



Viti i VIII-të i Botimit, Nr.2,
Dhjetor 2017

SINDROMA E VEZORES POLICISTIKE - SHKAKU KRYESOR I INFERTILITETIT

Alba Laho

Departamenti i Farmacisë, Albanian University, Albania

Adresë kontakti: laho1984@yahoo.it

Përmbledhje

Sindroma e vezores policistike (PCOS) është një sëmundje komplekse endokrine dhe renditet si shkaktari i dytë i infertilitetit sipas OBSH. Karakteristikat klinike të PCOS janë heterogjene dhe ndryshojnë duke filluar nga adoleshenca drejt menopauzës. Studime në kafshë sugjerojnë se ekspozimi i androgjenëve gjatë jetës intrauterine bëhet shkas për zhvillimin e PCOS në jetën adulte. Njohja e simptomave të PCOS sa më herët është shumë e rëndësishme për të përcaktuar diagnozën korrekte të PCOS.

Qëllimi i punimit: Ky studim ka si qëllim të sjellë efikasitetin dhe sigurinë e metforminës, kontraktivëve oralë, kombinimet e tyre në trajtimin e PCOS dhe të përcaktojë rolet individuale specifike të tyre.

Metodat: Janë kryer kërkime sistematike në PubMed, Medline, Medscape, Scopus dhe në Informit Health. Limitet përcaktuese të literaturës ishin publikimet e 10 viteve të fundit, gjuha angleze dhe përdorimi i fjalëve kyç.

Rezultatet dhe përfundimet: Agjentët farmakologjikë më të përdorur në trajtimin e simptomave janë metformina dhe kontraktivët orale. Kërkime të tjera janë të rëndësishme për të kuptuar mekanizmin me anë të së cilës PCOS shkatërron harmoninë endokrine në trupin e një femre të re. Gjithashtu kërkimet kanë rëndësi edhe për të parë nëse është e mundur të eliminohet PCOS duke modifikuar ambientin hormonal të nënës gjatë jetës intrauterine.

Fjalë çelës: *PCOS, metformin, infertiliteti, sëmundjet metabolike, diagnoza dhe trajtimi*

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME- THE LEADING CAUSE OF INFERTILITY

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrine condition and is the leading cause of World Health Organization type 2 anovulatory infertility. The clinical features of PCOS are heterogeneous and change starting from adolescence to postmenopausal age. Experimental studies in animal support that androgens excess during intrauterine life plays a role in the development of PCOS at various stages of life. The recognition of the early signs of PCOS during or even before adolescence is of great importance to establish the correct diagnosis for PCOS.

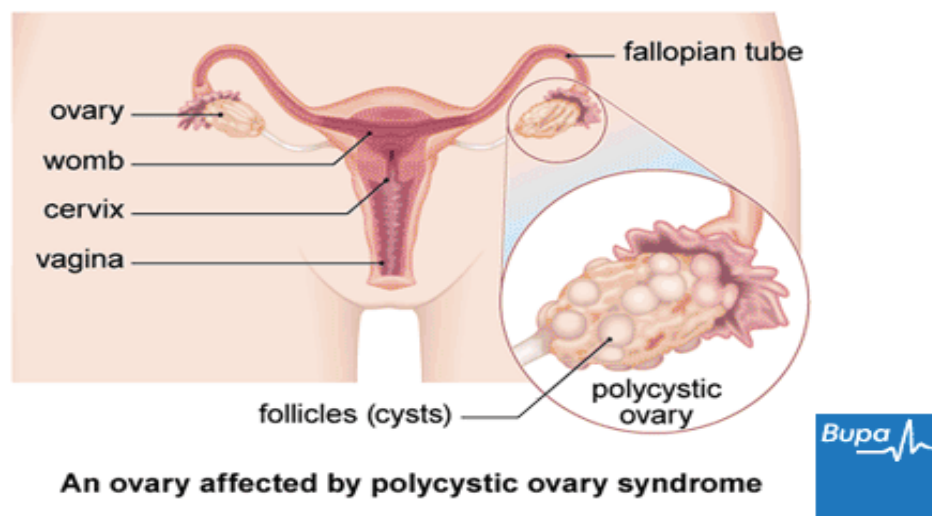
Objective: This study aimed to report the efficacy and safety of metformin, oral contraceptives, or their combination in the treatment of PCOS and to define their specific individual roles. **Methods:** A systematic search of Pubmed, Medline, Medscape, Scopus and Informit Health was performed. The following limits were applied: publications from the last 10 years, English language and using key words in various combination.

Results and conclusion: Pharmacological agents commonly used to manage the symptoms are metformin and oral contraceptives pills. Further research is necessary to elucidate the mechanisms by which PCOS disrupts the endocrine harmony of the young female body and if PCOS can be eliminated by making improvements to the maternal hormonal environment and to the intrauterine nutritional environment.

Key words: *PCOS, metformin, infertility, metabolic disorder, diagnosis, treatment*

Hyrje

Sindroma e vezores policistike është një sëmundje komplekse endokrine e përshkruar për herë të parë në 1935 nga Stein dhe Leventhal (1). Sipas organizatës botërore të shëndetësisë (OBSH) renditet si shkaktari i dytë i infertilitetit. Karakterizohet nga një numër i madh cistesh (> 11 në secilën vezore) me madhësi 2-9 mm dhe vezoret janë zakonisht dyfish më të mëdha se ato normalet (vëllimi i vezores > 10cm³).



(Fig.1)

Ka një prevalencë 5-13.9% tek femrat në moshë riprodhuese (2). Patogjeneza e PCOS është e panjohur, megjithatë besohet që sindroma është rezultat i faktorëve gjenetike dhe ambientale (3) (4).

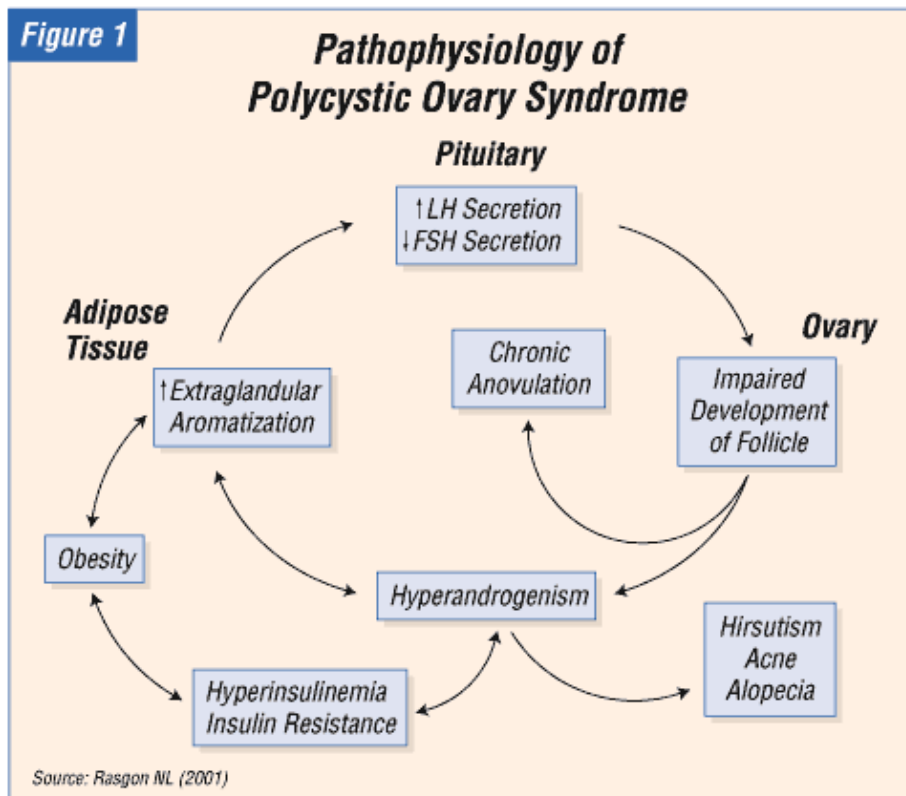
Simptomat:

- ❖ Cikle të parregullta menstruacionesh ose mungesë e tyre
- ❖ Dalja e qimeve terminale (hirsutizëm)
- ❖ Akne
- ❖ Rënie flokësh

- ❖ Shkatërrim të dhëmbëve
- ❖ Zona të errëta të lëkurës (acanthosis nigricans) (7)
- ❖ Shtim në peshë (shpeshherë)
- ❖ Probleme me ovulacionin dhe infertilitetin
- ❖ Probleme me tiroiden
- ❖ Pagjumësi
- ❖ Humbje kujtese
- ❖ Depresion

Shkaktarët:

- Faktorët gjenetikë
- Dietë e keqe
- Sistem imunitar i ulët
- Akumulim i toksinave
- Rezistenca ndaj insulinës dhe obesiteti (4)



(Fig.2)

Obesiteti ka një ndikim të rëndësishëm në PCOS, përfaqëson një situatë të prishjes së balancës së hormoneve seksuale tek femrat (5). Niveli i proteinës që lidh hormonet seksual (SHBG) ulët me rritjen e yndyrave në trupin tonë, duke lejuar rritjen e androgjenëve të lirë. Niveli i SHBG rregullohet nga estrogenët, iodotironina, faktori i rritjes të cilët veprojnë si agjentë stimulues dhe nga androgjenët, insulina që veprojnë si agjentë inhibues (6). Hiperinsulinemia dhe rezistenca ndaj insulinës të cilët zhvillohen njëkohësisht me obesitetin luajnë rol parësor në hiperandrogjenizëm.

Roli dominues i insulinës në mëlçi si inhibues i sintezës së SHBG është ndoshta përgjegjës për uljen e përqendrimeve të SHBG në obesitet. Prodhimi i tepërt i androgjenëve në vezore shkakton folikuj prematurë duke favorizuar infertilitetin.

Femrat me PCOS janë të rrezikuara për:

- Preeklampsi, lindje të parakohshme, hipertension, diabet gestational = në shtatzëni (14),
- Diabet Melitus II,
- Dislipidemi,
- Hipertension,
- Sëmundje kardiovaskulare (8),
- Kancer (9).

Kriteret për diagnostikimin e kësaj sëmundje janë përshkruar në figurën më poshtë (10). Diagnoza e PCOS në pubertet mund të rezultojë e vështirë, duke qenë se infertiliteti është i zakonshëm në këtë moshë. Në këtë moshë, dalja e qimeve terminale (hirsutizëm) është thelbësore për diagnostikimin e kësaj sindrome

PCOS – Diagnostic Criteria		
NIH 1990 ¹	Rotterdam 2003 ¹	*AE ^a -PCOS Society 2006 ^{1,2}
<p>If both the criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Chronic anovulation •Clinical and/or biochemical signs of hyper-androgenism (with exclusion of other etiologies, e.g., congenital adrenal hyperplasia) 	<p>If two of three criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Oligo- and/or anovulation •Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism •Polycystic ovaries 	<p>If both the criteria are met (after excluding other androgen excess or related disorders^a):</p> <ul style="list-style-type: none"> •Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism •Ovarian dysfunction (Oligo-anovulation and/or polycystic ovarian morphology)
<p>^a Possibly excluding 21-hydroxylase-deficient non-classic adrenal hyperplasia, androgen-secreting neoplasms, androgenic/anabolic drug use or abuse, Cushing's syndrome, the syndromes of severe insulin resistance, thyroid dysfunction, and hyper-prolactinemia</p>		

(Fig.3)

Metodologjia

Nga nëntori 2015 - shkurt 2016 janë kryer kërkime sistematike në PubMed, Medline, Medscape, Scopus dhe në Informit Health. Limitet përcaktuese të literaturës ishin: publikimet e 10 viteve të fundit, gjuha angleze dhe përdorimi i fjalëve kyç si: PCOS, metformin, infertiliteti, sëmundjet metabolike, diagnoza dhe trajtimi.

Rezultatet

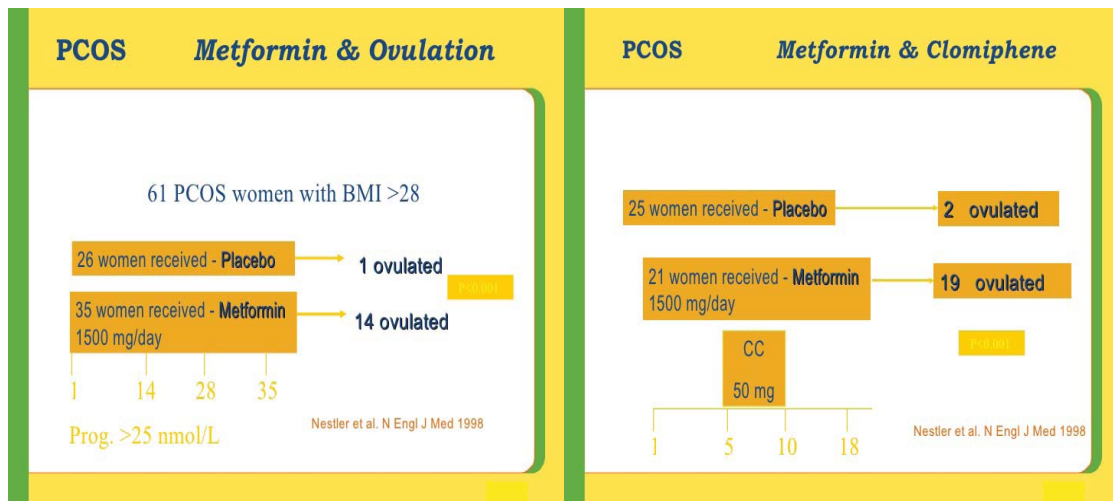
Trajtimi i PCOS në vajzat adoleshente ka si qëllim: nxitjen e ovulimit, normalizimin e ciklit menstrual dhe të reduktojë apo eliminojë hirsutizmin, aknen, uljen e peshës trupore, duke trajtuar njëkohësisht hiperlipideminë e hipergliceminë për uljen e rrezikut kardiovaskular.

Shpeshherë një dietë e shëndetshme dhe ushtrimet fizike janë gjëja e parë që propozohen, sidomos tek vajzat mbipeshë (11). Humbja e peshës përmirëson çrregullimet endokrine, metabolike dhe ovulimin; në këtë mënyrë fertiliteti mund të përmirësohet. Në qoftë se dieta hipokalorike dhe ushtrimet fizike të rregullta nuk funksionojnë, mund të përdoren barnat që ulin peshën trupore, si: Orlistat, që inhibon përthithjen intestinale të yndyrave dhe Sibutramina, e cila vepron drejtpërdrejt në qendrën e oreksit në tru.

Kontracetivët orale (12) janë baza e terapisë hormonale, ata kontribuojnë në reduktimin e hiperandrogjenemisë, hirsutizmit dhe aknes. Zakonisht përdoret një kombinim i 35 mg ethinyl estradiol dhe 2 mg cyproterone acetate. Trajtimi duhet të vazhdojë të paktën 6 muaj për një përmirësim të kënaqshëm në pacientët me hirsutizëm. Më vonë mund të administrohet një antiandrogjen për uljen e testosteronit dhe normalizimin e LH/FSH.

Kur në fokus janë çrregullimet menstruale në mungesë të hirsutizmit, vajzat adoleshente mund të përdorin progesteron për një numër të caktuar ditësh çdo muaj. Substanca të tjera si flutamidi apo finasteride nuk janë të indikuara gjatë adoleshencës.

Metformina ndihmon në rezistencën ndaj insulinës, përdoret gjerësisht në trajtimin e PCOS me dosa ditore 500-2000 mg (13). Është vërtetuar që ul hiperandrogjeneminë duke rritur nivelet e SHBG. Tek femrat mbipeshë që vuajnë nga PCOS, është parë që indukon humbjen e peshës duke reduktuar rezistencën ndaj insulinës, rregullon ovulimin dhe normalizon ciklin menstrual. Ndonjëherë metformina kombinohet me acidin laktik, edhe kur me incidencë të ulët shkakton efekte të padëshiruara gastrointestinale, si: të vjella, nauzea, që shpeshherë zhduken nga përdorimi i gjatë i tyre. Avantazhet e metformines përfshijnë mungesën e efekteve të padëshiruara antiestrogjenike, teratogjene dhe redukton shtatzëninë multiple.



(Fig.4)

Tiazolidinedionet reduktojnë nivelin e androgjenëve, rezistencën ndaj insulinës dhe ndihmojnë ovulimin tek femrat me PCOS (15).

Mungesa e vitaminës D, e pranishme tek femrat me PCOS është ndoshta e lidhur me problemet metabolike dhe endokrine në PCOS. Integrator i vitaminës D mund të jetë një alternativë në parandalimin dhe trajtimin e PCOS.

Së fundmi myo-inositol (MYO) shikohet si një trajtim kyç tek femrat PCOS me probleme infertiliteti. Myo-inositol është një substance e ngjashme me vitaminën B, që funksionon si mesazher dytësor tek insulina.

Përfundime

Patogjeneza e PCOS besohet të jetë rezultat i faktorëve gjenetike dhe ambientale. Njohja e simptomave të PCOS sa më herët është shumë e rëndësishme për të përcaktuar diagnozën korrekte të PCOS. Trajtimi është kryesor për parandalimin e komplikacioneve të sindromës, veçanërisht infertilitetit dhe sëmundjeve kardiovaskulare.

Trajtimi ndaj PCOS ka për qëllim thelbësor inductimin e cikleve monoovulatore dhe kjo arrihet me ane të:

1. Ndryshimit të stilit të jetesës, dieta dhe ushtrime fizike për të ulur peshën trupore.
2. Administrimit të barnave me anë të rrugës orale.

Në linjën e parë të barnave që merren me anë të rrugës orale përfshihen:

- Clomiphene citrate (CC) për 6 muaj;
- Letrozole (inhibues i aromatazës);
- Metformina përdoret në inductimin e ovulimit në pacientet PCOS me obesitet dhe intolerancë ndaj glukozës.

3. Gonadotropin janë konsideruar barna të linjës së dytë të trajtimit në rast rezistence ndaj clomiphene citrate (CC) ose dështimit të CC (mungesë shtatzënie mbas 4-6 cikle ovulatore). Ndonjëherë, gjatë përdorimit të gonadotropinave, ekziston rreziku i hiperstimulimit të vezoreve dhe shtatzëni multiple.

4. Teknika kirurgjikale *laparoscopic ovarian drilling* (LOD) konsiderohet si linjë e dytë e trajtimit ndaj PCOS. Indikohet në femra me PCOS rezistente ndaj clomiphene citrate (CC) dhe shpeshherë përdoret para përdorimit me gonadotropine për të shmangur rrezikun e shtatzënieve multiple.

5. Fertilizimi in vitro (IVF) ndikohet në femrat me PCOS me infertilitet dhe ka rrezik të ulët për shtatzëni multiple nëse menaxhohet mirë.

Kërkime të tjera janë të rëndësishme për të kuptuar mekanizmin me anë të së cilës PCOS shkatërron harmoninë endokrine në trupin e një femre të re dhe nëse është e mundur të eliminohet PCOS duke bërë modifikime në ambientin hormonal të nënës gjatë jetës intrauterine.

Referenca

1. Stein IF, Leventhal ML. "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries". *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
2. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-E-Silva AC, Silva AA, Cardoso VC, Reis RM, Ferriani RA, Silva-de-Sa MF, & Bettiol H "High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age". *Human reproduction* 2010; 25: 2124-2131.
3. Ehrmann DA. "Polycystic ovary syndrome". *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
4. Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H & Legro RS. "The role of genes and environment in the etiology of PCOS". *Endocrine* 2006; 30: 19-26 .
5. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. "Obesity and the polycystic ovary syndrome". *Int J Obes Rel Metab Disord* 2002; 26: 883-96.
6. Von Shoultz B, Calstrom K. "On the regulation of sex-hormone-binding globulin. A challenge of old dogma and outlines of an alternative mechanism". *J Steroid Biochem* 1989; 32: 327-34.
7. Dunaif A, Green G, Phelp RG. "Acanthosis Nigricans, insulin action and hyperandrogenism: clinical, histological, and biochemical findings". *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 590-595.
8. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E. "Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the Polycystic Ovary Syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society". *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2038-2049 .
9. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. "Polycystic Ovary Syndrome and

- endometrial carcinoma". *Lancet* 2003; 361: 1810-1812.
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D. "The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report". *Fertil Steril* 2009; 91: 456-488.
 11. Moran L J, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. "Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome". *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD007506.
 12. Mathur R, Levin O, Azziz R. "Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome". *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 487-92.
 13. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. "Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1555-1559.
 14. Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna A, Genazzani AR, Meczekalski B. "Pregnancy complications in polycystic ovary syndrome patients". *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 87-91.
 15. Belli SH, Graffigna MN, Oneto A. "Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factor and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome". *Fertil Steril* 2004; 81: 624-9.