

Pregledni prispevek/Review article

## MEHANIZMI SRČNO-ŽILNE OGROŽENOSTI ŽENSK S SINDROMOM POLICISTIČNIH OVARIJEV

MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR DISEASE RISKS IN WOMEN WITH  
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

*Katica Bajuk Studen, Janez Preželj, Tomaž Kocjan, Marija Pfeifer*

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center  
Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

---

### Izvleček

**Izhodišča** *Sindrom policističnih ovarijev (PCOS) je pogosta endokrini bolezen pri ženskah v rodnem obdobju. Obstaja več različnih definicij tega sindroma, za katerega so značilni predvsem klinični in/ali laboratorijski znaki androgenizacije in motnje v menstrualnem ciklu.*

**Zaključki** *Sindrom je jasno povezan z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, manj raziskana pa je dolgoročna ogroženost bolnic za obolevanje in umiranje za srčno-žilnimi boleznimi. V razvoju ateroskleroze pri PCOS je značilno prepletanje patogenetskih mehanizmov, ki povzročajo oziroma slabšajo endotelno disfunkcijo, predklinično obliko ateroskleroze, in inzulinsko rezistenco, osrednjo presnovno motnjo pri PCOS. Vse več je znanega tudi o vlogi sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Več kot polovica bolnic s PCOS je debelih z značilnim visceralnim kopičenjem maščobe. Maščevje je pomemben endokrini organ, iz katerega se sproščajo številne presnovno aktivne snovi – adipocitokini, ki se vpletajo v mehanizme razvoja inzulinske rezistence in ateroskleroze.*

**Ključne besede** *PCOS; ateroskleroza; endotelna disfunkcija; inzulinska rezistenca; sistem renin-angiotenzin-aldosteron; adipocitokini*

---

### Abstract

**Background** *Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder affecting women of reproductive age. The main features of the syndrome are clinical and/or laboratory signs of hyperandrogenism and menstrual cycle irregularities, although several variants of the definition of the syndrome exist.*

**Conclusions** *PCOS is clearly associated with increased prevalence of cardiovascular disease risk factors. However, long term risk of cardiovascular disease morbidity and mortality is not yet clear. Reciprocal relationships between endothelial dysfunction, early pre-clinical form of atherosclerosis, and insulin resistance, key metabolic disturbance in PCOS, mark the pathogenesis of atherosclerosis in PCOS. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system has been partially elucidated. More than half of PCOS patients are obese with increased visceral adipose tissue accumulation. Adipose tissue is an important endocrine organ, releasing many metabolically active substances – adipocytokines. These substantially influence the mechanisms of insulin resistance and atherogenesis.*

**Key words** *PCOS; atherosclerosis; endothelial dysfunction; insulin resistance; renin-angiotensin-aldosterone system; adipocytokines*

---

### Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Katica Bajuk Studen, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; e-mail: katica.bajuk@gmail.com

---

## Uvod

### Definicija

Sindrom policističnih ovarijev (PCOS) je najpogostejša endokrinopatija pri ženskah v rodnem obdobju.<sup>1</sup> Prvič sta policistične ovarije opisala Chereau<sup>2</sup> in Rokitsansky<sup>3</sup> l. 1844, leta 1935 pa sta Stein in Leventhal objavila prvi članek, ki je policistične ovarije povezoval z amenorejo.<sup>4</sup> Heterogenost sindroma je bila očitna že ob prvotnem opisu sedmih žensk, od katerih so bile tri debele, štiri čezmerno poraščene (ena debela), ena je imela akne. Izsledki novejših raziskav so osvetlili vpliv sindroma na reproduktivno zdravje prizadetih žensk ter razvoj presnovnih motenj in srčno-žilnih bolezni.<sup>1</sup>

Definicijo PCOS, ki jo danes uporabljamo v največji meri, so izoblikovali na ekspertni konferenci National Institutes of Health (NIH) leta 1990.<sup>5</sup> Leta 2003 so v Rotterdamu pod sponzorstvom European Society for Human Reproduction and Embryology in American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) izoblikovali razširjena, t.i. »rotterdamska«, merila.<sup>6</sup> Najnovejša merila sindroma je l. 2006 oblikovala delovna skupina Androgen Excess Society (AES) (Tab. 1).<sup>7</sup> Še vedno poteka živahna razprava glede utemeljenosti posameznih meril,<sup>8-10</sup> predvsem zato, ker razširjena definicija po ESHRE/ASRM vključuje tudi ženske s kliničnimi znaki androgenizacije z normalnimi ovulacijami in znaki policističnih ovarijev na ultrazvoku oziroma ženske s policističnimi ovariji na ultrazvoku in motnjami ovulacije brez kliničnih oziroma laboratorijskih znakov androgenizacije, pri katerih je bila možnost obstoja inzulinske rezistence in dolgoro-

nih presnovnih zapletov veliko slabše raziskana in morda pri njih sploh nima kliničnega pomena.

Merila po AES, oblikovana po temeljitem ovrednotenju razpoložljive literature, vzpostavljajo ravnotežje med obema dosedanjsima definicijama, saj kot bolnice s PCOS opredeljujejo tiste ženske, ki imajo redne ovulacije ter klinične in/ali laboratorijske znake androgenizacije in policistične ovarije ter s tem povečano tveganje za presnovne motnje, izključujejo pa tiste, ki imajo motnje ovulacije in policistične ovarije na ultrazvoku brez kliničnih ali laboratorijskih znakov presežka androgenov.

Za postavljanje diagnoze PCOS in še zlasti za oblikovanje raziskovalnih protokolov bi bilo zelo pomembno uporabljati enotno definicijo sindroma, zato v prihodnosti pričakujemo poenotenje, še zlasti ko bodo na voljo dodatni genetski in molekularni podatki.

Poleg omenjenih meril so za bolnice s PCOS značilne še druge motnje: inzulinska rezistenca, debelost, arterijska hipertenzija, dislipidemija, protrombotično stanje, povečano tveganje za moteno toleranco za glukozo in sladkorno bolezen tipa 2 ter pojav prekinitev dihanja v spanju.<sup>11</sup> Presnovni vidik tega sindroma je bil v tej reviji opisan nedavno.<sup>12</sup>

### Zdravljenje bolnic s PCOS

PCOS je skupek različno izraženih znakov in simptomov. Odločitev o vrsti zdravljenja je odvisna od cilja, ki ga želimo doseči: zdraviti kožne znake androgenizacije (hirsutizem, androgeno alopecijo ali aknavost), neplodnost, neredne menstruacije ali presnovne motnje – inzulinsko rezistenco. Kožne pojave presežka

Tab. 1. *Opredelitev sindroma policističnih ovarijev.*

Table 1. *Definition of PCOS.*

Opredelitev po National Institutes of Health (1990)	Vključuje vse našteto: 1. Klinični in/ali laboratorijski znaki androgenizacije 2. Oligo-/anovulacija 3. Izključitev bolezni, ki povzročajo podobno klinično sliko (hiperprolaktinemija, neklastična oblika kongenitalne adrenalne hiperplazije, Cushingov sindrom, neoplazma, ki izloča androgene, motnja v delovanju ščitnice)
Definition by National Institutes of Health (1990)	Includes all: 1. Clinical and / or laboratory signs of androgenisation 2. Oligo-/anovulation 3. Exclusion of disease causing similar clinical picture (hyperprolactinemia, nonclassical form of congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, neoplasms producing androgens, thyroid functional disorder)
Opredelitev po European Society for Human Reproduction and Embryology American Society for Reproductive Medicine (2003)	Vključuje 2 od naslednjih 3 meril, po izključitvi bolezni, ki povzročajo podobno klinično sliko: 1. Oligo-/anovulacija 2. Klinični in/ali biokemični znaki hiperandrogenizacije 3. Policistični ovariji na ultrazvoku
Definition according European Society for Human Reproduction and Embryology/ American Society for Reproductive Medicine (2003)	Includes 2 of the following 3 criteria, after exclusion of diseases causing similar clinical picture: 1. Oligo-/anovulation 2. Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenisation 3. Polycystic ovaries found by ultrasound
Opredelitev po Androgen Excess Society (2006)	Vključuje vse našteto: 1. Čezmerna poraščenost in/ali hiperandrogenemija 2. Oligo-/anovulacija in/ali policistični ovariji 3. Izključitev drugih bolezni, ki so posledica presežka androgenov oziroma povzročajo podobno klinično sliko
Definition by Androgen Excess Society (2006)	Includes all the following: 1. Hirsutism and/or hyperandrogenemia 2. Oligo-/anovulation and/or polycystic ovaries 3. Exclusion of other diseases androgen surplus or causing similar clinical picture

androgenov lahko zdravimo z zdravili, ki delujejo antiandrogeno.<sup>1</sup> Pri nas sta v rabi spironolakton (v odmerkih 100–200 mg dnevno v 21-dnevnih ciklikih s 7-dnevnimi premori), ki zavira izločanje androgenov iz ovarija, povečuje očistek androgenov in deluje kot kompetitivni zaviralec androgenih receptorjev ter ciproteron acetat (večinoma le v kombinaciji z estrogenom), ki kompetitivno zavira vezavo testosterona in 5-alfa-dihidrotestosterona na androgeni receptor. Uporabimo lahko tudi kombinirane oralne kontraceptive, ki vsebujejo estrogen in progestin, saj imajo nekateri progestini tudi antiandrogeni učinek (npr. drospirenon). Z njimi preprečujemo še proliferacijo endometrija kot posledico oligo-/amenoreje. Flutamida in glukokortikoidov pri nas za zdravljenje PCOS ne uporabljamo.

V zdravljenju oligo-/amenoreje pri bolnicah s PCOS je pomembno, da je že manjše znižanje telesne teže (za 2–7 %), ki se ga da doseči le s spremembo življenjskega sloga, povezano z nižanjem ravnih androgenov in pojavom ovulacij. Več raziskav je dokazalo tudi, da lahko s farmakološkim nižanjem ravni inzulina oziroma s povečevanjem občutljivosti perifernih tkiv za inzulini pride do povečanja števila ovulacij ter s tem do ponovne vzpostavitve cikličnih menstrualnih krvavitev in plodnosti.<sup>13, 14</sup> V ta namen uporabljamo predvsem metformin (bigvanid), poskusno pa tudi rosiglitazon in pioglitazon (tiazolidindiona). Čeprav metformin vpliva na steroidogenezo v ovariju tudi direktno, je njegov glavni učinek zmanjšanje glukoneogeneze v jetrih, s čimer se poveča občutljivost za inzulini, posledično zmanjša koncentracija inzulina v serumu in njegovo spodbujanje tvorbe androgenov v celicah teka v jajčniku. Tiazolidindioni kot agonisti PPAR-gama receptorjev (angl. peroxisome proliferator activated receptor gamma) večajo občutljivost za inzulini v jetrih, skeletnih mišicah in maščevju, njihov vpliv na glukoneogenezo pa je manjši. Z zmanjševanjem inzulinske rezistence se zmanjša inzulinemija in spodbujanje androgenoze v jajčnikih. Prav tako naj bi tiazolidindioni tudi neposredno vplivali na sintezo steroidov v jajčniku, čeprav se zdi ta učinek manj pomemben.

### Tveganje za srčno-žilne bolezni

Sindrom PCOS je zanesljivo povezan z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni,<sup>12</sup> dolgoročna ogroženost bolnic s PCOS za večje zbolevanje in umiranje zaradi srčnih bolezni pa še ni bila opredeljena s prospektivno raziskavo, ki bi vključevala večje število žensk. Že leta 1997 je Birdsallova s sodelavci objavila izsledke raziskave, v kateri je 143 ženskam, napotnim v njihov center za srčno kateterizacijo zaradi prsne bolečine ali zaradi boleznih zaklopka, opravila ultrazvok ovarijev. 42 % preiskovank s policističnimi ovariji je imelo tudi bolj razširjeno koronarno bolezen.<sup>15</sup> Izsledki Nurses' Health Study, ki je vključevala preko 82.000 preiskovank, so pri tistih z nerednimi in zelo nerednimi menstruacijskimi cikli (kot surogatnim označevalcem PCOS) potrdili večje relativno tveganje za t.i. nesmrtno in smrtne srčno-žilne dogodke.<sup>16</sup> V retrospektivni kohortni raziskavi 319 žensk, ki so jim diagnosti-

cirali PCOS pred letom 1979, in preko 1000 kontrol<sup>17</sup> so 20 let kasneje (1999) opazovali pri ženskah s PCOS podobno umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni kot v splošni populaciji, ugotavljali pa so večjo razširjenost možganskožilnih bolezni, sladkorne bolezni tipa 2, arterijske hipertenzije in hiperholesterolemije. Pred kratkim je Shaw s sodelavci objavil rezultate raziskave pri 855 ženskah, ki so jim opravili koronografijo zaradi suma na ishemijo v sklopu Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study.<sup>18</sup> 390 od teh žensk je bilo po menopavzi in od teh so pri 104 diagnosticirali PCOS na osnovi anamneze nerednih menstruacij pred menopavzo in povišanih androgenov v serumu. Izkazalo se je, da je bilo več žensk s PCOS sladkornih bolnic, debelih, več jih je imelo metabolni sindrom, predvsem pa so imele bolj razširjeno koronarno bolezen na angiografiji in slabše kumulativno petletno preživetje brez srčno-žilnega dogodka. Še več, izkazalo se je, da imajo ženske s PCOS in povišanim visokim senzitivnim CRP (hs-CRP) 12,2-krat večje tveganje za srčno-žilno smrt kot ženske brez PCOS in z normalnim hs-CRP. Tej raziskavi je še vedno moč očitati pristranost, saj je odvisna od anamneze o nerednih menstruacijah v preteklosti in možne neskladja med po- in predmenopavzno hiperandrogenemijo.

### Predklinične oblike ateroskleroze

Endotelna disfunkcija (ED) je predklinična, lahko ozdravljiva oblika ateroskleroze,<sup>19</sup> merjenje endotelne funkcije pa je uporabno tudi kot napovedni označevalec zbolevanja za srčno-žilnimi boleznimi v prihodnosti.<sup>20</sup> Prvi je ED pri bolnicah s PCOS v raziskavi na 12 bolnicah in pri 13 po teži in starosti ustrežajočih kontrolah potrdil Paradisi s sodelavci.<sup>21</sup> Njegove izsledke je kasneje potrdilo še več raziskav – bodisi z merjenjem endotelno odvisne dilatacije (angl. flow mediated dilation),<sup>22–24</sup> bodisi z merjenjem debeline intime-medije skupne karotidne arterije, ki je morfološki kazalec zgodnje ateroskleroze.<sup>25–27</sup> Vse raziskave pa pri PCOS zgodnjih znakov ateroskleroze niso uspeli dokazati.<sup>28, 29</sup> Primerjanje izsledkov teh raziskav je zapleteno zaradi različnih vključitvenih meril in metod merjenja endotelne funkcije, ki so se poenotile šele v zadnjih letih.<sup>19</sup>

Glavni mehanizmi razvoja endotelne disfunkcije so zmanjšana sinteza in sproščanje dušikovega oksida (NO) v endotelu,<sup>30</sup> povečana inaktivacija NO po sprostitvi iz endotelnih celic<sup>31</sup> in povečana tvorba vazokonstriktorskih dejavnikov.<sup>32</sup> V patogenezo endotelne disfunkcije pri PCOS se vpleta inzulinska rezistenca, osnovna presnovna motnja pri tem sindromu.<sup>33</sup> Inzulini po vezavi na inzulinski receptor posreduje svoje učinke bodisi preko fosfatidilinozitol-3-kinazne poti (vpliv na translokacijo GLUT 4 na celično membrano in privzem glukoze v mišico kakor tudi vpliv na aktivacijo endotelne sintaze NO ter s tem na tvorbo NO in vazodilatacijo) bodisi preko MAP (angl. mitogen-activated protein) kinazne poti (vpliv na rast in mitogenezo ter spodbujanje tvorbe endotelina-1 v žilnem endotelu in posledične vazokonstrikcije). Za inzulinsko rezistenco, ki pomeni zmanjšan privzem glukoze

v celice, je značilna okvara fosfatidilinozitol-3-kinazne poti, medtem ko MAP kinazna pot ostaja normalno ali zaradi posledične hiperinzulinemije celo čezmerno aktivna. Zato inzulinska rezistenca v endotelu vodi do neravnovesja med tvorbo NO, ki se zmanjša, in izločanjem endotelina-1, ki se poveča, posledica je zmanjšan pretok krvi in poslabšanje endotelne funkcije.<sup>34</sup>

Značilno je tudi prepletanje naslednjih patogenetskih mehanizmov, ki povzročajo oziroma slabšajo tako endotelno funkcijo kot inzulinsko rezistenco:<sup>34</sup>

- *glukotoksičnosti* kot posledice hiperglikemije pri moteni toleranci za glukozo in sladkorni bolezn (mehanizmi: oksidativni stres preko nastanka reaktivnih kisikovih vrst, povečanje nastajanja končnih produktov glikacije, povečana presnova preko heksozaminske biosintetične poti);
- *lipotoksičnosti* kot posledice povečanega sproščanja prostih maščobnih kislin v obtok pri hiperlipidemijah, centralni debelosti in sladkorni bolezn (mehanizmi: 1. oksidativni stres zaradi okvare delovanja mitohondrijev, posledici sta povečano nastajanje reaktivnih kisikovih vrst in spremenjena proizvodnja adipocitokinov; 2. aktivacija provnetnih signalnih poti; 3. povečano nastajanje ceramida, ki zavira translokacijo glukoznega transporterja 4 (GLUT 4) na celično membrano, proliferacijo endotelnih celic in spodbuja apoptozo);
- *vnetja* z delovanjem provnetnih dejavnikov, ki so povišani pri presnovnih in srčno-žilnih boleznih (faktor tumorske nekroze alfa, interlevkin-1beta, interlevkin-6, zaviralec aktivatorja plazminogena 1, C-reaktivni protein) ter kinaz in transkripcijskih dejavnikov (c-Jun NH2-terminalna kinaza, IkappaB kinazni kompleks beta, nuklearni faktor kapaB, aktivatorski protein 1).

Pri bolnicah s PCOS so že poročali o ugodnem učinku zdravljenj, ki vplivajo na metabolične komponente PCOS, na endotelno funkcijo (metformin<sup>35,36</sup>), rosiglitazon<sup>37</sup>). Vpliv spironolaktona še ni bil raziskan.

## Sistem renin-angiotenzin-aldosteron

Vse več eksperimentalnih in kliničnih dokazov govori za to, da je aldosteron pomemben dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezn.<sup>38,39</sup> Aldosteron spodbuja nastanek fibroze v miokardu in žilah, negativno vpliva na podajnost arterij in remodelacijo srca<sup>40</sup> in povzroča perivaskularno vnetje.<sup>41</sup> Glavni vzrok teh srčno-žilnih sprememb pod vplivom aldosterona bi lahko bilo imunostimulacijsko stanje, ki ga označujejo oksidativni stres, vnetje in profibrogeni fenotip.<sup>42, 43</sup> Kopičivo se tudi dokazi o povezanosti aldosterona z večjo razširjenostjo motene tolerance za glukozo, sladkorne bolezn<sup>44, 45</sup> in z metaboličnim sindromom.<sup>46</sup> Nedavno so ugotovili, da so celo vrednosti aldosterona v zgornjem območju normale povezane s hipertenzijo<sup>47</sup> in da je aldosteron povezan s srčno-žilnimi boleznimi neodvisno od učinka na krvni tlak.<sup>48</sup>

Že leta 1995 je bil objavljen prvi članek, v katerem so ugotavljali višje ravni renina pri bolnicah s PCOS glede na kontrolno skupino, kar so pripisovali večji ak-

tivnosti intrinzičnega sistema renin-angiotenzin v jajčnikih.<sup>49</sup> Te izsledke so kasneje potrdili v drugih raziskavah,<sup>50,51</sup> v katerih so ugotavljali tudi povišane vrednosti angiotenzina II(1), in sicer neodvisno od inzulinske rezistence,<sup>51,53</sup> čeprav podatki niso povsem konsistentni.

Izredno zanimivi so izsledki raziskave na 50 ženskah s PCOS in 50 kontrolah, v katerih so raziskovali plazemsko koncentracijo aldosterona v povezavi z dejavniki srčno-žilne ogroženosti. Ugotovili so značilno višjo raven plazemskega aldosterona pri bolnicah s PCOS tako leže kot stoje, čeprav je bila še vedno v območju normalnih vrednosti. Vrednosti renina se med skupinama niso razlikovale. Še več, ko so opravili logistično regresijo, so ugotovili statistično pomembno korelacijo aldosterona z debelino intime medije karotidne arterije, označevalcem inzulinske rezistence indeksom HOMA in označevalcem vnetja, C-reaktivnim proteinom.

V zvezi s tem nas pri bolnicah s PCOS zanimajo učinki zdravljenja, ki ima prijemališča v različnih točkah sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Takih raziskav je zelo malo. Poročali so o ugodnem učinku zaviralca angiotenzinske konvertaze, lizinopriila<sup>54</sup> in zaviralca angiotenzinskih receptorjev, telmisartana<sup>55</sup> na krvni tlak in serumske androgene pri hipertenzivnih ženskah s PCOS. Le v enem prispevku ugotavljajo ugoden učinek 6-mesečnega zdravljenja z metforminom na raven serumskega renina.<sup>56</sup> Vpliv zdravljenja z antagonistom aldosteronskih receptorjev, spironolaktonom, ki je sicer uveljavljeno zdravilo pri tistih bolnicah s PCOS, katerih glavni klinični problem so znaki androgenizacije,<sup>57</sup> na delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, žilne in presnovne kazalce, zaenkrat še ni bil raziskan. Že omenjeno prepletanje patogenetskih mehanizmov endotelne disfunkcije in inzulinske rezistence pa se verjetno odraža tudi v tem primeru. Ugotovili so namreč pomembno izboljšanje endotelne funkcije že po mesecu dni zdravljenja s spironolaktonom pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.<sup>58</sup> Nasprotno od tega pa je enomesečno zdravljenje s spironolaktonom pri sladkornih bolnikih tipa 2 endotelno funkcijo poslabšalo, kar so pripisali slabši urejenosti glikemije in višjim vrednostim angiotenzina II.<sup>59</sup> Glede na heterogenost sindroma PCOS najverjetneje obstaja podskupina bolnic, pri katerih učinki aldosterona prevladajo nad učinki inzulinske rezistence. V tem primeru bi imelo zdravljenje s spironolaktonom, poleg antiandrogenega še ugoden učinek v smislu varovanja srca in ožilja.

## Maščevje kot endokrini organ

Številne bolnice s PCOS (38–88 %) so čezmerno prehranjene ali debele.<sup>60</sup> Za njih je značilna centralna razporeditev maščobnega tkiva z obilico visceralnega maščevja, ki je še posebej aterogeno. Kot že rečeno, že manjše znižanje telesne teže (za 2–7 %), ki se ga da doseči s spremembo življenjskega sloga, pri teh bolnicah zniža raven androgenov in vzpostavi ovulacijo. Jasno je torej, da debelost igra ključno vlogo pri razvoju PCOS, saj razkrije ali potencira biokemične in klinične znake bolezn.

Maščevje smo tradicionalno obravnavali kot mesto shranjevanja energije, znanstveni izsledki zadnje dekad pa govorijo v prid tezi, da gre pravzaprav tudi za največji endokrini organ.<sup>61-63</sup> Adipociti so namreč presnovno aktivne celice, ki izločajo leptin, adiponektin, rezistin, Interlevkin 6 (IL-6), dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF-alfa), visfatin in omentin<sup>64,65</sup> ter druge adipocitokine.

Leptin je adipocitokin, katerega raven je pri normalnih ljudeh sorazmerna količini telesnega maščevja. Glavna naloga leptina je uravnavanje energetskega ravnovesja. Zmanjšuje občutek lakote in poveča porabo energije. Spodbuja tudi simpatični živčni sistem in igra vlogo v kontroli žilnega tonusa s sočasnim povzročanjem presorskega učinka in nasprotovanjem z NO posredovanega sproščanja.<sup>66</sup> Njegovo pomanjkanje vodi v hiperfagijo, zmanjšano porabo energije in bolešno debelost.<sup>63</sup> Pri bolnicah s PCOS (tako pri debelih kot pri normalno težkih) ugotavljajo povezavo med stopnjo inzulinske rezistence in hiperleptinemijo.<sup>67</sup> Adiponektin je adipocitokin, ki ga izločajo le adipociti, njegove ravni so znižane pri PCOS,<sup>68</sup> debelosti, sladkorni boleznici tipa 2 in drugih stanjih z inzulinsko rezistenco ter pri koronarni srčni bolezni. Adiponektin spodbuja od endotela odvisno in neodvisno vazodilatacijo, znižuje TNF-alfa in zmanjšuje njegove škodljive učinke na endotelne celice. Spodbuja tudi občutljivost za inzulin, izboljšuje toleranco za glukozo in zavira vnetje. Ravni adiponektina se zvišajo po redukciji telesne mase in zdravljenju s tiazolidindioni.<sup>69,70</sup> Pri PCOS ugotavljajo nižje ravni adiponektina neodvisno od telesne mase, pomembna pa se zdi raven prostega testosterona.<sup>71</sup> Ugotovili so tudi pomembno recipročno povezavo med adiponektinom in rezistinom pri PCOS neodvisno od inzulinske rezistence.<sup>72</sup>

Rezistin je adipocitokin, ki se vpleta v patogenezo sladkorne bolezni tipa 2 in debelosti, pri katerih ugotavljajo povišane ravni. Vloga rezistina pri ženskah s PCOS še ni povsem razjasnjena. V eni od raziskav niso ugotavljali razlike v serumski ravni rezistina med ženskami s PCOS in kontrolami, so pa imele bolnice s PCOS dvakrat višjo raven mRNA za rezistin v adipocitih omentuma.<sup>73</sup> Druge raziskave so pokazale višje ravni rezistina pri PCOS,<sup>74</sup> čeprav je to najverjetneje odvisno od indeksa telesne mase.<sup>75</sup>

IL-6 je adipocitokin, ki zavira aktivnost lipoproteinske lipaze in s tem privzem lipidov iz obtoka v adipocite, spodbuja aktivnost aromataze in tvorbo trigliceridov v jetrih.<sup>76</sup> TNF-alfa je adipocitokin, ki spodbuja izločanje IL-6, pa tudi nastanek C-reaktivnega proteina v jetrih, vnetnega kazalca, ki je značilno povezan z debelostjo, inzulinsko rezistenco, endotelno disfunkcijo in torej ogroženostjo za razvoj srčno-žilnih bolezni, povišan pa je tudi pri bolnicah s PCOS. TNF-alfa je v serumu bolnic s PCOS povišan neodvisno od debelosti in prav tako kot IL-6 zavira aktivnost lipoproteinske lipaze. Njegovo sproščanje iz maščevja zavirajo tiazolidindioni.<sup>77</sup>

Visfatin je adipocitokin, o katerem so poročali šele pred kratkim. Nastaja v visceralnem maščevju, veže se na inzulinski receptor ter ga aktivira. Pri PCOS ugotavljajo povišano raven (neodvisno od indeksa telesne mase).<sup>78</sup> Njegova vloga pri PCOS kot tudi pri dru-

gih stanjih, pri katerih je povišan (sladkorna bolezen, gestacijska sladkorna bolezen), še ni razjasnjena.<sup>79</sup> Nedavno pa so poročali še o enem adipocitokinu, omentinu, ki se prav tako izloča iz visceralnega maščevja in veča občutljivost človeških adipocitov za inzulin. Raven plazemskega omentina-1 je v obratnem sorazmerju z indeksom telesne mase, obsegom pasu, ravnijo leptina in inzulinsko rezistenco, v pozitivnem pa z ravnijo adiponektina in HDL. Pri pretežkih bolnicah s PCOS in inzulinsko rezistenco je znižan.<sup>80</sup>

## Zaključki

Raziskave zadnjega desetletja so pokazale, da PCOS poleg reproduktivnih motenj in znakov androgenizacije povzroča tudi presnovne motnje, ki vodijo v večjo srčno-žilno ogroženost teh bolnic. Nujno potrebna je prospektivna raziskava, ki bi vključevala veliko skupino žensk z jasno opredeljenim PCOS (niso bile kirurško zdravljene), in primerno veliko kontrolno skupino, in bi proučila pojavnost srčno-žilnih dogodkov pri PCOS v daljšem obdobju. Vse več vemo o patogenetskih mehanizmihi, ki vodijo v razvoj zgodnje ateroskleroze pri PCOS. V prihodnjih letih bo treba poiskati tudi odgovor na vprašanje, s kakšnim načinom zdravljenja lahko ogroženim bolnicam najučinkoviteje pomagamo.

## Literatura

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-6.
2. Chereau A. Memoires pour servir a l'etude des maladies des ovaries. Paris: Fortin, Masson, Cie; 1844.
3. Rokitansky C. A manual of pathological anatomy. Vol. 2. Philadelphia: Blanchard, Lea; 1855. p. 246. (preved. iz orig. nemške izdaje l. 1844).
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
5. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
7. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess Society. Position Statement: The androgen excess society evidence-based criteria for defining the polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 9237-45.
8. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 781-5.
9. Franks S. Controversy in clinical endocrinology. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: in defense of the Rotterdam Criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 786-9.
10. Trivax B, Azziz R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 168-77.
11. Cho LW, Randeva HS, Atkin SL. Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 55-63.
12. Jensterle M, Janež A, Kocjan T, Pfeifer M. Sindrom policističnih ovarijev - metabolični vidik. *Zdrav Vest* 2007; 2:109-16.
13. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous nad clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.

14. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 812-9.
15. Birdsall MA, Farguhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126: 32-5.
16. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2013-7.
17. Wild S, Pierpoint T, Mc Keigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 595-600.
18. Shaw LJ, Bairrey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1276-84.
19. Deanfield JE, Halcoy JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 1285-95.
20. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vitce JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; 105: 1567-72.
21. Paradisi G, Steinberg HO, Himpfing A, Cronin J, Hook G, Shepard MK. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103: 1410-5.
22. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, DeSimone B, DiBiase S, Russo T. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4588-93.
23. Sorensen MB, Franks S, Robertson C, Pennell DJ, Collins P. Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 655-9.
24. Lowenstein L, Damti A, Pillar G, Shott S, Blumenfeld Z. Evaluation of endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 134: 208-12.
25. Guzik DS, Talbott EO, Sutton-Tyrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK, Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1224-9.
26. Talbott EO, Guzik DS, Sutton-Tyrell K, Mc Huhg-Pemy KP, Zborowski JV, Remsburg KE, et al. Evidence for association between metabolic cardiovascular syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2414-21.
27. Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007; 22(12): 3197-203.
28. Bickerton AS, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Pathol* 2005; 58: 151-4.
29. Mather KJ, Verma S, Correnblum B, Anderson TJ. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1851-6.
30. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 998-1005.
31. Bitar MS, Wahid S, Mustafa S, Al-Saleh E, Dhaunsi GS, Al-Mulla F. Nitric oxide dynamics and endothelial dysfunction in type II model of genetic diabetes. *Eur J Pharmacol* 2005; 511: 53-64.
32. Bhagat K, Vallance P. Effects of cytokines on nitric oxide pathways in human vasculature. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 89-96.
33. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006; 119: 356E1-6.
34. Kim J, Montagnani M, Koh K, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. *Circulation* 2006; 113: 1888-904.
35. Diamanti-Kandaraki E, Alexandraki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael C, Aessopos A, et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 749-56.
36. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Manguso F, Savastano S, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6072-6.
37. Tarkun I, Cetinarslan B, Turemen E, Sahin T, Canturk Z, Komsuoglu B. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 115-19.
38. Rossi GP, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends endocrinol Metab* 2005; 16: 104-7.
39. MacFadyen RJ, Barr CS, Sruthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovas Res* 1997; 35: 30-4.
40. Christy NA, Franks AS, Cross LB. Spironolactone for hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1517-21.
41. Williams JS, Williams GH. 50<sup>th</sup> anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2364-72.
42. Kuster GM, Kotlyar E, Rude MK, Siwik DA, Liao R, Colluci WS, et al. Mineralocorticoid receptor inhibition ameliorates the transition to myocardial failure and decreases oxidative stress and inflammation in mice with chronic pressure overload. *Circulation* 2005; 111: 420-7.
43. Gerling IC, Sun Y, Ahokas RA, Wodi LA, Bhattacharya SK, Warrington KJ, et al. Aldosteronism: an immunostimulatory state precedes proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H813-21.
44. Corry DB, Tuck ML. The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 106-9.
45. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 120-5.
46. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 454-9.
47. Vassan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive person. *N Engl J Med* 2004; 351: 33-41.
48. Schmidt BM, Schneider RE. Aldosterone induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am J Hypertens* 2003; 16: 80-6.
49. Jaatinen TA, Matiniauri I, Anttila L, Koskinen P, Erkkola R, Irjala K. Serum total renin is elevated in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 1000-4.
50. Morris RS, Wong IL, Hatch IE, Gentschein E, Paulson RJ, Lobo RA. Prolenin is elevated in polycystic ovary syndrome and may reflect hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1995; 64: 1099-103.
51. Diamanti-Kandaraki E, Economou F, Alexandraki K, et al. Activated renin-aldosterone axis (RAS) in women without insulin resistance. *Proceedings of Endo 2007*; 207 Jun 2-5, Toronto, Canada.
52. Li X, Shen H, Ge X. Changes of plasma renin activity and angiotensin II levels in women with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35: 586-7.
53. Hachihanefioglu B, Seyisouglu H, Karsidaq K, Elter K, Aksu F, Yilmaz T, et al. Influence of insulin resistance on total renin level in normotensive women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 261-5.
54. Hachihanefioglu B, Somunkiran A, Mahmutoglu I, Sercelik A, Toprani S, Kervancioglu E, et al. Effect of hypertension therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 526-8.
55. Jensterle M, Janež A, Vrtovec B, Meden Vrtovec H, Pfeifer M, Preželj J, et al. Decreased androgen levels and improved menstrual pattern after angiotensin II receptor antagonist telmisartan treatment in four hypertensive patients with polycystic ovary syndrome: case series. *Croat Med J* 2007; 48: 864-70.

56. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Papailou J, et al. Beneficial effect of metformin on plasma renin activity in women with polycystic ovary syndrome. *Proceedings of Endo 2007*; 207 Jun 2-5, Toronto, Canada.
57. Christy NA, Franks AS, Cross LB. Spironolactone for hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1517-21.
58. Abiose AK, Mansoor GA, Barry M, Soucier R, Nair CK, Hager D. Effect of spironolactone on endothelial function in patients with congestive heart failure on conventional medical therapy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1564-6.
59. Davies JI, Band M, Morris A, Sruthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1687-94.
60. Legro RS. The genetics of obesity. Lessons for polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 193-202.
61. Mohamed-ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1145-58.
62. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87: 377-89.
63. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
64. Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines and mediators. *Endocrine* 2006; 29: 81-90.
65. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005; 96: 1042-52.
66. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J. Modulation of the leptin-induced white adipose tissue lipolysis by nitric oxide. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004; 2: 197-208.
67. Calvar CE, Intebi AD, Bengolea SV, Hermes R, Spinedi E. Leptin in patients with polycystic ovary syndrome. Direct correlation with insulin resistance. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 704-10.
68. Carmina E, Orio F, Palomba S, Cascella T, Longo RA, Colao AM, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 389-94.
69. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 2968-74.
70. Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, Kunnari A, Vartiainen J, Ruokonen A, et al. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 263-9.
71. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blassco F, Sandson R, Luque-Ramirez M, et al. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod* 2006; 21: 2257-65.
72. Lewandowski KC, Szosland K, O'Callaghan C, Tan BK, Randeve HS, Lewinski A, et al. Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: a significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *Mol Genet Metab*. 2005; 85: 61-9.
73. Seow KM, Juan CC, WU LY, Hsu YP, Yang WM, Tsail YL, et al. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Hum Reprod* 2004; 19: 48-53.
74. Munir I, Yen HW, Baruth T, Tarkowski R, Azziz R, Magoffin DA, et al. Resistin stimulation of 17alpha-hydroxylase activity in ovarian theca cells in vitro: relevance to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4852-7.
75. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rouso D, et al. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 361-6.
76. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995; 136: 2143-9.
77. Gonzalez F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Tomani M, Dandona P. Elevated serum levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 437-41.
78. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-30.
79. Chan TF, Chen YL, Chen HH, Lee CH, Jong SB, Tsai EM. Increased plasma visfatin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 88: 401-5.
80. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57: 801-8.

---

Prispelo 2008-11-25, sprejeto 2009-02-27