

Endokrinološki aspekti sindroma policističnih jajnika

Pulić, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:737023>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Klara Pulić

ENDOKRINOLOŠKI ASPEKTI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA

Diplomski rad

Rijeka, 2016. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Klara Pulić

ENDOKRINOLOŠKI ASPEKTI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA

Diplomski rad

Rijeka, 2016. godina

Mentor: Doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 16. lipnja 2016. u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u

Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.

2. Prof. dr. sc. Ivan Bubić, dr. med.

3. Doc. dr. sc. Dijana Detel, dr. med.

Rad sadrži 44 stranice, 6 slika, 1 tablicu, 47 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Sanji Klobučar Majanović, dr. med., na vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada te velikom strpljenju, trudu i pomoći.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na razumijevanju i podršci tijekom studiranja, a pogotovo na savjetima i potpori u teškim trenucima.

Posebno sam zahvalna svojim kolegama s fakulteta koji su ovo razdoblje studiranja učinili nezaboravnim, prepunim divnih uspomena te je 6 godina prošlo u trenu.

SADRŽAJ

UVOD	1
SVRHA RADA	1
SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA	4
ETIOPATOGENEZA	5
UZROCI I RIZIČNI ČIMBENICI	5
NASLJEDNE OSOBINE I INTRAUTERINO OKRUŽENJE	5
POSTNATALNI OKOLIŠNI ČIMBENICI	7
PATOFIZIOLOGIJA.....	8
ABNORMALNA STERIDOGENEZA	9
ABNORMALNO STANJE METABOLIZMA	9
JEDINSTVENI UJEDINJUJUĆI MODEL PATOGENEZE	11
KLINIČKE MANIFESTACIJE I MOGUĆE KOMPLIKACIJE	13
POREMEĆAJI REPRODUKTIVNOG SUSTAVA	13
POREMEĆAJI ENDOKRINOLOŠKOG SUSTAVA I METABOLIZMA	15
INZULINSKA REZISTENCIJA	15
PRETILOST I METABOLIČKI SINDROM	17
KARDIOVASKULARNI RIZICI	18
PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI I OSTALE FENOTIPSKE SPECIFIČNOSTI	19
DIJAGNOSTIČKA OBRADA	20

ENDOKRINOLOŠKA OBRADA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	21
DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI	24
TERAPIJA	27
TERAPIJA MENSTRUALNE DISFUNKCIJE I HIPERANDROGENIZMA	27
TERAPIJA METABOLIČKIH ABNORMALNOSTI I KOMPLIKACIJA.....	28
POSTIZANJE TRUDNOĆE	31
RASPRAVA.....	32
ZAKLJUČCI.....	35
SAŽETAK.....	36
SUMMARY	37
LITERATURA.....	38
ŽIVOTOPIS	44

UVOD

Sindrom policističnih jajnika heterogeni je endokrinološki poremećaj koji pogađa otprilike jednu od 15 žena širom svijeta. Podaci o učestalosti ove dijagnoze razlikuju se ovisno o dijagnostičkim kriterijima, dobi i promatranoj populaciji, no prema epidemiološkim statistikama posljednjih se godina bilježi značajan porast njegove incidencije i prevalencije. Prema podacima iz dostupne literature prevalencija se kreće između 15 i 20% u žena reproduktivne dobi, a u razdoblju adolescencije je nešto veća te iznosi čak 25%, prema Europskim dijagnostičkim kriterijima. Važno je napomenuti kako čak 20% žena generativne dobi ima ultrazvukom dijagnosticirane policistične jajnike, no ne zadovoljava i ostale kriterije za dijagnozu sindroma. Nakon 40-te godine fiziološki se ublažava hiperandrogenemija i ovulacije postaju češće, pa je tako i učestalost sindroma manja, oko 15%, odnosno 10% u razdoblju perimenopauze. [1, 2]

Iako je uzrok sindroma nepoznat, studije su pokazale izraženu nasljednu, genetičku komponentu koja je dodatno potencirana gestacijskim okolišem, životnim stilom ili drugim vanjskim faktorima. Dijagnoza ovoga sindroma često se ponavlja iz generacije u generaciju u obiteljskoj anamnezi te rođaci oba spola pokazuju glavne značajke sindroma, pri čemu su u muških srodnika posebno česte metaboličke abnormalnosti. [3]

Opis sindroma posljednjih se nekoliko desetljeća redovito mijenjao da bi se 2003. godine u Rotterdamu, na zajedničkom sastanku radne skupine Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) te Američkog društva za reproduktivnu medicinu (ASRM), konačno postigao dogovor u pogledu definicije i dijagnostičkih kriterija koji vrijede još i danas. [4]

Simptomi se obično počnu javljati kratko nakon menarhe te sporo progrediraju. Fenotip znatno varira ovisno o rasnoj i etničkoj pripadnosti, osobito ga je teško prepoznati i dijagnosticirati u perimenarhalnom i perimenopauzalnom razdoblju, a pogoršava se pod utjecajem debljine. [1]

Osnovni endokrinološki poremećaj predstavlja povećana sekrecija ili aktivnost androgena, a kod velikog postotka pacijentica prisutna je i abnormalna inzulinska aktivnost, patogenetski također značajan hormonski i metabolički poremećaj. U ovome su sindromu zahvaćeni brojni organski sustavi, što rezultira mnogim zdravstvenim komplikacijama, uključujući menstrualnu disfunkciju, neplodnost, hirzutizam, akne, pretilost i metabolički sindrom. Uz sve to, postoji povećan rizik razvoja šećerne bolesti tipa 2 te bolesti kardiovaskularnog sustava. [5, 6]

Još jedan važan aspekt ovoga sindroma jest i njegov utjecaj na psihološko zdravlje pacijentica. U tom su smislu mnogo osjetljivije mlađe pacijentice, a nastup simptoma uobičajen je upravo za razdoblje kada se javlja i interes za uspostavljanje emocionalnih te širenje društvenih odnosa, stoga obilježja koja odstupaju od ženskog identiteta (u sklopu hiperandrogenizma), kao i debljina te posljedično nezadovoljstvo slikom vlastitog tijela izrazito negativno utječu na emocionalni i socijalni razvoj. [7]

Terapijski pristup pacijenticama u pravilu ovisi o najizraženijim tegobama, onima koje pacijenticu dovode k liječniku. S obzirom na složenost patogeneze i raznolikost kliničke slike, nužan je multidisciplinarni pristup, no nažalost, unatoč brojnim terapijskim mogućnostima u mnogih se pacijentica i dalje ne postižu zadovoljavajući rezultati. [5]

SVRHA RADA

Svrha ovoga rada je prikazati značajke sindroma policističnih jajnika, ne samo kao ginekološkog poremećaja, već prvenstveno sa stajališta endokrinologije, budući da su endokrinološke i metaboličke abnormalnosti osnova njegove patogeneze, a time i kliničke slike. Poseban je naglasak na mogućim ozbiljnim i dugoročnim rizicima i komplikacijama koje zahvaćaju brojne organske sustave.

SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA

Sindrom policističnih jajnika još se naziva i Stein-Leventhalov sindrom prema američkim ginekolozima koji su 1935. godine prvi opisali povezanost policističnog izgleda jajnika s anovulacijom. Od 7 izvornih slučajeva, 5 ih je imalo i hirsutizam ili akne, a 4 žene su bile pretile. Od tog prvog opisa, kriteriji za dijagnozu, simptomi, kao i uzročni čimbenici, predmet su diskusije i podložni promjenama. [1] Danas nam je poznato kako sindrom policističnih jajnika obuhvaća spektar varijabilno povezanih značajki koje se ne mogu drugačije objasniti, a uključuju: jedan ili oba policistična jajnika, kožne znakove hiperandrogenizma poput hirsutizma ili umjereno do jako izraženih akni, menstrualne nepravilnosti (oligo- ili amenoreja ili nepravilna krvarenja) te pretilost i inzulinsku rezistenciju, koje su povezane s nizom endokrinoloških poremećaja i rizika. Iako je sindrom primarno karakteriziran ovulatornom disfunkcijom i hiperandrogenizmom, njegova je bitna značajka klinička i biokemijska heterogenost – osnovne komponente sindroma su različite kombinacije stanja čija se patogeneza međusobno isprepliće te im se ne može pronaći drugi, siguran uzrok. [8, 9]

Sindrom policističnih jajnika obično se manifestira u razdoblju adolescencije te predstavlja najčešći uzrok neplodnosti ili smanjene plodnosti u žena, ali i važan uzrok menstrualnih nepravilnosti, osobito anovulacije i povišenih androgena. Osim toga, jedna je od najčešćih endokrinopatija u žena reproduktivne dobi koja pogađa između 6.5 i 8% ženske populacije, različite rasne i etničke pripadnosti. Dijagnoza sindroma policističnih jajnika ima doživotne implikacije s povišenim rizikom za razvoj metaboličkog sindroma, šećerne bolesti tipa 2, bolesti kardiovaskularnog sustava, ali i karcinoma endometrija. Važno je imati na umu kako se radi o sindromu, a ne o bolesti, koji je odraz brojnih uzročnih čimbenika i posljedično varijabilne kliničke prezentacije. [1, 10]

ETIOPATOGENEZA

UZROCI I RIZIČNI ČIMBENICI

Uzrok sindroma policističnih jajnika je nepoznat. Radi se o kompleksnom poremećaju čijoj fenotipskoj ekspresiji, koja obično nastupa u pubertetu, doprinose nasljedni i nenasljedni, intrauterini i ekstrauterini čimbenici, od kojih su najznačajniji inzulinska rezistencija i pretilost. Prevladavajuća je teorija prema kojoj je sindrom rezultat jednog od brojnih intrinzičnih genetičkih svojstava jajnika u interakciji s jednim ili više drugih kongenitalnih ili okolišnih faktora, što uzrokuje disregulaciju steroidogeneze. Prema ovakvom "modelu dvaju udaraca" potrebna je interakcija minimalno dvaju faktora kako bi se poremećaj manifestirao. [3]

NASLJEDNE OSOBINE I INTRAUTERINO OKRUŽENJE

Prema provedenim blizanačkim studijama više od 70% patogeneze sindroma policističnih jajnika može se objasniti genetičkim utjecajima. Nasljedna svojstva identificirana kao mogući rizični čimbenici jesu obiteljska anamneza policističnih jajnika, sindroma policističnih jajnika u majke, hiperandrogenemije te metaboličkog sindroma (inzulinske rezistencije i/ili pretilosti). Većina adolescentica sa sindromom policističnih jajnika i nalazom policističnog izgleda jajnika ima ili majku s policističnim jajnicima, uobičajeno asimptomatsku, ili oca s manifestacijama metaboličkog sindroma, što govori u prilog studijama koje su pretpostavile kako se policistični izgled jajnika kao dio sindroma nasljeđuje autosomno dominantno. Otprilike polovica sestara ispitanih pacijentica ima povišene serumske razine testosterona, od kojih je polovica asimptomatska, dok preostala polovica ima određene menstrualne nepravilnosti, što upućuje na hiperandrogenemiju kao mogući uzrok sindroma, ali samo uz prisutnost dodatnog precipitirajućeg čimbenika. Čini se kako su u patogenezi ključni obiteljski faktori povezani s metaboličkim sindromom (inzulinska rezistencija i/ili pretilost),

prisutni u oba roditelja, osobito u oca. [11] Također, učinjeni su mnogi pokušaji kako bi se identificirali specifični geni u podlozi intrinzičnih svojstava jajnika koja predstavljaju predispoziciju i/ili mogući uzrok sindroma policističnih jajnika. Studijama testiranja gena kandidata te, u novije vrijeme, GWAS studijama (engl. *genome wide association studies*) otkrivena je cijela paleta genskih varijanti povezanih s razvojem sindroma. Ove studije izvješćuju o širokom spektru polimorfizama genskog kodiranja steroidogenih enzima, globulina koji veže spolne hormone, androgenog i gonadotropinskih receptora, zatim polimorfizama genetskih lokusa povezanih s inzulinskom osjetljivošću i sklonošću pretilosti te heterozigotnih mutacija gena koje uzrokuju kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju. [12, 13]

Postaje sve očitije kako okolišne promjene i oštećenja tijekom razvoja induciraju trajne promjene epigenoma koje dovode do izmjena genske ekspresije i, posljedično, bolesti u odrasloj dobi. Intrauterina svojstva proučavana kao mogući rizični čimbenici za razvoj sindroma policističnih jajnika u odrasloj dobi jesu kongenitalna virilizacija te poremećaj fetalne nutricije. Sindrom policističnih jajnika čest je u žena s kongenitalnim poremećajima virilizacije, od kojih je najčešća kongenitalna adrenalna hiperplazija. Na nekoliko eksperimentalnih animalnih modela dokazano je kako kongenitalna izloženost povišenim koncentracijama androgena dovodi do razvoja značajki sindroma policističnih jajnika. Nekoliko je studija potvrdilo povezanost intrauterinog zastoja u rastu te niske porođajne težine s kasnijim razvojem sindroma policističnih jajnika i inzulinske rezistencije. Međutim, određene studije pokazale su povezanost razvoja ovoga sindroma s relativno velikom porođajnom težinom, dok prema nekim studijama ne postoji značajna povezanost između porođajne težine i kasnijeg razvoja značajki sindroma policističnih jajnika i metaboličkog sindroma, zbog čega je relevantnost ovoga fenomena još uvijek upitna. [3, 14]

POSTNATALNI OKOLIŠNI ČIMBENICI

Smatra se kako su postnatalni okolišni čimbenici rizika za razvoj sindroma policističnih jajnika zapravo precipitatori latentne, kongenitalno programirane podložnosti koja na taj način postaje manifestna. Sva su stanja inzulinske rezistencije povezana sa sindromom policističnih jajnika, a kompenzatorna hiperinzulinemija usko je povezana s anovulacijom. Danas smo svjedoci globalne epidemije pretilosti, najčešćeg uzroka inzulinske rezistencije, uključujući i onu u djece, što je jedan od razloga mnogo češćeg očitovanja sindroma policističnih jajnika već u razdoblju adolescencije nego u prošlosti. Moguće je i da prolazna fiziološka inzulinska rezistencija te kompenzatorna hiperinzulinemija, koje normalno dosežu vrhunac sredinom puberteta, doprinose anovulaciji i razvoju policističnih jajnika u adolescenciji. Još je jedan važan rizični čimbenik i postnatalni hiperandrogenizam, što je dokazano na određenim animalnim modelima, ali i u djevojčica sa slabo kontroliranim poremećajima kongenitalne adrenalne virilizacije. Naime, postnatalna izloženost visokim razinama androgena potiče sintezu androgena u ovarijima, stimulira adipogenezu te remeti metabolizam glukoze. Preuranjena adrenarha također predstavlja umjereni rizik (15 do 20%) te se smatra ranom manifestacijom steroidogene disregulacije. [14]

Precipitirajući faktori su i terapija valproatnom kiselinom, antiepileptikom koji povećava transkripciju ovarijskog citokroma P450c17 i ostalih steroidogenih enzima te endokrini disruptori, koji interferiraju s endokrinim sustavom poglavito djelujući kao agonisti estrogenskih receptora. Najpoznatiji od njih je bisfenol A koji se kao polimer koristi u proizvodnji širokog spektra polikarbonatne plastike i smola za zubne smjese i pakiranje hrane, a čija molekula nalikuje 17β -estradiolu i ostalim prirodnim estrogenim komponentama iz hrane (osobito ih mnogo sadrži soja), te se posljedično veže za estrogenske receptore kada je prisutan u dovoljno visokoj koncentraciji. Od hrane koja se povezuje s nastankom sindroma policističnih jajnika najznačajniji su mliječni proizvodi, i to osobito oni punomasni koji,

između ostalog, sadrže i bisfenol A. [15] U pacijentica je otkriven i značajan oksidativni stres, odnosno povećano stvaranje slobodnih radikala, a snižena razina glutaciona, vitamina E i C (askorbinske kiseline), glavnih antioksidansa, najvjerojatnije uslijed pojačanog iskorištavanja za sprječavanje i neutralizaciju oksidativnog stresa. Primijećena je i smanjena aktivnost katalaze, enzima za zaštitu od vodikovog peroksida te povišena razina homocisteina, što je povezano s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. [3, 16]

PATOFIZIOLOGIJA

Povijesno se smatralo kako je sindrom policističnih jajnika rezultat poremećaja u lučenju gonadotropnog hormona hipofize, međutim, suvremeni, važeći dokazi upućuju na to kako je primarno posljedica jedinstvene, intrinzične disfunkcije jajnika, karakterizirane abnormalnom steroidogenezom i folikulogenezom. Osim toga, istraživanja su pokazala kako je disfunkcionalna steroidogeneza usko povezana s metaboličkim poremećajem, čija je ključna komponenta inzulinska rezistencija. U otprilike polovice pacijentica prisutna je povišena razina hormona luteinizacije i upravo je taj nalaz (relativni porast LH u odnosu na folikulo-stimulirajući hormon, FSH) bio prva laboratorijska abnormalnost identificirana u klasičnom sindromu policističnih jajnika te se u početku smatralo kako ima glavnu ulogu u patogenezi povećavajući produkciju i sekreciju androgena iz teka stanica jajnika. Međutim, čini se kako je povišena razina LH prije posljedica abnormalne povratne sprege spolnih steroidnih hormona, nego uzrok povišenih androgena. Iako izrazito povišene, virilizirajuće razine androgena suprimiraju lučenje LH u žena, paradoksalno, umjereni porast razine androgena u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika stimulira pulsatilno lučenje LH, zato što su, prema rezultatima studija, pacijentice manje osjetljive na supresiju LH hormonima lutealne faze od kontrolne skupine. [3, 17]

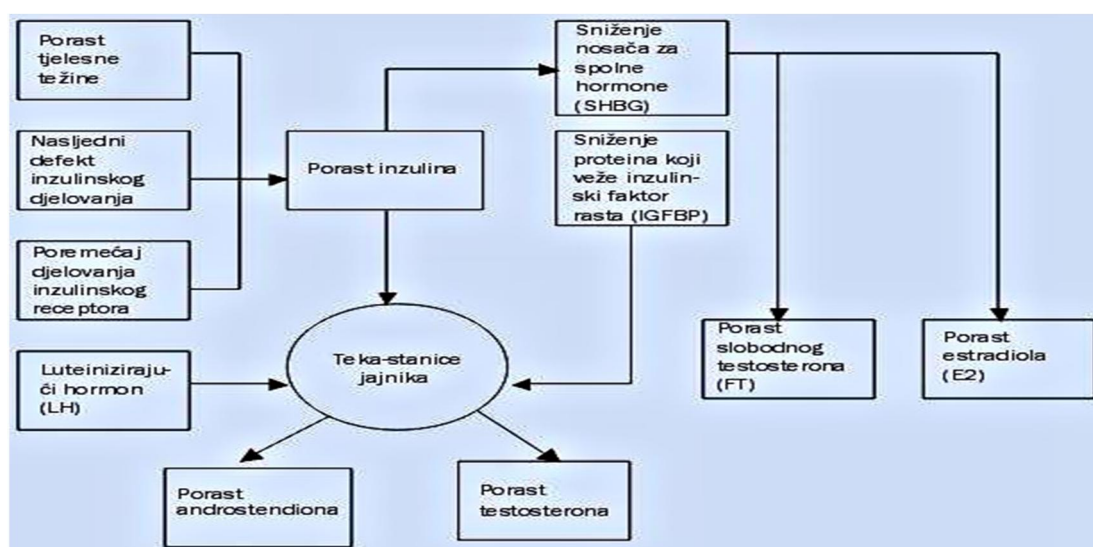
ABNORMALNA STERIDOGENEZA

Većina studija podržava teoriju kako je temeljni poremećaj sindroma policističnih jajnika intrinzična ovarijska androgena disfunkcija, pod nazivom funkcionalni ovarijski hiperandrogenizam (FOH). Razine androgena u jajniku u ovih su pacijentica više nego u većine nadbubrežnih uzroka hiperandrogenemije te dovode do pretjeranog rasta malih folikula jajnika inhibirajući sazrijevanje i razvoj folikula u dominantni, što uz preuranjenu luteinizaciju folikula te tekalnu, stromalnu i kortikalnu hiperplaziju, dovodi do anovulacije i policističnog izgleda jajnika. U otprilike dvije trećine pacijentica prisutan je tipičan FOH karakteriziran preosjetljivošću na LH, važan za sintezu gonadalnih steroidogenih enzima i sekreciju spolnih hormona, uz izostanak normalne supresije androgene sekrecije nakon što LH poraste iznad određene stacionarne vrijednosti. Preostala trećina ima atipičan oblik sindroma, bez preosjetljivosti na gonadotropin LH, uz nižu razinu LH, znatno blaži hiperandrogenizam, rjeđe prisutan policistični izgled jajnika, ali izraženiju pretilost. Osim navedenog, u sindromu policističnih jajnika često je prisutna i karakteristična adrenalna disfunkcija, nazvana funkcionalni adrenalni hiperandrogenizam (FAH), karakterizirana preosjetljivošću na adrenokortikotropni hormon (ACTH). Dodatni intrinzični čimbenici značajni za patogenezu jesu: disfunkcija granulosa stanica jajnika i povećana folikulogeneza, povišena razina anti-Müllerovog hormona (AMH) u serumu te istovremena rezistencija na njegove inhibitorne učinke na regrutaciju prekursorskih/primordijalnih folikula, kao i disregulacija genske ekspresije oocita. [10, 17, 18]

ABNORMALNO STANJE METABOLIZMA

Inzulinska rezistencija, obično proporcionalna stupnju pretilosti, te posljedični hiperinzulinizam, važni su ekstrinzični čimbenici steroidogene disregulacije. Unatoč tkivno-selektivnoj rezistenciji na inzulinske učinke u metabolizmu glukoze, jajnici, paradoksalno, pokazuju osjetljivost na inzulin, što upućuje na ulogu hiperinzulinemije u ovarijskoj

disfunkciji. Hiperandrogenemija ima minimalan učinak na inzulinsku rezistenciju, međutim, hiperinzulinemija dvostruko pospješuje hiperandrogenizam: izravno, stimulacijom biosinteze androgena u teka stanicama jajnika te neizravno, supresivnim učinkom na produkciju globulina koji veže spolne hormone (SHBG) u jetri, što rezultira povećanom frakcijom slobodnog, biološki aktivnog testosterona u serumu. Sustav inzulina i čimbenika rasta sličnog inzulinu (IGF) djeluje sinergistički s trofičkim hormonima, doprinoseći povećanju ovarijalne i adrenalne produkcije androgena aktivacijom brojnih steroidogenih enzima. Sinteza testosterona u steroidogenim stanicama, potaknuta inzulinom, posredovana je transkripcijskim faktorom koji sudjeluje u adipogenezi, što upućuje na povezanost hiperandrogenemije i pretilosti. U jajnicima inzulin djeluje sinergistički s LH na povećanje proizvodnje androgena i izostanak normalne negativne povratne sprege teka stanica u odgovoru na LH. Međutim, još uvijek nije poznat točan utjecaj pretilosti i inzulina na regulaciju sekrecije gonadotropina, s obzirom da pretilost sama po sebi smanjuje proizvodnju gonadotropina, posebice ublažavajući porast amplitude pulsatilnog lučenja LH, te istovremeno mijenja metabolizam estrogena u smislu povećanog stvaranja estrona i aktivnih metabolita estradiola. [17, 19, 20]



Slika 1. Prikaz patogeneze hiperandrogenemije i hiperinzulinemije u sindromu policističnih jajnika (Izvor: Pentz I. Sindrom policističnih jajnika. Medicus. 2010; 19(1): 5-11.)

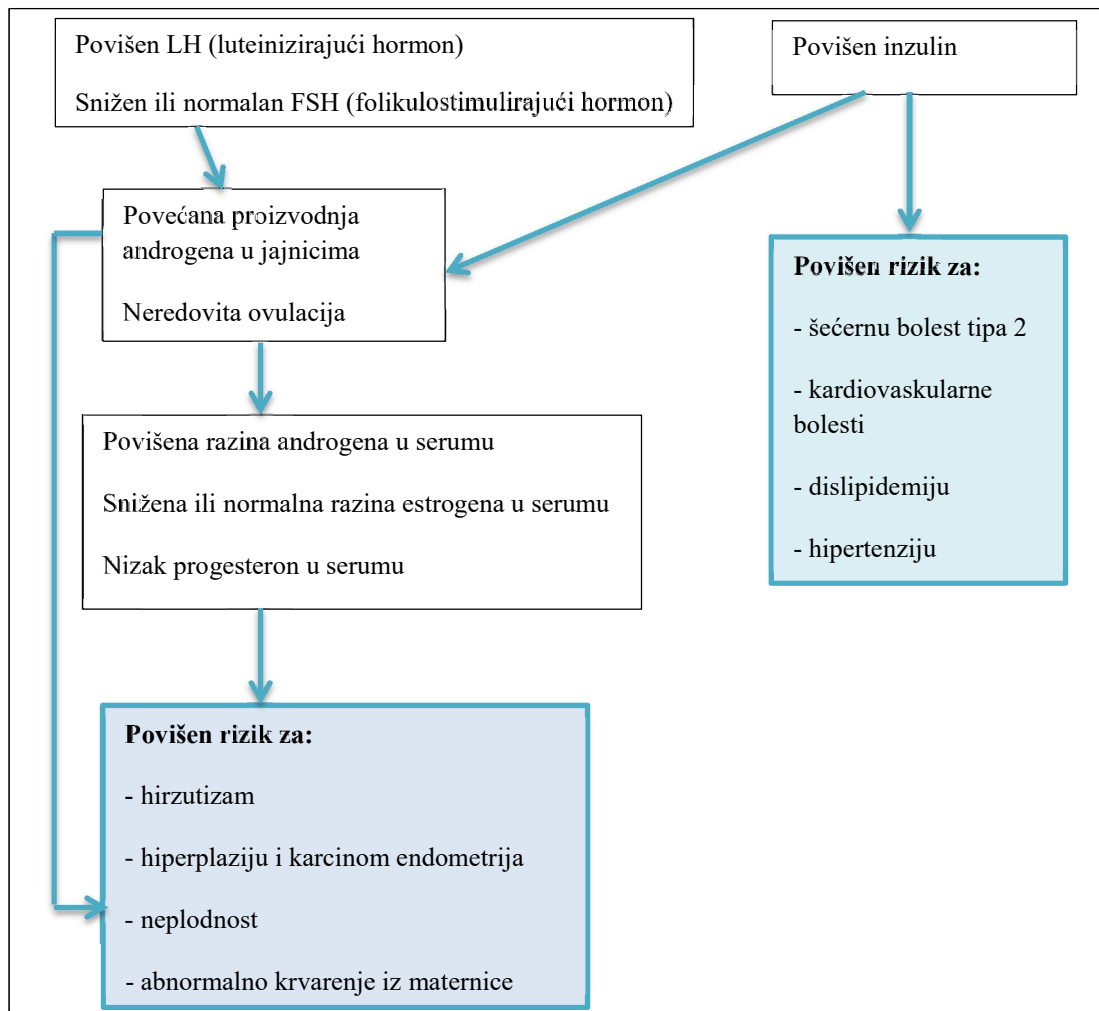
Bitno je spomenuti i fiziološku ulogu vitamina D u reprodukciji, uključujući razvoj folikula u jajniku i luteinizaciju, putem povećanja razine anti-Müllerovog hormona, osjetljivosti FSH te proizvodnje progesterona u granulosa stanicama. S druge strane, potencijalni učinci vitamina D na homeostazu glukoze uključuju: specifičan receptor za vitamin D prisutan na β -stanicama gušterače i skeletnim mišićima, ekspresiju enzima 1- α -hidroksilaze za konverziju 25-hidroksi vitamina D u 1,25-dihidroksi vitamin D, prisutnost odgovora na vitamin D u promotoru gena za humani inzulin. U čak 67 do 85% žena sa sindromom policističnih jajnika utvrđena je deficijencija vitamina D. [21]

JEDINSTVENI UJEDINJUJUĆI MODEL PATOGENEZE

Patogenetska je osnova sindroma policističnih jajnika funkcionalni ovarijski hiperandrogenizam koji je odgovoran za glavninu kliničkih značajki sindroma: policistični izgled jajnika, anovulaciju i kožne promjene. Hiperinzulinemija, prisutna u otprilike polovice slučajeva, djeluje selektivno na jajnike, unatoč rezistenciji na metaboličke učinke inzulina, na način da istovremeno povećava produkciju androgena kao odgovor na LH te stimulira adipogenezu. Genetska predispozicija i povećana tjelesna masa međusobno su neovisni čimbenici koji mogu dovesti do hiperinzulinemije ili hiperandrogenemije ili pak oba stanja istovremeno, što postaje novi čimbenik u razvoju bolesti. [20] Posljedično se stvaraju dva "začarana kruga" pozitivne povratne sprege. Umjerena hiperandrogenemija uzrokuje sekundarni porast razine LH, a u prisutnosti hiperinzulinemije povišeni LH pogoršava disfunkciju jajnika. Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija potiču adipozitet, a on u konačnici pogoršava stanje inzulinske rezistencije. [3, 19]

U većini su slučajeva sindroma policističnih jajnika disfunkcija jajnika i inzulinska rezistencija posljedice intrinzičnih uzroka, međutim, anovulacija i policistični jajnici mogu biti i posljedica hiperandrogenizma ekstraovarijskog porijekla, iz nadbubrežne žlijezde ili perifernih izvora. Na razvoj policističnih jajnika, povišenih androgena i inzulinske rezistencije

utječu nasljedne osobine, intrauterina izloženost androgenima te brojni okolišni čimbenici.
[11, 20]



Slika 2. Potencijalne posljedice sindroma policističnih jajnika (Prema: Hirsutism and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). A Guide for Patients. American Society for Reproductive Medicine. Dostupno na: https://www.asrm.org/BOOKLET_Hirsutism_and_Polycystic_Ovary_Syndrome_PCOS/ (Pristupljeno: 10.05.2016.)

KLINIČKE MANIFESTACIJE I MOGUĆE KOMPLIKACIJE

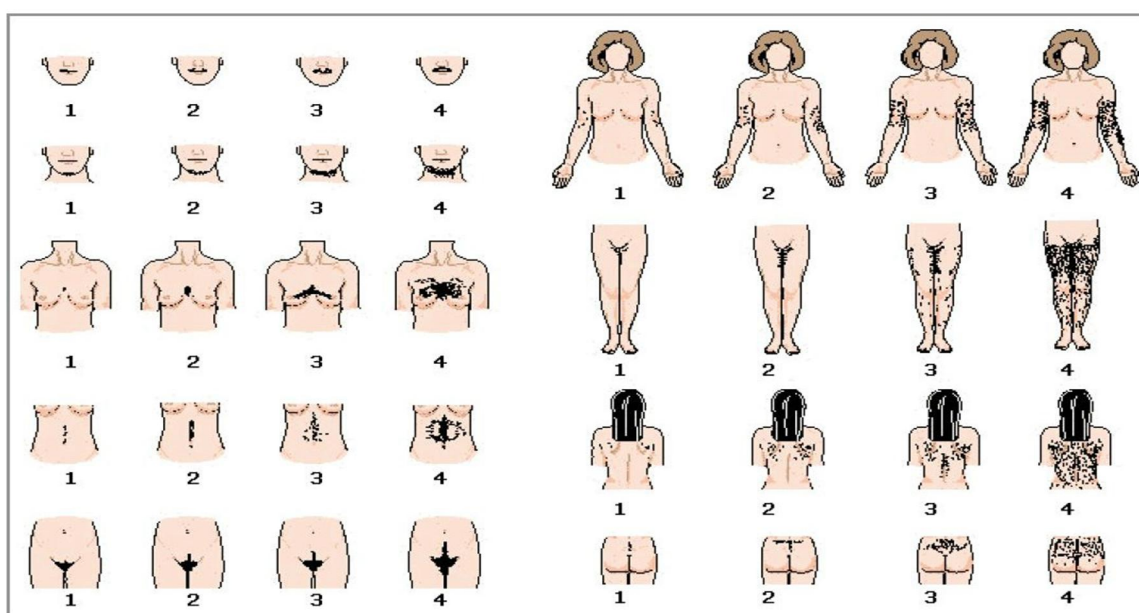
Iako su glavne kliničke značajke, a ujedno i najneugodnije tegobe adolescentica sa sindromom policističnih jajnika hirzutizam, akne ili druge kožne promjene, nepravilnosti menstrualnog ciklusa i pretilost, dijagnoza ovoga sindroma u pravilu podrazumijeva prisutnost brojnih međusobno povezanih rizičnih faktora za znatno ozbiljnije komplikacije u budućnosti, poput intolerancije glukoze, dislipidemije, kardiovaskularnih bolesti, opstruktivne apneje tijekom spavanja, masne promjene jetre, neplodnosti i karcinoma endometrija. [22]

POREMEĆAJI REPRODUKTIVNOG SUSTAVA

Menstrualna se disfunkcija obično očituje kao oligomenoreja (manje od 9 menstrualnih ciklusa godišnje), a rjeđe kao amenoreja (izostanak menstrualnih ciklusa tijekom 3 ili više uzastopna mjeseca), što znači da su ovulacije neredovite, rjeđe ili odsutne. Menstrualne nepravilnosti tipično započinju u peripubertetskom razdoblju te može ili ne mora doći do kašnjenja menarhe, nakon čega uslijede nepravilni ciklusi. Ove pacijentice zbog neredovitih ovulacija redovito imaju problema sa začecem, a mnoge su studije pokazale i povećanu incidenciju ranog neželjenog gubitka trudnoće, još uvijek nerazjašnjenog uzroka, ali najvjerojatnije povezanog s pretilošću. Povećana je i učestalost brojnih komplikacija povezanih s trudnoćom: incidencija spontanih pobačaja je 20 do 40% veća u odnosu na opću opstetričku populaciju, češće se razvija gestacijski dijabetes, hipertenzija inducirana trudnoćom i preeklampsija, veća je učestalost prijevremenih porođaja, a novorođenčad bude češće zaprimljena u jedinicu neonatalne intenzivne njege. [10, 22]

Kronična izloženost neoponiranom djelovanju estrogena, prisutna u sindromu policističnih jajnika, može rezultirati povećanim rizikom za razvoj hiperplazije i karcinoma endometrija, iako su epidemiološki dokazi ove povezanosti još uvijek ograničeni.

U većine žena sa sindromom policističnih jajnika prisutni su i biokemijski i klinički znakovi hiperandrogenizma, odnosno povišene serumske koncentracije androgena (hiperandrogenemija) uz akne, hirsutizam i gubitak kose po muškom tipu. Hirsutizam označava pojačani rast debelih, pigmentiranih dlaka u muškoj distribuciji, dakle na gornjoj usni, bradi, oko uški, na prsima te uzduž lineae albe donjeg abdomena. Znakovi virilizacije, poput produbljivanja glasa i klitoromegalije, upućuju na ozbiljniji porast androgena te pobuđuju sumnju na ovarijsku hipertekozu ili androgen-secernirajući tumor.



Slika 3. Fizikalni pregled za znakove hirsutizma: Ferriman-Gallweyeva skala (uredan nalaz je do 8 bodova) (Izvor: Džepina M, Čavlek T, Posavec M. Rano otkrivanje sindroma policističnih jajnika u djevojčica i adolescentica. Medix. 2009; XV(80/81): 230-233.)

U većine žena s nepravilnim menstrualnim ciklusima i hiperandrogenizmom transvaginalnim ultrazvukom može se primjetiti tipičan policistični izgled jajnika. Ključan nalaz u takvom jajniku uključuje multiple, male preantralne i antralne folikule, smještene periferno, uz povećan volumen strome te zadebljali i sklerotični korteks jajnika. [1, 10]

POREMEĆAJI ENDOKRINOLOŠKOG SUSTAVA I METABOLIZMA

Iako ne spadaju u dijagnostičke kriterije, pretilost i kliničke manifestacije inzulinske rezistencije čvrsto su povezane sa sindromom policističnih jajnika. Osim toga, inzulinska je rezistencija i bitan faktor u patogenezi sindroma s obzirom da sudjeluje u disregulaciji steroidogeneze i povećanoj produkciji androgena. [1]

INZULINSKA REZISTENCIJA

Inzulinska rezistencija počinje se razvijati prije puberteta te prethodi razvoju sindroma policističnih jajnika, a čini se da je u razdoblju adolescencije već uspostavljena s obzirom na njezinu sličnu prevalenciju u adolescentica i odraslih žena sa sindromom, koja iznosi oko 45%. Pseudo-Cushingov sindrom i pseudoakromegalija neuobičajene su kliničke manifestacije ozbiljne inzulinske rezistencije ponekad povezane sa sindromom policističnih jajnika u djece. Uobičajene kliničke manifestacije inzulinske rezistencije uključuju crnu akantozu, metabolički sindrom, poremećaje disanja tijekom spavanja te nealkoholnu masnu bolest jetre. [23]

Crna akantoza (engl. *acanthosis nigricans*) označava smeđe do crno hiperpigmentirano područje kože, nejasnih rubova, najčešće u tjelesnim naborima poput pazuha, prepona, pupka, posteriornog i lateralnog nabora vrata i dr. Indikator je inzulinske rezistencije te ponekad prva tegoba koja pobudi sumnju na sindrom policističnih jajnika.

Poremećaji disanja tijekom spavanja znatno su češće prisutni u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika, posebno onih pretilih, s metaboličkim sindromom i inzulinskom rezistencijom. Polisomnografijom i anketnim upitnicima utvrđeno je kako je u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika prisutna značajno dulja latencija spavanja, slabija učinkovitost spavanja te manji postotak REM faze spavanja u odnosu na kontrolnu skupinu jednake dobi i indeksa tjelesne mase (55-70% prema 26-40%). Pod poremećajima disanja

tijekom spavanja najčešće podrazumijevamo opstruktivnu apneju koja posljedično dovodi do pospanosti tijekom dana. Najznačajniji prediktori opstruktivne apneje tijekom spavanja jesu plazmatska koncentracija inzulina natašte te omjer glukoze i inzulina, a tolerancija glukoze izravno je povezana s težinom i ozbiljnošću poremećaja disanja tijekom spavanja. [24]

Nealkoholna masna bolest jetre povezana je s inzulinskom rezistencijom i dislipidemijom te je njezina prevalencija, uključujući i nealkoholni steatohepatitis, povećana u žena sa sindromom policističnih jajnika: masna promjena jetre prisutna je u 6.7% preuhranjenih adolescentica s dijagnozom sindroma, a čak 30% pacijentica ima povišenu vrijednost jetrenog enzima alanin aminotransferaze (ALT) u serumu. [22, 23]

Adolescentice sa sindromom policističnih jajnika pod povećanim su rizikom za razvoj intolerancije glukoze, što upućuje na to da je inzulinska rezistencija povezana sa disfunkcijom β -stanica gušterače, kakva je prisutna u šećernoj bolesti tipa 2. Tolerancija glukoze s vremenom se progresivno pogoršava te čak 35% žena sa sindromom policističnih jajnika do 40-te godine života razvije poremećenu toleranciju glukoze, a otprilike 10% njih udovoljava kriterijima za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti tipa 2, na temelju nalaza oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT), s time da posebno visok rizik postoji u žena s povećanom tjelesnom masom i pozitivnom obiteljskom anamnezom šećerne bolesti tipa 2. S obzirom na izrazitu nasljednu komponentu poremećaja sekrecije inzulina u patogenezi, kako sindroma policističnih jajnika, tako i šećerne bolesti tipa 2, metodama molekularne citogenetike počinje se tragati za mogućim genetskim i molekularnim poremećajima koji se nalaze u podlozi ovih patoloških stanja. Važno je napomenuti i kako žene sa sindromom policističnih jajnika, ukoliko uspiju zatrudnjeti, imaju povećani rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa, a za procjenu opasnosti od preeklampsije u takvih pacijentica od pomoći može biti određivanje hemoglobina A1c u prvome trimestru trudnoće. [25]

PRETILOST I METABOLIČKI SINDROM

Otprilike polovica (35 do 80%) pacijentica sa sindromom policističnih jajnika preuhranjeno je ili pretilo u usporedbi s kontrolnim skupinama žena jednake dobi, i to najčešće predstavlja početnu tegobu sindroma. Sindrom policističnih jajnika najčešći je endokrini sindrom povezan s pretilošću u žena. Inzulinska rezistencija usko je povezana s centralnom (androidnom) pretilošću, koja je definirana opsegom struka većim od 80 cm u žena. [26]

Pojavnost metaboličkog sindroma posljedica je interakcije inzulinske rezistencije, povećane tjelesne mase i dobi pacijentice. Prisutan je u otprilike 25% adolescentica te 40 do 50% odraslih žena sa sindromom policističnih jajnika, dok je njegova prevalencija u zdravih žena iste dobi znatno manja (10 do 20%). Podrazumijeva prisutnost abdominalne pretilosti, hipertenzije i poremećaja metabolizma glukoze i lipida (povišena glukoza i trigliceridi, a snižen HDL kolesterol), koji zajedno predstavljaju metaboličke rizične čimbenike za razvoj šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti. [27]

Većina studija na ženama sa sindromom policističnih jajnika pokazala je povišenu razinu ukupnog kolesterola (35% pacijentica), povišenu razinu triglicerida (16% pacijentica), povišene vrijednosti lipoproteina male gustoće, LDL-a (31% pacijentica) te snižene vrijednosti lipoproteina velike gustoće, HDL-a (15% pacijentica). Takvi su rezultati dobiveni i u pretilih pacijentica sa sindromom policističnih jajnika i u onih normalne tjelesne mase, u usporedbi sa kontrolnom skupinom žena istog ili sličnog indeksa tjelesne mase. Osim toga, pacijentice pokazuju porast lipoproteinskih čestica vrlo male gustoće, VLDL-a, koje su najuže povezane sa povišenim rizikom koronarne srčane bolesti. [22]

U više od polovice pacijentica sa sindromom policističnih jajnika utvrđena je snižena koncentracija vitamina D u serumu, ispod 50 nmol/L, što se povezuje s metaboličkim sindromom, odnosno egzacerbacijom mnogih značajki sindroma, uključujući inzulinsku

rezistenciju, oligo-anovulaciju, menstrualne nepravilnosti, neplodnost, hiperandrogenizam, pretilost i povišen kardiovaskularni rizik. [21, 28]

Tablica 1. Učestalost pojedinačnih sastavnica metaboličkoga sindroma u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika (Izvor: Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jan; 91(1): 48-53.)

Sastavnice metaboličkog sindroma	Učestalost (%)
opseg struka > 88 cm	80
HDL-kolesterol < 1,3 mmol/L	66
trigliceridi $\geq$ 1,7 mmol/L	32
hipertenzija $\geq$ 130/85 mm Hg	21
glukoza na tašte $\geq$ 6,1 mmol/L	5

Treba napomenuti kako se prema Međunarodnoj dijabetičkoj federaciji (engl. *International diabetes federation*, IDF) važeći kriteriji za pojedine sastavnice metaboličkog sindroma razlikuju od navedenih u tablici te iznose: opseg struka > 80 cm u žena, glukoza na tašte $\geq$ 5,6 mmol/L. [26]

KARDIOVASKULARNI RIZICI

Prisutnost pretilosti, inzulinske rezistencije, poremećene tolerancije glukoze ili šećerne bolesti te dislipidemije u žena sa sindromom policističnih jajnika stvara predispoziciju za razvoj koronarne srčane bolesti. Na temelju retrospektivnih analiza čini se kako je C-reaktivni protein (CRP), biokemijski prediktor kardiovaskularnih događaja, često povišen u žena sa sindromom policističnih jajnika, što se, zajedno s ostalim biokemijskim karakteristikama, poput inzulinske rezistencije, visoke serumske koncentracije testosterona i ukupnog kolesterola, povezuje s endotelnom disfunkcijom, faktorom koji značajno doprinosi razvoju ateroskleroze. [29, 30]

Oralni hormonski kontraceptivi, koji čine osnovu terapije u žena sa sindromom policističnih jajnika, povezani su s povišenim rizikom za vensku tromboemboliju, posebno u pretilih žena i onih starijih od 40 godina. Povrh toga, određene su studije pokazale kako sindrom i sam po sebi predstavlja dodatni rizik za događaje venske tromboembolije, najvjerojatnije zbog prisutnosti pretilosti i ostalih komorbiditeta. Unatoč navedenom, korist oralnih kontraceptiva veća je od potencijalnih rizika te oni i dalje predstavljaju terapiju prvog izbora za ublažavanje hiperandrogenih simptoma, kontrolu menstrualnog ciklusa i kontracepciju. [22, 31]

PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI I OSTALE FENOTIPSKE SPECIFIČNOSTI

Istraživanja su pokazala kako je sindrom policističnih jajnika povezan s poremećajima raspoloženja, uključujući depresivne i anksiozne poremećaje, zatim poremećajima hranjenja, posebice prejedanjem i bulimijom nervosom, smanjenom kvalitetom života te povećanim emocionalnim stresom, u odnosu na žene koje nemaju sindrom. Jedna studija presjeka pokazala je kako čak 61% žena sa sindromom policističnih jajnika pati od depresije, što je 4 puta veća prevalencija od one u žena bez sindroma i ta se depresija ne može objasniti pretilošću ili hiperandrogenim simptomima, budući da su indeksi tjelesne mase te prisutnost hirsutizma i akni bili slični u pacijentica s depresijom i onih bez nje. [22]

Pojedine prospektivne studije pokazale su visoku učestalost poremećaja štitnjače, posebice hipotireoze i autoimunog tireoiditisa, u mladih žena sa sindromom policističnih jajnika, a s obzirom da brojne autoimune tiroidne abnormalnosti mogu imati značajan učinak na reproduktivno zdravlje, preporučuje se njihov probir u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika. [32] Nekoliko manjih studija utvrdilo je povećanu prevalenciju sindroma policističnih jajnika i simptoma hiperandrogenizma u žena sa šećernom bolešću tipa 1. Ispitanice su se razlikovale u dobi, rasi i etničkoj pripadnosti, a prevalencije su iznosile 24% za sindrom policističnih jajnika, 25% za hiperandrogenemiju i hirsutizam te 24% za menstrualnu disfunkciju, što je znatno više u odnosu na opću populaciju bez šećerne bolesti. [33]

DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Sumnja na sindrom policističnih jajnika postoji u adolescentica s jednom ili više sljedećih karakteristika: hirsutizam ili neki drugi znak hiperandrogenemije koji slabo odgovara na lokalnu terapiju, menstrualne abnormalnosti (perzistentna amenoreja ili oligomenoreja ili ozbiljno, abnormalno, anovulatorno krvarenje iz maternice) te pretilost udružena s bilo kojom drugom značajkom sindroma. U takvih djevojaka i žena postoji indikacija za stupnjevitu dijagnostičku procjenu. [34]

Procjena započinje detaljnom anamnezom i kliničkim pregledom kojima se traga za simptomima i znakovima koji upućuju na sindrom policističnih jajnika ili poremećaje koji ga oponašaju. U anamnezi i povijesti bolesti bitno je pitati za uzimanje lijekova koji mogu maskirati (npr. oralna hormonska kontracepcija, topička ili sistemna primjena lijekova za akne) ili pak uzrokovati (npr. androgeni steroidi, antiepileptici) simptome. Zatim se provjeravaju klinički znakovi, odnosno kožne manifestacije hiperandrogenizma te abnormalni, nepravilni uzorak menstrualnih ciklusa koji upućuje na oligo- ili an- ovulaciju.

Nakon toga se provodi laboratorijsko testiranje, prije svega povišenih androgena, mjerenjem serumske koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona. Naime, kliničke nalaze hiperandrogenizma svakako je potrebno biokemijski potvrditi, s obzirom da je samo polovica umjerenog hirsutizma povezana s hiperandrogenemijom, a za akne i druge kožne manifestacije taj je postotak još manji. Ukoliko je pouzdano mjerenje ukupnog testosterona lako dostupno, može se koristiti kao inicijalni test, ali svakako bi se trebalo upotpuniti mjerenjem slobodnog testosterona, što je otprilike 50% osjetljiviji test za detekciju hiperandrogenemije od koncentracije ukupnog te svakako ima prednost kao inicijalni test ukoliko dostupnost i cijena nisu problem. Normalna gornja granična vrijednost ukupnog testosterona u serumu odraslih žena iznosi 40 do 60 ng/dL (1.4 do 2.1 nmol/L), a kod

djevojaka u perimenarhalnom razdoblju obično je nešto viša. U većine pacijentica sa sindromom policističnih jajnika koncentracija ukupnog testosterona je 29 do 150 ng/dL (1 do 5.2 nmol/L), dok vrijednost iznad 200 ng/dL (6.9 nmol/L) povećava vjerojatnost virilizirajuće neoplazme. Jedina pouzdana metoda određivanja slobodnog testosterona jest izračunavanje njegova postotka iz vrijednosti ukupnog testosterona i koncentracije globulina koji veže steroidne hormone (SHBG). Daljnja procjena pacijentice s hiperandrogenizmom uključuje probir na ostale moguće uzroke porasta androgena te se tek nakon njihova isključenja može postaviti dijagnoza sindroma policističnih jajnika, koja se potvrđuje ultrazvukom jajnika, po mogućnosti transvaginalnim, radije nego transabdominalnim. [4, 35]

Po završetku osnovne procjene potrebno je provesti dodatnu endokrinološku obradu kako bi se isključili eventualni rijetki virilizirajući poremećaji, odnosno kako bi se provjerila prisutnost intolerancije glukoze i ostalih značajki metaboličkog sindroma i na taj način utvrdili rizici za razvoj dodatnih komorbiditeta u budućnosti. Najbliže rođakinje pacijentica sa dijagnosticiranim sindromom policističnih jajnika također bi mogle imati koristi od testova probira na ove poremećaje, osobito uz prisutnost debljine ili nekog drugog rizičnog faktora. [1, 4]

ENDOKRINOLOŠKA OBRADA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Sastavni je dio dijagnostičkog procesa i isključivanje poremećaja koji oponašaju kliničku sliku sindroma policističnih jajnika te se prema smjernicama preporučuje probir za relativno širok spektar diferencijalnih dijagnoza, a to su: kongenitalna adrenalna hiperplazija (nedostatak 21-hidroksilaze), virilizirajući tumori nadbubrežnih žlijezda ili jajnika (androgen-secernirajući tumori, ovarijska hipertekozna), Cushingov sindrom, hiperprolaktinemija, disfunkcija štitnjače, akromegalija, poremećaji vezani uz inzulinsku rezistenciju, rijetki uzroci poput poremećaja razvoja spola ili portohepatičnih shuntova u sklopu portalne hipertenzije te idiopatski hiperandrogenizam, najčešće povezan s pretilošću. [1, 34]

Ranojutarnje određivanje koncentracije 17-hidroksiprogesterona (17-OHP) predstavlja dobar test probira za nekласičnu kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, pri čemu vrijednost 17-OHP iznad 200 ng/dL (6.0 nmol/L) upućuje na nekласičnu kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju ili, rjeđe, na virilizirajući tumor. [36] Za potvrdu dijagnoze kongenitalne adrenalne hiperplazije izvodi se stimulacijski ACTH test. Dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) marker je adrenalnog hiperandrogenizma te, iako je najčešći uzrok elevacije DHEAS-a funkcionalni adrenalni hiperandrogenizam prisutan u sindromu policističnih jajnika, glavna je svrha njegova mjerenja brza identifikacija neuobičajenih virilizirajućih adrenalnih poremećaja, poput nedostatka kortizon-reduktaze ili adrenalnog tumora koji se obično prezentira iznenadnim nastupom ozbiljnih i brzoprogresivnih virilizirajućih značajki te značajno povišenom razinom DHEAS-a (> 700 mcg/dL, 13.6 mmol/L). [37] Koncentracija serumskog kortizola ispod 10 mcg/dL (276 nmol/L) u pacijentice s hiperandrogenemijom i centralnom pretilošću govori protiv endogenog Cushingova sindroma, no kao siguran dokaz služi primjerena supresija endogene sekrecije kortizola u deksametazonskom testu. [38] Hiperprolaktinemija se obično identificira galaktorejom, no u oko 15% hiperandrogenemičnih pacijentica s hiperprolaktinemijom ona izostaje pa je potrebno odrediti vrijednost prolaktina u serumu, pri čemu u prilog značajne hiperprolaktinemije govori vrijednost veća od 25 ng/mL (440 mIU/L). [39] Normalne serumske razine tireotropnog hormona (TSH) obično isključuju disfunkciju štitnjače. Prekomjerna sekrecija hormona rasta obično se može klinički identificirati (gigantizmom u djece, odnosno akromegalijom nakon okoštavanja epifiza), međutim, ponekad su prvi simptomi njegova porasta oni nalik sindromu policističnih jajnika pa ga je u tom slučaju potrebno isključiti mjerenjem serumske koncentracije čimbenika rasta nalik inzulinu (IGF-I). Ponekad je potrebno provesti dodatne pomoćne testove u hiperandrogenemičnih pacijentica za poremećaje koji oponašaju sindrom policističnih jajnika, a ne mogu se evidentirati već navedenim testovima. Ti poremećaji uključuju otprilike 1% ili

manje rijetkih virilizirajućih poremećaja te 8% pacijentica u kojih sama debljina može stvarati sliku blagog sindroma policističnih jajnika, u odsutnosti androgene disfunkcije jajnika. Neki od testova su: test supresije androgena (testosterona i DHEAS-a) i kortikosteroida deksametazonom za diferencijaciju porijekla poremećaja (jajnik ili nadbubrežna žlijezda), kortikotropinski (ACTH) test za detekciju deficita 21-hidroksilaze, testiranje agonistom hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH) za detekciju deficita 3 β -hidroksisteroid-dehidrogenaze i drugih rijetkih poremećaja, mjerenje serumske razine anti-Müllerovog hormona, produkta granulosa stanica malih rastućih folikula koji je blago povišen u mnogih asimptomatskih adolescentica i mladih žena s policističnim jajnicima. [34, 35]

Nakon što se jednom postavi dijagnoza sindroma policističnih jajnika, treba misliti na kvalitetu života pacijentice i imati na umu rizik za razvoj svih potencijalnih komplikacija. Različita endokrinološka i ginekološka društva u Europi i svijetu preporučuju daljnju evaluaciju kardiometaboličkog rizika, inzulinske rezistencije te probir za poremećaje raspoloženja i spavanja. Predlaže se sljedeće: mjerenje krvnog tlaka i određivanje indeksa tjelesne mase pri postavljanju dijagnoze, ali i kasnije redovito, određivanje lipidnog profila natašte te određivanje vrijednosti glukoze natašte i 2 sata nakon oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT). OGTT se preferira kao najosjetljivija i najspecifičnija mjera tolerancije glukoze, sa sposobnošću detekcije najranije faze šećerne bolesti tipa 2, međutim, u kontinuiranom praćenju određuje se i hemoglobin A1c. U pacijentica s normalnom tolerancijom glukoze kontrola se ponavlja najmanje jednom u 2 godine, češće ako se identificiraju dodatni rizici, a u pacijentica s poremećenom tolerancijom glukoze jednom godišnje provodi se probir za razvoj šećerne bolesti tipa 2. Još uvijek nema pouzdanih rutinskih kliničkih testova za mjerenje inzulinske rezistencije. Novi marker za procjenu rizika razvoja kardiovaskularnih bolesti, za koji je još uvijek proveden relativno malen broj studija,

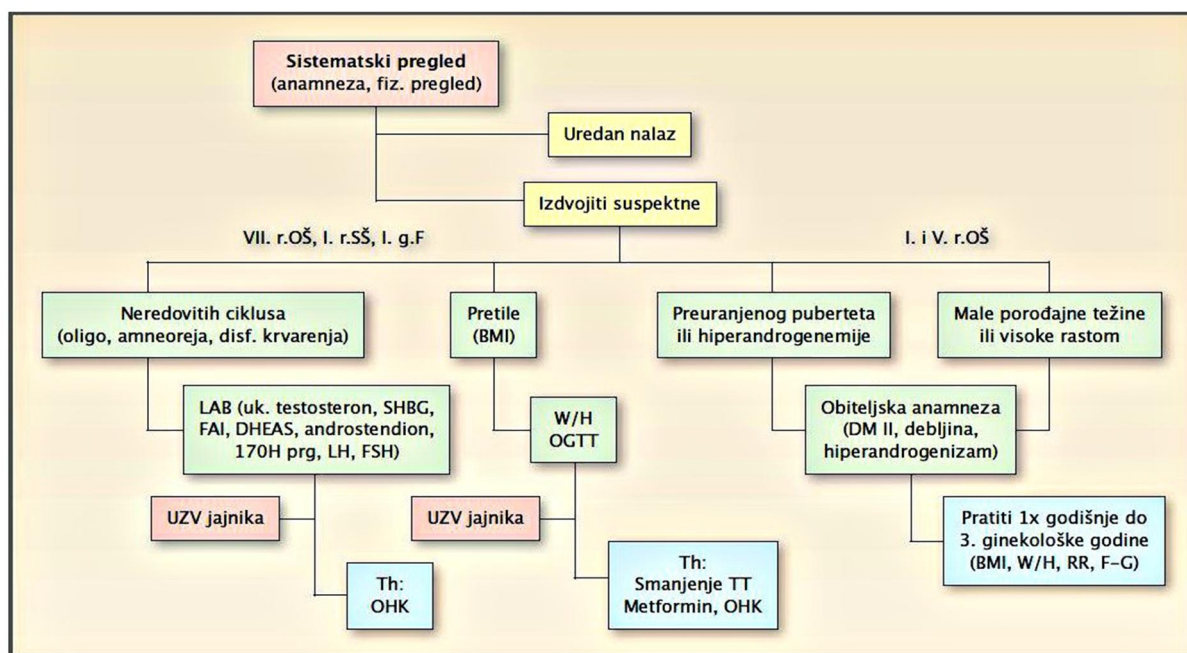
ali se u njima pokazao kao izrazito dobar i pouzdan, jest produkt akumulacije lipida, koji je uz to prilično jednostavan i praktičan za izvedbu te cijenom pristupačan. [25, 30]

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Iako su se kriteriji za dijagnozu sindroma policističnih jajnika kroz povijest mnogo puta mijenjali te i danas postoji nekoliko predloženih, zasad se najčešće primjenjuju Roterdamski kriteriji iz 2003. godine. Prema njima, za dijagnozu sindroma policističnih jajnika, potrebno je ispunjenje 2 od 3 sljedeća zahtjeva: oligo- i/ili an- ovulacija, klinički i/ili biokemijski znakovi hiperandrogenizma te nalaz policističnih jajnika na ultrazvuku. Osim toga, potrebno je isključiti ostala stanja koja oponašaju sindrom policističnih jajnika. [35]

Dijagnostički kriteriji u adolescenciji podrazumijevaju klinički nalaz hiperandrogenizma, po mogućnosti potvrđen specifičnim biokemijskim testovima te menstrualni uzorak abnormalan s obzirom na ginekološku dob (godine protekle od menarhe), pri čemu oba kriterija perzistiraju i ne mogu se objasniti na drugi način. [34]

Dijagnoza sindroma u postmenopauzalnih žena temelji se na pouzdanoj dokumentaciji dugotrajne anamneze oligo-amenoreje i hiperandrogenizma tijekom reproduktivne dobi.

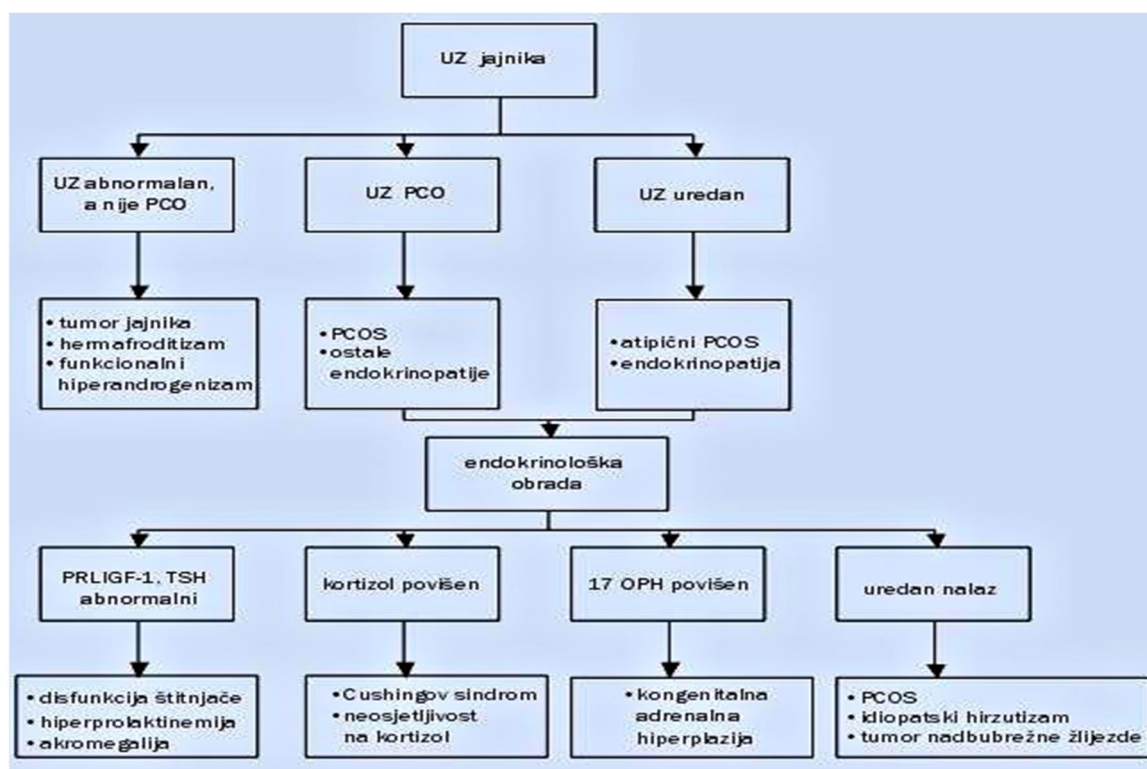


Slika 4. Slikovni prikaz postupnika za probir i praćenje sindroma policističnih jajnika u djevojčica i adolescentica (Izvor: Džepina M, Čavlek T, Posavec M. Rano otkrivanje sindroma policističnih jajnika u djevojčica i adolescentica. Medix. 2009; XV(80/81): 230-233.)

Objašnjenje skraćenica i akronima: OŠ=osnovna škola, SŠ=srednja škola, F=fakultet, r.=razred, g.=godina, BMI=indeks tjelesne mase (ITM), disf.=disfunkcionalna, LAB=laboratorij, uk.=ukupni, SHBG=globulin koji veže steroidne hormone, FAI= indeks slobodnih androgena (od engl. *free androgen index*), DHEAS=dehidroepiandrosteron, 17OH prg=17-hidroksiprogesteron, LH=luteinizirajući hormon, FSH=folikulostimulirajući hormon, W/H=omjer struk-bokovi (od engl. *waist to hip ratio*), OGTT=oralni test tolerancije glukoze, DM II=šećerna bolest tip 2, RR=krvni tlak, F-G=Ferriman-Gallweyeva skala (fizikalni pregled za znakove hirsutizma), UZV=ultrazvuk, Th=terapija, OHK=oralna hormonska kontracepcija.

Policistični jajnik definira se transvaginalnim ultrazvukom na temelju ili povećane veličine ili broja folikula ili oboje, a u odsutnosti dominantnog folikula (> 1.0 cc) ili žutog tijela. Prema

Roterdamskim kriterijima iz 2003. godine ultrazvučni nalaz policističnog jajnika podrazumijeva prisutnost 12 ili više folikula promjera 2 do 9 mm u svakom jajniku i/ili povećan volumen jajnika (> 10 mL prema formuli za trodimenzionalni elipsoid, $0.5 \times \text{dužina} \times \text{širina} \times \text{debljina}$), s time da je dovoljno da se jedan od jajnika uklapa u ovu definiciju kako bi se definirao sindrom. S obzirom da je primjećeno kako više od polovice žena s regularnim ciklusima ima 12 ili više malih folikula u svakome jajniku, 2014. godine došlo je do izmjene kriterija u 25 ili više folikula, no samo ukoliko se koristi sonda frekvencije koja omogućuje maksimalnu rezoluciju od 8 MHz i više. [4, 10, 18]



Slika 5. Dijagnostički postupnik (Izvor: Pentz I. Sindrom policističnih jajnika. Medicus. 2010; 19(1): 5-11.)

Objašnjenje skraćenica i akronima: UZ=UZV=ultrazvuk, PCO=policistični izgled jajnika, PCOS=sindrom policističnih jajnika, PRL=prolaktin, IGF-1=faktor rasta nalik inzulinu, TSH=tireostimulirajući hormon/tireotropin, 17 OPH=17-hidroksiprogesteron.

TERAPIJA

U žena sa sindromom policističnih jajnika prisutne su brojne abnormalnosti koje zahtijevaju pažnju i korekciju, uključujući oligo-/a-menoreju, anovulatorni infertilitet, hiperandrogenizam i brojne metaboličke rizične čimbenike (pretilost, dislipidemija, inzulinska rezistencija, poremećena tolerancija glukoze i dr.). Općenito, ciljevi terapije u žena sa sindromom policističnih jajnika jesu: poboljšanje, odnosno ublažavanje hiperandrogenih simptoma, kontrola i upravljanje podležećim metaboličkim abnormalnostima te redukcija rizičnih faktora za šećernu bolest tip 2 i kardiovaskularne bolesti, prevencija hiperplazije i karcinoma endometrija, kontracepcija za žene koje još ne planiraju trudnoću (s obzirom da žene s oligomenorejom povremeno ovuliraju te postoji mogućnost neželjenog začeća) te indukcija ovulacije u žena koje žele zatrudnjeti. [35, 40]

TERAPIJA MENSTRUALNE DISFUNKCIJE I HIPERANDROGENIZMA

Kombinacija estrogensko-progesteronskih kontraceptiva prva je linija terapije za menstrualnu disfunkciju i zaštitu endometrija od razvoja hiperplazije i karcinoma uslijed kronične anovulacije. Ta kombinacija ima brojne povoljne učinke: progestin antagonizira učinak estrogena koji potiče proliferaciju endometrija, žene su zaštićene od neželjene trudnoće, ublažavaju se kožne manifestacije hiperandrogenizma, a studije su pokazale kako oralni kontraceptivi povoljno utječu i na osjetljivost na inzulin te metabolizam ugljikohidrata i lipida. Dakle, ta terapija ne povećava dodatno rizik metaboličkih ili kardiovaskularnih komplikacija u žena sa sindromom policističnih jajnika, osim povećanog rizika za tromboemboliju koji postoji kod svih korisnica oralne hormonske kontracepcije, a posebno u onih s povećanom tjelesnom masom. Prije početka uzimanja kontracepcije svakako treba potvrditi odsutnost trudnoće. U žena koje odbijaju oralnu hormonsku kontracepciju ili onih u kojih je kontraindicirana, alternativni je tretman za zaštitu endometrija intermitentna ili kontinuirana terapija progestinom ili intrauterini uložak koji oslobađa progestin (IUD).

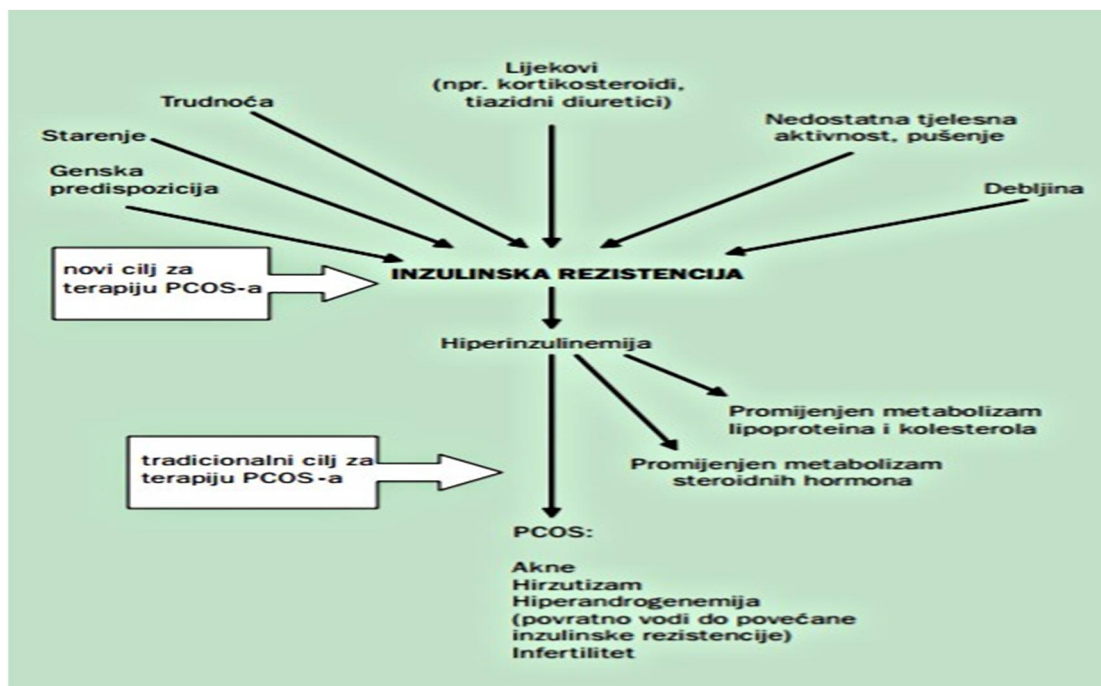
Preporučuje se medroksiprogesteron acetat od 5 do 10 mg, 10 do 14 dana, svakih 1 do 2 mjeseca, a alternativne su opcije prirodni progesteron, noretindron/progestinska minipilula te IUD koji oslobađa levonorgestrel. Terapija druge linije je metformin za kojeg se pokazalo kako uspostavlja ovulaciju i menstrualni ciklus u 30 do 50% pacijentica, međutim ima slabiji učinak na zaštitu endometrija. [40, 41]

Kombinirana estrogensko-progestinska kontracepcija prvi je terapijski izbor i za terapiju hirsutizma. Ukoliko odgovor na tu terapiju nije zadovoljavajući, nakon 6 mjeseci se dodaje antiandrogen, a ponekad, u pacijentica s jako izraženim kožnim manifestacijama, paralelno se započinje terapija oralnim kontraceptivom i antiandrogenima. Uz hirsutizam, suzbijaju se i akne i gubitak kose (androgena alopecija). Od oralnih kontraceptiva tipično se koristi etinil estradiol (doza 20 mcg) u kombinaciji s progestinom minimalnog androgenog učinka (norgestimat, desogestrel, drospirenon, noretindron). Iako su transdermalni preparati i vaginalni prstenovi potencijalne opcije, nisu još dovoljno istraženi u suzbijanju hirsutizma. Od antiandrogena najčešće se primjenjuje spironolakton (50 do 100 mg 2 puta na dan), a ostale opcije su finasterid, ciproteron acetat i flutamid. U moguću terapiju hirsutizma ubrajaju se i agonisti gonadotropin-oslobađajućeg hormona, metformin, mehanički načini odstranjenja dlaka (britvice, vosak, depilatori, elektroliza, laser) te kreme koje sadrže eflornitin hidroklorid koji inhibira rast novih dlaka (npr. Vaniqa krema). [40]

TERAPIJA METABOLIČKIH ABNORMALNOSTI I KOMPLIKACIJA

S obzirom na temeljnu ulogu inzulinske rezistencije i pretilosti u etiopatogenezi i progresiji sindroma policističnih jajnika te njegovih potencijalnih metaboličkih i kardiovaskularnih komplikacija, obje bi trebale biti primarne terapijske mete. Kao što je već spomenuto, prva terapijska opcija za većinu pacijentica je redukcija tjelesne težine. Pristup gubitku kilograma jednak je kao i za pacijente bez ovoga sindroma, odnosno s nekom drugom dijagnozom. Dakle, započinje promjenom životnih navika, povećanjem tjelesne aktivnosti i prikladnom

prehranom. Pokazalo se kako umjeren gubitak tjelesne težine (5 do 10%), postignut redovitom tjelovježbom i niskokalorijskom uravnoteženom prehranom, rezultira povratkom ovulacije i povećanjem osjetljivosti na inzulin u relativno kratkom vremenu, no još uvijek nema dovoljno randomiziranih kliničkih pokusa ni podataka o dugoročnim reproduktivnim i metaboličkim učincima. [42] Isto tako, još uvijek ne postoje dokazi o superiornosti jednog tipa dijeta nad drugime pa dok neki savjetuju specijaliziranu ketogenu dijetu siromašnu ugljikohidratima, drugi preporučuju dijetu bogatu vlaknima, siromašnu mastima, s umjerenim unosom proteina i bogatu ugljikohidratima, uz redukciju od 500 do 1000 kcal dnevno. U cilju smanjenja tjelesne težine primjenjuju se i različiti endoskopski i barijatrijski kirurški zahvati. [19] Od lijekova su najvažniji oni koji smanjuju inzulinsku rezistenciju, poput bigvanida (metformin) i tiazolidindiona (pioglitazon). Osim što preveniraju razvoj šećerne bolesti tipa 2, također smanjuju proizvodnju androgena u jajnicima, koncentraciju slobodnog testosterona u serumu te obnavljaju pravilnost menstrualnih ciklusa. Iako se u početku metformin entuzijastično primjenjivao za brojne indikacije u sindromu policističnih jajnika, klinički podaci više ne odobravaju takav pristup. [43, 44] Za tiazolidindione je utvrđeno kako povećavaju osjetljivost na inzulin i smanjuju hiperandrogenemiju, no zbog još uvijek ograničenih kliničkih podataka i potencijalnog dobitka na težini uslijed retencije tekućine preporučuju se za primjenu samo u onih pacijentica koje razviju šećernu bolest tip 2. [40, 45] Dodatak vitamina D terapiji metforminom može imati povoljne učinke na regulaciju ciklusa i ovulacije, a vitamin D posebno snižava abnormalno povišene serumske razine anti-Müllerovog hormona te povećava serumski topljivi protuupalni receptor za završne produkte glikacije. Međutim, prije uvrštavanja u terapijske smjernice potrebno je provesti daljnja istraživanja visokokvalitetnim randomiziranim, kontroliranim kliničkim pokusima kako bi se potvrdili povoljni učinci dodatka vitamina D na ublažavanje značajki sindroma. [21]



Slika 6. Razvoj i uloga inzulinske rezistencije, novog terapijskog cilja (Izvor: Čolak B, Jukić P, Kljajić K, Čolak Z. Metabolička inzulinska rezistencija u sindromu policističnih jajnika. Medicus. 2004; 13(2): 77-83.) PCOS=sindrom policističnih jajnika.

Za terapiju dislipidemije u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika primjenjuju se jednake metode kao i u ostalih pacijenata: ponajprije tjelesna aktivnost i gubitak tjelesne težine, a zatim, po potrebi, i farmakoterapija statinima. U pacijentica koje pate od opstruktivne apneje tijekom spavanja primjenjuje se terapija kontinuiranim pozitivnim tlakom disanja (CPAP), za koju se pokazalo kako poboljšava osjetljivost na inzulin i reducira dijastolički krvni tlak. Za prevenciju i liječenje nealkoholnog steatohepatitisa primjenjuju se redukcija tjelesne težine i metformin koji poboljšavaju metaboličku i jetrenu funkciju. Učinkovitost i sigurnost terapije antidepresivima u pacijentica koje pate od depresije ili anksioznosti još uvijek nije dovoljno poznata. [41]

Osim standardne terapije, preporučuje se i terapija antioksidansima, osobito vitaminima C i E te smanjen unos mliječnih namirnica, posebno onih s visokim sadržajem masti. Punomasni

proizvodi sadrže velike količine estrogena i progesterona, mnogo kalorija te povisuju inzulin. [46] Ne preporučuje se izbacivanje masnoća u potpunosti, već odabir onih zdravijih, poput orašastih plodova, kokosovog i maslinovog ulja, avokada i drugih sličnih. Osim toga, poželjan je unos: mononezasićenih masnih kiselina (snižavaju kolesterol, pojačavaju osjetljivost na inzulin te smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti), hrane niskog glikemijskog indeksa (zbog sporije probave manje su oscilacije razine glukoze u krvi, osjećaj gladi je manji, opskrba energijom je dugotrajnija i ravnomjernija), vitamina B kompleksa, vitamina D, kalcija te namirnica bogatih magnezijem, cinkom i kromom (povećavaju osjetljivost na inzulin, održavaju normalne razine šećera i masnoće u krvi, kontroliraju osjećaj gladi, smanjuju pretilost, ali i akne). [47]

POSTIZANJE TRUDNOĆE

Redukcija tjelesne težine uvijek bi trebala biti prvi korak u cilju poticanja ovulacije, posebice u preuhranjenih i pretilih žena sa sindromom policističnih jajnika jer većina njih upravo na taj način uspije i zatrudnjeti. [42] Ukoliko se ova metoda pokaže neuspješnom, pristupa se indukciji ovulacije lijekovima, pri čemu prvi izbor predstavlja klomifen citrat jer se pokazao izrazito uspješnim, osobito u nepretimih pacijentica ($ITM < 30 \text{ kg/m}^2$), kod kojih u čak 80% slučajeva izazove ovulaciju, a 50% i zatrudni. Uspješnim se pokazao i inhibitor aromataze letrozol koji u pretilih pacijentica ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ima prednost pred klomifen citratom. Ostale terapijske opcije su: metformin, egzogeni gonadotropini, tiazolidindioni, pulsatilni gonadotropin-oslobađajući hormoni, kirurgija - klinasta resekcija jajnika te novija, laparoscopska laserska elektrokauterizacija ili 'drilling' jajnika. Ukoliko niti jedna od navedenih metoda ne uspije, pristupa se metodama potpomognute oplodnje (in vitro fertilizacija). [41, 47]

RASPRAVA

Normalna funkcija ženskog reproduktivnog sustava usko je povezana s homeostazom energije te su fiziološke promjene u životu žene (pubertet, trudnoća, menopauza), ali i pojedina patološka stanja poput preuranjene adrenarhe, gestacijskog dijabetesa i sindroma policističnih jajnika, povezane s promjenama u energetske homeostazi i razinama gonadalnih steroidnih hormona, što je popraćeno povećanjem tjelesne masti i inzulinske rezistencije, važnih komponenti metaboličkog sindroma. [27] Izloženost učincima nalik na estrogenske, prvenstveno zbog njihove prisutnosti u različitoj hrani, ali i okolišu općenito, te prekomjerno dobivanje na tjelesnoj težini, mogu, barem djelomično, objasniti zašto pubertet nastupa u sve mlađoj dobi. Preuranjeni pubertet može također biti znak sindroma policističnih jajnika. [16] Studije dugoročnog praćenja i procjenjivanja iste populacije žena u različitim životnim razdobljima dovest će do boljeg razumijevanja interakcija između okolišnih, genetičkih i intrauterinih faktora razvoja sindroma policističnih jajnika te njegovih komorbiditeta tijekom životnog vijeka. [14]

Rezultati određenih studija sugeriraju kako povišeni androgeni mogu potaknuti hiperinzulinemiju, međutim, više dokaza upućuje upravo na hiperinzulinemiju kao primarni faktor, što podupiru i eksperimentalna istraživanja u kojima se i nakon isključenja rada jajnika primjenom agonista gonadotropin-oslobađajućeg hormona, hiperinzulinemija nije promijenila. S obzirom na rezultate in vitro i in vivo studija, kada jednom nastupe hiperinzulinemija i hiperandrogenemija, stvori se "začarani krug". [3, 20]

Mogućnost da mlada djevojka razvije sindrom policističnih jajnika treba razmotriti uvijek u slučaju kada njezina majka ima sindrom ili jednostavno policistične jajnike, ili kada bilo koji od roditelja boluje od pretilosti, šećerne bolesti ili nekih drugih manifestacija inzulinske rezistencije. Prepoznavanje ranih znakova sindroma tijekom ili čak prije adolescencije od

velikog je značaja. Izrazito je važno postaviti točnu dijagnozu te isključiti ostale potencijalne uzroke porasta razine androgena u mladih žena. Rani početak terapije ključan je za prevenciju dugoročnih komplikacija sindroma, posebice neplodnosti, šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularne bolesti. Potrebno je izraditi smjernice za provođenje sistematskog probira u okviru primarne zdravstvene zaštite, u školsko doba, kada su zbog obaveznog školovanja uglavnom sva djeca dostupna. Važnost ovakvih preventivnih mjera posebno je naglašena u suvremenom društvu, gdje se putem medija promovira ideal savršenog tjelesnog izgleda te se kreiraju negativne asocijacije i stigmatizacija svega što odstupa od toga, a osobito debljine, što vodi ka gubitku samopouzdanja, izolaciji iz socijalnih interakcija te razvoju anksioznosti i depresivnog raspoloženja. [7, 34]

Pregledom dostupne, relevantne literature na zadanu temu utvrđeno je kako su prevalencije komorbiditeta u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika sljedeće: metabolički sindrom 33-47%, inzulinska rezistencija 60-80%, dislipidemija 70%, nealkoholna masna bolest jetre 40-55%. Rizik razvoja karcinoma endometrija veći je 3 puta u odnosu na opću populaciju, za kardiovaskularne bolesti 7 puta, a za šećernu bolest tip 2 rizik je 5 puta veći, s time da se poremećaji metabolizma glukoze u ovih pacijentica javljaju znatno ranije, već u 30-im godinama života, a komplikacije bolesti nastupaju 30 godina prije nego u zdravoj populaciji. Postoji i veća sklonost ka razvoju gestacijskog dijabetesa. [9, 20, 23] Osim estetskih i reproduktivnih problema, tijekom duljeg razdoblja javljaju se brojni morbiditeti: disfunkcijska krvarenja iz maternice, anemija, kasnija menopauza, češći spontani pobačaji, povećan rizik karcinoma endometrija i jajnika, češće histerektomije, arterijska hipertenzija te već spomenuti metabolički poremećaji. [6, 22] S obzirom na utvrđenu povećanu prevalenciju sindroma policističnih jajnika i u žena sa šećernom bolesti tipa 1 te činjenicu da bi mogao u njih utjecati na smanjenu plodnost, u smjernice za kontrolu tih pacijentica bilo bi poželjno uvesti probir na sindrom policističnih jajnika i hiperandrogenemiju. [33] Na temelju studija u kojima se

određivala i uspoređivala razina upalnih parametara (CRP, IL-6, TNF- α , omjer neutrofila i limfocita, neopterin) u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika i kontrolnih skupina, zaključeno je kako je u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika povećana upalna aktivnost, što vodi ka povećanom riziku za aterosklerozu i kardiovaskularne događaje općenito, no za sigurnije i konačne zaključke potrebno je provesti dodatne studije na tome području, po mogućnosti na većim uzorcima. [29, 30]

Čini se kako metabolički poremećaji, prvenstveno pretilost i inzulinska rezistencija, izravno utječu na odabir terapije, pa tako većina liječnika daje prednost metforminu i promjeni životnog stila, pojedinačno ili u kombinaciji. [42] Međutim, za poboljšanje menstrualnih abnormalnosti i hirsutizma, preporučeni su kombinirani oralni hormonalni kontraceptivi kao prva linija terapije, a ukoliko su oni u pojedine pacijentice kontraindicirani ili ih ne tolerira, metformin je druga opcija, iako se pokazalo kako nema značajnijeg učinka na hirsutizam i ostale simptome hiperandrogenemije. [44, 47] Iako je utvrđeno kako su snižene razine vitamina D značajno povezane s inzulinskom rezistencijom i endokrinološkim značajkama sindroma policističnih jajnika, potrebni su visokokvalitetni dokazi kliničkih pokusa kako bi se dodatak vitamina D uveo u terapijske smjernice. [21, 28] Većina pacijentica sa sindromom policističnih jajnika ima povećanu tjelesnu masu, no postoji određeni manji postotak pacijentica koji odstupa od uobičajenog fenotipa te se buduća istraživanja moraju usredotočiti i na tu podgrupu, razumijevanje njihove podležeće patofiziologije i terapijskih opcija. [19, 47] S obzirom na kontroverzna mišljenja vezana uz terapijski pristup, potrebno je provesti daljnje studije kako bi se detaljnije razumjela patogeneza sindroma te formirao napredniji pristup rješavanju problema pretilosti i inzulinske rezistencije kao ključnih terapijskih meta, a s ciljem unaprijeđenja kvalitete života i posebno uspješnosti začeca, što obično predstavlja glavnu preokupaciju pacijentice i liječnika u zbrinjavanju ovoga sindroma. [2, 40]

ZAKLJUČCI

Sindrom policističnih jajnika dijagnoza je s kojom se danas bori velik broj žena, različite dobi, širom svijeta, te zbog svojih dugoročnih posljedica i mogućih ozbiljnih komplikacija predstavlja važan zdravstveni problem.

Smatra se kako se sindrom nasljeđuje, i to najvjerojatnije po autosomno-dominantnom obrascu, međutim, velik je broj gena koji doprinose metaboličkim i hormonalnim obilježjima bolesti, a ispoljavanje tih karakteristika uvjetovano je dodatnim faktorima u koje, između ostalog, spadaju i prehrana i tjelesna aktivnost žene, koje nikako ne smijemo zanemariti tijekom prevencije i terapije.

S obzirom na često pozitivnu obiteljsku anamnezu i većinom perimenarhalni početak promjena, izrazito je važno posebnu pozornost posvetiti probirnim anamnestičkim i kliničkim pregledima u školskoj dobi te ranom otkrivanju sindroma, što omogućuje i rano zbrinjavanje i praćenje, a time i pravovremenu prevenciju brojnih komplikacija.

Od brojnih terapijskih opcija, bitno je odabrati one koje najbolje liječe tegobe koje pacijentici predstavljaju najveći problem, ne zaboravljajući pritom da se značajan napredak može postići već i samom promjenom životnog stila. Tradicionalni pristup usredotočen na posljedice (akne, hirsutizam, neplodnost) danas se sve više zamjenjuje djelovanjem na hiperinzulinemiju redukcijom tjelesne težine i lijekovima koji povećavaju osjetljivost na inzulin.

Unatoč individualnom i multidisciplinarnom pristupu te razvoju raznovrsnih metoda liječenja, u mnogih se pacijentica i dalje ne postižu zadovoljavajući rezultati te u budućnosti treba raditi na preciznijem istraživanju patogeneze bolesti i otkrivanju genetskih poremećaja u njezinoj podlozi, kako bi se razvila efikasnija, ciljana, genski usmjerena terapija. Tek će daljnje obiteljske i etničke studije doprinijeti razjašnjenju kompleksne etiologije i liječenja ovoga sindroma.

SAŽETAK

Sindrom policističnih jajnika najčešći je endokrinološki poremećaj u žena generativne dobi. Pretpostavlja se kako je rezultat interakcije genetičkih svojstava jajnika i brojnih kongenitalnih i okolišnih faktora, a tipično se manifestira u razdoblju adolescencije. Najznačajniji postnatalni rizični čimbenik je debljina, no osnovni je poremećaj u intraovarijskoj regulaciji steroidogeneze u odgovoru na luteinizirajući hormon, obično udružen sa selektivnom inzulinskom rezistencijom: mišići su rezistentni na inzulin, dok jajnici, nadbubrežne žlijezde i masno tkivo zadržavaju relativnu osjetljivost, što potiče proizvodnju androgena i pretilost. Kliničke su karakteristike sindroma oligo-amenoreja i menstrualna disfunkcija, povezane s neplodnošću, hiperandrogenizam te često prisutni udruženi rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti i šećernu bolest tipa 2, uključujući pretilost, inzulinsku rezistenciju, hiperinzulinemiju, intoleranciju glukoze i dislipidemiju. Moguće manifestacije su i opstruktivna apneja tijekom spavanja, nealkoholna masna bolest jetre te psihijatrijski poremećaji. Dijagnostika započinje kliničkom procjenom hirsutizma i menstrualnih abnormalnosti, a nastavlja se laboratorijskom obradom te transvaginalnim ultrazvukom. Nakon postavljanja dijagnoze bitno je identificirati i redovito pratiti značajke metaboličkog sindroma te rizik razvoja komplikacija. Prvu terapijsku opciju kod većine žena predstavlja redukcija tjelesne težine koja je često dovoljna za uspostavu ovulatornih ciklusa uz povoljan utjecaj na metaboličke rizike. Za ublažavanje hiperandrogenizma i menstrualne disfunkcije koriste se oralni kontraceptivi, ponekad uz dodatak antiandrogena. Iako je metformin prvenstveno lijek za šećernu bolest tipa 2, često se koristi za terapiju ili prevenciju stanja povezanih sa sindromom policističnih jajnika, poput intolerancije glukoze, inzulinske rezistencije, pretilosti, ali i neplodnosti, oligomenoreje i hirsutizma.

Ključne riječi: sindrom policističnih jajnika, neplodnost, hiperandrogenizam, inzulinska rezistencija, metabolički sindrom, pretilost, kardiovaskularni rizik

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine disorder among women of reproductive age, probably as a result of interaction between ovarian genetic traits and many congenital or environmental factors, which usually becomes manifest during adolescence. The most common postnatal contributor is obesity, but the fundamental defect seems to be an intrinsic disorder in the intraovarian regulation of steroidogenesis in response to luteinizing hormone, often accompanied by selective insulin resistance, in which muscle is insulin-resistant, while the ovaries, adrenals and adipose tissue remain relatively sensitive, promoting androgen production and obesity. The syndrome is clinically characterized by oligo-amenorrhea, menstrual dysfunction, infertility, hyperandrogenism, as well as the frequent presence of associated risk factors for cardiovascular disease and diabetes, including obesity, insulin resistance, glucose intolerance and dyslipidemia. Other possible clinical manifestations include obstructive sleep apnea, nonalcoholic fatty liver disease, mood or eating disorders. The evaluation begins with a clinical evaluation of hirsutism and menstrual abnormality, followed by laboratory testing and transvaginal ultrasonography. Once a diagnosis has been established, it is important to identify and monitor the main features of metabolic syndrome and the risk for complications. Weight loss can restore ovulatory cycles and improve metabolic risk, so it is the first-line intervention for most women. Oral contraceptives are the main pharmacologic therapy for managing hyperandrogenism and menstrual dysfunction, but sometimes antiandrogen has to be added. Although treatment of type 2 diabetes mellitus is the only approved indication for metformin, it has been used "off-label" to treat or prevent several clinical problems associated with polycystic ovary syndrome, such as obesity, type 2 diabetes mellitus, infertility, oligomenorrhea, hirsutism.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, hyperandrogenism, insulin resistance, metabolic syndrome, obesity, cardiovascular risk

LITERATURA

1. Rosenfield RL. Definition, clinical features and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/definition-clinical-features-and-differential-diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents?source=search_result&search=polycystic+ovarian+syndrome&selectedTitle=4~145 (Pristupljeno: 06.05.2016.)
2. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. European Journal of Endocrinology. 2014 Oct; 171(4): 1-29.
3. Rosenfield RL. Pathophysiology and etiology of polycystic ovary syndrome in adolescents. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-the-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?source=search_result&search=polycystic+ovarian+syndrome&selectedTitle=8~145 (Pristupljeno: 06.05.2016.)
4. Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?source=search_result&search=polycystic+ovarian+syndrome&selectedTitle=2~145 (Pristupljeno: 06.05.2016.)
5. Vrhovac B, i sur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
6. Pavičić Baldani D. Sindrom policističnih jajnika (PCOS). Medix. 2013; 19(104/105): 124-130.

7. Džepina M, Čavlek T, Posavec M. Rano otkrivanje sindroma policističnih jajnika u djevojčica i adolescentica. *Medix*. 2009; XV(80/81): 230-233.
8. Harrison TR. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Edition. McGraw Hill Education; 2015.
9. Pentz I. Sindrom policističnih jajnika. *Medicus*. 2010; 19(1): 5-11.
10. Šimunić V, i sur. *Ginekologija*. Zagreb: Medicinska biblioteka; 2001.
11. Leibel N, Baumann E, Kocherginsky M, Rosenfield R. Relationship of Adolescent Polycystic Ovary Syndrome to Parental Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(4): 1275-1283.
12. Salilew-Wondim D, Wang Q, Tesfaye D, Schellander K, Hoelker M, Hossain M, et al. Polycystic ovarian syndrome is accompanied by repression of gene signatures associated with biosynthesis and metabolism of steroids, cholesterol and lipids. *Journal of Ovarian Research*. 2015 Apr 13; 8(1): 24.
13. Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM, Davidson SM. Microvesicles and exomes: new players in metabolic and cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology*. 2016 Feb; 228(2): 57-71.
14. Sanches de Melo A, Dias S, Cavalli R, Cardoso V, Bettiol H, Barbieri M, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction*. 2015 Jul; 150(1): 11-24.
15. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(3): 480-484.
16. Pardini D, Clapauch R. Female endocrinology – What is it about?. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Mar; 58(2): 89-90.

17. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
18. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
19. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *International Journal of Reproductive Medicine*. 2014 Jan; 2014(10): 1-17.
20. Čolak B, Jukić P, Kljajić K, Čolak Z. Metabolička inzulinska rezistencija u sindromu policističnih jajnika. *Medicus*. 2004; 13(2): 77-83.
21. Lin MW, Wu MH. The role of vitamin D in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res*. 2015 Sep; 142(3): 238-240.
22. Barbieri RL, Ehrmann DA. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?source=search_result&search=polycystic+ovarian+syndrome&selectedTitle=6~145 (Pristupljeno: 06.05.2016.)
23. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and Sterility*. 2005; 83(5): 1454-1460.
24. Vgontzas A, Legro R, Bixler E, Grayev A, Kales A, Chrousos G. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness: Role of Insulin Resistance. *Obstetric and Gynecologic Survey*. 2001; 56(7): 418-419.
25. Odsaeter IH, Asberg A, Vanky E, Carlsen SM. HbA1C as screening for gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *BMC Endocrine Disorders*. 2015; 15(1): 38.
26. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jan-Feb; 16(1): 7-12.

27. Vryonidou A, Paschou SA, Muscogiuri G, Orio F, Goulis DG. Metabolic syndrome through the female life cycle. *European Journal of Endocrinology*. 2015 Nov; 173(5): 153-163.
28. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhoop K, Tamer G, Orio F, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 171(3): 101-110.
29. Agacayak E, Gul T. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci Monit*. 2015 Aug 20; 21: 2446-2455.
30. Nascimento J, Chein M, de Sousa R, Ferreira A, Navarro P, Brito L. Importance of lipid accumulation product index as a marker of CVD risk in PCOS women. *Lipids Health Dis*. 2015 Jun; 14(1): 62.
31. Sathyapalan T, Atkin SL. Recent advances in cardiovascular aspects of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2012 Apr; 166(4): 575-583.
32. Calvar CE, Bengolea SV, Deutsch SI, Hermes R, Ramos G, Loyato M. Alta frecuencia de trastornos tiroideos en el síndrome de ovario poliquístico. *Medicina (Buenos Aires)*. 2015; 75(4): 213-217.
33. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016 Apr; 39(4): 639-648.
34. Carmina E, Oberfield S, Lobo R. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010; 203(3): 201.e1-201.e5.

35. Legro R, Arslanian S, Ehrmann D, Hoeger K, Murad M, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(12): 4565-4592
36. Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertility and Sterility*. 2010; 94(2): 684-689.
37. Lavery G, Walker E, Tiganeşcu A, Ride J, Shackleton C, Tomlinson J, et al. Steroid Biomarkers and Genetic Studies Reveal Inactivating Mutations in Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase in Patients with Cortisone Reductase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(10): 3827-3832.
38. Lawson A, Walker E, Lavery G, Bujalska I, Hughes B, Arlt W, et al. Cortisone-reductase deficiency associated with heterozygous mutations in 11 -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108(10): 4111-4116.
39. Filho R, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari L. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecological Endocrinology*. 2007; 23(5): 267-272.
40. Barbieri RL, Ehrmann DA. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?source=search_result&search=polycystic+ovarian+syndrome&selectedTitle=3~145 (Pristupljeno: 06.05.2016.)
41. Melo A, Ferriani R, Navarro P. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics*. 2015; 70(11): 765-769.

42. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; :CD007506.
43. Ortega-González C, Luna S, Hernández L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Responses of Serum Androgen and Insulin Resistance to Metformin and Pioglitazone in Obese, Insulin-Resistant Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90(3): 1360-1365.
44. Misso M, Costello M, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L, et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2012; 19(1): 2-11.
45. Sun X, Wu X, Zhou Y, Yu X, Zhang W. Evaluation of Apelin and Insulin Resistance in Patients with PCOS and Therapeutic Effect of Drospirenone-Ethinylestradiol Plus Metformin. *Med Sci Monit*. 2015 Aug 28; 21: 2547-2552.
46. Tsikouras P, Spyros L, Manav B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, et al. Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. *Journal of Medicine and Life*. 2015; 8(3): 291-296.
47. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Franks S, Gambineri A, et al. European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire. *European Journal of Endocrinology*. 2014 Oct; 171(4): 489-498.

ŽIVOTOPIS

Klara Pulić rođena je u Rijeci 12. travnja 1991. godine. Osnovnu školu završava u Lovranu 2006. godine, kada upisuje Gimnaziju Andrije Mohorovičića Rijeka, prirodoslovno – matematički smjer. Paralelno pohađa i Glazbenu školu Ivana Matetića Ronjgova u Rijeci. Po završetku srednje škole, 2010. godine upisuje studij opće medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od akademske godine 2014./2015. obavlja dužnost demonstratora na Katedri za medicinsku fiziku i biofiziku te Katedri za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju. Aktivni je član studentske udruge CroMSIC (Međunarodna udruga hrvatskih studenata medicine) preko koje je obavljala i praksu u bolnicama na međunarodnim razmjenama u Mađarskoj, Grčkoj i Japanu, a ove godine odlazi u Španjolsku, u bolnicu Sant Joan de Reus. Govori hrvatski, engleski, njemački i talijanski jezik.