

PCOS'nun Uzun Dönem Yaşam Sorunları

Dr. Şivekar Tınar

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Eğitim Görevlisi

Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanan bir endokrin bozukluktur. Neden olduğu menstruasyon bozuklukları, infertilite, akne, hirsutizm gibi sorunların yanısıra, reproduktif çağın ötesinde insülin rezistansı, obesite ve/veya hiperandrojenizm ile bağlantılı olarak uzun dönem sekelleriyle karşımıza çıkar.

PCOS'nun uzun dönem komplikasyonları:

- Tip 2 diabet
- Kardiovasküler hastalıklar
- Non-alkolik steatohepatit
- Uyku apnesi
- Depresyon, anksiyete bozukluğu
- Alzheimer
- Anormal uterin kanamalar
- Artmış endometrium Ca riski
- Gebelik komplikasyonları

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

Human Reproduction, Vol.27, No 1 pp. 14-24, 2012

Fertility and Sterility, Vol 97, Issue 1, pp. 28-38, Jan 2012

Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)[†]

The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group^{*,‡}

*Correspondence address: Prof BCJM Fauser, Department of Reproductive Medicine and Gynecology, University Medical Center Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, The Netherlands. Tel: +31-88-7557524; Fax: +31-88-755-5433; E-mail: b.c.fauser@umoutrecht.nl

Submitted on July 1, 2011; resubmitted on October 12, 2011; accepted on October 26, 2011

ABSTRACT: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in females with a high prevalence. The etiology of this heterogeneous condition remains obscure and its phenotype expression varies. Two, widely cited, previous ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshops focused on diagnosis (published in 2004) and infertility management (published in 2008). The present third PCOS consensus paper summarizes current knowledge and identifies knowledge gaps regarding various women's health aspects of PCOS. Relevant topics addressed—all dealt with in a systematic fashion—include adolescence, hirsutism and acne, contraception, menstrual cycle abnormalities, quality of life, ethnicity, pregnancy complications, long-term metabolic and cardiovascular health and finally cancer risk. Additional, comprehensive background information is provided separately in an extended online publication.

Key words: PCOS / hirsutism / contraception / quality of life / pregnancy / type 2 diabetes / cardiovascular disease / insulin resistance / cancer / menopause

3. PCOS konsensus workshop'unda dikkatler adolesans, hirsutizm, akne, kontrasepsiyon, menstrual anomaliler, yaşam kalitesi, cinsel sağlık, etnisite, gebelik komplikasyonları, uzun dönemdeki kardiovasküler sorunlar ve kanser riski gibi, PCOS'nun reproduktif ve post-reproduktif dönemdeki çeşitli sorunlarına çevrilmiştir.

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



PCOS'nun uzun dönem komplikasyonlarının altında yatan nedenler:

- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- Pankreatik beta hücrelerin disfonksiyonu
- Hiperlipidemi
- Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) artışı dolayısıyla intravasküler tromboza eğilim
- Obesite
- Endotel disfonksiyonu
- Koroner arter kalsifikasyonu prevalensinde artış
- Carotid intima media kalınlaşması

Obesite



PCOS



İnsülin rezistansı ve
hiperinsülinemi

+

Beta hücreleri
disfonksiyonu

+

Genetik
faktörler



Tip 2
Diabet

Hiperandrojenemi ile insülin rezistansı arasındaki bağlantı tam olarak aydınlatılmamıştır. Hiperandrojenemi insülin rezistansına neden olmaz gibi görünmekte, buna karşın insülin SHBG'yi suprese ederek androjen ekspresyonuna yol açmaktadır.

PCOS'lu hastalarda tip 2 diabettekinine benzer şekilde kas ve adipoz dokuda insülin sinyal defekti vardır.

Glukoz intoleransı prevalensi PCOS'lularda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. (OR: 2.76 %95 CI: 1.23-6.57)

Legro RS ve ark. J Clin Endocrinol Metab 1999

Pelusi ve Gambineri'ye göre PCOS'lularda glukoz intoleransı normalden 5-10 kat fazla ve daha erken yaşlarda görülmektedir.

Minerva Ginecol 2004

3.PCOS ESHRE/ASRM konsensus workshop'unda T2D konusunda görüş birliğine varılan hususlar:

- PCOS bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve T2D gelişiminde major risk faktörüdür. (Level A)
- IR dolayısıyla etkisi artmış obesite, BGT ve T2D gelişimini ağırlaştırıcı faktördür. (Level A)
- Populasyonda obesitenin artan prevalensi PCOS'nda diabetin artış göstereceğini düşündürmektedir. (Level B)

- 75 g, 0 ve 2. saat değerleri ile OGTT yapılarak BGT ve T2D taraması yapılmalıdır. Çoğu vakada insülin ölçümünün yararı yoktur. (Level C)

- Őu durumlarda tarama gereklidir:
Anovulasyonla giden hiperandrojenizm,
acanthosis nigricans, obezite (BMI>30 kg/m²
ya da Asya popülasyonunda >25), ailesinde BGT
veya T2D olanlar. (Level C)

- Fertilitiyi düzeltmek ve diabetten korunmak için diet ve yaşam tarzının düzenlenmesi ilk seçenektir. (Level B)

- BGT ve T2D için Metformin kullanılabilir. (Level A). Thiazolidinediones gibi diğer insülin sensitize edici ajanları kullanmaktan kaçınmalıdır. (GPP)

Bilgi açıkları/ileri araştırma gerektiren konular:

- * PCOS'nda diabet riskine katkıda bulunacak genetik faktörlerin tanınması
- * Obesite ve vücut yağ dağılımının, PCOS'nda BGT ve T2D gelişimi ile bağlantısının açık bir tanımı
- * Daha geniş bir PCOS'lu kadınlar kohortunda GDM prevalensinin saptanması
- * BGT ve T2D gelişimi konusunda güvenilir longitudinal veri toplanması

- * PCOS'nda T2D tedavisi için yeni ilaçların etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili veri toplanması (GLP-1 agonistleri dahil olmak üzere)
- * Bariatrik cerrahinin ve uzun vadeli yararlarının daha iyi belirlenmesi

Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom 1988'de Dr. Gerald Reaven tarafından "Sendrom X" olarak tanımlanmıştır. "İnsülin Rezistansı Sendromu", "Dismetabolik Sendrom", "Dismetabolik Sendrom X", "Kardiometabolik Sendrom", "Reaven Sendromu" olarak da adlandırılır. Her yaştaki PCOS'lu kadınların 1/2-1/3 ünde Metabolik Sendrom görülür. KVH ve T2D riski artmıştır. İnsülin rezistansı burada önemli rol oynar.

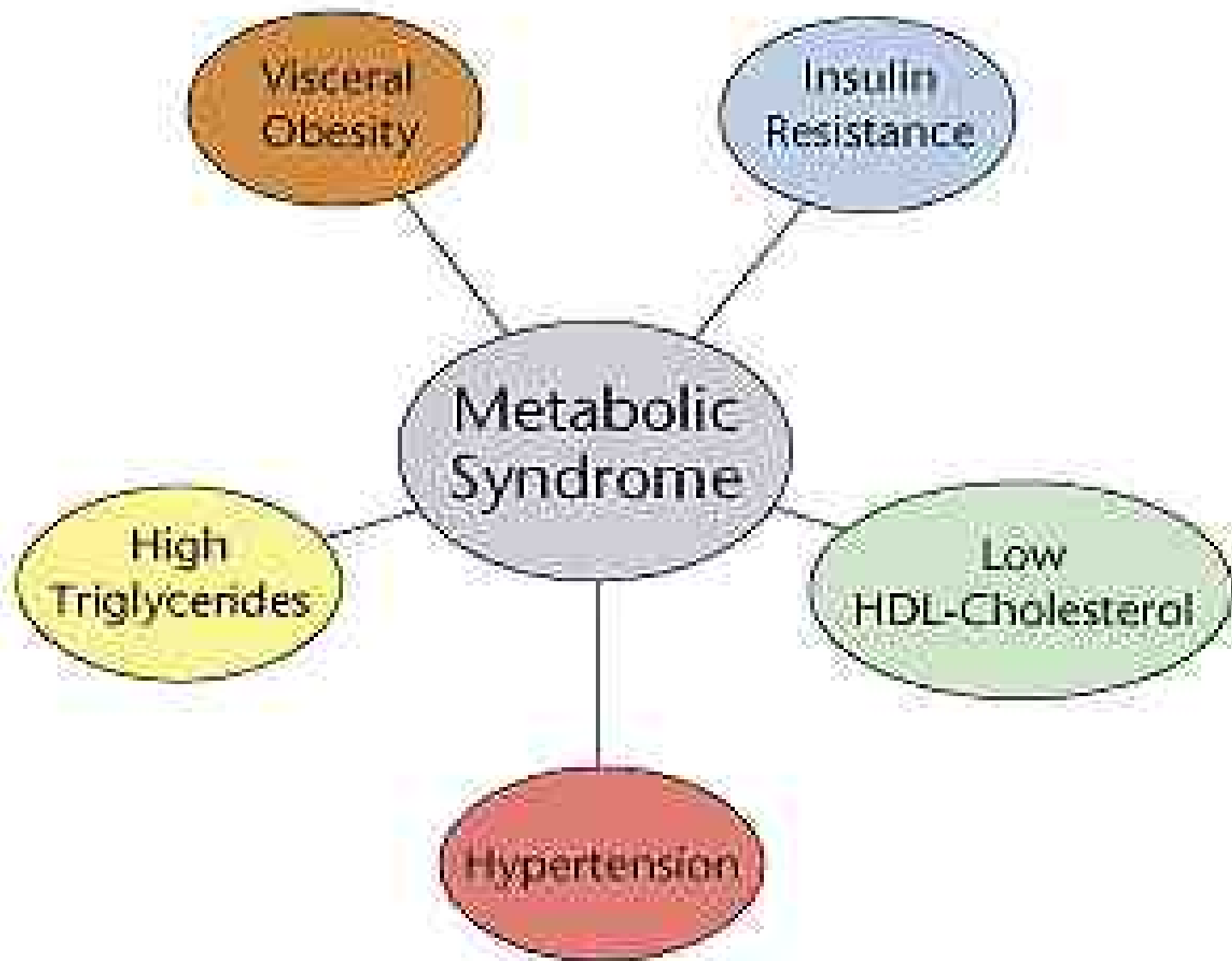


TABLE 1. NCEP-ATP III Diagnostic Criteria for the Metabolic Syndrome

NCEP-ATP III, 2001

Three or more of the following:

Central obesity: waist circumference > 100 cm (40 in) in males, > 88 cm (35 in) in females

Elevated triglycerides: ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)

Reduced HDL-C: < 45 mg/dL (1.0 mmol/L) in males < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in females

Hypertension: blood pressure $\geq 135/85$ mm Hg or on antihypertensive medication

Elevated fasting plasma glucose: ≥ 110 mg/dL (6.1 mmol/L)

Modified NCEP-ATP III, 2005

Three or more of the following:

Central obesity: waist circumference > 100 cm (40 in) in males, > 88 cm (35 in) in females, but adjust waist circumference to lower thresholds when individuals or ethnic groups are prone to insulin resistance.

Elevated triglycerides ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or on drug treatment for this lipid abnormality

Reduced HDL-C: < 45 mg/dL (1.0 mmol/L) in males < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in females, or on drug treatment for lipid abnormality

Hypertension: systolic blood pressure ≥ 135 mm Hg or diastolic BP ≥ 85 mm Hg, or on drug treatment for hypertension

Elevated fasting plasma glucose: ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)

3.PCOS ESHRE/ASRM konsensus workshop'unda IR ve MetS konusunda görüş birliğine varılan hususlar:

- PCOS'na bağlı metabolik sorunlar, reproduktif çağdaki kadınlarda prediabet, diabet ve MetS'un öncül belirtileridir. (Level B)
- MetS'lu hastalar PCOS'lu kadınların önemli bir klinik alt grubudur. (Level B)
- Tüm PCOS fenotiplerinde metabolik risk aynı değildir. Hiperandrojenemi ve oligomenore kombinasyonu en riskli gruptur. (Level B)

- PCOS'lu kadınları metabolik risklerine göre sınıflamak, toplum sağlığı ve uzun süreli çalışmaların en iyi şekilde tasarlanabilmesi için önemlidir. Yüksek metabolik riskli alt grup için özel bir isim kullanmak bunu kolaylaştırabilir.
(GPP)

Bilgi açıkları/ileri araştırma gerektiren konular:

- * PCOS'nun metabolik sonuçlarını ve KVH riskini tanımlamak için uzun süreli prospektif çalışmalar
- * Kadınlarda MetS spektrumunda androjenlerin rolü
- * PCOS'nda IR ve MetS gelişiminde, visseral adipoz depolardaki adiposit patofizyolojisinin önemini belirlemek

3.PCOS ESHRE/ASRM konsensus workshop'unda KVH belirteçleri konusunda görüş birliğine varılan hususlar:

- Her yaştaki PCOS'lularda KVH belirteçlerinin yüksek olma olasılığı fazladır. Obesite olmadan da belirteçler yüksek olabilir, obesite ile artar.

(Level B)

- Kontrollere göre ağırlık ile eşleştirildiğinde bile PCOS'lu kadınlarda atheroskleroz ve KVH'ların klasik risk indikatörleri olan dislipemi, BGT, T2D daha yaygındır. (Level B)

- PCOS'lu kadınlarda trigliserid, HDL, LDL ve non-HDL (bozulmuş ApoB/ApoA metabolizmasını yansıtır), seviyelerinde değişiklikler yaygındır. Hiperandrojenik kadınlarda bu değişiklikler daha ağırdır. (Level B)

- Artmış KVH riskinin en iyi klinik indikatörleri non-HDL kolesterol ve bel çevresi ölçümü gibi görünmektedir. (Level C)

- Kadınlara Rotterdam kriterleri yerine (hiperandrojenizmi de içerecek şekilde) NIH kriterlerine göre tanı konduğunda tüm belirteçler daha ciddi bir riski yansıtır. (Level B)

- PCOS'lu kadınlarda KVH'lar için risk faktörleri olan depresyon ve anksiyeteye sık rastlanır. (Level B)

- Her yaş için önerilen KVH risk değerlendirmesi: Psikososyal stresin dikkate alınması, TA, glukoz, lipid profili (kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, non-HDL kolesterol), bel çevresi, fiziksel aktivite, beslenme ve sigara. (Level C)

- KVH riski yaşla ve eklenen çevresel olumsuzluklarla arttığından, periodik KVH risk değerlendirmesi önerilmektedir. (GPP)

Bilgi açıkları/ileri araştırma gerektiren konular:

- * Yükselmiş risk indikatörleri olan veya olmayan PCOS'lularda KVH risk değerlendirmesi ne sıklıkla tekrarlanmalıdır?
- * Çeşitli ırk ve etnik gruplarda optimal spesifik öneriler nelerdir?

3.PCOS ESHRE/ASRM konsensus workshop'unda KVH sonuçları konusunda görüş birliğine varılan hususlar:

- Yaş ilerledikçe, özellikle menopozdan sonra, ömür boyu metabolik disfonksiyonu olan PCOS'lu kadınlarda KV risk artar. (Level B)
- Yaş ve BMI'e göre ayarlandığında KV risklerin bütün belirteçleri PCOS'lularda yüksektir ancak

bu belirteçlerin PCOS'lularda KV olaylarla bağlantısı tam açıklanmamıştır. (Level B)

- PCOS'da endotelial disfonksiyon abdominal obesite ve IR ile bağlantılıdır. (Level B)

- Kontroller ile karşılaştırıldığında PCOS'lularda koroner arter kalsifikasyonu ve karotid intima-media duvar kalınlığı artmıştır. (Level B)

- Overleri intakt, non-diabetik post-menopozal kadınlar arasında atherosklerotik KVH olanlar, relatif androjen fazlalığı, düzensiz adet hikayesi gibi PCOS özelliklerine sahiptirler. (Level B)

Anlaşmazlık konusu:

PCOS varlığının *per se* KV mortaliteyi arttırıp arttırmadığı konusunda belirsizlik vardır.

PCOS'lu 2301 kadın ile yapılan 20 yıllık retrospektif bir kohort çalışmasına gore myokard infarktüsü prevalensi için OR: 2.6 (%95 CI: 1.0-6.3), angina için OR: 12.9 (CI: 3.4-48.6) bulunmuş. (Mani H. ve ark. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2012)

Non-alkolik steatohepatit

Hiperandrojenizmle giden PCOS'nda obesite ve insülin rezistansından bağımsız olarak non-hiperandrojeniklere ve sağlıklı bireylere kıyasla artmış karaciğer yağlanması riski vardır. (Jones H. ve ark. J Clin Endocrinol Metab 2012)

İnsülin rezistansı saptanan PCOS'lularda kontrol grubuna göre daha yüksek alkalen fosfataz değerleri, buna karşın normal aminotransferaz değerleri ve normal USG ve CT bulguları saptanmıştır. (Markou A. ve ark. Fertil Steril 2010)

41 PCOS'lu hasta ile yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre daha fazla non-alkolik karaciğer yağlanması (%41'e karşı %19), ve daha fazla insülin rezistansı bulunmuş (%63'e karşı %35.5). (Cerda C. ve ark. J Hepatol 2007)

Omega-3 yağ asidi takviyesi PCOS'lularda karaciğer yağ miktarında, artmış trigliserid, hipertansiyon gibi bazı KV risk faktörlerinde ve hepatik steatosiste yararlı etki gösterir. (Cussons AJ ve ark. J Clin Endocrinol Metab 2009)

İnsülin sensitize edici ajanlar non-alkolik karaciğer yağlanması insülin rezistansında ve karaciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlarlar. Bu konuda histolojik değişikliklerle ilgili çalışmalar yetersizdir. (Chavez-Tapia NC ve ark. World J Gastroenterol 2006)

Uyku Apnesi

Uyku apnesi yorgunluk, dikkatsizlik, gündüz uyuklamaları, reaksiyon zamanında yavaşlama, görme problemleri gibi belirtilere yol açar. Bir diğer semptomu da uyku paralizisidir. Uyku paralizisi uykuya dalmaktan korkmaya dolayısıyla uykusuzluğa neden olur. Kilosu fazla, ileri yaşta olan, sigara içenlerde daha çok görülür. Diabet ve borderline diabette risk 3 katına çıkar. PCOS'lularda da sıklığı fazladır.

Diğer yandan uyku apnesi, artmış KVH, inme

hipertansiyon, aritmi, diabet riski ve kazalarla bağlantılıdır.

Obes PCOS'lu kızlarda aynı BMI grubunda PCOS olmayan kızlara göre daha yüksek prevalenste obstrüktif uyku apnesi saptanmış. (Nandalike K ve ark. Sleep Med 2012)

Sıçanlarda yapılan bir araştırmada PCOS ve menopozda yumuşak damak ve dil tabanındaki histopatolojik değişiklikler obstrüktif uyku apnesi sendromundakine benzer bulunmuş. (Deveci I. ve ark. Otolaryngeal Head Neck Surg 2013)

Depresyon ve Anksiyete Bozukluğu

PCOS anksiyete ve depresyonla ilişkilidir. Non-NIH ve NIH PCOS'lularda benzer psikolojik profil olması hafif reproduktif fenotiplerde bile psikolojik disfonksiyonun arttığını göstermektedir. NIH PCOS'lularda (HRQoL, health-related quality of life) daha olumsuz görünmektedir. (Moran LJ Hum Reprod 2012)

PCOS'nda depresyon (kontrola göre 8.1 kat yüksek risk); obesite ve IR, dislipidemi gibi metabolik bozukluklarla bağlantılı olabilir. (Çınar N ve ark. Hum Reprod 2011)

Alzheimer

Depresif hastalıklar ve Alzheimer hastalığı (AH) arasında bir bağlantı olduğunu düşündüren pek çok delil vardır. İnsülin rezistansının santral sinir sistemi üzerindeki etkileri burada önemli rol oynamaktadır. Santral IR beyinde glukoz metabolizmasında yetersizliğe yol açıyor olabilir. Bu da beyinde, (depresif hastalıklarda gözlendiği gibi) limbik sistem vb. önemli bölgelerde nöronal değişikliklere, tedavi edilmediği takdirde de nörodejenerasyona sebep olur.

AH'nda da depresif hastalıklardaki bölgeler etkilenmektedir. Depresif hastalıklarda yüksek oranda IR ve IR sorunu olan PCOS'lularda yüksek oranda depresyona rastlanmaktadır. AH için de benzer bir bağlantı olabilir. (Rasgon NL, Kenna HA Neurobiol Aging 2005)

Kemik Mineral Dansitesinde Azalma

PCOS'lularda distal tibia kemik mineral kalitesi daha iyi bulunmuş. (Kassanos D ve ark. Hum Reprod 2010)

PCOS'lularda 21 yıllık takip sonucunda kontrol ile benzer kas kütlesi, kemik mineral dansitesi ve kırık insidansı saptanmış. (Schmidt J ve ark. Clin Endocrinol (Oxf) 2012)

Korunma/Önlemler

* Kilo kontrolü: Kilo kaybı insülin ve androjen seviyelerinin düşmesine yardımcı olur. Bunun için hastanın yaşam stili değişikliğini göze alması gerekir.

-Düşük karbonhidratlı diet önerilir.

Karbonhidratların aşırı azaltılması yerine tam tahıllı ekmekek, bakliyat, bulgur gibi yüksek oranda lif içeren kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir.

-Düzenli egzersiz ve günlük bedensel aktivitenin arttırılması tavsiye edilir.

- * Metformin bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabette en iyi seçenek gibi görünmektedir.
- * Omega-3 yağ asidi takviyesi önerilebilir.
- * İnositol insülin sinyal kaskadında rol alarak glukozun hücre içine girmesine ve kullanılmasına yardımcı olur. HDL'de yükselmeye neden olduğu öne sürülmektedir. Uzun dönem etkileri ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.
- * PCOS'na yönelik diğer tedavi metotlarının (cerrahi gibi) uzun dönem komplikasyonlarına da etkili olması beklenir.

Kadın Hastalıkları Uzmanı Olarak Yapabileceklerimiz

- * PCOS'lu hastaları uzun dönem yaşam sorunları hakkında bilgilendirmek
- * Kilo kontrolü, egzersiz, diet, sigarayı bırakma konusuna dikkat çekmek
- * Hiperandrogenizm+anovulasyon, acanthosis nigricans, obesite, aile hikayesi varlığında OGTT
- * KVH riskinin saptanması (TA, kan şekeri, lipid profili, bel çevresi ölçümü, psikososyal stresin değerlendirilmesi)

- * Psikolojik yardım, yaşam kalitesini yükseltmek ve depresyon, anksiyete gibi sorunların çözümünü için önerilebilir
- * Bu konudaki çalışmalara önyak olmak

Katılımınız ve sabrınız için
teşekkürler