

PCOS

ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Dr n. med. Wojciech Pięta
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej



PCOS

Zespół Steina-Leventhala

- PCOS został opisany pierwszy raz przez Steina i Leventhala w 1935
- opisali grupę otyłych kobiet z powiększonymi jajnikami
- obecnie nie wszystkie cechy opisane przez Steina i Leventhala wchodzą w skład PCOS

Stein IF, Leventhal ML. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-191.

Dunaif A, et al. *Annu Rev Med.* 2001;54:401-419

Kryteria diagnostyczne ESHRE/ASRM (Rotterdam criteria) 2004

ESHRE/ASRM, European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine

Dwa z trzech następujących kryteriów:

1. brak jajczkowania lub rzadkie jajczkowanie
2. kliniczne i/lub biochemiczne cechy hiperandrogenizmu
3. wielotorbielowate jajniki

- i wykluczenie innych zaburzeń (nieklasyczna postać wrodzonego przerostu nadnerczy, guzy produkujące androgeny, zespół Cushinga, hypotyreoza, hiperprolaktynemia, zespół oporności insulinowej)

Kryteria diagnostyczne (AE-PCOS Society)-2006

1. Hyperandrogenizm: Hirsutyzm i/lub hyperandrogenemia
2. Dysfunkcja jajników (oligoowulacja lub brak owulacji i /lub obecność jajników policystycznych w USG)
3. Wykluczenie innych chorób przebiegających z nadmiarem androgenów.

Fertility and Sterility 2009,2;91

Kryteria diagnostyczne (ESHRE)-2018

Nieregularne cykle miesięczkowe:

- są normą do roku po menarche
- >1 do < 3 lat po menarche < 21 lub > 45 dni
- > 3 lat po menarche do perimenopauzy <21 lub > 35 dni lub < 8 cykli na rok
- > 1 roku po menarche > 90 dni w każdym cyklu
- pierwotny brak miesiączki w 15 r.ż. Lub > 3 lat po thelarche

Jeśli cykle miesięczkowe są regularne?

Potwierdzamy brak owulacji badaniem stężeniem Progesteronu.

Kryteria diagnostyczne (ESHRE)-2018

Kliniczny hyperandrogenizm:

Dorośli:

Trądzik, łysienie typu męskiego hirsutyzm.

Młodzież dojrzewająca:

Ciężki trądzik i hirsutyzm

Hirsutyzm – skala Ferrimana- Gallway'a - > 4-6 pkt


Zależne od pochodzenia etnicznego

Włosy terminalne > 5 mm

Łysienie – skala Ludwig'a

Kryteria diagnostyczne (ESHRE)-2018

Biochemiczny hyperandrogenizm:

- wolny testosteron obliczony , nie bezpośredni
 - indeks wolnych androgenów
 - biodostępny testosteron obliczony
 - ograniczona rola oznaczeń androstendionu i DHEAS
 - stosujemy normy laboratoryjne dla konkretnych metod
 - bez OC > 3 m-cy przed oznaczeniami laboratoryjnymi
- 

Kryteria diagnostyczne (ESHRE)-2018

Ultrasonografia i morfologia jajników policystycznych (PCOM)

- nie używamy usg w diagnostyce PCOS < 8 lat po menarche
- preferowane usg tv
- endovaginalna sonda 8 Mhz \geq 20 PJ , objętość jajnika \geq 10 ml
- starsze sondy endovaginalne tylko objętość jajnika \geq 10 ml
- u pacjentek z hyperandrogenizmem i nieregularnymi cyklami miesięczkowymi PCOM nie jest konieczny do postawienia rozpoznania, pomaga jednak identyfikować kompletny fenotyp PCOS
- usg ta ograniczona wartość

PCOS

częstość występowania

- 7-10% populacji kobiet wg obecnie obowiązujących kryteriów
- 70-90% populacji kobiet z klinicznym obrazem nadmiaru androgenów

PCOS

częstość występowania

Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) using different diagnostic criteria

Source	Population	NIH/NICHD criteria	ESHRE/ASRM (Rotterdam) criteria	Androgen excess and PCOS society criteria
March et al ²⁹	728 Australian women	8.7%	17.8%	12.0%
Mehrabian et al ³⁰	820 Iranian women	7%	15.2%	7.92%
Tehrani et al ³¹	929 Iranian women	7.1%	14.6%	11.7%
Yildiz et al ³²	392 Turkish women	6.1%	19.9%	15.3%

Abbreviations: ESHRE/ASRM, European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine; NIH/NICHD, National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Disease.

PCOS: *changing women's health paradigm*



(young age)

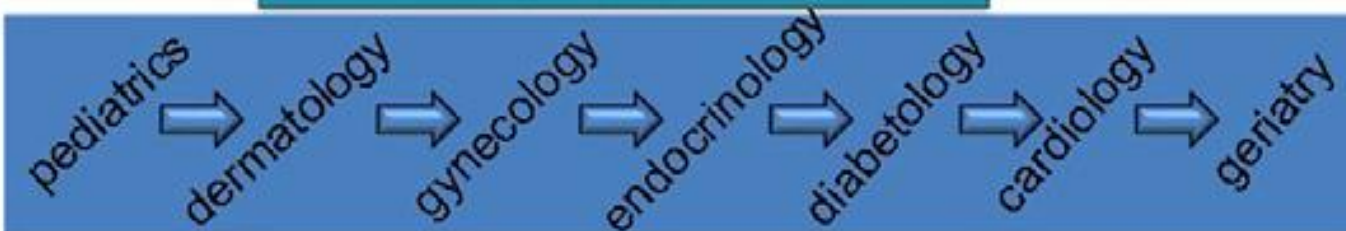
- menstrual disorders
- hirsutism
- contraception
- sexual health
- infertility



(older age)

- pregnancy complications
- quality of life
- type 2 diabetes
- cardiovascular disease
- cancer risk?

Multi-disciplinary approaches



PCOS-różnicowanie

- nieklasyczny wrodzony przerost nadnerczy
- zespół Cushinga
- guzy jajników i /lub nadnerczy
- hyperprolaktynemia
- hypotyreoza

PCOS-różnicowanie

- Wrodzony późno ujawniający się przerost nadnerczy – 17-OHP >2 ng/ml-test z ACTH: 17-OHP >10 ng/ml
- Zespół Cushinga – test hamowania 1 mg dexametazonu - $>1,8$ $\mu\text{g/dl}$ – różnicowanie przyczyn hiperkortyzolemii
- Guzy wirylizujące – T >2 ng/ml, DHEAS >600 $\mu\text{g/dl}$

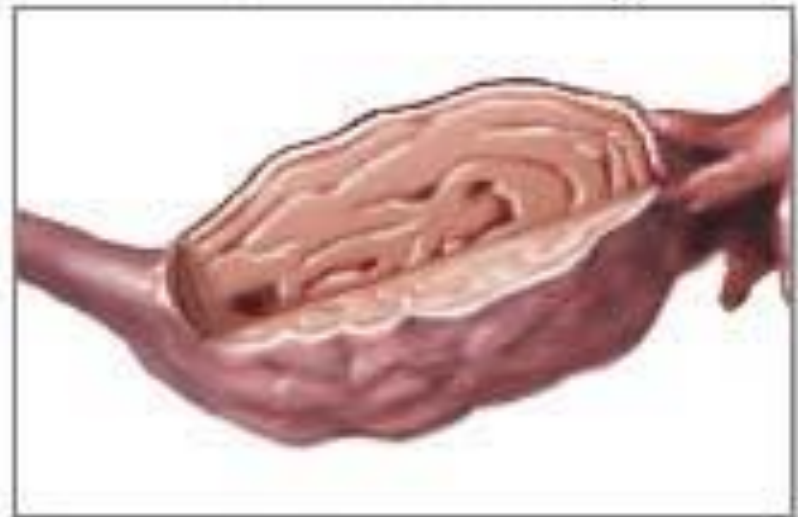
PCOS

obraz jajników w USG (kryteria Rotterdamskie)

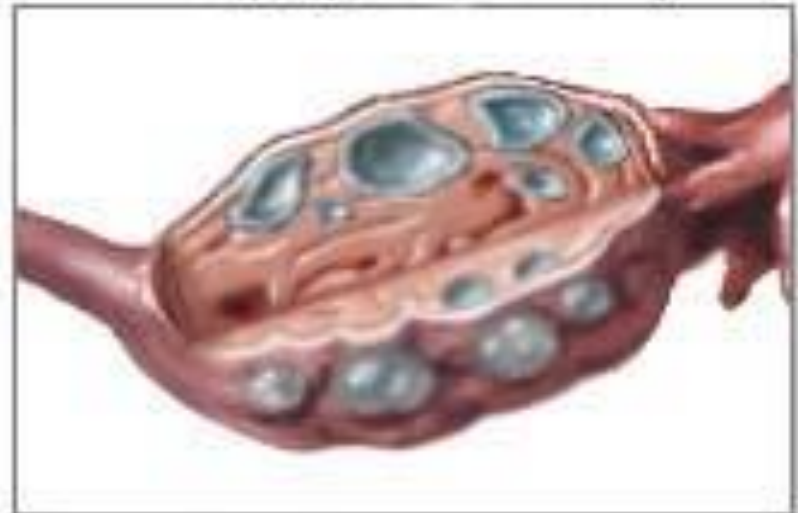
- powiększenie jajników
 - objętość $> 10 \text{ cm}^3$
 - 12 lub więcej pęcherzyków o średnicy 2 – 9 mm
- rozrost komórek podścieliska
- rozrost komórek tekalnych
- pogrubiała (porcelanowa) błona biaława jajników



Normal ovary



Polycystic ovary



DR. SHERBAHN

ID:

SIEMENS

MD:

Th 02/20/97

* 13:02:52

- 08
- 75/6/5EV 7.5
- 1 CRL
- 2 BPD
- 3 OFD
- 4 HC
- 5 AC
- 6 TRD
- 7 FL
- 8 HL
- 9 UL
- X TL
- Y FT
- Z BN

01= 18.2mm
 02= 7.8mm



Key: ...

Dr. n. med. Wojciech Pięta Klinika Endokrynologii Ginekologicznej

T8:Caic

B:55/2/1/45/ 58

MI(0.4



PCO

zmiany w jajnikach

- zmiany w wyglądzie jajników (policystyczne - wielotorbielkowe jajniki)
 - 17 – 22% wszystkich kobiet
- regularne cykle miesięczkowe i prawidłowy poziom androgenów
 - 25% kobiet z sonograficznymi cechami PCO
- PCO ≠ ograniczenie płodności

Zespół policystycznych jajników (PCOS)

Policystyczne jajniki (PCO)

- PCOS

- zaburzeniami owulacji
- hyperandrogenizm
- przy wykluczeniu innych endokrynopatii

- PCO

- obecność licznych pęcherzyków (>12) w jajniku wielkości od 2 do 9 mm oraz hiperechogenna stroma
 - taki obraz nie musi być patologiczny

Policystyczne jajniki (USG)

- Okres dojrzewania
- Hyperprolaktynemia
- Dysfunkcja podwzgórzowo - przysadkowa

Przyczyny powstawania PCOS

PCOS –początek pokwitania, współgranie różnych czynników:

- (1) otyłość& nadmierna synteza androgenów z powodu hyperinsulinemii
- (2) czynniki środowiskowe
- (3) genetyczne

dziedziczenie autosomalne dominujące,
związane z chromosomem X.

- (4) zaburzenia osi podwzgórze –przysadka-gonady

Etiologia PCOS

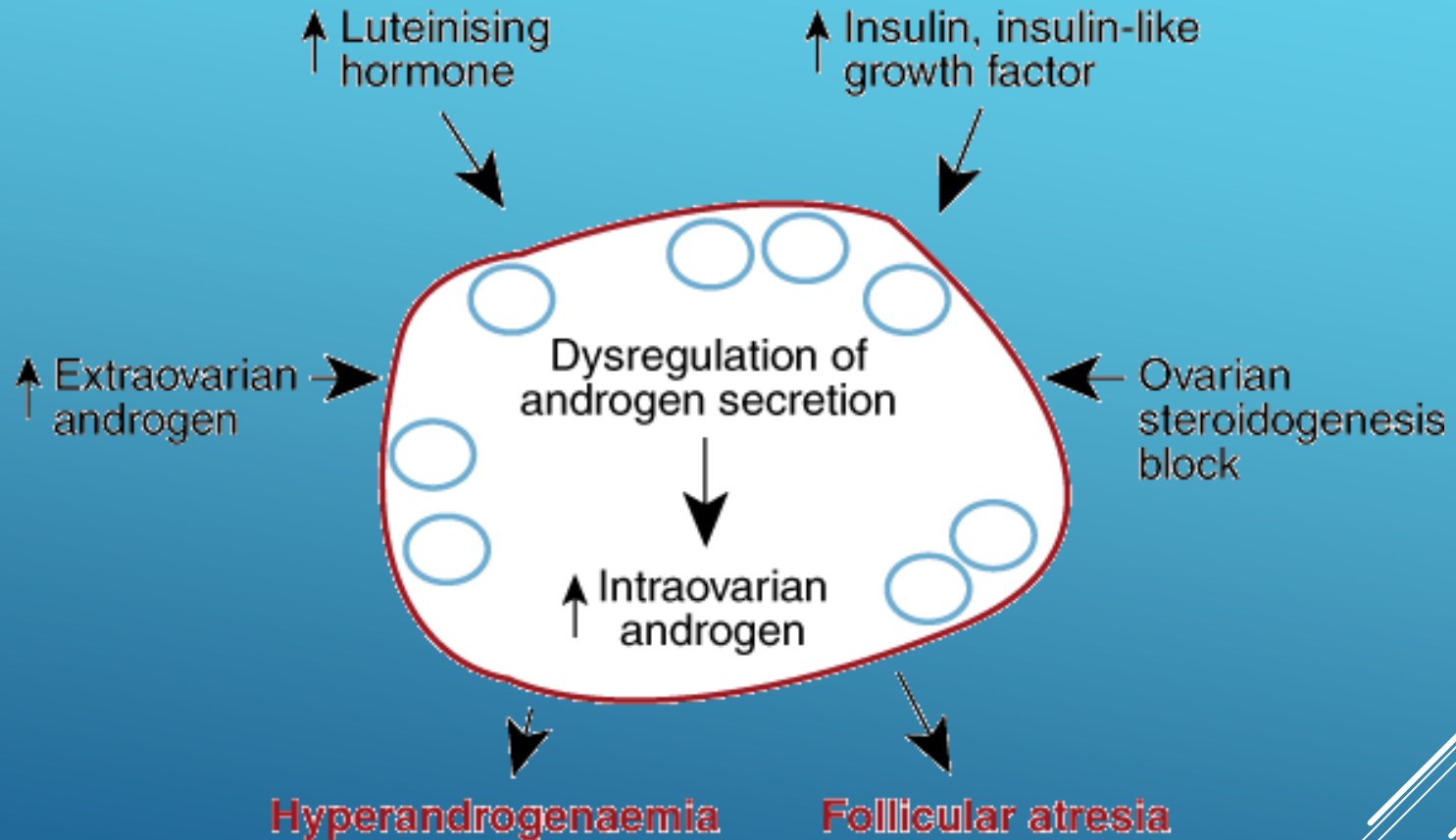
- przedurodzeniowy wzrost stężenia androgenów
 - HCG
 - LH
 - geny regulujące folikulogenezę i steroidogenezę
- po pokwitaniu nasilenie steroidogenezy jajnikowej poprzez:
 - hyperinsulinemię
 - hipersekrecję LH

⇒ anowulacja

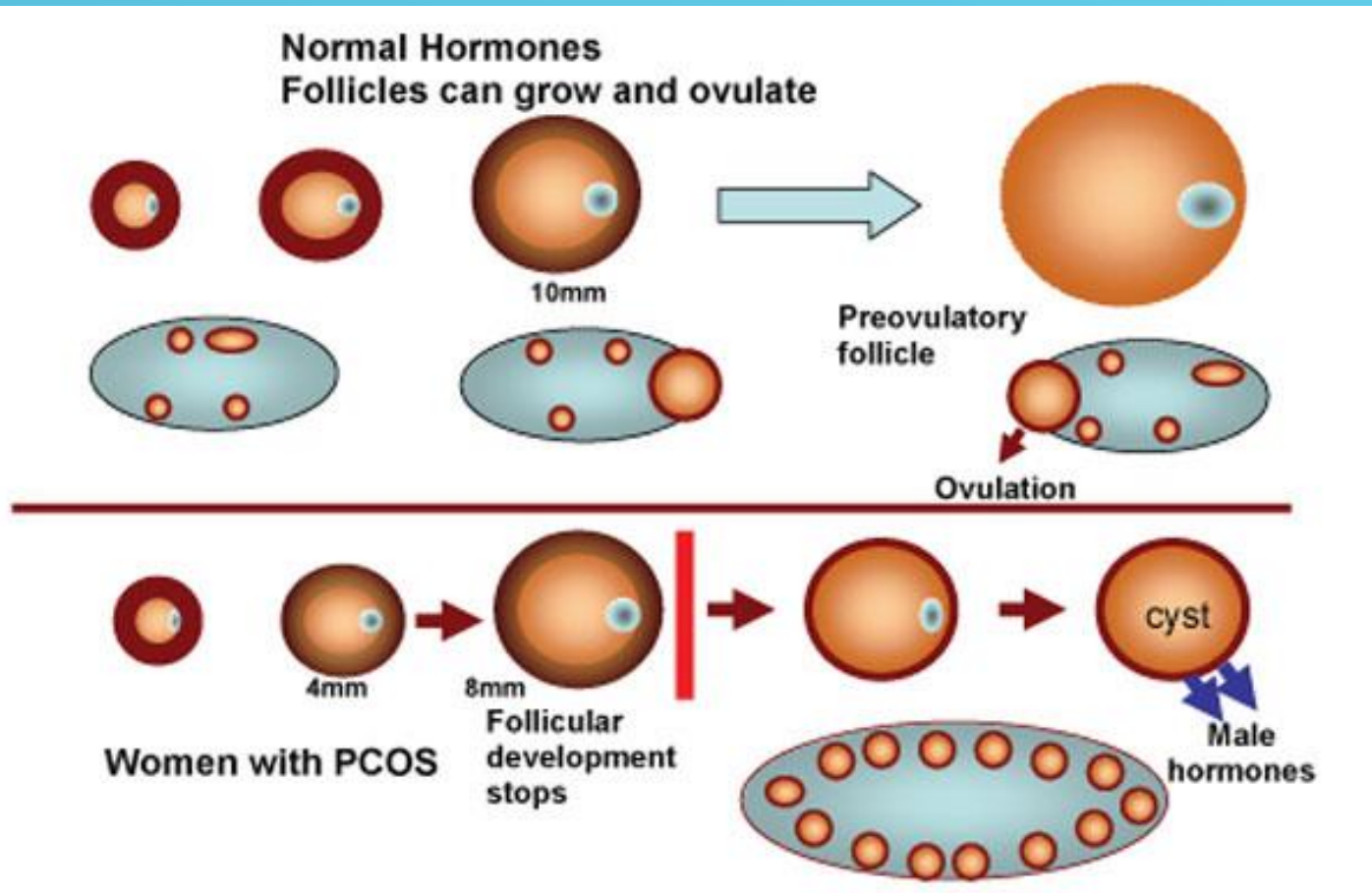
Etiologia PCOS

- nadprodukcja androgenów w jajniku
- wzmożona aktywność jajnika w rezultacie defektu genetycznego
 - nadmierna produkcja:
 - Androstendionu
 - 17-hydroksyprogesteronu

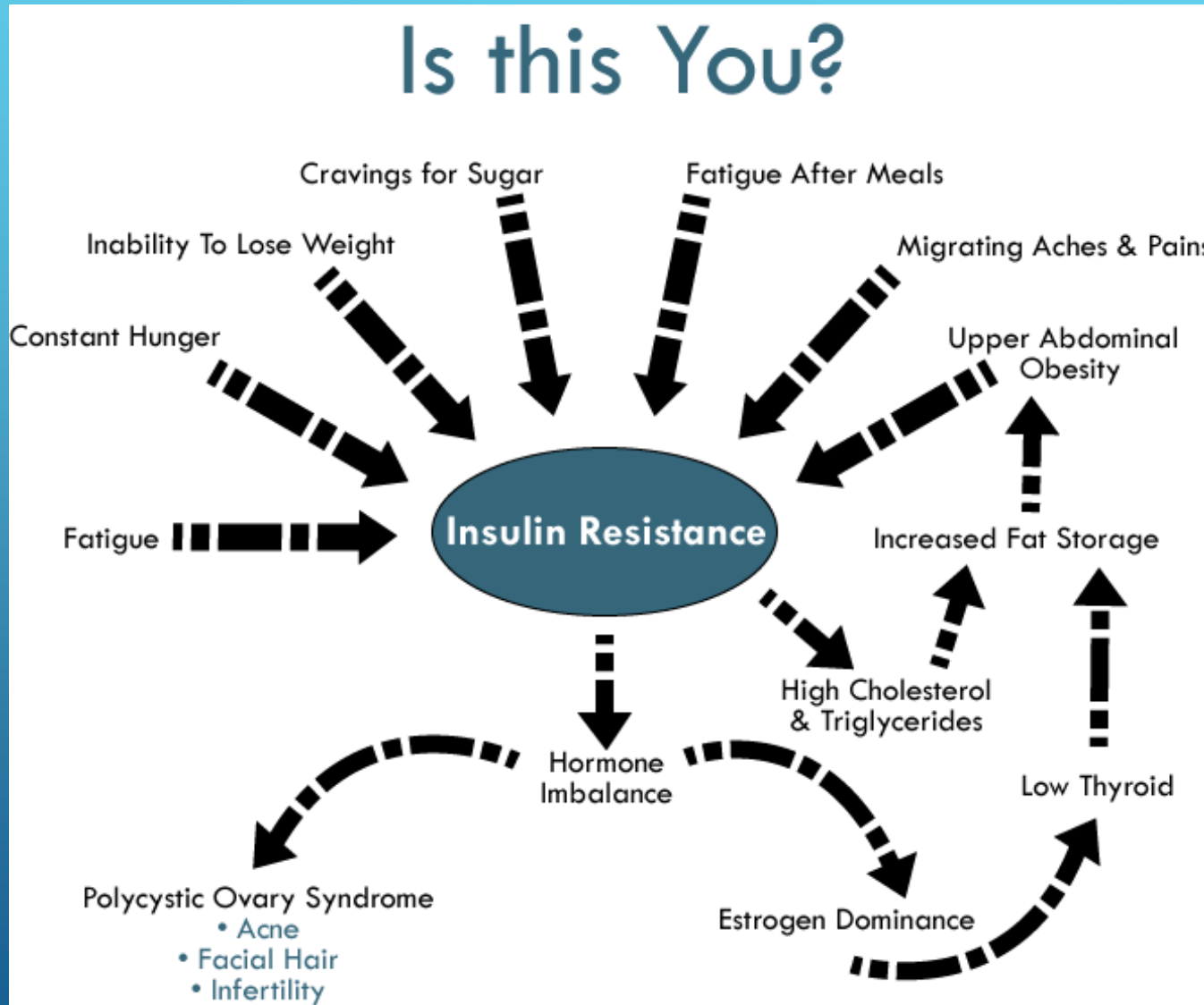
Etiologia PCOS



Etiologia PCOS



PCOS a otyłość



PCOS a otyłość

- nadwaga i otyłość - 50% kobiet z PCOS
- otyłość o typie androidalnym
 - zwiększony stosunek biodro-talia
- nasilenie insulinooporności
- zwiększenie ryzyka chorób metabolicznych

Ernst CL, et al. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(suppl 4):42-55.

PCOS

zaburzenia miesiączkowania

- opóźniona menarche
- przewlekły brak owulacji
- oligomenorrhea lub amenorrhea
60 - 70% chorych

Duncan S. *Epilepsia*. 2001;42(suppl 3):60-65.

Ernst CL, et al. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(suppl 4):42-55.

Lobo RA, et al. *Ann Int Med*. 2000;132:989-993

PCOS - Hiperandrogenizm

- Hirsutyzm 70 - 80 %
- Trądzik 30 - 40 %
- łysienie o typie męskim 10 - 20 %



PCOS - Hiperandrogenizm



PCOS

zaburzenia hormonalne

- podwyższony poziom lutropiny (LH)
- podwyższony stosunek LH/FSH
- podwyższony poziom androgenów
- obniżenie poziomu SHBG

PCOS- profil hormonalny (2)

- LH ↑ lub N
- LH/FSH > 2
- FSH N
- ↑ fT
- ↓ SHBG
- ↑ DHEA- S (40%)
- ↑ PRL (10-40%)
- E2 N
- ↑ E1
- ↑ A

PCOS

zaburzenia metaboliczne

- ▽↑ LDL cholesterol
- ▽↑ trójglicerydy
- ▽↓ HDL cholesterol
- ▽↓ apolipoproteina A1
- zaburzona fibrynoliza

Lobo RA, et al. *Ann Int Med.* 2000;132:989-993.

Hopkinson ZE, et al. *BMJ.* 1998;317:329-332.

Insulinooporność a PCOS

- nasilenie steroidogenezy w wyniku podwyższonego poziomu insuliny
 - poprzez nasilenie działania ACTH
 - poprzez wzrost uwalniania LH z przysadki
- leczenie zmniejszające insulinooporność przywraca regularne cykle i płodność
- defekt receptora insulinowego u 50 % kobiet
 - nadmierna fosforylacja receptora insulinowego

PCOS

zaburzenia gospodarki węglowodanowej

- Kobiety otyłe
- 31% IGT
- 7.5% DM typu2
- Kobiety z prawidłową masą ciała
- 10.3% IGT
- 1.5% DM typu2

PCOS a płodność

- różny stopień ograniczenia płodności
- najczęściej niepłodność uwarunkowana hormonalnie

Zaburzenia nastroju i lękowe w PCOS

- ryzyko depresji
(depresja związana z BMI)
- zaburzenia lękowe
(fobie socjalne)
- zaburzenia obsesyjno- kompulsywne
- zaburzenia lękowe
(z napadami lęku panicznego)

PCOS

cele leczenia

- likwidacja objawów androgenizacji
- uzyskanie owulacji zakończonej ciążą
- zminimalizowanie ryzyka poronień
- zapobieganie ciąży wielopłodowej
- zmniejszenie ryzyka powstania zespołu hiperstymulacji jajników

PCOS-niepłodność

leczenie farmakologiczne

- cytrynian klomifenu (CC)
- Tamoksyfen
- Letrozol
- ludzkie gonadotropiny przysadkowe
 - hMG
 - uFSH
 - rec – FSH
- **analogi GnRH**

Leczenie PCOS cytrynian klomifenu

50 mg/dzień przez 5dni – start 2 do 5 d. c.

52% odp. po 50 mg, kolejne 22% po 100mg



owulacja

70-80%



ciąża

40-50%

Leczenie PCOS cytrynian kłomifenu

Skumulowany odsetek ciąż po 6 cyklach – 67%

< 10% ciąż wielopłodowych

OPORNOŚĆ NA KLOMIFEN

- Brak owulacji po zastosowaniu 150 mg/ dzień

Leczenie PCOS Tamoksyfen

- niesterydowy modulator rec. E
- ! agonista rec. E w endometrium
- dawkowanie: 5 dni 20-40-80 mg/dzień
- wyniki: jak Klomifen

Leczenie PCOS

Letrozol

- inhibitor aromatazy
(androgenów w estrogeny)
- dawkowanie: 5 dni 2,5-7,5 mg/dzień
- efektywny przy oporności na klomifen lub jako lek I rzutu

Leczenie PCOS niepłodność , a otyłość

-zmiana stylu życia

-spadek wagi do BMI 18,5-24,9 do kg/m²

-ćwiczenia fizyczne

-dieta

-operacje bariatryczne

-leki: orlistat i sibutramina

-! Nie zaleca się stymulacji przy BMI > 35kg/m²

PCOS-androgenizacja

leczenie farmakologiczne

- dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna
- antyandrogeny
 - Cyproteron
 - Spironolakton
 - drospirenon
 - dienogest
 - flutamid
- inhibitory 5- alfa reduktazy
 - finasteryd
- analogi GnRH

PCOS-zaburzenia metaboliczne

Leczenie farmakologiczne

- pochodne biguanidu
 - metformina
- tiazolidynediony:
 - pioglitazon
 - troglitazon
 - Rosyglitazon
- Akarboza
- Naltrekson
- Orlistat
- Witamina D
- statyny, fibraty
- myo - inozytol

Metformina

- ↓ wątrobową glukoneogenezę
- ↑ wykorzystanie glukozy przez tkanki obwodowe
- ↓ syntezę i ↑ utlenianie kwasów tłuszczowych
- ↑ wrażliwość na insulinę w mięśniach szkieletowych
- ↓ apetyt

Skutek leczniczy

- ↑ HDL- cholesterol
- ↓ LDL-cholesterol, trójglicerydy, CRP
- ↓ BMI, WHR (waist-to-hip ratio)

Dawkowanie

500-850 mg/dzień (3 x dziennie)

Przeciwwskazania

- kwasica metaboliczna
- uszkodzenie nerek , serca
- odwodnienie
- alkoholizm

Tiazolidynediony

-↑insulinowrażliwość na poziomie tkanek obwodowych (także adipocyty i mięśnie szkieletowe)

-↓ RR skurczowe i CRP

Dawkowanie : Rosiglitazon 4-8 mg/dzień

Pioglitazon 8-45 mg/dzień

Przeciwwskazania: niewydolność serca, uszkodzenie wątroby, ciąża, laktacja

Akarboza

-hamuje alfa-glukozydazę w kosmkach j.cienkiego

-↓wchłanianie glukozy i poposiłkowy poziom insuliny

-↓BMI

Dawkowanie: 20-25 mg/dzień

Naltrekson

PCOS - ↑ aktywności układu współczulnego -
-↑uwalniania beta-endorfin - ↑ wydzielania insuliny

Mech. działania: ↓ stężenia insuliny (pole pod krzywą)

Dawkowanie: 25-50 mg/dzień p.o.

Orlistat

-hamuje lipazę żołądkową i trzustkową

-↓wchłanianie tłuszczów

-↓ insulinooporność proporcjonalnie do ↓ BMI

Dawkowanie: 120 mg 3xdziennie

Witamina D

↓ Witaminy D - ↑ insulinooporność

Suplementacja Wit. D – 1000 – 2000 U/dzień
do pożądanego poziomu 25(OH)D 30ng/ml powoduje:

- ↑ wrażliwości na insulinę
- ↓ poziomu insuliny

Statyny

hamują HMG-CoA 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A

- ↓ poziom insuliny
- ↓ całkowity cholesterol, LDL- cholesterol i CRP

Dawkowani: Simvastatin 10-40 mg/dzień

Suplementacja w PCOS 2000 MG MYO-INOZYTOŁU

Liczne badania potwierdzają, że myo-inozytol odgrywa istotną rolę w morfo i cytogenezie komórkowej, w syntezie lipidów, w budowie błon komórkowych i rozwoju komórek. Wykazano zwłaszcza, że myo-inozytol jest prekursorem w syntezie drugorzędowych przekaźników hormonów takich jak GnRH i TSH oraz insuliny.

Niedobór MI wywołuje mniejszą odpowiedź na działanie insuliny u kobiet z PCOS⁴

Niedobór MI wywołuje oporność na działanie FSH

Huang LC, Fonteles MC, Houston DB, Zhang C, Larner J. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute glycogenic and hypoglycemic effects of inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats in vivo. *Endocrinology*. 1993 Feb;132(2):652-7.

3. G. Carlomagno et al, Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction,

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
159 (2011) 267-272

Dr n. med. Wojciech Pięta Klinika Endokrynologii Ginekologicznej

PCOS

leczenie chirurgiczne

- laparoscopia
elektrokauteryzacja (drilling) jajników
 - laserowe niszczenie torebki jajników
- laparotomia
klinowa resekcja jajników

PCOS

LOD

(laparoscopic ovarian drilling)

- Postępowanie II rzutu
- Moc 30W (150 J)
- 4 sek./”dziurkę” (600 J na jajnik)
- Daleko od wnęki i strzępek jajowodu
- 80% owulacji po LOD u opornych na Klomifen
- 34% żywych urodzeń
- bez owulacji 8 tyg. – indukcja owulacji Klomifenem
- Wyniki jak przy Klomifenie bez oporności





PCOS IVF-ET

- Postępowanie III rzutu

DZIĘKUJĘ