

# Conduita tratamentului conservator în sindromul ovarelor polichistice la adolescente

## *The conservative treatment in adolescents with the Polycystic ovary syndrome*

Conf. Dr. Adrian NEACȘU<sup>1</sup>, Dr. Cătălina Diana STĂNICĂ<sup>1</sup>, Prof. Dr. Constantin Dimitrie NANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

### REZUMAT

Sindromul ovarelor polichistice (SOPC) este o disfuncție endocrină comună și heterogenă, caracterizată de anovulație cronică și exces androgenic, ce afectează 6-10% din femeile de vârstă fertilă. Este cea mai frecventă cauză de infertilitate anovulatorie.

Se pare că elementul cheie în fiziopatologia SOPC este rezistența crescută la insulină.

La adolescente, corectarea infertilității nu este prioritară. Ele pot primi tratament pentru normalizarea ciclurilor menstruale, cu diminuarea simptomatologiei și ameliorarea disfuncțiilor metabolice. Multe adolescente supraponderale au insulinemia crescută, ceea ce poate juca un rol în dezvoltarea SOPC.

Tratamentul standard este cu estroprogestative orale folosite pentru a realiza cicluri menstruale regulate.

Normalizarea ciclurilor menstruale se poate face cu contraceptive orale sau antidiabetice orale care ameliorază disfuncțiile metabolice.

O abordare adjuvantă, de maximă importanță pentru adolescente este modificarea stilului de viață, dieta. La adolescente tratamentul va fi individualizat în funcție de o serie de particularități de care trebuie ținut seama: tulburări ale menstruației, mastopatii și distrofii ovariene, sindrom de hiperandrogenism, boli cu transmitere sexuală, alte afecțiuni asociate.

La femeile obeze cu SOPC, scăderea în greutate ameliorază hiperandrogenismul, reduce tulburările metabolice, scade rezistența la insulină și insulinemia, îmbunătățește rata fertilității, stimulează ovulația.

**Cuvinte cheie:** sindromul ovarelor polichistice, infertilitate anovulatorie

### ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine and heterogeneous dysfunction, characterized by chronic anovulation and androgen excess, affecting 6-10% of women of childbearing age. It is the most common cause of anovulatory infertility.

It seems that the key element in the pathophysiology of PCOS is increased insulin resistance.

The correction of infertility in teens is not a priority. They can receive treatment to normalize menstrual cycles, with the reduction of symptoms and improvement of metabolic disorders. Many overweight teens have increased insulinemia, which may play a role in the development of PCOS.

Standard treatment is oral estroprogestative, used to perform regular menstrual cycles.

Normalize menstrual cycles can be done with oral contraceptives or oral antidiabetic agents that improve metabolic dysfunctions.

An adjuvant approach of the utmost importance for teens is lifestyle modification and diet. Teen treatment should be individualized depending on a number of peculiarities that have to be taken into account: menstruation disorders, mastopathies and ovarian dystrophies, hyperandrogenism syndrome, sexually transmitted diseases and other associated disorders.

In obese women with PCOS, weight loss improves hyperandrogenism, reduces metabolic disturbances, reduces insulin resistance and insulinemia, improves fertility rate, stimulates ovulation.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, anovulatory infertility

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Adrian Neacșu, UMF „Carol Davila“, Strada Dionisie Lupu nr. 37, București  
E-mail: adrianeacsu2006@yahoo.com

Sindromul ovarelor polichistice (SOPC) este o disfuncție endocrină comună și heterogenă, caracterizată de anovulație cronică și exces androgenic, ce afectează 6-10% din femeile de vârstă fertilă. Este cea mai frecventă cauză de infertilitate anovulatorie.

Deși semnele și simptomele apar de obicei la pubertate, diagnosticarea are loc în perioada adultă, în jurul vârstei de 20-30 de ani.

Femeile afectate au de obicei antecedente familiale de SPOC. Pacientele prezintă în proporție crescută (1-5): obezitate, menstrre neregulate, anovulație, niveluri crescute de hormoni androgeni, hirsutism, acnee, infertilitate, diabet, rezistență la insulină.

Cel puțin 50% din femeile adulte cu SPOC sunt obeze. La adolescente, obezitatea a crescut în ultimii ani, acestea manifestând tulburări menstruale și hiperandrogenism, cu riscuri pe termen lung pentru diabet și boli cardiovasculare.

SOPC a fost definit conform criteriilor de la Rotterdam (2003) având următoarele caracteristici: oligo sau anovulație, hiperandrogenism clinic sau biochimic, aspect ecografic polichistic al ovarelor, volum ovarian mai mare de 10 cm<sup>3</sup> sau prezența pe secțiune a minim 12 foliculi cu diametrul de 2-9 mm.

## PATOGENIE

Se pare că elementul cheie în fiziopatologia SOPC este rezistența crescută la insulină, care conduce la: hiperinsulinemie, hiperandrogenemie, disfuncții menstruale, infertilitate.

Alimentația hipercalorică determină creșteri glicemice bruște, cu eliberări masive de insulină și apariția în timp a sindromului rezistenței la insulină (2, 5, 6).

Insulinorezistența (IR) ar fi o cauză de SOPC. IR este prezentă la 60-70% din pacientele cu SPOC, independent de obezitate.

Hiperinsulinemia stimulează în mod direct prin receptorii IGF 1 sinteza de androgeni la nivel ovarian, suprarenalian și adipos. De asemenea, stimulează sinteza hipofizară de gonadotropi.

Stresul determină sinteza crescută a cortizolului în suprarenale. Cortizolul, la rândul lui, determină creșterea nivelului prolactinei. Prolactina scade FSH și crește sinteza de LH. Anovulația este probabil cauzată de nivelurile scăzute de FSH și de nivelurile crescute de hormoni androgeni (6-9).

In vitro, insulina stimulează sinteza androgenică în celulele tecale și determină scăderea

sintezei hepatice a sex hormone-binding globulin, având ca efect creșterea androgenemiei.

Din cauza insulinorezistenței, SOPC prezintă componente metabolice (6, 10): obezitate, diabet, disfuncții ale metabolismului lipidic, HTA, boli cardiovasculare.

## TRATAMENT

La adolescente, corectarea infertilității nu este prioritară. Ele pot primi tratament pentru normalizarea ciclurilor menstruale, cu diminuarea simptomatologiei și ameliorarea disfuncțiilor metabolice.

În trecut, tratamentul SOPC era axat pe inducția ovulației în infertilitate, contraceptive orale pentru corectarea ciclurilor neregulate și antagonizarea hormonilor androgeni pentru tratamentul hirsutismului și acneei.

Tratamentul standard este cu estroprogestative orale, folosite nu ca anticoncepționale, ci pentru a realiza cicluri menstruale regulate (11-14). Normalizarea ciclurilor menstruale se poate face cu: contraceptive orale, administrarea de clomifen citrat (CC), antidiabetice orale care ameliorează disfuncțiile metabolice: Metformin – 500 mg x 3/zi, pe termen lung, Pioglitazon (Actos) – 15-30 mg/zi, Rosiglitazon (Avandra) – 4-8 mg/zi, Troglitazon (Rezulin) – risc de hepatotoxicitate. De asemenea, se pot administra gonadotropine și gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Se poate face drilling ovarian laparoscopic (DOL), sau se poate recurge la aplicarea tehnicilor de reproducere asistată ori se poate realiza o abordare adjuvantă, de maximă importanță pentru adolescente, precum modificarea stilului de viață și dietei (12, 15-18).

## MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ

Este necesară recunoașterea obezității cu distribuție centripetă, care poate fi variabilă în funcție de etnie și de aria geografică. Obezitatea este asociată cu anovulație, avort, complicații ale sarcinii în trimestrul III: preeclampsia, diabetul gestațional.

S-a demonstrat că scăderea în greutate (cel puțin 5%) crește șansa ovulației spontane la aceste paciente. Dieta are drept scop restrângerea aportului caloric cu scăderea nivelului testosteronului, scăderea insulinei serice, ameliorarea simptomatologiei (9, 10, 13, 19, 20).

Rezistența la insulină necesită o dietă săracă în carbohidrați, cu o cantitate adecvată de proteine, scăderea grăsimilor saturate, evitarea

E-urilor, coloranților, evitarea cafelei și alcoolului, renunțarea la fumat, consumul a minim 2L de apă pe zi, consumul fitoestrogenilor, aportul de acid folic, administrarea de suplimente alimentare pentru normalizarea dezechilibrelor mineralelor și vitaminelor: Cr – modulează răspunsul insulinei la glicemie, Zn – controlează apetitul și acțiunea glicemiei, Mg – modulează nivelul glicemiei și IR, Coenzima Q – modulează metabolismul glucidic și energetic, vitamine din grupul B – rol în metabolismul glucidic și lipidic, Omega 3 scade nivelul homocisteinei, care crește riscul de ateroscleroză în administrarea de metformin (6-8, 16, 17).

La femeile obeze cu SPOC, scăderea în greutate ameliorează hiperandrogenismul, ameliorează tulburările metabolice, scade rezistența la insulină și insulinemia, îmbunătățește rata fertilității, stimulează ovulația.

S-a constatat că activitatea fizică minimă este mai redusă la femeile cu SPOC. Se recomandă activitate fizică intensă care reduce riscul infertilității anovulatorii (1, 15, 19, 21).

**Tratamentul medicamentos antiobezitate** la femeile cu SOPC este eficient, independent de nivelul androgenilor și de insulinerezistență, pentru: Orlistat (blochează absorbția intestinală a lipidelor), Exenatide (Byetta) – îmbunătățește nivelurile glicemiei, Silbutramină (supresor al apetitului).

Clomifencitratul rămâne tratamentul de primă intenție în inducerea ovulației la femeile cu cicluri anovulatorii din SPOC. El acționează la nivelul hipofizei prin creșterea sintezei de FSH datorată blocării mecanismului de feed-back negativ. Prezintă numeroase avantaje: administrare per os, puține efecte secundare, monitorizare facilă a ovarului, preț redus.

Printre factorii de predicție în reușita tratamentului se numără: obezitatea, hiperandrogenia, vârsta, volumul ovarian, caracterul menstruațiilor, IMC (indicele masei corporale). Doza maximă de clomifencitratal utilizată este de 150 mg/zi, 5 zile/lună, 6 cicluri la rând. Rata nașterilor este de 50-60%, dar trebuie prevăzute elemente de terapie de linia a doua: FSH sau Drilling ovarian laparoscopic (DOL) (3, 5, 8, 17, 19).

**Agenți cu rol de creștere a sensibilității la insulină** sunt medicamente folosite pentru tratamentul diabetului zaharat tip II, nelipsite de riscuri: Metforminul (Biguanida) – crește riscul de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală, hepatică sau insuficiență cardiacă congestivă, Pioglitazona, rosiglitazona (cresc riscul bolilor cardiovasculare și sunt toxice hepatice).

Aceste preparate nu se administrează în sarcină. În prezent, antidiabeticele orale sunt folosite pentru corectarea insulinemiei, îmbunătățirea funcției ovariane și tulburărilor metabolice.

**Metforminul** inhibă sinteza hepatică de glucoză, scade insulinemia și crește sensibilitatea periferică la insulină, contribuie la apariția ovulației.

Studii efectuate pentru administrarea de metformin au evidențiat creșterea sensibilității la insulină, o reducere a hiperandrogenismului și îmbunătățirea ovulației.

Asocierea administrării de clomifen citrat cu metformin crește frecvența apariției ovulației. Acțiunea favorabilă a metforminului este explicată prin fiziopatologia SOPC, care cuprinde interacțiuni complexe între acțiunea ovarelor, gonadotropinelor, insulinei și androgenilor (8, 16-18).

Metforminul îmbunătățește profilul metabolic al adolescentelor cu SOPC tratate cu estroprogestative orale.

Metforminul asociat sau nu cu estroprogestativele: reduce rezistența la insulină, reduce hiperinsulinemia, îmbunătățește metabolismul lipidic, reduce hiperandrogenemia, determină reapariția ciclurilor menstruale ovulatorii, poate îmbunătăți rata de sarcini și determină scăderea ratei avorturilor și complicațiile sarcinii (toxemia, diabetul gestațional).

Metforminul în asociere cu acidul folic îmbunătățește profilul metabolic al femeilor cu SOPC (1, 8, 10, 12, 18).

IMC (indicele masei corporale) și rezistența la insulină permit predicția ovulației și sarcinii după tratamentul cu metformin.

**Contraceptivele orale** reglează ciclurile menstruale și simptomele din SOPC, deși pot crește colesterolemia. Tratamentul tradițional cu estroprogestative orale, folosite nu ca anticoncepționale, ci pentru a realiza cicluri menstruale regulate nu este bine studiat la adolescentele obeze. Estroprogestativele orale pot înrăutăți dislipidemia acestora și nu corectează rezistența la insulină.

Ca tratamente alternative menționăm:

- **Tamoxifen** (antiestrogen) poate fi la fel de eficient ca și clomifen citratul în inducerea ovulației;
- **Gonadotropinele și analogii de GnRH** – Inducerea ovulației se bazează pe conceptul creșterii tranzitorii a FSH la valori mai mari decât cel necesar pentru generarea unui număr limitat de foliculi.

Pentru diminuarea riscului de hiperstimulare ovariană sau de sarcină multiplă, se folosesc diverse protocoale terapeutice: step-up, low-dose, step-down, chronic low-dose.

**Antagoniștii de GnRH** prezintă unele avantaje:

- Acționează prin competiție pentru receptori cu GnRH, blocând acțiunea de stimulare a FSH și LH endogen;
- Suprimarea acțiunii GnRH se face în câteva ore;
- Nu apare efect de flare-up;
- Funcția gonadală se reface rapid după oprirea tratamentului;
- Se obțin mai multe sarcini și mai puține avorturi decât după administrarea de agonști de GnRH;
- Risc redus de sindrom de hiperstimulare ovariană și de sarcini multiple (1,3,10,19).

**Drilling-ul ovarian laparoscopic** acționează prin distrugerea țesutului ovarian, cu scăderea producției de androgeni – modificarea profilului endocrin. Efectul postoperator este de transformare a mediului preponderent androgenic din ovar într-unul predominant estrogenic. Postoperator scade important nivelul LH-ului și hormonilor androgeni, efect relativ persistent în timp. Avantajele sunt: obținerea ovulației monofolliculare, reducerea sarcinilor multiple, scăderea numărului de avorturi, evitarea sindromului de hiperstimulare ovariană. Efectele adverse sunt aderențe postoperatorii, distrugerea rezervei ovariene, menopauza precoce.

**Reproducerea asistată medical.** Infertilitatea la femeile cu SOPC este predominant datorată anovulației, deci tratamentul constă în

principal în inducerea ovulației. La femeile cu SOPC la care se asociază și un deficit de fertilitate masculină se poate combina inducerea ovulației cu inseminarea intrauterină.

Fertilizarea in vitro și embriotransferul sunt alternative folosite la femeile cu infertilitate de cauză mecanică (5, 8, 14, 17, 19).

## CONCLUZII

La adolescente, corectarea infertilității nu este prioritară. Ele pot primi tratament pentru normalizarea ciclurilor menstruale.

Tratamentul standard al SOPC este cu estrogen-progestative orale folosite pentru a realiza cicluri menstruale regulate.

Multe adolescente supraponderale au insulinemia crescută, care poate juca un rol în dezvoltarea SOPC.

Normalizarea ciclurilor menstruale se poate face cu contraceptive orale sau antidiabetice orale, care ameliorează disfuncțiile metabolice. O abordare adjuvantă, de maximă importanță pentru adolescente, este modificarea stilului de viață.

Adolescentele au o serie de particularități. Astfel, tratamentul va fi individualizat în funcție de tulburări ale menstruației (+/-), mastopatii și distrofii ovariene, sindrom de hiperandrogenism, boli cu transmitere sexuală, fumat, alte afecțiuni asociate.

La femeile obeze cu SOPC, scăderea în greutate ameliorează hiperandrogenismul, reduce tulburările metabolice, scade rezistența la insulină și insulinemia, îmbunătățește rata fertilității, stimulează ovulația (1, 7, 11, 19, 21).

## BIBLIOGRAFIE

1. **Speroff L, Frtiz M.** Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7<sup>th</sup> Ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2005, p. 487-522.
2. Novak's Textbook of Gynecology, 11<sup>th</sup> Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1988, p. 782-789.
3. **Ehrmann D.A.** Polycystic ovary syndrome, *N Engl J Med* 2005 Mar 24; 352(12): 1223-36.
4. **Crișan N., Nanu D.** Ginecologie, Ed. Societatea știință și tehnică, București, 1997.
5. **Crișan N., Nanu D.** Terapeutică hormonală ginecologică, Ed. Societatea știință și tehnică, București, 1998.
6. **Shoboski A., Shaarawy M.** Correction of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome by combined rosiglitazone and clomiphene citrate therapy. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10:99-104.
7. **Nicolae Crișan, Anca Daniela Stănescu.** Vademecum de tratamente ginecologice, Editura medicala, Bucuresti 2014.
8. **Dronavalli S., Ehrmann D.A.** Pharmacological therapy of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(1): 244-254.
9. **College National de Gynecologues et obstetriciens francois.** L'Adolescente, 2003, Cap. Contraception des adolescents.
10. **Emans S. Jean și colab.** Lippincott Williams & Wilkins. Pediatric & Adolescent Gynecology Fifth Edition, 5<sup>th</sup> October, 2005.
11. **Nanu Dimitrie, Marinescu Bogdan, Matei Dumirtu, Isopescu Florin și colab.** Esențialul în obstetrică, București, Ed. Medicală Amaltea, 2015.
12. **Polatti F., Perotti F., Filippa N., Gallina D., Nappa R.E.** Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51:221.
13. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Polycystic ovary syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 108. *Obstet Gynecol* 2009; 114(4):936-949.
14. **Brătilă M., Brătilă Anca Daniela și colab.** Aspecte comparative terapeutice în sindromul ovarelor polichistice, a IV-a Conferință de Ginecologie Endocrinologică, Madeira, 9-15 iunie 2008.

- 15. Brătilă M.C. și colab.** Polichistoza ovariană, un aspect tot mai frecvent întâlnit în practica endocrinologică, al IV-lea Congres al Societății de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009.
- 16. Cernea N. și colab.** Evaluarea tratamentului cu Metformin la adolescentele diagnosticate cu SOPC – al III-lea Congres Național de Ginecologie Endocrinologică, Brașov 24-26 mai 2007.
- 17. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D., Carr B.R., Diamond M.P., Carson S.A.** Clomiphene, metformin or both for infertility in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007 Feb 8; 356 (6): 551-66.
- 18. Leeman L., Acharya U.** The use of metformin in the management of polycystic ovary syndrome and associated anovulatory infertility: the current evidence. *J Obstet Gynecol* 2009; 29(6): 476-72.
- 19. Alan H. Deckervey** Current Diagnosis and Treatment 10<sup>th</sup> Edition, MC Graw-Hill, 2013.
- 20. Azziz R.** The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 1001: 995-1007.
- 21. Coculescu M.** Neuroendocrinologie clinică, București, Editura științifică și enciclopedică, 1986.