

Ανασκόπηση

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας, οφειλόμενες στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η. Κατοίκης
Α. Κόιου
Ε. Τιμαμπούλου
Ε. Καλαϊτζάκης
Β. Ζουρνατζή
Α. Πανίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνδυάζεται με διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας και της εμμήνου ρύσεως. Συνήθως, εκδηλώνεται ολιγομηνόρροια, με κύκλους διάρκειας μεγαλύτερης των 40 ημερών. Η ολιγομηνόρροια αποτελεί πρώιμο δείκτη της εκδήλωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ως αιτία θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία. Τα φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης, μέσω του ρυθμιστικού συστήματος της ωοθήκης που σχετίζεται με την ινσουλίνη, ασκούν τη δράση τους για τη διατήρηση φυσιολογικής ωοθηκικής λειτουργίας. Η υπερινσουλιναιμία προκαλεί μεταβολές των στοιχείων του ρυθμιστικού συστήματος, με αποτέλεσμα την εκδήλωση δυσλειτουργίας της ωοθήκης (ολιγομηνόρροια, υπερανδρογοναιμία). Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 εμφανίζει πολλά κοινά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα με το PCOS, που είναι ενδεικτικά στενής σχέσης ανάμεσα στις δύο νοσολογικές οντότητες. Προκαλεί, λοιπόν, μεγάλο ενδιαφέρον η περαιτέρω διερεύνηση των δύο καταστάσεων σε μοριακό και γονιδιακό επίπεδο.

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, άξονας υποθάλαμος-υπόφυση, αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έχει αναφερθεί ότι ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) συνδέεται με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (ΕΡ) και με υπογονιμότητα. Συστηματικές μελέτες των μεταβολικών επιδράσεων του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκης (ΥΥΩ) έχουν δώσει στοιχεία που ενισχύουν την άποψη της ύπαρξης σχέσης ανάμεσα στις παθήσεις αυτές και στις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (καθυστέρωση της εμμηναρχής, ολιγομηνόρροια, πρωτοπαθής και δευτεροπαθής αμηνόρροια). Οι διαταραχές αυτές οδηγούν σε μείωση της αναπαραγωγικής δυνατότητας και της γονιμότητας¹. Σημειώνεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, όπως είναι σήμερα αποδεκτό, αποτελούν ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες¹.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί μεταβολική διαταραχή με μεγάλη ετερογένεια και χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία που είναι αποτέλεσμα συνδυασμού αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και ανεπάρκειας απάντησης στην αντισταθμιστική έκκριση της ινσουλίνης².

Μονάδα Ενδοκρινολογίας και
Ανθρώπινης Αναπαραγωγής,
Β' Μαιευτική και Γυναικολογική
Κλινική, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία:
Δημήτριος Πανίδης,
Ενδοκρινολόγος
Μητροπόλεως 119 546 22, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310-992915 (8.00-13.30)
2310-230333 (15.00-20.00)
Κινητό: 6944528324
E-mail: panidisd@med.auth.gr
Κατατέθηκε: 31/10/08
Εγκρίθηκε: 8/1/09

Η χρονιότητα της πάθησης και οι επιπλοκές της επιβαρύνουν σοβαρά την ποιότητα της ζωής των διαβητικών, ενώ η έκταση της νόσου, που έχει πάρει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας, καθιστά το σακχαρώδη διαβήτη κοινωνικό πρόβλημα με σοβαρές οικονομικές επιπτώσεις. Η εξέλιξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εξαρτάται από πληθώρα εξωτερικών παραγόντων, η αναγνώριση και η αντιμετώπιση των οποίων βοηθά στην αποτελεσματικότερη θεραπεία της πάθησης και στην πρόληψη των επιπλοκών.

Στις ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μπορούν να συμπεριληφθούν και οι διαταραχές της εμμηνου ρύσεως. Θα ήταν μάλιστα ορθότερο να επισημανθεί ότι οι διαταραχές της εμμηνου ρύσεως είναι δυνατό να προηγούνται της κλινικής εκδήλωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως πρώιμοι δείκτες της εκδήλωσης του³.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΥ ΡΥΣΕΩΣ

Σε προοπτική μελέτη³ εκτιμήθηκε η έκταση της υγείας σε 116671 γυναίκες, ηλικίας 24-43 ετών. Από το σύνολο των γυναικών, 101073 γυναίκες, οι οποίες δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, περιέγραψαν τα χαρακτηριστικά της εμμηνου ρύσεως στο διάστημα της ηλικίας των 18-22 ετών. Η στατιστική ανάλυση, που περιέλαβε πολλές παραμέτρους, οδήγησε σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Διαπιστώθηκε, λοιπόν, ότι οι γυναίκες με βραχύ (<21 ημέρες) ή μεγάλο (> 40 ημέρες) κύκλο, εμφάνιζαν συχνότερα έντονη ακμή στην εφηβεία, υπερτρίχωση, υπογονιμότητα λόγω διαταραχών της ωοθυλακιορρηξίας και ιστορικό διαβήτη της εγκυμοσύνης.

Ο διαβήτης της εγκυμοσύνης ήταν πολύ συχνότερος στις γυναίκες με oligομηνόρροια. Η oligομηνόρροια παρέμενε σημαντικός δείκτης πρόβλεψης του σακχαρώδη διαβήτη, ακόμη και επί απουσίας δεικτών κλινικής υπερανδρογοναιμίας (υπερτρίχωση ή έντονη εφηβική ακμή). Η σχέση μεταξύ oligομηνόρροιας και σακχαρώδη διαβήτη έδειχνε να είναι λίγο εντονότερη στις γυναίκες με BMI (Body Mass Index = Δείκτης Μάζας Σώματος) >30 στην ηλικία των 18 ετών. Ωστόσο, οι γυναίκες με ιστορικό μεγάλων κύκλων ή μεγάλων διακυμάνσεων στον εμμηνορροϊακό κύκλο, ακόμη και με BMI <25, εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη, ακόμη και στις περιπτώσεις που δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό.

Συμπερασματικά, γυναίκες που αναφέρουν διαταραχές της εμμηνου ρύσεως, ανεξάρτητα από την έλλειψη κλινικής εκδήλωσης υπερανδρογοναιμίας, την παρουσία ή μη παχυσαρκίας και την έλλειψη οικογενειακού ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη³. Αντίστοιχες μελέτες σε γυναίκες της Ινδιάνικης φυλής Pima που

χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έδειξαν συσχέτιση των διαταραχών της εμμηνου ρύσεως με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁴. Φαίνεται, λοιπόν, ότι στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζονται διαταραχές της εμμηνου ρύσεως και ενδεχομένως, κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας (υπερτρίχωση, ακμή) και υπογονιμότητα. Ωστόσο, οι διαταραχές αυτές προϋπάρχουν μάλλον και μπορούν να θεωρηθούν ως πρώιμοι δείκτες εκδήλωσης του σακχαρώδη διαβήτη.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΥ ΡΥΣΕΩΣ

Υψηλό ποσοστό γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (>80%) εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη². Αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία, για να διατηρηθεί η μεταβολική κατάσταση του οργανισμού που ελέγχεται από την ινσουλίνη. Ενώ, όμως, η υπερινσουλιναιμία καλύπτει το μεταβολικό έλεγχο χρήσης της γλυκόζης από τους ιστούς στόχους (μύες, ήπαρ, λιπώδης ιστός), έχει επιπτώσεις στη λειτουργία άλλων οργάνων.

Το ρυθμιστικό σύστημα της ωοθήκης που σχετίζεται με την ινσουλίνη επηρεάζει, με πολλούς τρόπους, τη λειτουργία της ωοθήκης και έχει επιπτώσεις στα χαρακτηριστικά της εμμηνου ρύσεως⁵. Η υπερινσουλιναιμία, δηλαδή, είναι η βασική αιτία της εμφάνισης ποικιλίας κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων.

Η υπερανδρογοναιμία, οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, με αποτέλεσμα την εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η διέγερση της σύνθεσης των στεροειδών του φύλου, η ελάττωση της σύνθεσης της SHBG, η επαγωγή της σύνθεσης των υποδοχέων του IGF-I, η ελάττωση της σύνθεσης των δεσμευτικών πρωτεϊνών των αυξητικών παραγόντων, η ευαισθητοποίηση των κυττάρων της ωοθήκης στην LH, η ευαισθητοποίηση του συστήματος υποθάλαμος-υπόφυση στη GnRH και η σχέση με τη λεπτίνη, θεωρούνται αποτέλεσμα της δράσης της υπερινσουλιναιμίας λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη⁵⁻²⁸.

Το σύνολο των παραπάνω παραγόντων, επηρεάζει, άμεσα ή έμμεσα, τον εμμηνορροϊακό κύκλο της γυναίκας, με αποτέλεσμα την πιθανότητα εκδήλωσης των διαφόρων διαταραχών της ωοθυλακιορρηξίας και της εμμηνου ρύσεως, αλλά και την κλινική εκδήλωση υπογονιμότητας, υπερανδρογονισμού και εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου².

ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ-2 ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΤΩΝ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αποτελεί και

ουσιαστικό στοιχείο υψηλού ποσοστού γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Προκύπτει, λοιπόν, εύλογα το ερώτημα: οι γυναίκες που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης PCOS;

Υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα που στηρίζουν την άποψη αυτή. Πράγματι, ομάδα ερευνητών διαπίστωσε ότι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό διαβήτη της εγκυμοσύνης εμφάνιζαν πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα σε ποσοστό 41%, υπερτρίχωση σε ποσοστό 18% και διαταραχές της εμμήνου ρύσεως σε ποσοστό 15%, ποσοστά πολύ υψηλότερα από εκείνα της ομάδας των μαρτύρων²⁹. Ωστόσο, τα επίπεδα των γοναδοτροπινών και των ανδρογόνων στον ορό δε διέφεραν στις δύο ομάδες. Επιπλέον, και άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν παρόμοια ευρήματα σε γυναίκες με διαβήτη της εγκυμοσύνης^{30,31}.

Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι, παρά την ύπαρξη υπερινσουλιναϊμίας, δεν εμφανίζονται όλες οι γυναίκες πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών, παρατήρηση που υποδηλώνει ότι η υπερινσουλιναϊμία από μόνη της δεν αρκεί για την εμφάνιση του υπερηχογραφικού αυτού ευρήματος.

Είναι, γενικά, αποδεκτό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη του PCOS και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στην πράξη, όμως, φαίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση μιας ποικιλίας φαινοτύπων.

Μία ομάδα γυναικών θα εκδηλώσει πρωταρχικά PCOS, έτσι ώστε η υπερινσουλιναϊμία να οδηγήσει σε άλλοτε άλλου βαθμού αυξημένη σύνθεση ανδρογόνων. Οι μισές, περίπου, γυναίκες με PCOS θα εμφανίσουν δυσανεξία στη γλυκόζη (IGT) και τελικά σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Άλλη ομάδα θα αναπτύξει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με βασική εκδήλωση την IGT η οποία προηγείται από την κλινική εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ υπάρχουν λίγες ενδείξεις υπερανδρογοναιμίας στην ομάδα αυτή των γυναικών².

Στη μελέτη NHS II³, IGT διαπιστώθηκε στο 31-35% των γυναικών με PCOS και σακχαρώδης διαβήτη τύπου 2 στο 7,5 – 10%, με αυξημένη επίπτωση στις παχύσαρκες γυναίκες, χωρίς να αφήνει άθικτες τις λεπτόσωμες γυναίκες με PCOS. Εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη, στις γυναίκες με PCOS διαπιστώνεται και δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος που είναι ανεξάρτητη από την παχυσαρκία και την IGT. Έτσι, η διαταραχή της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος, η οποία είναι προϋπόθεση εκδήλωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2³², διαπιστώνεται και στο PCOS το οποίο αποτελεί μοναδικό φαινότυπο αντίστασης στην ινσουλίνη και συνεισφέρει στην αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2³³.

Στο PCOS, όταν υπάρχει και οικογενειακό ιστορι-

κό σακχαρώδη διαβήτη, επιδεινώνεται η έκκριση και η ανοχή της γλυκόζης³⁴. Επιπλέον, και οι γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν σε υψηλό ποσοστό IGT. Παράγοντες που σχετίζονται με την IGT στο PCOS (ηλικία, BMI, WHR, οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη) υπήρχαν σε όλο τον πληθυσμό που μελετήθηκε. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη είναι η ίδια σε όλες τις ομάδες. Η υποκείμενη γενετική διαταραχή, η δυσλειτουργία δηλαδή των β-κυττάρων του παγκρέατος, επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η γενετική διαταραχή σε συνδυασμό με εξωγενείς παράγοντες (παχυσαρκία, τρόπος ζωής) επιδεινώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα τη δυσανεξία στη γλυκόζη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσανεξία στη γλυκόζη προηγούνται και οδηγούν τελικά στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2^{35,36}.

Συμπερασματικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται στο 10-25% του γενικού πληθυσμού και εξαρτάται από το βαθμό της παχυσαρκίας². Οι δύο κοινές διαταραχές, που συνδυάζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, δηλαδή το PCOS και ο σακχαρώδης διαβήτη τύπου 2, παρατηρούνται επίσης σε σημαντικό ποσοστό γυναικών του γενικού πληθυσμού. Έτσι, το PCOS που θεωρείται η συχνότερη ενδοκρινολογική των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας³⁷ προσβάλλει το 4-8 % των γυναικών της ηλικίας αυτής, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτη τύπου 2 προσβάλλει το 2% περίπου των γυναικών της αντίστοιχης ηλικίας².

Ποσοστό 30-70% των γυναικών με PCOS και 80-100% των γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εκδηλώνουν, άλλοτε άλλου βαθμού, αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο κίνδυνος εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανάμεσα στις γυναίκες με PCOS είναι 5-10 φορές μεγαλύτερος από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η επίπτωση του PCOS είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού².

Η ακριβής φύση και οι μηχανισμοί των σχέσεων των δύο παθήσεων δεν είναι τελείως γνωστοί. Είναι, όμως, ευρέως αποδεκτό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει βασικό ρόλο στην εκδήλωση των δύο διαταραχών. Φαίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση διαφορετικών κλινικών τύπων. Έτσι, μερικές γυναίκες θα εμφανίσουν PCOS και θα εκδηλώσουν, ως απάντηση στην υπερινσουλιναϊμία, την αυξημένη σύνθεση ανδρογόνων. Σημειώνεται ότι το 50% των ασθενών της ομάδας αυτής, εμφανίζει διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη, ενώ αυξημένο ποσοστό εκδηλώνει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Άλλες γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη θα εκδηλώσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όπου η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι η βασική εκδήλωση. Υπάρχουν άτομα στην ομάδα αυτή που μπορούν να δώ-

σουν περιορισμένα σημεία υπερανδρογονισμού².

Οι διαφορετικές εκδηλώσεις, λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, οφείλονται στην παρουσία συνυπάρχουσας γενετικής διαταραχής στο επίπεδο της ωοθήκης ή του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την πρόκληση κλινικής σημειολογίας PCOS ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αντίστοιχα. Για την εκδήλωσή τους θεωρείται απαραίτητη η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη².

Υψηλό ποσοστό γυναικών με PCOS, εμφανίζει διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (ολιγομηνόρροια). Οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν 5-10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, οι γυναίκες με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, ιδιαίτερα με oligomenorrhea, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εύλογα, λοιπόν προκύπτουν τα παρακάτω ερωτήματα:

- Μήπως οι γυναίκες με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, που εκδηλώνουν στη συνέχεια σακχαρώδη διαβήτη ανήκουν πάντοτε στον ίδιο πληθυσμό με αυτές που πάσχουν από PCOS και οι ποικίλες διαφορές στις εκδηλώσεις τους οφείλονται στην ετερογένεια της πάθησης του PCOS;
- Υπάρχει κάποια σχέση των διαφόρων φαινοτύπων του PCOS και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2; Ανευρίσκονται πολλά κοινά σημεία, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία, οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, οι διαταραχές της ανοχής στη γλυκόζη, η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, η καλύτερευση της κατάστασης των ασθενών ύστερα από τη βελτίωση των ίδιων παραμέτρων (ελάττωση βάρους, αλλαγή τρόπου ζωής, χρήση ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης) που δείχνουν τη στενή τους σχέση.
- Οι γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, που εκδηλώνουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, του οποίου προηγήθηκαν διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, μήπως ανήκουν σε κάποιο φαινότυπο του PCOS;

Υπάρχει δυνατότητα προσδιορισμού των διαφορών σε μοριακό επίπεδο; Πόσο θα βοηθούσε η γονιδιακή ανάλυση και η σύγκριση των γυναικών με PCOS, που εκδηλώνουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην αναπαραγωγική ηλικία, και γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην ίδια ηλικία, χωρίς χαρακτηριστικά PCOS;

Οι απαντήσεις στα ερωτήματα αυτά, θα έδιναν, προφανώς, ενδιαφέρουσες πληροφορίες για τις σχέσεις μεταξύ των δύο παθήσεων ή θα καταδείκνυαν τί είναι αυτό που τις διαφοροποιεί. Οποσδήποτε, είναι απαραίτητες καλά σχεδιασμένες μελέτες, με τη συμμετοχή επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων, στην προσπάθεια να φωτισθεί η σχέση των μεγάλων κλινικών οντοτήτων, δηλαδή του PCOS και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ανεύρεση των σχέσεων μεταξύ των δύο αυτών νο-

σολογικών οντοτήτων, θα βοηθούσε στην πληρέστερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους και στην ορθότερη αντιμετώπισή τους. Το παραπάνω θα αποτελούσε μεγάλο όφελος για τους ασθενείς αλλά και το κοινωνικό σύνολο, δεδομένης της παγκόσμιας επίπτωσης των νόσων και των διαφόρων επιπλοκών τους οι οποίες επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής και επιφέρουν πολλές φορές δυσβάστακτες οικονομικές θυσίες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνδυάζεται με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και ιδιαίτερα με oligomenorrhea (κύκλοι > 35 ημέρες). Η oligomenorrhea προηγείται πολλές φορές της κλινικής εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και επομένως αποτελεί πρώιμο σημείο εκδήλωσης της νόσου. Ως αίτιο, θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα την αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία. Η ινσουλίνη δρα στα διάφορα όργανα στόχους, μεταξύ των οποίων και η ωοθήκη. Έχει περιγραφεί η ύπαρξη ρυθμιστικού συστήματος της ωοθήκης που σχετίζεται με την ινσουλίνη, μέσω του οποίου η ινσουλίνη ασκεί τη δράση της για τη διατήρηση φυσιολογικής ωοθηκικής λειτουργίας. Όταν όμως αυξάνουν τα επίπεδα της ινσουλίνης, προκαλείται σειρά διαταραχών στη λειτουργία της ωοθήκης και στις σχέσεις της με τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες που οδηγεί στην εκδήλωση των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα διαταραχών της εμμήνου ρύσεως, που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία είναι το PCOS. Το 50% περίπου των γυναικών με PCOS θα εκδηλώσουν διαταραχές της ανοχής στη γλυκόζη, ενώ ο κίνδυνος για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται κατά 5-10 φορές.

Κατά συνέπεια, οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως επιβάλλεται να ευαισθητοποιούν τους γιατρούς στην αναζήτηση δύο σημαντικών παθήσεων, του PCOS και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίες, ως γνωστόν, αφορούν μεγάλες ομάδες γυναικείου πληθυσμού, σε παγκόσμιο επίπεδο. Είναι ενδιαφέρον ότι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ενδέχεται να αποτελούν πρώιμο σημείο της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Είναι, ακόμη, ενδιαφέρον ότι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως αποτελούν ένα από τα τρία χαρακτηριστικά γνωρίσματα του PCOS, που είναι δυνατόν να καταλήξει σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Summary

Katsikis I, Koiou E, Timamopoulou E, Kalaitzakis E, Journatzis V, Panidis D.

Disorders of reproductive system in women, due to diabetes mellitus type-2

Helen Obstet Gynecol 21(3):231-236, 2009

Type-2 diabetes mellitus is a condition characterized by oligo-ovulation and irregular menstrual cycles. The most frequent irregularity is oligomenorrhea and the menstrual cycle is >40 days. The oligomenorrhea and generally the highly irregular menstrual cycles are a predictor of increased risk of type-2 diabetes mellitus. Insulin resistance, which is accompanied by compensatory hyperinsulinemia, is considered to be the fundamental causal factor. The high levels of insulin disturb the function of the insulin-related ovarian regulated system. Maybe by this system insulin regulates the normal ovarian function. The hyperinsulinemia results in an exaggerated androgen biosynthesis and menstrual disorders. Type-2 diabetes mellitus and PCOS are common abnormalities of reproductive-aged women with many similarities, and it is important to be investigated deeply in molecular and genomic levels.

Key words: *Type-2 diabetes mellitus, hypothalamus-pituitary axis, reproductive system.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arrais RF, Dib SA. The hypothalamus-pituitary-ovary axis and type-1 diabetes mellitus: a mini review. *Hum Reprod* 2006; 21:327-37.
2. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, PCOS and type-2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77:1095-105.
3. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE. Long or highly irregular menstrual cycles as a predictor for risk of type-2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:2421-6.
4. Roumain J, Charles MA, de Courten MP, Hanson RI, Brodie TD, Pettitt DJ, Knowler WC. The relationship of menstrual irregularity to type-2 diabetes in Pima Indian women. *Diabetes Care* 1998; 21:346-9.
5. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulated system in health and disease. *Endoc Rev* 1999; 20:535-82.
6. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40:237-41.
7. Poretsky L, Smith D, Seibel M, Pazianos A, Moses AC, Flier JS. Specific insulin binding sites in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:809-11.
8. Adashi EY, Resnick CE, D' Ercole AJ, Svoboda ME, Van Wyk JJ. Insulin-like Growth Factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985; 6:400-20.
9. Giudice LC. Insulin-like Growth Factors and ovarian follicular development. *Endocr Rev* 1992; 13:641-69.
10. Erickson GF, Danforth DR. Ovarian control of follicle development. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:736-47.
11. White MF, Kahn CR. Mechanisms of insulin action. In: Moller DE. Editor. *Insulin resistance*. John Wiley & Sons, NY 1993; 9-47.
12. Mueckler M. Family of glucose-transporter genes: implications for glucose homeostasis and diabetes. *Diabetes* 1998; 39:6-11.
13. Saltiel AR. Second messengers of insulin action. *Diabetes Care* 1990; 13:244-56.
14. Nestler JE, Jacobowitz DJ, De Vagras AF, Brick C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with PCOS by activating its own receptor and using Inositol-glycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2001-5.
15. Samoto T, Maruo T, Ladines-Llave CA, Matsuo H, Ladines-Llave CA, Matsuo H, Deguchi J, Barnea ER, Mochizuki M. Insulin receptor expression in follicular and stromal compartments of the human ovary over the course of follicular growth, regression and atresia. *Endocr J* 1993; 40:715-26.
16. Dunaif A. Diabetes mellitus and PCOS. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR. editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific Publications, Boston 1992; 347-58.
17. Diamond MP, Webster BW, Carr RK, Wentz AC, Osteen KG. Human follicular fluid insulin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:990-2.
18. Poretsky L, Kalin M. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987; 8:132-41.
19. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin on FSH and LH actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:302-9.
20. Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SCC. Insulin enhancement of LH and FSH release by cultured pituitary cells in vitro. *Endocrinology* 1981; 108:1441-9.
21. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum SHBG in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:83-9.
22. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of IGFBP-1, IGFBP-2 and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:872-8.
23. Zhang F, Proenca R, Maffei M, Baron M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.
24. Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. In: Frisch RE (ed) *Adipose tissue and reproduction*.

- Karger, Basel 1990; 1-26.
25. Suga J, Yoshimasa Y, Yamada K, Yamamoto Y, Inoue G, Okamoto M, Hayashi T, Shigemoto M, Kosaki A, Kuzuya H, Nakao K. Differential activation of mitogen-activated protein kinase by insulin and epidermal growth factor in 3T3-L1 adipocytes: a possible involvement of PI3-kinase in the activation of the MAP kinase by insulin. *Diabetes* 1997; 46:735-41.
 26. Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1407-13.
 27. Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:25-32.
 28. Poretsky L, Glover B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian [125I] Insulin binding, and ovarian [125I] insulin-like growth factor-1 binding in the rat. *Endocrinology* 1988; 122:581-5.
 29. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithel H and Barne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:1143-50.
 30. Kousta E, Cela E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer B, White D, Wilson H, Robinson S, Johnston D, McCarthy M, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 2001; 53:501-7.
 31. Conn JJ, Jacobs HS, Conay GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type-2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2000; 52:81-6.
 32. Lillioja S, Molt DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of NIDDM. *N Engl J Med* 1993; 329:1988-92.
 33. Dunaif A, Finegood DT. β -Cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:942-7.
 34. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in PCOS. Relationship to insulin sensitivity and family history of NIDDM. *J Clin Invest* 1995; 96:520-7.
 35. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type-2 diabetes mellitus and IGT in PCOS: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-9.
 36. Polonsky K, Sturis J, Belt G. NIDDM: a genetically programmed failure of the β -cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996; 334:777-83.
 37. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358:47-54.