



НОВИ ДИЈАГНОСТИЧКИ МОДАЛИТЕТИ ВО ДИЈАГНОЗАТА НА ПОЛИЦИСТИЧНИОТ ОВАРИЈАЛЕН СИНДРОМ

Доц. д-р Саша Јовановска-Мишевска

ЈЗУ Универзитетска клиника за ендокринологија, дијабетес и
болести на метаболизмот

PCOS

Полицистичниот оваријален синдром (PCOS) е едно од најчестите ендокрини нарушувања кај жените во репродуктивниот период, со комплексна патофизиологија и мултифакториелна етиологија.

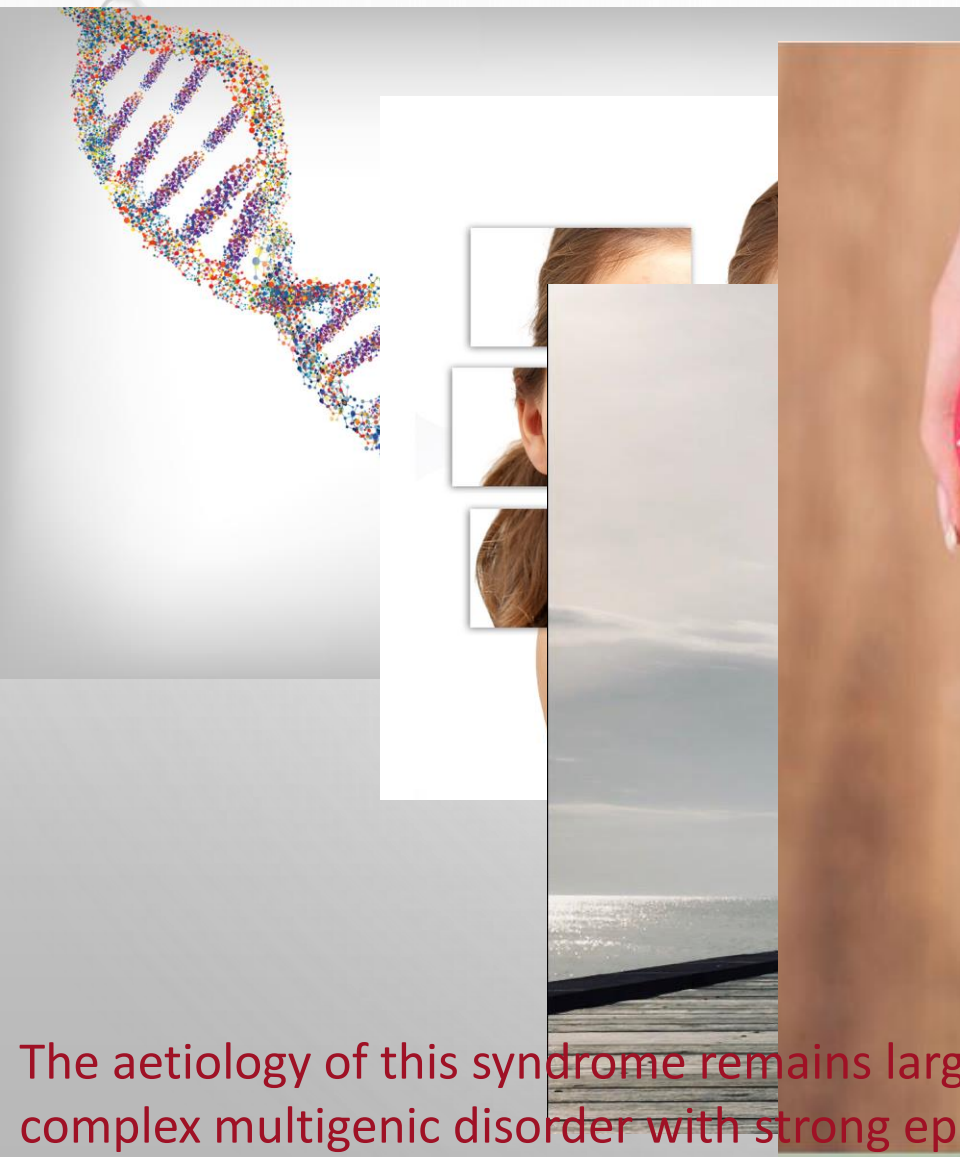
Се карактеризира со асоцијација на полицистични овариуми, хиперандрогенизам и хронична ановулација.

Синдромот е асоциран со бројни метаболни ризици по жената.

Инциденцијата на PCOS е од 5 % до 10 % кај жените во пременопаузалниот период.

Полицистичниот оваријален синдром е хетерогено нарушување, со комплексна патофизиологија и мултифакториелна етиологија, кое имакако репродуктивни, така и метаболни импликации врз здравјето на жената.

МУЛТИФАКТОРИЈЕЛНА ЕТИОЛОГИЈА



The aetiology of this syndrome remains largely unknown, but mounting evidence suggests that PCOS might be a complex multigenic disorder with strong epigenetic and environmental influences, including diet and lifestyle factors.

PCOS AFFECTS 1-IN-10 WOMEN



50%

Undiagnosed

50-70%

Hirsutism

30-75%

Overweight and obese

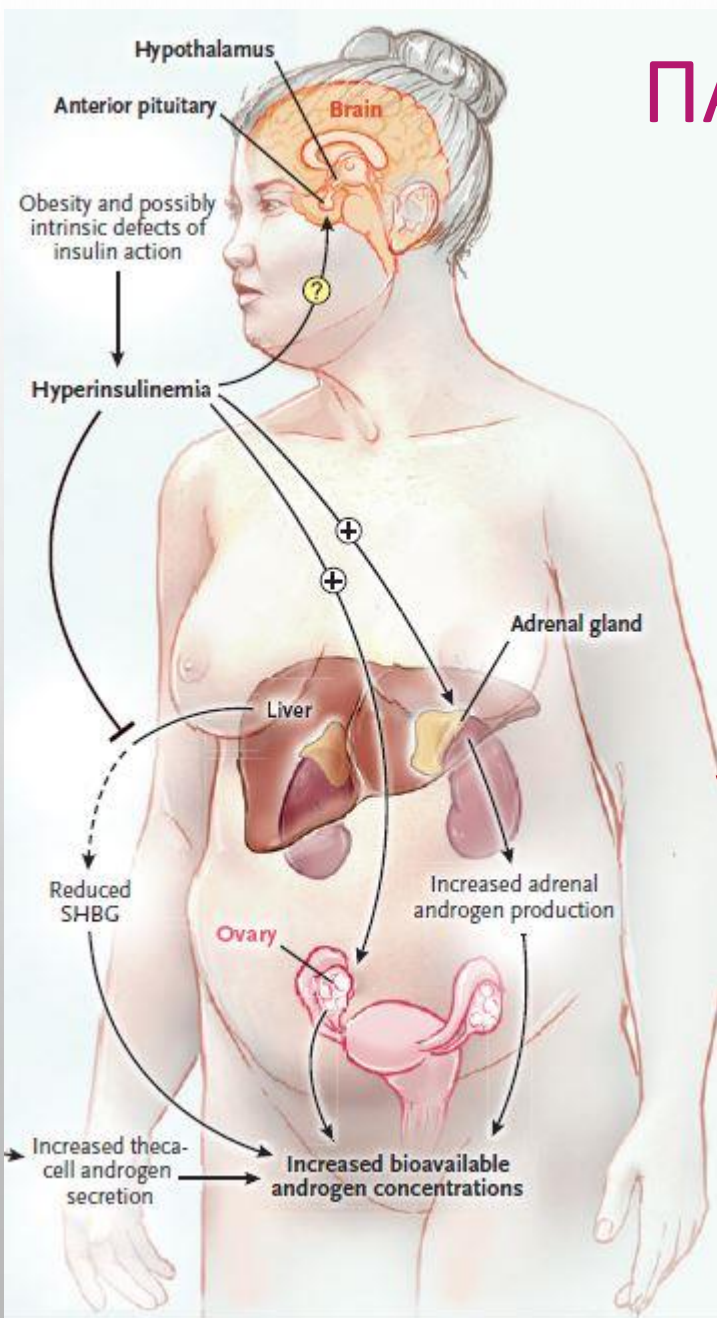
50%

Type 2 diabetes

4-7 X

Cardiovascular event

ПАТОФИЗИОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ НА PCOS



Неадекватна гонадотропинска секреција на хипоталамо-хипофизно ниво

Локални ензимски дефекти во оваријалното ткиво

Хиперинсулинемија и инсулинска резистенција

ПАТОФИЗИОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ НА PCOS

ИНСУЛИН

засилува LH-стимулирана
андрогена продукција во
оваријалните тека клетки

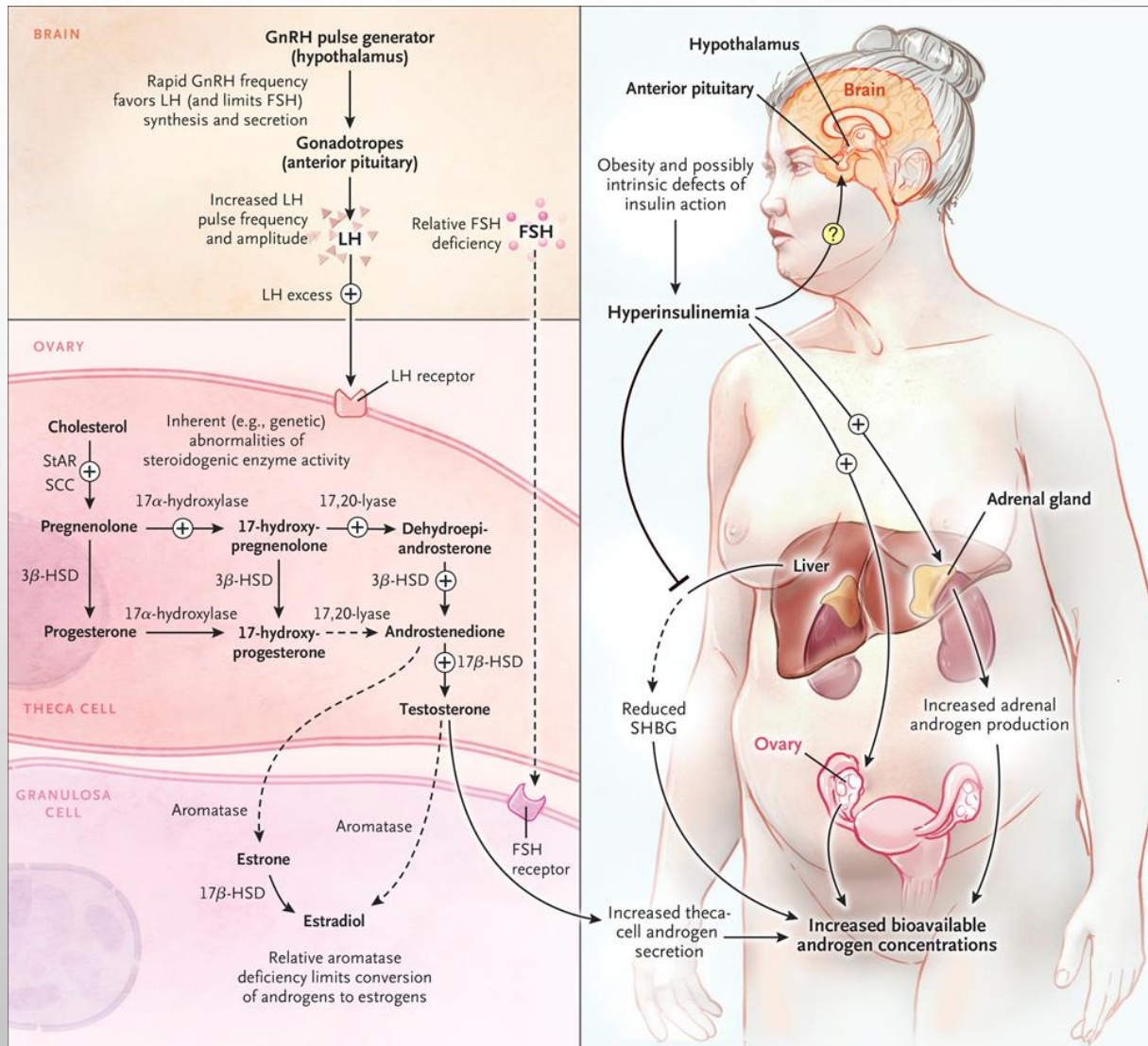
потенцира кортикотропин-
посредувана адренална
продукција на андрогени

инхибира хепатална
синтеза на SHBG

се зголемува нивото на
слободен, биорасположив
тестостерон

естрогени

хиперсекрецијата



КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА PCOS



Полицистични овариуми

- ≥ 12 антрални фоликули во овариум
- оваријален волумен $\geq 10 \text{ cm}^3$



Хиперандрогенизам

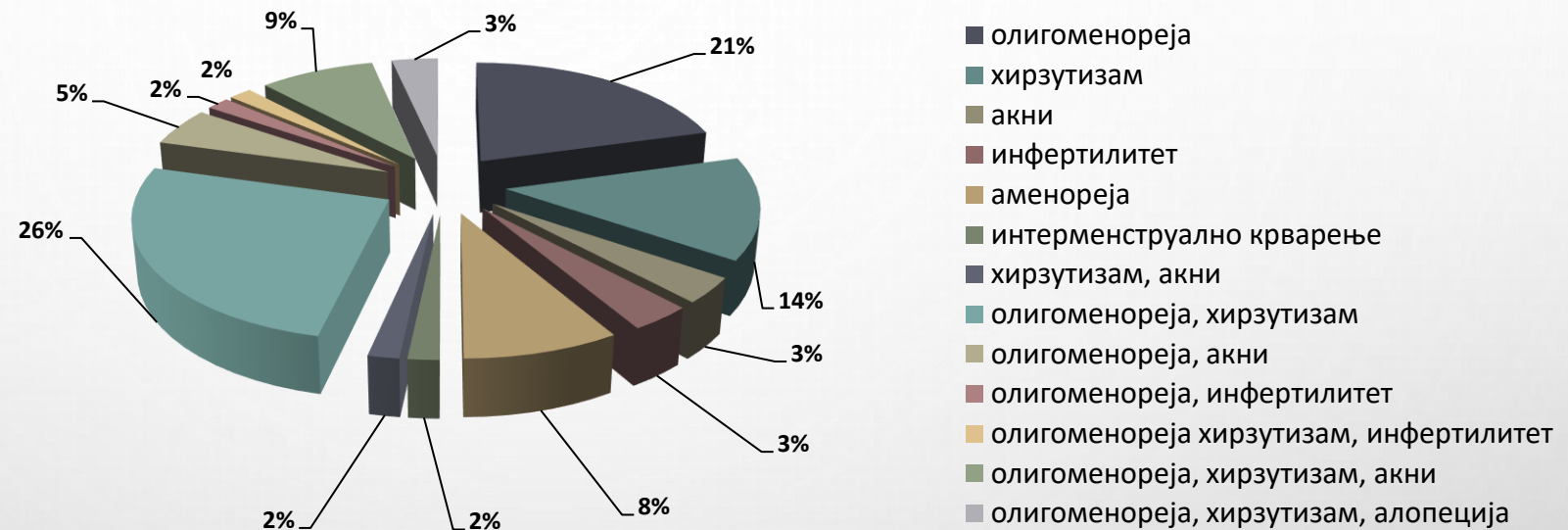
- хирзутизам
- акни
- андрогено-зависна алопеција



Ановулација

- олигоменореја/аменореја
- дисфункционални утерусни крвавења
- ановулаторен инфертилитет

КЛИНИЧКИ ЗНАЦИ И СИМПТОМИ КАЈ PCOS



PCOS	застапеност	најчесто застапени	%
Еден клинички симптом	52%	олигоменореја хирзутизам аменореја	40% 27% 17%
Два клинички симптома	34%	олигоменореја + хирзутизам олигоменореја + акни	75% 15%
Три клинички симптома	14%	олигоменореја + хирзутизам + акни олигоменореја+хирзутизам+ алопеција	63% 25%

хирзутизам (AUC-ROC = 0,733) задоволителен
времетраење на менструалниот циклус
(AUC-ROC = 0,841) добар

PCOS ФАКТИ

PCOS

Infertility

Insulin resistance

Type 2 diabetes

Cardiovascular disease

Endometrial carcinoma

ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ ЗА PCOS

Дефиниција на PCOS	Клинички и/или биохемиски хиперандрогенизам	Олигоменореја /олигоовулација	Полицистични овариуми на ултразвук
NIH (1990)	да	да	не
Ротердам (2003)	да	да	да
	2 од 3 критериума за дијагноза		
AE-PCOS Society (2009)	да	да	да
	еден од два критериума за дијагноза		

исклучување на други причини за ановулација и/или хиперандрогенизам од страна на хипофизата, адреналните жлезди или овариумите (хиперпролактинемија, хипотироидизам, конгенитална адренална хиперплазија, Кушингов синдром или андроген секретирачки оваријални и адренални неоплазми)

ДЕФИНИЦИЈА НА PCOS



Фенотип А

олиго/ановулација

хиперандрогенизам

морфолошки
полицистични
овариуми

Фенотип В

класичен PCOS

олиго/ановулација

хиперандрогенизам

Фенотип С

овулаторен PCOS

хиперандрогенизам

морфолошки
полицистични
овариуми

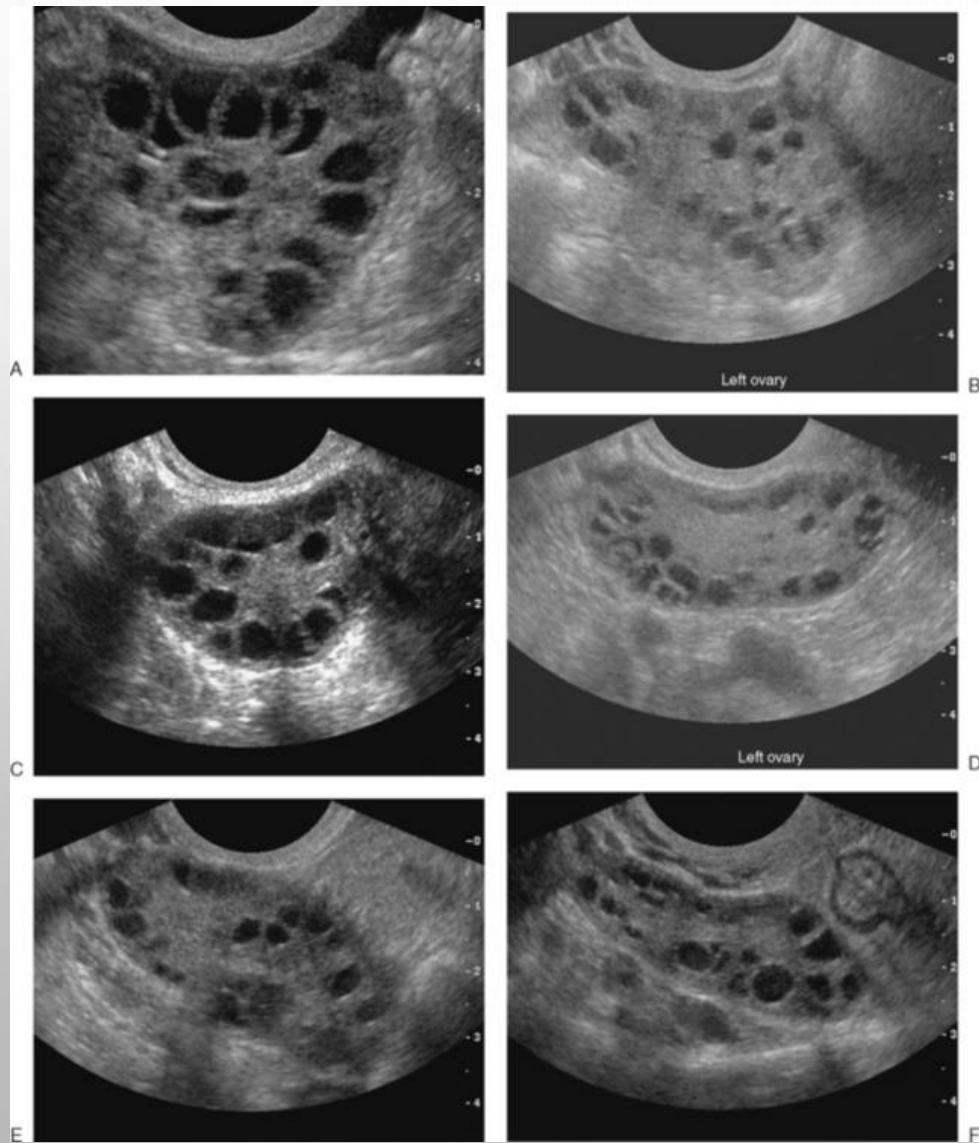
Фенотип D

нехирзутен PCOS

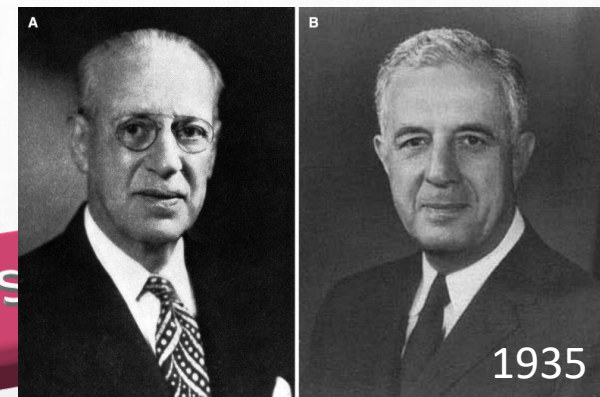
олиго/ановулација

морфолошки
полицистични
овариуми

ПОЛИЦИСТИЧЕН ОВАРИУМ



A string of pearls



е предложени модели за развитокот на полицистичен овариум, бидејќи базична константа к



КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА PCOS



Полицистични овариуми

- ≥ 12 антрални фоликули во овариум
- оваријален волумен $\geq 10 \text{ cm}^3$



Хиперандрогенизам

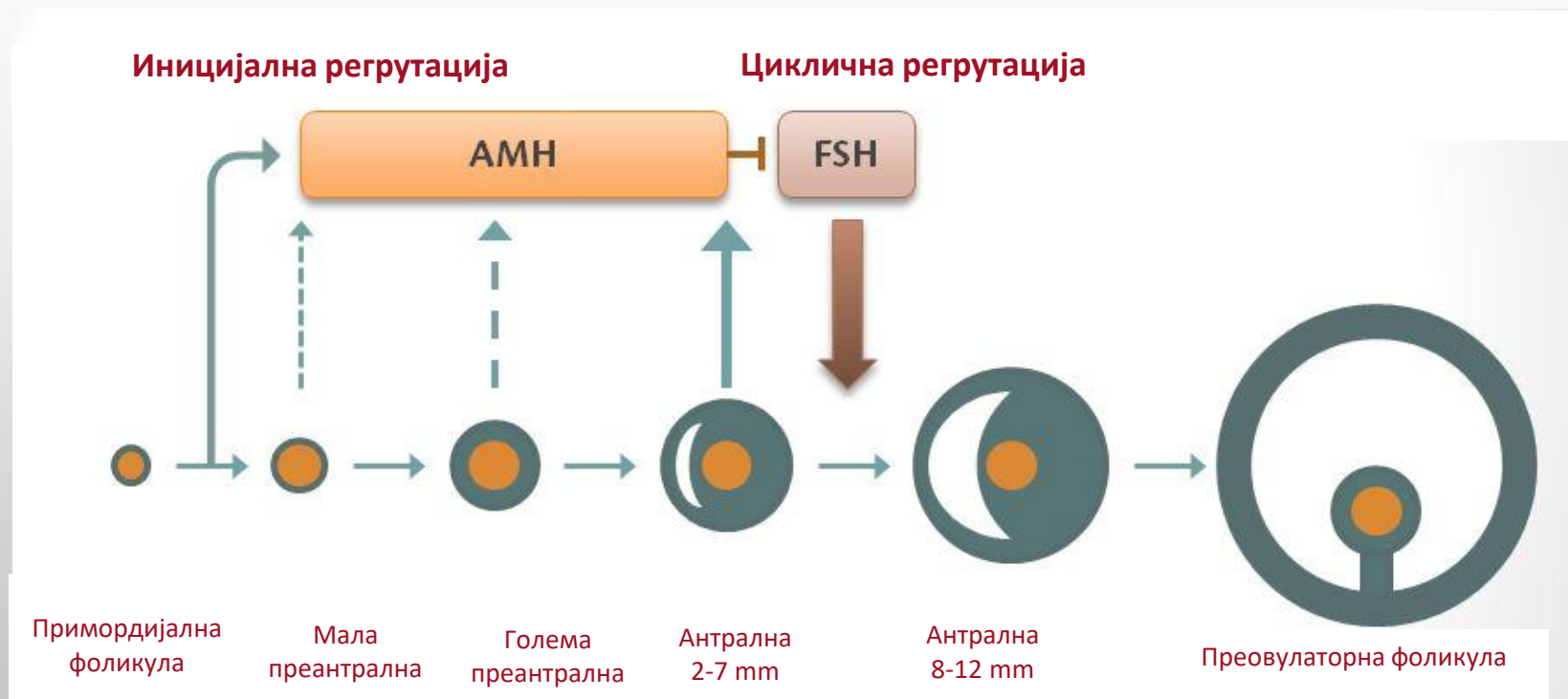
- хирзутизам
- акни
- андрогено-зависна алопеција



Ановулација

- олигоменореја/аменореја
- дисфункционални утерусни крвавења
- ановулаторен инфертилитет

Антимилеријанов хормон кај PCOS



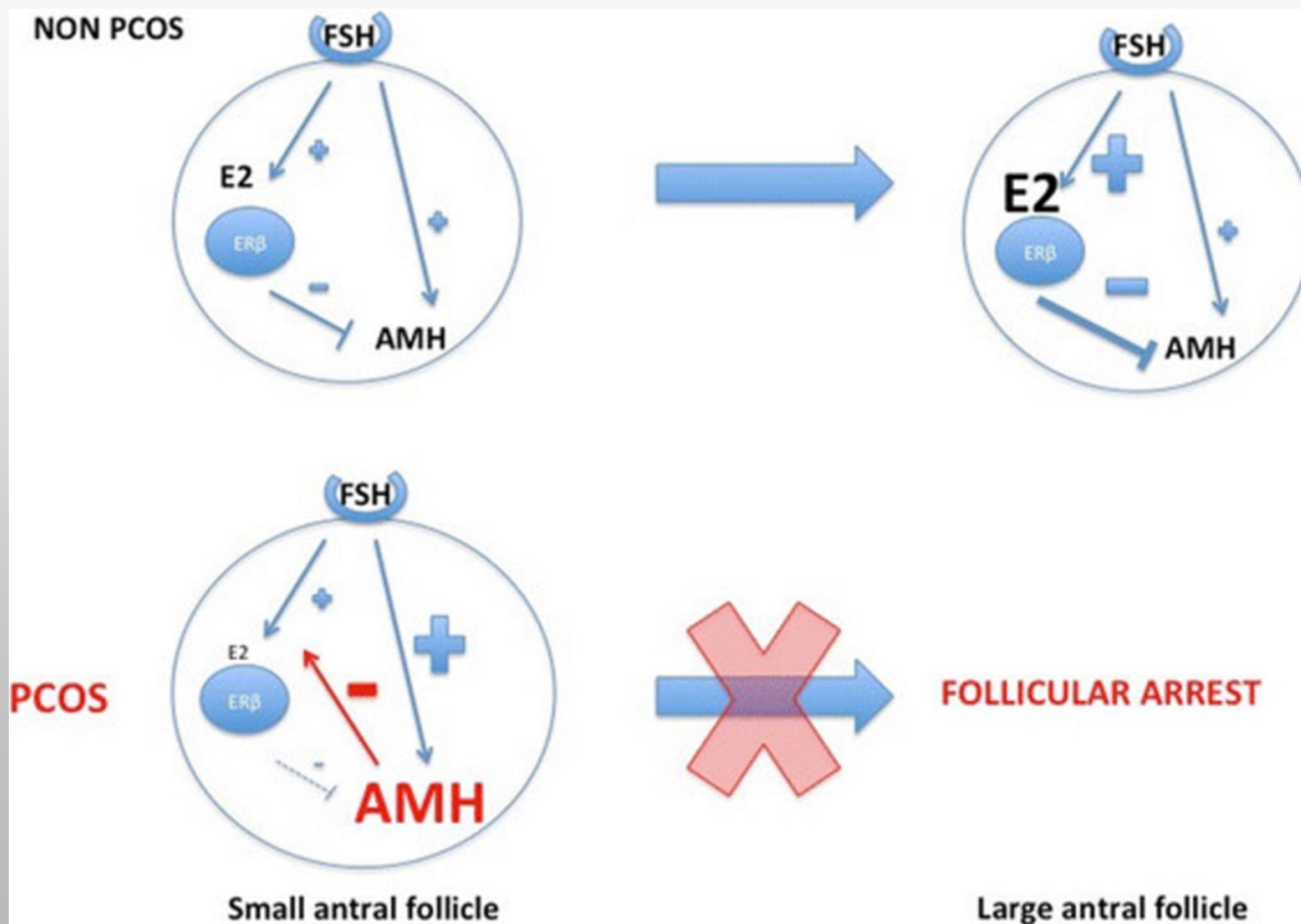
AMH е димерен гликопротеин од фамилијата на TGF- β

AMH се секретира во гранулоза клетките од стадиумот на примарна до антрална фоликула

Серумските концентрации на AMH се пропорционални на бројот на фоликули во развој во овариумот

AMH ја инхибира прераната регрутација на примарната фоликула

Антимилеријанов хормон кај PCOS



AMH пропорционално на бројот на фоликули во развој

↑AMH за 2-3 пати кај PCOS

↓одговор на избраната фоликула на FSH-стимулација

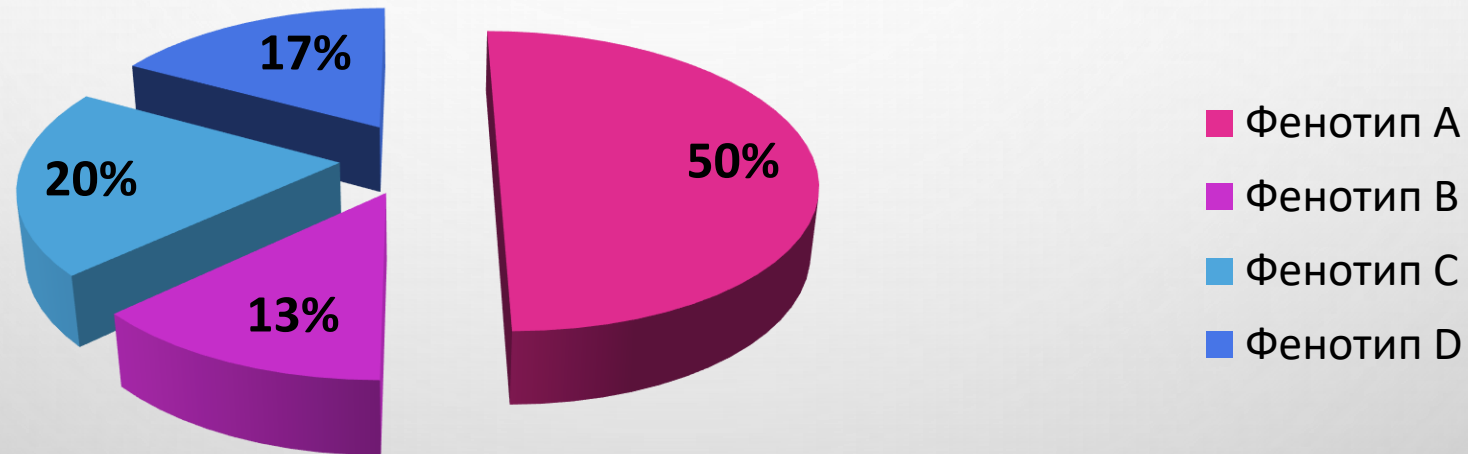
Оневозможува матурација во доминантна фоликула

Негативна интеракција на AMH со FSH

Инхибира синтеза на ароматаза

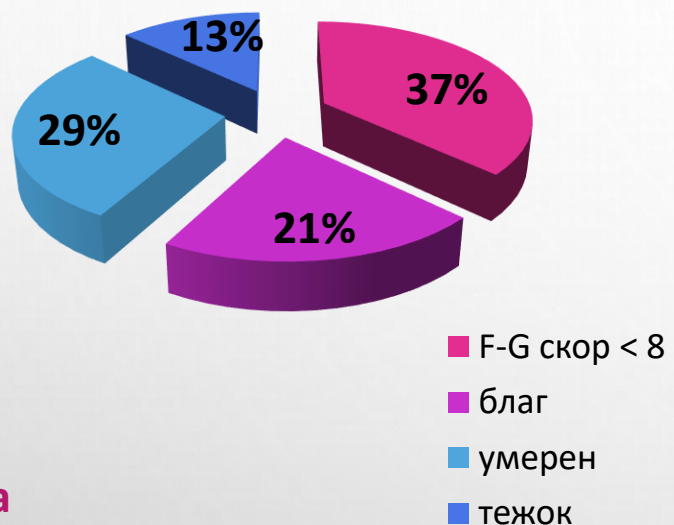
ФЕНОТИПСКА КАРАКТЕРИЗАЦИЈА НА PCOS

Различни фенотипови на PCOS во македонската популација

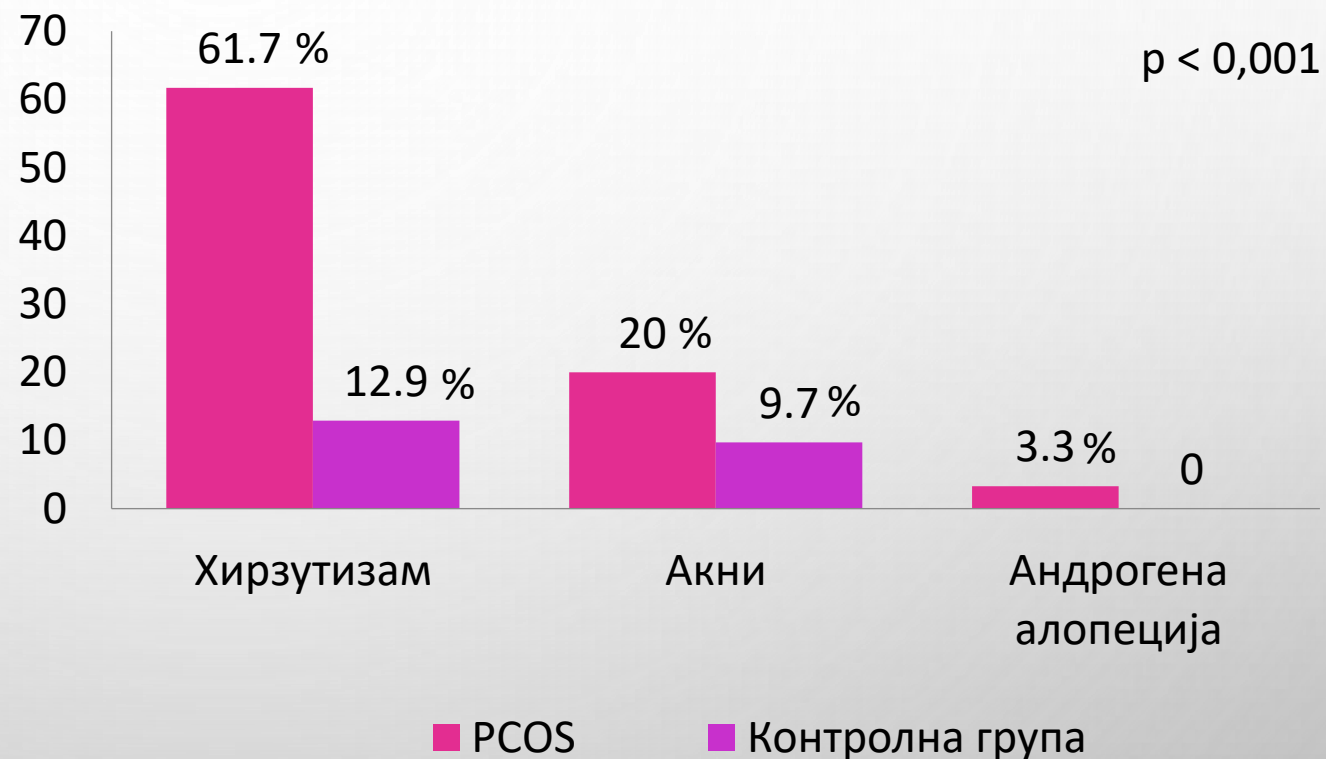
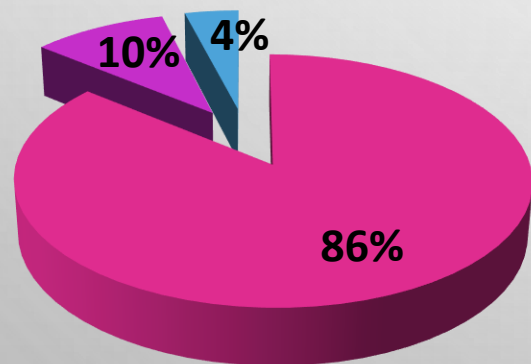


КЛИНИЧКИ ЗНАЦИ ЗА ХИПЕРАНДРОГЕНИЗАМ

PCOS

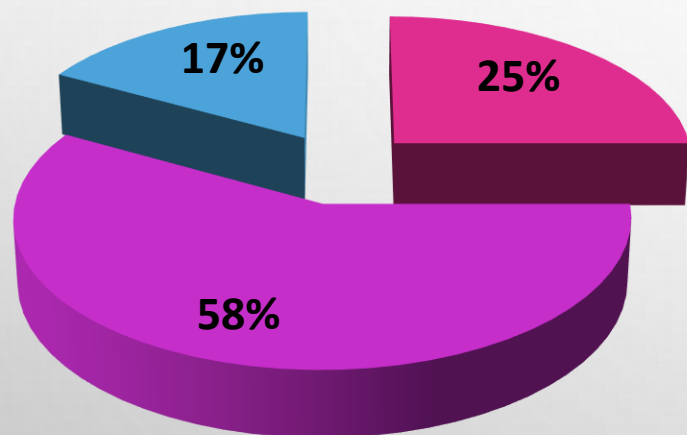


Контрола

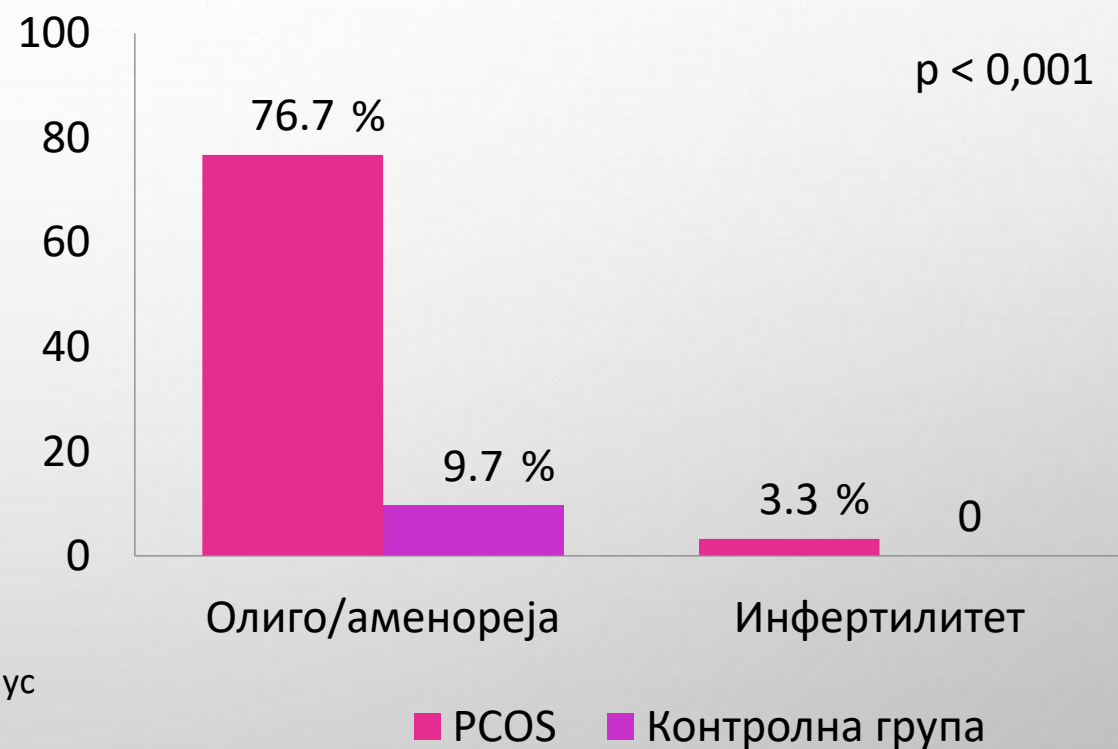


НАРУШУВАЊА ВО МЕНСТРУАЛНИОТ ЦИКЛУС

Процентуална застапеност на нарушувања во менструалниот циклус во групата на PCOS



- нормално времетраење на менструален циклус
- олигоменореја од 35 до 180 дена
- секундарна аменореја >180 дена



ХОРМОНСКИ МАРКЕРИ ЗА ХИПЕРАНДРОГЕНИЗАМ

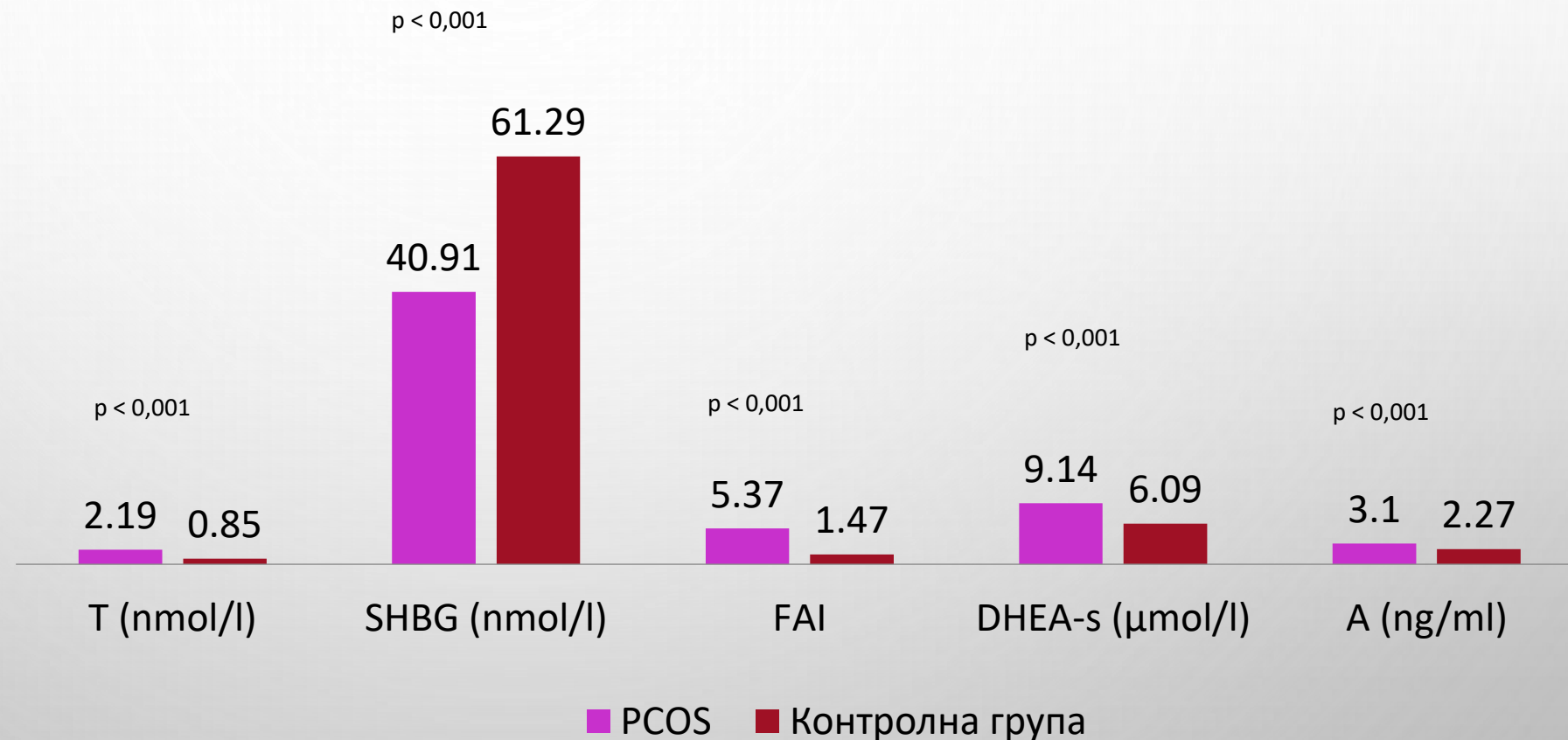
PCOS

↑ тестостерон (55%)
(AUC-ROC = 0,89)

↑ FAI (58%)
(AUC-ROC = 0,91)

↑ андростенедион (40%)

↑ DHEA-s (18%)



T - вкупен тестостерон
SHBG - секс хормон врзувачки глобулин
FAI - слободен андроген индекс
DHEA-s – дехидроепиандростерон сулфат
A - андростенедион

FAI = (вкупен тестостерон/SHBG)*100

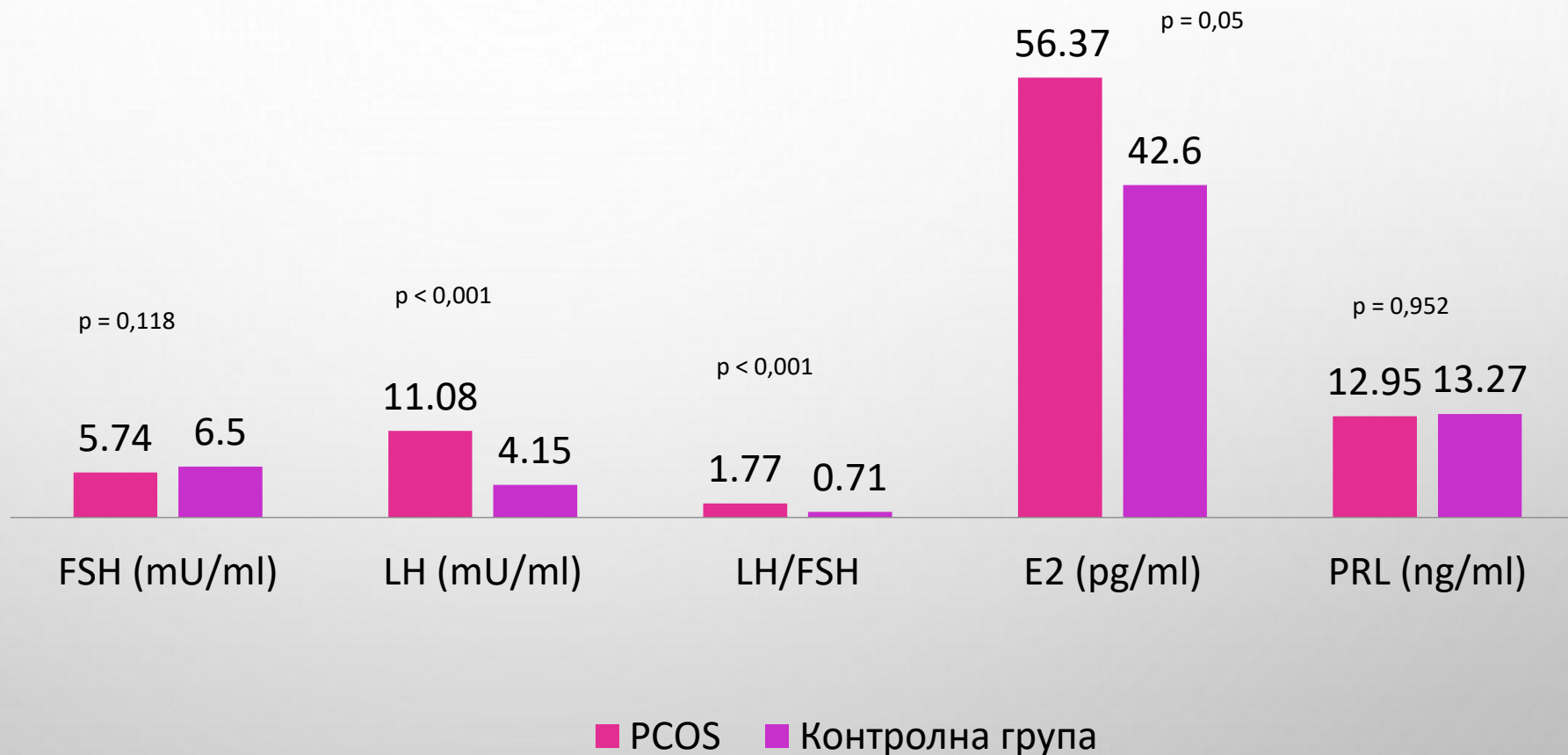
ХИПОФИЗНО-ОВАРИЈАЛНА ОСКА КАЈ PCOS

PCOS

↑LH ↔ FSH

↔ E2

LH/FSH >2,5 (30%)



FSH - фоликулостимулирачки хормон
SHB - лутеинизирачки хормон
E2 - естрадиол
PRL - пролактин

45,4% - Bizackaya et al. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Bialymst.* 2003

АНТИМИЛЕРИЈАНОВИОТ ХОРМОН КАЈ PCOS

PCOS

↑ AMH 2X (81,9%)

↑ AMH 3X (35%)

↓ AMH од референтните (93,5%) од контролите

Само кај две вредности на AMH во референтните

R-AMH-31	ANTUMULLERIAN NO\3.306 Abs	20.75 ng/mL	HIGH, OUT(A)	6.00 - 10.60
R-AMH-32	ANTUMULLERIAN NO\3.231 Abs	19.06 ng/mL	HIGH, OUT(A)	6.00 - 10.60
R-AMH-33	ANTUMULLERIAN NO\3.494 Abs	25.00 ng/mL	HIGH, OUT(A)	6.00 - 10.60
R-AMH-34	ANTUMULLERIAN NO\3.354 Abs	21.84 ng/mL	HIGH, OUT(A)	6.00 - 10.60
R-AMH-35	ANTUMULLERIAN NO\3.320 Abs	21.07 ng/mL	HIGH, OUT(A)	6.00 - 10.60
R-AMH-36	ANTUMULLERIAN NO\3.402 Abs	22.92 ng/mL	HIGH, OUT(A)	6.00 - 10.60
R-AMH-37	ANTUMULLERIAN NO\3.017 Abs	14.22 ng/mL	HIGH, OUT(A)	6.00 - 10.60
R-AMH-38	ANTUMULLERIAN NO\2.386 Abs	7.26 ng/mL		6.00 - 10.60
R-AMH-39	ANTUMULLERIAN NO\2.610 Abs	8.14 ng/mL		6.00 - 10.60

R-K-62	ANTUMULLERIAN NO	0.545 Abs	1.15 ng/mL	LOW	6.00 - 10.60
R-K-65	ANTUMULLERIAN NO	1.054 Abs	2.57 ng/mL	LOW	6.00 - 10.60
R-K-71	ANTUMULLERIAN NO	1.679 Abs	4.49 ng/mL	LOW	6.00 - 10.60
R-K-74	ANTUMULLERIAN NO	0.943 Abs	2.26 ng/mL	LOW	6.00 - 10.60
R-K-78	ANTUMULLERIAN NO	1.806 Abs	4.99 ng/mL	LOW	6.00 - 10.60
R-K-89	ANTUMULLERIAN NO	1.419 Abs	3.59 ng/mL	LOW	6.00 - 10.60
R-K-92	ANTUMULLERIAN NO	0.598 Abs	1.30 ng/mL	LOW	6.00 - 10.60
R-K-109	ANTUMULLERIAN NO	0.552 Abs	1.17 ng/mL	LOW	6.00 - 10.60
R-K-110	ANTUMULLERIAN NO	0.561 Abs	1.19 ng/mL	LOW	6.00 - 10.60
R-K-124	ANTUMULLERIAN NO	0.697 Abs	1.57 ng/mL	LOW	6.00 - 10.60

	PCOS (n = 60)	Контрола (n = 31)	p-вредност
AMH (ng/ml)	13,32 ± 6,96	2,95 ± 1,73	< 0,001 ^{a,•}
Медијана (мин.-максимум)	12,55 (2,62-25,00)	2,5 (0,67-8,45)	

АНТИМИЛЕРИЈАНОВИОТ ХОРМОН КАЈ PCOS

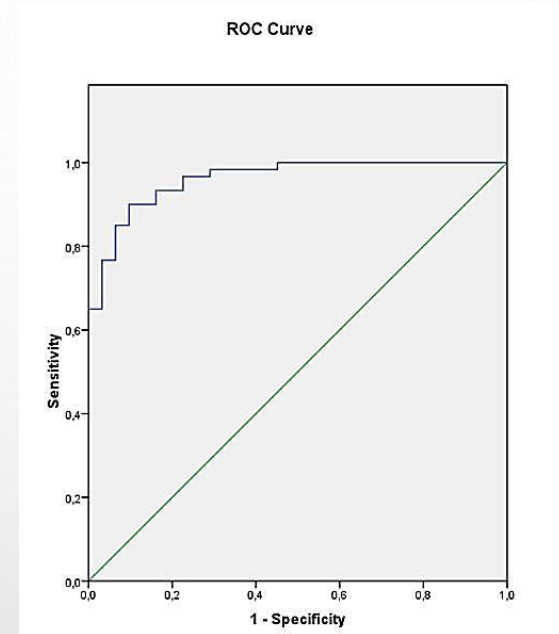
AUC-ROC = 0,961

95% CI 0,926-0,996

AMH 4,7 ng/ml

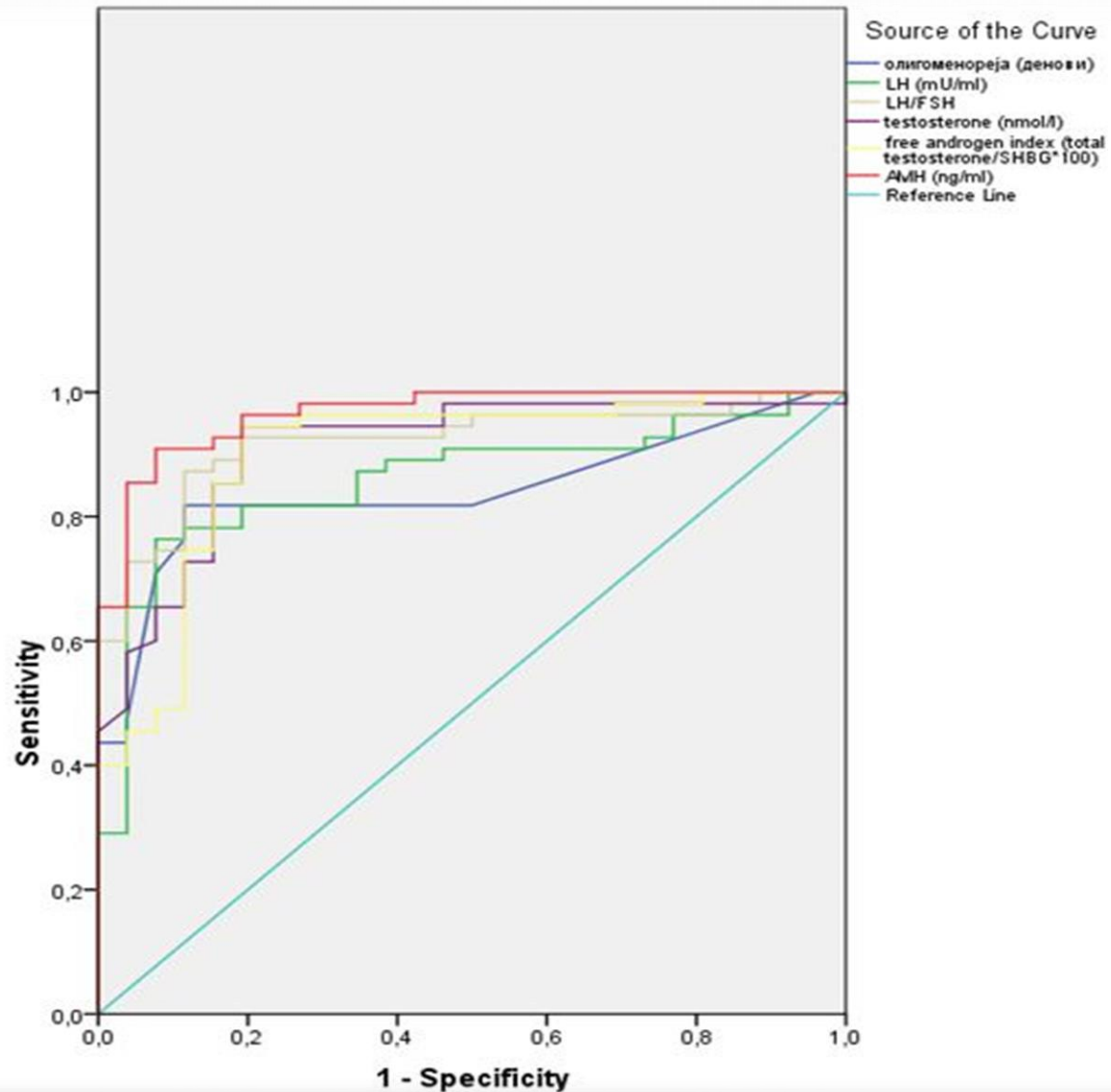
Сензитивност 90 %

Специфичност 90,32 %



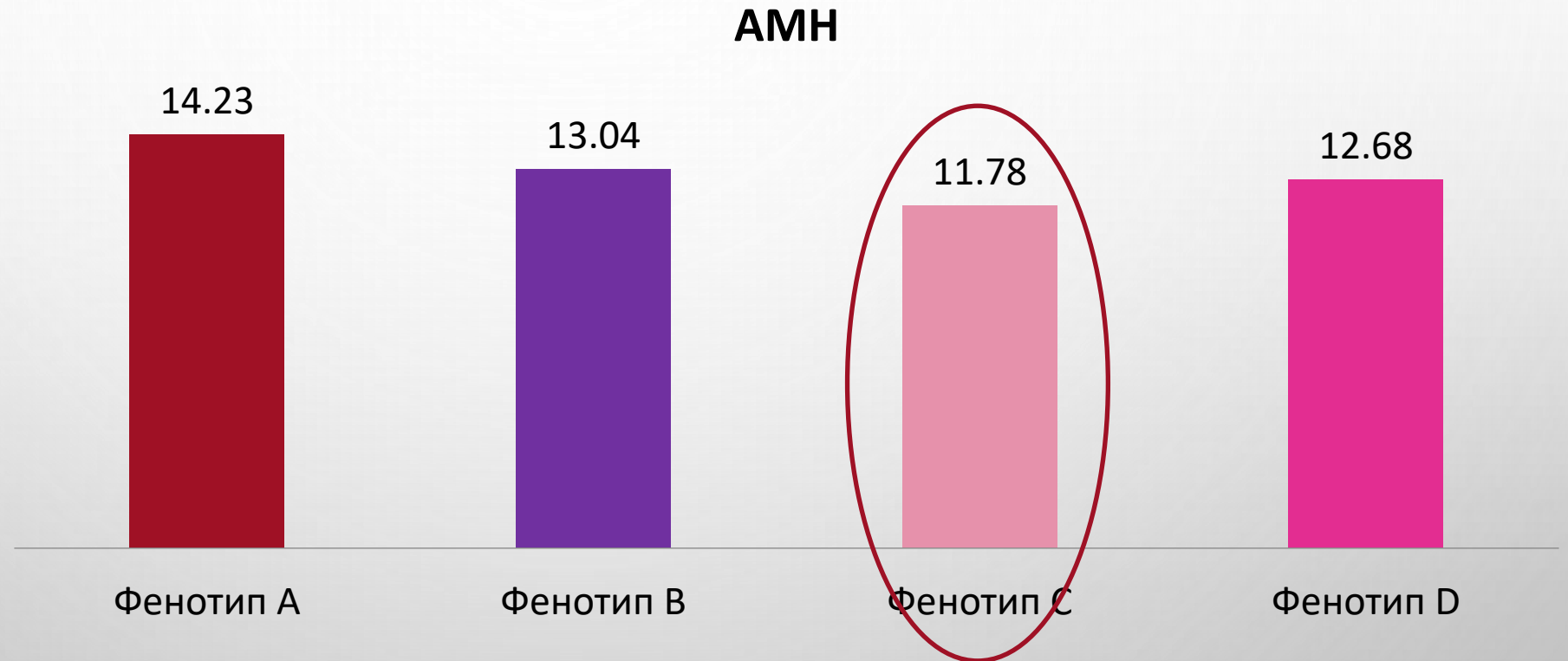
Статистика	вредност	95% CI
Сензитивност	90,00 %	79,49 % до 96,24 %
Специфичност	90,32 %	74,25 % до 97,96 %
Позитивен однос на веројатност	9,30	3,16 до 27,35
Негативен однос на веројатност	0,11	0,05 до 0,24
Преваленција	65,93 %	55,25 % до 75,55 %
Позитивна предиктивна вредност	94,74 %	85,96 % до 98,15 %
Негативна предиктивна вредност	82,35 %	68,41 % до 90,96 %

АНТИМИЛЕРИЈАНОВИОТ ХОРМОН КАЈ PCOS

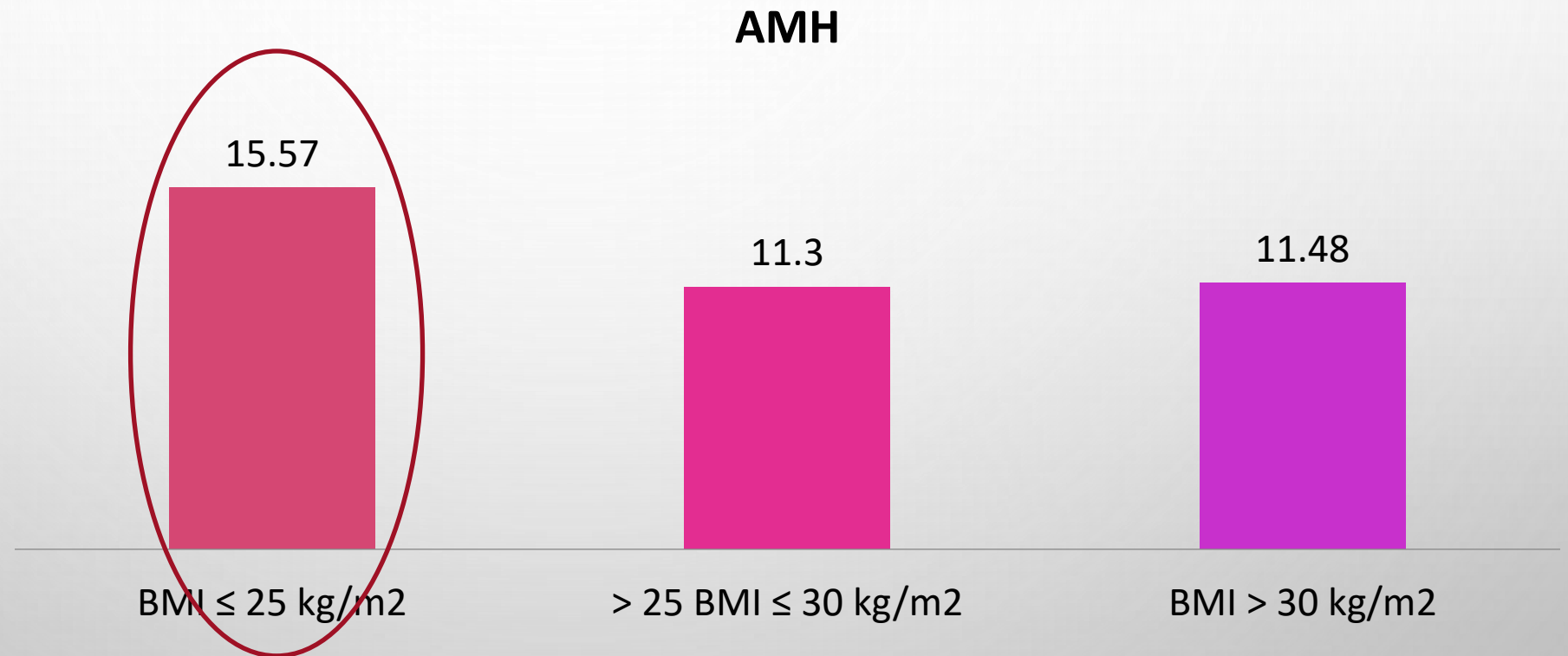


	AUC-ROC
Олигоменореја (денови)	0,841
LH (mU/ml)	0,859
LH/FSH	0,920
Вкупен тестостерон (nmol/l)	0,899
FAI	0,910
AMH (ng/ml)	0,961

АНТИМИЛЕРИЈАНОВИОТ ХОРМОН КАЈ PCOS



АНТИМИЛЕРИЈАНОВИОТ ХОРМОН КАЈ PCOS



АНТИМИЛЕРИЈАНОВИОТ ХОРМОН КАЈ PCOS

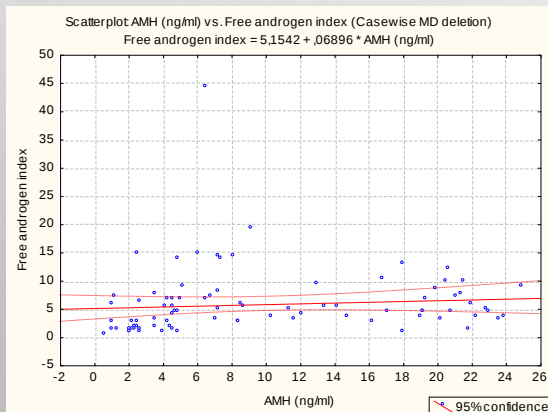
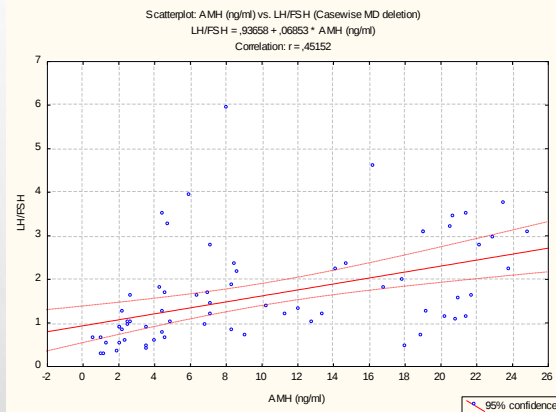
позитивна корелација на АМН со LH

позитивна корелација на АМН со LH/FSH

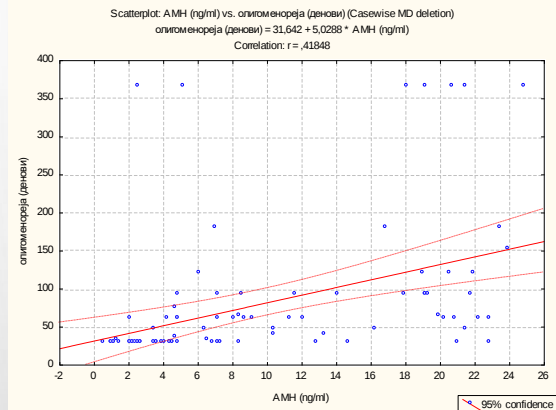
позитивна корелација АМН со вкупен тестостерон

позитивна корелација на АМН со FAI

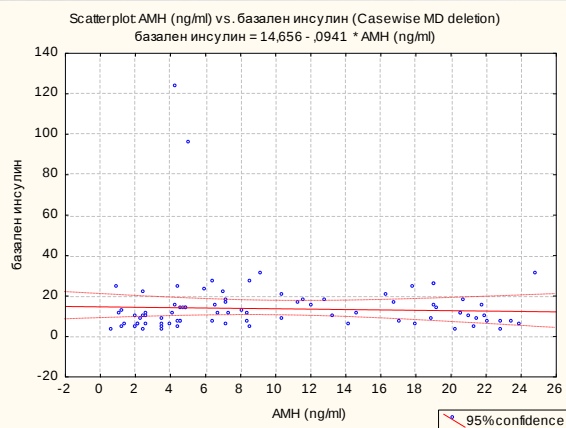
негативна корелација на АМН со FSH



АНТИМИЛЕРИЈАНОВИОТ ХОРМОН КАЈ PCOS



високо сигнификантна корелација на АМН со времетраењето на менструалниот циклус



негативна корелација на АМН со базалниот инсулин



ЗАКЛУЧОК

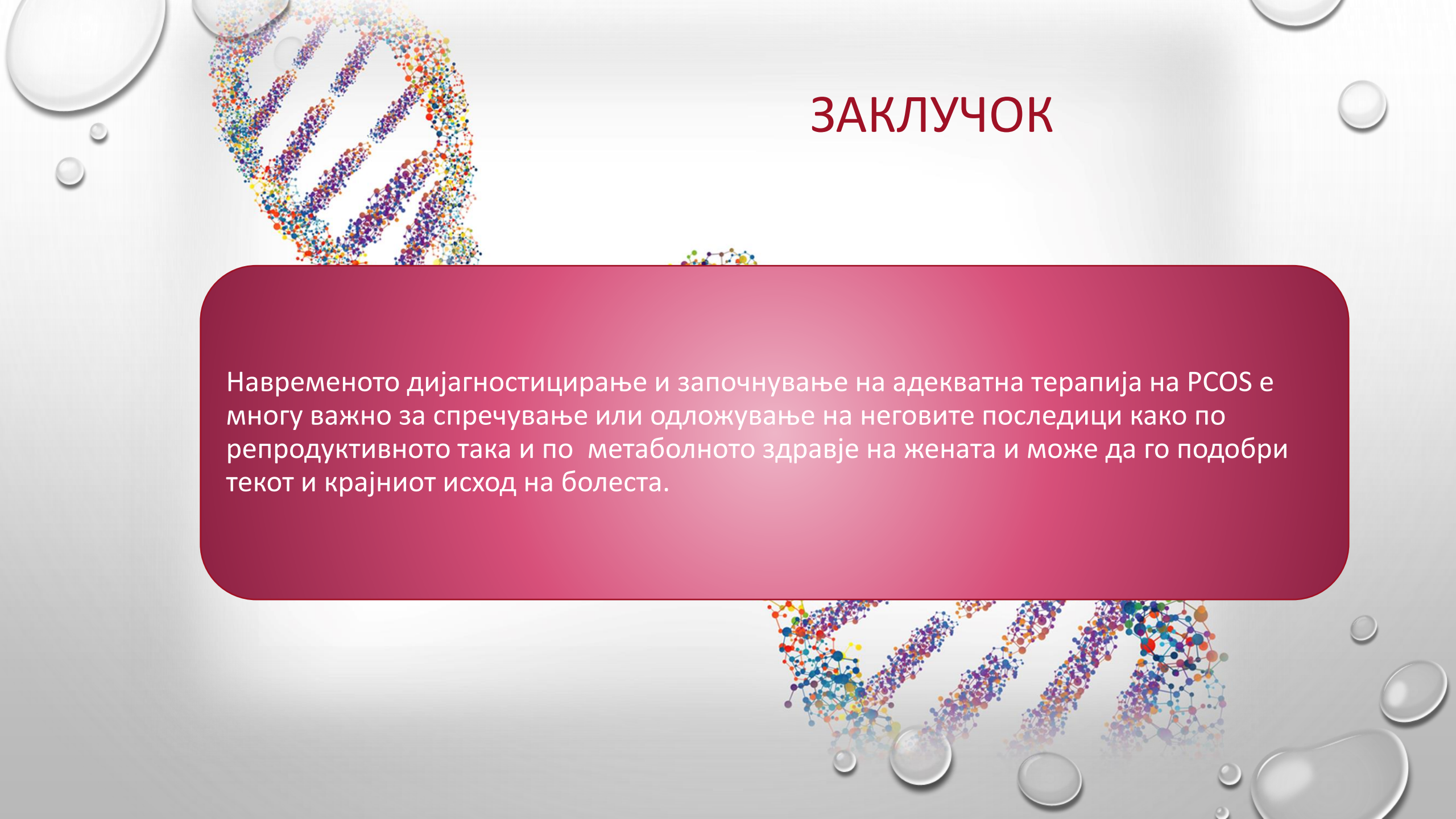
Од сите клинички и хормонски показатели на PCOS кои се идентификувани како дијагностички релевантни, АМН покажа највисок дијагностички потенцијал.

Одредувањето на плазматските вредности на АМН претставува одлична алатка за брза и прецизна дијагноза на полицистичниот оваријален синдром, и е метода со висока сензитивности и специфичност.

Вредностите на АМН се поврзани со тежината на клиничката експресија на полицистичниот оваријален синдром.

Пациентките со потешка форма на PCOS имаат повисоки вредности на АМН .

Пациентките со овулаторен PCOS, кои немаат клинички нарушувања во менструалниот циклус имаат најниски вредности на АМН.



ЗАКЛУЧОК

Навременото дијагностицирање и започнување на адекватна терапија на PCOS е многу важно за спречување или одложување на неговите последици како по репродуктивното така и по метаболното здравје на жената и може да го подобри текот и крајниот исход на болеста.