

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η υπερανδρογοναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη με συνοδό υπερινσουλιναιμία αποτελούν χαρακτηριστικά του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Επιπρόσθετα, στο PCOS παρατηρείται μια σύνθετη αλληλοσύσχετιση ανάμεσα στην υπερανδρογοναιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πρόσφατα βρήκαμε ότι η υπερανδρογοναιμία παραμένει στις ασθενείς με PCOS μετά την εμμηνόπαυση. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της υπερινσουλιναιμίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και των δεικτών του μεταβολισμού των υδατανθράκων, και η συσχέτισή τους με τα επίπεδα των ανδρογόνων ωοθηκικής και επινεφριδικής προέλευσης στις ασθενείς με PCOS μετά την εμμηνόπαυση.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 25 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με PCOS και 24 μετεμμηνοπαυσιακές υγιείς μάρτυρες μετά στάθμιση ως προς την ηλικία και τον δείκτη μάζας σώματος (ηλικίας 55.37 ± 4.84 χρ. και 57.88 ± 5.03 χρ., και δείκτη μάζας σώματος 27.4 ± 2.5 και 26.5 ± 2.9 , αντίστοιχα). Μετρήθηκαν τα βασικά επίπεδα της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), της οιστραδιόλης, της προλακτίνης, της προγεστερόνης και της συνδέουσας τα στεροειδή του φύλου σφαιρίνης (SHBG). Μετρήθηκαν επίσης τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης πριν και μετά από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με 75 γρ. γλυκόζης (OGTT) και υπολογίσθηκαν οι δείκτες ευαισθησίας και αντίστασης στην ινσουλίνη: G/I, ISI, QUICKI, HOMA-IR, και οι δείκτες πρώτης και δεύτερης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης (1^{ST} PHIS και 2^{ND} PHIS, αντίστοιχα) κατά την δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Υπολογίσθηκε, επίσης, το εμβαδό της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (area under the curve –AUC) της γλυκόζης και της ινσουλίνης κατά την δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Επιπλέον μετρήθηκαν πριν και μετά από διέγερση με κορτικοτροπίνη (CRH) τα επίπεδα της κορτιζόλης, της 17-υδροξυπρογεστερόνης (17-OHP), της Δ_4 -ανδροστενδιόνης (Δ_4 A), της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEAS) και της ολικής τεστοστερόνης (T) και υπολογίσθηκε ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων (FAI).

Αποτελέσματα: Τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, το εμβαδό της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της γλυκόζης και οι δείκτες ευαισθησίας και αντίστασης της ινσουλίνης των μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών με PCOS δεν διέφεραν συγκριτικά με τις μάρτυρες. Το εμβαδό της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της ινσοϋλίνης και οι δείκτες 1STPHIS και 2NDPHIS κατά την δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη ήταν αυξημένοι ($p < 0.05$ και $p < 0.01$, αντίστοιχα) στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με PCOS σε σχέση με τις μάρτυρες. Οι ασθενείς με PCOS παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα ($p < 0.05$) 17-OHP, Δ₄A, DHEAS, ολικής T και FAI, και ελαττωμένα επίπεδα ($p < 0.05$) SHBG συγκριτικά με τις μάρτυρες.

Στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με PCOS βρέθηκε θετική συσχέτιση ($p < 0.05$) των βασικών επιπέδων της 17-OHP με την ινσουλίνη νηστείας, την AUC της γλυκόζης κατά την δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη και τον HOMA-IR, και αρνητική συσχέτιση ($p < 0.05$) με τους δείκτες G/I και QUICKI. Στις γυναίκες αυτές τα επίπεδα της Δ₄A μετά από διέγερση με CRH συσχετιζόνταν θετικά ($p < 0.05$) με την AUC της γλυκόζης κατά την δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη και αρνητικά ($p < 0.05$) με τους δείκτες G/I και QUICKI.

Συμπεράσματα: Οι μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με PCOS χαρακτηρίζονται από υπερανδρογοναιμία και υπερινσουλιναιμία χωρίς διαφορά στην αντίσταση στην ινσουλίνη συγκριτικά με τις μάρτυρες. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο PCOS μετά την εμμηνόπαυση συσχετίζεται θετικά τόσο με τα βασικά όσο και με τα υπό διέγερση επίπεδα ανδρογόνων. Επομένως, στις ασθενείς με PCOS παρατηρείται σχετική βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μετά την εμμηνόπαυση λόγω της σχετικής ελάττωσης της υπερανδρογοναιμίας. Η υπερινσουλιναιμία που χαρακτηρίζει τις ασθενείς με PCOS στα πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση οφείλεται πιθανώς στην παραμένουσα υπερτροφία των β-κυττάρων του παγκρέατος ως αποτέλεσμα του μεγαλύτερου βαθμού σχετικής υπερανδρογοναιμίας των γυναικών αυτών κατά την αναπαραγωγική ηλικία.

ABSTRACT

Context: Hyperandrogenism and insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia characterize premenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS) often in association with obesity. Furthermore, there is a complex association between hyperandrogenism and insulin resistance in PCOS. We recently documented that hyperandrogenism persists in PCOS after menopause. Aim of our study was to investigate insulin resistance, hyperinsulinemia and indices of carbohydrate metabolism, and their correlation to androgen levels in women with PCOS after menopause.

Patients and Methods: Twenty five postmenopausal PCOS women and twenty four postmenopausal age-matched (mean age 55.37 ± 4.84 and 57.88 ± 5.03 yrs., respectively) and BMI-matched (mean BMI values 27.4 ± 2.5 and 26.5 ± 2.9 , respectively) healthy controls were studied. All subjects had FSH, LH, estradiol, prolactin, progesterone and SHBG levels measured at baseline. Fasting glucose and insulin levels were measured and corresponding AUC values were calculated during a 75 gr OGTT, while insulin sensitivity (G/I, ISI, QUICKI), insulin resistance (HOMA-IR) and 1st and 2nd phase insulin secretion (1STPHIS and 2NDPHIS) indices were calculated from baseline and OGTT values. Cortisol, 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), Δ_4 -androstenedione (Δ_4 A), dehydroepiandrosterone (DHEAS), total testosterone (T), SHBG and free androgen index (FAI) levels were measured at baseline and after a CRH stimulation test.

Results: There was no significant difference in fasting glucose and insulin levels as well as in insulin resistance and insulin sensitivity indices between the two studied groups, while postmenopausal PCOS women had higher insulin AUC ($p < 0.05$), 1STPHIS ($p < 0.01$) and 2NDPHIS ($p < 0.01$) after OGTT in comparison to controls. Baseline 17-OHP, Δ_4 A, DHEAS, total T and FAI levels were higher and SHBG levels were lower in PCOS women ($p < 0.05$). In postmenopausal PCOS women baseline 17-OHP levels correlated positively ($p < 0.05$) to fasting insulin levels, glucose AUC and HOMA-IR, and negatively ($p < 0.05$) to G/I and QUICKI, while Δ_4 A levels after CRH stimulation correlated positively ($p < 0.05$) to glucose AUC and negatively ($p < 0.05$) to G/I and QUICKI.

Conclusions: Hyperandrogenism and hyperinsulinemia persist in early postmenopausal PCOS women, while there is no difference in insulin resistance from

postmenopausal non-PCOS women. Insulin resistance indices correlate positively to baseline and post-CRH stimulation androgen levels. Thus, upon early postmenopause insulin sensitivity ameliorates relatively in PCOS women due to the decrease of relative hyperandrogenism while the hyperinsulinemia that characterizes PCOS women at early postmenopause seems to be the result of the sustained β -cell function due to previously developed β -cell hypertrophy caused by the greater relative hyperandrogenism in PCOS during reproductive years.