

Η επίδραση της παχυσαρκίας στη σχέση παρουσίας συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση*

Π. Αναγνώστης¹
Ρ.Α. Παπαρόδης²
Ι.Κ. Μπόσδου³
Χ. Μπόθου⁴
D. Macut⁵
Δ.Γ. Γούλης¹
Σ. Λιβαδάς⁶

Περίληψη

Θεωρητικό Υπόστρωμα / Σκοπός της μελέτης: Σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) παρατηρείται διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων και αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Ωστόσο, τα δεδομένα αναφορικά με το μέγεθος αυτού του κινδύνου δεν είναι επαρκή. Επιπλέον, δεδομένης της θετικής επίδρασης του αυξημένου σωματικού λίπους στην δυσγλυκαμία και με βάση το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΠΩ είναι παχύσαρκες, εξετάσαμε συστηματικά τη βιβλιογραφία σχετικά με τη σχέση μεταξύ ΣΠΩ, παχυσαρκίας και κινδύνου ανάπτυξης ΣΔτ2.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε μια εκτενής αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, CENTRAL και Scopus μέχρι τις 31/10/2020. Τα δεδομένα εκφράζονται ως σχετικός κίνδυνος (RR) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI). Ο δείκτης I² χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση του ποσοστού ετερογένειας. Τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν μας επέτρεψαν να αναλύσουμε τον αντίκτυπο της κατάστασης βάρους ως φυσιολογικό, υπέρβαρο και παχύσαρκο άτομο και κατά συνέπεια τα υπάρχοντα δεδομένα ομαδοποιήθηκαν ως ασθενείς παχύσαρκες [δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) >30 kg/m²] και μη παχύσαρκες (ΔΜΣ <30 kg/m²).

Αποτελέσματα: Είκοσι τρεις μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας, παρέχοντας δεδομένα για 319.780 γυναίκες, εκ των οποίων οι 60.336 έπασχαν από ΣΠΩ και 8.847 από ΣΔτ2. Οι γυναίκες με ΣΠΩ είχαν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό [σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) 3,45, 95% CI, 2,95-4,05, $p < 0,001$, I² 81,6%]. Όσον αφορά στην επίδραση του ΣΔ, ο ΣΚ για την ανάπτυξη ΣΔτ2 σε παχύσαρκες ασθενείς με ΣΠΩ ήταν 3,24 (95% CI 2,25-4,65, $p < 0,001$, I² 30,9%) σε σύγκριση με παχύσαρκες γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. Αντιθέτως, οι μη παχύσαρκες ασθενείς δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο, συγκριτικά με τις γυναίκες με ΣΠΩ και φυσιολογικό ΔΜΣ (ΣΚ 1,62, 95% CI 0,14-18,50, $p = 0,70$, I² 89,9%). Επιπλέον, ο ΣΚ ανάπτυξης ΣΔτ2 σε παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ ήταν 3,85 (95% CI 1,99-7,43, $p < 0,001$, I² 46,2%) σε σύγκριση με μη παχύσαρκες ασθενείς με ΣΠΩ.

Συμπεράσματα: Οι γυναίκες με ΣΠΩ διατρέχουν τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 σε σύγκριση με γυναίκες που δεν πάσχουν από το σύνδρομο. Πλην όμως, αυτός ο κίνδυνος επάγεται σημαντικά από την παρουσία παχυσαρκίας και ασθενείς με φυσιολογικό σωματικό βάρος δεν διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο.

- ¹ Μονάδα Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας, Α΄ Κλινική Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη
- ² Center for Diabetes and Endocrine Research, University of Toledo College of Medicine and Life Sciences, Toledo, OH, USA
- ³ Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Α΄ Κλινική Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη
- ⁴ Department of Endocrinology, Diabetology and Clinical Nutrition, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland
- ⁵ Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- ⁶ Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

* Η εργασία βραβεύτηκε στο πλαίσιο του 34ου Πανελληνίου Ετήσιου Συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 10-14/11/2021, Θεσσαλονίκη.

Συντομογραφίες

ΣΠΩ: Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ΑΙ: Αντίσταση στην ινσουλίνη
IGT: Παθολογική ανοχή στη γλυκόζη
ΒΜΙ: Δείκτης Μάζας Σώματος.

Εισαγωγή

Στη σημερινή εποχή βιώνουμε μια επιδημία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), καθιστώντας ως ζήτημα πρωταρχικής σημασίας την αναγνώριση ομάδων του πληθυσμού που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, προκειμένου να εφαρμοστούν εγκαίρως μέτρα πρόληψης με απώτερο στόχο τόσο τη μείωση του κόστους για το σύστημα υγείας αλλά και την καλύτερη έκβαση για τους ασθενείς. Οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) θεωρείται ότι αποτελούν έναν τέτοιο πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, η συνύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη (ΑΙ) και δυσλειτουργίας των β-κυττάρων, των δύο δηλαδή προϋποθέσεων ανάπτυξης ΣΔτ2,¹ παρατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών με ΣΠΩ.² Ο επιπολασμός της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη (IGT) και ΣΔτ2 στις γυναίκες με ΣΠΩ υπολογίζεται σε 23%-35% και 4%-10%, αντίστοιχα.² Επιπρόσθετα, η υπερανδρογοναιμία, ως θεμελιώδες χαρακτηριστικό του ΣΠΩ, ενδέχεται να ενισχύει την ΑΙ, συντελώντας στην αύξηση του κινδύνου για ΣΔτ2.³

Παρ' όλα αυτά, παραμένει ακόμα ασαφές αν ο αυξημένος κίνδυνος για ΣΔτ2 αφορά όλες τις γυναίκες με ΣΠΩ ή αν υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου και προγνωστικοί δείκτες που να καταδεικνύουν τις ασθενείς υψηλού κινδύνου. Όπως είναι κατανοητό, αυτή η πληροφορία έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, λαμβάνοντας υπόψη ότι το ΣΠΩ εμφανίζεται στο 8%-15% γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, με το ποσοστό να διαφοροποιείται με βάση τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση.³ Επιπλέον, η παραγωγή ανδρογόνων, η οποία είναι αυξημένη στις γυναίκες με ΣΠΩ κάτω των 30 ετών,³ ελαττώνεται προοιούσης της ηλικίας.⁴ Τέλος, νέα δεδομένα δείχνουν επίσης βελτίωση της ΑΙ με την αύξηση της ηλικίας μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ αλλά με φυσιολογικό βάρος σώματος,⁵ ενδεχομένως ελαττώνοντας τον αυξημένο κίνδυνο για ΣΔτ2 σε γυναίκες αυτού του υποπληθυσμού.

Κύριο στόχο της μελέτης μας αποτέλεσε η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών που να αφορούν στην επίδραση του ΣΠΩ στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2. Δευτερεύοντα στόχο αποτέλεσε η ανάλυση της μεταβολής ή μη του ρίσκου αυτού στις γυναίκες με ΣΠΩ, με βάση το σωματικό βάρος.

Ασθενείς και μέθοδοι

Κατευθυντήριες οδηγίες

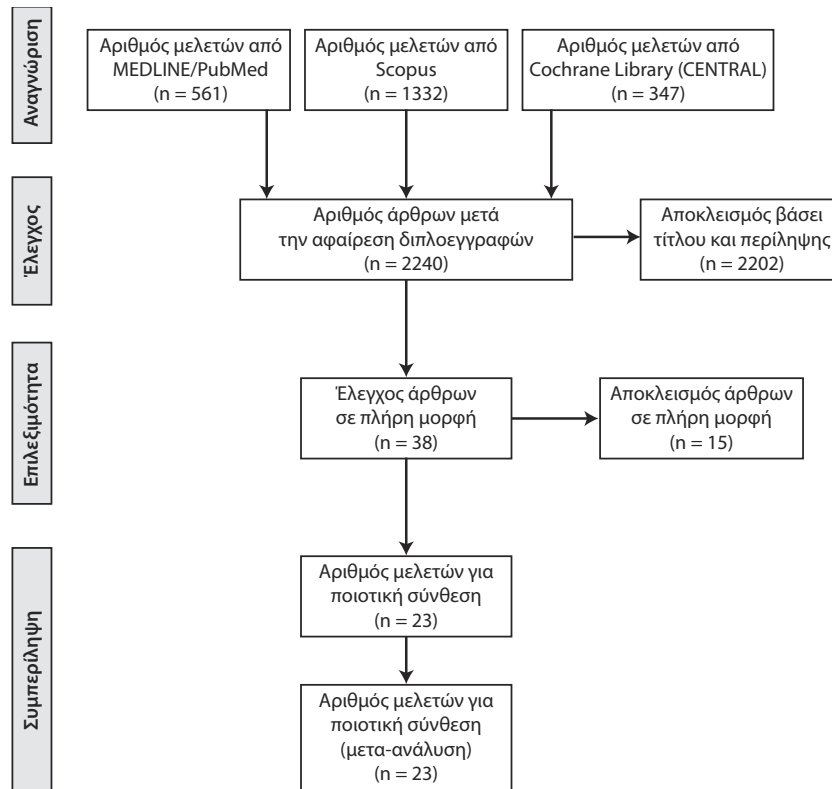
Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες κατά MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology).⁶ Το διάγραμμα ροής (flow chart) παρουσιάζεται στην Εικόνα 1. Η παρούσα μελέτη καταχωρήθηκε στο σύστημα Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) με αριθμό (PROSPERO ID: CRD42020219205).

Στρατηγική αναζήτησης

Για να αναγνωριστούν οι έγκυρες μελέτες, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ως τις 31 Οκτωβρίου του 2020 σε τρεις ηλεκτρονικές βάσεις: MEDLINE, Scopus, και Cochrane (CENTRAL). Η ανασκόπηση των μελετών που εντοπίστηκαν πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο από τους συγγραφείς (Ρ.Π. και Χ.Μ.). Οποιαδήποτε ασυμφωνία διευθετήθηκε από τρίτο συμβουλευτικό ερευνητή (Π.Α., Σ.Λ.).

Επιλογή μελετών

Ακολουθώντας τα στοιχεία PECO (Population, Exposure, Comparator and Outcome) θέσαμε τα ακόλουθα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη: (i) Population (Πληθυσμός): προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, (ii) Exposure (Έκθεση): διάγνωση ΣΠΩ, (iii) Comparison- (Σύγκριση): απουσία ΣΠΩ, (iv) Outcome (Έκβαση): ανάπτυξη ΣΔτ2. Οι μελέτες εξαιρέθηκαν εάν: (i) δεν συμπεριλάμβαναν ομάδα φυσιολογικών γυναικών (μη ΣΠΩ), (ii) ήταν γραμμένες σε άλλη γλώσσα εκτός της Αγγλικής, (iii) συμπεριλάμβαναν ασθενείς με γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔτ2, (iv) ήταν περιλήψεις σε συνέδρια και όχι πλήρη άρθρα. Η «γκρίζα βιβλιογραφία» (grey literature) αναζητήθηκε μέσω των αντίστοιχων διαθέσιμων πηγών



Εικόνα 1. Το διάγραμμα ροής της παρούσας ανασκόπησης.

δεδομένων, π.χ. <http://www.opengrey.eu> και <https://clinicaltrials.gov>. Σε περίπτωση ελλειπόν δεδομένων ή ασαφειών σχετικά με τον τρόπο σχεδιασμού ή διεξαγωγής των μελετών, επικοινωνήσαμε με τους συγγραφείς των μελετών μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου και ζητήσαμε περισσότερες πληροφορίες.

Εξαγωγή δεδομένων

Από κάθε μελέτη καταγράφηκαν οι παρακάτω πληροφορίες: (i) επίθετο πρώτου συγγραφέα, (ii) έτος δημοσίευσης, (iii) χώρα διεξαγωγής της μελέτης, (iv) τρόπος διεξαγωγής της μελέτης, (v) αριθμός γυναικών με ΣΠΩ, (vi) αριθμός γυναικών χωρίς ΣΠΩ, (vii) αριθμός περιστατικών ΣΔτ2 σε καθεμιά από τις παραπάνω κατηγορίες καθώς και καταγραφή περιστατικών με παχυσαρκία ή μη, (viii) μέση ηλικία και δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) στις ομάδες με και χωρίς ΣΠΩ. Η επίδραση των συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία, τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΠΩ, ο σχεδιασμός της μελέτης και η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση μελετήθηκαν μέσω της ενδεικνυόμενης μεθοδολογίας (pre-planned subgroup analyses).

Αξιολόγηση ποιότητας μελετών

Η κλίμακα Newcastle-Ottawa (NOS) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της ποιότητας των μελετών. Το σύστημα αυτό χρησιμοποιεί τρία κριτήρια: (i) επιλογή συμμετεχόντων (μέγιστο τέσσερα αστέρια), (ii) δυνατότητα σύγκρισης μεταξύ των μελετών (μέγιστο δύο αστέρια) και (iii) προσδιορισμός έκθεσης ή έκθεσης (μέγιστο τρία αστέρια).⁷

Στατιστική ανάλυση

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ελέγχθηκε με το Cochrane chi-squared τεστ, και οι βαθμοί της ετερογένειας υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη I^2 στατιστικά. Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed-effect model) χρησιμοποιήθηκε για $I^2 < 40\%$, ενώ το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effect model) χρησιμοποιήθηκε για $I^2 \geq 40\%$. Το Egger test χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική εκτίμηση της πιθανότητας ύπαρξης σφαλμάτων μικρών μελετών (τιμές $p > 0,1$ συνεπάγονται απουσία πληθυσμιακού σφάλματος). Οι συσχετίσεις παρουσιάζονται ως σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης

(CI). Τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η μετα-ανάλυση του σταθμισμένου μέσου μεγέθους αποτελεσμάτων (weighted average effect sizes) πραγματοποιήθηκε μέσω του προγράμματος STATA έκδοση v14.0 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX, USA: StataCorp LP).

Αποτελέσματα

Επιλογή μελετών και περιγραφικά δεδομένα

Η αρχική μελέτη περιέλαβε 2.240 άρθρα, αφού εξαιρέθηκαν τα διπλά αποτελέσματα, 38 εκ των οποίων επιλέχθηκαν για ανάγνωση του πλήρους κειμένου (Εικόνα 1). Από αυτά 15 μελέτες εξαιρέθηκαν. Είκοσι τρεις μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική και ποσοτική ανάλυση.⁸⁻³⁰ Το άρθρο των Glintborg και συνεργατών³¹ θεωρήθηκε ότι περιλαμβάνει δεδομένα από την ίδια μελέτη με το άρθρο Rubin και συνεργατών²⁵ και αποκλείστηκε. Η ποιότητα των μελετών παρατίθεται στον Πίνακα 2.

Οι μελέτες δημοσιεύτηκαν μεταξύ 1999 και 2020. Οι χώρες στις οποίες πραγματοποιήθηκαν συμπεριλάμβαναν τις: Ηνωμένες Πολιτείες (8), Αυστραλία (3), Σουηδία (3), Ηνωμένο Βασίλειο (2), Κίνα (1), Τσεχία (1), Δανία (1), Φινλανδία (1), Ιράν (1), Ολλανδία (1), Τουρκία (1). Ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν μεταξύ 121 και 108.670, οδηγώντας στον συνολικό αριθμό των 319.780 συμμετεχόντων (60.336 με ΣΠΩ και 8.847 με ΣΔτ2).

Αναφορικά με τη διάγνωση του ΣΠΩ, έξι μελέτες χρησιμοποίησαν τα κριτήρια του Εθνικού Οργανισμού Υγείας των ΗΠΑ (National Institutes of Health – NIH),^{8,13,19,20,24,29} επτά τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγής και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας, γνωστά και ως Rotterdam Criteria (American Society of Reproductive Medicine / European Society of Human Reproduction and Embryology – ASRM/ESHRE),^{9-11,15,16,23,26} ενώ σε δέκα μελέτες^{12,14,17,18,21,22,25,27,28,30} η διάγνωση του ΣΠΩ βασίστηκε είτε στο ιατρικό ιστορικό, είτε σε ερωτηματολόγια που απαντήθηκαν από τους ασθενείς, είτε στον συνδυασμό χρόνιας ανωοθυλακιορρηξίας και κλινικής ή βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας.

Η διάγνωση του ΣΔτ2 ορίστηκε ως γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L)^{8,11,28,29} ή σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής

Εταιρείας^{32,10,19,20,23-25} ή σύμφωνα με το ιστορικό των ασθενών και το Διεθνές Σύστημα Κατηγοριοποίησης Διαγνώσεων (International Classification of Diseases – ICD)^{13,16,21,22,25,29,30} ή με κριτήριο τη χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων^{11-13,16,19,25,28} ή βάσει ερωτηματολογίου που απαντήθηκε από ασθενείς.^{12,13,16,28} Σε τέσσερις μελέτες, η μέθοδος διάγνωσης ΣΔτ2 δεν περιγράφοταν.^{9,14,15,27}

Σχετικά με την αντιδιαβητική αγωγή, τα διαθέσιμα δεδομένα προήλθαν από τέσσερις μελέτες.^{13,16,25,26} Σε δύο εξ αυτών^{16,26} δεν παρατηρήθηκε διαφορά με και χωρίς ΣΠΩ, αναφορικά με τα αντιδιαβητικά δισκία και τη χορηγούμενη ινσουλίνη. Στη μελέτη των Rubin και συνεργατών²⁵ περιγράφεται υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ΣΠΩ να λαμβάνει αντιδιαβητικά δισκία σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΣΠΩ (4% vs 1%, $p < 0,001$). Στη μελέτη των Forslund και συνεργατών¹³ οι ασθενείς με ΣΠΩ λάμβαναν μετροφομίνη σε υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με τις αντίστοιχες χωρίς ΣΠΩ (11% vs 1%, $p = 0,03$), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ του ποσοστού χορήγησης ινσουλίνης μεταξύ των ασθενών (11% vs 2%, $p = 0,07$).

Πέντε μελέτες περιείχαν επίσης δεδομένα υπογονιμότητας.^{14,16,25,27,30} Σύμφωνα με αυτές, υπογονιμότητα παρατηρήθηκε συχνότερα σε γυναίκες με ΣΠΩ (3,1%-66%) σε σχέση με αυτές χωρίς το σύνδρομο (0,1%-13%). Δύο μελέτες περιείχαν δεδομένα αναφορικά με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Πιο αναλυτικά, στη μελέτη των Joham και συνεργατών¹⁷ 21,4% των γυναικών με ΣΠΩ χρησιμοποίησε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σχέση με 15,7% των γυναικών χωρίς ΣΠΩ ($p < 0,001$). Τα αντίστοιχα ποσοστά στη μελέτη των Hart και συνεργατών¹⁴ ήταν 17,2% και 2% ($p < 0,001$) αντίστοιχα. Τα αναλυτικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Σχέση μεταξύ ΣΠΩ και κινδύνου εκδήλωσης ΣΔτ2

Οι γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔτ2 σε σχέση με γυναίκες χωρίς ΣΠΩ (ΣΚ 3,45, 95% CI 2,95-4,05, $p < 0,001$, I^2 81,6%)⁸⁻³⁰ (Εικόνα 2). Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) σύμφωνα με το τεστ κατά Egger, όσον αφορά την πρωτογενή έκβαση ($p = 0,53$).

Η κατεύθυνση ή το μέγεθος της παραπάνω επί-

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση.

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης	Σχεδιασμός μελέτης	Κριτήρια διάγνωσης ΣΠΩ	Κριτήρια διάγνωσης ΣΔ2	Σύνολο ατόμων που μελετήθηκαν (n)	ΣΠΩ (n)	ΣΔ2 (n)	Ηλικία ΣΠΩ (έτη)	Ηλικία μη ΣΠΩ (έτη)	BMI ΣΠΩ (kg/m ²)	BMI μη ΣΠΩ (kg/m ²)
Legro, 1999	Προοπτική	NIH	WHO/ADA	334	254	19	27,5 ± 5,6	30 ± 7	33,3 ± 8,5	32,7 ± 8,8
Cibula, 2000	Χρονικής στιγμής	ASRM/ESHRE	WHO	780	28	69	51,9 ± 4,6	51,0 ± 4,2	28,0 ± 5,2	28,2 ± 5,4
Wild, 2000	Αναδρομική	Αρχαία	Αρχαία	1.379	319	54	56,7	Δ/Υ	27,1	26,2
Eiting, 2001	Χρονικής στιγμής	Αρχαία	Αυτοαναφορά	9.295	345	97	38,7	Δ/Υ	24,4	Δ/Υ
Boudreaux, 2006	Προοπτική	NIH	WHO	192	97	15	38,0 ± 5,9	39,9 ± 5,2	31,5 ± 9,5	26,2 ± 6,0
Lo, 2006	Χρονικής στιγμής	ICD	Αρχαία	66.210	11.035	2.124	30,7 ± 7,2	30,8 ± 7,5	Δ/Υ	Δ/Υ
Talbot, 2007	Αναδρομική	Αρχαία	WHO	315	149	25	47,3 ± 5,6	49,4 ± 5,8	32,6 ± 8,8	28,3 ± 6,1
Hudecova, 2011	Προοπτική	ASRM/ESHRE	Ασαφή	171	84	8	43,0 ± 5,8	43,7 ± 6,2	26,5 ± 4,9	Δ/Υ
Schmidt, 2011	Προοπτική	ASRM/ESHRE	Αρχαία	127	32	20	70,4 ± 5,0	70,7 ± 5,6	27,1 ± 5	26,4 ± 4,8
Ifthikhar, 2012	Αναδρομική	ASRM/ESHRE	Αρχαία	652	309	11	44,4 ± 12,9	48,8 ± 10,2	29,4 ± 7,8	28,3 ± 7,5
Wang, 2011	Προοπτική	NIH	WHO	1.127	53	149	26,8 ± 3,6	27,4 ± 5,6	Δ/Υ	Δ/Υ
Morgan, 2012	Αναδρομική	Αρχαία	Αρχαία	108.670	21.734	1.682	27,1 ± 7,1	27,1 ± 7,1	28,7 ± 8,2	25,5 ± 5,8
Celik, 2014	Προοπτική	ASRM/ESHRE	ADA	129	84	2	24,7 ± 6,5	27,4 ± 5,6	27,2 ± 6,5	24,5 ± 5,3
Joham, 2014	Χρονικής στιγμής	Ασαφή	Αυτοαναφορά	8.612	478	48	30,5 ± 1,4	30,6 ± 1,5	28,0 ± 7,2	25,1 ± 5,6
Sirmans, 2014	Χρονικής στιγμής	ICD	Ασαφή	6.756	1.689	534	25,2	25,2	Δ/Υ	Δ/Υ
Hart, 2015	Αναδρομική	Αρχαία	Ασαφή	28.226	2.566	1.301	35,8 (30,0-39,9)	36,6 (32,1-40,5)	Δ/Υ	Δ/Υ
Boumosleh, 2017	Χρονικής στιγμής	ASRM/ESHRE	Ασαφή	489	145	29	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ
Kazemi, 2017	Προοπτική	NIH	ADA	1.702	178	97	26,4 ± 8,5	28,9 ± 8,6	26,1 ± 5,1	25,1 ± 4,7
Ollila, 2017	Προοπτική	NIH	ADA	1.355	185	73	46	Δ/Υ	28,6 ± 6,3	26,3 ± 5,3
Rubin, 2017	Προοπτική	ICD	ADA	74.319	19.639	2.205	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ
Kakoly, 2019	Προοπτική	Αυτοαναφορά	Αυτοαναφορά	8.378	707	186	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ
Ng, 2019	Προοπτική	ASRM/ESHRE	ADA	441	199	93	41,2 ± 6,4	54,1 ± 6,8	26,9 ± 5,8	23,9 ± 4,1
Forslund, 2020	Προοπτική	NIH	Αρχαία	121	27	6	52,4 ± 5,4	52,4 ± 6,3	30,7 ± 7,4	25,5 ± 3,9

Πίνακας 2. Ποιότητα μελετών σύμφωνα με την κλίμακα Newcastle-Ottawa.

ID	Μελέτη	Επιλογή	Συγκρισιμότητα	Έκθεση / Έκβαση	Συνολική ποιότητα
1.	Legro, 1999	***		**	Μέτρια
2.	Cibula, 2000	****	**	***	Καλή
3.	Wild, 2000	****	**	***	Καλή
4.	Elting, 2001	**		*	Πτωχή
5.	Boudreaux, 2006	****	**	**	Καλή
6.	Lo, 2006	***	**	**	Καλή
7.	Talbott, 2007	***	*	**	Μέτρια
8.	Hudecova, 2011	***	**	***	Καλή
9.	Schmidt, 2011	***	**	**	Καλή
10.	Iftikhar, 2012	**	*	**	Μέτρια
11.	Wang, 2011	****	**	***	Καλή
12.	Morgan, 2012	**	*	***	Μέτρια
13.	Celik, 2014	***	**	**	Καλή
14.	Joham, 2014	**	**	*	Πτωχή
15.	Sirmans, 2014	**	**	**	Μέτρια
16.	Hart, 2015	**	*	**	Μέτρια
17.	Boumosleh, 2017	***	**	**	Καλή
18.	Kazemi Jaliseh, 2017	****	**	***	Καλή
19.	Ollila, 2017	***	*	**	Καλή
20.	Rubin, 2017	****	*	***	Καλή
21.	Kakoly, 2019	****	**	**	Καλή
22.	Ng, 2019	**	*	**	Μέτρια
23.	Forslund, 2020	****	**	***	Καλή

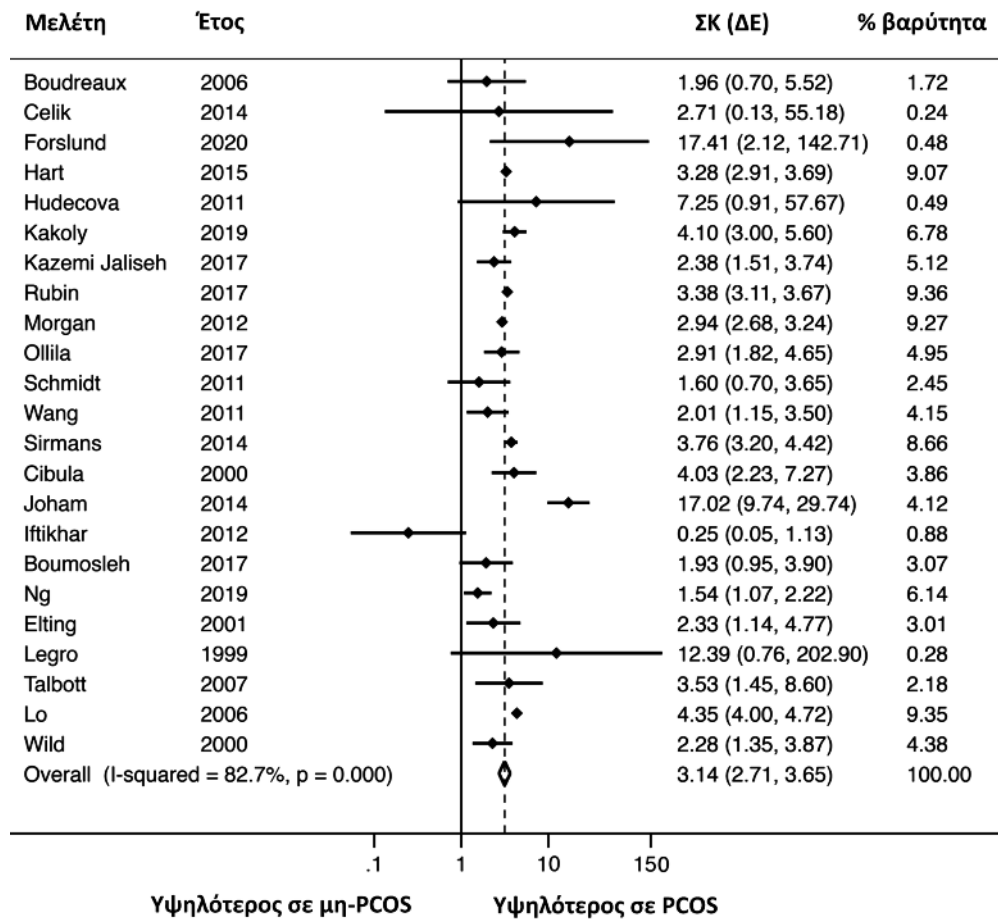
δρασης παρέμεινε στατιστικά σημαντικό ακόμα και όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις μελέτες οι οποίες συμπεριλάμβαναν συγκρινόμενους πληθυσμούς σταθμισμένους για την ηλικία (13 μελέτες, ΣΚ 3,57, 95% CI 3,07-4,14, $p < 0,001$, I^2 85,8%)^{11,14,15,17,18,21,22,24-27,29,30} ή σε μελέτες με δεδομένα μόνο προεμμηνοπαυσιακών γυναικών (11 μελέτες, ΣΚ 3,68, 95% CI 2,93-4,62, $p < 0,001$, I^2 87,1%).^{8,10,17-22,24,27,29}

Επίδραση της παχυσαρκίας στη σχέση μεταξύ ΣΠΩ και κινδύνου για ΣΔ2

Επτά μελέτες περιείχαν δεδομένα αναφορικά με την κατηγορία σωματικού βάρους και τον κίνδυνο ΣΔ2 και συμπεριλάμβαναν συνολικά 2.359 γυναίκες με ΣΠΩ και 17.705 χωρίς.^{8,9,12,13,17,24,31} Το διαγνωστικό του ΔΜΣ για τον ορισμό της παχυσαρκίας διέφερε μεταξύ των μελετών. Πιο συγκεκριμένα, στις μελέτες των Forslund και συν.¹³ και Joham και συν.¹⁷

το όριο ορίστηκε στα 30 kg/m², οι Boudreaux και συν. χρησιμοποίησαν το 35 kg/m²,⁸ οι Elting και συν. το 27 kg/m²,¹² ενώ στη μελέτη των Ollila και συν.²⁴ και Grintborg και συν.³¹ χρησιμοποιήθηκε ως όριο το 25 kg/m² με στόχο να διαφοροποιήσει παχύσαρκες ή μη ασθενείς με ΣΠΩ. Στη μελέτη των Boumosleh και συν.⁹ ως κριτήριο διαφοροποίησης χρησιμοποιήθηκε το λιγότερο ή περισσότερο από 35% ποσοστό λίπους σώματος, με αποτέλεσμα όλες οι μη παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ να έχουν ΔΜΣ < 25 kg/m² και οι παχύσαρκες με ΣΠΩ > 30 kg/m².⁹

Ο ΣΚ εκδήλωσης ΣΔ2 σε παχύσαρκες και μη παχύσαρκες ασθενείς με ΣΠΩ σε σχέση με τις αντίστοιχες χωρίς το σύνδρομο ήταν 3,24 (95% CI 2,25-4,65, $p < 0,001$, I^2 30,9%) και 1,62 (95% CI 0,14-18,50, $p = 0,70$, I^2 89,9%) αντίστοιχα.^{8,9,13,17,24} Ο ΣΚ για εκδήλωση ΣΔ2 μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων γυναικών με ΣΠΩ ήταν 3,85 (95% CI



Εικόνα 2. Σχέση μεταξύ ΣΠΩ και κινδύνου εκδήλωσης ΣΔt2.

1,99-7,43, $p < 0,001$, I^2 46,2%).^{8,9,12,13,17,24,31}

Τρεις μελέτες περιείχαν δεδομένα για γυναίκες φυσιολογικού βάρους σώματος ($\Delta\text{ΜΣ} < 25 \text{ kg/m}^2$) και υπέρβαρες/παχύσαρκες ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) γυναίκες με και χωρίς ΣΠΩ^{17,24,31}. Ο ΣΚ για εκδήλωση ΣΔt2 σε υπέρβαρες/παχύσαρκες και γυναίκες φυσιολογικού ΔΜΣ με ΣΠΩ σε σύγκριση με αυτές χωρίς ΣΠΩ υπολογίστηκε 5,75 (95% CI 1,20-27,42, $p = 0,03$, I^2 92,4%) και 3,34 (95% CI 0,03-400,52, $p = 0,62$, I^2 90,3%), αντίστοιχα (17,24). Ο ΣΚ για εκδήλωση ΣΔt2 στις υπέρβαρες/παχύσαρκες με ΣΠΩ όταν συγκρίθηκαν με τις γυναίκες φυσιολογικού ΔΜΣ με ΣΠΩ ήταν 3,96 (95% CI 1,22-12,83, $p = 0,02$, I^2 72,8%).^{17,24,31}

Επιπλέον, ο ΣΚ για εκδήλωση ΣΔt2 σε παχύσαρκες και μη ασθενείς με ΣΠΩ και τις αντίστοιχες χωρίς ΣΠΩ υπολογίστηκε 3,94 (95% CI 2,30-6,75, $p < 0,001$, I^2 29,5%) και 2,33 (95% CI 0,15-35,87, $p = 0,54$, I^2 91,9%), αντίστοιχα. Ο ΣΚ για εκδήλωση

ΣΔt2 στις ασθενείς με παχυσαρκία και ΣΠΩ σε σχέση με ασθενείς φυσιολογικού ΔΜΣ με ΣΠΩ ήταν 2,95 (95% CI 1,72-5,06, $p < 0,001$, I^2 25,4%).^{8,9,12,13,17}

Ανάλυση υποομάδων

Η ανάλυση υποομάδων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τον τρόπο σχεδιασμού των μελετών αλλά και με βάση τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΠΩ. Ο κίνδυνος για ΣΔt2 στις γυναίκες με ΣΠΩ παρέμεινε υψηλότερος ακόμα και όταν η ανάλυση περιελάβε μόνο είτε τις προοπτικές μελέτες ($n = 12$, ΣΚ 2,67, 95% CI 2,07-3,49),^{8,10,13,15,18-20,23-26,29} είτε μόνο αναδρομικές μελέτες πληθυσμού ($n = 5$, ΣΚ 2,87, 96% CI 2,31-3,56)^{14,16,22,28,30} ή μόνο μελέτες χρονικής στιγμής ($n = 6$, ΣΚ 4,30, 95% CI 3,14-5,88).^{9,11,12,17,21,27} Όταν η ανάλυση συμπεριελάβε μόνο μελέτες που χρησιμοποίησαν ASRM/ESHRE κριτήρια διάγνωσης ($n = 7$),^{9-11,15,16,23,26} ο ΣΚ για ΣΔt2 ήταν 1,87 (95% CI 1,07-3,26), ενώ ο ΣΚ αυξήθηκε στο 2,55 (95% CI

1,86-3,51) σε μελέτες που χρησιμοποίησαν τα κριτήρια του NIH (n=6).^{8,13,19,20,24,29} Σε 10 μελέτες στις οποίες η διάγνωση βασίστηκε είτε στο ιατρικό ιστορικό, είτε σε ερωτηματολόγια ασθενών ο ΣΚ ήταν 3,73 (95% CI 3,18-4,37).^{12,14,17,18, 21,22,25,27,28,30}

Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ανέδειξε τριπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔτ2 σε γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με γυναίκες χωρίς το σύνδρομο, ανεξαρτήτως ηλικίας. Ωστόσο, ο αυξημένος αυτός κίνδυνος διαπιστώθηκε μόνο μεταξύ υπέρβαρων ή παχύσαρκων γυναικών με ΣΠΩ, όταν αυτές συγκρίθηκαν με υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες χωρίς ΣΠΩ ή με γυναίκες με ΣΠΩ αλλά φυσιολογικό ΔΜΣ.

Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που κατηγοριοποιεί τον κίνδυνο ΣΔτ2 στις γυναίκες με ΣΠΩ, με βάση τον ΔΜΣ. Ένα επιπλέον ισχυρό χαρακτηριστικό της παρούσας μελέτης αποτελεί η συγκέντρωση μεγάλου δείγματος, του μεγαλύτερου ως τώρα (>300.000 γυναίκες). Αυτό αυξάνει την ευαισθησία της μελέτης και δίνει τη δυνατότητα για αναλύσεις στις επιμέρους υπο-ομάδες, όπως διαμορφώνονται με βάση τον σχεδιασμό της εκάστοτε μελέτης και τα διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης ΣΠΩ που εφαρμόζονται.

Σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Wekker και συν.³³ ανέλυσε τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε γυναίκες με ΣΠΩ και συμπεριέλαβε τον ΣΔτ2, τη δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Στην παραπάνω μελέτη συμπεριλήφθηκαν αποτελέσματα από 23 μελέτες. Συνολικά αναδείχθηκε αυξημένος κίνδυνος θανατηφόρων (ΣΚ 1,75, 95% CI 1,42-2,15) και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (ΣΚ 1,41, 95% CI 1,02-1,94) σε γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με αυτές χωρίς το σύνδρομο.³³ Όσον αφορά τον ΣΔτ2, οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν 13 (4 προοπτικές) μελέτες κοόρτης^{11,14-16,19,21,22,24-26,28-30} για τον συνολικό προσδιορισμό, ανευρίσκοντας ΣΚ 3,00 (95% CI 2,56-3,51) στις γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με αυτές χωρίς το σύνδρομο. Στη μελέτη αυτή δεν πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση του κινδύνου με βάση τον ΔΜΣ. Οι μελέτες κοόρτης των Legro,²⁰ Boudreaux,⁸ Celik,¹⁰ Kakoly,¹⁸ Ng,²³ Forslund¹³ και

έξι μελέτες χρονικής στιγμής^{9,11,12,17,21,27} συμπεριλήφθηκαν επίσης στην παρούσα μετα-ανάλυση. Όπως προαναφέρθηκε, η υπο-ανάλυση με βάση τον σχεδιασμό της μελέτης δεν διαφοροποίησε ποιοτικά ή ποσοτικά τα κύρια ευρήματα.

Μια άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Zhu και συν. μελέτησε τον κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών μεταξύ μη παχύσαρκων γυναικών με ΣΠΩ και εκείνων χωρίς ΣΠΩ.³⁴ Σε αντίθεση με την παρούσα μετα-ανάλυση, η μελέτη των Zhu και συν. ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο ΣΔτ2 στον πληθυσμό με ΣΠΩ [n=5, λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) 1,47, 95% CI 1,11-1,93].³⁴ Επιπλέον, η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση ανέδειξε αυξημένη πιθανότητα για AI, IGT και αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία.³⁴ Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι οι συγγραφείς δεν συμπεριέλαβαν τις μελέτες των Boudreaux,⁸ Boumosleh,⁹ Forslund,¹³ και Joham.¹⁷ Αντιθέτως, συμπεριέλαβαν τη μελέτη των Morgan²² και Wang,²⁹ οι οποίες παρουσίαζαν υπολογισμούς σχετικού λόγου επικινδυνότητας και λόγων πιθανοτήτων, αντίστοιχα, αλλά όχι απόλυτους αριθμούς παρουσίας ΣΔτ2 σε γυναίκες με ΣΠΩ και τις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. Οι συγγραφείς επίσης συμπεριέλαβαν τη μελέτη των Copway και συν.³⁵ η οποία όμως δεν περιείχε δεδομένα για μη παχύσαρκες γυναίκες χωρίς ΣΠΩ και, ως εκ τούτου, δεν πληρούσε τα κριτήρια για την παρούσα συστηματική μελέτη. Τέλος, η μελέτη των Dahan και συν.³⁶ εξαιρέθηκε, καθώς πρόκειται για περιήληψη συνεδρίου και όχι δημοσιευμένο πλήρες άρθρο.

Τα ευρήματά μας που αφορούν σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 στην υπο-ομάδα των παχύσαρκων ή υπέρβαρων γυναικών με ΣΠΩ αναδεικνύουν την ιδιαίτερη επίπτωση του σπλαχνικού λίπους στον κίνδυνο αυτό. Πιο συγκεκριμένα, αν και AI και δυσλειτουργία του β-κυττάρου μπορούν να παρατηρηθούν και σε μη παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με τις αντίστοιχες φυσιολογικές χωρίς το σύνδρομο και στην ίδια κατηγορία ΔΜΣ,³⁷ η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους φαίνεται να λειτουργεί ως το απαραίτητο έναυσμα για την εκδήλωση ΣΔτ2. Σύμφωνα με μια μεγάλη μετα-ανάλυση, η ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώνεται κατά 27% στο ΣΠΩ, ανεξαρτήτως ΔΜΣ.³⁸ Αυτή η δυσλειτουργία στην ομοιόσταση της γλυκόζης φαίνεται να συμβαίνει νωρίς στη ζωή, εφόσον το ένα τρίτο των εφήβων με ΣΠΩ πληροί τα κρι-

τήρια για μεταβολικό σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένης κεντρικής παχυσαρκίας, αρτηριακής υπέρτασης, αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας και IGT.³⁹ Πράγματι, η παχυσαρκία επιδεινώνει την ΑΙ κατά 15% στις γυναίκες με ΣΠΩ,³⁸ επιταχύνοντας, με τον τρόπο αυτό, την εκδήλωση ΣΔ2, μέσω τόσο της αύξησης της συστηματικής φλεγμονής όσο και της μείωσης της συγκέντρωσης αδιπονεκτίνης.⁴⁰ Αντιστρόφως, 10% απώλεια σωματικού βάρους οδηγεί σε μείωση της ΑΙ και καλύτερο μεταβολικό προφίλ.⁴¹ Επιπλέον, ο ρόλος των ανδρογόνων πρέπει να ληφθεί υπόψη, καθώς η αυξημένη συγκέντρωση τεστοστερόνης συντελεί στη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και στην ΑΙ, αναστέλλοντας τη διαδικασία της λιπόλυσης και προωθώντας τη λιπογένεση.⁴² Μάλιστα, στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ, το φαινόμενο αυτό ενισχύεται από την μείωση της ηπατικής παραγωγής της δεσμεύουσας τις φυλετικές ορμόνες σφαιρίνης (SHBG) ως αποτέλεσμα της αυξημένης ινσουλίνης, που συντελεί στην περαιτέρω αύξηση των ελεύθερων ανδρογόνων. Επιπρόσθετα, πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι ΑΙ και υπεργλυκαιμία βελτιώνονται με την ηλικία, ειδικά στις γυναίκες με ΣΠΩ και φυσιολογικό ΔΜΣ.⁵ Ωστόσο, εάν ο αυξημένος κίνδυνος για ΣΔ2 στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ παραμένει με την αύξηση της ηλικίας, ειδικά μετά την εμμηνόπαυση, μένει να αποκαλυφθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Παρά ταύτα, η μελέτη μας ενέχει και κάποιους περιορισμούς. Πιο συγκεκριμένα, ο ορισμός του ΣΔ2 και του ΣΠΩ δεν ήταν ομοιογενής μεταξύ των διαφορετικών μελετών. Επίσης, μόνο μικρός αριθμός μελετών συμπεριλάμβανε δεδομένα για ΣΔ2 με βάση την κατηγορία ΔΜΣ. Επιπλέον, ένας άλλος περιορισμός είναι ότι, αν και οι μελέτες προέρχονταν από διαφορετικές ηπείρους, κατά κύριο λόγο τα έγκυρα δεδομένα προέρχονται από την καυκάσια φυλή και η γενίκευση στους υπόλοιπους πληθυσμούς δεν συνιστάται. Επιπλέον, η συμπεριλήψη μελετών χρονικής στιγμής (cross-sectional) επηρεάζει την αξιοπιστία των ευρημάτων, διότι δεν καθιστά ξεκάθαρη τη διάκριση μεταξύ έκθεσης και έκβασης.

Συμπερασματικά, οι γυναίκες με ΣΠΩ παρουσιάζουν πάνω από τριπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ2 κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ανεξαρτήτως της ηλικίας, του σχεδιασμού της μελέτης ή των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του ΣΠΩ. Ωστόσο, αυτός ο αυξημένος κίνδυνος αφορά

αποκλειστικά την ομάδα των παχύσαρκων και υπέρβαρων γυναικών και όχι όσων έχουν φυσιολογικό ΔΜΣ. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τόσο τη σημασία έγκαιρης διάγνωσης του ΣΠΩ, όσο και την αξία της παρέμβασης στην αλλαγή του τρόπου ζωής με στόχο τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ2. Εντούτοις, περαιτέρω μελέτες στο πεδίο είναι απαραίτητες προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα παραπάνω αποτελέσματα και να προσδιοριστεί η κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση.

Abstract

Anagnostis P, Paparodis R, Bosdou J, Bothou C, Macut D, Goulis D, Livadas S. The effect of obesity on the association between type 2 diabetes mellitus risk and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Hellenic Diabetol Chron 2021; 1: 52-62.

Background/Aims: Although the increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) has been well-documented, the exact effect of body mass index (BMI) on this association is not clear. The aim of this study was to systematically review and synthesize the best available evidence regarding the association between PCOS and T2DM, stratified according to obesity status.

Methods: A comprehensive search was conducted in PubMed, CENTRAL and Scopus databases up to October 31, 2020. Data are expressed as relative risk (RR) with 95% confidence interval (CI). The I² index was used for heterogeneity.

Results: Twenty-three observational studies were eligible for quantitative analysis, yielding a total of 319,780 participants (60,336 with PCOS and 8,847 with T2DM). A higher risk of T2DM was found in women with, than in those without PCOS (RR 3.45, 95% CI, 2.95-4.05, $p < 0.001$; I² 81.6%). Age did not affect this association. However, this risk was only evident in obese than in non-obese PCOS women [RR 3.24 (95% CI 2.25-4.65; $p < 0.001$; I² 30.9%) and 1.62 (95% CI 0.14-18.50; $p = 0.70$; I² 89.9%), respectively, compared with their non-PCOS counterparts]. Furthermore, in women with PCOS, the presence of obesity increased almost 4-fold the risk of T2DM [RR 3.85 (95% CI 1.99-7.43; $p < 0.001$; I² 46.2%)]. This was also the case for overweight compared with lean women with PCOS.

Conclusions: The presence of obesity significantly modifies the risk of T2DM in women with PCOS, since it is increased only in obese/overweight patients.

Βιβλιογραφία

- Mahler RJ, Adler ML. Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: Update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1165-71.
- Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism* 2018; 86: 33-43.
- Teede HJ, Misso, ML, Costello, MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018; 33: 1602-18.
- Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 749-55.
- Livadas S, Macut D, Bothou C, et al. Insulin resistance, androgens, and lipids are gradually improved in an age-dependent manner in lean women with polycystic ovary syndrome: Insights from a large Caucasian cohort. *Hormones (Athens)* 2020; 19: 531-9.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Διαθέσιμο στο: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. (2014).
- Boudreaux MY, Talbott EO, Kip KE, Brooks, MM, Witchel SF. Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: Results of an 8-year follow-up. *Curr Diab Rep* 2006; 6: 77-83.
- Boumosleh JM, Grundy SM, Phan J, Neeland JJ, Chang A, Vega GL. Metabolic concomitants of obese and nonobese women with features of polycystic ovarian syndrome. *J Endocr Soc* 2017; 1: 1417-27.
- Celik C, Tasdemir N, Abali R, Bastu E, Yilmaz M. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: A controlled follow-up study. *Fertil Steril* 2014; 101: 1123-8.
- Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 785-9.
- Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2000; 16: 556-60.
- Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, Schmidt J, Brännström M, Dahlgren E. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: Importance of obesity and abdominal fat distribution. *Hum Reprod Open* 2020; hoz042.
- Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 911-9.
- Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Sundström-Poromaa I. Diabetes and impaired glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome – a long term follow-up. *Hum Reprod* 2011; 26: 1462-8.
- Ifikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med* 2012; 70: 74-80.
- Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E447-52.
- Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE. The impact of obesity on the incidence of type 2 diabetes among women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2019; 42: 560-7.
- Kazemi Jaliseh H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for diabetes and prediabetes in middle-aged but not elderly women: A long-term population-based follow-up study. *Fertil Steril* 2017; 108: 1078-84.
- Legro RS, Kunesman 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.
- Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1357-63.
- Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: A retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3251-60.
- Ng NY, Jiang G, Cheung LP, et al. Progression of glucose intolerance and cardiometabolic risk factors over a decade in Chinese women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PLoS Med* 2019; 16: e1002953.
- Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus – a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod* 2017; 32: 423-31.
- Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3848-57.
- Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: A 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3794-803.
- Sirmans SM, Parish RC, Blake S, Wang X. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population. *J Investig Med* 2014; 62: 868-74.
- Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Kip KE, Xu X, Orchard TJ. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): A significant contributor to the overall burden of type 2 diabetes in women. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16: 191-7.
- Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, et al. Polycystic

- ovary syndrome and risk for long-term diabetes and dyslipidemia. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 6-13.
30. *Wild S, Pierpoint T, McKeigue 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.
31. *Glintborg D, Rubin KH, Abrahamsen B, Andersen M.* Response to letter to the editor: "Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome". *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 362-3.
32. American Diabetes Association 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* 2011; 44: (Suppl 1): S15-S33.
33. *Wekker V, van Dammen L, Konig A, et al.* Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26: 942-60.
34. *Zhu S, Zhang B, Jiang X, et al.* Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2019; 111: 168-77.
35. *Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS.* Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119-25.
36. *Dahan M, Morris D.* The impact of body mass index (BMI) on the incidence of type 2 diabetes (DMII) in women with and without polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2013; 100: S348-9.
37. *Dunaif A, Finegood DT.* Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942-7.
38. *Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK.* Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod* 2016; 31: 2619-31.
39. *Kostopoulou E, Anagnostis P, Bosdou JK, Spiliotis BE, Goulis DG.* Polycystic ovary syndrome in adolescents: Pitfalls in diagnosis and management. *Curr Obes Rep* 2020; 9: 193-203.
40. *Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Anagnostis P, Mikhailidis DP.* Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? *Curr Drug Targets* 2010; 11: 122-35.
41. *Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ.* Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: Role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470-4.
42. *Rosenfield RL, Ehrmann DA.* The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* 2016; 37: 467-520.

Λέξεις-κλειδιά:

Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
ΣΠΩ
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ΣΔτ2
Παχυσαρκία

Key words:

polycystic ovary syndrome
PCOS
type 2 diabetes mellitus
DMT2
obesity