

PKOS'da diet ve egzersizin ovulasyon üzerine olumlu etkileri

Doç Dr Münire ERMAN AKAR

Akdeniz Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

ANTALYA



- En sık rastlanılan anovulatuvar infertilite nedenidir.

Husband, wife and child

“The bearded lady”
Jose Ribera(1588-1652)
Toledo, İspanya



PCOS tanı kriterleri

- Oligo- veya anovülasyon
- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- PCO morfolojisi: 2-9 mm çapında \geq 12 adet folikülün varlığı ve/veya artmış ovaryen hacim ($>10 \text{ cm}^3$) [diğer etyolojik faktörlerin dışlanmış olması koşulu ile]
- PCO bulguları “normal popülasyonun” %19-33’de mevcuttur; bunların %80’i PCOS tanımına uymaktadır
- PCO morfolojisi olan kadınların % 20’i asemptomatiktir

Balen A, 2008
The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored
PCOS consensus workshop group, 1-3
May,2003

PKOS

Reproduktif problemler

Hiperandrojenemi

Anovulasyon(menstrual sorunlar)

Polikistik overler

Düşük

Metabolik problemler

Insulin rezistansı ve hiperinsulinizm

Obezite(erkek paterni)

Bozulmuş glukoz intoleransı ve tip2 DM
hiperglisemi

Genel sağlık sorunları

Akantozis nigrikans

Kardiyovasküler hastalıklar
Endometrial kanser

PCOS'DA TEMEL FIZYOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

- Artmış insülin direnci
- Hiperandrojenizm
- Gonadotropin salınımında değişiklikler
- Yetersiz FSH düzeyleri

İNSÜLİN DİRENCİ

- İnsülin R sayısı normal
- R'ün insüline afinitesi normal
- Glukoz “uptake” nde azalma
- Diğer subselüler etkiler
- İnsülin R'ün azalmış otofosforilasyonu

- [Iuorno MJ, 2007](#)

METABOLİK SENDROM

- İnsülin direnci
- Obezite
- Hipertansiyon: $\geq, > 130/85$ mm Hg
- TGL : $\geq, > 150$ mg/dL
- HDL – C : $\geq, < 50$ mg/dL
- Abd. obezite : > 35 inch (88.90 cm) bel çevresi
- AKŞ : $\geq, > 110$ mg/dL
- 3 veya daha fazlası (+) ise tanı için yeterlidir

Metabolik sendrom

- **WHO**
 - Diabetes mellitus
 - IGT
 - IR
 - Herhangi 2'si
 - $\geq 140/90$ mmHg
 - Dyslipidemia
 - Sentral obezite
 - Bel/kalça oranı
 - VKİ
 - Mikroalbuminuri
- **Erişkin tedavi paneli**
 - Sentral obezite
 - Dislipidemi
 - $\geq 130/85$ mmHg
 - Açlık glukoz > 100 mg/dL
 - En az 3'ü

Insulin rezistans testleri

- IR için gold standart öglisemik klemp
- Kompleks olmasından dolayı OGTT, bazal glukoz ve Insulin ölçümü
- Bozulmuş glukoz intoleransında ana test OGTT

İNSÜLİN DİRENCİ - TARAMA

- AKŞ/Açlık insülin < 4.5
- 75 g glükoz yüklemesi, 2 saat sonra ölçüm
- Normal < 140 mg/dL
- Bozulmuş 140-199 mg/dL
- NIDDM =, > 200 mg/dL
- Muhtemel İ direnci 100 -150 μ U/mL
- İ direnci 151- 300 μ U/mL
- Ciddi İ direnci >300 μ U/mL
- Artmış vücut ağırlığı olanlarda yıllık takip gerekir

OBEZİTE – PCOS İLİŞKİSİ

- %24 artmış vücut ağırlığı (BMI 25.0 – 29.9 kg/m²)
- %42 obez (BMI > 30.0 kg/m²)
- Reprodüksiyona etkileri:
 - * amenore, oligomenore, menoraji
 - * anovülasyon, fertilite ilaçlarına yetersiz yanıt
 - * artmış gebelik kayıpları
 - * artmış tip 2 DM riski
 - * artmış Down sendromu, PIH, GDM, C/S riski

OBEZ PCOS'LU HASTALARDA

- BİRİNCİ BASAMAK tedavi ...
- Kilo kaybı olmalıdır
- % 5 – 10'luk kilo kaybı bile
- 6 aylık sürede
- % 55 – 100 hastada üreme fonksiyonlarını normale getirir

Odds ratio of ovulation rate for obese versus non-obese women

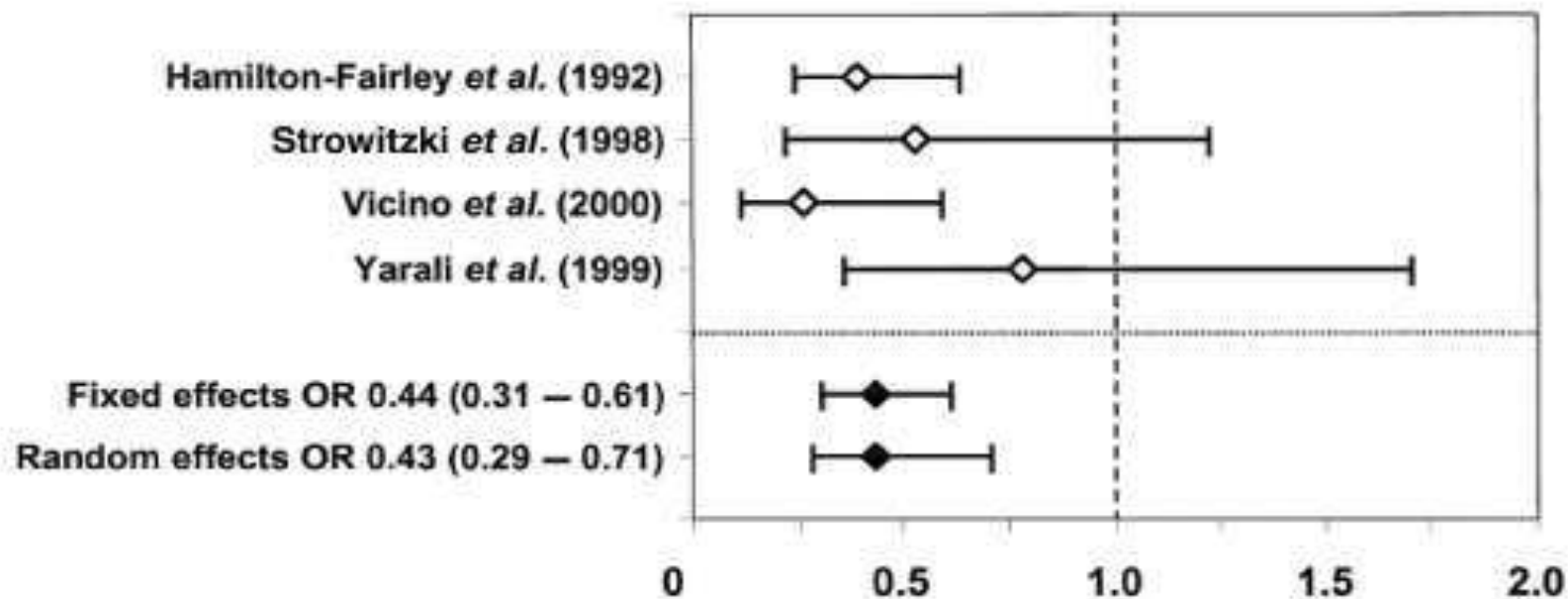
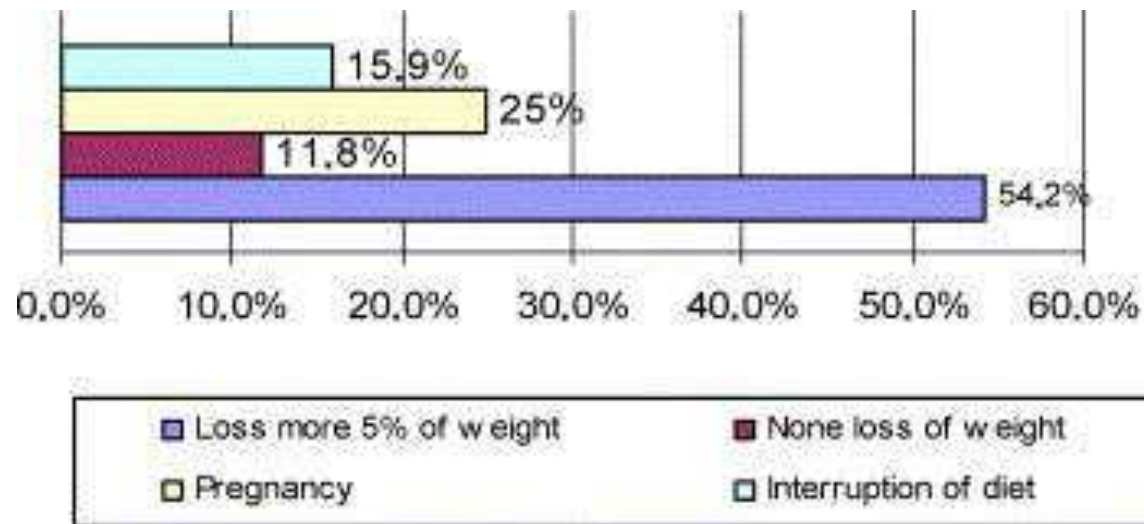


Figure 1: Association between obesity and ovulation rate in gonadotrophin ovulation induction, with a pooled odds ratio and 95% confidence interval (Mulders *et al.*, 2003, with permission)

Table I. Randomized trials of lifestyle and pharmacologic weight loss therapy in women with PCOS.

Study	Number of patients	Duration	Intervention Diet	Weight loss (kg)	Reproductive outcome
Moran <i>et al.</i> (2003)	28	16 w	Diet (RCT): 6000 KJ/day HP: 40% C, 30% P, 30% F LP: 55% C, 15% P, 30% F	7.7	44% had improvement in ovulation
Moran <i>et al.</i> (2004)	10	16 w	Diet (RCT): 6000 KJ/day HP: 40% C, 30% P, 30% F LP: 55% C, 15% P, 30% F	7.1	NA
Stamets <i>et al.</i> (2004)	26	1 m	Diet (RCT): 4200 KJ deficit/day HP: 40% C, 30% P, 30% F LP: 55% C, 15% P, 30% F	4.0	Decreased T, increased menstrual bleeding
Moran <i>et al.</i> (2006)	23	8 w 6 m	Diet (RCT): 5000 KJ/day 2 meal replacements plus low-fat dinner and snacks fat counting (<50 g/day) or carbohydrate counting (<120 g/day) Exercise: 8000 steps/day	4.7	Decreased T, 57% had improved menstrual cyclicity
Hoeger <i>et al.</i> (2004)	38	48 w	Lifestyle Combined therapy (RCT) Diet: 2100-4200 KJ deficit/day. Individualised healthy meal plan: 50% C, 25% P, 25% F Exercise: group sessions behaviour: group sessions	6.8	NS
Bruner <i>et al.</i> (2006)	12	12 w	Diet (RCT): canadian Food Guide to Healthy Eating Exercise: a combination of endurance and resistance activities 3 d/w	NS	NS
Tang <i>et al.</i> (2006a, b)	143	6 m	Diet (RCT): 500 kcal deficit/d Exercise: increase physical activity by 15 minutes a day (unmonitored) Pharmacological	1.5	Improved menstrual frequency (median 1 cycle / 6 m)
Sabuncu <i>et al.</i> (2003)	40	6 m	Medication: sibutramine 10 mg/d	5.8	37% decrease in T, 280% increase in SHBG
Jayagopal <i>et al.</i> (2005)	21	3 m	Diet: 8 week run in of dietary modification Medication: orlistat 120 mg tid	4.4	8% decrease in T

SHBG, sex-hormone binding globulin; T, testosterone; w, week(s); m, month(s); C, carbohydrate; P, protein; F, fat; HP, high protein; LP, low protein; NA, not available; NS, no significant changes from baseline.



- Patients observed during the PCOS on diet study
 - Tolino et al 2005 EJOG

Tedavi seenekleri

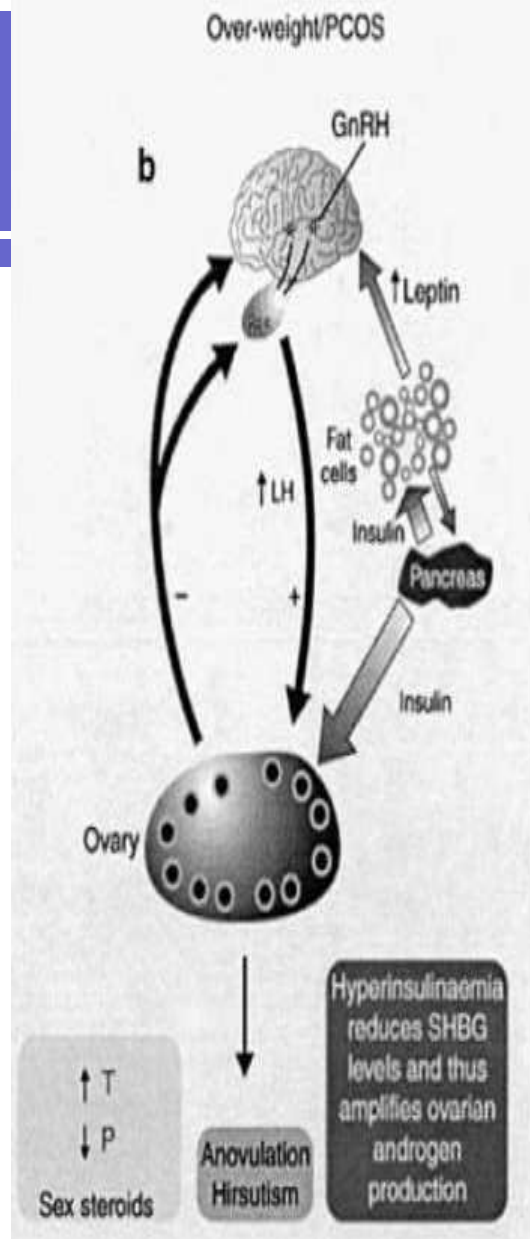
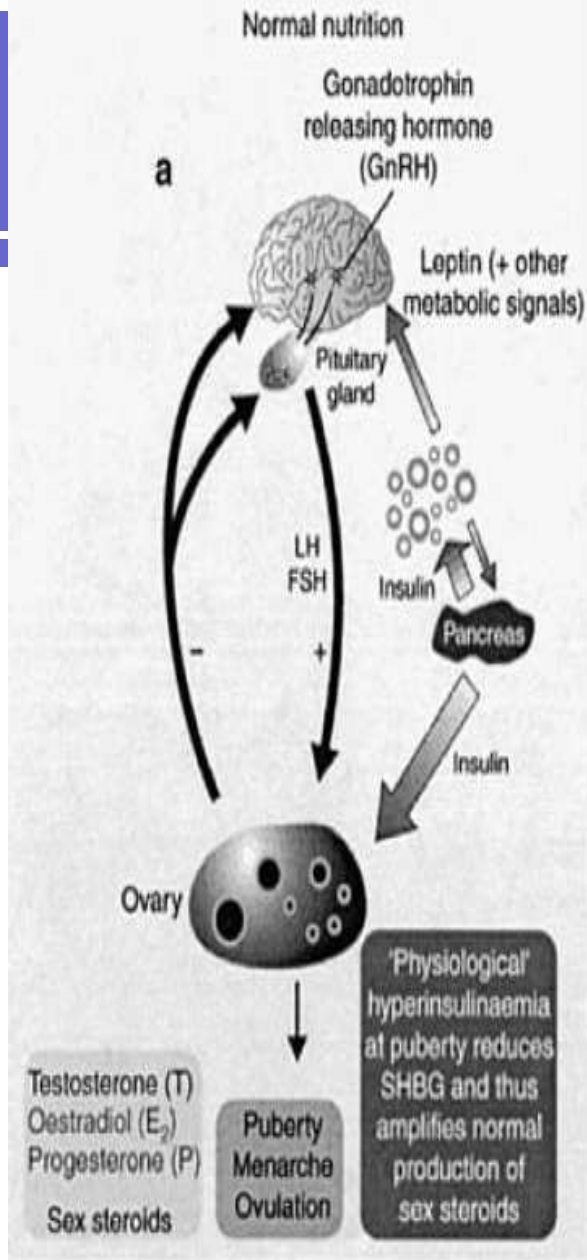
- İnsulin rezistansı veya metabolik sendromu olan kadınlar
 - Diyet
 - VKİ optimizasyonu
 - Metformin tedavisi
- Klomifen sitrat
- Gonadotropinler
 - Düşük doz
 - Step up veya step down protokolleri



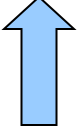
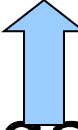
Kilo verimi

Kilo verme(Atkins diyeti)

- İnsulin hassasiyetinde iyileşme
- Serum androjen seviyelerinde azalma
- Artmış SHBG seviyesi
- Spontan ovulasyon



Obezite ve infertilite tedavisine cevap

-  BMI, daha yüksek dozda CC
- Daha yüksek dozda gonadotropin
 - Lobo 1982, Dickey 1997, Fedorcsak 2001
-  BMI, hiperinsulinemiden bağımsız ; daha düşük oosit sayısı ve artmış FSH ihtiyacı
- PKOS olmayan olgularda da aynı gözlem
 - Loh 2002

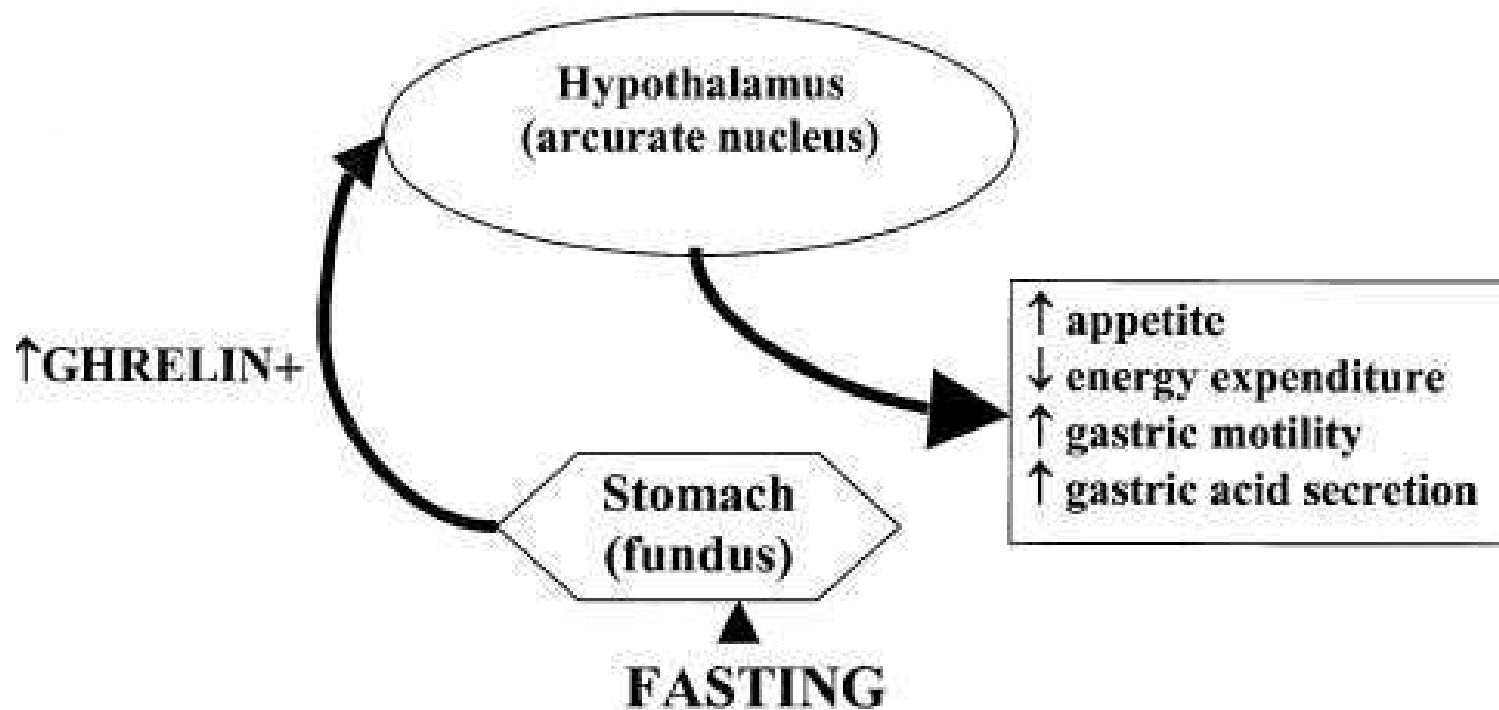
- Reproduktif fonksiyonda iyileşme verilen kilo miktarına ve başlangıç kilosuna bağlı
- 10% civarında kayıp hormonal profili, menstrual irregulariteyi, ovulasyon ve gebelik oranlarını düzeltebilir
 - Norman ve Clark et al 1998
- 4 hafta süresince 5-10%lik kilo kaybı bile hiperandrojenemi ve insulin miktarını azaltabilir
 - Hamilton-Fairley et al., 1993; Clark et al., 1995; Clark et al., 1998; Huber-Buchholz et al., 1999; Wahrenberg et al., 1999

- Kilo kaybı insülin rezistansı ve hormon profilini aynı zamanda kısa ve uzun dönem metabolik durumu düzeltebilir.
 - Pasquali et al., 1989; Hamilton-
 - Fairley et al., 1993; Jakubowicz and Nestler, 1997
- PKOSta kilo kaybı hiperlipidemi ve P450c17a aktivitesini düşürür
 - Jakubowicz and Nestler, 1997
- Adiposite lipolizi düzeltir
 - Wahrenberg et al., 1999

- Metabolik ve endokrin fonksiyonun düzeltilmesinde kilo kaybının lokalizasyonu da önemli
 - Holte et al., 1995;Huber-Buchholz et al., 1999).
- Kilo kaybı hiperandrojeneminin ve SHBG düzeyinin düzeltilmesinde de faydalıdır
 - Kiddy et al., 1989;
 - Pasquali et al., 1989; Kiddy et al., 1992; Hamilton-Fairley et al.,
 - 1993; Botwood et al., 1995; Holte et al., 1995; Jakubowicz and
 - Nestler, 1997; Van Dam et al., 2002; Moran et al., 2003

- Çocuklukta ki kilonun erişkin fekunditesini etkilemediği fakat 23 yaş civarındaki obezitenin fekundite açısından önemli olduğu gösterilmiştir (OR 0.69, 0.56 ± 0.87).
- İnfertilite oranı (obez grupta) 33.6%
(normal grupta) 18.6%
 - Lake et al., 1997

GHRELIN



- CC ile ovulasyon indüksiyonunda androjen endeksi ve leptinin en önemli endokrin prediktörleri olduğu gösterilmiştir

- Imani et al. (2000)

Insulin sensitize edici ajanlar

- Metformin kilo vermeye yardımcı olabilir
 - Wong 2003, Lord 2003
- Başka çalışmalar tarafından da konfirme edilmeli
 - Siraj, 2003, A.E. Nieuwenhuis-Ruifrok 2009(meta analiz Human Reprod Update)

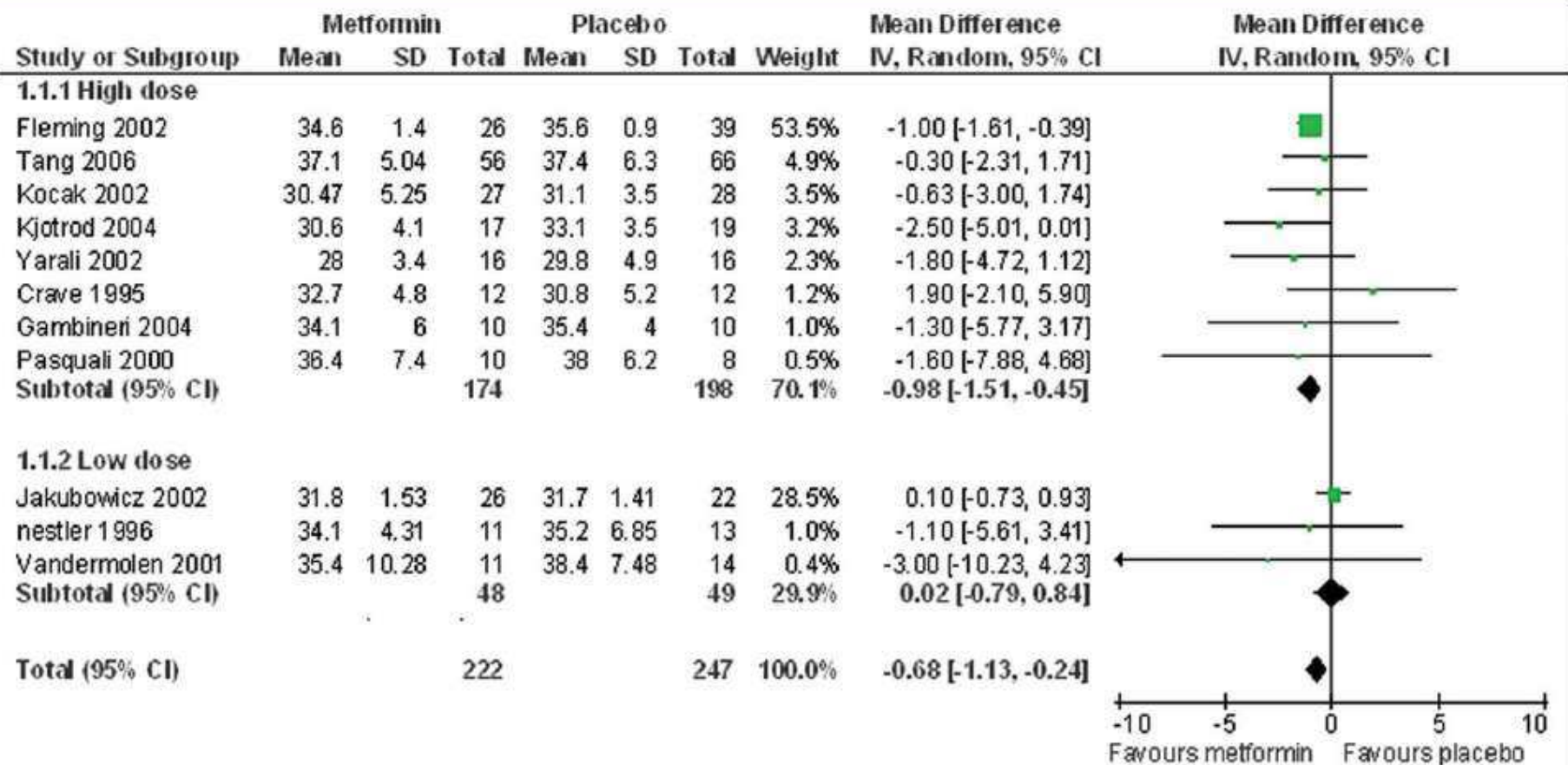


Figure 1 Metformin versus placebo; high dose versus low dose (BMI).

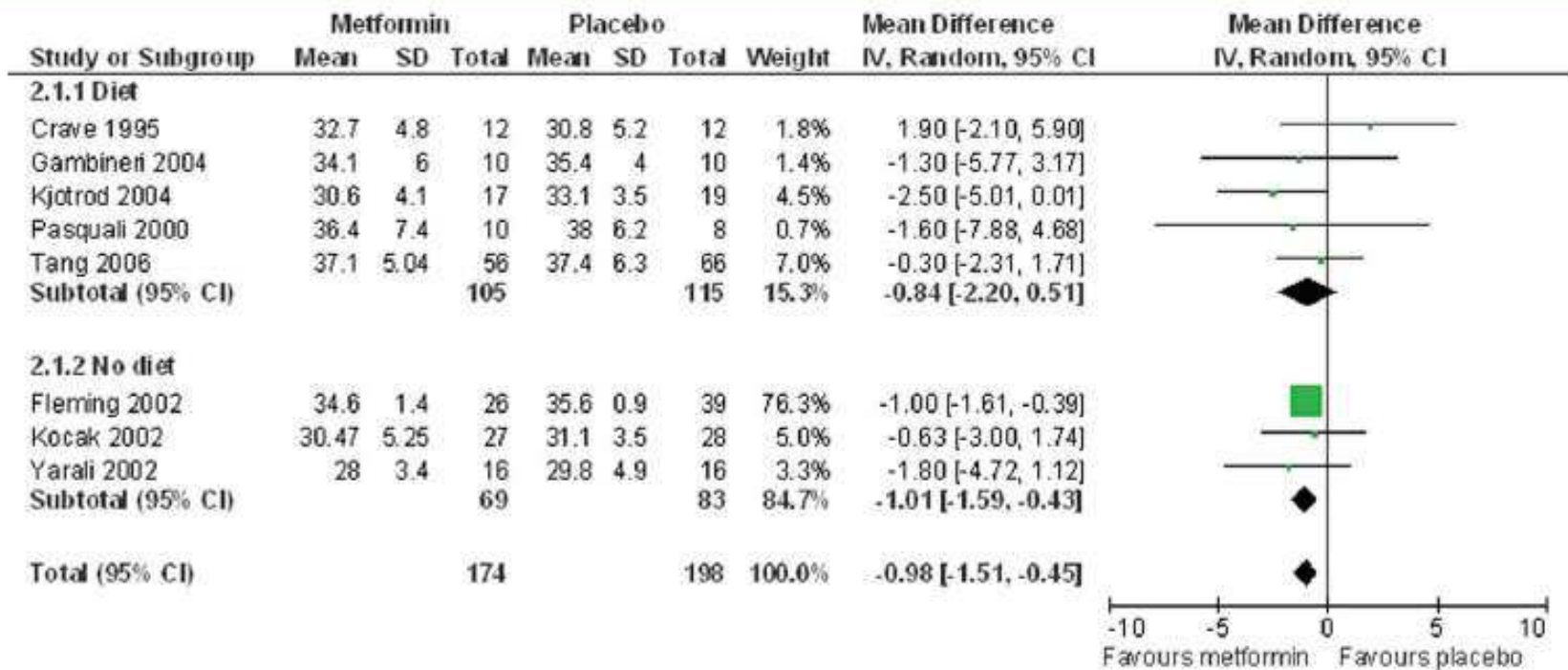


Figure 2 High-dose metformin versus placebo, diet versus no diet.

Eksersiz

- Eksersiz insulin rezistansını azaltarak, kas kitesini koruyarak ve kilo vermeyi kolaylaştırarak fertilitenin sağlanmasına yardımcı olur
 - Goodyear and Kahn, 1998, Garrow and Summerbell, 1995, Skender et al., 1996, Fogelholm et al., 2000

Hangi diyet

- Yüksek protein, düşük karbonhidrat ve yağ içeren diyet kilo verme ve lipid profilinin düzeltilmesinde daha etkili
 - Saltzman et al., 2001; Poppitt et al., 2002

Hangi diyet

- Diyette glisemik indeksi düşük yiyecekler tercih edilmeli
 - Raben, 2002
- Yüksek proteinli diyet kas kitlesini koruyarak insulin sensitivitesinin artmasını sağlayabilir .

Table I. Glycaemic index (GI) of some low fat foods

Food group	Low GI <55	Moderate GI 55–70	High GI >70
Breakfast cereals	Porridge, rice, bran, Kelloggs All Bran™, Kellogg's Sultana Bran™	Mini Wheats™, Kelloggs Nutrigrain™, Kelloggs Sustain™, Uncle Toby's Vita Brits™	Sanitarium Puffed Wheat™, Kelloggs Rice Bubbles™, Kelloggs Cornflakes™, Sanitarium Weet Bix™
Grains, pasta, bread	Mahatma Premium Classic™ brand rice, pasta (all types), mixed grain bread, fruit loaf	Basmati rice, white bread	Calrose™, white rice, brown rice, wholemeal bread
Vegetables and legumes	Beans (soy, kidney, baked), lentils	Pontiac variety potato, new potato, sweet potato	Baked potato, instant potato
Fruit	Apple, grapes orange kiwifruit	Banana, pineapple, raisins, rockmelon	Watermelon
Dairy foods	Milk (plain or flavoured), low-fat ice cream, flavoured yoghurt		
Beverages	Apple juice	Cordial, soft drinks, orange juice	Lucozade™
Snacks and Confectionery		Popcorn, boiled-type lollies	Jelly beans
Sugars	Fructose (fruit sugar), lactose (milk sugar)	Sucrose (table sugar), honey	Glucose, maltose (in malt)

Diğer faktörler

- Alkol alımı
- Sigara
- Psikososyal stres

DİĞER UYGULAMALAR

- Bariatrik cerrahi
- Orlistat
- Sibutramin
- Rimonabant

- İlk basamak tedavi olarak algılanmamalıdır....

SONUÇ OLARAK...PKOS'ta

- İnsülin direnci prevalansı ↑
- Bozulmuş glükoz toleransı ↑
- NIDDM prevalansı x 10 ↑
- ↓ SHBG
- Hiperandrojenemi
- % 33-43 PCOS'lu olguda metabolik sendrom (+):
 - * karın çevresi >88 cm (%80)
 - * HDL<50 mg/dL (%66)
 - * hipertansiyon
 - * bozulmuş glükoz toleransı

SONUÇ

- PKOS'lu olgularda ilk tedavi seçeneđi, kilo verilmesidir
- (%5)Minimal bir kilo kaybı bile insulin direncinin azaltılmasında oldukça etkili olabilir.
- Metformin kullanımını sadece glukoz intoleransı olan hastalarla sınırlandırılmalıdır.

Summary(ESHRE/ASRM Consensus 2007)

- Obesity adversely affects reproduction and is associated with anovulation, pregnancy loss and late pregnancy complications.
- Obesity within PCOS is associated with failure of infertility treatment.
- Weight loss prior to infertility treatment improves ovulation rates in women with PCOS, but there are limited data that it improves fecundity or lowers pregnancy complications.

- Evidence-based schemas to guide the treatment of obesity in women with PCOS have not yet been developed.
- Experience from other areas of medicine suggests lifestyle modifications as the first-line treatment of obesity in PCOS.
- The best diet and exercise regimens are unknown, but caloric restriction and increased physical activity are recommended.

- Caution is recommended about conceiving during the use of hypocaloric diets, excessive physical exertion, pharmacological intervention or during the period of rapid weight loss after bariatric surgery, since the effects of these interventions on the evolution of early pregnancy are not yet known.
- Treatment of adverse lifestyles, including obesity and physical inactivity, should precede ovulation induction.
- The ideal amount of weight loss is unknown, but a 5% decrease of body weight might be clinically meaningful.

Teşekkürler

