

PCOS'nun Uzun Dönem Sağlık Etkileri

Prof. Dr. Cavidan Gülerman



Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları EAH - Ankara

PCOS'un Uzun Dönem Sağlık Etkileri

- PCOS, reproduktif çağın ötesinde;
 - İnsülin rezistansı
 - Obezite ve/veya
 - Hiperandrojenemi

ile bağlantılı olarak uzun dönem sekelleri ile karşımıza çıkar

PCOS: changing women's health paradigm



(young age)

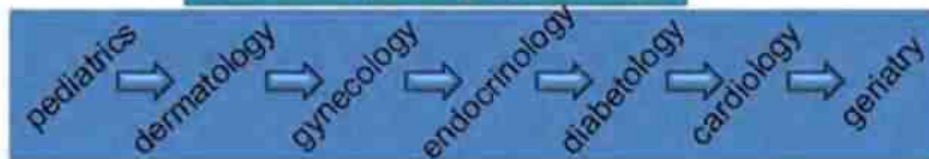
(older age)

- menstrual disorders
- hirsutism
- contraception
- sexual health
- infertility



- pregnancy complications
- quality of life
- type 2 diabetes
- cardiovascular disease
- cancer risk?

Multi-disciplinary approaches



Schematic representation of the change in emphasis from early age reproductive disorders to long-term metabolic and cardiovascular health.

Fauser. ESHRE/ASRM PCOS Consensus. Fertil Steril 2012.

- Erken dönemde: reproduktif hastalıklar
- Uzun dönemde: metabolik ve kardiyovasküler sağlık önde gelmektedir.

PCOS'la İlişkili Uzun Dönem Sağlık Etkileri

Genetik
↓

Yaşam tarzı
↓

Hormonal değişiklikler
Obezite hormonal değişiklikleri artırır.

↑ Androjenler

↑ İnsülin

Ovarian foliküller
Anovulasyon
↑ Estrojen

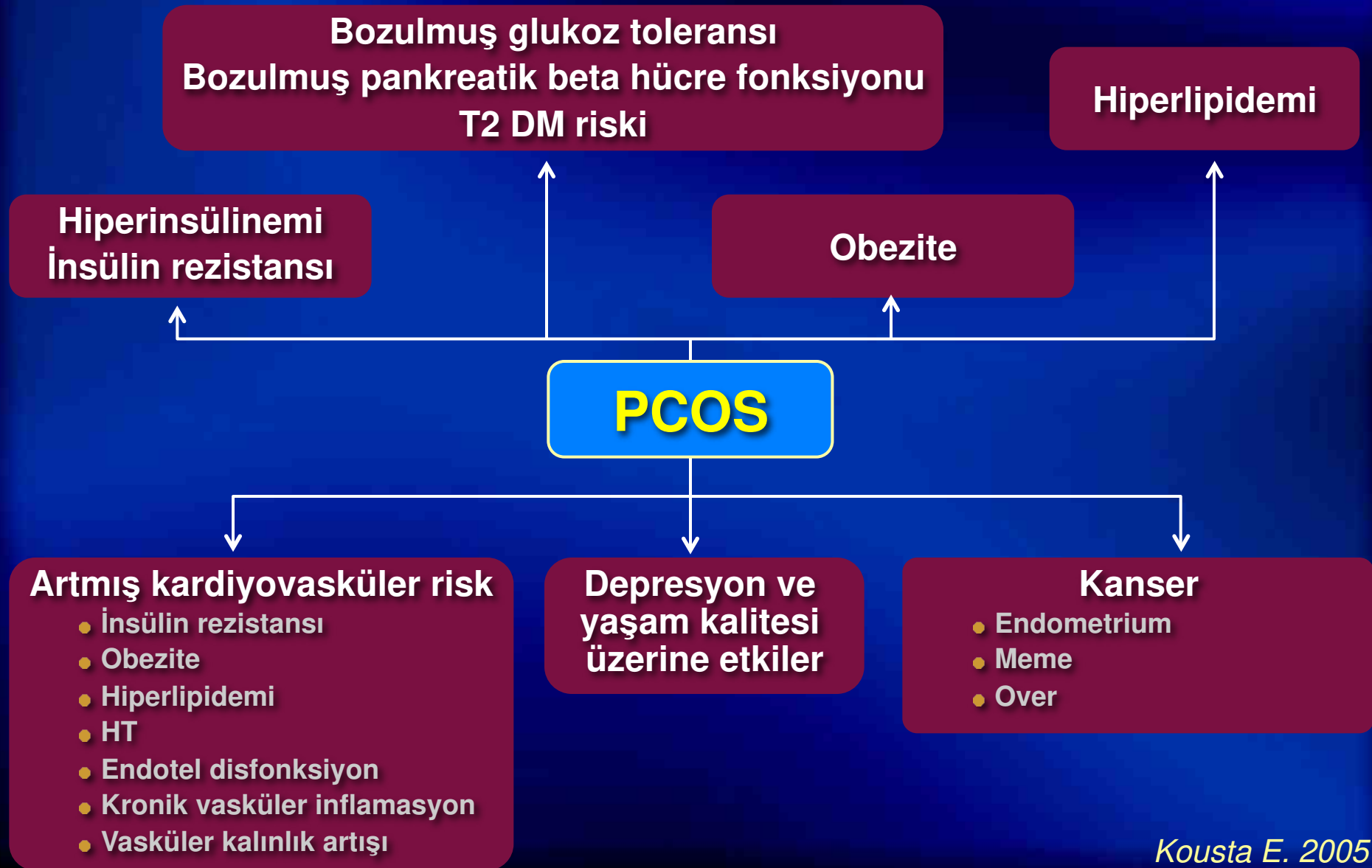
Hirsutism
Akne

Menstruel bozukluklar
Subfertilite

Kardiyovasküler
Risk

Psikososyal problemler: Beden imajı, kendine güven, depresyon, anksiyete

PCOS'un Uzun Dönem Etkileri



PCOS'ta Obesite

- Obezite Tip 2 DM ve KVVH için bağımsız risk faktörü
- PCOS vakalarının yaklaşık yarısında obesite bulunur ve PCOS'un şiddetini artırır.
- Obesite tek başına, PCOS'da zaten mevcut olan insülin rezistansını (IR) artırır.

Glueck, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005
Ching, Clin Endocrinol, 2007
Lego, Obstet Gynecol Survey, 2004

PCOS – Obesite – IR

- Obesite $\leftrightarrow$ PCOS + $\longrightarrow$ İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi



Beta Hücre Disfonksiyonu



Bozulmuş Glukoz Toleransı

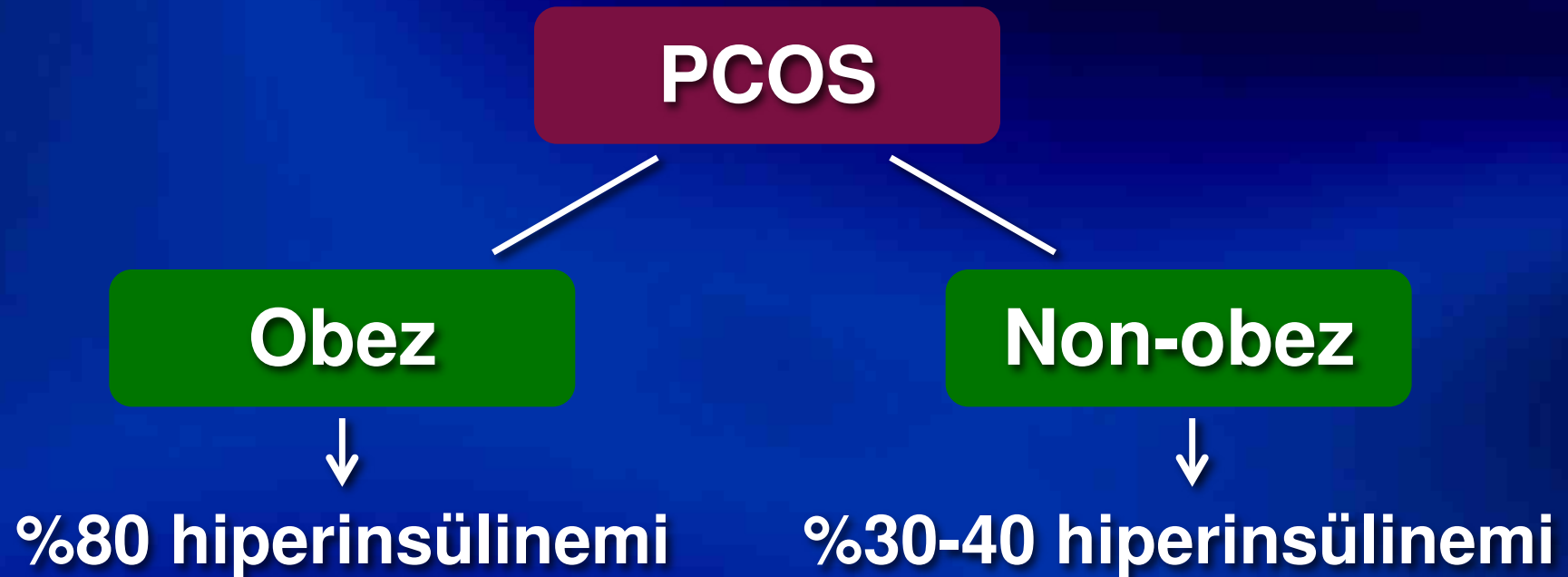


Beta Hücrelerinde Tükenme



T2 DM

PCOS ve İnsülin Rezistansı Prevalansı



PCOS'lu obez kadınların %7-10'unda T2DM bulunur.

Dunaiff, 1989

Ehrmann, Diabetes Care 1999

Allahbadia 2011

Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis

Lisa J. Moran^{1,*}, Marie L. Misso², Robert A. Wild^{3,†},
and Robert J. Norman^{4,†}

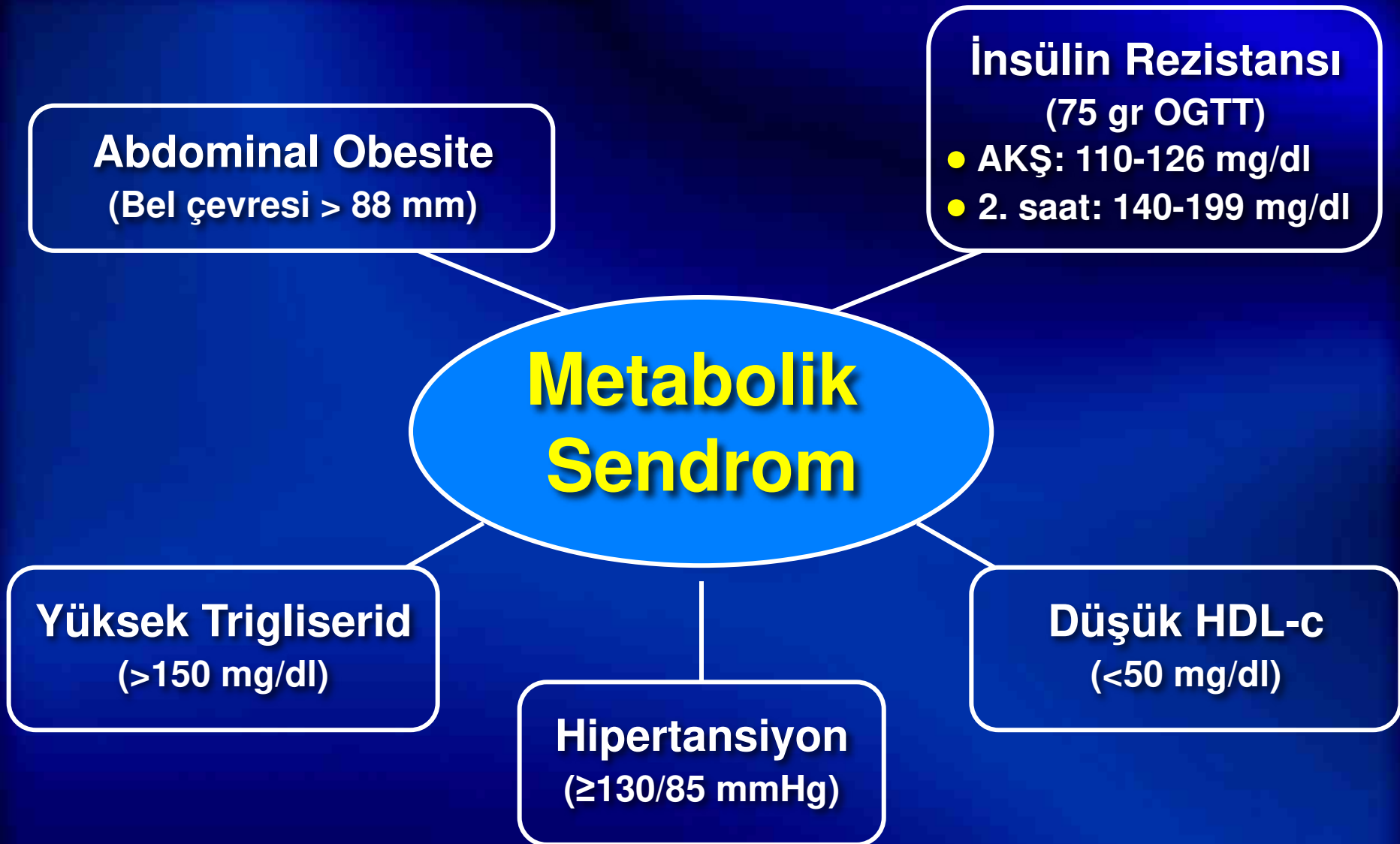
¹The Jean Hailes Foundation for Women's Health Research Unit, Monash Institute of Health Services Research, Monash University, Clayton, Victoria, Australia ²Monash Institute of Health Services Research, Monash University, Clayton, Victoria, Australia ³Reproductive Endocrinology and Clinical Epidemiology, Women's Health, Oklahoma University Health Sciences Centre, Oklahoma City, OK, USA ⁴Robinson Institute, Research Centre for Reproductive Health and School of Paediatrics and Reproductive Health, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia

*Correspondence address. E-mail: lisa.moran@med.monash.edu.au

Submitted on October 30, 2009; resubmitted on January 7, 2010; accepted on January 14, 2010

PCOS'lu kadınlarda prevalans;

- BGT OR: 2.52 (%95 CI 1.66-3.82)
- T2DM OR: 4.44 (%95 CI 4.07-4.84)
- Metabolik Sendrom (MetS)
OR: 2.89 (%95 CI 2.41-3.46)



Metabolik Sendrom PCOS'lu kadınlarda siktır (%33)

Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group

Bart C. J. M. Fauser, M.D.,^a Basil C. Tarlatzis, M.D.,^b Robert W. Rebar, M.D.,^c Richard S. Legro, M.D.,^d Adam H. Balen, M.D.,^e Roger Lobo, M.D.,^f Enrico Carmina, M.D.,^g Jeffrey Chang, M.D.,^h Bulent O. Yildiz, M.D.,ⁱ Joop S. E. Laven, M.D.,^j Jacky Boivin, M.D.,^k Felice Petraglia, M.D.,^l C. N. Wijeyeratne, M.D.,^m Robert J. Norman, M.D.,ⁿ Andrea Dunaif, M.D.,^o Stephen Franks, M.D.,^p Robert A. Wild, M.D.,^q Daniel Dumesic, M.D.,^r and Kurt Barnhart, M.D.^s

^a University Medical Center, Utrecht, the Netherlands; ^b Medical School of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; ^c University of Alabama, Birmingham, Alabama; ^d Penn State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania; ^e Leeds Teaching Hospitals, Leeds, United Kingdom; ^f Columbia University, New York, New York; ^g University of Palermo, Palermo, Italy; ^h University of California, San Diego, California; ⁱ Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey; ^j Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; ^k Cardiff University, Cardiff, United Kingdom; ^l University of Siena, Siena, Italy; ^m University of Colombo, Colombo, Sri Lanka; ⁿ Robinson Institute, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia; ^o Northwestern University, Chicago, Illinois; ^p Imperial College, London, United Kingdom; ^q Oklahoma University, Oklahoma City, Oklahoma; ^r University of California, Los Angeles, California; and ^s University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

PCOS - IR ve MetS

- Reprodüktif çağıdaki kadınlarda PCOS'na bağlı metabolik sorunlar;
 - Prediabet
 - Diabet ve
 - MetS'inöncül belirtileridir (Level B).
- MetS'lu hastalar, PCOS'lu kadınların önemli bir klinik alt grubunu oluşturur (%33) (Level B).
- Tüm PCOS fenotiplerinde metabolik risk aynı değildir. **Hiperandrojenemi ve oligomenore** kombinasyonu bulunanlar en çok risk altında olan gruptur (Level B).

PCOS – T2 DM

- PCOS, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve T2DM gelişiminde majör risk faktörüdür (Level A).
- IR dolayısıyla artan obesite, BGT ve T2DM gelişimini ağırlaştırıcı bir faktördür (Level A).
- PCOS'lu kadınlarda T2 DM riski artmıştır
 - Obez PCOS:
 - BGT : %31-35
 - T2 DM : %7-10 (40 yaşında)
 - Non obez PCOS:
 - BGT : %10
 - T2 DM : %1-2

Fauser, Fertil Steril, 2012

3rd Consensus Workshop, Amsterdam, 2012

Kousto, 2005; Allahbadia, 2011

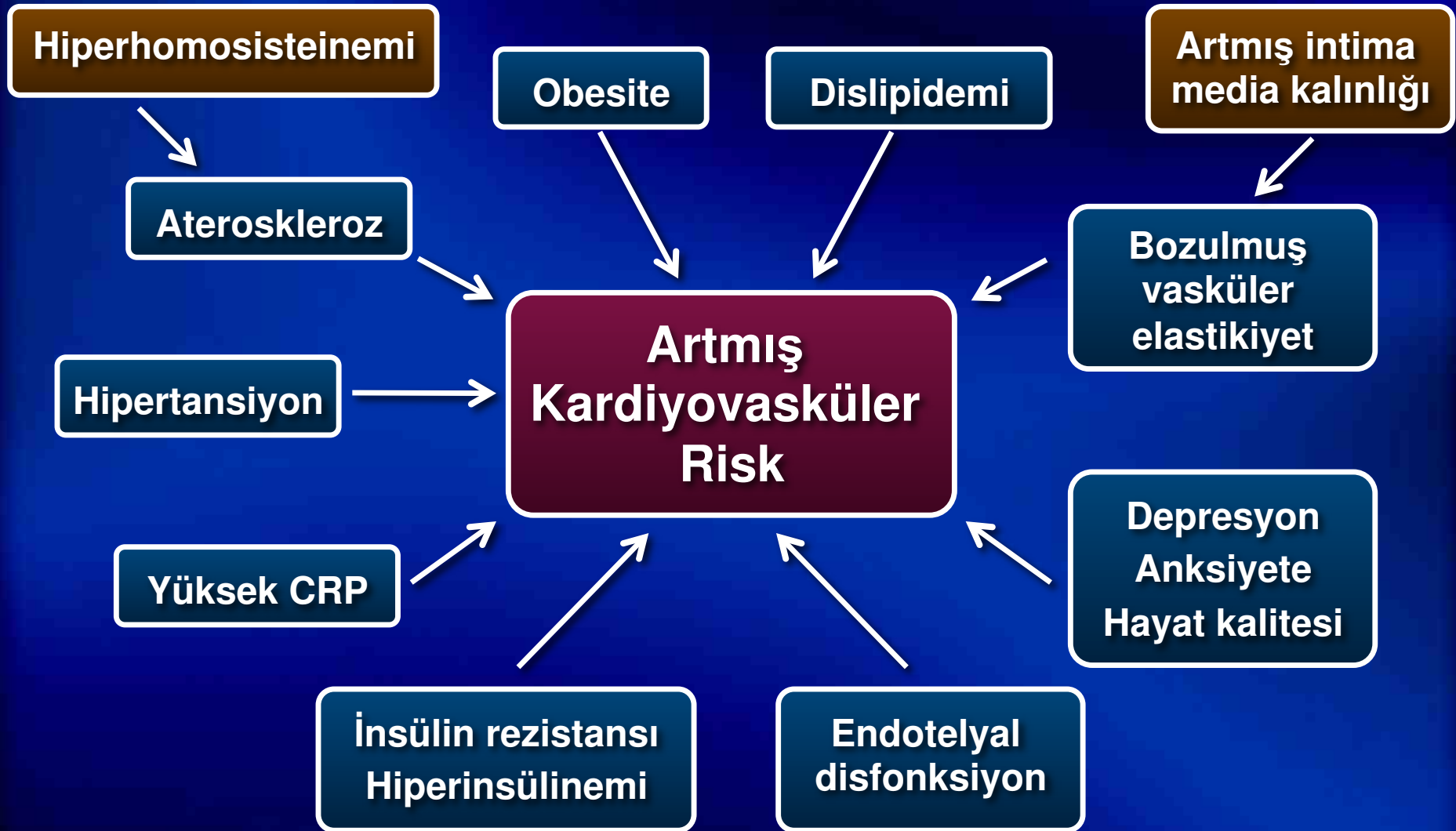
PCOS – T2 DM (*devam*)

- BGT ve T2 DM için Tarama gereken durumlar: (75 gr OGTT, HbA1c)
 - Anovulasyonla birlikte olan hiperandrojenizm
 - Acanthosis nigricans
 - Obesite (BMI >30 kg/m²) (Asya pop. >25 kg/m²)
 - Aile hikayesinde T2DM veya özgeçmişinde GDM hikayesi olanlar (Level C).

PCOS – T2 DM (*devam*)

- Fertiliteyi iyileştirmek ve diabetten korunmak için diyet ve yaşam tarzının düzenlenmesi ilk seçenektir (Level B).
- BGT ve T2DM için Metformin kullanılabilir (Level A).

Kardiyovasküler Risk



PCOS'da IR ile İlişkili Kardiyovasküler Risk Faktörleri



PCOS erken yaşta başlayan bir hastalık olması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar için risk taşımaktadır.

Women Ischemia Evaluation Study (WISE)

- n=104, PCOS'lu PM kadın
 - n=286, Normal PM kadın
 - Prospektif olarak 10 yıl takip edilmiş
 - Kardiyovasküler hastalık
 - PCOS: %32
 - Normal: %25
 - Serebrovasküler olaylar PCOS'ta daha fazla
- Odds Ratio: 1.7

Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society

Robert A. Wild, Enrico Carmina, Evanthia Diamanti-Kandarakis, Anuja Dokras, Hector F. Escobar-Morreale, Walter Futterweit, Rogerio Lobo, Robert J. Norman, Evelyn Talbott, and Daniel A. Dumesic

- 8 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş
- Çalışmalarda fikir birliği yoktur.
- Ancak genel olarak PCOS'lu hastalarda KVH riski daha yüksektir.
- Bu durum artmış total ya da abdominal adiposite ve PCOS'la bağlantılı hiperandrojenizm ile ilişkilidir.

PCOS – Kardiyovasküler Hastalık (KVH) Belirteçleri

- **Dislipidemi** PCOS'lu hastalarda sık görülen bir metabolik anormalliktir. %70'inde anormal lipid profili bulunur.
- TG
HDL
LDL
Non-HDL } değişiklikleri PCOS'lu kadınlarda ve daha ağır olarak hiperandrojenemik kadınlarda sıktır (Level B).
- Non-HDL kolesterol ve bel çevresi ölçümü, yükselmiş KVH riski için en iyi klinik indikatördür (Level C).
- Depresyon ve anksiyete, KVH için majör risk faktörüdür, PCOS'lularda yaygındır (Level B)

PCOS / KVH Risk Faktörleri

PCOS'lu kadınlarda tarama yapılması uygun olan KVH risk faktörleri

- Erken KVH için aile hikayesi
- Sigara kullanımı
- BGT / T2 DM
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Uyku apnesi
- Abdominal obezite
- Fiziksel inaktivite
- Aterojenik diyet

Fauser, Fertil Steril, 2012

3rd Consensus Workshop, Amsterdam, 2012

PCOS / KVH Belirteçleri

- Herhangi bir yaşta önerilen KVH risk değerlendirmesi:
 - Psikososyal stres değerlendirmesi
 - Kan basıncı
 - Glukoz
 - Lipid profili (kolesterol, TG, HDL, LDL, non-HDL)
 - Bel çevresi, BMI
 - Fiziksel aktivite
 - Beslenme
 - Sigara (Level C)
- KVH riski yaşla ve ilave çevresel olumsuzluklarla arttığından, KVH riski için periyodik değerlendirme önerilir (GPP).

PCOS / KVH Sonuçları

- Yaş ilerledikçe, özellikle menopozdan sonra, ömür boyu metabolik disfonksiyonu olan PCOS'lu kadınlarda KVH riski artar (Level B).
- KVH risk belirteçleri PCOS'lularda yüksektir ancak bu belirteçlerin PCOS'lularda KV olaylarla ve mortaliteyle bağlantısı tam açık değildir (Level B).

PCOS – Ca Riski

PCOS'da Endometrium Ca için risk faktörleri:

- Anovulasyon ve artmış karşılanmamış estrogen
- Hiperandrojenizm
- Obesite
- Hiperinsülinemi
- Nulliparite
- İnfertilite

See 1 citation in Reprod Biomed Online 2009 by Chittenden BG:

Reprod Biomed Online. 2009 Sep;19(3):398-405.

Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review.

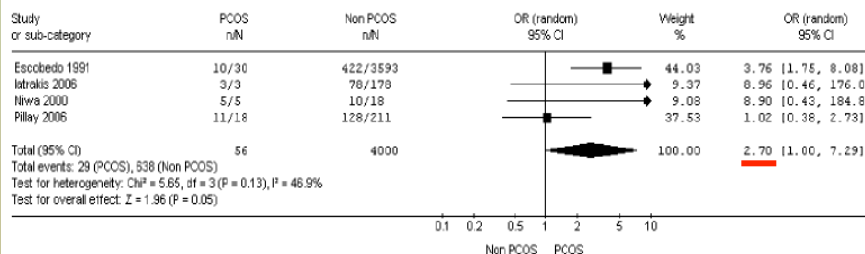
Chittenden BG¹, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S.

Author Information

Abstract

The objective of this study was to perform a systematic review of the literature to determine whether there is an association between polycystic ovary syndrome (PCOS) and gynaecological malignancy. Medline and Embase databases (1968-2008) were searched to identify publications on the association between PCOS and gynaecological cancers including breast cancer. Studies were selected that examined the association between PCOS and all types of gynaecological malignancies. A total of 19 studies exploring the association between PCOS and breast, endometrial and ovarian cancer were identified. Of these, only eight could be included after review. The data showed variability in the definition of PCOS. A meta-analysis of the data suggests that women with PCOS are more likely to develop cancer of the endometrium (OR 2.70, 95% CI 1.00-7.29) and ovarian cancer (OR 2.52, 95% CI 1.08-5.89) but not breast cancer (OR 0.88, 95% CI 0.44-1.77). Women with PCOS appear to be three times more likely to develop endometrial cancer but are not at increased risk of breast cancer. There is insufficient evidence to implicate PCOS in the development of vaginal, vulval, cervical or ovarian cancers. The paucity of studies investigating the association between PCOS and gynaecological cancers is likely to affect the reliability of the conclusions.

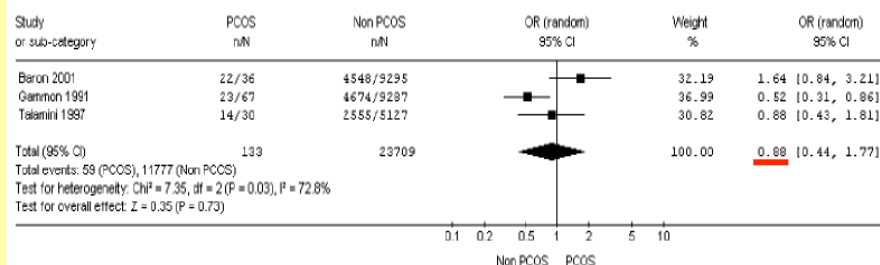
Review: PCOS & Gynecological Cancer
Comparison: 01 Gynecologic Cancer
Outcome: 02 Endometrial Cancer



Endometrial Ca

Meme Ca

Review: PCOS & Gynecological Cancer
Comparison: 01 Gynecologic Cancer
Outcome: 01 Breast Cancer



PCOS – Ca Riski

- Eldeki verilere göre PCOS'lularda endometrial Ca riski 2.7 kat artmış bulunmuş (%95 CI 1.0-7.3). Endometrial Ca'ların büyük çoğunluğu iyi differansiye ve iyi prognozludur (Level B).
- PCOS'lularda ovarian Ca ve meme Ca riski artışını gösteren sınırlı sayıda veri mevcuttur (Level B).
Yapılan çalışmaların çoğunda anlamlı ilişki bulunmamıştır.

PCOS – Diğer Riskler

- Anksiyete
- Panik bozuklukları
- Yeme bozuklukları (OR: 6,4 %95 CI, 1,3-3,1)
- Depresyon (OR: 3,8 %95 CI, 1,5-8,7)
- Obstrüktif uyku apnesi (5-30 kat ↑)

PCOS – Uzun Dönem Sağlık Etkileri

Sonuç

- T2 DM için çok sayıda risk faktörü mevcut ve T2 DM riski 3-7 kat artmıştır. Diabete bağlı mortalite de artar.
- KVH için risk faktörleri oldukça fazla, KVH riski erken yaşta ancak KVH ile ilişkili mortalite riski belirsizdir.

PCOS – Uzun Dönem Sağlık Etkileri

Sonuç

- **Obesite önemli bir bulgudur. KVH ve diabet için risk oluşturduğu gibi menstruel düzensizlik ve infertilite problemlerine neden olur.**
- **Endometrial hiperplazi ve endometrial Ca açısından hastalar uyarılmalıdır.**
- **Özellikle obez hastalarda diyet ve YTD her yönden önemli faydalar sağlayacaktır.**

PCOS – Uzun Dönem Sağlık Risk Azaltıcı Tedbirler

- Metabolik bozukluklar yönünden erken inceleme
- Kilo kontrolü (first line tedavi)
 - Yaşam tarzı değişiklikleri
 - Medikasyon
 - Bariatik cerrahi
- Egzersiz
- Sigaradan kaçınma
- Lipid bozukluklarının düzeltilmesi

PCOS – Yaşam Tarzı Değişiklikleri

- **Diyet**

- **Kalori kısıtlaması** (yüksek glisemik indeksli kısıtlanacak)
- **Düşük karbonhidrat** (rafine edilmemiş karbonhidratlar)

- **Egzersiz**

- **Kardio / Aerobik**
(45-60 dk/gün veya 200-300 dk/hafta orta dereceli fiziksel aktivite)
- **Rezistans**
- **Kombine programlar**

- **Davranışsal**

- **Stres azaltılması** (grup desteği, yoga, pilates, vs.)

PCOS – Yaşam Tarzı Değişiklikleri

6 aylık diyet + egzersiz programlarıyla

- Bel çevresi, abdominal yağ, açlık insülini, LH, testosteron, serbest testosteronda belirgin azalma (*Huber-Buchholtz, JCEM, 1999*)
- BMI ↓, insülin, glikoz, androstenedion, DHT'de belirgin azalma (*Hollman, 1996*)
- Açlık insülin, testosteronda belirgin azalma, kiloda %5'lik azalma (*Clark, 1995*)

PCOS – Uzun Dönem Sağlık Etkileri

Sonuç

- PCOS’da yaklaşım; hastanın şikayetinden başka tüm komplikasyonları düşünerek bir bütün şeklinde olmalıdır.
- İnfertilite ve oligomenore yanı sıra uzun dönem komplikasyonların varlığı ele alınmalıdır.
- Özellikle obez hastalarda diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri her yönden önemli fayda sağlayacaktır.

