

MACIAK, Anna, PAWLUCKI, Piotr, CUPER, Paulina, SEKULA, Michał, DZIURÓWICZ, Błażej and CUPER, Michalina. Effect of polycystic ovary syndrome on increased risk of cardiovascular disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;45(1):284-298. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.45.01.020>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45427>
<https://zenodo.org/record/8279383>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 30.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 24.08.2023. Published: 25.08.2023.

Effect of polycystic ovary syndrome on increased risk of cardiovascular disease

Anna Maciak

5 The Military Clinical Hospital with Polyclinic in Kraków, Wrocławska 1/3 Str, 30-901 Kraków, Poland

<https://orcid.org/0009-0004-4227-6168> e-mail: annamaciak97@gmail.com

Piotr Pawlucky

Department of Diagnostic Medicine, John Paul 2Nd Hospital, Prądnicza Str 80, 31-202, Kraków, Poland

<https://orcid.org/0009-0008-9600-2049> e-mail: pawluckipiotr@gmail.com

Paulina Cuper

Brothers Hospitallers of Saint John of God Hospital in Cracow; Trynitarska 11 Street, 31-061 Kraków, Poland

<https://orcid.org/0009-0007-5386-4338> e-mail: cuperpaulina@gmail.com

Michał Sekuła - corresponding author

Neurology Department, Independent Public Clinical Hospital No.4 in Lublin, Jaczewskiego 8 Str, 20-954 Lublin, Poland

<https://orcid.org/0000-0001-8378-9964> e-mail: michalsekula@onet.pl

Błażej Dziurawicz

Lesser Poland Orthopedic and Rehabilitation Hospital, Modrzewiowa 22 Av., 30-224
Kraków, Poland

<https://orcid.org/0009-0008-5554-4140> e-mail: dziurawiczb@gmail.com

Michalina Cuper

Medical University of Silesia, Jordana 19 Street, 41-808 Zabrze, Poland

<https://orcid.org/0009-0007-3501-8066> e-mail: michalina.cuper@gmail.com

Abstract:

Introduction and purpose: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women. It is a very complex disease in which hormonal disorders result in a number of metabolic dysfunctions and malfunctioning of the ovaries. This can lead to infertility, miscarriage and an increased risk of endometrial cancer. The aim of our work is to draw attention to the influence of PCOS on increased cardiovascular risk.

Brief description of the state of knowledge: The occurrence of PCOS, especially uncontrolled pharmacologically and non-pharmacologically, may be associated with an increased cardiovascular risk. The literature describes a higher incidence of dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorders, obesity, hypertension, chronic inflammation and oxidative stress. As a consequence, it can lead to the development of metabolic syndrome. All these factors negatively affect the risk of developing cardiovascular disease. To prevent this, it is necessary to use appropriate pharmacological and non-pharmacological methods in women diagnosed with PCOS.

Conclusion: The mechanism of PCOS is complex and its development is influenced by genetic, endocrine, metabolic and environmental factors. The lack of proper diagnosis and the lack of treatment of PCOS is associated with numerous metabolic complications and an increased risk of cardiovascular diseases. Due to the poorly understood pathomechanism of this disease, further long-term studies are needed to help diagnose and treat PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome, cardiovascular diseases, metabolic disorders, hyperandrogenism

Wstęp:

Zespół policystycznych jajników (PCOS) to heterogeny zespół dysfunkcji jajników, należący do najczęstszych endokrynopatii u kobiet w wieku rozrodczym o częstości ok. 4-21% [1,2]. Wydaje się jednak, że może być to niedoszacowana liczba ponieważ często występują trudności z postawieniem prawidłowej diagnozy ze względu na niedostateczną wiedzę na temat choroby wśród społeczeństwa. Najczęstsze dolegliwości występujące w PCOS to zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia metaboliczne: otyłość, insulinooporność, dyslipidemia, zaburzenia natury psychicznej: bezsenność oraz obniżony nastrój. Przyczyną PCOS jest nadmiar androgenów głównie pochodzenia jajnikowego, ale także w mniejszym stopniu powstających w nadnerczach. Pacjentki z PCOS często zmagają się z powikłaniami z różnych układów: kardiologicznego, endokrynologicznego, ginekologicznego, dermatologicznego. Najczęstsze z nich to: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, dyslipidemia, szybsze narastanie blaszki miażdżycowej, wzrost ryzyka raka endometrium, niepłodność, poronienia, stany przedrzucawkowe, cukrzyca ciążowa. Obecnymi kryteriami rozpoznania PCOS są kryteria Rotterdamskie z roku 2003 [3]

(Tabela 1).

| Kryteria Rotterdamskie z 2003 roku: |
|----------------------------------------------------------|
| 1. Zaburzenia owulacji (oligoowulacja lub jej brak) |
| 2. Kliniczne lub/ i biochemiczne cechy hiperandrogenizmu |
| 3. Policystyczna morfologia jajników |

Tabela 1 Kryteria rozpoznawania PCOS (Kryteria Rotterdamskie z 2003 r.)

Aby rozpoznać PCOS należy spełnić dwa z trzech kryteriów podanych w tabeli nr 1.

Z racji na czas od powstania oraz w obliczu postępu w diagnostyce medycznej, należy się zastanowić czy kryteria Rotterdamskie nadal spełniają swoją funkcję. Sugeruje się korzystanie ze zmodyfikowanych kryteriów, które głównymi punktami nie różnią się od swojego pierwowzoru, tylko zawierają dokładniejsze wytyczne odnośnie występowania poszczególnych objawów [4].

Na podstawie kryteriów Rotterdamskich wyróżniamy 4 różne fenotypy PCOS (**Tabela 2**).

| | Fenotyp A | Fenotyp B | Fenotyp C | Fenotyp D |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Zaburzenia owulacji | + | + | - | + |
| Hiperandrogenizm | + | + | + | - |
| Policystyczna morfologia jajników | + | - | + | + |

Tabela 2 Fenotypy PCOS na podstawie kryteriów Rotterdamskich

Z badań wynika, że najczęściej występującym fenotypem jest fenotyp A oraz B o częstości występowania ok. 40-45%, fenotyp C ok. 35% i fenotyp D ok. 20% [5].

Dokładny patomechanizm choroby nie jest znany, jednakże istnieje wiele hipotez. Obraz kliniczny zespołu to wypadkowa dysfunkcji hormonalnej podwzgórza lub przysadki odpowiedzialnej za podwyższone stężenie LH, czynników genetycznych, środowiskowych, metabolicznych doprowadzający do hiperinsulinemii, a czynniki te wywołują hiperandrogenizm. Hiperandrogenizm hamuje rozwój pęcherzyków jajnikowych doprowadzając do braku owulacji, a przewaga estrogenów powoduje przerost błony śluzowej macicy, zwiększając tym samym ryzyko raka endometrium.

W niniejszej pracy przedstawiony został wpływ PCOS na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W szczególności zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2 oraz insulinooporności, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, otyłości oraz szybsze narastanie blaszki miażdżycowej.

Opis stanu wiedzy

Występowanie PCOS może wiązać się z wieloma powikłaniami, szczególnie jeżeli farmakologiczne i nefarmakologiczne sposoby leczenia nie zostaną wdrożone. Do problemów, z którymi zmagają się kobiety z PCOS należą: hirsutyzm, łysienie androgenowe, trądzik, rogowacenie ciemne, przetłuszczanie się skóry i włosów, brak lub rzadkie owulacje, niepłodność, poronienia, stany przedrzucawkowe, cukrzyca ciążowa, wzrost ryzyka raka endometrium, bezsenność, depresja, stany lękowe, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: dyslipidemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, otyłość typu brzuszno, przewlekły stan zapalny, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, stres oksydacyjny.

Dyslipidemia

Dyslipidemia to stan w którym profil lipidowy jest zaburzony najczęściej pod postacią: zwiększonych trójglicerydów, LDL-C, oraz zmniejszonym poziomem HDL-C [6]. Kobiety z PCOS są narażone na działanie androgenów, zmienne ilości estrogenów, insulinooporność, otyłość oraz zmienne czynniki środowiskowe, które mają wpływ na metabolizm lipidów [7].

U pacjentek z zespołem policystycznych jajników, które nie miały postawionego rozpoznania cukrzycy i nadciśnienia tętniczego wykazano, że już we wczesnym wieku 20 lat stężenie triglicerydów jest 2- krotnie większe, cholesterolu HDL niższe o 60%, a cholesterol nie-HDL 2-krotnie wyższe niż u kobiet bez PCOS [8].

Kolejne badania pokazują, że pacjentki zdiagnozowane z PCOS na podstawie kryteriów Rotterdamskich mają o 26mg/dl wyższy poziom triglicerydów, o 19mg/dl wyższy cholesterol nie-HDL, o 6mg/dl niższy cholesterol HDL w porównaniu z kobietami w podobnym wieku nie chorujących na zespół policystycznych jajników oraz poziom LDL wyższy o 9mg/dl w badaniach gdzie pacjentki zostały dobrane pod względem BMI [9]. Dyslipidemia może wynikać z nadmiernej produkcji lipoprotein składających się głównie z triglicerydów oraz zwiększonego rozpadu lipoprotein o dużej gęstości. Pozostaje pytanie co jest odpowiedzialne za taki profil lipidowy u kobiet chorujących na PCOS. Wiemy, że swój wpływ mają estrogeny, insulina i androgeny. W badaniach przeprowadzonych przez Wildera pomiędzy pacjentkami chorującymi, a grupą kontrolną stosunek złego cholesterolu do dobrego był proporcjonalny do różnicy w poziomie stężenia androgenów pomiędzy tymi dwoma grupami dobranymi pod względem wieku [8]. Postanowił więc zastosować u pacjentek z PCOS domięśniowe podawanie preparatów GnRH i uzyskał w ten sposób obniżenie poziomu androgenów oraz estrogenów i supresję jajników. Poziom triglicerydów spadł z 123mg/dl do 115mg/dl, cholesterol nie-HDL z 150mg/dl do 147mg/dl. Na podstawie wyników można założyć, że główną przyczyną zaburzeń w profilu lipidowym u kobiet z PCOS jest insulinooporność, natomiast androgeny mają wpływ ale niewielki [9].

Jeżeli bardziej zagłębimy się w charakterystykę cholesterolu LDL, to będziemy mogli podzielić go na podklasy ze względu na wielkość, gęstość i aterogenność. Małe cząsteczki LDL są bardziej aterogenne niż duże i są mocniej związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym [10]. Bardziej szczegółowe badania pokazują, że pacjentki chorujące na PCOS posiadają podwyższony poziom małych, aterogennych cząsteczek LDL. Trzeba zaznaczyć, że te zależności zauważono u kobiet z PCOS, które mają albo nadwagę albo otyłość [11].

Istnieje jednak badanie przeprowadzone na pacjentkach z PCOS pochodzących z Korei, które

nie były otyłe, poziomy całkowitego LDL oraz jego małych cząsteczek nie odbiegają od tych w grupach kontrolnych [12]. Dlatego pomimo licznych badań świadczących o negatywnym wpływie PCOS na profil lipidowy nie można potwierdzić takiej zależności i konieczne są bardziej szczegółowe i długoterminowe badania na ścisłych grupach.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

U pacjentek z PCOS można stwierdzić zaburzenia tolerancji glukozy pod różnymi postaciami. Należą do nich: cukrzyca typu 2, insulinooporność i hiperinsulinemia [13].

Insulinooporność to ograniczona zdolność insuliny produkowanej przez komórki beta wysp Langerhansa w trzustce do regulowania poziomu cukru we krwi [14]. Hiperinsulinemia to stan charakteryzujący się podwyższonym poziomem insuliny we krwi, jest następstwem insulinooporności i bezpośrednio poprzedza wystąpienie cukrzycy typu 2 [13,14].

Nowe badania pokazują zwiększone ryzyko występowania insulinooporności u pacjentek otyłych z PCOS w porównaniu do pacjentek zdrowych [15], jednakże także u kobiet bez otyłości, ale z PCOS, występuje dysfunkcja komórek beta wysp trzustkowych [16,17].

Mechanizm insulinooporności u pacjentek z PCOS może polegać na zaburzonym przekazywaniu postreceptorowym po połączeniu się insuliny z odpowiednim dla niej receptorem. Poprzez zwiększoną fosforylację reszt serynowych substratu insulinowego-1 dochodzi do hamowania fosforylacji reszt tyrozynowych odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie receptora insulinowego [18].

Insulinooporność może mieć bezpośrednio wpływ na podwzgórze i przysadkę zwiększając produkcję hormonu luteinizującego odpowiedzialnego za zwiększenie ilości androgenów pochodzenia jajnikowego i w konsekwencji nasilenie się insulinooporności [7].

Dodatkowo zmniejsza syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe powstającej w wątrobie, co zwiększa biodostępność androgenów i nasila ich wpływ na organizm [7].

Otyłość

W zależności od badań od 50 do 70% kobiet z PCOS zmagają się z otyłością. Zależność pomiędzy chorobą a objawem jest dwójaka, PCOS może powodować otyłość czy też nadwagę, ale też zwiększona masa ciała może przyczynić się do rozwoju zespołu policystycznych jajników.

Kobiety chorujące na to zaburzenie bardzo często zmagają się z insulinoopornością, która jest

silniejsza im wyższe jest BMI pacjentki. Tkanka tłuszczowa jest odpowiedzialna również za wytwarzanie adiponektyny odpowiedzialnej za przemianę glukozy i kwasów tłuszczowych, wpływając w ten sposób pozytywnie na wrażliwość tkanek na insulinę zmniejszając tym samym ryzyko chorób sercowo- naczyniowych. Osoby otyłe natomiast posiadają małą zawartość adiponektyny pomimo dużej zawartości tkanki tłuszczowej. Może to wynikać z dodatniej korelacji stężenia adiponektyny we krwi ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL, i ujemnej do wartości ciśnienia tętniczego skurczowego, insulinemii, glikemii na czczo oraz stężeniami cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów. Taką zależność możemy zaobserwować od samego początku lub podczas rozwijania się nieleczzonego PCOS [19].

W tkance tłuszczowej wydzielane są również cytokiny prozapalne: TNF alfa i IL-6 przyczyniając się do zmniejszenia sekrecji adiponektyny, sprzyjają lipolizie i uwalnianiu nasyconych kwasów tłuszczowych. U kobiet z otyłością, ale też i szczupłych z PCOS, stwierdzono zwiększone stężenie TNF- α w surowicy. Stężenie TNF- α było proporcjonalne do masy ciała, a odwrotnie proporcjonalne do wrażliwości tkanek na insulinę. Możemy więc przypuszczać, że TNF- α stanowi istotny element łączący otyłość z insulinoopornością [20].

Przewlekły stan zapalny

Przewlekły stan zapalny może być wywołany otyłością, nadwrażliwością i alergią na pokarmy, stresem, paleniem tytoniu, brakiem ćwiczeń, złą dietą albo złą higieną jamy ustnej, nadciśnieniem tętniczym. Może przyczyniać się do przewlekłego stanu zapalnego tętnic, a tym samym do powstawania i pęknięcia blaszki miażdżycowej, dlatego jest potencjalnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia. Niedawne badania wykazują, że kobiety z PCOS posiadają większe stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w porównaniu z grupą kontrolną [21,22]. W badaniach wykazano, że poziom CRP powiązany jest raczej z otyłością oraz zaburzeniami metabolicznymi niż z parametrami takimi jak: androstendion, testosteron, 17-OH progesteron, LH, LH/FSH, DHEAS [23]. Obniżenie BMI o 5,2 kg/m² spowodowało spadek poziomu CRP o 33% [24]. Wyjaśnieniem dla tak małego spadku białka C-reaktywnego jest najprawdopodobniej zbyt mały spadek masy ciała [23]. Dodatkowo wydzielane cytokiny prozapalne z tkanki tłuszczowej przyczyniają się do przewlekłego stanu zapalnego organizmu.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze to trwałe podniesienie ciśnienia tętniczego krwi. Możemy je rozpoznać jeśli średnie wartości ciśnienia tętniczego krwi wyliczone z co najmniej dwóch pomiarów dokonanych podczas co najmniej dwóch różnych wizyt są równe lub wyższe niż 140 mm Hg dla skurczowego ciśnienia tętniczego i/lub 90 mm Hg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Istotną rolę w rozwoju NT odgrywają: układ renina- angiotensyna- aldosteron, układ współczulny, peptydy natriuretyczne i substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyniowy (prostacyklina, NO, endoteliny). Podejrzewa się, że insulinooporność i hiperandrogenizm to główne czynniki etiologiczne leżące u podstaw nadciśnienia tętniczego u kobiet z PCOS. Ciężko określić związek pomiędzy nadmiarem androgenów a nadciśnieniem tętniczym. Eksperymentalne modele sugerują, że poziom androgenów może bezpośrednio kontrolować układ renina-angiotensyna-aldosteron w proksymalnej części kanalików poprzez zwiększenie resorpcji wody i tym samym zwiększenie objętości zewnątrzkomórkowej i ciśnienia tętniczego krwi. Dodatkowo hiperandrogenizm może prowadzić do nadciśnienia poprzez zwiększoną produkcję angiotensynogenu w nerce [25,26]. Ostatnie badania sugerują jednak, że androgeny mają mniejszy wpływ na występowanie nadciśnienia tętniczego krwi niż narastająca insulinooporność oraz dysfunkcja i nadmierna ilość adipocytów. Trzewna tkanka tłuszczowa może być odpowiedzialna za dysfunkcję endotelium i w konsekwencji wystąpienie nadciśnienia tętniczego. Jest to związane z wydzielaniem przez nią cytokin prozapalnych oraz adipokin, które hamują powstawanie adiponektyny [27]. Adiponektyna działa ochronnie na naczynia zapobiegając powstawanie blaszki miażdżycowej poprzez kumulację w miejscu uszkodzenia śródbłonna, wiązanie się z kolagenem i zmniejszenie sekrecji prozapalnych czynników [28]. Hamuje dodatkowo przejście makrofagów w komórki piankowate oraz proliferację komórek mięśni gładkich [29]. Należy pamiętać, że adiponektyna, która będzie wytwarzana w mniejszej ilości wraz ze wzrostem masy ciała, nie spełni swojej roli przeciwmiażdżycowej i przyczyni się do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Zespół metaboliczny

Zespół metaboliczny to współistnienie różnych zaburzeń metabolicznych zwiększających ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej [30]. Należy do nich nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca, otyłość [30].

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zaburzeń metabolicznych składających się na zespół metaboliczny można podejrzewać, że u kobiet z PCOS występuje on z większą częstością niż w populacji. Istnieją badania, które potwierdzają tę zależność [31,32].

Stres oksydacyjny

Stres oksydacyjny to stan zakłóconej równowagi między produktami ubocznymi przemian metabolicznych, czyli wolnymi rodnikami (reaktywnymi formami tlenu), a zdolnością usuwania ich z organizmu, czyli zdolności organizmu do detoksykacji i naprawy powstałych szkód. U kobiet z PCOS obserwuje się zwiększony stres oksydacyjny w porównaniu z kobietami zdrowymi. Postuluje się, że jest on jedną z przyczyn rozwoju nadciśnienia tętniczego, natomiast nie jest znany patomechanizm u kobiet z zespołem policystycznych jajników [33]. Możliwe, że wynika to z uszkodzenia endotelium przez wolne rodniki, które przyczyniają się do przebudowę ściany naczynia i zwiększenie jego sztywności [34]. Dodatkowo stres oksydacyjny zmniejsza wydzielanie tlenku azotu, który działa rozkurczowo na tętnice [35]. Przyczynia się do potrzeby dalszych badań aby określić te zależności.

Leczenie

Leczenie PCOS wiąże się z możliwościami farmakologicznymi i nefarmakologicznymi [1]. Do nefarmakologicznych możliwości należy przede wszystkim zmiana stylu życia [1,36,37]. Regularny wysiłek fizyczny wspomaga utratę masy ciała i w konsekwencji zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej [36]. Kolejnym bardzo istotnym elementem jest prawidłowa dieta. Poza pozytywnym wpływem na masę ciała i ilość tkanki tłuszczowej może zmniejszać insulinooporność [37]. Istnieje wiele możliwości farmakologicznych w PCOS. Metformina, inozytol i pioglitazon stosowane są w celu zmniejszenia zaburzeń metabolicznych i regulacji cykli menstruacyjnych [38,39]. W przypadku kobiet, które nie planują ciąży doustna antykoncepcja hormonalna jest skuteczną metodą regulacji cykli miesięczkowych i zmniejszenia wydzielania androgenów [40].

Poza powikłaniami wynikającymi z metabolicznych zaburzeń istotnym problemem dla kobiet z PCOS może być problemy z płodnością. W przypadku nieskuteczności metod farmakologicznych i nefarmakologicznych problem niepłodności może być rozwiązany poprzez metody operacyjne. Kauteryzacja jajników może pozwolić na zajście w ciążę nawet do 84% kobiet z PCOS, które wcześniej miały problemy z płodnością [41]. Dodatkowo

zabieg może mieć wpływ na zmniejszenie insulinooporności i wydzielanie androgenów [41]. W przypadku nieskuteczności wymienionych powyżej metod i wystąpienie powikłań z układu sercowo-naczyniowego konieczne może się okazać wdrożenie leczenia kardiologicznego.

Podsumowanie

Mechanizm powstawania zespołu jest złożony, na jego rozwinięcie się mają wpływ czynniki genetyczne, endokrynologiczne, metaboliczne oraz środowiskowe. Skutkuje on znaczącym ryzykiem insulinooporności, cukrzycy typu 2, dyslipidemii oraz w konsekwencji rozwojem zespołu metabolicznego. Brak odpowiedniej diagnostyki i w konsekwencji brak leczenia PCOS może wiązać się z wystąpieniem powyższych powikłań i zwiększeniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Pomimo możliwości leczenia poszczególnych chorób, najbardziej racjonalne wydaje się prawidłowe postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne w PCOS. Ze względu na jeszcze słabo poznany patomechanizm choroby, potrzebne jest prowadzenie kolejnych badań aby lepiej określić zależności występujące w schorzeniu i szybciej diagnozować i wprowadzać leczenie długoterminowe.

Wkład autorski:

pomysł, metodologia, nadzór nad wykonaniem pracy: Anna Maciak; przygotowanie manuskryptu: Anna Maciak, Piotr Pawłucki; zbieranie i analiza literatury: Paulina Cuper, Michał Sekuła; recenzja i redakcja manuskryptu: Błażej Dziurawicz, Michalina Cuper. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu:

Praca nie otrzymała żadnego specjalnego finansowania

Oświadczenie o dostępności danych:

Wszystkie dane związane z przygotowaniem manuskryptu będą udostępnione na życzenie przez autora korespondencyjnego.

Konflikt interesów:

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

Bibliografia:

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 11;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57. PMID: 27510637.
2. Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017 May;35(3):271-281. doi: 10.1055/s-0037-1603096. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28658711.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098. PMID: 14688154.
4. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 15;13(6):1113. doi: 10.3390/diagnostics13061113. PMID: 36980421; PMCID: PMC10047373.
5. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003. Epub 2016 May 24. PMID: 27233760.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
7. Kakoly NS, Moran LJ, Teede HJ, Joham AE. Cardiometabolic risks in PCOS: a review of the current state of knowledge. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Jan;14(1):23-33. doi: 10.1080/17446651.2019.1556094. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30556433.

8. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Nov;61(5):946-51. doi: 10.1210/jcem-61-5-946. PMID: 4044782.
9. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3):1073-9.e1-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.027. Epub 2011 Jan 17. PMID: 21247558.
10. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421. PMID: 12485966.
11. Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, Federspiel MC, Beucler I, Turpin G. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Apr;54(4):455-62. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01245.x. PMID: 11318780.
12. Kim JJ, Chae SJ, Choi YM, Hwang KR, Song SH, Yoon SH, Kim SM, Ku SY, Kim SH, Kim JG, Moon SY. Atherogenic changes in low-density lipoprotein particle profiles were not observed in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2013 May;28(5):1354-60. doi: 10.1093/humrep/det057. Epub 2013 Mar 10. PMID: 23477907.
13. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 Jan;50(1):113-6. doi: 10.1210/jcem-50-1-113. PMID: 7350174.
14. Schröder AK, Tauchert S, Ortmann O, Diedrich K, Weiss JM. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Ann Med.* 2004;36(6):426-39. doi: 10.1080/07853890410035296. PMID: 15513294.
15. Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng.* 2022 Mar 21;2022:9240569. doi: 10.1155/2022/9240569. PMID: 35356614; PMCID: PMC8959968.
16. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):942-7. doi: 10.1210/jcem.81.3.8772555. PMID: 8772555.
17. Panidis D, Macut D, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Spanos N, Petakov M, Bjekic J, Damjanovic S. Indices of insulin sensitivity, beta cell function and serum proinsulin levels in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006

- Jul;127(1):99-105. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.12.016. Epub 2006 Feb 7. PMID: 16460870.
18. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*. 2018 Sep;86:33-43. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.016. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29024702.
19. Foremska-Iciek J, Kubacka E, Kujawska-Łuczak M, Pupek-Musialik D. Ocena stężenia adiponektyny u pacjentów z otyłością prostą. [The concentration of adiponectin in patients with simple obesity]. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013;4(1):43-54. Polish
20. Badowska-Kozakiewicz AM. Biologiczna rola czynnika martwicy nowotworów α w fizjologii i patofizjologii. [Biological role of tumor necrosis factor type α in physiology and pathophysiology]. *Przegląd Menopauzalny*. 2013;12:136–141. Polish
21. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, Pavlaki A, Stergianos S, Poulasouchidou M, Tzellos TG, Makedos A, Chourdakis M, Tarlatzis BC. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2011 Nov-Dec;17(6):741-60. doi: 10.1093/humupd/dmr025. Epub 2011 May 30. PMID: 21628302.
22. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1048-58.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.036. Epub 2010 Dec 17. PMID: 21168133; PMCID: PMC3079565.
23. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlösser HW, Brabant G, Schöfl C. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004 Apr;150(4):525-32. doi: 10.1530/eje.0.1500525. PMID: 15080783.
24. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Apr 9;289(14):1799-804. doi: 10.1001/jama.289.14.1799. PMID: 12684358.
25. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension*. 2007 Jun;49(6):1442-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.083972. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17389259.
26. Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod*. 1996 Jan;11(1):23-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019028. PMID: 8671152.

27. Zheng SH, Li XL. Visceral adiposity index as a predictor of clinical severity and therapeutic outcome of PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(3):177-83. doi: 10.3109/09513590.2015.1111327. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26502288.
28. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2000 Feb;32(2):47-50. doi: 10.1055/s-2007-978586. PMID: 10741683.
29. Pupek-Musialik D, Bogdański P. Rola adiponektyny i czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa) w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością. [Adiponectin and tumor necrosis factor alpha in pathogenesis of obesity related hypertension]. *Postępy Nauk Medycznych* 2004;4:12-19. Polish
30. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després JP, Ndumele CE, Vijayaraghavan K, Handelsman Y, Puckrein GA, Araneta MR, Blum QK, Collins KK, Cook S, Dhurandhar NV, Dixon DL, Egan BM, Ferdinand DP, Herman LM, Hessen SE, Jacobson TA, Pate RR, Ratner RE, Brinton EA, Foraker AD, Ritzenhaller LL, Grundy SM. The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Sep 1;66(9):1050-67. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1328. PMID: 26314534.
31. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, Harrison CL, Ranasinha S, Teede HJ, Moran LJ. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev.* 2019 Feb;20(2):339-352. doi: 10.1111/obr.12762. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30339316.
32. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):48-53. doi: 10.1210/jc.2005-1329. Epub 2005 Oct 25. PMID: 16249284.
33. Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013 May-Jun;19(3):268-88. doi: 10.1093/humupd/dms059. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23303572.
34. Xu J, Shi GP. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Nov;1842(11):2106-2119. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.07.008. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25045854; PMCID: PMC4188798.

35. Kokot F, Hyla-Klekot L, Ficek R. Siarkowodór — czy jest ważnym, oprócz tlenu azotu i tlenu węgla, transmiterem gazowym u człowieka. [Hydrogen sulphide — is it an important, apart from nitric oxide and carbon oxide, gaseous transmitter in human]. *Nadciśnienie tętnicze*. 2012;16(2):120-124.
36. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011 Mar-Apr;17(2):171-83. doi: 10.1093/humupd/dmq045. Epub 2010 Sep 10. PMID: 20833639.
37. Che X, Chen Z, Liu M, Mo Z. Dietary Interventions: A Promising Treatment for Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(6):313-323. doi: 10.1159/000519302. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34610596.
38. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010 Feb;162(2):193-212. doi: 10.1530/EJE-09-0733. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19841045.
39. Valsamakis G, Lois K, Kumar S, Mastorakos G. Metabolic and other effects of pioglitazone as an add-on therapy to metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens)*. 2013 Jul-Sep;12(3):363-78. doi: 10.1007/BF03401302. PMID: 24121378.
40. Farquhar CM, Williamson K, Brown PM, Garland J. An economic evaluation of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2004 May;19(5):1110-5. doi: 10.1093/humrep/deh219. Epub 2004 Apr 7. PMID: 15070878.
41. Choi MH, Lee SH, Kim HO, Cha SH, Kim JY, Yang KM, Song IO, Koong MK, Kang IS, Park CW. Comparison of assisted reproductive technology outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome: In vitro maturation, GnRH agonist, and GnRH antagonist cycles. *Clin Exp Reprod Med*. 2012 Dec;39(4):166-71. doi: 10.5653/cerm.2012.39.4.166. Epub 2012 Dec 31. PMID: 23346527; PMCID: PMC3548075.