Odabir hormonske kontracepcije ovisno o fenotipu sindroma policističnih jajnika

Mikulčić, Eva

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:437307

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Eva Mikulčić

Odabir hormonske kontracepcije ovisno o fenotipu sindroma policističnih jajnika

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Eva Mikulčić

Odabir hormonske kontracepcije ovisno o fenotipu sindroma policističnih jajnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof.dr.sc. Dinke Pavičić Baldani , dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentor rada: prof.dr.sc. Dinka Pavičić Baldani, dr.med

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu :

BMI – eng. body mass index, indeks tjelesne mase

CHC – eng. combined hormonal contraceptives, kombinirani hormonski kontraceptivi

CMA – klormadinon acetat

CPA – ciproteron acetat

DM – diabetes mellitus

DNG – dienogest

DRSP – drospirenon

DSG – dezogestrel

DVT – duboka venska tromboza

EE – etinil-estradiol, sintetski estradiol

E2V – estradiol valerat

FSH – folikul-stimulirajući hormon

HA – hiperandrogenizam

HDL – eng. high density lypoprotein, lipoprotein visoke gustoće

IR – inzulinska rezistencija

IUS – eng. intrauterine system, intrauterini uložak

LDL – eng. low density lypoprotein, lipoprotein niske gustoće

LH – luteinizirajući hormon

LNG – levonogestrel

OHK – oralna hormonska kontracepcija

PCOM – eng. polycystic ovarian morphology, policistična morfologija jajnika

PCOS – eng. polycystic ovary syndrome, sindrom policističnih jajnika

PICOS – eng. population, interventions, comparators, outcomes, studies design; populacija, intervencije, usporedbe, ishodi, dizajn studije

RCT – eng. randomized clinical trial, randomizirano kliničko ispitivanje

SHGB – eng. sex hormone-binding globulin, globulin koji veže spolne hormone

WHO – eng. World Health Organization, Svjetska zdravstvena organizacija

Sažetak.....

Summary .....

1. Uvod..... 1

2. PCOS fenotipovi 2

3. Metode 5

3.1. Selekcija studija..... 5

3.2. Procjena kvalitete studija i sinteza podataka..... 5

4. Rezultati 7

5. Rasprava..... 9

5.1. Ograničenja 9

5.2. Odabir kombinirane hormonske kontracepcije prema PCOS fenotipu..... 9

5.3. PCOS/HA (fenotipi I, II i III)..... 10

5.4. Normoandrogeni PCOS fenotip i OHK 11

5.5. PCOS s pridruženim metaboličkim rizikom ili pretilošću 12

6. Zaključak..... 14

7. Zahvale 15

8. Literatura..... 16

9. Životopis..... 24

Sažetak

Odabir hormonske kontracepcije ovisno o fenotipu sindroma policističnih jajnika

Eva Mikulčić

Ovaj pregledni rad predstavlja kritički osvrt na studije koji analiziraju učinak kombinirane hormonalne kontracepcije u liječenju sindroma policističnih jajnika (PCOS). Specifični cilj rada je odrediti optimalnu terapijsku opciju za svaki pojedini fenotip PCOS. Hiperandrogenizam (HA), oligo/anovulacija i policistična morfologija jajnika (PCOM) nađena ultrazvukom ključni su parametri za postavljanje dijagnoze PCOS. Iako se inzulinska rezistencija (IR) i pretilost javljaju znatno češće u populaciji bolesnica s PCOS u odnosu na zdrave žene, ovi parametri nisu ključni za postavljanje dijagnoze. Kombinacija navedenih parametara determinira različite fenotipe PCOSa, kao i razinu metaboličkog i kardiovaskularnog rizika. Provedeno je pretraživanje dostupne literature (randomizirana klinička istraživanja te opservacijske studije) dostupne u PubMed bazi na engleskom jeziku objavljene do travnja 2018. godine. U obzir je uzeto 19 randomiziranih kliničkih pokusa i 8 opservacijskih studija koji obrađuju tematiku izbora kombinirane hormonalne kontracepcije za pojedini fenotip PCOS.

Zaključuje se da svi kombinirani hormonski kontraceptivi analizirani u objavljenim radovima predstavljaju sigurnu i učinkovitu terapijsku opciju za ublažavanje simptoma u pacijentica s HA/PCOS i ta je terapija pogodna za svaki fenotip PCOS. U pacijentica s metaboličkim rizicima, koje su pretile ili imaju IR koja ne zahtijeva terapiju metforminom, kontracepcija s 17β-estradiolom te primjena vaginalnog kontracepcijskog prstena smatra se pogodnijim od oralnog kombiniranog pripravka etinil-estradiola i drospirenona (EE/DRSP). Također, u takvih pacijentica, kombinirana hormonska kontracepcija uz mioinozitol može biti učinkovitija u kontroli metaboličkog profila. U pacijenticama s izraženim metaboličkim rizicima preferira se korištenje intrauterinog uloška s levonorgestrelom. Na budućim je istraživanjima da otkriju optimalno trajanje terapije te razjasne moguće dugoročne učinke kombinirane hormonske kontracepcije na kardiometaboličke rizike prisutne kod pacijentica s PCOS, te istraže potencijal i djelovanja novih kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Ključne riječi: hirzutizam, hormonska kontracepcija, PCOS, jajnik

Summary

Hormonal contraceptive choice depending on phenotype of polycystic ovary syndrome

Eva Mikulčić

This paper represents a critical review of the data considering the effects combined hormonal contraceptives (CHC) might have on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), with an aim to discover the optimal therapeutic option for each of the PCOS phenotypes. Hyperandrogenism (HA), oligo/anovulation and polycystic ovarian morphology (PCOM) on ultrasound exam are the main diagnostic criteria for establishing PCOS diagnosis. Although insulin resistance (IR) and obesity are more fequently observed in patients with PCOS they are not necessary for the diagnosis. The combination of mentioned parametars defines various phenotypes of PCOS, as well as the corresponding metabolic and cardiovascular risk. A literature search has been conducted, examining any randomised clinical trial (RCT) or observational study in the PubMed database pertaining to the subject in question, that was published until April 2018, in English.19 RCTs and 8 observational studies on the subject have been analysed.

Conclusions of this paper are that CHC represent a safe and effective therapeutic option for PCOS patients of any phenotype and are known to alleviate symptoms in PCOS patients with HA/PCOS. For overweight patients, patients with a mild IR that does not require metformin treatment, and those with other metablic risks, contraception with 17β estradiol or vaginal contraceptive ring seems to be preferred to oral EE/DRSP combination. The combination of myo-inositol and CHC in these patients may control metabolic profiles more effectively. For PCOS patients with pronounced metabolic risks IUS with levonorgestrel could represent the safest option. Further, more detailed trials on the effects of CHC on PCOS patients will provide a valuable improvment in our understanding of the topic, suggest optimal duration, as well as long-term effects of the treatment, especially on metabolism, with a focus on new CHCs.

Keywords: Hirsutism, hormonal contraception, polycystic ovary syndrome, ovary

1. Uvod

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) kompleksna je i heterogena bolest obilježena kako reproduktivnim, tako i metaboličkim poremećajima i rizicima. Temeljem konsenzusa Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (European Society for Human Reproduction and Embryology) i Američkog društva za reprodukcijsku medicinu (American Society for Reprodiction Medicine) dijagnoza PCOS se postavlja prisustvom najmanje dvaju od triju obilježja prepoznatih) tzv. Rotterdamskim kriterijima (1) ; oligo- ili anovulacije, kliničkog ili biokemijskog hiperandrogenizma (HA) i policističnine morfologije jajnika na pregledu ultrazvukom. Prema ovoj definiciji učestalost PCOS iznosi 7-14% među ženama reproduktivne dobi, temeljem čega se PCOS smatra najučestalijom endokrinopatijom u žena. Iako se Rotterdamski kriteriji isključivo temelje na reprodukcijskim značajkama, PCOS je i metabolički poremećaj. Žene s PCOS imaju povećanu učestalost debljine, intolerancije glukoze, inzulinske rezistencije, dislipidemije i vjerojatno kardiovaskularnih bolesti. Izbor terapije ovisi o razini metaboličkog rizika, ovisnog o prisustvu povišene razine androgena i kombinaciji s pretilošću ili inzulinskom rezistencijom (IR) (2). Unatoč tome što je kombinirana hormonska kontracepcija je najučestalija terapija za PCOS, njen utjecaj na kardiovaskularni sustav i metabolizam ugljikohidrata još uvijek nije u potpunosti jasan i budi sumnju da idealni kombinirani hormonski pripravak zapravo ne postoji (3,4). Ovaj rad nastoji kritički ocijeniti učinak kombinirane hormonalne kontracepcije u liječenju sindroma policističnih jajnika (PCOS), s ciljem da se ustanovi najbolja terapijska opcija za svaki pojedini fenotip PCOS i utvrdi, dugoročno, ravnoteža između rizika i dobrobiti za zdravlje, s posebnim naglaskom na monoterapijske

strategije u kojima se kombinirani hormonski kontraceptivi koriste zasebno, bez ostalih lijekova koji se mogu koristiti u liječenju PCOS (primjerice metformin ili flutamid).

2. PCOS fenotipovi

Po reviziji Rotterdamskih kriterija iz 2003. godine (1) , možemo razlikovati 4 različita fenotipa u pacijentica s PCOS.

Tip I, fenotip A ili klasičan fenotip, najčešći je te ga odlikuju hiperandrogenizam (HA), kronična anovulacija i policističan izgled jajnika.

Tip II, fenotip B ili kasičan fenotip, karakteriziran je hiperandrogenizmom, kroničnom anovulacijom uz normalnu morfologiju ovarija. Znatno se rjeđe susreće od tipa I, no obilježavaju ga slični klinički simptomi i hormonske karakteristike kao i u tipu I.

Tip III, fenotip C, ili ovulatorni fenotip, uključuje HA i policističnu morfologiju jajnika. Pacijentice s ovim fenotipom imaju ovulacije. U ovom fenotipu klinički simptomi i endokrina neravnoteža znatno su manje izraženi nego u tipovima I i II.

Tip IV, fenotip D ili *normoandrogeni fenotip,* relativno je rijedak i karakteriziraju ga pacijentice s normalnim indeksom tjelesne mase (BMI), inzulinskom osjetljivošću i razinom androgena, uz povišene razine LH te povišen omjer LH/FSH (5).

Svi fenotipovi PCOS podložni su promjenama uvjetovanim starenjem, što se očituje poboljšanjem ovarijske disfunkcije, na što ukazuje smanjenju razine androgena u serumu te manji broj neredovitih menstruacijskih ciklusa (6).

Unatoč tome što sama definicija PCOS ne uključuje inzulinsku rezistenciju i povećanu tjelesnu masu, poznato je da su oba stanja prilično česta u tom sindromu (7) . Inzulinska rezistencija ne pojavljuje se isključivo u pacijentica koje su pretile ili

prekomjerne tjelesne mase, no među njima je češća pojavnost IR (8). Mehanizam same IR nije zasad poznat, iako je možebitan rezultat izmijenjenog korištenja glukoze masnih i mišićnih stanica kao posljedica genetskog defekta neovisnog o pretilosti. Također je pokazana direktna povezanost IR i androgenih hormona, bez jasno ustanovljene uzročno-posljedične veze. Androgeni hormoni nisu pokazali utjecaj na homeostazu glukoze u adipocitima. Zanimljivo je kako su ispitivanja pokazala da hiperinzulinizam možemo prije smatrati uzrokom hiperandrogenizma, nego njegovom posljedicom (9).

Pokazatelji kardiovaskularnog zdravlja u žena s PCOS ukazuju na povišenje čibenika rizika kardiovaskularnih bolesti uz, za sada, nejasne dokaze ima li to kakvog utjecanja na kasniju povećanu incidenciju kardiovaskularnih bolesti tokom života (2,10). Pretilost vjerojatno igra važnu ulogu u kardiovaskularnom zdravlju, no, prilagodbom podataka za BMI, uvidjelo se da povišene vrijednosti BMI nisu isključivo povezane s povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti, već da povećani rizik je možebitno uzrokovan povišenim koncentracijama androgenih hormona (11).

Također se sumnja na zajedničko genetsko podrijetlo PCOS i diabetesa melitusa (DM) (12). Unatoč tome što su mnogobrojne studije asocirale PCOS s povišenim rizikom za gestacijski dijabetes, u meta analizi iz 2009. godine nisu pronađeni zadovoljavajući dokazi koji bi potkrijepili tu hipotezu (13). Mogući uzrok tome je nova, općenitija definicija PCOS, koja uključuje i fenotipove te bolest koji ne spadaju u tu rizičnu skupinu, stoga glavna poveznica između PCOS i kardiovaskularnog rizika ostaje IR.

U pacijentica PCOS fenotipa s ovarijskom disfunkcijom i biokemijskim HA povišen je rizik od neželjenih opstetričkih i neonatalnih događaja, što se ne susreće u onih s kliničkim HA bez anovulacije (14), zbog čega se u nekim slučajevima nastoji odgoditi

planiranje trudnoće sve dok pacijentica ne postigne prikladnu tjelesnu masu i normalnu razinu inzulina (15).

U pacijentica s PCOS-om povišene vrijednosti triglicerida i lipoproteina niske gustoće (LDL) nisu rijedak nalaz, kao ni snižene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće (HDL), što ne pokazuje ovisnost o tjelesnoj težini ili etničkom podrijetlu, ali pokazuje o razinama testosterona. Također, u pacijentica se češće javlja hipertenzija u kasnijoj životnoj dobi u odnosu na zdrave žene iste dobi (16).

Zaključno, hiperandrogenizam ključan je dijagnostički kriterij, najviše povezan s IR i pretilošću. Kombinacija navedenih faktora određuje fenotip PCOS i razinu pridruženog metaboličkog i kardiovaskularnog rizika (17,18). Dugoročni utjecaj na zdravlje pacijentica i pridruženi rizici uvjetuju pomno praćenje općeg zdravstvenog stanja pacijentica sa što ranijim početkom prevencije metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti (19). Kao odgovor na taj problem, američki Nacionalni institut zdravlja je na Radionici o PCOS evidence-based metodologije, sponzoriranoj od strane Ureda za prevenciju bolesti (the National Institue od Health (NIH), Office for Disease Prevention-sponsored Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome) predložio podjelu PCOS fenotipova u dvije odvojene bolesti. Žene primarno reproduktivnih tegoba nastavit će se kategorizirati kao PCOS pacijentice, dok bi one sa značajnim metaboličkim posljedicama trebale imati novu kategoriju bolesti (20).

3. Metode

3.1 Selekcija studija

Pretražena je PubMed baza članaka objavljenih na engleskom jeziku u recenziranim časopisima do travnja 2018.godine koristeći riječi: „PCOS“, „polycystic ovary syndrome“, „polycystic“, „ovary“, „syndrome“, „hormonal“, „contraceptive agents“, „contraceptive“, „agents“, „contraceptives“, „contraception“ i kombinaciju danih riječi. Prvo su uključeni bili članci koji se bave izborom kombinirane hormonske kontracepcije u PCOS pacijentica, potom članci koji opisuju liječenje i prevenciju PCOS simptoma ili posljedica. Svaki randomizirani klinički pokus, nerandomizirani klinički pokus i nekontrolirana ispitivanja s fokusom na kombinirane hormonske kontraceptive ili PCOS bili su uključeni, a isključeni su bili radovi koji se nisu bavili upotrebom kombinirane hormonske kontracepcije u pacijentica s PCOS.

3.2 Procjena kvalitete studija i sinteza podataka

Slijedeći PRISMA smjernice za sustavne pregledne članke (21), po unaprijed formuliranim PICOS kriterijima (population, interventions, comparators, outcomes, studies design – populacija, intervencija, usporedba, ishodi, dizajn studije) pretraživala se, odabirala se i sintetizirala literatura. Kriteriji su bili sljedeći;

populacija – pacijentice u svakoj životnoj dobi,

intervencija – terapija kombiniranim hormonskim kontraceptivima,

ishod – sigurnost i efikasnost,

dizajn studije – randomizirani klinički pokus, nerandomizirani klinički pokus ili nekontrolirana studija, bez jezične restrikcije.

Potom su pregledani naslovi i sažetci te izolirani podatci poput kvalitetnih pojedinosti i željenih ishoda. Analizirana je adekvatnost dizajna studija i glavne metodološke karakteristike, te provjera i izdvajanje podataka i sinteza otkrivenog kako bi se uvjerili u validnost dostupnih istraživanja.

4. Rezultati

Preživanjem literature pronađeno je 167 radova; 129 ih je odbačeno nakon čitanja sažetka te je još, od preostalih 38, 11 uklonjeno iz raznih razloga (najčešće zbog terapije lijekovima koji nisu kombinirani homonski kontraceptivi), što nam ostavlja krajnji broj od 27 studija za konačnu kvalitativnu sintezu, od čega 19 randomiziranih kliničkih pokusa (11,22,31–40,23,41–46,24–30). Članci koji su odgovarali po kriterijima, pomno su proučeni. Za evaluaciju najbolje metode kombinirane hormonske kontracepcije za žene s HA korišteno je 11 randomiziranih kliničkih pokusa, s tim da je jedna od tih studija izučavala i žene s idiopatskim hirzutizmom (29), a dvije su prikazivale kombinaciju kombinirane hormonske terapije s anti-androgenim pripravcima, a ne monoterapiju kombiniranim hormonskim kontraceptivima (29,30). Sva randomizirana klinička ispitivanja uspoređivala su oralne kombinirane hormonske preparate, izuzev jednog, koje je uključivalo i vaginalni prsten (22). U većini ispitivanja kao estrogenska sastavnica korišten je etinilestradiol (EE) u dozi od 30 µg, a kao progestinska sastavnica korišteni su: drospirenon (DRSP), ciproteron acetat (CPA), klormadinon acetat (CMA) ili dezogestrel (DSG). Svi monoterapijski režimi kombinirane hormonske terapije su unutar 6 mjeseci pokazali ublažavanje simptoma HA, dok je jedna studija usporedbom EE/CMA i EE/DRSP pokazala da DRSP pokazuje značajniju redukciju akni i seboreje u odnosu na CMA (28), a jedina studija koja je pružala 12-mjesečni prikaz upućuje na to da je CPA najpotentniji lijek za redukciju simptoma HA (27). Većina opservacijskih studija uključenih u ovaj pregled procjenjivale su učinke 6 mjeseci nakon intervencije kombiniranim hormonskim kontraceptivom s 30 µg EE, dok su u nedavnoj talijanskoj studiji testirani oralni estradiol valerat s dienogestom (E2V/DNG) (24).

Pri procjeni pacijentica s IR ili bilo kojim drugim poremećajem metabolizma ugljikohidrata, većina randomiziranih kliničkih ispitivanja uspoređivala je kombinirane hormonske kontraceptive s metforminom (33–38,47) i u tim terapijskim grupama kombinacija kombiniranog hormonskog kontraceptiva s metforminom pokazala je dodatan pozitivan učinak na kontrolu IR, što predstavlja naročitu pogodnost za pretile PCOS pacijentice s obzirom na uočeno poboljšanje funkcije endotela. U monoterapijskom režimu, oralni kombinirani hormonalni kontraceptiv koji sadrži DRSP pokazao je bolji lipidni, glikemijski i hormonalni profil od oralnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva s DSG. U jednoj publikaciji vaginalni prsten se pokazao u prednosti pred oralnim pripravkom s DRSP u pacijentica s PCOS i hiperinzulinemijom (22).

5. Rasprava

5.1 Ograničenja

Najvažniji od nedostataka u literaturi korištenoj za ovaj pregled su posljedica ograničenja u dizajnu samih studija. Tek je mali broj randomiziranih kliničkih istraživanja i longitudinalnih studija s kontinuiranim dugoročnim praćenjem nakon provedene i završene terapijske intervencije, a često su i podaci o kvantiteti učinka manjkavi ili ih uopće nema. Mnoge studije rabe premalen uzorak bez priloženih informacija koje bi pomogle procijeniti prikladnu veličinu uzorka, a mjere ishoda su raznolike, što znatno otežava usporedbu rezultata. U kombiniranim terapijskim režimima zajednički učinak je uglavnom detaljno opisan, no zasebna analiza svake pojedine komponentne korištene u kombinaciji najčešće nije opisana. Budući da su se istraživanja razlikovala u dizajnu, sudionicima, oblicima intervencije i zabilježenim ishodima, naglasak je stavljen na opis istraživanja, njihovih glavnih obilježja i rezultata i na kvalitativnu sintezu. Unatoč tomu, nekoliko pitanja ostaje neodgovoreno ili kontroverzno i na budućim ispitivanjima je da se posvete njihovom razrješavanju.

Uz određena ograničenja koja se tiču kvalitete samih analiziranih istraživanja, i ovaj pregled također ima svojih ograničenja, od kojih je najvažnije izuzetak radova koji nisu prošli stručnu recenziju, nisu bili dostupni ili objavljeni na odgovarajućem jeziku.

5.2 Odabir kombinirane hormonske kontracepcije prema PCOS fenotipu

Unatoč tome što je u današnje vrijeme kombinirana hormonska kontracepcija uobičajena terapija za PCOS, ne postoje kliničke smjernice koje preporučaju specifičan pripravak za određeni PCOS fenotip. Uz to, sumnje oko metaboličkog i kardiovaskularnog učinka kombinirane hormonske terapije na populaciju PCOS pacijentica su i dalje prisutne. Generalna je preporuka da bi pripravak koji se koristi u terapiji PCOS pacijentica trebao regulirati HA tako što bi reducirao sintezu androgena

ograničavanjem razvoja folikula i blokirao androgenu aktivnost na periferiji. Cilj terapije je postizanje dobre kontrole menstruacijskog ciklusa uz minimalne metaboličke i tromboembolijske rizike.

5.3 PCOS/HA (fenotipi I, II i III)

Hiperandrogenizam je ključan čimbenik za definiciju izraženosti fenotipa PCOS. U izboru kombiniranog hormonskog pripravka, tražimo preparat koji će umanjiti simptome hiperandrogenizma, a neće imati negativan učinak na kardiovaskularne i metaboličke parametre. Nedavne praktične smjernice preporučaju kombinirani hormonski kontraceptiv u s oralnim, vaginalnim ili transdermalnim načinom primjene kao prvu liniju terapije u HA/PCOS pacijentica, bez podataka koji bi definirali optimalno trajanje terapije (48).

Za ublažavanje simptoma povišenih androgena, najznačajnijom se pokazala progestinska komponenta u kombiniranom hormonskom pripravku. Progesteroni najpotentnijih anti-androgenih svojstava su CPA, CMA, DNG i DRSP koji djeluju blokirajući androgene receptore u perifernim tkivima, ali i smanjujući aktivnost 5-alfa reduktaze u koži. Ispitivanja učinkovitosti preparata koji sadrže CPA i DRSP pokazuju smanjenu kliničku manifestaciju HA 6 do 12 mjeseci nakon početka terapije, značajno smanjene razine cirkulirajućih androgena, kao i znatno povišene razine globulina koji veže spolne hormone (SHBG). Smatra se da destimulativan učinak na sintezu androgena može također umanjiti rizik kasnijih metaboličkih komplikacija (3) . Uz navedene učinke, estrogeni iz OHK djeluju tako da povisuju razine SHBG koji vežu androgene i tako dodatno smanjuju njihovu koncentraciju (49), no, unatoč tomu, nema podataka koji direktno uspoređuju taj učinak s dozom ili vrstom estrogena u pripravku. Ispitivanja također ukazuju na 2 puta povišen rizik nastanka duboke venske tromboze

(DVT) u žena s PCOS koji uzimaju oralnu hormonsku kontracepciju (OHK) u usporedbi s 1,5 puta povišenim rizikom u PCOS pacijentica koje istu ne uzimaju, tako da je preporuka da pacijentice s PCOS koriste OHK s najnižom učinkovitom dozom estrogena (4). No niže doze EE, ključnog faktora u smanjenju doze slobodnih androgena putem povišenja SHGB, pak rezultiraju češćom adrenalnom steroidogenezom i rezidualnom folikularnom aktivnošću u odnosu na pripravke s višom dozom EE . Unatoč tome, studije koje ispituju učinke različitih doza estrogena su malobrojne (26). E2V/DNG utječe na raznorazne metaboličke i hemostatske parametre u manjoj ili jednakoj mjeri kao oralni pripravak EE/LNG. Kombinacija E2V/DNG je u odnosu na EE/LNG pokazala povoljniji učinak na protrombin, D-dimere, lipoproteine visoke gustoće (HDL), lipoproteine niske gustoće (LDL), metabolizam ugljikohidrata i inzulin (50), što ju čini dobrim izborom oralnog kombiniranog kontraceptiva u PCOS pacijentica s pridruženom IR ili pretilošću (51).

Nema pokazatelja da specifičan režim OHK ima utjecaj na metabolizam androgena, no produženi režim se pokazao uspješnim u postizanju kontrolirane folikularne aktivnosti i hormonske supresije (52). Produženi režim od 2 mg CMA uz 30 µg EE nakon 6-mjesečne terapije ukazuje na poboljšanje problema s aknama (53,54), dok istraživanje učinka 30 µg EE uz 2 mg DNG prijavljuje povišenu razinu SHBG uz pad koncentracije testosterona, što ide u prilog prijašnjim opservacijama uobičajenog režima (55).

5.4 Normoandrogeni PCOS fenotip i OHK

Tek je jedna randomizirana klinička studija analizirala utjecaj OHK terapije na žene koje ne pate od hiperandrogenizma, no, sve sudionice studije imale su IR ili su bile pretile (38).

5.5 PCOS s pridruženim metaboličkim rizikom ili pretilošću

Izbor metode kombinirane hormonske kontracepcije znatno je otežan još uvijek prisutnim sumnjama oko njenog utjecaja na kardiovaskularnu funkciju i metabolizam ugljikohidrata. Iako oralni kombinirani hormonski kontraceptivi imaju negativan utjecaj na metabolizam ugljikohidrata u zdravih korisnica, ne može se potvrditi porast rizika za kardiovaskularne bolesti u pacijentica s PCOS, što može biti posljedica neispravne korekcije čimbenika zabune koji imaju moguć utjecaj na tjelesnu masu ili IR (prehrana, etnička pripadnost, nesuradljivost, stil života i sl.) (56,57).

Malo studija bavi se pitanjem različitog utjecaja kombinirane hormonske kontracepcije na pacijentice normalne tjelesne težine i pretile PCOS pacijentice. U pacijentica koje su normalne tjelesne težine, kombinirani hormonski kontraceptivi ne utječu na promjenu antropometrijskih mjera i ne pokazuje negativne učinke na adipozitet, metabolizam ugljikohidrata i osjetljivost na inzulin i lipidni profil (40,43,45,46).

U 3 meta-analize koje su se bavile metaboličkim ishodima prilikom kombinirane hormonske kontracepcije, nije nađena povezanost ni sa kakvim klinički značajnim negativnim metaboličkim nuspojavama. Što se tiče promjena lipidnog profila u zdravih pacijentica, velika većina prethodno zdravih korisnica kombinirane hormonske kontracepcije ostaje unutar zdravih granica, te utjecaj na kardiovaskularne bolesti vrlo vjerojatno nije klinički značajan (58–60). Po smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), u pacijentica s arterijskom hipertenzijom ili povišenim rizikom od tromboembolijskih incidenata, umjesto kombiniranih hormonskih kontraceptiva, preporuča se upotreba intrauterinog LNG sistema ili isključivo progesteronskih prirpavaka (61).

Zaključak izabranih ispitivanja obrađenih u ovom radu jest da bi progesteroni s minimalnim metaboličkim nuspojavama, kao što je to DRSP, mogli biti pogodni za žene

koje su pretile ili se bore s intolerancijom glukoze. U kombinaciji s mioinozitolom, kombinirani hormonski kontraceptivi mogli bi pokazati veću učinkovitost u kontroli endokrinog, metaboličkog i kliničkog profila PCOS pacijentica te sniziti razine inzulina i kontrolirati IR znatno bolje nego monoterapija kontraceptivima bez mioinozitola (41). Nedavna publikacija upućuje na to da se prednost pri izboru terapije u pacijentica s intolerancijom glukoze ili IR, unatoč pozitivnim učincima estrogena, daje niskodoznim oralnim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (62). Usprkos oskudici dokaza, zanimljivo je da se vaginalni prsten i oralni E2V/DNG smatraju boljim izborom od kombiniranih hormonskih kontraceptiva koji sadrže EE/DRSP (22,51).

6. Zaključak

Kombinirana hormonska kontracepcija predstavlja sigurnu i učinkovitu terapijsku opciju za pacijentice s PCOS, bez obzira na fenotip, te se svaki kombinirani kontraceptiv može rabiti za ublažavanje simptoma kod žena s hiperandrogenizmom. Vaginalni kontracepcijski prsten smatra se pogodnijim od oralnih kombiniranih kontraceptiva s etinil-estradiolom i drospirenonom (EE/DRSP) za pacijentice s metaboličkim rizicima, koje su pretile ili imaju umjerenu IR koja ne zahtijeva terapiju metforminom. Također, u takvih pacijentica, kombinirana hormonska kontracepcija uz mioinozitol može biti učinkovitija u kontroli metaboličkog profila. Na budućim je istraživanjima da nam otkriju optimalno trajanje terapije, razjasne moguće dugoročne učinke kombinirane hormonske terapije, naročito na metabolizam te istraže potencijale i djelovanja novih kombiniranih hormonskih kontraceptiva .

7. Zahvale

Ovom prigodom voljela bih se zahvaliti svima koji su direktno i indirektno pridonijeli mom akademskom i znanstvenom napretku u raznolikom studentskom obrazovanju doktora medicine. Ponajprije, velika zahvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Dinki Pavičić Baldani koja mi je svojom pristupačnošću, savjetima i prijedlozima pružila veliku pomoć u ovom obliku akademskog rada. Također, zahvaljujem se članovima komisije, prof. dr. sc. Miri Kasumu te prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn na strpljenju i vremenu uloženom u proučavanje i vrednovanje ovoga rada.

Zahvale i samom Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu za kvalitetno šestogodišnje obrazovanje koje je dostupno svima željnima učenja i znanja. Predavački kadar te, ne zaboravimo, ostalo osoblje Fakulteta brinuli su se o nama 6 godina i učinili nam boravak u ulogama studenata ugodnim iskustvom kojeg ćemo se svi rado sjećati.
Hvala i mojim studentskim kolegama koji su uvijek bili poticajna okolina, spremni pružiti pomoć kada je bila potrebna i veselim se jednoga dana raditi zajedno s njima.

Naposljetku, veliko hvala mojim roditeljima na moralnoj te, ništa manje važnoj, financijskoj potpori u ovih, i za mene i za njih, iznimno zahtjevnih 6 godina. Pomogli su mi prevladati brojne teške situacije i uz smijeh i dobre savjete naučili me da niti ocjene niti nekakav objektiviziran uspjeh ne znače toliko koliko znači zdravlje, dobro raspoloženje i dobra volja za izvršavanjem svojih obveza.

8. Literatura

1. Rotterdam. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod [Internet]. 2004;19(1):41–7. Available from: http://humrep.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/humrep/deh098

2. de Groot PCM, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SWM, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2011;17(4):495–500.

3. Vrbíková J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update [Internet]. 2005;11(3):277–91. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790599

4. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etminan M, Delaney JAC. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. CMAJ [Internet]. 2013;185(2):E115-20. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3563911&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

5. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. Fertil Steril. 2010;94(6):2197–201.

6. Brown ZA, Louwers Y V., Fong SL, Valkenburg O, Birnie E, De Jong FH, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. Fertil Steril. 2011;96(5):1259–65.

7. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. Fertil Steril. 2005;83(5):1454–60.

8. Baranova a, Tran TP, Birerdinc a, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2011;33(7):801–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04579.x

9. Baptiste CG, Battista M-C, Trottier A, Baillargeon J-P. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. J Steroid Biochem

Mol Biol [Internet]. 2010;122(1–3):42–52. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076009003033

10. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2011;17(6):741–60.

11. Gomes VA, Vieira CS, Jacob-Ferreira AL, Belo VA, Soares GM, Franca JB, et al. Oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol reduces plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 in women with polycystic ovary syndrome. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012;111(3):211–6.

12. Mendoza N. Common Genetic Aspects Between Polycystic Ovary Syndrome and Diabetes Mellitus. Curr Diabetes Rev [Internet]. 2011;7(6):377–91. Available from: http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-3998&volume=7&issue=6&spage=377

13. Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. Fertil Steril. 2009;92(2):667–77.

14. Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: The effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. Fertil Steril. 2010;94(5):1805–11.

15. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane database Syst Rev. 2011;(7):CD007506.

16. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. In: Steroids. 2012. p. 295–9.

17. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. Vol. 15, Human Reproduction Update. 2009. p. 477–88.

18. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman J-M, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013;98(4):E628-

37. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23476073

19. Baird DT, Balen A, Escobar-Morreale HF, Evers JLH, Fauser BCJM, Franks S, et al. Health and fertility in world health organization group 2 anovulatory women. Vol. 18, Human Reproduction Update. 2012. p. 586–99.

20. Dunaif A, Fauser B. Renaming PCOS - A Two State Solution. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009134

21. Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. Vol. 22, Epidemiology. 2011. p. 128.

22. Battaglia C, Mancini F, Fabbri R, Persico N, Busacchi P, Facchinetti F, et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone-ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. Fertil Steril. 2010;94(4):1417–25.

23. A. K, J. A, N. A, V. K, A. K. Effect of oral contraceptive containing Ethinyl Estradiol combined with Drospirenone vs Desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients of polycystic ovarian syndrome [Internet]. Vol. 107, International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2009. p. S233. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=70229836

24. De Leo V, Di Sabatino A, Musacchio MC, Morgante G, Scolaro V, Cianci A, et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. Contraception. 2010;82(3):276–80.

25. Harris-Glocker M, Davidson K, Kochman L, Guzick D, Hoeger K. Improvement in quality-of-life questionnaire measures in obese adolescent females with polycystic ovary syndrome treated with lifestyle changes and oral contraceptives, with or without metformin. Fertil Steril. 2010;93(3):1016–9.

26. Oner G, Muderris II. A prospective randomized trial comparing low-dose ethinyl estradiol and drospirenone 24/4 combined oral contraceptive vs. ethinyl estradiol and drospirenone 21/7 combined oral contraceptive in the treatment of hirsutism. Contraception. 2011;84(5):508–11.

27. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2012;98(4):1053–9.

28. Colonna L, Pacifico V, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G. Skin improvement with two different oestroprogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: Clinical and instrumental evaluation. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2012;26(11):1364–71.

29. Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, et al. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: A randomised controlled study. Adv Ther. 2008;25(4):321–8.

30. Hadžiomerović-Pekić D, Wildt L, Weiss JM, Moeller K, Mattle V, Seeber BE. Metformin, naltrexone, or the combination of prednisolone and antiandrogenic oral contraceptives as first-line therapy in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010;94(6):2385–8.

31. Panidis D, Georgopoulos N a, Piouka A, Katsikis I, Saltamavros AD, Decavalas G, et al. The impact of oral contraceptives and metformin on anti-Müllerian hormone serum levels in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia. Gynecol Endocrinol [Internet]. 2011;27(8):587–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20836726

32. Romualdi D, De Cicco S, Busacca M, Gagliano D, Lanzone A, Guido M. Clinical efficacy and metabolic impact of two different dosages of ethinyl-estradiol in association with drospirenone in normal-weight women with polycystic ovary syndrome: A randomized study. J Endocrinol Invest [Internet]. 2013;36(8):636–41. Available from: http://link.springer.com/10.1007/BF03346756

33. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Uriol Rivera MG, Escobar-Morreale HF. Serum uric acid concentration as non-classic cardiovascular risk factor in women with polycystic ovary syndrome: effect of treatment with ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin. Hum Reprod. 2008;23(7):1594–601.

34. Moran LJ, Meyer C, Hutchison SK, Zoungas S, Teede HJ. Novel inflammatory markers in overweight women with and without polycystic ovary syndrome and following pharmacological intervention. J Endocrinol Invest. 2010;33(4):258–65.

35. Kebapcilar L, Taner CE, Kebapcilar AG, Alacacioglu A, Sari I. Comparison of four different treatment regimens on coagulation parameters, hormonal and metabolic changes in women with polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2010;281(1):35–42.

36. Essah PA, Arrowood JA, Cheang KI, Adawadkar SS, Stovall DW, Nestler JE. Effect of combined metformin and oral contraceptive therapy on metabolic factors and endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2011;96(2).

37. Orbetzova MM, Pehlivanov BK, Mitkov MM, Atanassova IB, Kamenov ZA, Kolarov GB, et al. Effect of short-term standard therapeutic regimens on neuropeptide Y and adipose tissue hormones in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. Folia Med (Plovdiv). 2011;53(3):15–24.

38. Kilic S, Yilmaz N, Zulfikaroglu E, Erdogan G, Aydin M, Batioglu S. Inflammatory-metabolic parameters in obese and nonobese normoandrogenemic polycystic ovary syndrome during metformin and oral contraceptive treatment. Gynecol Endocrinol. 2011;27(9):622–9.

39. Vieira CS, Martins WP, Fernandes JBF, Soares GM, Dos Reis RM, De Sá MFS, et al. The effects of 2 mg chlormadinone acetate/30 mcg ethinylestradiol, alone or combined with spironolactone, on cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome. Contraception. 2012;86(3):268–75.

40. Uras R, Orrù M, Pani F, Marotto MF, Pilloni M, Guerriero S, et al. Endocrinological, metabolic and clinical features of treatment with oral contraceptive formulation containing ethinylestradiol plus chlormadinone acetate in nonobese women with polycystic ovary syndrome. Contraception. 2010;82(2):131–8.

41. Minozzi M, Costantino D, Guaraldi C, Unfer V. The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical

parameters in polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2011;27(11):920–4.

42. Banaszewska B, Spaczynski RZ, Ozegowska K, Pawelczyk L. [The influence of low-dose oral contraceptive pill on clinical and metabolic parameters in young women with polycystic ovary syndrome]. Ginekol Pol. 2011;82(6):430–5.

43. Aydin K, Cinar N, Aksoy DY, Bozdag G, Yildiz BO. Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: Effect of ethinyl estradiol and drospirenone combination. In: Contraception. 2013. p. 358–62.

44. De Leo V, Fruzzetti F, Musacchio MC, Scolaro V, Di Sabatino A, Morgante G. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. Contraception [Internet]. 2013;88(3):364–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769016

45. Cinar N, Harmanci A, Bayraktar M, Yildiz BO. Ethinyl estradiol-drospirenone vs ethinyl estradiol-drospirenone plus metformin in the treatment of lean women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(3):379–84.

46. Harmanci A, Cinar N, Bayraktar M, Yildiz BO. Oral contraceptive plus antiandrogen therapy and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(1):120–5.

47. Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona C, del Rey Sánchez JM, Matíes M, Escoba-Morreale HF. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive pill compared with metformin on blood coagulation tests and endothelial function in women with the polycystic ovary syndrome: Influence of obesity and smoking. Eur J Endocrinol. 2009;160(3):469–80.

48. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013;98(12):4565–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151290%5Cnhttp://graphics.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCLBGFELDD00/fs047/ovft/live/gv024/00004678/00004678-201312000-00002.pdf

49. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 2005; March 24,

2005DOI 101056/NEJMra041536 [Internet]. 2005;352:1223–36. Available from: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra041536

50. Fruzzetti F, Trémollieres F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: Focus on estradiol valerate/dienogest. Vol. 28, Gynecological Endocrinology. 2012. p. 400–8.

51. V. DL, A. DS, M.C. M, G. M, V. S, A. C, et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. Contraception [Internet]. 2010;82(3):276–80. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=20705157%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2010439227

52. Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, Vaskivuo T, Piltonen T, Tapanainen JS. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. Fertil Steril. 2013;99(5):1305–10.

53. Anthuber S, Schramm GAK, Heskamp M-LS. Six-Month Evaluation of the Benefits of the Low-Dose Combined Oral Contraceptive Chlormadinone Acetate 2 mg/Ethinylestradiol 0.03 mg in Young Women. Clin Drug Investig [Internet]. 2010;30(4):211–20. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=sph&AN=51694994&site=ehost-live

54. GA GGW-RSS. Extended Cycles with the Combined Oral Contraceptive Chlormadinone Acetate 2 mg/Ethinylestradiol 0.03 mg: Pooled Analysis of Data from Three Large-Scale, Non-Interventional, Observational Studies. TT -. Clin Drug Investig. 2011;31(4):269–77.

55. Sänger N, Stahlberg S, Manthey T, Mittmann K, Mellinger U, Lange E, et al. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on thyroid hormones and androgen parameters: conventional vs. extended-cycle use. Contraception. 2008;77(6):420–5.

56. Bozdag G, Yildiz BO. Combined oral contraceptives in polycystic ovary syndrome - Indications and cautions. Front Horm Res. 2013;40:115–27.

57. Westhoff CL, Torgal AT, Mayeda ER, Shimoni N, Stanczyk FZ, Pike MC.

Predictors of noncompliance in an oral contraceptive clinical trial. Contraception. 2012;85(5):465–9.

58. Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Hum Reprod [Internet]. 2011;26(1):191–201. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059754

59. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. Hum Reprod. 2007;22(5):1200–9.

60. Jing Z, Liang-Zhi X, Tai-Xiang W, Ying T, Yu-Jian J. The effects of Diane-35 and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: an updated systematic review. Gynecol Endocrinol [Internet]. 2008;24(10):590–600. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012104

61. World Health Organization. Hormonal contraceptive eligibility for women at high risk of HIV. Guidence Statement. 2017.

62. Verhaeghe J. Hormonal contraception in women with the metabolic syndrome: a narrative review. Eur J Contracept Reprod Health Care [Internet]. 2010;15(5):305–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20695771

9. Životopis

Rođena sam 1.11.1993. u Zagrebu. Akademske godine 2000./2001. polazim u 1.razred OŠ Trnsko, te u 4. razredu zbog preseljenja počinjem pohađati OŠ Augusta Harambašića. Od 2001. godine pohađam glazbenu školu Blagoja Berse. U osnovnoj školi sudjelovala sam na nizu natjecanja iz matematike, hrvatskog jezika, geografije, engleskog jezika, kemije te klavira, a na državnoj razini na natjecanju iz biologije, kemije i engleskog jezika. 2007.upisujem srednju glazbenu školu Blagoja Berse teorijskog smjera, a 2008. XV. gimnaziju u Zagrebu. Nastavljam sudjelovati na državnim natjecanjima, te 2009. osvajam 1. mjesto u državi iz biologije, 2010. iz engleskog te 2012. 3.mjesto iz biologije. Svake sam godine također sudjelovala na državnom natjecanju u debati. 2011.godine maturirala sam u srednjoj glazbenoj školi, a 2012. u gimnaziji, oboje s odličnim uspjehom. 2012.godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, koji završavam u akademskoj godini 2017./2018. Tečno govorim engleski s diplomom izvornog govornika te njemački i talijanski, a svojedobno sam učila i japanski. Kroz svoje studentsko obrazovanje bila sam demonstrator na katedri za anatomiju, fiziku, medicinsku kemiju i biokemiju, histologiju te kliničku propedeutiku. Od 2014. godine vodila sam Atletsku sekciju Medicinskog fakulteta u sklopu SPORTMEFa. Uz to, već 5 godina sam član pjevačkog zbora studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, „Lege artis“. U slobodno vrijeme bavim se trčanjem te nastojim svake godine otrčati nekoliko polumaratona i u svrhu toga optutovati u neku stranu zemlju. Nadolazeće ljeto ću provesti radeći u nacionalnom parku Yellowstone na kulturnoj razmjeni sa SAD-om.