

METABOLIC SYNDROME AND POLYCYSTIC OVARY

Nikoleta G. Tabakova

Medical University of Varna, Varna, Bulgaria, nikoletta8708@gmail.com

Abstract: Polycystic ovary syndrome is a heterogeneous endocrine pathology affecting up to 10-15% of women of reproductive age and is one of the leading causes of infertility in developed countries. Polycystic ovary syndrome is associated with many metabolic symptoms, such as obesity, insulin resistance, and hyperandrogenism. Pathogenesis of these metabolic manifestations is still not fully understood. This can be explained by multiple factors, including genetic, environmental and lifestyle factors. Polycystic ovary syndrome also shows heterogeneity in metabolic disorders as well. This supports the hypothesis of the influence of daily lifestyle and diet as well as generated metabolites on the pathogenesis of Polycystic ovary syndrome. Irving F. Stein and Michael L. Leventhal first identified this syndrome in 1935 based on the simultaneous presence of polycystic ovaries and anovulation. The diagnosis of Polycystic ovary syndrome is based on three criteria, which are: Rotterdam 2003, Androgen Excess and Polycystic ovary syndrome Society 2006, and National Institutes of Health Consensus 2012. Among these criteria, the Rotterdam criteria are the most extensive and widely used. According to these criteria, the diagnosis is based on three features: clinical or biochemical hyperandrogenism or both, oligo-anovulation, and polycystic ovary morphology (ultrasound examination showing the presence of ≥ 12 follicles with a maximum diameter of 2–9 mm or any ovarian volume >10 mL). Patients with Polycystic ovary syndrome must meet at least two of the three criteria and other causes of hyperandrogenism, such as non-classical congenital adrenal hyperplasia, hyperprolactinemia, and hyperthecosis, must be excluded. Metabolic syndrome is a group of at least three of five cardiometabolic disorders that occur simultaneously. These include abdominal obesity, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, low high-density cholesterol and hypertension. In practice, the body mass index, graded according to the criteria of the World Health Organization, is widely used to assess obesity. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome are interrelated conditions in which excess androgens are thought to initiate a vicious cycle of metabolic disturbances in patients with polycystic ovary syndrome. This article aims to focus attention on the precise assessment of the components of the metabolic syndrome in patients with proven polycystic ovary syndrome and thus to identify patients with increased cardiometabolic risk and the appointment of appropriate lifestyle changes and possibly therapeutic interventions.

Keywords: polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, hyperandrogenism.

МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ И ЯЙЧНИКОВА ПОЛИКИСТОЗА

Николета Г. Табакова

Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна, България,
nikoletta8708@gmail.com

Резюме: Синдромът на поликистозните яйчници е хетерогенна ендокринна патология, засягаща до 10-15% от жените в репродуктивна възраст, и е една от водещите причини за безплодие в развитите страни. Синдромът на поликистозните яйчници е свързан с много метаболитни симптоми, като затлъстяване, инсулинова резистентност и хиперандрогенизъм. Патогенеза на тези метаболитни прояви все още не е напълно изяснена. Въпреки многото разновидности на диагностичните критерии за PCOS, етиологията остава неизяснена. Това може да се обясни с множество фактори, включително генетични, околна среда и начин на живот. Поликистозата на яйчниците също показва хетерогенност и по отношение на метаболитните нарушения. Това потвърждава хипотезата за влиянието на ежедневният начин на живот и диета, както и генерираните метаболити върху патогенезата на яйчниковата поликистоза. Ървинг Ф. Щайн и Майкъл Л. Левентал за първи път през 1935г идентифицират този синдром въз основа на едновременното наличие на поликистозни яйчници и ановулация. Диагнозата на яйчниковата поликистоза се базира на три критерия, които са: Ротърдам 2003, Асоциация за андрогенен ексцес и поликистоза на яйчниците 2006 и Национален институт за здравни консенсуси 2012. Сред тези критерии Ротердамските критерии са най-обширните и широко използвани. Спрямо тези критерии диагнозата се основава на три характеристики: клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм или и двете, олигоановулация, и морфология на поликистозните яйчници (ултразвуково изследване, показващо наличието на ≥ 12 фоликула с максимален диаметър 2–9 mm или произволен обем на яйчника >10 mL). Пациентите с яйчникова поликистоза трябва да

отговарят на поне два от трите критерия и да са изключени други причини за хиперандрогенизъм, като неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия, хиперпролактинемия и хипертекоза. Метаболитния синдром представлява група от най-малко три от пет кардиометаболитни нарушения, които се проявяват едновременно. Те включват: абдоминално затлъстяване, хипергликемия, хипертриглицеридемия, нисък холестерол с висока плътност и хипертония. В практиката масово за оценка на затлъстяването се използва индексът на телесна маса, степенуван според критериите на Световната здравна организация. Метаболитния синдром и синдрома на поликистозните яйчници са взаимосвързани състояния, за които се предполага, че излишъкът на андрогени дава началото на порочен кръг от метаболитни нарушения при пациенти с яйчникова поликистоза. Тази статия има за цел да насочи вниманието върху прецизната оценка на компонентите на метаболитния синдром при пациенти с доказана яйчникова поликистоза и по този начин да идентифицира пациентите с повишен кардиометаболитен риск и назначаването на подходящи промени в начина им на живот и евентуално терапевтични интервенции.

Ключови думи: синдром на поликистозните яйчници, метаболитен синдром, затлъстяване, инсулинова резистентност, хиперандрогенизъм.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на поликистозните яйчници (PCOS) е хетерогенна ендокринна патология, засягаща до 10-15% от жените в репродуктивна възраст, и е една от водещите причини за безплодие в развитите страни (Agrimodiz et al., 2005). Синдромът на поликистозните яйчници (PCOS) е свързан с много метаболитни симптоми, като затлъстяване, инсулинова резистентност (IR) и хиперандрогенизъм. Патогенеза на тези метаболитни прояви все още не е напълно изяснена (Bil et al., 2016).

Ървинг Ф. Щайн и Майкъл Л. Левентал за първи път през 1935г идентифицират този синдром въз основа на едновременното наличие на поликистозни яйчници и ановулация. Аменорея, затлъстяване, хирзутизъм и множество фоликуларни кисти, както и други симптоми често са включени в диагнозата на PCOS. Тези признаци, макар и характерни, са доста ограничаващи и изключват някои важни нарушения, като хиперинсулинемията, обикновено присъства или се появява след диагнозата. Всъщност за PCOS са характерни няколко репродуктивни, метаболитни и сърдечно-съдови проблеми, които могат да окажат голям брой негативни последици върху здравния статус на индивида (Escobar-Morreale, 2018).

Диагнозата на яйчниковата поликистоза се базира на три критерия, които са: Rotterdam 2003, Androgen Excess and PCOS Society 2006 и National Institutes of Health Consensus 2012. Сред тези критерии Ротердамските критерии (2004) са най-обширните и широко използвани.

2. ИЗСЛЕДВАНИЯ

Спрямо тези критерии диагнозата се основава на три характеристики: 1) клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм или и двете, 2) олигоановулация и 3) морфология на поликистозните яйчници (PCOM) (ултразвуково изследване, показващо наличието на ≥ 12 фоликула с максимален диаметър 2–9 mm или произволен обем на яйчника > 10 mL). Пациентите с яйчникова поликистоза трябва да отговарят на поне два от трите критерия и да са изключени други причини за хиперандрогенизъм, като неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия, хиперпролактинемия и хипертекоза (Cadagan et al., 2016). Към момента Ротердамските критерии (2004) насочват вниманието си към три симптома: хронично нарушение на овулацията, хиперандрогенизъм и поликистозни яйчници. Съгласно тези Критерии е задължително за диагнозата PCOS пациентът да покрива най-малко две от гореспоменатите клинични и ендокринни характеристики. Доколкото се отнася до терапията на заболяването, има общ консенсус, според който се изисква предварителна оценка, внимателен и цялостен анализ на пациента, като се вземат предвид репродуктивни му планове. Следователно, персонализираните стратегии за лечение трябва да включват загуба на тегло и модификация на хранителните навици, тъй като промените в начина на живот значително подобряват функцията на яйчниците и могат да избегнат по-късни усложнения, свързани с яйчниковата поликистоза, както е метаболитния синдром (Diamanti-Kandarakis & Papavassiliou, 2006).

Въз основа на гореспоменатите диагностични критерии PCOS се разделя на четири фенотипа според тежестта (Таблица 1). Въпреки многото разновидности на диагностичните критерии за PCOS, етиологията остава неизяснена (Lizneva et al., 2016). Това може да се обясни с множество фактори, включително генетични, околна среда и начин на живот. PCOS също показва хетерогенност и по отношение на метаболитните нарушения. Това потвърждава хипотезата за влиянието на ежедневният начин на живот и диета, както и генерираните метаболити върху патогенезата на PCOS. Следователно бързо нараства броят на клиничните и основни проучвания върху метаболитните прояви и метаболитите на PCOS (Orio et al., 2015).

Таблица 1. Фенотипи на PCOS според Ротърдамските критерии.

Phenotype			
A	Androgen excess	Ovulatory dysfunction	Polycystic ovarian morphology
B	Androgen excess	Ovulatory dysfunction	
C	Androgen excess	Polycystic ovarian morphology	
D	Ovulatory dysfunction	Polycystic ovarian morphology	

От друга страна метаболитния синдром съставлява група от най-малко три от пет кардиометаболитни промени, чията поява е свързана. Тези прояви са затлъстяване, повишена кръвна захар, повишени нива на триглицериди, понижен HDL холестерол и артериална хипертония (International Diabetes Federation, 2006). Българският институт “Метаболитен синдром” (БИМС) (2010) съставя критерии на основа на международните гайдлайни и общото постановление на редица организации. При съвкупност от три или повече от пет рисковни фактора се поставя диагнозата метаболитен синдром: 1) повишена обиколка на талията: за мъжкия пол ≥ 94 cm, за женския пол ≥ 80 cm, 2) нива на триглицеридите >1.70 mmol/l или приемане на лекарства за завишени стойности на триглицериди и занижени нива на HDL холестерол: за мъже <1.03 mmol/l, за жени <1.30 mmol/l, 3) артериално налягане $\geq 130/85$ mmHg или наличие на терапия срещу повишеното артериално налягане, 4) кръвна захар на гладно ≥ 5.6 mmol/l или диагностициран захарен диабет 2, 5) централно затлъстяване

Клиничните прояви на PCOS, като инсулинова резистентност, обезитас, промени в липидния статус и повишени андрогени, могат да бъдат категоризирани като метаболитен синдром. Следователно, 43% от жените в напреднала възраст и около една трета от младите жени с PCOS заболяват и от метаболитен синдром (Gunning & Fauser, 2017).

Натрупването централно на мастна тъкан (андроиден тип) е водещ фактор за поява на метаболитен синдром. Доказано е, че това е метаболитно активно затлъстяване, което за разлика от гинекоидния (глутео-феморален) тип на дистрибуция на мастната тъкан, е най-рисковия. (Zlatanova, 2021). В клиниката основно за оценяване на обезитас се ползва индексът на телесна маса (Body Mass Index, BMI), степенуван според критериите на Световната здравна организация (СЗО) (Табл. 2).

Таблица 2. Индекс на телесна маса според критериите на СЗО.

ИНДЕКС НА ТЕЛЕСНА МАСА	
BMI	Категория
<18.5	Поднормено
18.5-24.99	Нормално тегло
25.0-29.99	Наднормено тегло
30.0-34.99	Затлъстяване I
35.0-39.99	Затлъстяване II
>40.0	Затлъстяване III

Инсулиновата резистентност (IR) е често срещана при пациенти с PCOS. IR се съобщава при приблизително 50-80% от жените с различни фенотипове на PCOS (Milutinović et al., 2017). Компенсаторен хиперинсулинизъм може също да съществува при много пациенти с PCOS поради ниската инсулинова чувствителност в периферните тъкани на скелетните мускули и мастната тъкан и генетични промени на инсулиновите рецептори. Инсулиновата резистентност, затлъстяването и хиперандрогенизмът са неразривно свързани в патогенезата на яйчниковата поликистоза (Lujan et al., 2008). Хиперинсулинемията оказва гонадотропин-подобен ефект върху яйчниците и намалява експресията на протеина, свързващ половите хормони (SHBG), което води до поява на хиперандрогенизмът. Андрогените могат да предизвикат натрупване на мастна тъкан, особено в областта на ханша и да доведат до поява на инсулинова резистентност в подкожната мастна тъкан. При хората андрогенът играе двукратна роля във фоликулогенезата: ниските дози ускоряват растежа на яйчниковите фоликули, докато високото ниво може да увеличи секрецията на анти-Мюлеровия хормон (AMH) в гранулозните клетки, като по този начин инхибира матурацията на фоликулите (Pierre et al., 2017). Обобщено може да се заключи, че ролята на хиперандрогенизма в патогенезата на поликистозата на яйчниците е изключително комплицирана.

Дислипидемията се счита за важен метаболитен фенотип, въпреки че не е диагностичен критерий при яйчниковата поликистоза. Промените в метаболизма на мазнини и въглехидрати са строго свързани като основни съставни части на метаболитния синдром. Класическата „атерогенна триада“ от високи триглицериди, понижен HDL холестерол и завишен LDL холестерол се свързва с 4.4 пъти увеличен риск от кардиоваскуларни болести. При добавяне и на хиперинсулинемия, повишен апо-B и наличие на малки, плътни LDL частици, това може да доведе до почти 5-кратно нарастване на този риск. Съобщава се, че разпространението на дислипидемия при пациенти с PCOS е 70%, а нивата на липопротеиновия холестерол с ниска плътност (LDL-c), липопротеиновия холестерол с много ниска плътност (VLDL-c), триглицеридите (Tgs) и свободните мастни киселини са повишени, докато нивата на липопротеиновия холестерол с висока плътност (HDL-c) намалени (Yilmaz et al., 2005). Има доказателства, които предполагат, че нивата на триглицеридите имат слаба корелация с пола и расовата принадлежност, въпреки че са необходими повече научни проучвания за доказване на тези зависимости и риска от нарушен метаболитен профил (Zlatanova, 2021).

Въпреки че, провъзпалителното и протромбогенно състояние не са познати като параметри за диагноза при метаболитния синдром, те са строго свързани с него и се намират при висок процент от засегнатите пациенти, като завишават кардио-васкуларния риск. Клинично се измерват с изследване на пикочна киселина, С-реактивен протеин, фибриноген, PAI-1, адипоцитокени (адипонектин, лептин, TNF α , интерлевкини). Метаболитните характеристики на PCOS могат да доведат до различни сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), като хипертония, атеросклероза и коронарна болест на сърцето. Повишеният риск от ССЗ се медира от андрогенния експес при яйчниковата поликистоза. Хиперандрогенизмът може да активира симпатиковата нервна система чрез специфични рецептори и оксидативен стрес и въпреки това, риска от ССЗ при тези пациенти не може да се определи, тъй като се необходими големи рандомизирани проучвания, които да докажат тази връзка (Gunning & Fauser, 2017).

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболитния синдром и синдрома на поликистозните яйчници са взаимосвързани състояния, за които се предполага, че излишъкът на андрогени дава началото на порочен кръг от метаболитни нарушения при пациенти с яйчникова поликистоза. Смята се, че с индуцирането на инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията, хиперандрогенемията улеснява образуването на висцерална мастна тъкан, което засилва секрецията на андрогени в яйчниците и надбъбречните жлези. Съответно, порочният кръг е потенциалният механизъм водещ до дефекти в стероидогенезата, а тежестта на заболяването зависи от различни фактори. Става видима връзката между поликистозата на яйчниците и метаболитния риск, като не е доказано дали нарушенията в яйчниците са причината за изява на метаболитни промени или пък предиспозиция е фенотипът на метаболитния синдром и завишените нива на инсулина, като неговият анаболен ефект и пролиферативен потенциал би довел до отключване на яйчникова поликистоза.

В заключение, от гореизложените факти става ясно, че диагностичното уточняване на пациентите със синдром на поликистозни яйчници следва да се допълва и преоценката на съвкупностите на метаболитния синдром за отсяване на пациентите със завишен риск и даването на насоки за промени в начина им на живот и евентуално нов терапевтичен план.

REFERENCES

- Apridonidze, T., Essah, P.A., Iuorno, M.J., & Nestler, J.E. (2005). 90:1929–1935. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* doi: 10.1210/jc.2004-1045.
- Bil, E., Dilbaz, B., Cirik, D.A., Ozelci, R., Ozkaya, E., & Dilbaz, S. (2016). 42:837–843. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* doi: 10.1111/jog.12985.
- Cadagan, D., Khan, R., & Amer, S. (2016). 16:53–60. Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reprod. Biol.* doi: 10.1016/j.repbio.2015.12.006.
- Diamanti-Kandarakis, E., & Papavassiliou, A.G. (2006). 12:324–332. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol. Med.* doi: 10.1016/j.molmed.2006.05.006.
- Escobar-Morreale, H.F. (2018). 14:270–284. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* doi: 10.1038/nrendo.2018.24.
- Gunning, M.N., & Fauser, B. (2017). 20:222–227. Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life? *Climacteric* doi: 10.1080/13697137.2017.1316256.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus, worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006.
- Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakt,a S., Gavrilova-Jordan, L., & Azziz, R. (2016). 106:6–15. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
- Lujan, M.E., Chizen, D.R., & Pierson, R.A. (2008). 30:671–679. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Pitfalls and controversies. *J. Obstet. Gynaecol. Can* doi: 10.1016/S1701-2163(16)32915-2.
- Milutinović, D.V., Nikolić, M., Veličković, N., Djordjevic, A., Bursać, B., Nestorov, J., Teofilović, A., Antić, I.B., Macut, J.B., Zidane, A.S., et al. (2017). 125:522–529. Enhanced Inflammation without Impairment of Insulin Signaling in the Visceral Adipose Tissue of 5 α -Dihydrotestosterone-Induced Animal Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* doi: 10.1055/s-0043-104531.
- Orio, F., Muscogiuri, G., & Palomba, S. (2015). 69: 974. Could the Mediterranean diet be effective in women with polycystic ovary syndrome? A proof of concept. *Eur J Clin Nutr*
- Pierre, A., Taieb, J., Giton, F., Grynberg, M., Touleimat, S., El Hachem, H., Fanchin, R., Monniaux, D., Cohen-Tannoudji, J., di Clemente, N., et al. (2017). 102:3970–3978. Dysregulation of the Anti-Müllerian Hormone System by Steroids in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* doi: 10.1210/jc.2017-00308.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM—. 2004;19:41–47. Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) *Hum. Reprod*doi: 10.1093/humrep/deh098.
- Yilmaz, M., Biri, A., Bukan, N., Karakoç, A., Sancak, B., Törüner, F., & Paşaoğlu, H. (2005). 20:258–263. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol* doi: 10.1080/09513590400027265.
- Zlatanova, E. (2021). Frequency of individual nosological units, metabolic syndrome and obesity in patients with adrenal hormonally inactive adenomas and their relationship with anthropometric indicators. DOI: <http://dx.doi.org/10.14748/vmf.v0i0.8097>
- Zlatanova, E. (2021). Metabolic Profile of Patients with Hormone-Inactive Adrenal Adenomas//Метаболитен профил на пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми. PhD Thesis. Medical University of Varna.
- Работна група към БИМС. 2010 Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром“ за поведение при метаболитен синдром. Наука Ендокринология.