

## PROBLEME ACTUALE CLINICE ȘI PARACLINICE A GRAVIDELOR CU SINDROMUL OVARIAN POLICHISTIC

Victoria Voloceai-Grejdian – doctorand,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

### Rezumat

În acest studiu s-a efectuat o met-analiză profundă a cercetărilor ulterior realizate a pacienților cu sindromul ovarian polichistic. Prin care savanții vin cu rezultate și păreri diferite la această problemă pusă în discuții. Rezultatele studiilor, care s-au efectuat în țările CSI și în cele europene, dar și în SUA, justifică, că diagnosticul sindromului ovarian polichistic rămâne o problemă destul de dificilă.

**Cuvinte-cheie:** met-analiză, sindromul ovarian polichistic, problemă destul de dificilă

### Summary. Recent clinical problems of patients with polycystic ovary syndrome

After a deep meta-analysis of studies of patients with polycystic ovary syndrome, scientific opinion is divided on this issue. The results of studies that have been conducted in the CIS countries, Europe and the United States confirmed the complexity of the problem.

**Key words:** meta-analysis, polycystic ovary syndrome, the complexity of the problem

### Резюме. Актуальные клинические проблемы пациентов с синдромом поликистозных яичников

После проведения глубокого мета-анализа исследований больных с синдромом поликистозных яичников, мнение ученых по этой проблеме разделилось. Результаты исследований, которые были проведены в странах СНГ, Европе и США подтвердили что диагноз синдромом поликистозных яичников, остается факт о сложности этой проблемы.

**Ключевые слова:** мета-анализа, синдромом поликистозных яичников, сложности этой проблемы

### Actualitatea problemei

Anamneza familială reprezintă un aspect important în aprecierea factorilor ereditari de transmitere a SOP. Studiile cercetătorilor au arătat că fetițele pacienților cu SOP frecvent suferă de dereglări ale ciclului menstrual și a funcției reproductive [1]. Majoritatea clinicienilor consideră tipul de transmitere a SOP drept poligen și multifactorial, în care câteva gene controlează caracterul poliorganic al patologiei, iată de ce caracterele fenotipice diferite ale SOP [2]. În ultimii 10 ani din ce în ce mai multă atenție cercetătorii acordă o importanță majoră deficitului 21 - hidroxilazei, care controlează steroidogeneza în suprarenale [3]. Utilizarea markerilor hormonal și imunologici în diagnosticul contemporan al insuficienței 21 -hidroxilazei permit aprecierea unui grad diferit de defect al fermentului, și respectiv, de a facilita profilaxia acestei patologii ereditare [2].

La moment sunt actuale studiile moleculare pentru identificarea genelor specifice, implicate în patogeniza SOP [3,4].

Examinările de laborator în SOP se caracterizează prin variabilitate. Unul dintre criteriile mai stabili pentru diagnosticare este - hiperandrogenia. Studiile cu caracterizarea venelor ovariene și implicarea probei cu Dexametazon au arătat că sursa nivelului ridicat al androgenilor la pacientele cu semne clinice ale SOP sunt ovarele [5].

Aprecierea hiperandrogeniei poate fi îngreunată chiar și în cazurile în care hirsutismul este evident. Prezența sau lipsa hirsutismului este apreciată prin activitatea 5α - reductazei, ultima fiind normală sau ridicată și în mare parte fiind determinată genetic sau etnic [5, 6].

În ultimii ani [6] există date care explică neconcordanța dintre secreția LH și FSH la pacientele cu

SOP prin o serie de factori: prezența efectului latent al estradiolului și estronei asupra secreției FSH, mai mult decât asupra LH; scăderea sensibilității FSH către acțiunea stimulatorie a Gn - Rh; nivel ridicat al inhibinei capabil selectiv să micșoreze secreția FSH.

Totuși unele studii [6,7] au indicat valori ridicate ale raportului LH/FSH și la pacientele sănătoase în faza foliculară timpurie a ciclului menstrual.

În ciuda faptului că încă nu sunt definitiv elucidate mecanismele complicate patomorfologice ale SOP, în ultimul timp există o interconexiune strânsă dintre patologia respectivă și IR. Astfel, dacă înainte IR era considerată drept o caracteristică a SOP, asociată cu obezitatea, în ultimul timp a fost demonstrat că IR, de asemenea este prezent chiar și în cazul IMC normal [8].

Examinarea histologică a biopsiei endometriale la pacientele cu SOP atestă proliferație excesivă. Unii autori indică asupra prezenței modificărilor hiperplastice ale endometriului, inclusiv hiperplazie glandular - chistică și polipoză a endometriului [9,10].

În procesul de atrezie chistică, epiteliul folicular degenerază, ca rezultat marea majoritate a acestor foliculi suni lipsiți de stratul granulos [3].

Caracterul neinvaziv permite examinarea repetată și realizarea unui monitoring asupra eficacității terapiei curative [3].

În viziunea multor autori, diagnosticul SOP cu ajutorul examenului ecografic nu reprezintă nici o dificultate [5].

Pentru SOP este caracteristică mărirea simetrică a ovarelor cu formarea modificărilor mici chistice în stratul cortical și îngroșarea semnificativă a tunicii albuginea [7].

#### **Tratamentul conservativ al sindromului ovarelor polichistice**

Tratamentul pacientelor infertile cu SOP este înconjurat de multe controverse. Ținem să menționăm că la momentul de față se atestă succese mari în inducerea ovulației și survenirea sarcinii, dar nicidecum în elucidarea celui mai bun tratament la nivel patogenic. Chiar și așa restabilirea funcției reproductive este posibilă doar în 50% [11].

Deși, terapia cu CC este răspândită pe larg în utilizarea clinică timp de 40 de ani, mecanismul său de acțiune este încă neclar [12]. Este demonstrat faptul că acesta are un efect mixt asupra hipotalamusului, hipofizei și ovarelor. Conform surselor literare [13], majoritatea sarcinilor survenite prin terapia cu CC apar în primele 6 cicluri ovulatorii, odată atinsă doza de 100 mg/zi (de obicei), în cazuri mai rare de 150 mg/zi.

#### **Inhibitorii aromatazei**

Inhibitorii aromatazei au fost sugerați ca alter-

nativă la tratamentul cu Clomifen citrat, deoarece discrepanța dintre ovulație și rata survenirii sarcinii cu Clomifen citrat a fost atribuită efectului său anti - estrogenic. Letrozol, cel mai frecvent preparat din grupa inhibitori ai aromatazei și-a demonstrat eficacitatea în inducerea ovulației și survenirea sarcinii la pacientele cu SOP și cicluri anovulatorii și răspuns inadecvat la acțiunea Clomifenului [14] și îmbunătățirea răspunsului ovarian către FSH [15].

#### **Terapia cu Gonadotropine**

Protocolul cu doze mici de FSH a fost elaborat tocmai pentru a reduce rata complicațiilor datorită dezvoltării multiple a foliculilor [16]. Principiul protocolului cu doze mici constă în inițierea dozelor minimale timp de 14 zile, ulterior cu creșterea treptată a acestora la necesitate, la interval nu mai puțin de 7 zile, până la inițierea dezvoltării foliculare [16]. Această formă de tratament are drept scop atingerea dezvoltării unui singur folicul dominant în schimbul unui număr mare de foliculi, astfel evitând complicațiile ca sindromul de hiperstimulare ovariană și sarcina multiplă.

Capacitatea agoniștilor Gn - Rh de a supresa concentrația de LH înainte și în timpul stimulației ovariene și-a câștigat un loc indisputabil în protocoalele de tratament al FIV. Ei conferă avantajul, de a elimina, practic complet, apariția luteinizării premature. În plus, unii savanți au raportat survenirea unui număr mai mare de sarcini, o calitate mai bună a oocitelor și o rată mai redusă a avorturilor spontane [9]. Teoretic prin supresia concentrațiilor de LH, agoniștii Gn - Rh ar trebui să excludă luteinizarea precoce și să micșoreze rata avorturilor spontane [9].

#### **AMH marker al rezervei ovariene**

Hormonul anti - Mullerian (AMH), sub alte denumiri - substanța antimulleriană sau factorul antimullerian, reprezintă unul din cei mai importanți și interesanți markeri ai sistemului reproductiv feminin remarcat în ultimii ani. Aprecierea acestui hormon ovarian nesteroidian a permis studierea mai multor procese profunde de creștere și dezvoltare a foliculilor și elucidarea răspunsului la mai multe întrebări de patogeneză a bolilor ginecologice. În literatura contemporană autohtonă nu există studii efectuate asupra activității și importanței AMH.

O perioadă îndelungată funcția AMH - lui în organismul feminin a fost necunoscută. Este determinat de faptul că acest hormon este secretat doar de celulele granuloase ale foliculilor etapei pre- antrale până la cea antrală. Nivelul maxim al AMH este atins în perioada reproductivă 20 - 30 ani, după care treptat scade, iar către menopauză devin nul [17].

AMH - reprezintă un dimer al glicoproteinei care contribuie la transformarea factorului p de creștere.

În reglarea funcției ovariene, exceptând AMH, mai participă: CDF -19, inhibina A și B [17].

AMH este secretat de către ovare începând cu perioada antenatală și terminând cu menopauza. Acest hormon este secretat de către celulele granuloase ale foliculilor în creștere, de la stadiul preantral până la cel antral al foliculilor de 6 - 8 mm. După atingerea dimensiunilor de 8 mm și mai mult nivelul AMH scade considerabil și crește activitatea aromatazei și corespunzător crește producerea de estradiol. Există o interconexiune clară între producerea foliculului dominant de către granuloză, estradiol și AMH [8]. De asemenea s-a stabilit că foliculii dominanți și cei atreziati conțin o cantitate scăzută a AMH [17].

Nivelul AMH pe parcursul ciclului menstrual rămâne stabil și nu depinde semnificativ de valorile hormonilor gonadotropi, hormonilor steroizi și inhibinelor [15]. Aprecierea AMH-lui, în orice zi a ciclului menstrual permite obținerea unei informații depline și certe asupra stării rezervei ovariene [17]. Wunder et al., au studiat minuțios valorile AMH în perioada unui ciclu menstrual și au constatat menținerea acestuia la aceleași valori pe tot parcursul acestei perioade [18].

Noțiunea de rezervă ovariană definește rezerva funcțională a ovarului și apreciază capacitatea dezvoltării unui folicul sănătos, cu un ovocit sănătos și un răspuns adecvat la stimularea ovariană. Rezerva ovariană apreciază numărul foliculilor în ovar și depinde de factori fiziologici și patofiziologici [17].

Van Rooj et al., au studiat minuțios importanța clinică a AMH în programele FIV. S-a apreciat că nivelul AMH are o corelație cu vârsta, cu nivelul bazai al FSH, nivelul inhibina B, numărul foliculilor antrali [18].

Fanchin R. et al., au stabilit că nivelul AMH are o corelație mai pronunțată cu numărul foliculilor antrali, decât celelalte teste hormonale care apreciază rezerva ovariană (nivelul bazai al FSH, LH, inhibina B și estradiol) [20]. Hazout A. et al., au stabilit importanța statistică a nivelului diferit al AMH în grupul pacientelor la care a survenit sarcina în rezultatul programelor FIV și la cele la care sarcina nu a survenit. În același timp vârsta, nivelul bazai al FSH, LH, inhibina B și estradiol nu se deosebeau în ambele grupe de paciente [16]. S-a apreciat că AMH este factorul important, care poate aprecia probabilitatea răspunsului prost în programele FIV [16].

Un grup de savanți francezi au stabilit că valoarea AMH nu variază la aprecierile consecutive în diferite cicluri menstruale ale aceleiași femei, în comparație cu nivelul bazai al FSH, inhibina B, estradiol și numărul foliculilor antrali.

Ebner T. et al., a stabilit că valoarea AMH poate

servi drept factor de apreciere nu doar a numărului de oocite obținute în cadrul programelor FIV, dar și a calității lor. S-a demonstrat că pacientele cu nivel ridicat al AMH au o probabilitate mai mare de a obține oocite de bună calitate, decât pacientele cu nivel scăzut al acestui hormon. Nivelul FSH nu apreciază calitatea oocitelor. În același timp frecvența fertilizării și dezvoltării embrionilor până la stadiul de blastocit nu depinde de nivelul AMH [17].

Multe studii confirmă că în SOP nivelul AMH este mai ridicat de 2-3 ori. [16] De asemenea este demonstrat că nivelul AMH în sânge este în strânsă corelație cu hormonii: testosteron, androstendion și numărul foliculilor antrali [44]. Mai mult, a fost demonstrat că la pacientele cu SOP aprecierea nivelului AMH poate înlocui enumerarea USG a foliculilor. Acest lucru este important la acele paciente la care este dificil de efectuat USG a ovarelor, de ex. în caz de obezitate [17]. Este de menționat că nivelul crescut al AMH în SOP este condiționat nu doar de numărul crescut al foliculilor care secretă AMH, dar și de excesul de secreție a AMH de către granuloza acestor foliculi [17]. Nivelul ridicat al AMH în SOP depășește deja valorile normale încă înainte de menarhă și se constată și la fiicele pacientelor cu această patologie [13, 61]. Aceste măsurări ale AMH au ajutat la stabilirea unui fenomen - instalarea tardivă a menopauzei la pacientele cu SOP. Toate acestea vorbesc despre rolul incontestabil al AMH în patogeneza acestui sindrom [18].

#### **Concluzii:**

1. Studiile efectuate de diferiți autori justifică, că (SOP) sindromul ovarian polichistic - este un sindrom al disfuncției ovariene, dar cu toate acestea, uneori poate fi ridicat nivelul androgenilor de origine suprarenală ca rezultat al procesului îndelungat existent și a prezenței unei conexiuni de neclintit dintre androgenii suprarenali și ovarieni.

2. Cercetările din ultimii ani justifică neconcordanța dintre secreția LH și FSH la pacientele cu SOP prin o serie de factori: prezența efectului latent al estradiolului și estronei asupra secreției FSH, mai mult decât asupra LH; scăderea sensibilității FSH către acțiunea stimulatorie a Gn - Rh; nivel ridicat al inhibinei capabil selectiv să micșoreze secreția FSH.

3. Studiile efectuate de diferiți confirmă că, noile metode laparoscopice de tratament cu - implicare minimală a ridicat interesul către tratamentul chirurgical, care are anumite priorități față de tratamentul hormonal.

4. Aprecierea făcută de diferiți autori acestui hormon ovarian nesteroidian (AMH) antimulleriană a permis studierea mai multor procese profunde de creștere și dezvoltare a foliculilor și elucidarea răs-

punsului la mai multe întrebări de patogeneză a bolilor ginecologice.

5. Studiile multor autori din literatura contemporană autohtonă nu există studii efectuate asupra activității și importanței AMH.

#### Bibliografie

1. Stein I.F., Levethal M.L., *Amenorrhea associatead with bilateral polycystic ovaries*. AM J Obstet Gynecol. 1935;29:p181 -191.

2. Norman R., editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2007;p.4 - 24.

3. Balen A., CONWAY G., Kaltsas G. *Polycystic Ovary Syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients*. Hum. Reprod. 1995; 10:p.2107-2111.

4. Glueck C., Phillips H., Cameron D., Sieve - Smith L, Wang P. *Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safety reduce first - trimester spontaneous abortion: a pilot study*. Fertil Steril. 2001; 75 (1):p. 46-52.

5. Jakubowicz D.J., Iuorno M.J., Jakubowicz S., Roberts K., Nestler J.E. *Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):524-529.

6. Nestler J., Jakubowicz D. J., Evans W. S., Pasquall R. *Decreases in ovarian cytochrome P450c17? Activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome*. N. Engl. J. Med. 1996, Nr. 9, p. 617 - 623.

7. Stler J., Jakubowicz D. J. *Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450 alpha activity and serum androgens*. J. Clinical. Endocrinol. And Metabol. 1997, v. 82. p.4075 - 4079.

8. Nestler J., Jakubowicz D. J. de Vergas A. F., Brik C, Quintero N., Medina F. *Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositoglycan mediators as the signal transduction system*. J. Clinical. Endocrinol. Metabol. 1998, v. 83. p.2001 - 2005

9. Carmina E., Ditroff E., Malizia G. et al. *Increased circulating levels of Immunoreactive b - endorfrn in polycystic ovary syndrome is not caused by Pituitary secretion*.// Am. J. Obst Gyn. - 1992. Nr. 12. p.1819 - 1824.

10. Coney P. J. *Polycystic ovarian disease: current concepts of pathophysiology And therapy*.// Fertil Steril. -1984. - Vol.42, Nr.4. p. 667 - 682.

11. Dale P., Tanbo T., Vaaler S., Abyholm T. *Body weight, hyperinsulinemia and gonadotropin levels in polycystic ovarian sindrom; evidence of two distinct populations*. V/ Fertil. Steril. - 1991. -Vol.58, Nr.3,p. 487-491.

12. El Kind - Hirshe K. E., Valdest T., McConnell G. *Androgen responses to Acutely increased endogenous insulin levels in hyper androgenic and normal cycling women*. // Fertil. Steril. - 1991. - Vol.55, Nr.3, p. 486 - 491.

13. El Tabbakh G. H., Azab L, Lotfy I. et al. *Corelation of the ultrasonic appearence of the ovaries in the polycystic ovarian disease and the clinical, hormonal and laparsopic findings*.// Amer. J. Obst. Gynecol. - 1986. - Vol. 154,Nr4.,p. 892-895.

14. Cook C.L., Siow Y., Brenner A.G., Fallat M.E. *Relationship between serum mullerian - inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women*. // Fertil. Steril. 2002 Jan; 77 (1):p. 141-6.

15. Cristoso N., Codner E., Maliqueo M., Echiburu B., Sanchez F. *Anti - Mull erian hormone levels in peripubertal daugheters of women with polycystic ovary syndrome*. //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007 Joule;92(7): 2739,p.43. 17.

16. Ebner T., Sommergruber M., Moser M., Shebl O., Tews G. *Basal level of anti - Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles*. // Hum. Reprod. 2006 Aug; 21(8): 2022 - 6. 20, p. 3-12.

17. Righini C., Frydman R., Taieb J. *Serum anti -Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3*.// Hum. Reprod. 2003 Feb; hormone, inhibin B, or estradiol. // Fertil. Steril. 2004 Nov; 82(5): 1323, p. 9. 44.

18. Meduri G., Massini N., Bachelot A., Fiori O., Kutten F., Misrahi M., Tquraine P. *Serum anti - Mullerian hormone expression in women with premature ovarian failure*.// Hum. Reprod. 2003 Jan; 22 (1): p. 3- 50.