadomo również, że u ponad 20% otyłych kobiet zmagających się z tym schorzeniem po 30. r.ż. rozwinie się nietolerancja glukozy.[18] Do czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 w PCOS zalicza się: otyłość, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, zaburzenia działania insuliny (insulinooporność lub dysfunkcja komórek β wysp trzustki) oraz *oligomenorrhoea*.[14] Mimo że otyłość zwiększa znacząco ryzyko wystąpienia nietolerancji glukozy oraz cukrzycy typu 2, zaburzenia te występują również u szczupłych kobiet chorujących na PCOS. Zespół ten jest zatem niezależnym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 u osób w średnim wieku.[18] W badaniu Elting et al. przeprowadzonym wśród 346 kobiet populacji holenderskiej, u których rozpoznano PCOS, cukrzycę stwierdzono u 2,3% respondentek.[19] Z kolei w innym badaniu, w którym grupę badaną stanowiły 122 kobiety z populacji amerykańskiej chorujące na PCOS, cukrzycę stwierdzono u 10% badanych osób.[20] Większą częstość rozpoznania cukrzycy w tej populacji można tłumaczyć wyższym odsetkiem otyłości w większości krajów kontynentu amerykańskiego.

PCOS jest także główną przyczyną zaburzeń gospodarki lipidowej u kobiet w wieku rozrodczym.[21] Ryzyko wystąpienia dyslipidemii u osób chorujących na to schorzenie jest blisko 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej.[22]

Wśród kobiet zmagających się z PCOS obserwuje się zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, trójglicerydów oraz mniejsze stężenia cholesterolu frakcji HDL.[4,22,23] Niezależnie od wielkości masy ciała u osób chorujących na PCOS odnotowuje się zwiększony udział cholesterolu frakcji LDL oraz cholesterolu nie-HDL.[22] W badaniu przeprowadzonym przez Cascellę et al. stwierdzono istotne statystycznie wyższe wartości stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL, a także istotnie niższe wartości stężenia cholesterolu frakcji HDL w grupie kobiet, u których rozpoznano PCOS w porównaniu z grupą kontrolną.[24] Również w innych badaniach przeprowadzonych m.in. na populacji azjatyckiej i amerykańskiej zauważono się istotne różnice stężeń cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz poszczególnych lipoprotein między kobietami chorującymi na PCOS a osobami zdrowymi.[25,26] Większe stężenia androgenów wiążą się z wyższymi wartościami trójglicerydów u kobiet zmagających się z PCOS.[4] Warto zauważyć, że u tych kobiet, u których występuje hirsutyzm, ale mających regularne miesiączki, rzadziej obserwuje się zaburzenia gospodarki lipidowej. Natomiast w przypadku kobiet zmagających się z hirsutyzmem, ale mających nieregularne miesiączki, odnotowuje się niższe wartości cholesterolu frakcji HDL oraz wyższe wartości trójglicerydów.[27]

Zaobserwowano, że nadciśnienie tętnicze częściej występuje w grupie respondentek chorujących na PCOS niż w populacji ogólnej.[21] W badaniu przeprowadzonym wśród 69 kobiet chorujących na PCOS zamieszkujących Brazylię nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 20,3% badanych osób.[28] Lo et al. zwrócili uwagę, że rasa oraz pochodzenie etniczne mają wpływ na wartości ciśnienia tętniczego u kobiet zmagających się z PCOS. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego była najmniejsza wśród Azjatek i Latynosek, a największa wśród czarnoskórych kobiet.[29] Wydaje się, że wartość ciśnienia tętniczego u kobiet zmagających się z tym schorzeniem nie jest bezpośrednio związana z wartością masy ciała. Wykazano, że ambulatoryjny całodniowy pomiar wartości ciśnienia tętniczego w PCOS jest wyższy niż w populacji ogólnej, niezależnie od wartości BMI oraz dystrybucji tkanki tłuszczowej.[30] Etiopatogenezę nadciśnienia tętniczego w PCOS, oprócz częściej występującej otyłości w tym schorzeniu, wiąże się również z hiperinsulinizmem i opornością insulinową, hiperandrogenizmem lub zwiększoną aktywnością układu współczulnego. W przebiegu insulinooporności obserwuje się wzrost kurczliwości i reaktywności mięśni gładkich na czynniki presyjne, np. angiotensynę i aminy katecholowe.[11] Wartość ciśnienia rozkurczowego krwi jest niższa w grupie kobiet zmagających się z PCOS bez towarzyszącej insulinooporności w porównaniu z kobietami, u których rozpoznano zarówno to schorzenie, jak i stwierdzono insulinooporność.[31] Dodatkowo hiperinsulinemia jest odpowiedzialna za wzrost resorpcji sodu i zaburzenie natriurezy poprzez aktywację układu renina – angiotensyna – aldosteron.[11,32] Stężenie całkowitego i wolnego testosteronu, który w zespole PCOS jest nadmiernie wydzielany, koreluje z wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi,

niezależnie od wieku, insulinooporości, otyłości i dyslipidemii.[33]

Kobiety zmagające się z PCOS wykazują także zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe poprzez nasilenie miażdżycy subklinicznej oraz występowania podwyższonych markerów stanu zapalnego, m.in.: interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor α* – TNF-α), homocysteiny, białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP).[11,34] Wskaźnikiem, który obrazuje nasilenie miażdżycy, jest ocena sztywności naczyń. Soares et al. zaobserwowali, że pacjentki chorujące na PCOS mają istotnie statystycznie wyższy wskaźnik sztywności tętnicy szyjnej wspólnej w porównaniu ze zdrową grupą kobiet (3,72 ±0,96 vs 3,36 ±0,96; $p = 0,04$), ale zmiany te były niezależne od masy ciała i obecności nadciśnienia tętniczego.[34] Meyer et al. w przeprowadzonej metaanalizie wykazali większą grubość kompleksu śródbłonek – błona środkowa naczyń (ang. *carotid artery intima-media thickness* – CIMT) u kobiet zmagających się z PCOS w porównaniu z grupą kontrolną. Ocena kompleksu CIMT umożliwia rozpoznanie i monitorowanie chorób o podłożu miażdżycowym, ponieważ każdy wzrost CIMT o 0,1 mm zwiększa ryzyko udaru mózgu o 18%, a zawału mięśnia sercowego o 15%.[11,35]

Aktywność tkanki tłuszczowej w PCOS

Należy podkreślić, że całokształt obrazu klinicznego pacjentek zmagających się z PCOS może wskazywać na zwiększone ryzyko występowania zespołu metabolicznego, w którego powstaniu może odgrywać ogromną rolę sama tkanka tłuszczowa.[36] Adipocyty tkanki tłuszczowej mogą syntetyzować i uwalniać wiele biologicznie czynnych substancji o działaniu autokrynnym, parakrynnym oraz endokrynnym.[37] Nadmiar tkanki tłuszczowej nie jest postrzegany wyłącznie jako defekt kosmetyczny. W świetle najnowszych badań naukowych syntetyzuje ona wiele związków biologicznie aktywnych, które mogą wpływać na zwiększenie ryzyka metabolicznego. Są to m.in.: leptyna, wisfatyna, waspina oraz cytokiny prozapalne, przykładowo IL-6, które odgrywają ogromną rolę w patomechanizmach powstawania insulinooporności. Ich wysokie stężenia mogą wpływać na zwiększenie występowania ryzyka sercowo-naczyniowego.[36] Tkanka tłuszczowa poprzez syntezę adipocytów może oddziaływać na funkcjonowanie mózgu, jajników i macicy, wpływając tym samym na płodność i cechy metaboliczne kobiet chorujących na PCOS.[38]

Istotnym hormonem tkanki tłuszczowej jest leptyna, odgrywająca ważną rolę w mechanizmie poboru pokarmu. Zauważono jej ogromny udział w regulacji procesów immunologicznych, wpływ na modulację gospodarki węglowodanowej i lipidowej organizmu oraz procesy rozrodcze.[36,37] Receptory dla leptyny znajdują się w wielu tkankach i narządach organizmu, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym, tkance szkieletowej, mięśniowej, komórkach β trzustki, a nawet jajnikach, dlatego staje się ona interesującym obiektem badań u pacjentek zmagających się z PCOS. Zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie koreluje ze zwiększonym stężeniem leptyny.[36] W niektórych badaniach wykazano, że u pacjentek chorujących na PCOS występuje hiperleptynemia, która negatywnie koreluje ze współczynnikiem płodności.[37] Należy jednak podkreślić, że zależności między stężeniami leptyny a jej rolą w powstawaniu PCOS są nadal niejasne i wymagają dalszych badań.[37]

W metaanalizie oceniającej stężenia takich markerów zapalnych, jak: CRP, IL-6, TNF-α u pacjentek zmagających się z PCOS w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą kontrolną wykazano, że kobiety chorujące na PCOS mają podwyższone CRP w porównaniu z grupą kontrolną, niezależnie od występowania otyłości, co podkreśla występowanie przewlekłego stanu zapalnego w tej grupie pacjentek.[39] Podobnych korelacji istotnych statystycznie nie zaobserwowano dla pozostałych markerów stanu zapalnego.[39] W wielu badaniach naukowych wykazano, że mechanizm wydzielania hormonów tkanki tłuszczowej u pacjentek chorujących na PCOS jest zmieniony, zaobserwowano u nich zwiększone stężenia leptyny, cytokin prozapalnych oraz zmniejszone stężenia adiponektyny.[36] Nieprawidłowe funkcjonowanie adipocytów oraz zmieniona synteza hormonów tkanki tłuszczowej u kobiet chorujących na PCOS odgrywają ważną rolę w patomechanizmie powstawania insulinooporności i zespołu metabolicznego w tej grupie chorych.[36] Lepsze poznanie wzajemnych relacji między adipokinami w PCOS mogłoby być pomocne w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentek.[36]

W polskim badaniu Bika et al. u 148 kobiet (z których 81 chorowało na PCOS) dokonano oceny stężeń leptyny, rezystyny i adiponektyny.[37] Grupę kobiet chorujących na PCOS podzielono na: pacjentki z BMI <25 kg/m^2 (średnie BMI 22,35 kg/m^2 ±2,35 kg/m^2) oraz BMI ≥25 kg/m^2 (średnie BMI 30,1 kg/m^2 ±4,8 kg/m^2). BMI w grupie kontrolnej wynosiło 21,96 kg/m^2 ±1,80 kg/m^2. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami jeśli chodzi o stężenie rezystyny, natomiast zaobserwowano większe stężenie adiponektyny w grupie kontrolnej (11,92 ng/ml ±6,72 ng/ml) niż w grupie osób chorujących na PCOS (BMI <25 kg/m^2, adiponektyna: 9,50 ng/ml ±4,8 ng/ml; BMI ≥25 kg/m^2, adiponektyna: 8,11 ng/ml ±4,68 ng/ml). Z kolei największe stężenie leptyny stwierdzono w grupie kobiet zmagających się z PCOS, których BMI wynosił ≥25 kg/m^2 (stężenie leptyny: 22,98 ng/ml ±8,83 ng/ml). U kobiet z PCOS mających BMI <25 kg/m^2 wynosiło ono 11,21 ng/ml ±4,99 ng/ml, a w grupie kontrolnej – 12,24 ng/ml ±6,17 ng/ml.[37]

Zheng et al. przeanalizowali 238 badań oceniających stężenie leptyny u pacjentek chorujących na PCOS i zaobserwowali, że zwiększone stężenia leptyny były czę-

ściej odnotowywane wśród pacjentek zmagających się z PCOS niż w grupach kontrolnych. Autorzy podkreślili również, że zwiększone stężenia leptyny mogą odgrywać istotną rolę w insulinooporności, zespole metabolicznym, niepłodności, zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe.[40] Dokładne zrozumienie zależności między hormonami tkanki tłuszczowej a występowaniem PCOS jest dobrym tematem do kolejnych badań.[38]

Wybrane modyfikacje stylu życia w PCOS

Ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia można ograniczyć poprzez stosowanie właściwej diety i aktywności fizycznej. Redukcja masy ciała prowadzi do poprawy wrażliwości na insulinę, zmniejszenia oporności na insulinę, polepszenia profilu lipidowego oraz wpływa na regularność owulacji i tym samym płodność kobiet, u których rozpoznano PCOS.[41] Zmniejszenie masy ciała (zaledwie o 5–10% wyjściowej) pozwala na obniżenie stężenia insuliny oraz ograniczenie hiperandrogenizmu w tej grupie pacjentek.[42] W przeglądzie systematycznym i metaanalizie autorstwa Haqq et al. dowiedziono, że stosowanie diety ubogoenergetycznej i aktywności fizycznej poprawia stężenie hormonu folikulotropowego (ang. *follicle-stimulating hormone* – FSH), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. *sex hormone-binding globulin* – SHBG), testosteronu całkowitego oraz androstendionu.[43] Istnieją ponadto dowody naukowe na całkowite, a przynajmniej częściowe zmniejszenie objawów PCOS u otyłych kobiet zmagających się z tym schorzeniem po redukcji masy ciała w wyniku stosowania diety o obniżonej kaloryczności.[44] Z kolei Hollmann et al. wykazali u 80% badanych otyłych pacjentek mających zaburzenia miesiączkowania poprawę owulacji oraz u 29% z nich wzrost współczynnika ciąż w przypadku 10% utraty wyjściowej masy ciała.[45]

Oprócz bilansu kalorycznego diety wydaje się ważne wzięcie pod uwagę również proporcji samych makroskładników. Wiele badań skupia się na zawartości węglowodanów i ich wpływie na stężenie insuliny i występowanie insulinooporności w grupie kobiet chorujących na PCOS. Badanie Moran et al. polegające na porównaniu diety wysokobiałkowej i ubogowęglowodanowej (40% węglowodanów, 30% białka i 30% tłuszczu) z dietą niskobiałkową i wysokowęglowodanową (55% węglowodanów, 15% białka i 30% tłuszczu) udowodniło taką samą skuteczność poprawy wyników badań w obu przypadkach diet w zakresie wskaźników gospodarki węglowodanowej oraz hormonalnej.[46]

W badaniu Stamets et al. podobnie nie otrzymano różnic w zakresie skuteczności w redukcji masy ciała i poprawy wybranych wyników badań dotyczących zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, a także stężenia leptyny między kobietami zmagającymi się z PCOS stosującymi diety ubogoenergetyczne o różnej zawartości makroskładników (40% węglowodanów, 30% białka i 30% tłuszczu vs 55% węglowodanów, 15% białka i 30% tłuszczu).[47]

Ponadto w badaniu Toscani et al. redukcja samej zawartości tkanki tłuszczowej, obwodu talii, wybranych pomiarów fałdów skórno-tłuszczowych nie różniła się między grupami kobiet, które stosowały diety o różnej zawartości białka.[48] W badaniu Marsh et al. przeprowadzonym wśród kobiet chorujących na PCOS wykazano natomiast istotne zwiększenie insulinowrażliwości oraz regularności cykli menstruacyjnych u kobiet stosujących dietę o niskim indeksie glikemicznym (IG) w porównaniu z grupą kobiet stosujących dietę opierającą się na zasadach zdrowego żywienia z ograniczoną podażą tłuszczu i wyższą zawartością błonnika z produktów zbożowych. Co ciekawe, obie diety zawierały taki sam odsetek makroskładników, różniąc się jedynie wartością IG i ładunku glikemicznego.[49]

W innym badaniu, oceniającym wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3, zaobserwowano istotne zmniejszenie stężenia testosteronu całkowitego w grupie kobiet zmagających się z PCOS przyjmujących dziennie 3,5 g kwasów n-3 pozyskiwanych z oleju sojowego przez okres 6 tygodni. W tym samym badaniu wśród kobiet przyjmujących taką samą dawkę kwasów n-3, ale z oleju rybiego i lnianego, stwierdzono istotny wpływ na zmniejszenie stężenia trójglicerydów we krwi.[50]

W diecie kobiet chorujących na PCOS ważna jest także właściwa podaż fitoestrogenów. W badaniu Khani et al. zaobserwowano istotne zmniejszenie stężenia testosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS), a także hormonu luteinizującego, trójglicerydów i cholesterolu frakcji LDL w grupie kobiet chorujących na PCOS przyjmujących 18 mg genisteiny z soi 2 razy dziennie w porównaniu z grupą kontrolną, przyjmującą taką samą dawkę celulozy na dobę.[51]

Obok zaleceń żywieniowych w PCOS należy zwrócić uwagę na aktywność fizyczną. W jakościowym przeglądzie systematycznym badań naukowych Harrison et al. wykazali, że aktywność fizyczna wpływa na zmniejszenie masy ciała, poprawę wskaźników insulinooporności, a także owulację bez względu na rodzaj, częstość oraz czas jej trwania. Ci sami autorzy zalecają, aby kobiety zmagające się z PCOS wykonywały regularnie ćwiczenia tlenowe (przez 90 min w tygodniu) o średniej intensywności (60–70% VO_{2max}) w celu zmniejszenia ryzyka kardiometabolicznego, a także polepszenia płodności.[52]

Podsumowanie

U kobiet chorujących na PCOS istnieje zwiększone ryzyko nietolerancji glukozy, rozwoju cukrzycy typu 2, dyslipidemii, miażdżycy oraz nadciśnienia tętniczego. Wielu badaczy uważa PCOS za wczesny wariant zespołu metabolicznego, nazywając go „zespołem XX", podkreślając

tym samym ryzyko wpływu tego schorzenia na wystąpienie chorób sercowo-naczyniowych.[53] W wielu zaleceniach i algorytmach leczenia kobiet chorujących na PCOS podkreśla się, że modyfikacja stylu życia uwzględniająca dietę i aktywność fizyczną powinna być pierwszym etapem leczenia niepłodności u tych pacjentek, a także zaburzeń metabolicznych u kobiet zmagających się z PCOS z jednocześnie rozpoznaną nadmierną masą ciała.[54,55] Konieczne zatem wydaje się wdrażanie leczenia PCOS opierającego się zarówno na działaniach krótkofalowych, np. z zakresu medycyny rozrodczej, jak i długofalowych, składających się z działań promocji i profilaktyki zdrowia, obejmujących wprowadzenie indywidualnej diety i aktywności fizycznej oraz innych elementów zdrowego stylu życia w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentek w późniejszych latach ich życia.

ORCID iDs

Anna Brończyk-Puzoń https://orcid.org/0000-0002-1063-9487
Aneta Koszowska https://orcid.org/0000-0001-5565-9847
Joanna Bieniek https://orcid.org/0000-0001-5174-5916

Piśmiennictwo

1. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2011;17(4): 495–500. doi:10.1093/humupd/dmr001
2. Navarro G, Allard C, Xu W, Mauvais-Jarvis F. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(4):713–719. doi:10.1002/oby.21033
3. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(1):113–116. doi:10.1210/jcem-50-1-113
4. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2014;43(1):123–147. doi:10.1016/j.ecl.2013.10.003
5. Glueck C, Morrison J, Goldenberg N, Wang P. Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism.* 2009;58(5):714–721. doi:10.1016/j.metabol.2009.02.005
6. Carmina E, Legro SR, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: Influence of the diet. *Human Reprod.* 2003;18(11):2003. doi:10.1093/humrep/deg440
7. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2012;18(6):618–637. doi:10.1093/humupd/dms030
8. Baldani DP, Skrgatic L, Ougouag R. Polycystic ovary syndrome: Important underrecognised cardiometabolic risk factor in reproductive-age women. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:786362. doi:10.1155/2015/786362
9. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Review.* 2013;14(2):95–109. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01053.x
10. Faloia E, Canibus P, Gatti C, et al. Body composition, fat distribution and metabolic characteristics in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(5):424–429. doi: 10.1007/BF03345285
11. Walczak-Gałęzewska M, Kręgielska-Narożna M, Bogdański P. Kobieta z zespołem policystycznych jajników – pacjent podwyższonego ryzyka kardiometabolicznego. *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 2016;7(2):79–83. https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/article/view/47520. Dostęp 23.07.2019.
12. Dewailly D, Contestin M, Gallo C, Catteau-Jonard S. Metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome: Revisiting the threshold for an abnormally decreased high-density lipoprotein cholesterol serum level. *BJOG.* 2010;117(2):175–180. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02386.x
13. Bernasconi D, Del Monte P, Meozzi M, et al. The impact of obesity on hormonal parameters in hirsute and nonhirsute women. *Metabolism.* 1996;45(1):72–75.
14. Kuligowska-Jakubowska M, Dardzińska J, Rachoń D. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników (PCOS). *Diabetol Klin.* 2012,1:185–195. https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/viewFile/19669/16001. Dostęp 23.07.2019.
15. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1095–1105. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03111-4
16. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774–800. doi:10.1210/edrv.18.6.0318
17. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, et al. The relationship of insulin sensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39(3):351–355.
18. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: A review analysis. *Hippokratia.* 2009;13:90–92. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2683463/. Dostęp 23.07.2019.
19. Elting MW, Korsen TJM, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum. Reprod.* 2001;16:556–560. doi:10.1093/humrep/16.3.556
20. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999;22(1):141–146. doi:10.2337/diacare.22.1.141
21. Walczak-Gałęzewska M, Kręgielska-Narożna M, Bogdański P. Kobieta z zespołem policystycznych jajników – pacjent podwyższonego ryzyka kardiometabolicznego. *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 2016;7(2):79–83. https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/article/view/47520. Dostęp 23.07.2019.
22. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1073-9.e1–11. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.12.027
23. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111:607–613. doi:10.1016/s0002-9343(01)00948-2
24. Cascella T, Palomba S, Tauchmanova L, et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4395–4400. doi:10.1210/jc.2006-0399
25. Sravan KP, Ananthanarayanan PH, Rajendiran S. Cardiovascular risk markers and thyroid status in young Indian women with polycystic ovarian syndrome: A case-control study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:1361–1367. doi:10.1111/jog.12346
26. Pirwany IR, Fleming R, Greer I, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: Relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:44–453.
27. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, et al; Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1996 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2114–2118. doi:10.1210/jc.2003-031720
28. Barcellos CR, Rocha MP, Hayashida SA, Mion Jr D, Lage SG, Marcondes JAM. Impact of body mass index on blood pressure levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1104–1109. doi:10.1590/S0004-27302007000700013
29. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1357–1363. doi:10.1210/jc.2005-2430
30. Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome:

A sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod.* 1996;11:23–28. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019028
31. da Silva AM, de Andrade AC, Dias BH, da Silva Medeiros MA, Rao VS, das Chagas Medeiros F. Elevated diastolic blood pressure in insulin-resistant polycystic ovarian syndrome patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289:119–122. doi:10.1007/s00404-013-2953-2
32. Aviv A. The roles of cell $Ca2^{+}$, protein kinase C and the $Na^{(+)}$-H^{+} antiport in the development of hypertension and insulin resistance. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3:1049–1063.
33. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension.* 2007;49:1442–1447. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.083972
34. Soares GM, Vieira CS, Martins WP, et. al. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: One more characteristic inherent to the syndrome? *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2009;71:406–411. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03506.x
35. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18:112–126. doi:10.1093/humupd/dmr046
36. Carmina E. Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res.* 2013;40:40–50. doi:10.1159/000341840
37. Bik W, Baranowska-Bik A, Wolińska-Witort E, Martyńska L, Baranowska B. Adiponektyna, leptyna i rezystyna u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCO). *Post Nauk Med.* 2011;24(4):352–357. http://www.pnmedycznych.pl/wp-content/uploads/2014/09/pnm_2011_352_357.pdf. Dostęp 23.07.2019.
38. Chen X, Jia X, Qiao J, Guan Y, Kang J. Adipokines in reproductive function: A link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J Mol Endocrinol.* 2013;50(2):21–37. doi:10.1530/JME-12-0247
39. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: A systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1048–1058.e1–2. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.11.036
40. Zheng SH, Du DF, Li XL. Leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Reprod Sci.* 2017;24(5):656–670. doi:10.1177/1933719116670265
41. O'Connor A, Gibney J, Roche HM. Metabolic and hormonal aspects of polycystic ovary syndrome: The impact of diet. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(4):628–635. doi:10.1017/S0029665110002016
42. Ionescu CA, Popescu I, Banacu M, Dimitriu M. Lifestyle changes and weight loss: Effects in PCOS. W: Agrawal NK, Singh K, red. *Debatable Topics in PCOS Patients*. Londyn, Anglia: IntechOpen; 2018. doi:10.5772/intechopen.73298
43. Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, Smart N. Effect of lifestyle intervention on the reproductive endocrine profile in women with polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 2014;28;3(1):36–46. doi:10.1530/EC-14-0010
44. Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C, et al. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(1):53–60. doi:10.1530/EJE-10-0692
45. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod.* 1996;11(9):1884–1891. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a019512
46. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):812–819. doi:10.1210/jc.2002-020815
47. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(3):630–637. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.08.023
48. Toscani MK, Mario FM, Radavelli-Bagatini S, Wiltgen D, Matos MC, Spritzer PM. Effect of high-protein or normal-protein diet on weight loss, body composition, hormone, and metabolic profile in southern Brazilian women with polycystic ovary syndrome: A randomized study. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(11):925–930. doi:10.3109/09513590.2011.564686
49. Marsh KA, Steinbeck KS, Atkinson FS, et al. Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2010;9283–9292. doi:10.3945/ajcn.2010.29261
50. Vargas ML, Almario RU, Buchan W, Kim K, Karakas SE. Metabolic and endocrine effects of long-chain versus essential omega-3 polyunsaturated fatty acids in polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2011;60:1711–1718. doi:10.1016/j.metabol.2011.04.007
51. Khani B, Mehrabian B, Khalesi E, Eshraghi A. Effect of soy phytoestrogen on metabolic and hormonal disturbance of women with polycystic ovary syndrome. *J Res Med Sci.* 2011;16:297–302.
52. Harrison CHL, Lombard CB, Moran LJ, et al. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):171–183. doi:10.1093/humupd/dmq045
53. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14:365–370. doi:10.1016/j.tem.2003.08.002
54. Australian Government National Health and Medical Research Council. Centre of research excellence in polycystic ovary syndrome. Clinical Practice Guidelines: Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. 2011. https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/1966/evidence-based-guideline-assessment-and-management-polycystic-ovary-syndrome. Dostęp 23.07.2019.
55. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: A position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril.* 2009;926:1966–1982. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.018