

# Intrauterino podrijetlo neplodnosti: PCOS

dr. sc. Ivan Jandrić

OB „Dr. Josip Benčević”, Slavonski Brod



# PCOS – opće značajke

9% (NIH), 12% (AES), odnosno 18% (Rotterdam) ženske populacije

March, 2009

Ključni rizik za neplodnost (OR 14,9 vs. zdrave populacije)

Joham, 2015

90-95% uzroka anovulatorne neplodnosti

Teede, 2010

Reproduktivni, ali i bitni kardiometabolički rizici

Pavicic Baldani, 2015

Značajni ekonomski teret zdravstvene skrbi (\$4,4 mlrd. za 4 mil. PCOS žena u SAD 2005., troškovi dijagnostičke obrade ≈ 2%)

Azziz, 2005

Liječenje ograničeno na kupiranje simptoma i prevenciju komplikacija reflektira ograničenost spoznaje o etiologiji i patogenezi

# PCOS – što je i odakle dolazi?

debate, polemike, strasti, konfuzija – tipični ženski sindrom



## Je li PCOS...

...patološko stanje organizma koje se prezentira s karakterističnim simptomima koji to stanje izdvajaju kao abnormalan entitet koji se razlikuje od drugih patoloških ili zdravih stanja organizma = **bolest?**

...posljedica sposobnosti organizma da se prilagodi promjenama u okolišu (što može uvjetovati nastanak predispozicije za bolest) = **adaptacija?**

# PCOS – evolucijska perspektiva

**“Thrifty genotype”** – evolucijska selekcija genskih polimorfizama koje pružaju prednost u težim vremenima, no predisponiraju bolesti u izobilju; hiperandrogenemija i inzulinska rezistencija → jača tjelesna građa, nagomilavanje masti (odbrana od gladi, proinflamatorni citokini), prokoagulatno stanje, povišen tonus simpatikusa, infertilnost)

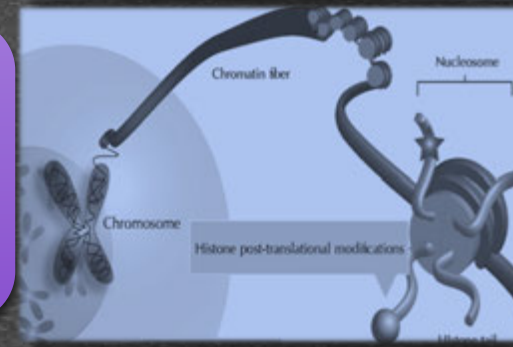
Neel, 1962, 1989, 1999

**“Thrifty phenotype”** – fetus se prilagođava nepovoljnim uvjetima tijekom svog razvoja i usvaja promjene koje ga pripremaju za pretpostavljene nepovoljne uvjete u postnatalnom životu; placentalnom insuficijencijom uzrokovan zastoje u rastu i hipoksija fetusa dovest će do centralizacije krvotoka i hiperaktivacije hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osovine, porasta produkcije glukokortikoidnih hormona i adrenalnih androgena, s posljedičnom inzulinskom rezistencijom, intolerancijom glukoze, hipertenzijom, hiperandrogenizmom i PCOS fenotipom

Barker, 1994, 2001

**“Thrifty epigenotype”** – kanalizacija arhaičnog ‘thrifty’ genotipa ovisno o uvjetima u okolišu; epigenetske modifikacije genske regulatorne mreže koja upravlja ekspresijom pojedinih gena; modifikacija genomske DNA (metilacija, histonska modifikacija) kojom je omogućen prijenos na iduće generacije – trajni učinak okoliša na gensku ekspresiju

Stöger, 2008



# Nasljednost PCOS-a

neupitan je faktor nasljednosti; 0,79

- ❖ Tetrakorična korelacija 0,71 kod monozigotnih vs. 0,38 kod dizigotnih blizanaca

Vink, 2006

35% majki i 40% sestara žena s PCOS ima ovaj poremećaj

- ❖ Dodatno još 24% sestara ima hiperandrogenemiju
- ❖ Braća imaju veću učestalost dislipidemije, IR i HA

Govind, 1999

70% članova obitelji žena s PCOS ima hiperinzulinemiju

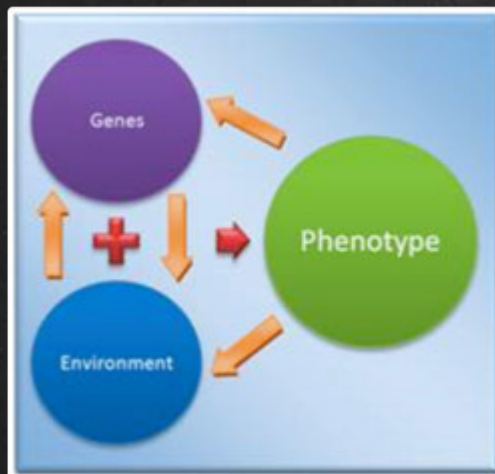
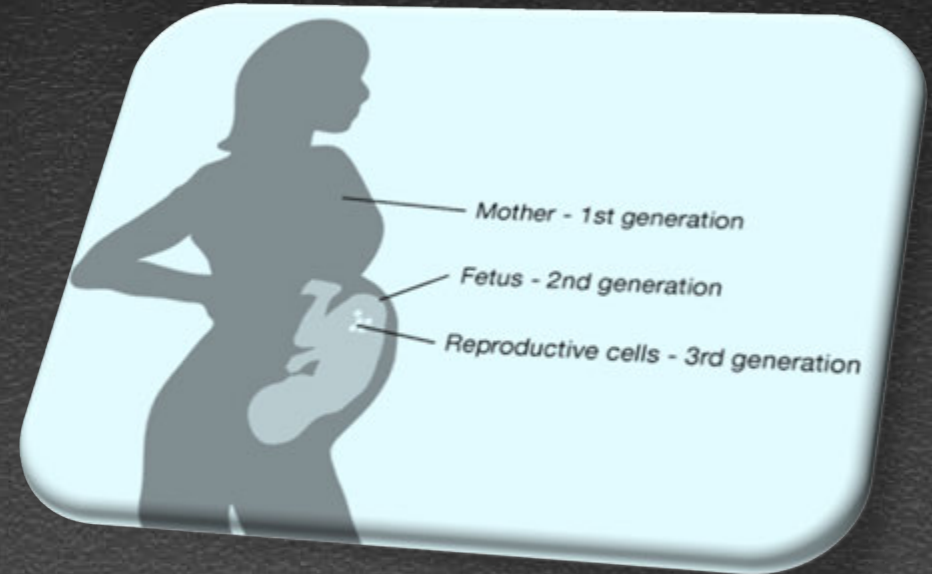
Leibel, 2006



# Podrijetlo PCOS-a

Nasljednost podrazumijeva:

- ❖ efekt naslijeđenih genomskih varijacija: npr. produkcija androgena, osjetljivost na androgene...
- ❖ efekt istovrsnog metaboličko-endokrinog intrauterinog okruženja (kći PCOS majke razvija se u PCOS okruženju koje potencira PCOS fenotip) → metaboličko-hormonalni 'cross-talk'



I fetalni geni i status majke definiraju intrauterini okoliš koji utječe na fetalno (re)programiranje i epigenetske promjene, čemu treba dodati i programiranje konvencionalnim faktorima okoliša (npr. izloženost endogenim disruptorima)

# Značaj intrauterinog miljea

Fetus je iznimno osjetljiv čak i na suptilne promjene u intrauterinom okolišu

Promjena strukture i funkcije fetusa prema fiziološkim signalima majke = fetalni plasticitet (osnova Barkerove hipoteze)

Kompenzatorne strategije u odgovoru na poremećenu homeostazu:

- ❖ adaptivne – omogućavaju opstanak
- ❖ disruptivne – uzrokuju bolest

Te kompenzacije dugoročno programiraju mnoge aspekte fetalnog razvoja → alterirana fiziologija / patologija u odrasloj dobi



# Razvojno programiranje PCOS-a: kontinuum uzročnih stanja i ishoda

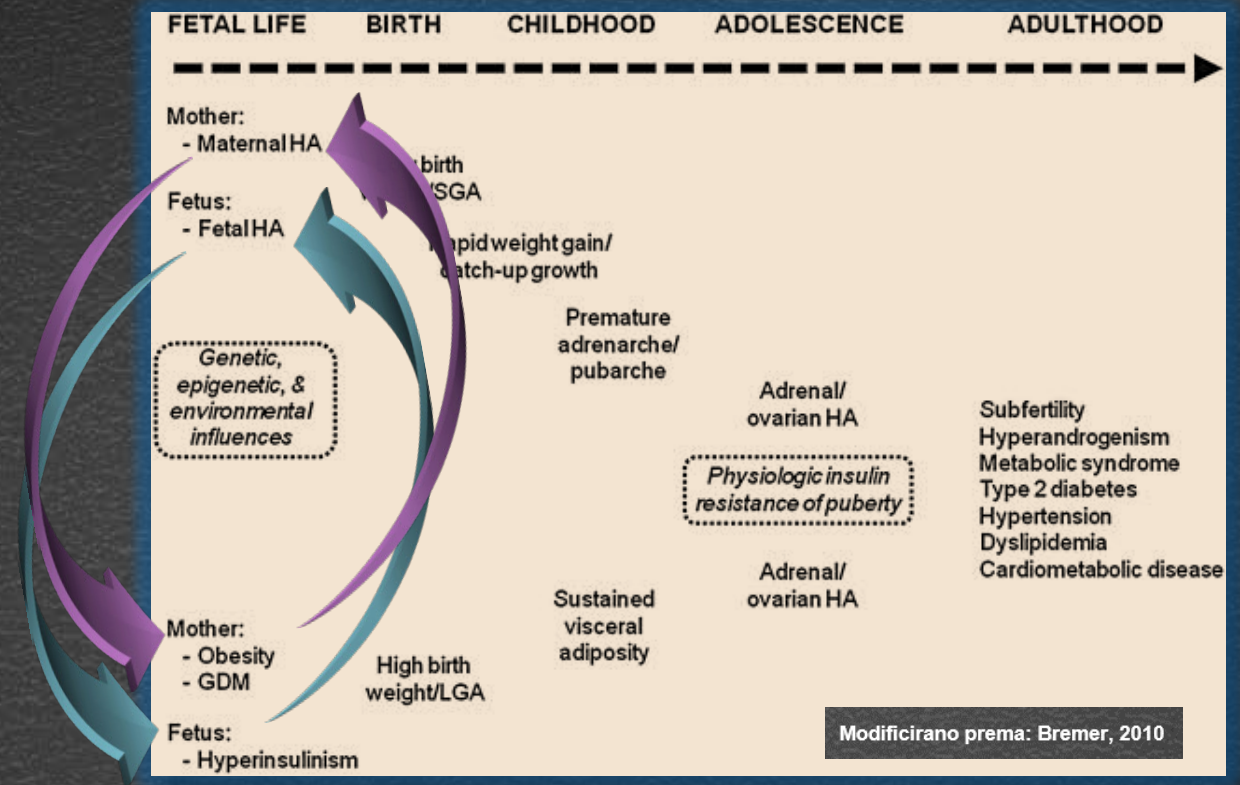
**Stanja u trudnoći povezani s nastankom PCOS-a kod potomstva;**

- IUGR
- PCOS
- Debljina
- Prekomjerno dobivanje na TT
- DMT2
- IR / GDM
- Druga hiperandrogena stanja
- Endogeni disruptori (npr. BPA)

Sir-Petermann, 2009

**Uzroci se međusobno potenciraju!**

**Ishodi – PCOS i prateći KV rizici → budući uzroci**



# Razvojno programiranje PCOS-a: kontinuum uzročnih stanja i ishoda

## Mothers

Variable	PCOS(M) (n = 41)	GDM(M) (n = 54)	C(M) (n = 56)
Age (y)	31.4 ± 4.2	32.9 ± 4.3	31.8 ± 5.2
BW at conception (kg)	67.82 ± 18.31	69.02 ± 12.23	61.18 ± 9.85
BW after delivery (kg)	82.55 ± 17.84	81.37 ± 12.49	75.26 ± 10.84
Δ BW (kg)	14.73 ± 5.59	12.1 ± 6.62	14.08 ± 5.71
BMI at conception (kg/m <sup>2</sup> )	25.2 ± 6.2	25.7 ± 4.1 <sup>a</sup>	22.8 ± 3.3
BMI after delivery (kg/m <sup>2</sup> )	30.8 ± 5.7 <sup>a</sup>	30.3 ± 4.4 <sup>a</sup>	27.9 ± 3.1
Δ BMI (kg)	5.51 ± 2.08	4.53 ± 2.52	5.07 ± 2.16
WHR (m)	0.98 ± 0.08	1 ± 0.07 <sup>a, c</sup>	0.97 ± 0.08
SBP (mm Hg)	113.2 ± 12	113.9 ± 8.5	112.6 ± 7.9
DBP (mm Hg)	70.4 ± 8.3	69.9 ± 7.2	69.5 ± 6.1
Glucose (mg/dL)	77.6 ± 12.1	82 ± 15.3	81.6 ± 14.1
HBA <sub>1c</sub> (%)	5.2 ± 0.52	5.4 ± 0.47	5.35 ± 0.37
Insulin (μ U/mL)	9.93 ± 7.27 <sup>a</sup>	11.44 ± 10.92 <sup>a</sup>	7.62 ± 6.03
HOMA-IR	2.15 ± 2.28 <sup>a</sup>	2.33 ± 3.34 <sup>a</sup>	1.63 ± 1.44
AGEs (U/mL)	7.19 ± 1.8 <sup>a</sup>	7.28 ± 2.4 <sup>a</sup>	5.68 ± 1.3
AOPPs (μ mol/L)	10.18 ± 1.76 <sup>a</sup>	10.06 ± 2.02 <sup>a</sup>	5.3 ± 1.8
T (ng/mL)	1.0 ± 0.57 <sup>a, c</sup>	0.76 ± 0.42 <sup>a</sup>	0.42 ± 0.17
FAI	11.4 ± 1.07 <sup>b, c</sup>	7.9 ± 0.63 <sup>a</sup>	4.6 ± 0.64
SHBG (nmol/L)	368.8 ± 118.4	368.8 ± 112.6	409.3 ± 137.4
Free T (pg/mL)	3.59 ± 3.18 <sup>b, c</sup>	2.60 ± 1.6 <sup>a</sup>	1.88 ± 0.87
Δ 4A (ng/mL)	23.5 ± 13.1 <sup>b</sup>	20.5 ± 10.4 <sup>a</sup>	13.9 ± 8.9
17-OHP (ng/mL)	9.2 ± 5.96	8.2 ± 4.74	7.03 ± 3.95
CRP (mg/L)	7.78 ± 4.41 <sup>b</sup>	11.66 ± 2.02 <sup>a</sup>	3.98 ± 2.96

## Neonates

Variable	PCOS(N) (n = 41)	GDM(N) (n = 54)	C(N) (n = 56)
Birth weight (g)	3,136.31 ± 537.9	3,152.5 ± 568.4	3,019.66 ± 550.9
Length (cm)	49.56 ± 2.36	50.02 ± 2.24	49.86 ± 1.9
Gender (male/female)	22/19	28/26	30/26
SGA/AGA/LGA (%)	0/97.4/2.6	4.2/89.6/6.2	0/100/0
Head circumference (cm)	34.62 ± 1.85	34.92 ± 1.46	34.59 ± 1.42
BMI-SDS	-0.039 ± 0.90	0.279 ± 1.16	0.006 ± 0.86
Glucose (mg/dL)	83.08 ± 13.3	78.45 ± 13.38	78.38 ± 12.43
Insulin (μ U/mL)	6.27 ± 3.33	11.28 ± 10.67 <sup>a</sup>	5.97 ± 4.0
HOMA-IR <sup>a</sup>	1.48 ± 0.89 <sup>a</sup>	2.31 ± 2.41 <sup>a</sup>	1.15 ± 1.16
AGEs (U/mL)	5.67 ± 1.42 <sup>a</sup>	5.74 ± 1.5 <sup>a</sup>	5.05 ± 1.28
AOPPs (μ mol/L)	9.56 ± 1.49 <sup>a</sup>	11.24 ± 5.49 <sup>a</sup>	6.2 ± 2.51
T (ng/mL)	1.62 ± 0.64	1.66 ± 0.76	1.43 ± 0.62
SHBG (nmol/L)	24.41 ± 10.23	28.52 ± 13.7	27.14 ± 12.91
Free T (pg/mL)	9.40 ± 4.6 <sup>a</sup>	8.8 ± 3.75	7.53 ± 3.65
Δ 4A (ng/mL)	37.99 ± 16.92	37.62 ± 16.94	37.21 ± 13.86
17-OHP (ng/mL)	27.59 ± 12.35 <sup>a</sup>	24.83 ± 11.02	22.13 ± 10.67
FAI	0.22 ± 0.11	0.25 ± 0.16	0.245 ± 0.11

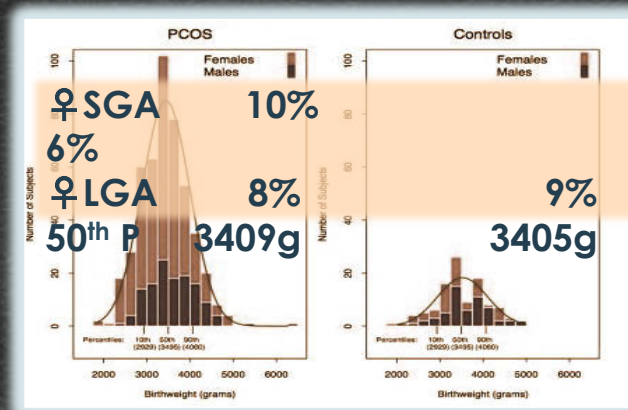


# Razvojno programiranje PCOS-a: kontinuum uzročnih stanja i ishoda

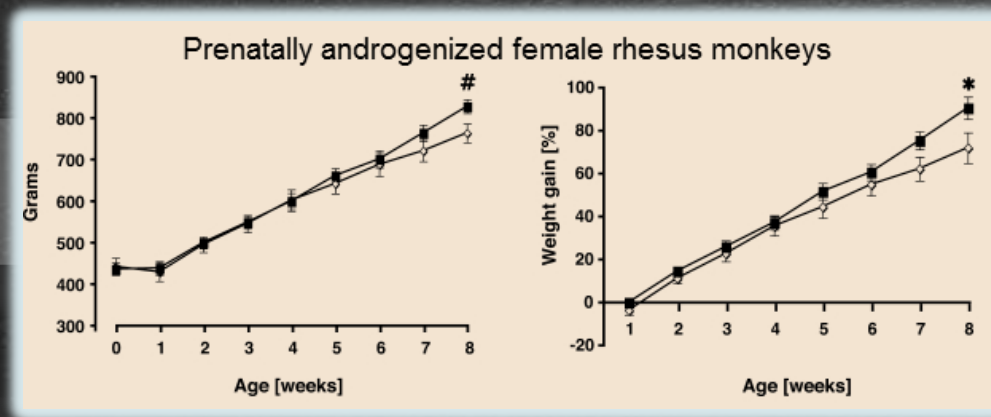
Number of PCOS cases and IRR of PCOS according to birth weight and maternal diabetes.

Birth weight (g)	No diabetes			Diabetes		
	n	IRR	(95% CI)	n	IRR	(95% CI)
<2,500	190	1.04	(0.89–1.21)	9	3.51	(1.82–6.75)
2,500–2,999	587	1.03	(0.93–1.14)	10	2.07	(1.11–3.86)
3,000–3,499	1,208	1.00	(ref.)	23	2.54	(1.68–3.83)
3,500–3,999	863	1.00	(0.92–1.09)	13	1.61	(0.93–2.79)
4,000–4,499	235	0.97	(0.85–1.12)	6	1.49	(0.67–3.32)
≥4,500	58	1.61	(1.23–2.09)	2	1.19	(0.30–4.76)

Mumm, 2013



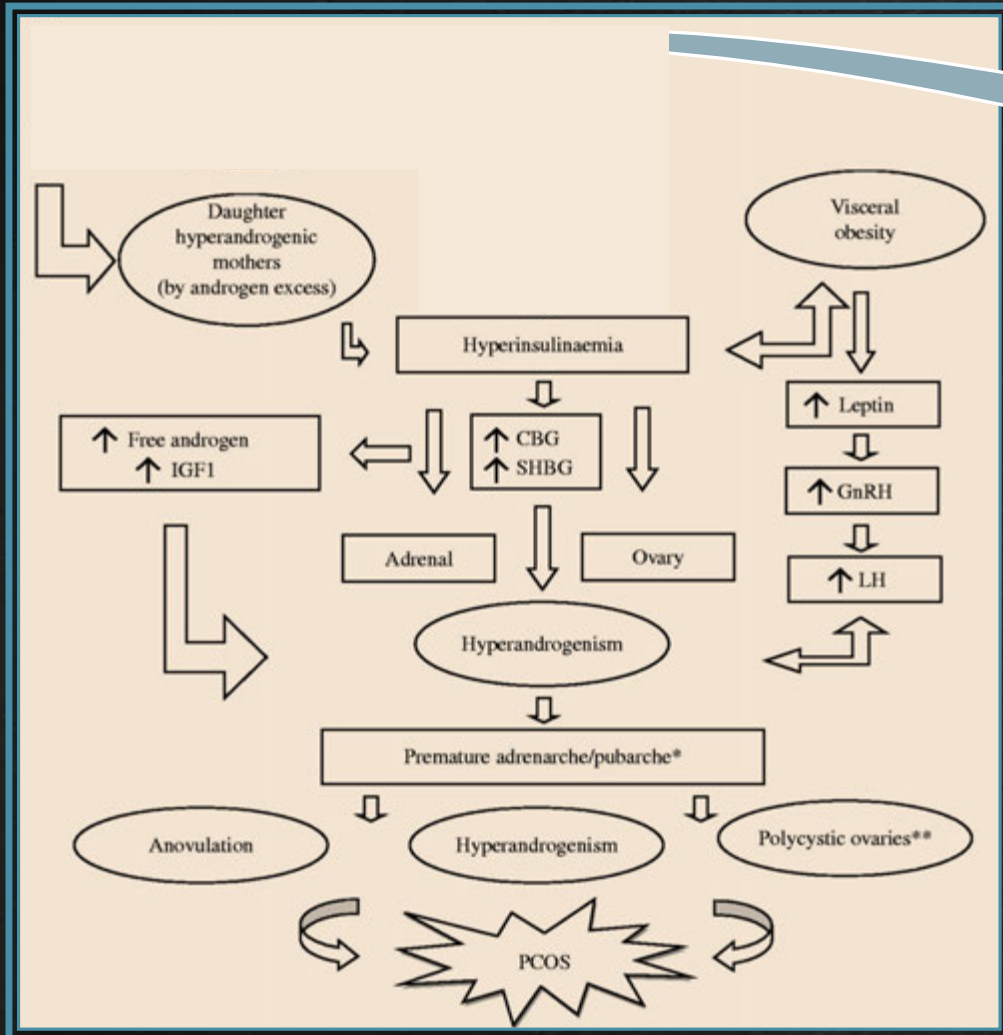
Legro, 2010



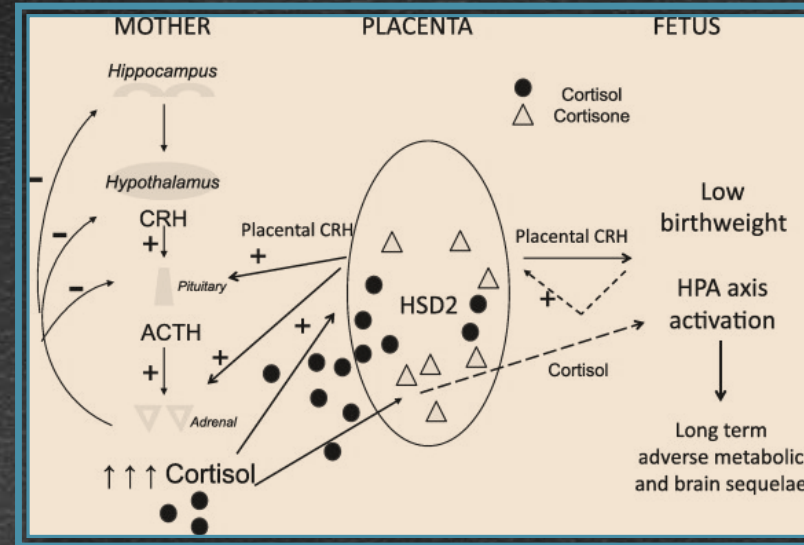
Abbott, 2010



# Razvojno programiranje PCOS-a: kontinuum uzročnih stanja i ishoda



Melo, 2015



Reynolds, 2013

## 'Two-hit hypothesis'

inicijalni inzult ('programming') – organizacijske promjene

promijenjena fiziologija – osjetljivost HPO i HPA osi, debljina – održanje i amplifikacija PCOS fenotipa

Tang, 2008  
Dumesic, 2007

# Steroidni hormoni, razvojno programiranje i PCOS

Steroidni hormoni imaju ključnu razvojnu ulogu u diferencijaciji stanica i programiranju funkcije organskih sustava

Markey, 2003  
McEwen, 1992



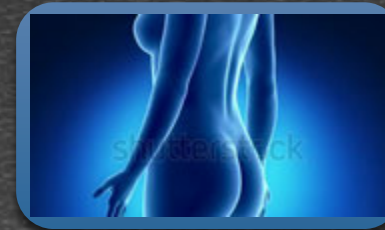
- ❖ Razvoj hipotalamusa – etabliranje mehanizama neuroendokrine povratne sprege – sekrecija GnRH
- ❖ Regulacija hipofize – osjetljivost na GnRH i uspostavljanje steroidnih povratnih sprega

Wood, 1998  
Manikkam, 2008



- ❖ Kontrola ovarijske folikulogeneze i steroidogeneze

Abbott, 2006



- ❖ Programiranje inzulinske osjetljivosti i inzulinske signalne kaskade → kontribucija inzulina u razvojnom programiranju

Desai, 2011  
Cardoso 2015



Fenotipska ekspresija PCOS: iako klinički manifestna tek u adolescenciji, začeta je utjecajima intrauterinog miljea

de Zegher, 2006

# 'Proof of principle' – kliničke opservacije

Fetusi s virilizirajućim adrenalnim tumorom ili s CAH kasnije razvijaju PCOS fenotip

Barnes, 1994  
Sfikkilbroeck, 2003

Amnijska tekućina ženskih plodova hiperandrogenih PCOS trudnica sadržava povišene razine testosterona

Palomba, 2012

Fetalni jajnici u drugom tromjesjeću raspolažu s steroidogenim enzimima te receptorima za steroide, IGF-1 / -2 i inzulin i sposobni su sekretirati steroidne hormone

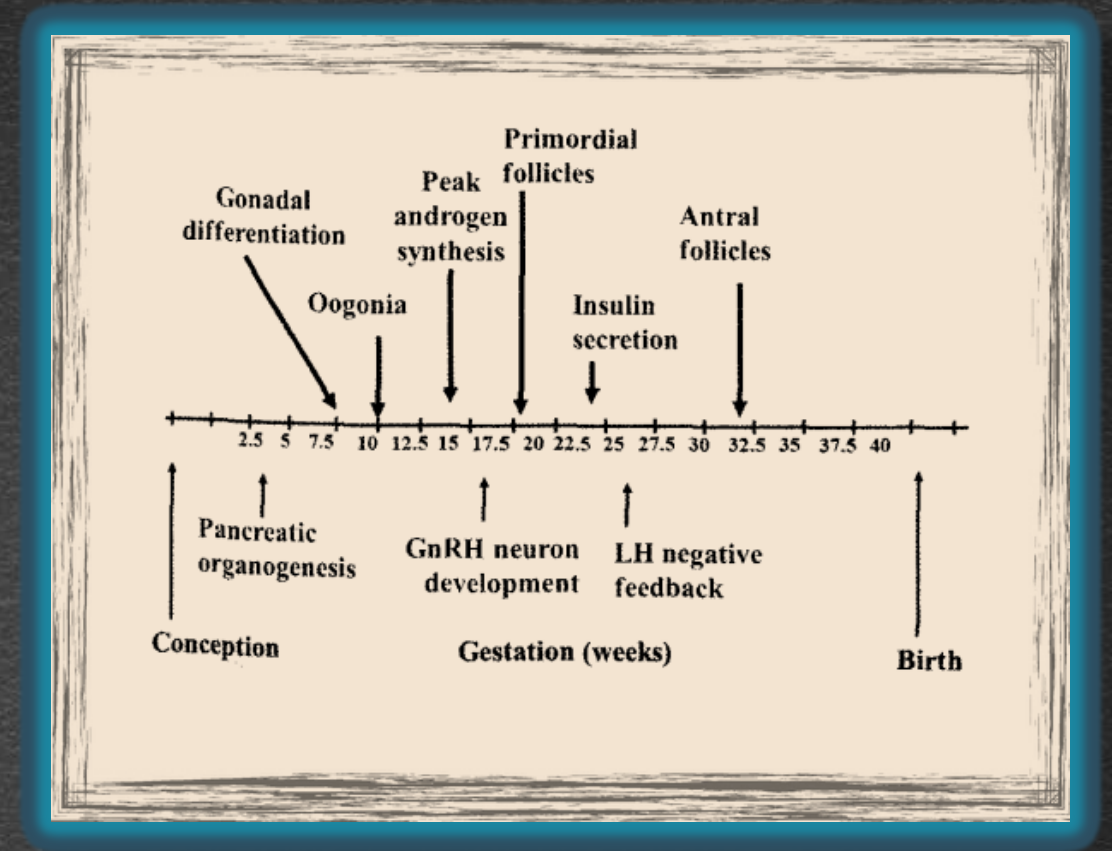
Fowler, 2011

Fetusi dijabetičnih trudnica također imaju povišene razine testosterona u amnijskoj tekućini → dokaz inzulinom uvjetovane produkcija androgena

Barbieri, 1986

Ženska novorođenčad majki s PCOS ima povišen AMH → dokaz povišene androgene aktivnosti fetalnih jajnika

Sir-Petermann, 2005



Adashi, 1996  
Dumesic, 2014

# 'Proof of principle' – translacijski pokusi



Attributes	Women with PCOS	Prenatal T-treated sheep
Anovulation	Yes	Yes
Hyperandrogenism	Yes (functional)	Yes
LH excess	Yes	Yes
Reduced sensitivity to steroids	Yes	Yes
Multifollicular ovaries	Yes	Yes
Increased follicular recruitment and persistence	Yes	Yes
Insulin resistance	Yes	Yes
Fetal growth retardation	Yes <sup>1</sup>	Yes
Altered behavior	Yes	Yes
Hypertension	Yes <sup>2</sup>	Yes
Obesity amplification	Yes	Yes

<sup>1</sup>Based on a study conducted with a Spanish cohort (Ibáñez et al., 1998).

<sup>2</sup>Risk factor in PCOS (Essah and Nestler, 2006).

## Main reproductive and metabolic disorders associated with developmental programming by androgen excess in monkeys

### Reproductive

### Metabolic

Anovulation

Insulin resistance

Ovarian hyperandrogenism

Glucose intolerance

Polycystic ovaries

Type 2 diabetes mellitus

LH hypersecretion

Visceral obesity

Infertility

Dyslipidaemia



LATE

EARLY

# Mehanizmi programiranja androgenima: neuroendokrini poremećaji

Hipotalamus: Poremećena  $E_2$  negativna,  $E_2$  pozitivna i  $P_4$  negativna povratna sprega

- ❖ Povišena ekspresija AR, snižena ekspresija NK3R, reduciran NKB i dinorfin u KNDy neuronima, reducirana ko-lokalizacija IR  $\beta$

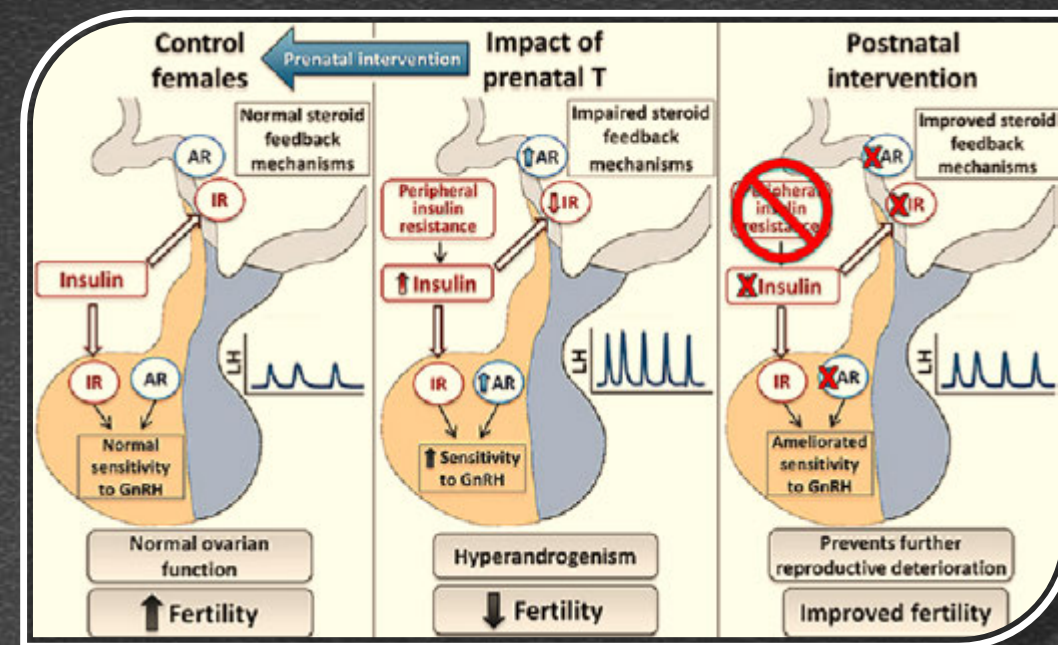
Hipofiza: preosjetljivost na GnRH

- ❖ Povišena ekspresija GnRHR, snižena ekspresija ESR1

Rezultat: povećana produkcija i sekrecija GnRH i LH – tonička aktivacija neuroendokrine reproduktive osi

- ❖ Učinci mogu biti dodatno potencirani inzulinom
- ❖ Učinci su dijelom posredovani estrogenima

Mogući preventivni potencijal pre- i postnatalne terapije inzulin-senzitirajućim lijekovima i antiandrogenima??



# Mehanizmi programiranja androgenima: ovarijski poremećaji

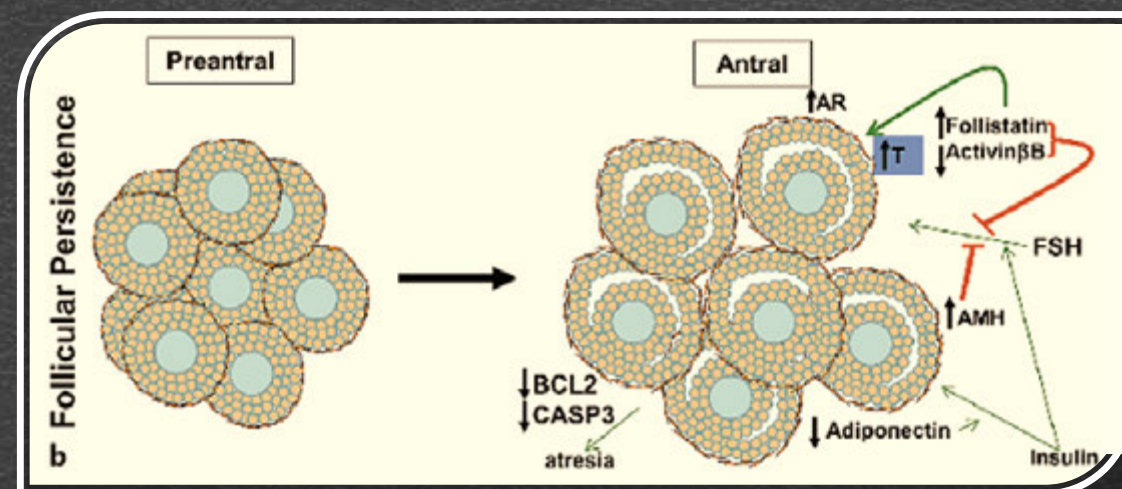
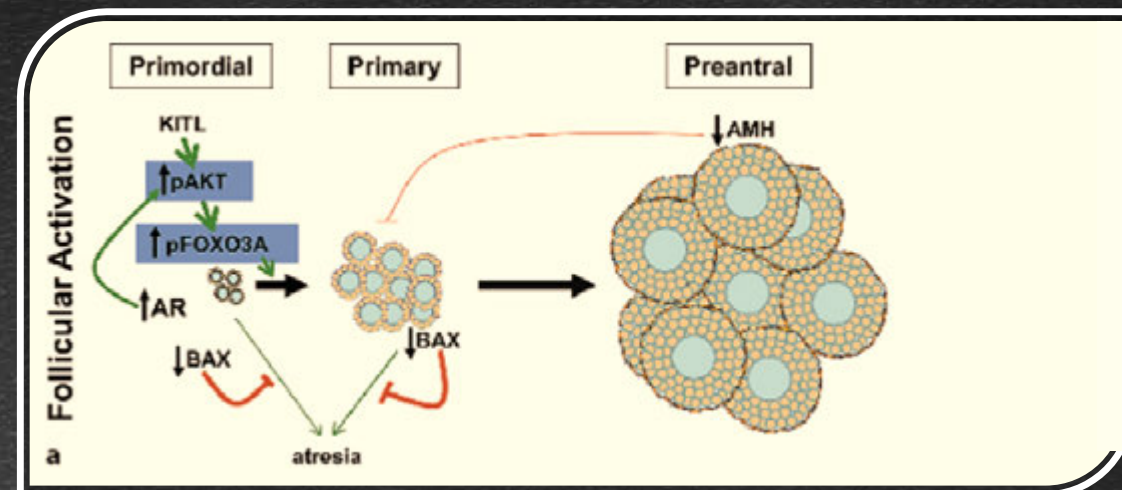
## Povećana regrutacija folikula (aktivacija)

- ❖ Povišena ekspresija AR, snižena razina BAX u priordijalnim i primarnim folikulima, snižena razina AMH u preantralnim folikulima

## Arest u antralnom razvoju folikula (perzistencija)

- ❖ Povišena ekspresija AR, povišen folistatin, reduciran aktivin  $\beta$  B  $\rightarrow$  povišena produkcija testosterona; povišen AMH, snižen adiponektin  $\rightarrow$  snižena osjetljivost na inzulin; snižena ekspresija BCL2, ali i CASP3 u antralnim folikulima  $\rightarrow$  perzistencija folikula

Rezultat: PCOM



# Mehanizmi programiranja androgenima: metabolički poremećaji

Prenatalna hiperandrogenemija programira ekspresiju inzulinskih receptora i članova signalne kaskade:

U jetri – sniženje inzulinske osjetljivosti

↓ IR-B, IRS-2, AKT, PPAR  $\gamma$ , HSL, mTOR

↑ rictor, eIF4E

U skeletnim mišićima – sniženje inzulinske osjetljivosti

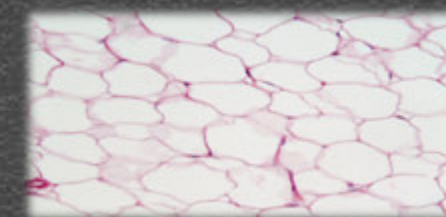
↓ ERK-1

↑ IR-A / IR-B, IRS-1, GSK-3  $\alpha$  i  $\beta$ , rictor

U masnom tkivu – povećanje inzulinske osjetljivosti

↑ IRS-2, PI3K, PPAR  $\gamma$ , mTOR

Rezultat: tkivno specifična promjena inzulinske osjetljivosti



# Mehanizmi programiranja androgenima: epigenetske alteracije

Translacijska istraživanja identificirala su iste epigenetske promjene gena u granulosa stanicama PCOS pacijentica i prenatalno androgeniziranih štakora

❖ *PPARG1, NCOR1, HDAC3* (Qu, 2012)

Qu, 2012



Promjena metilacije DNK u stanicama masnog tkiva prenatalno androgeniziranih majmuna prisutna je u novorođenačkoj i odrasloj dobi (Xu, 2011)

Xu, 2011



Razvojna izloženost zebrica androgenima uzrokuje transgeneracijske promjene ovarijskog epigenoma i homeostaze glikemije (Xu, 2015)

Xu, 2015



# Intrauterino podrijetlo PCOS-a: budućnost istraživanja

Identifikacija predilekcijskih / uzročnih gena

Rasvjetljavanje mehanizama interkcije gena u fetalnom razvoju i endokrinih/parakrinih faktora

Transgeneracijske studije epigenetskog potencijala



**Dugoročna optimizacija zdravlja PCOS pacijentica**

**Očuvanje fertilitnosti**

**Kontrola intrauterinog endokrino-metaboličkog statusa**

**Redukcija sklonosti razvoju PCOS-a i pratećih metaboličkih ispada budućih generacija**





Hvala!