

Polikistik Over Sendromu'nda Metabolik Sorunlar

Prof. Dr. Kürşad Ünlühızarıcı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı



Patogeneizde insülin direncinin rolü ortaya
konduktan sonra hastalığın metabolik ve
uzun dönem olumsuz etkileri de önem
kazanmıştır.

Özellikle son 2 dekatta PKOS vakalarında artmış

Tip 2 diabet prevalansının tespiti pek çok çalışma

ile ortaya konmuştur

Unluhizarci K . et al. Clin Endocrinol, 1999

Legro RS et al. JCEM, 1999

Ehrmann DA et al. Diab Care, 1999

Gambineri A et al. Diabetes, 2004

Gerçekte hiperandrojenemi ve metabolik hastalıkların ilişkisi 80 yıl önce "sakallı kadınların şeker hastalığı" olarak belirtilmiştir.

Pubertal erken dönem

Adolesan/Erişkin

Yaşlanma

Egzajere adrenarş

PKOS

Metabolik sendrom

Fonksiyonel ovaryan
hiperandrojenemi



Puberte prekoks

Üreme bozuklukları

Metabolik etkiler

Metabolik anormallikler?

Farklı yaşlarda PKOS'un belirtileri

Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with PCOS (Palmert MR et al, JCEM 2002)

- 27 PKOS hastası
- Ortalama yaş: 16.7 (13.9-19.1)
- Ortalama BMI: 38.4 kg/m² (20-54)
- OGTT yapılmış
- Farklı insülin direnci parametreleri (HOMA-R, glucose/insulin) ölçülmüş.

Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with PCOS (Palmert MR et al, JCEM 2002)

Bulgular

- İki vaka hariç hepsinin AKŞ normal.
- 8 bozuk glukoz toleransı ve 1 diabet var (33%).
- Açlık şekeri ve basit insülin direnci parametreleri IGT ve diabeti öngörmeye yetersiz olabiliyor.

Early metabolic abnormalities in adolescent girls with PCOS (Lewy VD et al, J Pediatr, 2001)

Table I. Physical and hormonal characteristics of subjects in study

	PCOS (n = 12)	Control group (n = 10)	P value
Age (y)	12.0 ± 0.7	12.1 ± 0.6	NS
Tanner Stage			
II-III	4	5	
IV	4	2	
V	4	3	
BMI (kg/m ²)	33.1 ± 1.8	31.4 ± 1.3	NS
Total testosterone (ng/dL)	31.8 ± 6.0	17.1 ± 3.4	.025
Free testosterone (pg/mL)	7.2 ± 1.4	3.4 ± 1.0	.02
%BF	43.2 ± 1.4	45.6 ± 1.1	NS
FM (kg)	34.8 ± 2.9	34.0 ± 2.2	NS
Leptin (ng/mL)	36.6 ± 3.5	38.8 ± 4.3	NS
SAF (cm ²)	465.6 ± 41.8	424.4 ± 37.6	NS
VAF (cm ²)	80.5 ± 15.6	59.2 ± 12.0	NS
TAF (cm ²)	546.1 ± 48.9	483.6 ± 41.9	NS

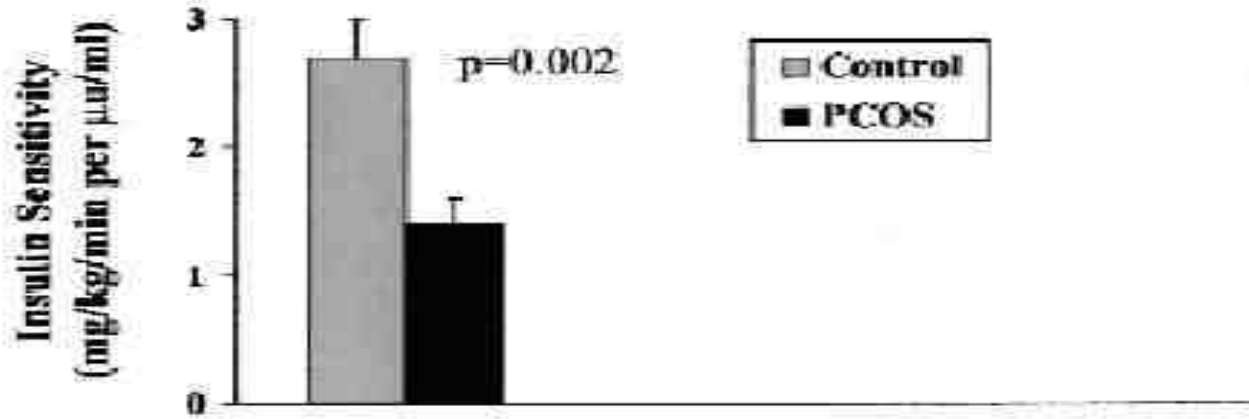
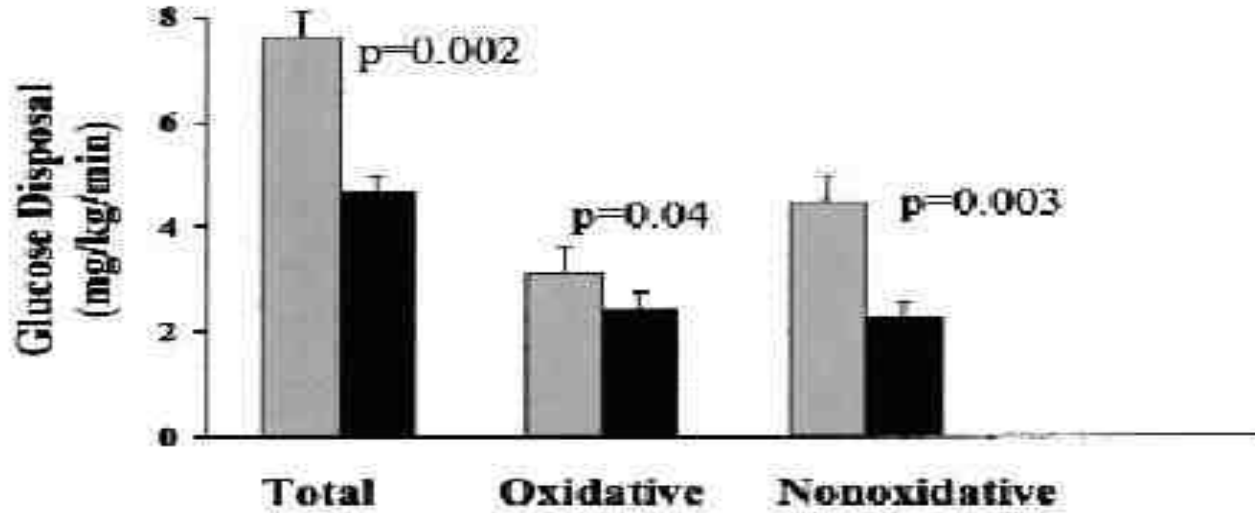
NS, Not significant; BMI, body mass index; FM, fat mass; % BF, percent body fat; VAF, visceral abdominal fat; SAF, subcutaneous abdominal fat; TAF, total abdominal fat.

Early metabolic abnormalities in adolescent girls with PCOS (Lewy VD et al, J Pediatr, 2001)

Table II. Fasting metabolic data

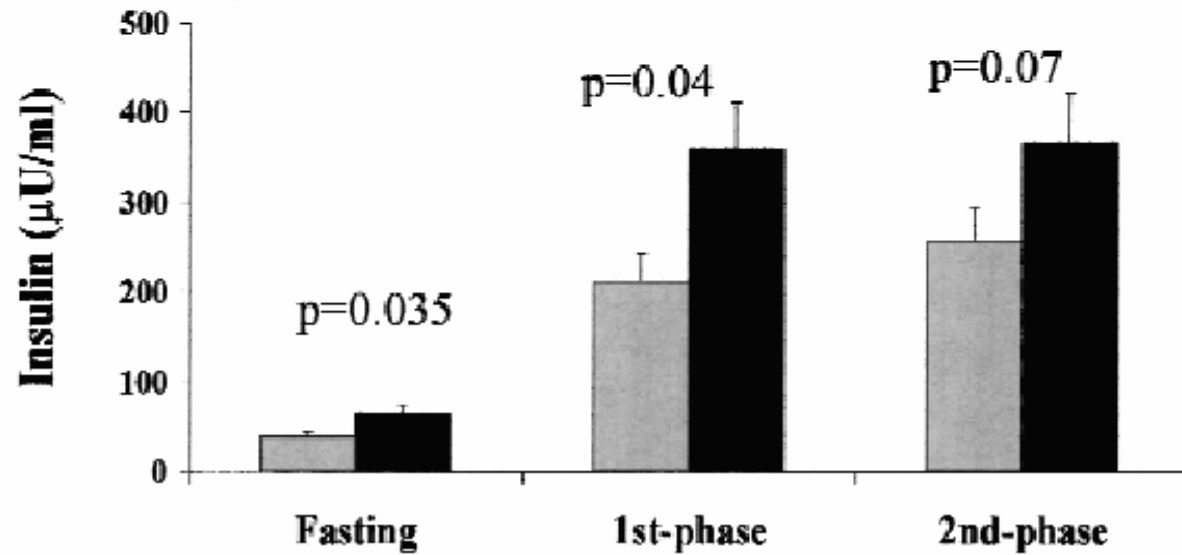
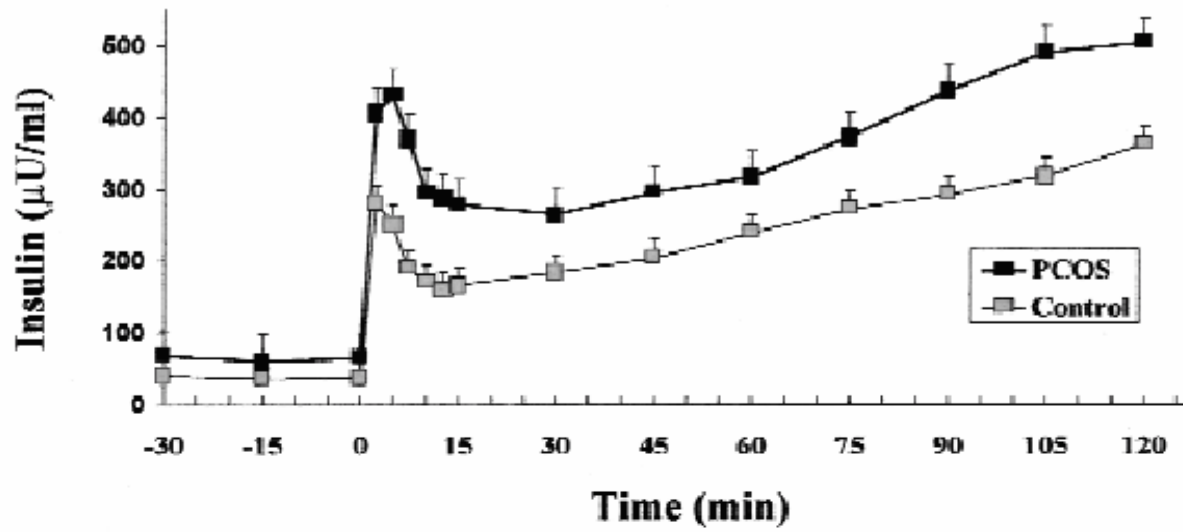
	PCOS	Control group	P value
Glucose (mg/dL)	97.2 ± 2.4	94.4 ± 2.0	NS
Insulin (μu/mL)	65.6 ± 10.6	33.7 ± 3.6	.013
HGP (mg/kg/min)	2.2 ± 0.3	1.9 ± 0.1	NS
G/I ratio	1.9 ± 0.3	3.1 ± 0.3	.02
IGF-I (ng/mL)	401 ± 40	331 ± 54	NS
IGF-BP ₁ (ng/mL)	2.3 ± 0.6	5.0 ± 1.4	.06

HGP, Hepatic glucose production; *G/I ratio*, fasting glucose (mg/dL) to insulin (μu/mL) ratio; *IGF-I*, insulin-like growth factor-I; *IGF-BP₁*, insulin-like growth factor binding protein₁.



Üst panel: hiperinsülinemik klemp sırasında glukoz kullanımı

Alt panel: insülin duyarlılığı



Sağlıklı ve PKOS vakalarında hiperglisemik klemp sırasında insülin sekresyonu,
 Bazal, birinci ve ikinci faz insülin sekresyonu

What is the role of β cell in adolescent PCOS subjects with or without glucose intolerance?

Arslanian SA et al. J Clin Endocrinol Metab 2001

Adolesan PKOS

11 PKOS ve glukoz intoleransı
(9 IGT ve 2 DM)

10 PKOS ve normal glukoz toleransı

1-2 hafta ara ile hiperinsülinemik öglisemik klemp

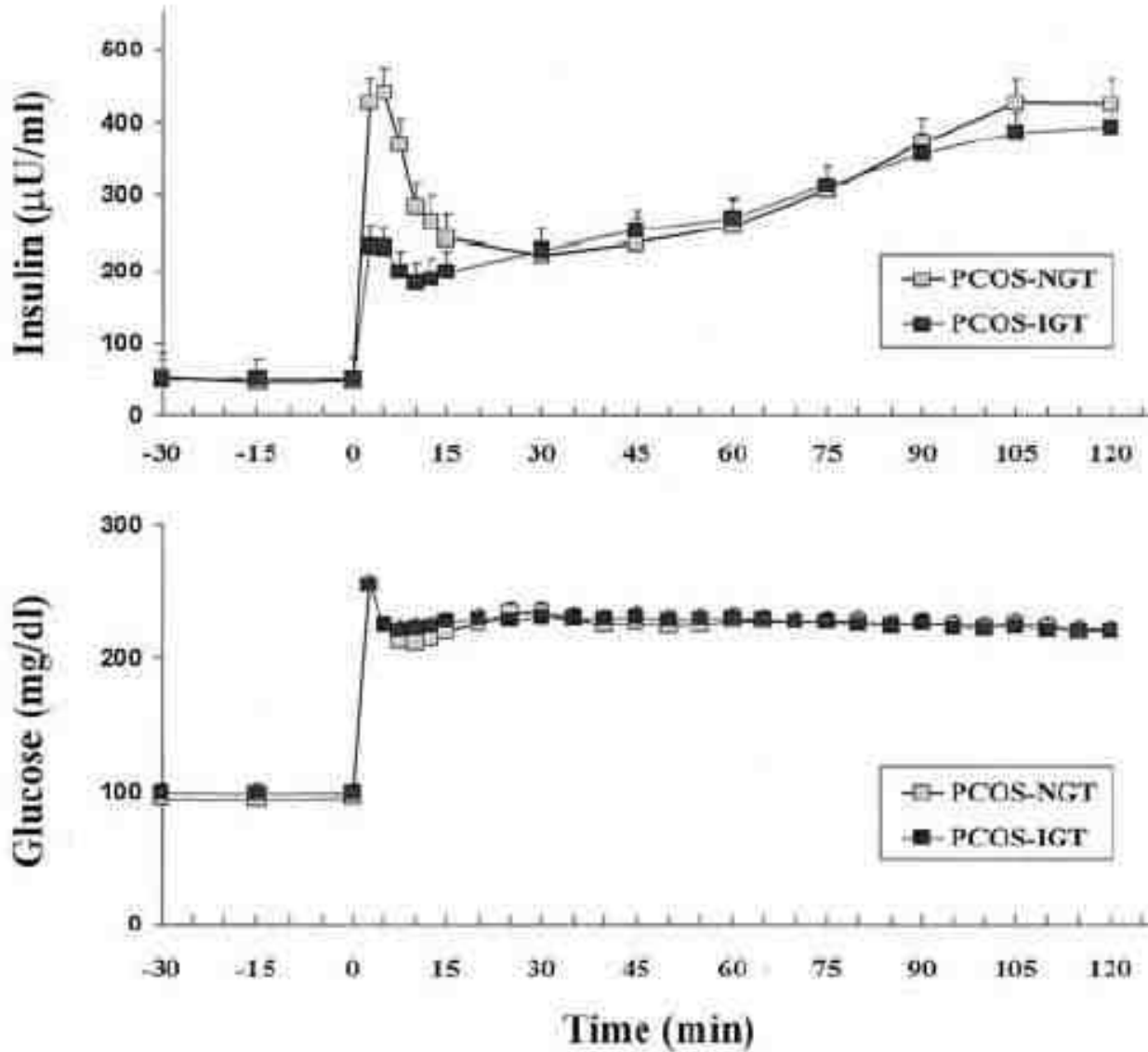
ve

hiperglisemik klemp uygulaması

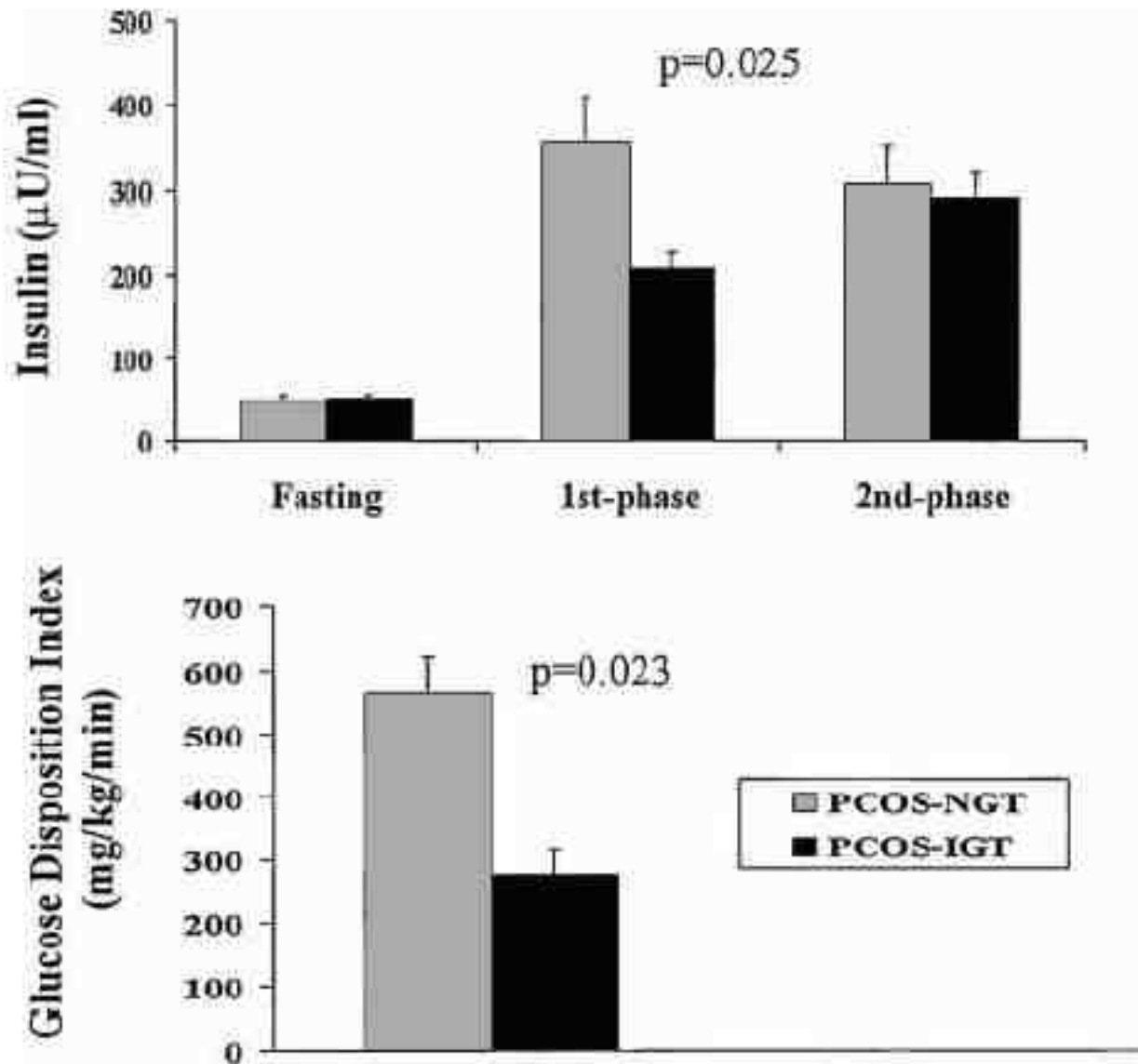
TABLE 1 Study subjects

	PCOS-IGT (n = 11)	PCOS-NGT (n = 10)	<i>P</i>
Age (yr)	14.4 ± 0.9	13.1 ± 0.8	NS
Tanner stage:			
II–III	2	2	
IV	2	2	
V	7	6	
BMI (kg/m ²)	38.3 ± 2.1	35.8 ± 2.0	NS
Fat mass (kg)	39.6 ± 3.2	40.4 ± 3.4	NS
% Body fat	45.0 ± 1.2	45.1 ± 1.5	NS
VAAT (cm ²)	84.7 ± 13.1	81.0 ± 17.6	NS
Total testosterone			
ng/dL	39.6 ± 7.1	31.9 ± 5.0	NS
mmol/L	(1.4 ± 0.3)	(1.1 ± 0.2)	
Free testosterone (pg/mL)	9.9 ± 2.5	8.1 ± 1.4	NS

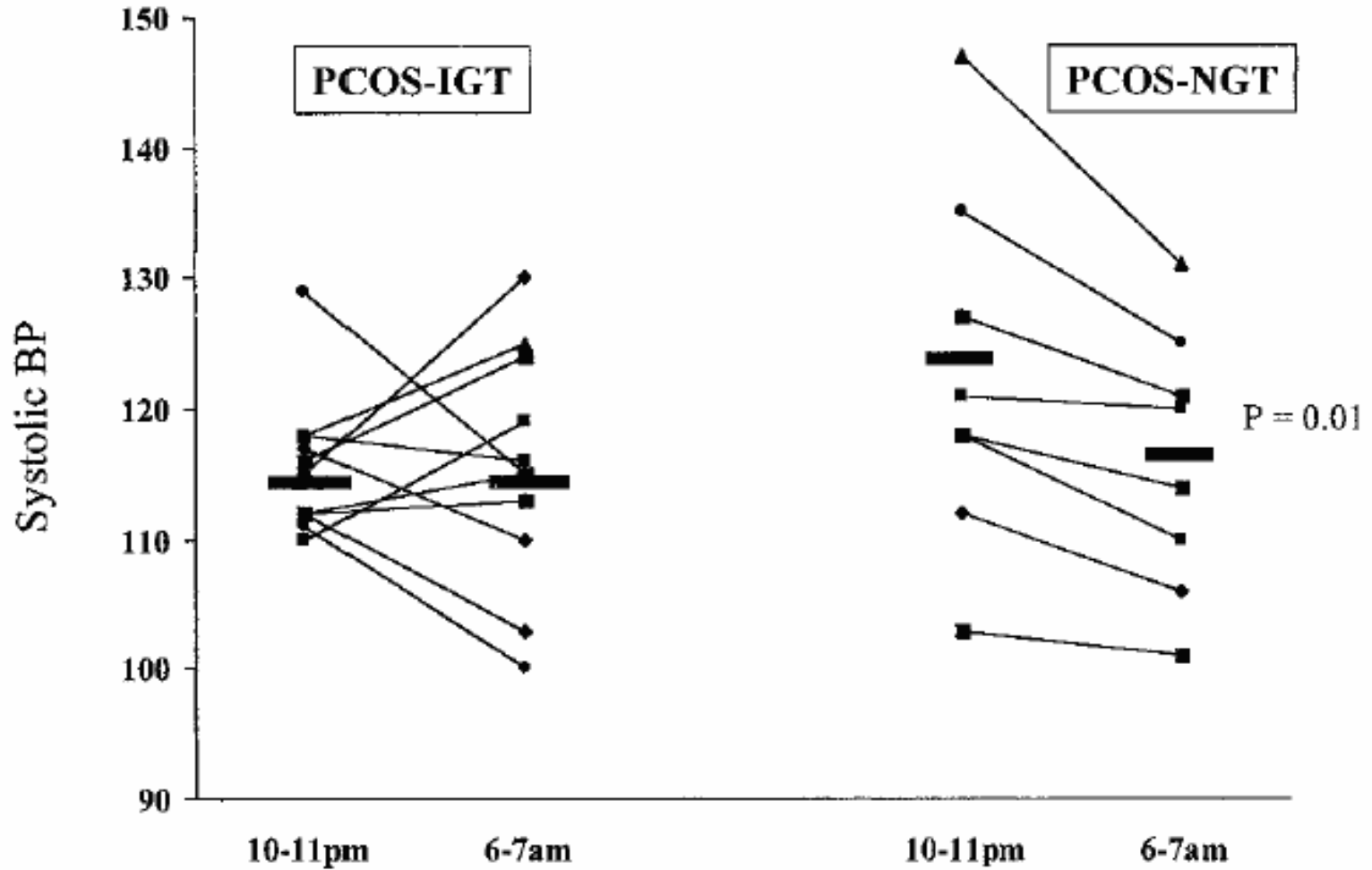
VAAT, Visceral abdominal adipose tissue.



Normal ve bozuk glukoz toleransı olan PKOS vakalarında hiperglisemik klempe sırasında insulin (üst panel) ve glukoz konsantrasyonları (alt panel)



Açlık, birinci ve ikinci faz insülin seviyeleri (üst panel) ile glukoz dispozisyon indeksi (insülin duyarlılığı ve birinci faz insülin sekresyonu ürünü



IGT olan vakalarda gece kan basıncı düşüşünün olmaması

NGT olanlarda sistolik kan basıncında fizyolojik düşüş



PKOS'da obezitenin rolü ve karakteri

- PKOS vakalarının yaklaşık yarısı obezdir

- Obezite tek başına hastalığın doğasında

olan insülin direncini artırır

Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with PCOS

(Kirchengast S et al. Hum Reprod, 2001)

- DEXA ile üst ve alt vücut bölgesinin kas ve yağ dağılımını araştırmışlar
- Yağ dağılım indeksi (FDI) hesaplanmış: üst vücut bölgesi yağı- Alt vücut bölgesi yağı-kg
- İndeks < 0.9 jinoid yağ dağılımı ve > 1.1 android yağ dağılımı

Yağ dağılım indeksi (FDI) : zayıf PKOS ve kontrollerde.

FDI	Zayıf PKOS (%)	Kontrol (%)
< 0.9	30	100
0.9-1.1	20	0
> 1.1	50	0

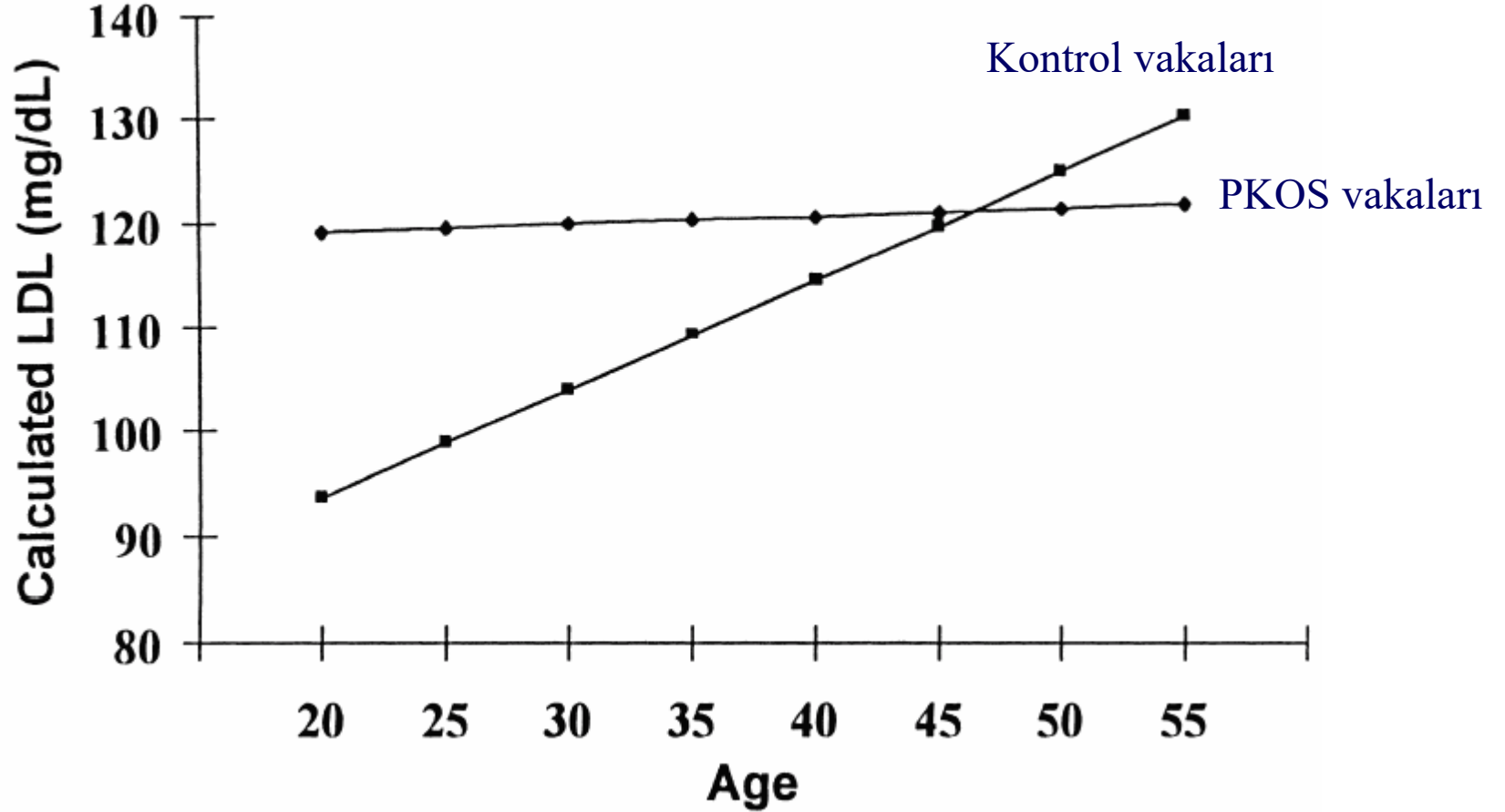
PKOS vakalarında glukoz intoleransı, beta hücre disfonksiyonu daha erken yaşlarda başlamakta, erişkin yaşlarda gestasyonel diabet daha fazla görülmekte ve uzun yıllar olumsuz metabolik ortama maruz kalmaktadırlar

Adverse Lipid and Coronary Heart Disease Risk Profiles in Young Women with PCOS: Results of a Case-Control Study (Talbot E et al. J Clin Epidemiol, 1998)

- **Amaç:** Lipid ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin yaşa göre (40 yaş öncesi ve sonrası) değerlendirilmesi

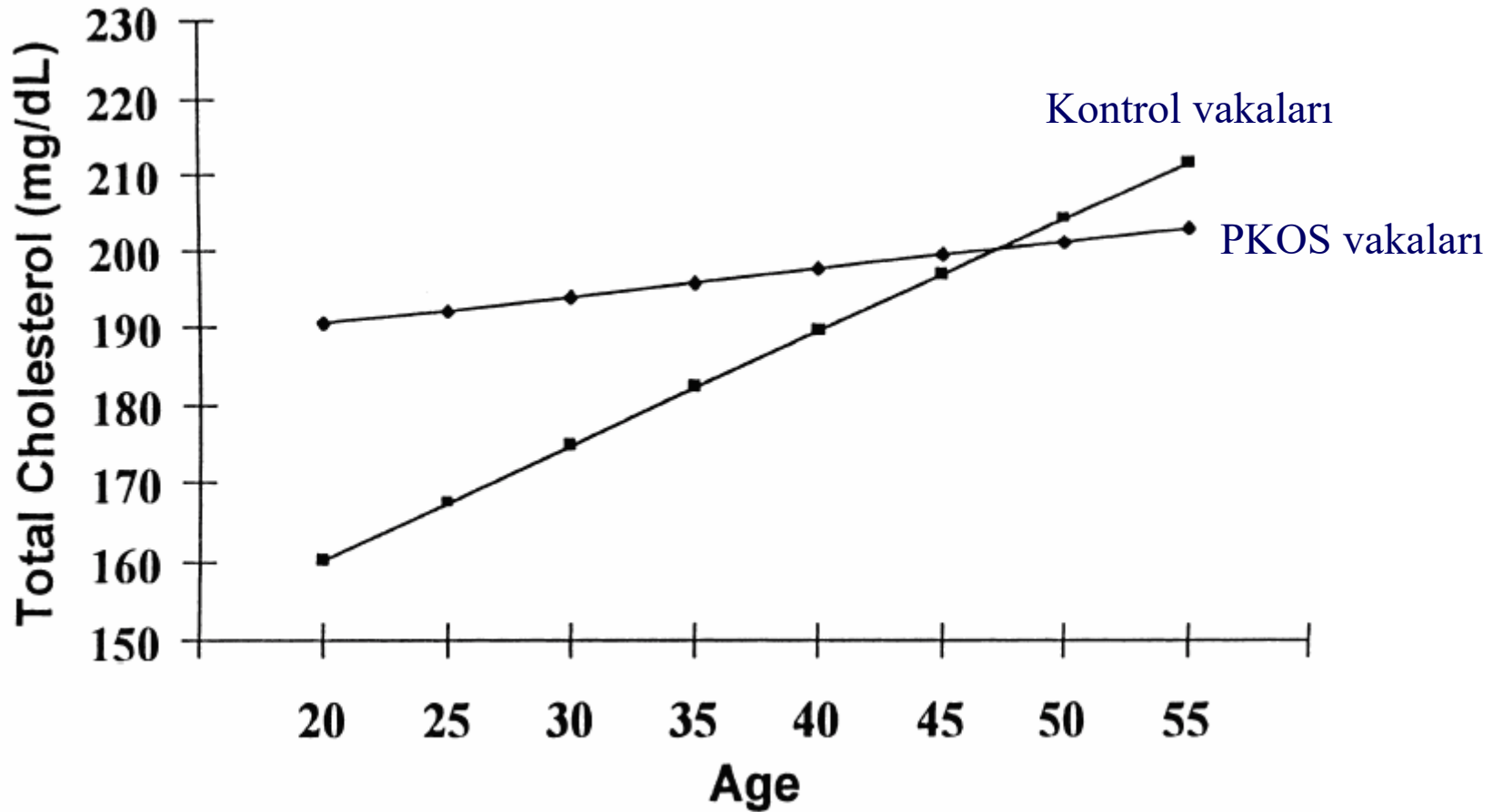
- **PKOS tanısı:** hiperandrojenemi, kronik anovulasyon, LH/FSH >2, hirsutizm
- 274 vaka içerisinde, 123 hasta ve 121 kontrol.

PKOS ve kontrol vakalarda hesaplanmış LDL-K

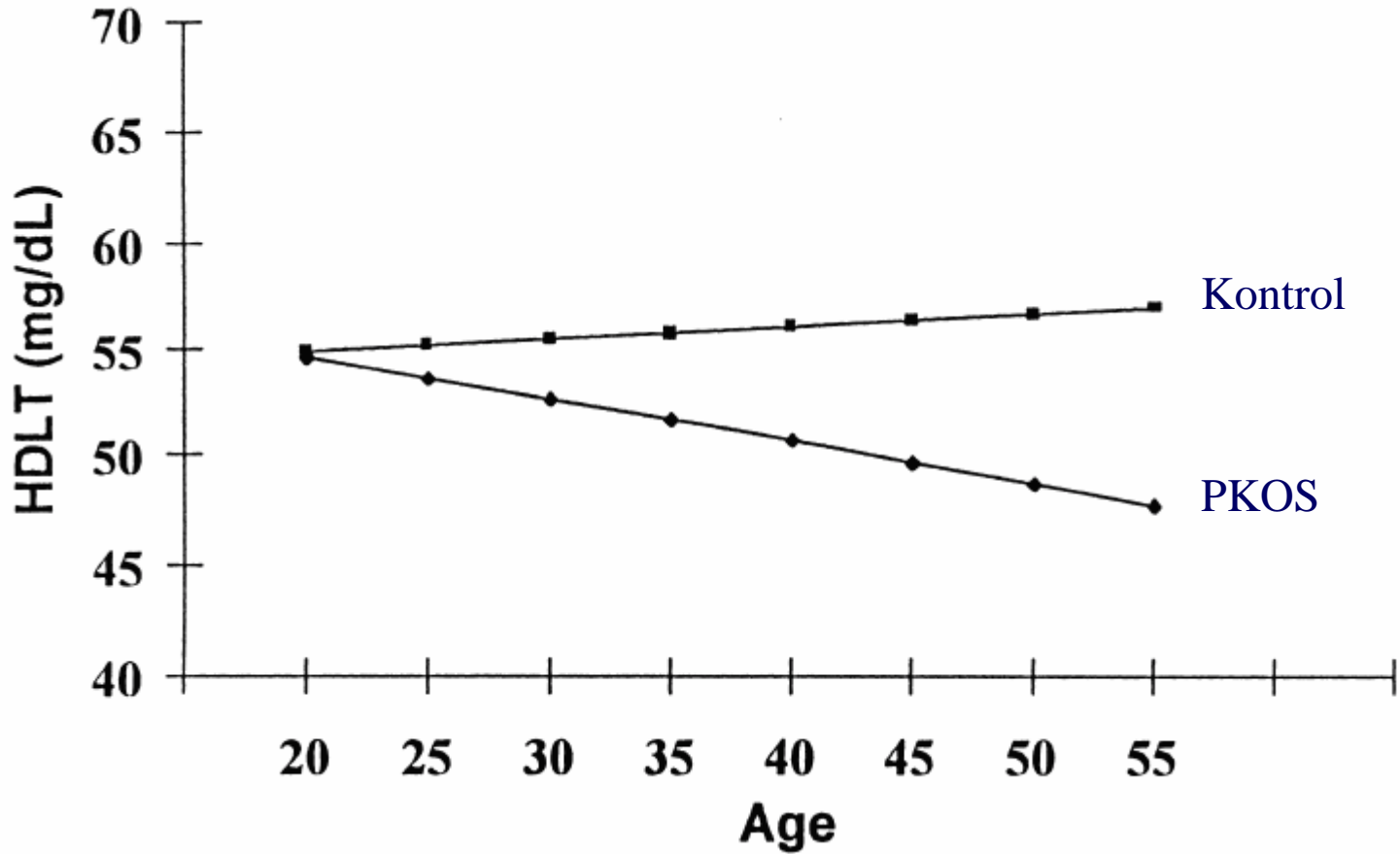


PKOS vakaları genç yaşlardan itibaren dislipidemiye maruz kalır, ilerleyen yaşlarda PKOS olmayan vakalarla benzer lipid profili gösterebilir.

Bazı çalışmalarda dislipidemi tespit edilmemesi değerlendirilen yaşa da bağlıdır



PKOS ve kontrol vakalarda total kolesterol



PKOS ve kontrol vakalarda HDL-K

PKOS vakalarında LDL-K normal dahi olsa
küçük, aterojenik LDL oranının yüksek
olduğu gösterilmiştir.

Bu sonuçlar

PKOS vakaları genç yaşlardan itibaren 15-20 yıl

olumsuz lipid profiline maruz kalmakta ve bu

durum ileride metabolik ve kardiyak problemlere

zemin hazırlamakta

- Artmış PAI-1 düzeyi
- Artmış fibrinogen düzeyi
- Artmış homocystein düzeyi
- Artmış CRP düzeyi
- Artmış AGE düzeyi
-
-

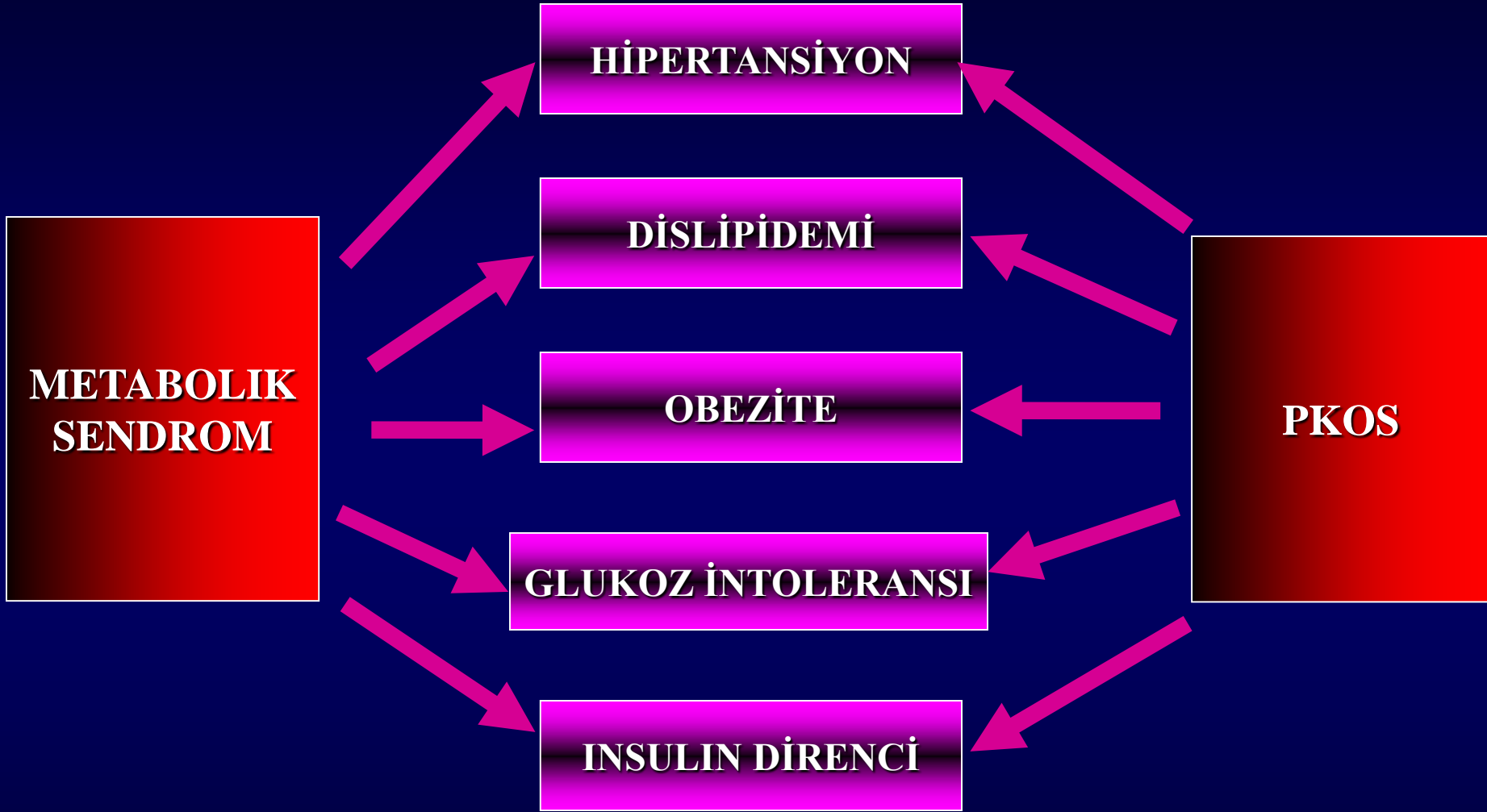
Endotel
disfonksiyonu

Kelly CC et al. JCEM. 2001

Legro RS et al. Endocrine Rev. 2003

Diamanti-Kandarakis E et al, Clin Endocrinol. 2005

Yılmaz M et al. Gynecol Endocrinol, 2005.



Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with PCOS

(Apridonidze T et al. JCEM, 2005)

- 106 PKOS vakasına ait veriler.
- ATP III. Kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konmuş

PKOS vakalarında metabolik sendrom ve glukoz intoleransı

	Prevalans (%)	n
MBS	43	46
Bozuk açlık glukoz	0.9	1
Bozuk glukoz toleransı	11	12
Tip 2 DM	8	7

Sendrom XX

Metabolik sendrom ile reproduktif bozuklukların birlikteliđi

İnsülin direnci ve/veya Tip 2 diabet

Dislipidemi

Viseral obezite

Hipertansiyon

Anovulasyon-hiperandrojenemi

Temel soru

Erken dönem metabolik bozukluklar

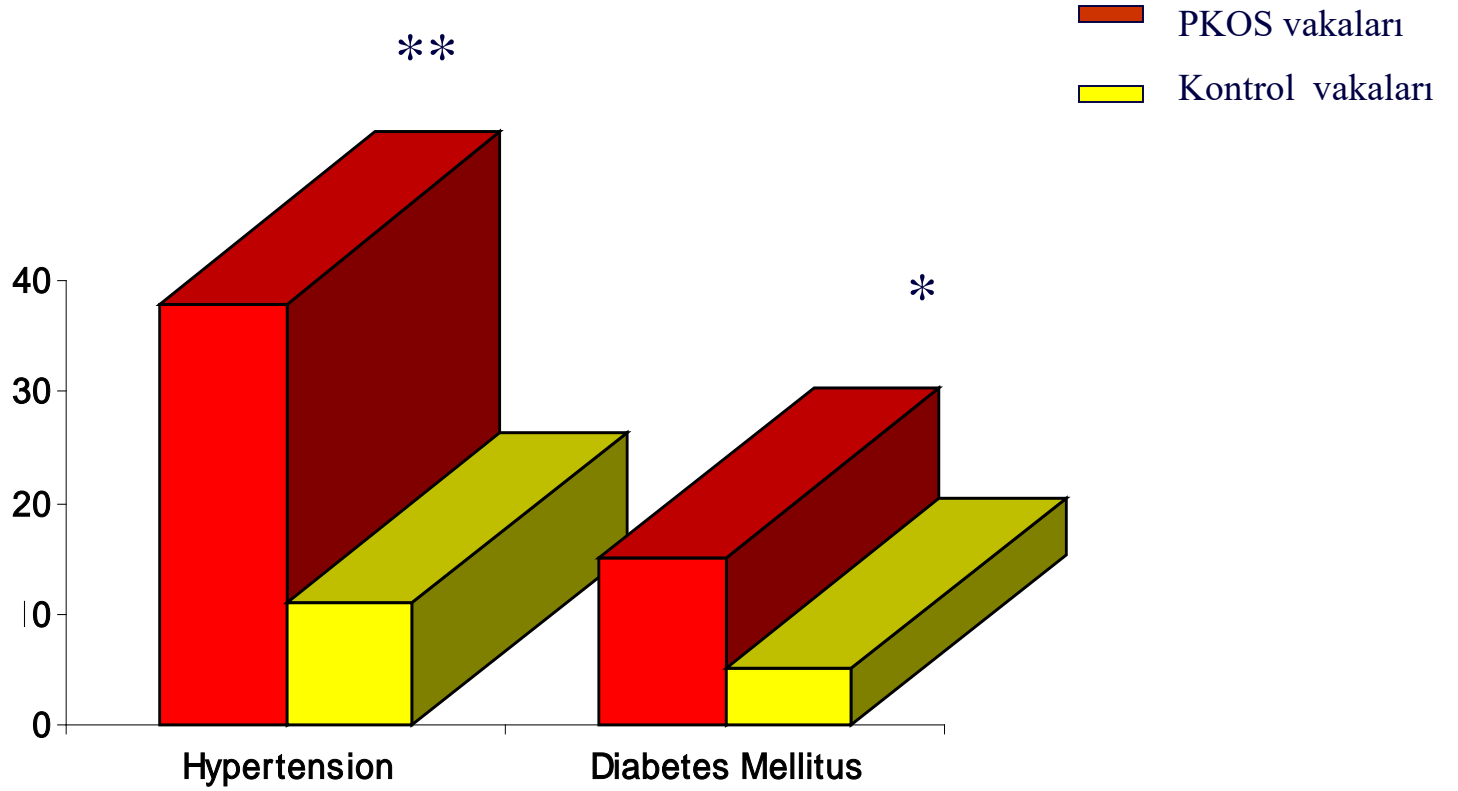
PKOS vakalarını infertilite dışında bazı

risklere maruz bırakıyor mu?

Women with PCOS wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones (Dahlgren et al. Fertil Steril, 1992)

- Menopoz yaşlarına kadar takip edilmiş vakalar
- 33 kadın (40-59 yaş arası) 22-31 yıl önce wedge rezeksiyon yapılmış tipik PKOS vakaları





33 PKOS ve 132 kontrol vakada hipertansiyon ve diabet prevalansı (* $p < 0.05$,
** $p < 0.001$)

Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population (Elting MW et al. Hum Reprod, 2001)

- Tanı: Hastane kayıtları (oligoamenore).
- Telefon görüşmeleri (Evlilik, diabet, hipertansiyon vb.)

Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population (Hum Reprod, 2001)

- 346 PKOS vakası, ortalama yaş 38.7 (30.3-55.7) ve VKI 24.4 (17.5-55.8).
- Alman sağlıklı toplumla veriler karşılaştırılmış

PKOS ve sağlıklı kişilerde diabet, hipertansiyon ve kardiyak yakınmalar(* P< 0.05)

	Diabet (%)	Hipertansiyon (%)	Kardiyak sorunlar (%)
25-34 yaş			
PKOS (n=80)	1.3	3.8	0.0
Sağlıklı (n= 3421)	0.4	3.5	0.2
35-44 yaş			
PKOS (n=233)	1.7	8.2*	0.9
Sağlıklı (n= 3157)	0.7	4.6	0.4
45-54 yaş			
PCOS (n=32)	9.4*	28.1*	3.1
Sağlıklı (n= 2372)	2.3	11.1	0.9
Toplam			
PKOS (n=346)	2.3*	9.0*	0.9
Sağlıklı (n= 8950)	1.0	5.9	0.7

Increased risk of NIDDM, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome

(Cibula D et al. Hum reprod, 2000)



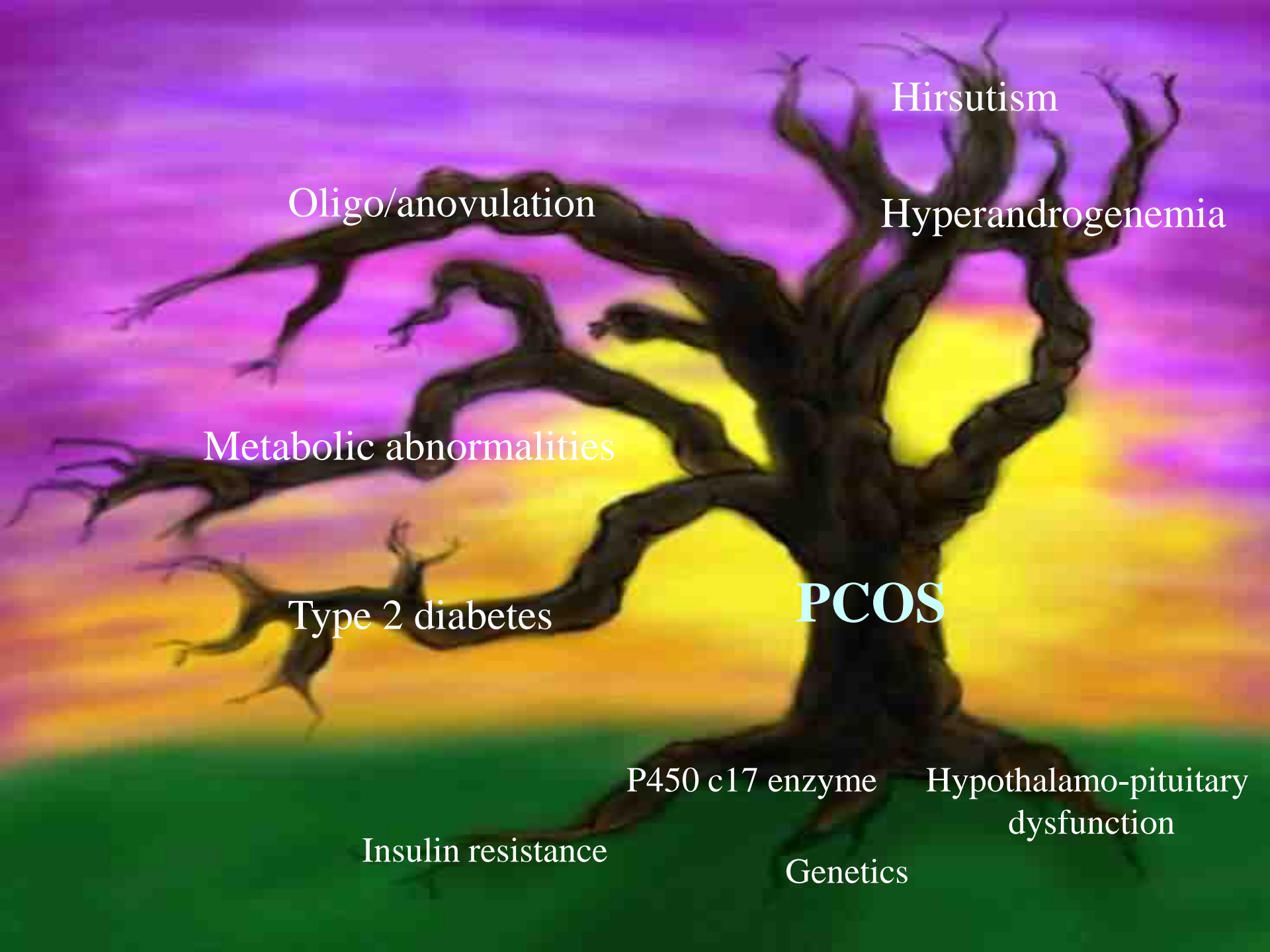
Tablo. PKOS ve kontrol vakaların özellikleri

	PKOS (n=28)	Kontrol (n=752)
Yaş	51.9 ±4.6	51.0 ±4.2
VKI	28.0 ±4.2	28.2 ±5.4
Glukoz (mmol/L)	6.1 ±1.9	5.8 ±1.4
LDL-K (mmol/L)	3.9 ±1.0	3.7 ±1.0

Tablo. PKOS ve kontrol vakalarında diabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı.

	PKOS (n=28) Sayı (%)	Kontrol (n=752) Sayı (%)
Koroner arter hastalığı	6 (21)*	38 (5)
Tip 2 diabet	9 (32) *	60 (8)
Hipertansiyon	14 (50)	290 (39)

* $p < 0.001$



Hirsutism

Hyperandrogenemia

Oligo/anovulation

Metabolic abnormalities

Type 2 diabetes

PCOS

P450 c17 enzyme

Hypothalamo-pituitary
dysfunction

Insulin resistance

Genetics

PKOS erken yaşıta başlayan bir hastalık olması nedeni ile

makrovasküler hastalıklar için risktir

Long-term studies examining the prevalence of cardiovascular diseases in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Study	Study design	Number of PCOS patients	Mean age in years	PCOS definition	Results	Cardiovascular end points
Dahlgren et al., 1992 (41)	Population study	33	50 (40–59)	Histopathology typical of PCOS at wedge resection	Positive	Increased risk (relative risk of 7.4) of developing myocardial infarction in PCOS compared with age-matched women.
Pierpoint et al., 1998 (42)	Population study	786	>45 at the time of follow-up	Histologic evidence of PCOS or macroscopic evidence of ovarian dysfunction or clinical diagnosis	Negative	No difference in cardiovascular deaths between PCOS rates and national rates in a mean follow-up period of 30 years.
Wild et al., 2000 (43)	Population study	678	<75 at the time of follow-up	Histologic evidence of PCOS or macroscopic evidence of ovarian dysfunction or clinical diagnosis	Negative	No difference in cardiovascular morbidity and mortality compared with age-matched women.
Cibula et al., 2000 (45)	Cross-sectional	28	52 ± 5	Wedge ovarian resection for typical clinical and morphologic symptoms of PCOS	Positive	Increased coronary artery diseases in PCOS in relation to age-matched and BMI-matched women
Elting et al., 2001 (46)	Population study	346	39 (30–56)	Oligomenorrhea or amenorrhea and increased LH with normal FSH	Negative	No difference in cardiac events in relation to age-matched women
Talbott et al., 2001 (47)	Prospective	127	35 ± 8	History of chronic anovulation and hirsutism	Positive	Increased risk (relative risk of 5.9) of developing cardiovascular events in PCOS compared with age-matched women
Krentz, 2007 (48)	Cross-sectional	64	78 ± 8	Irregular menses, hyperandrogenism, infertility, central obesity, insulin resistance	Positive	Association between PCOS and cardiovascular diseases in nondiabetic postmenopausal women
Shaw et al., 2008 (39)	Prospective, multicenter	104	63 ± 10	Premenopausal history of irregular menses and current biochemical evidence of hyperandrogenemia	Positive	Association between clinical features of PCOS and cardiovascular outcomes in a 5-year follow-up



RİSKLER BİLİNİYORSA TEDBİR ALINMALIDIR

Nasıl tedbir ?

- Metabolik bozukluklar yönünden erken inceleme
- Gerekli hallerde hayat tarzı değişikliği
- Egzersiz
- Sigaradan kaçınma
- Lipid bozukluklarının düzeltilmesi
- İnsülin hassaslaştırıcılar ?!

