

Инсулинова резистентност, инсулинова чувствителност и възпаление при поликистозен овариален синдром

Установено е, че 5-10% от жените в репродуктивна възраст страдат от поликистозен овариален синдром (ПКОС). Обаче инсулиновата резистентност не е сред диагностичните критерии за ПКОС. ПКОС е свързан с инсулинова резистентност, независима от масата на не-мастните тъкани на тялото. При ПКОС са описани пост-рецепторни дефекти, подобни на тези при затлъстяване и диабет тип II. Лечението с инсулинови очувствители, метформин и тиазолидиндиони, подобрява и метаболизма, и хормоналния статус, а така също и овулацията при ПКОС. Наскоро проведени проучвания показват, че при жените с ПКОС са повишени плазмените нива на възпалителни медиатори като С-реактивен протеин, тумор-некротичен-фактор α , тъканен активатор на плазминогена и инхибитор на активатора на плазминогена 1. Възможно е благоприятните ефекти на инсулиновите очувствители при ПКОС да се дължат отчасти на повлияване на възпалителните процеси.

Поликистозният овариален синдром (ПКОС) се характеризира с хронична ановулация и хиперандрогенизъм (хиперандрогенизъм може да съществува и при отсъствие на хиперандрогенемия – напр. при повишена тъканна чувствителност към андрогени) при жени преди настъпването на менопаузата. По ревизираните препоръки на Консусусната работна група по ПКОС¹ диагнозата ПКОС се поставя при наличие на 2 от следните 3 признака: нерегулярна или липсваща овулация, повишени нива на андрогенните хормони и/или увеличени яйчници, всеки от които съдържа 12 или повече фоликули.¹ Поликистозният яйчник се дефинира като яйчник, съдържащ поне 12 фоликула с диаметър 2-9 mm и/или с обем ≥ 10 mL, установен ехографски. Достатъчно е само единият яйчник да отговаря на тези условия, за да бъде поставена диагнозата *поликистозни яйчници*. За поставянето на диагнозата ПКОС е необходимо изключването на други хиперандрогенни заболявания като не-класическата конгенитална адренална хиперплазия и андроген-секретиращите тумори. Трябва да се подчертае, че поли-

кистозните яйчници не са задължителна характеристика на ПКОС и че много жени с поликистозни яйчници нямат ПКОС. Случайно открити при ултразвуково изследване по друг повод поликистозни яйчници не трябва да бъдат приемани за индикация за ПКОС, освен ако не бъдат потвърдени и други признаци на този синдром.

Андрогенният излишък може да бъде или да не бъде изявен чрез симптоми от страна на кожата. Установено е, че 5-10% от жените в репродуктивна възраст страдат от ПКОС.² При около 50% от жените с ПКОС се установява затлъстяване от андроиден тип.³

Хроничната ановулация се изразява като нерегулярност на менструалния цикъл или аменорея. При наличие на ясна клинична изява не е необходимо документирането на ановулацията чрез ехография или нивото на прогестерона. ПКОС възниква при 85% от жените с олигоменорея и при 35-40% от жените с аменорея. Ановулацията при жените с ПКОС е асоциирана със стабилни нива на гонадотропините и стероидните хормони, продуцирани от яйчника. Константната експозиция на

естрогени води до пролиферация и хиперплазия на ендометриума и може да бъде причина за възникването на неподвижни епизоди на кървене. Неконтролираната естрогенна експозиция може да бъде потвърдена чрез прогестеронов тест (medroхурprogesterone acetate, 10 mg дневно в продължение на 10 дни), извършен след негативен уринен тест за бременност.

Хиперандрогенизмът обикновено се изявява чрез хирзутизъм (при около 80% от жените с ПКОС) и може да се документира чрез измерване на нивата на андрогените в кръвта. Най-често при ПКОС е повишено нивото на свободния тестостерон. Кръвните нива на общия тестостерон, андростендион и дехидроепиандростерон (ДХЕА) също са повишени. При жени с ПКОС и затлъстяване нивото на глобулина, свързващ половите хормони (ГСПХ), е понижено (добре известен ефект на затлъстяването *per se*) и това води до повишение на нивото на свободния тестостерон. Инсулинът е инхибитор на продукцията на ГВПХ в черния дроб⁵ и нивото на ГВПХ е понижено в състояние на хиперинсулинемия, каквото има при метаболически синдром и висцерално затлъстяване.^{6,7} От интерес е фактът, че концентрацията на сулфатирани ДХЕА (ДХЕАС) в кръвта също е повишена. ДХЕА се секретира предимно от надбъбречните жлези. Механизмът на повишена продукция на ДХЕАС от надбъбречните жлези все още не е известен, въпреки че инсулинът и IGF-I са активатори на надбъбречната 17-хидроксилаза и 17,20-лиаза.⁸ В миналото отношението ЛХ/ФСХ >2 е смятано за диагностичен кри-

мерий за ПКОС. При жените с ПКОС средната концентрация на ЛХ е повишена, повишена е неговата биоактивност и стойностите на ФСХ са ниски до минимални нормални.^{9, 10} При жените с ПКОС и затлъстяване не се наблюдава повишение на нивото на ЛХ; следователно нормалното ниво на ЛХ и нормалното отношение ЛХ/ФСХ не е сигнификатор за ПКОС. Понастоящем отношението ЛХ/ФСХ не е включено в диагностичните критерии за ПКОС.¹¹

Под въздействието на ниското, но константно ниво на ФСХ в яйчника се стимулират към развитие множество фоликули, но не достигат зрялост. Развитието на фоликулите може да продължи няколко месеца и да доведе до формирането на множествени фоликуларни кисти. Лутеинизацията в отговор към постоянни и относително високи концентрации на ЛХ превръща тези фоликули в постоянен източник на стероиди. Агресивните фоликули по принцип се превръщат в андрогенни фоликули поради дефицит на ароматазна активност. Фоликуларните клетки от малките фоликули на поликистозните яйчници произвеждат малко количество естрадиол, но естрогенната им продукция се повишава много силно при стимулиране с ФСХ или IGF-I.¹² Терапията с ФСХ стимулира развитието на повече фоликули при жените с ПКОС в сравнение с жени с други типове безплодие.^{13, 14} Пониженият отговор към ФСХ в яйчника *in vivo*, вероятно дължащ се на нарушено взаимодействие между сигналните пътища, асоциирани с ФСХ и IGF-I, може да бъде ключов механизъм в патогенезата на ановулацията при ПКОС.

Инсулинова резистентност и ПКОС

Връзката между хиперинсулинемията и ПКОС за първи път е установена от Burghen et al. през 1980 г.; той установява сигнификантна позитивна корелация между нивата на инсулина, андростендиона и тестостерона при жени с ПКОС.¹⁵ Следващите проучвания потвърждават, че инсулиновата

резистентност е причина за хиперинсулинемията. Нарушен глюкозен толеранс е установен при 20-40% от жените с ПКОС, което възлиза на приблизително повишение със 7 пъти в сравнение с жени без ПКОС при съответната възраст и тегло.^{16, 17} Честотата на диабет тип 2 също е повишена при пациентки с ПКОС (15% vs. 2.3%).¹⁸ Честотата на нарушен глюкозен толеранс е по-ниска при слаби жени с ПКОС в сравнение с жени с ПКОС и затлъстяване;¹⁸ но честотата на нарушения глюкозен толеранс е по-висока при слаби жени с ПКОС в сравнение с жени без ПКОС при съответна възраст и тегло. Следователно между ПКОС и инсулиновата резистентност има асоциация, независима от общото или не-мастното тегло на тялото. Инсулиновата резистентност е по-честа при жени със затлъстяване и ПКОС, отколкото при жени със затлъстяване без ПКОС и жени с нормално тегло и ПКОС.^{16, 19} Ehemann et al. доказват панкреатична секреторна дисфункция на бета-клетките при жени с ПКОС и вероятно в тази популация е най-висок рискът от развитие на нарушение на глюкозния толеранс и диабет тип II.^{20, 21} При пациентите със затлъстяване и ПКОС се препоръчва глюкозотолерансен тест.¹

Обратно, малко проучване на Nestler et al. установява ПКОС при 8 от общо 30 жени преди настъпване на менопауза и с диабет тип II.²²

Инсулиновата резистентност се характеризира с пост-рецепторен дефект в механизма на действие на инсулина. Причината за този дефект все още не е известна. Първият етап от инсулиновото действие представлява свързване на молекулата му с рецептор на клетъчната мембрана.²³ След свързването с инсулина рецепторът претърпява авто-фосфорилация на специфичен тирозинов остатък с помощта на инсулин-рецепторна-тирозин-киназа. Така активируваният рецептор на свой ред активира инсулин-рецепторните субстрати (като IRS-1, 2 и 3), които се свързват със сигнални молекули като PI3-киназа и активират

следващи метаболитни стъпала, водещи до инсулин-медиран глюкозен транспорт.²⁴ При инсулинова резистентност се наблюдават нарушения на активността на инсулин-рецепторната тирозин-киназа (ИРТК) и на медиаторите след нивото на рецептора.²⁵ Фосфорилацията на сериновия остатък на инсулиновия рецептор понижава активността на ИРТК.^{26, 27}

Изследвания на мастна тъкан на жени с ПКОС установяват понижена чувствителност на адипоцитите към инхибицията на липолизата от инсулина и понижение на максималната степен на глюкозен ъптейк в адипоцитите.^{28, 29} Тъй като тези дефекти се установяват и при затлъстяване, и при диабет тип 2, те могат да настъпят при ПКОС дори при отсъствието на затлъстяване. Dunaif et al. съобщават за редуцирана автофосфорилация на инсулиновия рецептор при 50% от фибробластите, набрани от жени с ПКОС,³⁰ и това се дължи на повишена фосфорилация на рецепторен серинов остатък. Сериновата фосфорилация, както вече бе отбелязано, е асоциирана с понижение на автофосфорилацията на тирозиновия остатък на инсулиновия рецептор. Това е и вероятният механизъм на TNF- α -индуцираната инсулинова резистентност.³¹ Тъй като сериновата фосфорилация на P450c17 (ключов регулаторен ензим на андрогенната биосинтеза) повишава активността на ензимите, свързани с андрогенната биосинтеза, възможно е единичен дефект (серинова фосфорилация) да доведе до развитие както на инсулинова резистентност, така и на хиперандрогенизъм при жените с ПКОС.³³ Lin et al. доказаха редуцирана продукция на лактат, стимулирана от инсулина, в гранулозо-лутеиновите клетки на жени с ПКОС, като същите клетки при жени с нормална овариална функция отговарят на инсулиновата стимулация с повишена продукция на лактат.³⁴

Изследвания *in vitro* потвърдиха, че инсулинът има директен стимулиращ ефект върху стероидогенезата.³⁵⁻³⁷ Nestler et al. доказаха,

че инсулинът стимулира синтеза на андрогени в по-голяма степен в текални клетки, изолирани от жени с ПКОС, в сравнение със същия тип клетки, изолирани от жени без ПКОС,³⁵ и че този ефект е медиран по-често от инсулиновия рецептор, отколкото от IGF-рецептора. Според някои данни инсулинът засилва ефекта на ЛХ върху преовулаторните овариални фоликули, предизвиквайки преждевременна активация и последващо спиране на развитието на фоликулите.³⁸ Възможно е хиперинсулинемията (дължаща се на инсулинова резистентност), мултиплицираща ефекта на ЛХ върху текалните клетки на яйчника, да доведе до андрогенен излишък.³⁹ Известна е асоциацията между андрогенния излишък и процеса на зреене на фоликулите,⁴⁰ при което се инхибира овулацията и се увеличава броя на фоликулите със задържано развитие. Смята се, че при ПКОС резистентността на яйчниците към метаболитните ефекти на инсулина е по-висока от чувствителността към стероидните му ефекти.^{2, 41} Необходими са допълнителни проучвания за изясняване на този феномен на „селективна инсулинова резистентност“.

Повишаване на чувствителността към инсулин при ПКОС

През последното десетилетие бяха проведени много проучвания, доказали ефективността на инсулиновите очувствители – бигваниди и тиазолидиндиони, по отношение на подобрението на много аспекти на мултифакторния ПКОС. Проучванията са проведени с метформин и два медикамента от групата на тиазолидиндионите – троглитазон и розиглитазон. Метформин е бигванид, който редуцира плазмената концентрация на глюкозата при пациенти с диабет тип II, не предизвиква повишение на теглото и дори може да индуцира отслабване при някои пациенти. Основният механизъм на действие на метформин е понижаване на продукцията на глюкоза в черния дроб, инхибирайки гликонеогенезата както ди-

ректно, така и индиректно (чрез понижаване на концентрацията на свободните мастни киселини).^{42, 43} Според някои данни метформин леко подобрява периферната инсулинова чувствителност.^{44, 45} Проучвания с метформин при пациенти с ПКОС доказаха редукция на нивата на андрогените и подобрение на овулацията при терапия с метформин в продължение на 10-24 седмици (различен период за различните проучвания). Само в някои от тези проучвания обаче ефектът е независим от понижението на телесното тегло.⁴⁶⁻⁴⁹ Бе установено, че метформин редуцира и високата честота на гестационния диабет при ПКОС.⁵⁰

Тиазолидиндионите (ТЗД) представляват нов клас медикаменти, които понижават периферната инсулинова резистентност чрез подобряване на инсулиновото действие в скелетните мускули, черния дроб и мастната тъкан.⁵¹ Тези медикаменти се свързват и променят активността на семейство ядрени транскрипционни фактори, наречени пероксизомни пролиферативно-активирани рецептори (PPARs). Проучвания с ТЗД при ПКОС доказаха подобрение на андрогенните нива и честотата на овулацията и подобрение на инсулиновата чувствителност без редукция на телесното тегло.⁵²⁻⁵⁴ Троглитазон (оттеглен от пазара през 2000 г. поради хепатотоксичност) е първият проучен медикамент от този клас. Проучванията с розиглитазон показаха понижаване на нивата на тестостерона, андростендиона и ДХЕА и повишение на нивото на ГСПХ (водейки до понижаване на нивото на свободния тестостерон), успоредно с подобрение на инсулиновата чувствителност.^{55, 56} В наскоро проведено проучване на Ghazeei et al. бе установено, че розиглитазон повишава честотата както на спонтанната, така и на индуцираната с кломифен овулация.⁵⁵

ПКОС, безплодие и ранен спонтанен аборт

ПКОС е една от най-честите причини за безплодие при жените. Известно е, че основна причина за

това е ановулацията или нарушението в честотата на овулацията и, както бе споменато по-горе, и метформин, и ТЗД повишават честотата на овулацията. Метформин повишава и броя на овоцитите, изолирани от жени с ПКОС за оплождаване *in vitro* след стимулация с ФСХ.⁵⁸ Метформин също повишава честотата на настъпили бременности. В момента се провеждат проучвания, изследващи зависимостта между терапията с ТЗД и честотата на забременяване.

При жените с ПКОС е повишена и честотата на спонтанните аборти.⁹⁹ Възможно е вътрематочната среда при жените с ПКОС да е неблагоприятна и да е причина за затруднена концепция и/или ранен аборт. Повишеното ниво на РАИ-1 (инхибитор на плазминогеновия активатор 1 – ендогенен инхибитор на фибринолизата) е в независима асоциация с рекурентните аборти при жените с ПКОС.⁶⁰ Хипофибринолизата, дължаща се на повишеното ниво на РАИ-1, може да бъде причина за формиране на микротромби в плацентата и безплодие. Метформин повлиява благоприятно маточната васкуларизация и кръвотока през лутеалната фаза⁶¹ и редуцира честотата на спонтанните аборти в първия триместър.^{62, 63} Възможно е понижаването на абортите при терапия с метформин да се дължи на по-добрите характеристики на яйцеклетката.

ПКОС, възпаление и сърдечно-съдова болест

Инсулиновата резистентност е асоциирана с повишена честота на сърдечно-съдовите болести и атеросклерозата и днес се причислява към възпалителните заболявания.^{64, 65} Инсулиновата резистентност се характеризира с повишени нива на възпалителните медиатори в плазмата.^{66, 67} Няколко проучвания имат за обект на изследване възпалителните процеси при ПКОС. Gonzelez et al. установяват повишени нива на туморнекротичния фактор α (TNF- α , цитокин, секретиран от мастната тъкан и предизвикващ инсулинова резистентност) при жени с

ПКОС в сравнение с контроли.⁶⁸ Интересен е фактът, че при жените с нормално тегло нивото на TNF- α е по-високо при жените с ПКОС спрямо здрави контроли, докато нивото на TNF- α е подобно при жени със затлъстяване с и без ПКОС. Kelly et al. наблюдават повишение на нивото на С-реактивния протеин и тъканния активатор на плазминогена (t-PA) при жени с ПКОС в сравнение със здрави контроли с ажустирано тегло.^{69,70} При ажустиране по отношение на инсулиновата чувствителност обаче, разликата в нивото на С-реактивния протеин вече не е сигнификантна между групите, а сигнификантната разлика в нивото на t-PA се запазва. Нивата на PAI-1 и фибриногена също са по-високи при пациентки с ПКОС спрямо контроли.⁷¹ В друго проучване обаче нивото на PAI-1 не се различава сигнификантно между жените с ПКОС и контролите при ажустиране по отношение на индекс на телесната маса.⁷² Glueck et al. установяват, че активността на PAI-1 е независим рисков фактор за спонтанен аборт при ПКОС.

Следователно може да се приеме, че ПКОС е асоцииран със състояние на повишена възпалителна активност и е необходимо провеждането на допълнителни клинични проучвания, които да потвърдят повишението на честотата на сърдечно-съдовите заболявания при ПКОС.⁷³

Доказано е, че тиазолидиндионите понижават интензитета на възпалителните процеси при затлъстяване и диабет.⁷⁴⁻⁷⁶ ТЗД редуцират и дебелината интимамедия на сънната артерия, нормализират ендотелната съдова функция и подобряват параметрите на фибринолизата и коагулацията.⁷⁷ Терапия с розиглитазон за период от 26 седмици редуцира нивата на матриксната метало-протеиназа 9 (имаща отношение към руптурата на плаката) и С-реактивния протеин при диабет тип 2.⁷⁸ В проучвания с пациентки с ПКОС троглитазон редуцира нивото на PAI-153 и подобрява ендотел-зависимата вазодилатация.⁷⁹ Възможно е благоприятните ефекти на ТЗД отчасти да се дължат на редукция

на възпалителните процеси. Метформин също понижават нивата на PAI-1 и С-реактивния протеин при жени с ПКОС.^{80,81}

Заклучение

Инсулиновата резистентност не принадлежи към диагностичните критерии за ПКОС, но ролята ѝ в патогенезата на ПКОС не може да бъде изключена. Лечението на ПКОС в миналото е било базирано предимно на анти-андрогенна терапия за симптоматичен контрол, циклична хормонална терапия за регулярна менструация и индукция на овулацията с цел оплождане. Понижението на телесното тегло има голямо значение в терапията на ПКОС,

но е трудно достижимо. Значителна част от жените с ПКОС обаче са с нормално тегло, но с инсулинова резистентност. Инсулиновите чувствители имат важна роля в терапията на ПКОС, тъй като имат благоприятни метаболитни и гинекологични ефекти.⁸² Въпреки че приложението на инсулиновите чувствители при ПКОС все още не е одобрено от Администрацията по храните и лекарствата (САЩ), по всяка вероятност ПКОС ще бъде признат за индикация за терапия с тиазолидиндиони и метформин в близко бъдеще.

По материали на
J Postgrad Med
Реферирал: д-р Мая Живкова

Литература

1. 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.
2. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774-800.
3. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61.
4. Franks S, White DM. Prevalence of and etiological factors in polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1993;687:112-4.
5. Yki-Jarvinen H, Makimattila S, Utriainen T, Rutanen EM. Portal insulin concentrations rather than insulin sensitivity regulate serum sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor binding protein 1 in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3227-32.
6. Haffner SM, Karhapa P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes* 1994;43:212-9.
7. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TR, Salonen R et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:601-8.
8. l'Allemand D, Penhoat A, Lebrethon MC, Ardevol R, Baehr V, Oelkers W, et al. Insulin-like growth factors enhance steroidogenic enzyme and corticotropin receptor messenger ribonucleic acid levels and corticotropin steroidogenic responsiveness in cultured human adrenocortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3892-7.
9. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:93-107.
10. Kletzky OA, Davajan V, Nakamura RM, Thorneycroft IH, Mishell DR, Jr. Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone-induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:695-703.
11. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3728-33.
12. Mason HD, Margara R, Winston RM, Seppala M, Koistinen R, Franks S. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inhibits production of IGF-binding protein-1 while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1275-9.
13. Homburg R, Eshel A, Kilborn J, Adams J, Jacobs HS. Combined luteinizing hormone releasing hormone analogue and exogenous gonadotrophins for the treatment of infertility associated with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1990;5:32-5.
14. Scheele F, Hompes PG, van der Meer M, Schoute E, Schoemaker J. The effects of a gonadotrophin-releasing hormone agonist on treatment with low dose follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1993;8:699-704.
15. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6.
16. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.
17. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
18. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.