

Polikistik Over Sendromu - İnsülin Rezistansı

Dr. Kutay Biberöđlu

31 Mart 2013
ÜREME TIBBİ DERNEĞİ
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İZMİR

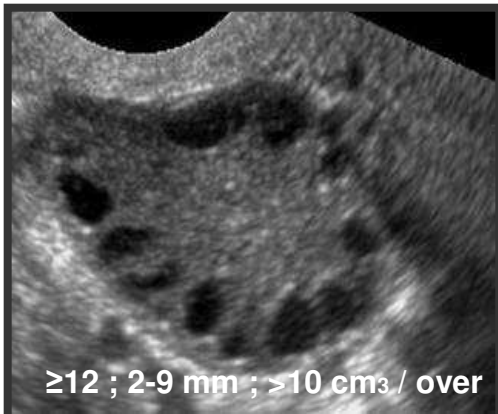
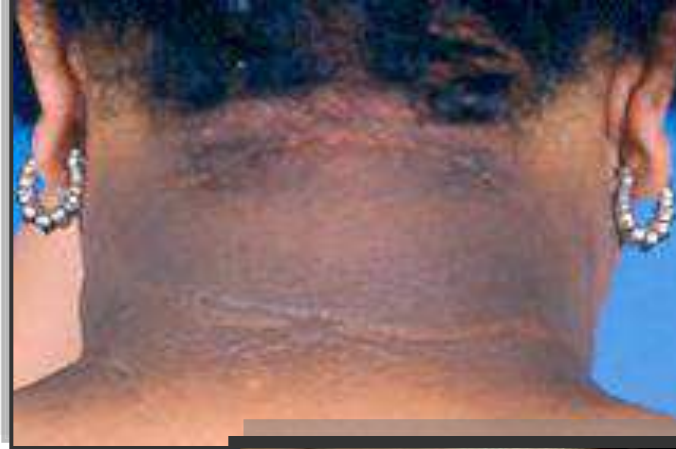
Fenotip

- WHO II %55-91
- Hirsütizm - %60 (F-G ≥ 8)
- Akne, androjenik alopezi
- Akantozis Nigrikans

- N-gonadotropik N-estrogenik ANOV
- Oligomenore = %80-90 B. HA (fT)
- Eumenore (+ Kl. HA) - %20-50 ANOV

- ✓ DHEAS - %10 (izole) / %25 (+ f T)
- ✓ E 1 / E 2
- ✓ LH & LH / FSH

- ✓



PCOS fenotipi

- **İnsülin rezistansı ilişkili spektrum**
- ✓ Metabolik sendrom / Obesite
- ✓ Endotel disfonksiyonu*
- ✓ Non-alkolik yağlı karaciğer**
- ✓ Obstrüktif uyku apnesi sendromu***
- ✓ Gestasyonel diyabet
- ✓ Gebeliğin indüklediği hipertansiyon

* vazodilatör (nitrik oksit) / vazokonstriktör (anjiyotensin II) dengesinin bozulması – doppler ile brakial arter akımı

** (Obeslerde) basit yağ birikimi – hepatosteatoz (%75), transaminaz yüksekliği –steatohepatit (%20), siroz (%2)

*** (%44-70) Bağımsız CVD risk faktörü

PCOS tanısı

- **NIH (1990)** – HA (Klinik ± Biokimyasal) + Kronik ANOV *
- **Rotterdam (2003)** – HA (Kl. ± Bio.) / Kronik ANOV / (PCO **) (2/3)
- **AES (2006/09)** – HA (Kl. ± Bio.) + Ovaryen disf.* (oligoANOV ± PCO **)
- **NIH (2012)** - Özgün tanımlama (Hiperandrojenik hiperinsülinemik ovülatuar disfonk.)

✓ R/o hiperprolaktinemi, LOCAH, tiroid disfonk***, neoplazm, Cushing's

*NIH PCOS – IR ; eumenoreik-hirsüt - IR ; oligomenoreik-nonhirsüt - IR

**eumenoreik-nonhirsüt - %20-30

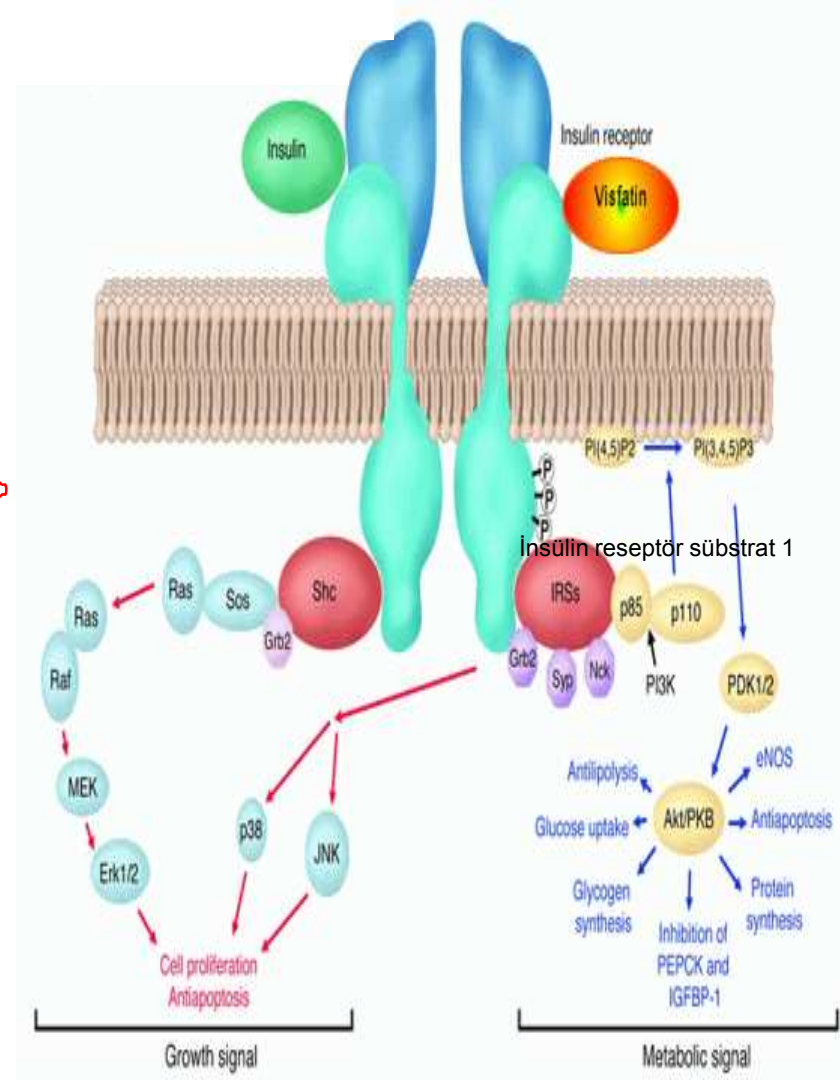
***van Wyk-Grumbach sendromu – juvenil hipotiroidizm, puberte prekoks, over büyümesi

İnsülin

- Reprodüktif / Metabolik regülatör
- ✓ Adiposit / iskelet / kalp adelesi glukoz kullanımı 🍷
- ✓ Lipid, protein ve glikojen sentezi 🍷
- ✓ Hücre büyüme ve farklılaşması – antiapoptoz 🍷
- ✓ Vasküler endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) 🍷

- ✓ Hepatik glukoz üretimi / lipoliz / FFA 🍷
- ✓ SHBG 🍷 (HA)
- ✓ Adinopektin 🍷
- ✓ ROS 🍷
- ✓ Proinflamatuvar sitokin 🍷

- ✓ İnsülin (**ko-GTH**) ⇒ IGF-R (tyrosine kinaz) ; IGF-1 ⇒ İnsülin R ⇒ granüloza & teka hücre steroidogenezi
- ✓ HI + LH ⇒ prem. LH-R ekspresyonu ⇒ folikül aresti ⇒ PCO
- ✓ İnsülin ⇒ adrenal ACTH duyarlılığı



PCOS – Moleküler defektler

İnsülin'in

1. reseptörüne bağlanmasında

2. fosforilasyonunda

- ✓ Adipositler iri
- ✓ Reseptör sayısı / afinitesi aynı
- ✓ Glükoz kullanımı için gerekli insülin düzeyi yüksek (ED50)* = insülin duyarlılığı düşük

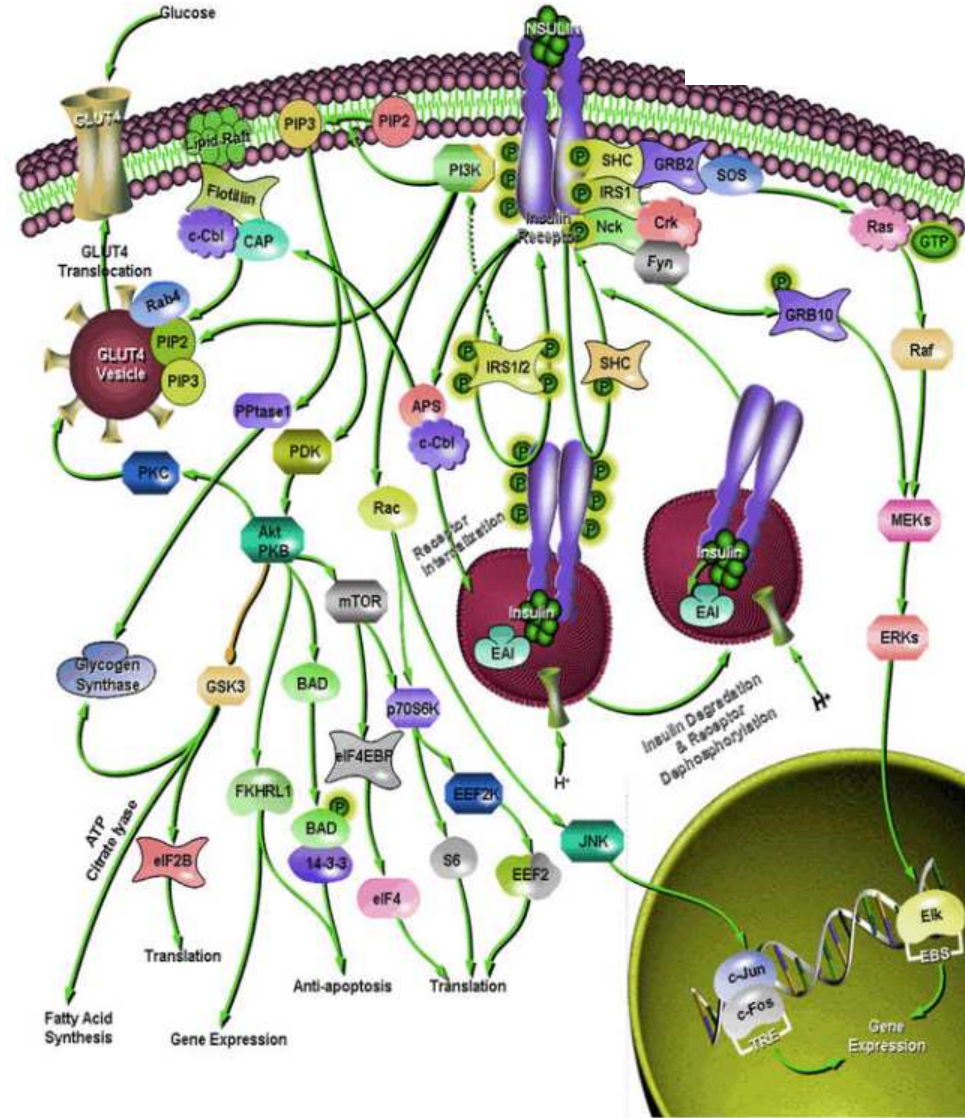
3. post-reseptör süreçte

- ✓ GLUT4 glükoz transportu düşük
- ✓ İnsülin etkisine glükoz yanıtı düşük

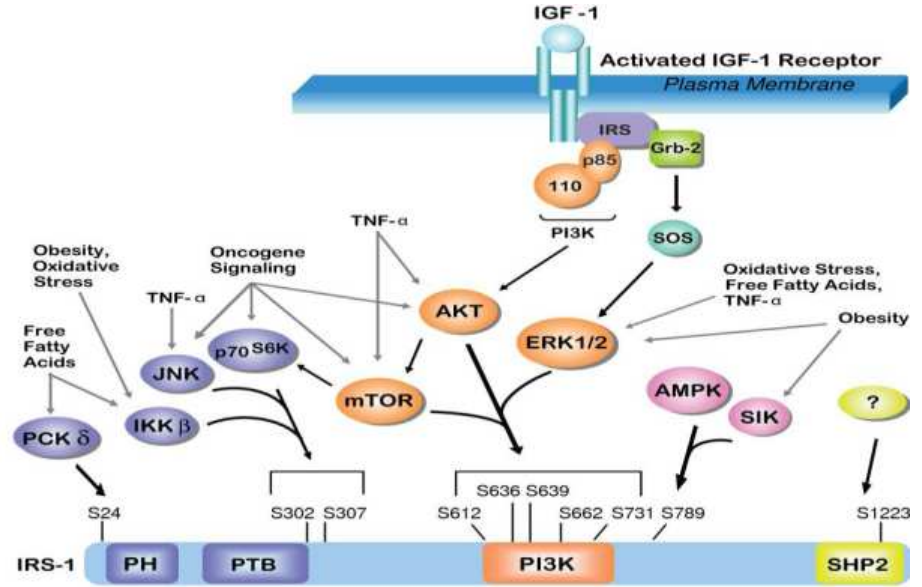
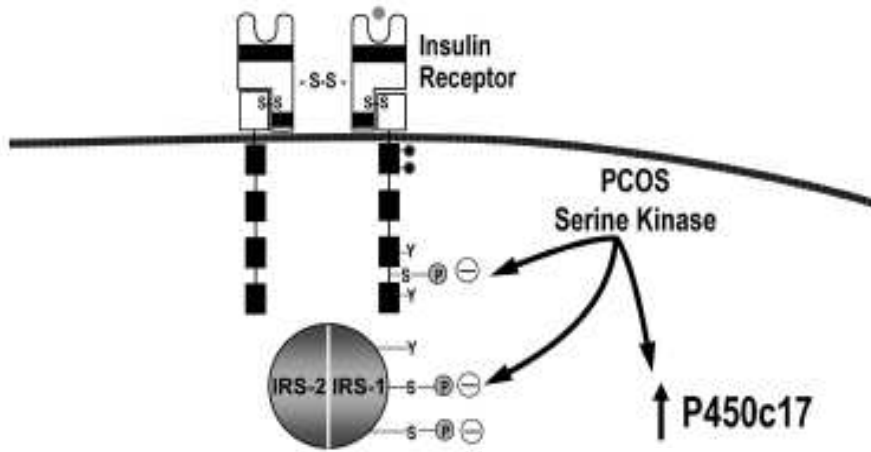
defekt vardır

4. Mitokondrial oksidatif metabolizmada azalmış gen ekspresyonu

* maksimum etkisinin %50'sini gösterdiği andaki konsantrasyonu

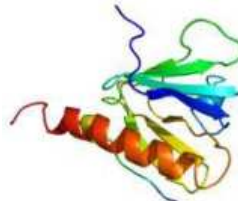


PCOS – İnsülin sinyal defektleri



- ✓ Hücre içi **serine kinaz**'lar \Rightarrow İnsülinR ve IRS-1* serine fosforilasyonu \Rightarrow P13-K aktivasyon azalması \Rightarrow IR
- ✓ ERK/MAPK yolu kinaz aktivasyonu \Rightarrow adele IRS-1* serin fosforilasyonu
- ✓ **P450c17** serin fosforilasyonu \Rightarrow ovaryen / adrenal androjen yapım artışı
- ✓ IRS-2 delesyonu \Rightarrow anovülasyon / obesite

*insülin reseptör sübstrat-1

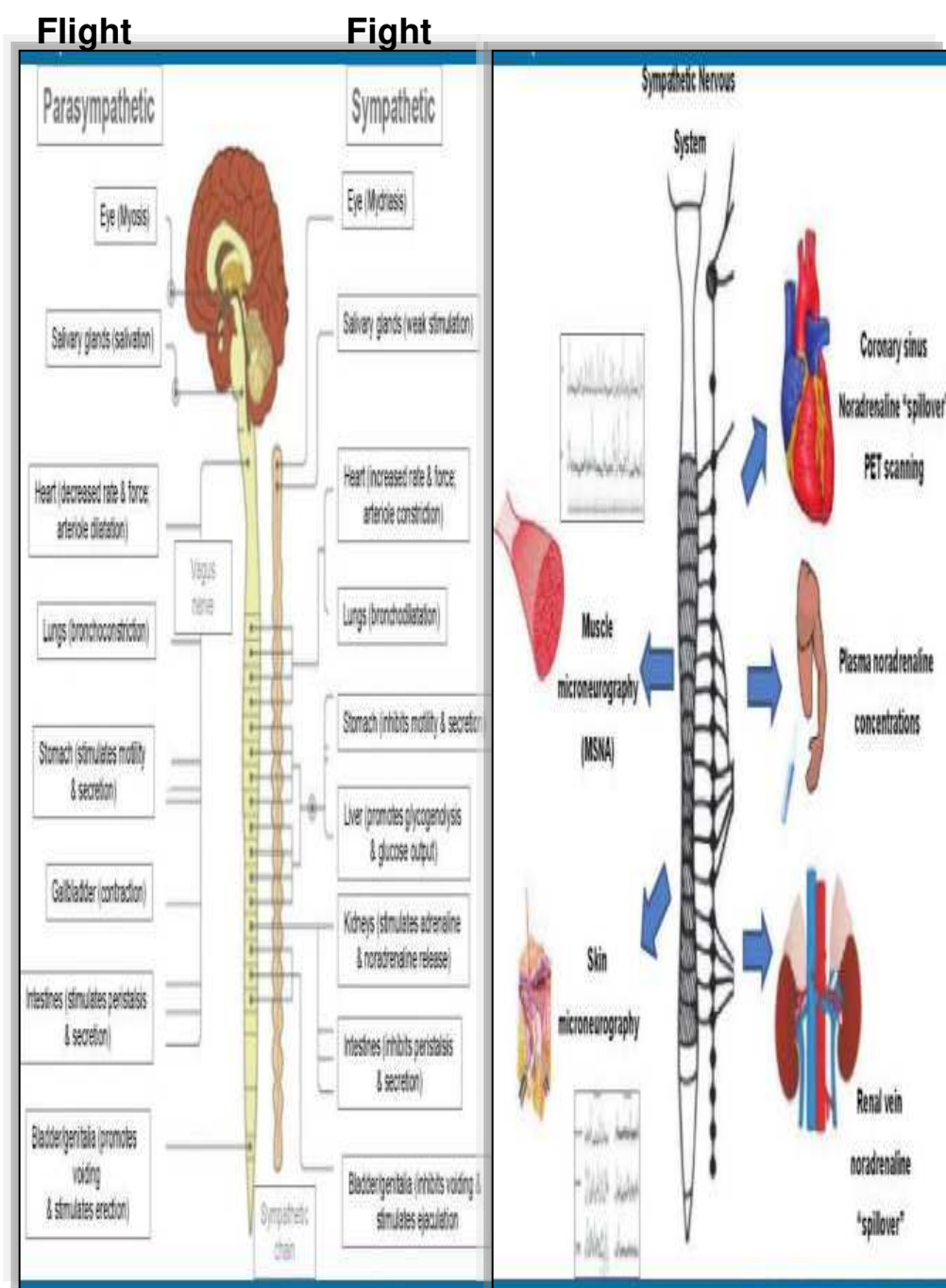


PCOS – Sempatik Sinir Sistemi

- **Intra-ovarian sinir büyüme faktörü (NGF) sentez artışı & (intraventriküler insulin ⇒ arkuat N) kronik sempatik aktivasyon**
⇒ adipoz katekolaminerjik sinyal bozukluğu



- **PCOS (obesite, İR / Hi & apne)**



PCOS / İR / Hİ

- ✓ Hiperinsülinemik euglisemik glükoz klemp tekniği
- ✓ Sık örnekli IV GTT
- HOMA* “homeostatic model assessment”
- ✓ AKŞ – hepatik glükoz kullanımı
- ✓ Açlık insülin – insülin duyarlılığı / sekresyonu / klerensi
- ✓ AKŞ / insülin
- ✓ Kalitatif insulin sensitivite indeksi

- OGTT KŞ & insülin**

* $HOMA > 2.7$ IR = $\frac{\text{açlık insülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)}}{405}$
“ “ “ (millimoles/L)/22.5]

BMI >28.9 kg/m², HOMA-IR >4.65 ; BMI >27.5 kg/m², HOMA-IR >3.60 ;se. İnsülin 20.7 ; 16.3 $\mu\text{U/ml}$

** Obes HA anovülatuar PCOS – bozuk ; zayıf NH anovülatuar / obes HA ovülatuar PCOS / \pm PCO - N

PCOS - Glükoz intoleransı / T₂ D

- PCOS = DM risk faktörü (ADA)
- IGT %23-35
- T₂D % 4-10
- ✓ **IGT*** AKŞ **100 - 125** mg/dl ; 75-g glukoz **140 - 199** mg/dl
- ✓ **T₂ D** AKŞ **≥ 126** mg/dl ; 75-g glukoz **≥ 200** mg/dl
- ✓ **T₂ D** Hb A1c **%5.7-6.4** (6.5 = kontrollu DM) (N = 4-5.7)
- OA = T₂D RR 1.82 (1.35-2.44)

*IGT = pre-diyabet

PCOS – Metabolik sendrom

- %43
- AKŞ \geq 100 mg/dl (IGT) veya \geq 146 mg/dl (DM) veya IR
- +
- En az ikisi
- ✓ Bel çevresi $>$ 80 cm
- ✓ TG \geq 150 mg/dL
- ✓ HDL-C $<$ 50 mg/dL
- ✓ KB \geq 130/85 veya ilaç kullanımı
- CRP
- PAI -1, F VII, VIII, von-Willebrand faktör, fibrinojen
- Koroner arter kalsifikasyonu, karotid intima media kalınlaşması
- Vit D eksikliği* (%75 PCOS)

Adolesan PCOS - IR

- Erişkin kriterleriyle PCOS tanısı \neq Metabolik sendrom riski
- BMI = MetS riski (PCOS obes %53, non PCOS obes %55)
- f T = MetS riski (BMI bağımsız) ; anov \neq MetS ; PCO \neq MetS
- Doğru tanı – NIH / AES

PCOS / COC / VTE

- VTE*
- PCOS vs nonPCOS
 - ✓ 6.3 / 10 000 / yıl vs 4.1 / 10 000 / yıl [1.55 (1.10-2.19)]
- (COC vs nonCOC)
 - 24.1/ 10 000 / yıl vs 10.8 / 10 000 / yıl [2.24 (1.62–3.08)]
- ANOVÜLASYON
 - ✓ [1.72 (0.75–3.98)]
- HİRSUTİSM
 - ✓ [2.49 (1.35–4.59)]
- Sağlıklı kadında IGT riski 7 kat artar** ; majör etkisi gösterilememiştir**
- PCOS & COC – IGT riski***

*Bird ST. CMAJ 2013; 5:185

**Deleskog A. Diabetes Res Clin Pract. 2011;92(2):288 **Lopez LM. Cochrane Database. 2012;18:4

***Diamanti-Kandarakis E. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1927

PCOS / IR / MI

- PCOS & IR - myo-inositol (MI) eksikliği*
- ✓ + myo-inositol** ⇒ se insulin / T azalması, ovülasyon
- ✓ COC + MI*** vs COC ⇒ FG / HOMA / se T / LDL daha az

*Nestler JE. N Engl J Med 1999;340:1314

** Costantino D. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:105

*** Massimo M. Gynec Endocr 2011; 27: 920

PCOS – Statin'ler

- Se. T supresyonu ; glükoz toleransı?
- Atorvastatin – hidrofilik, KC etkili ; Simvastatin lipofilik, periferik etkili
- RCT, Atorvastatin 20 mg/day vs plasebo x 6 ay – açlık insülin artışı, insülin duyarlılık azalması, se. T aynı, DHEA-S & CRP baskılı
- Kullanım endikasyonu ☒

PCOS - Deksametazon

- Androjen supresyonu / insülin rezistansı *
- HDL artışı **

* Han TS. Clin Endocrinol (Oxf). **2013** ;78:197

*Taheri N. Endocr pract. **2012**;18:855

Wang X. Eur endocrinol **2012;167:21

Metformin & CC

- İnsülin duyarlılığında artış & diğer biyolojik etkiler
- ✓ Ovülasyon
- ✓ Klinik gebelik
- ✓ Ovülasyon indüksiyonu (klomifene / diğer) yanıt artışı

- MET vs CC
 - ✓ Ovülasyon OR : 0.65 (0.43-0.99)
 - ✓ Gebelik : OR: 0.86 (0.42-1.74)
 - ✓ Canlı doğum : OR 0.89 (0.71-1.13)
- MET & CC vs CC –
 - ✓ Ovülasyon OR : 1.27 (1.03-1.56)
 - ✓ Gebelik : OR: 1.19 (0.99-1.42)
 - ✓ Canlı doğum : OR 0.99 (0.84-1.17)
- MET & CC vs MET –
 - ✓ Ovülasyon OR : 2.10 (1.89-2.34)
 - ✓ Gebelik : OR: 2.08 (1.55-2.80)
 - ✓ Canlı doğum : OR 1.50 (0.75-3.00)

Metformin* – IVF / Gebelik süreci

- IVF / ICSI, 10 RCT, 845 PCOS
- Gebelik (OR 1.20, 0.90–1.61)
- Canlı doğum hızı (OR 1.69, 0.85–3.34)
- **OHSS** (OR **0.27**, 0.16–0.46)
- **Abortus** (OR **0.50**, 0.30–0.83)
- **İmplantasyon** (OR **1.42**, 1.24–2.75)
- Gestasyonel DM ve pre-eklampsi önlemi

*PCOS kullanımı (500-850 mg PO q 8 st) – kanıt ; Hipotroidi’de troid verilmeden TSH supresyonu

PCOS / Metformin / AMH*

- ♀ 13–45 yaş : 1-10 ng/mL
- > 45 yaş : < 1 ng/mL
- ♂ > 12 yaş : 0.7-20 ng/mL

- PCOS vs kontrol ¹
- ✓ Bazal AMH 42.34 pmol/l vs 21.58 pmol/l (p=0.008)
- ✓ Post MTFN 38.25 pmol/l (16.27%)
- Özellikle obes PCOS olgularında yanıt yüksek

- MTFN – insülin suprese ; AMH aynı ²

¹ Tomova A. Horm Metab Res. 2011 Sep;43(10):723-7 * (1 pmol/L = 2.247 ng/mL)

² Nascimento AD. Gynecol Endocrinol 2013 Mar;29(3):246-9

D vit eksikliğinde ölçüm güvenirsiz Dennis. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jul;97(7):2450

Evrimleşme perspektifinden PCOS

- PCOS / İR / DM - kilo kaybı ile ovülasyon, metabolik düzelme
- ✓ “thrifty genes” – avcı toplumlarında besin bol iken avantajlı
- ✓ 2,5 milyon yıllık paleolitik yokluk / açlık dönemlerinde kilo kaybı ile üremenin geri dönmesi
- ✓ “thrifty genes” – modern dünyada batı tipi beslenmede dezavantajlı (OBESİTE / PCOS) ¹

- Dünyanın en büyük sorunu – HT & CVD
- ✓ İnsanların 2 milyon yıl, hayvanların yüz milyonlarca yıl yaşadığı tuzsuz ortam – tuz tutucu genetik yapı
- ✓ Son 5000 yıl tuz = beyaz altın
- ✓ 5 g günlük tuz tüketimi milyonlarca kişinin hayatını kurtaracak ²

Dünya yaşı 4577 milyar yıl

¹ Neel JV. Am. J. Hum. Genet. 1962; 14 (4): 353 ; Shaw L. BJOG 2008;115:144

² Batuman Vecihi. J Hypertens 2012, 1:3

PCOS fenotipi

- Yüksek derecede kalıtsal, kompleks genetik bozukluk, otozomal dominant, 2p16.3, 2p21, 9q33.3 lokuslarında polimorfizm
- Erkek, postmenopozal kadın, prepubertal 1° akrabalarda metabolik ve reproduktif fenotip tanımlanmış
- Etnisite – prevalans / fenotip / metabolik sorun ilişkili
 - ✓ Japon vs İtalyan / İspanyol Amerikalı – az hirsüt & BMI ; benzer HA&IR
 - ✓ İspanyol vs non-İspanyol beyaz – daha çok IR
 - ✓ Siyah/sarı ırk vs beyaz – yüksek IR / metab. hastalık (obes)
 - ✓ Güney asya vs Avrupalı beyaz – düşük SHBG / yüksek IR
 - ✓ Türk vs Avrupalı vs Asyalı – Belirgin / belirsiz hirsütizm

PCOS – İnsülin

- Serine kinaz* \Rightarrow insülin R & IRS-1 (inhibitör) serine fosforilasyona sekonder post-R defekt \Rightarrow insülin sinyal iletişimi / adiposit & iskelet adelesi insülin aracılı glükoz kullanımında azalma ; P450c17 serine fosforilasyonu \Rightarrow HA
- Deri fibroblastlarında & granüloza / teka hücrelerinde selektif IR
- Glükoz uyarılı insülin sekresyonunda defekt
- Periferel IR \Rightarrow β -hücre insülin sekresyonu (HI)
- İnsülin klerensinde (hepatik ekstraksiyon) azalma \Rightarrow HI
- HI \Rightarrow HA / anovülasyon
- Androjenler \Rightarrow β -hücre disfonksiyonu \Rightarrow T2D

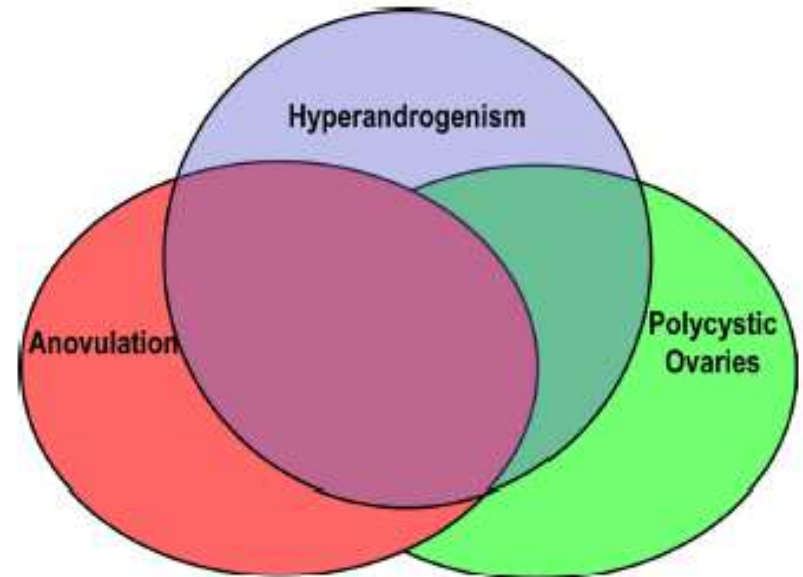
*serine kinaz mutasyonu \Rightarrow IR&HA

PCOS tanısı

		Potential PCOS Phenotypes									
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Panel Terminology	Diagnostic Criteria	NIH					AE-PCOS/ Rotterdam 1			Rotterdam 2	
Androgen Excess	Hyperandrogenemia	+	-	+	+	-	+	-	+	-	
	Hyperandrogenism*	+	+	-	+	+	-	+	+	-	
Ovulatory Dysfunction	Oligo-anovulation	+	+	+	+	+	-	-	-	+	
Polycystic Ovarian Morphology	Polycystic Ovaries	+	+	+	-	-	-	+	+	+	
	NIH 1990 Criteria	x	x	x	x	x	x				
	Rotterdam 2003 Criteria	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	AE-PCOS 2006 Criteria	x	x	x	x	x	x	x	x		

*Clinical signs or symptoms of excess androgen.

Modified from Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-488.



PCOS - Obesite

- BMI ≥ 30 kg/m² - %50-80
- Bulimia, şeker aşırme
- Androjenler \Rightarrow viseral adiposit boyut artışı ; katekolamin lipolitik etkilerinde azalma ; FFA artışı (portal FFA \Rightarrow hepatik IR) ; adinopektin salgı azalması (\Rightarrow IR)
- Leptin farksız
- Disglisemia
- Obesite \Rightarrow kronik inflamasyon \Rightarrow adipositokin (TNF- α , CRP, IL) \Rightarrow IR

PCOS - Beslenme

- Anov. infertilite – yüksek hayvani proteinler, karbohidratlar, yüksek glisemik indeksli ve kolalı içecekler (NHS)
- Yağlı, yüksek glikolize besin ürünleri / oksidatif stres, inflamasyon / DM, IR, Atskl., PCOS? – yüksek ısıda pişirilmiş kuru besinler
- PCOS vs non-PCOS – yüksek glisemik indeksli nişastalı tatlılar / peynir / zeytin yağı (çiğ)
- PCOS / beslenme ilişkisi - belirsiz

Prenatal androjenler

- Hayvan modeli
- ✓ Prenatal androjen fazlalığı \Rightarrow ovarian / adrenal HA, anovülasyon, obesite, IR, pancreas β -hc disfonksiyonu
- İnsan modeli
- ✓ PCOS'li gebe androjen yüksekliği \neq plasental aromataz
- ✓ Genetik programlama \Rightarrow fetal ovaryen androjen yapım artışı
- ✓ Maternal / umbilikal androjen düzeyleri \neq erişkinlikte PCOS
- ✓ Erken prenatal androjen etkisi ?

İntrauterin gelişme geriliği

- Barker hipotezi – fetal programlama bozukluğu
- Fetal beslenme bozukluğu ⇒ fetal insülin azlığı ⇒ kompensatris IR ⇒ HA ⇒ IUGR ⇒ LBW ⇒ prematür puberte ⇒ IR sendromu / HA ⇒ CVD
- Tartışmalı

PCOS – erken çocukluk / ergenlik dönemi

- PCOS anne kızlarında puberte öncesi yüksek T, AMH, folikül sayısı, over volümü, HI, düşük adinopektin
- Erken adrenarş / puberte
- PCOS anne oğullarında bebeklik ve çocuklukta irilik ve yüksek testosteron