Utjecaj debljine na sindrom policističnih jajnika

Martić, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:491928

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Anja Martić

Utjecaj debljine na sindrom policističnih jajnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode Petrova KBC-a Zagreb, pod vodstvom dr.sc. Lane Škrgatić, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

KRATICE

LH – luteinizirajući hormon *(engl. Luteinizing Hormone)*

FSH – folikulo-stimulirajući hormon *(engl. Follicle-Stimulating Hormone)*

ESHRE – Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju *(engl. European Society for Human Reproduction and Embryology)*

ASRM – Američko društvo za reproduktivnu medicinu *(engl. American Society of Reproductive Medicine)*

PCOS – sindrom policističnih jajnika *(engl. Polycystic Ovary Syndrome)*

ITM – indeks tjelesne mase

DM – dijabetes melitus *(engl. Diabetes Mellitus)*

SHBG – globulin koji veže spolne hormone *(engl. Sex Hormone-Binding Globulin)*

SAD – Sjedinjene Američke Države

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

NIH – Nacionalni institut za zdravlje (*engl. National Institute for Health)*

AES – Društvo za hiperandrogenizam *(engl. Androgen Excess Society)*

ukT – ukupni testosteron

DHEAS – dehidroepiandrosteron *(engl. Dehydroepiandrosteron)*

NKAH – neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija

GIR – glukoza/inzulin omjer *(engl. Glucose to Insulin Ratio)*

HOMA-IR – Model procjene homeostaze – Inzulinska rezistencija *(engl. Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance)*

OGTT – oralni test tolerancije glukoze *(engl. Oral Glucose Tolerance Test)*

NHLBI – Nacionalni institut za srce, pluća i krv *(engl. National Heart, Lung and Blood Institute)*

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

GLP-1 – peptid sličan glukagonu 1 *(engl. Glucagone-Like Peptide 1)*

TNF-α – faktor tumorske nekroze α *(engl. Tumor Necrosis Factor)*

IGF-I – inzulinu sličan čimbenik rasta I *(engl. Insulin-Like Growth Factor I)*

IGFBP – protein koji veže inzulinu sličan čimbenik rasta I *(engl. Insulin-Like Growth Factor I Binding Protein)*

GnRH – hormon koji otpušta gonadotropine *(engl. Gonadotropine-Releasing Hormone)*

FSIVGTT – često uzorkovani i.v. test tolerancije glukoze *(engl. Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test)*

HDL – lipoprotein visoke gustoće *(engl. High-Density Lipoprotein)*

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. **Uvod**.....1
2. **Sindrom policističnih jajnika**.....2
   2.1.Definicija i etiopatogeneza.....2
   2.2.Epidemiologija.....3
   2.3.Dijagnoza.....4
3. **Dijagnostika glavnih značajki sindroma policističnih jajnika**.....6
   3.1.Poremećaj menstruacijskog ciklusa.....6
   3.2.Klinički hiperandrogenizam i/ili biokemijska hiperandrogenemija.....6
   3.3.Ultrazvučni nalaz policističnih jajnika.....8
   3.4.Isključenje bolesti koje se slično manifestiraju.....8
   3.5.Dijagnostika metaboličkih poremećaja povezanih sa sindromom policističnih jajnika.....9
   3.6.Metaboličke karakteristike.....9
4. **Debljina**.....12
   4.1.Definicija i klasifikacija.....12
   4.2.Epidemiologija.....12
   4.3.Neuroendokrina kontrola uzimanja hrane.....13
      4.3.1. Regulatorna uloga središnjeg živčanog sustava.....13
      4.3.2. Neuroendokrini čimbenici podrijetlom iz crijeva.....14
      4.3.3. Leptin.....15
   4.4.Etiopatogeneza.....16
      4.4.1. Prehrana.....16
      4.4.2. Način života.....16
      4.4.3. Genetski čimbenici.....16
      4.4.4. Bolesti.....17
      4.4.5. Upalni čimbenici.....17
   4.5.Klinička slika i komorbiditeti osoba s debljinom 17
5. **Povezanost debljine i sindroma policističnih jajnika**.....18
   5.1.Epidemiologija.....18
      5.1.1. Svijet.....18

5.1.2. Hrvatska.....18
5.2. Utjecaj debljine na sindrom policističnih jajnika.....18
5.2.1. Utjecaj na hormonsku, ovulatornu i menstruacijsku disfunkciju.....20
5.2.2. Utjecaj na inzulinsku rezistenciju, toleranciju glukoze i metabolički sindrom.....23
5.3. Utjecaj smanjenja tjelesne mase na sindrom policističnih jajnika i ovarijsku funkciju.....24
5.4. Ostali negativni učinci debljine u djetinjstvu i odrasloj dobi na reprodukcijsko zdravlje žena.....24
6. **Zaključci**.....26
7. **Zahvale**.....27
8. **Literatura**.....28
9. **Životopis**.....36

SAŽETAK

UTJECAJ DEBLJINE NA SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA

Anja Martić

Sindrom policističnih jajnika je najčešći endokrinološki poremećaj u žena reproduktivne dobi. Ima mnoga klinička obilježja i simptome koji se razlikuju ovisno o dobi pacijentice. Glavni klinički znakovi ovog sindroma su klinički i/ili biokemijski znakovi povišenih androgena, poremećaji ovulacije i policistični jajnici. Poremećaj u lučenju gonadotropina karakteriziran LH/FSH inverzijom te povišeno lučenje inzulina sa posljedičnom hiperinzulinemijom i inzulinskom rezistencijom često prate ovaj sindrom. Zbog učestale pojave u pojedinim obiteljima smatra se da i genetski čimbenici imaju veliku ulogu u nastanku ovog sindroma. Prema ovim najčešćim simptomima i karakteristikama danas se za postavljanje dijagnoze sindroma policističnih jajnika koriste Rotterdamski kriteriji (ESHRE/ASRM kriteriji). Debljina je stanje koje često prati sindrom policističnih jajnika i pojavljuje se u 38-88 % žena s PCOS-om, najčešće s androidnim tipom raspodjele masnog tkiva. Mehanizmi preko kojih debljina utječe na ekspresiju simptoma PCOS-a nisu u potpunosti istraženi i vrlo su kompleksni, no postoji mnogo dokaza koji govore da masno tkivo igra vrlo važnu ulogu u razvitku i ekspresiji PCOS-a. Povećana količina tjelesnog masnog tkiva u pacijentica s PCOS-om, posebice u onih sa ITM većim od 30 kg/m² ima negativan utjecaj na sve simptome ovog sindroma. Najviše utječe na inzulinsku rezistenciju koja, onda, pogoršava sve ostale simptome. Debljina negativno utječe na reproduktivno zdravlje žene, ali i na njezino opće zdravlje iz razloga što zajedno s PCOS-om potiče razvijanje metaboličkog sindroma. U prilog negativnom utjecaju debljine u žena s PCOS-om govori i činjenica kako smanjenje tjelesne mase u pacijentica dovodi do poboljšanja kliničkih simptoma i bolje regulacije menstruacijskih ciklusa.

Ključne riječi: sindrom policističnih jajnika, debljina, Rotterdamski kriteriji, hiperinzulinemija, inzulinska rezistencija

SUMMARY

THE IMPACT OF OBESITY ON POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Anja Martić

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. It has many clinical characteristics and symptoms, and they all vary depending on the patient's age. Major clinical features of this syndrome include oligo- and/or anovulation, clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism and polycystic ovaries on ultrasound. Disturbed gonadotropine secretion is characterized with LH/FSH inversion and increased insuline secretion with consequent hyperinsulinemia and insulin resistance that are frequently associated with this syndrome. Since it frequently runs in familes it is also considered that genetic factors play a major role in the development of this syndrome. According to these most common symptoms and characteristics Rotterdam criteria (ESHRE/ASRM criteria) have been most widely used for diagnosis of polycystic ovary syndrome. Obesity is a condition that often tracks polycystic ovary syndrome and is found in 38-88% of women with PCOS. The mechanisms by which obesity affects the expression of PCOS symptoms are yet not well defined and they are very complex, but there are a lot of evidences that fat tissue has a very important role in development of PCOS. Elevated body fat tissue in patients with PCOS, especially in those with BMI over 30 kg/m^2 has a negative effect on all the symptoms of this syndrome. In most of the cases it markly disturbes the insulin resistance, which consequently has a negative impact on all the other PCOS symptoms. Obesity has a negative effect on women's reproductive health, but also on her health in general, because together with PCOS, obesity often causes metabolic syndrome. To confirm the negative effect of obesity on PCOS it is important to say that weight loss in those patients leads to improvement of clinical symptoms and better regulation of menstrual cycle.

Key words: polycystic ovary syndrome, obesity, Rotterdam criteria, hyperinsulinemia, insulin resistance

1. UVOD

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) najčešći je endokrinološki poremećaj u žena reproduktivne dobi s prevalencijom od 15 do 22 % ako se koristimo Rotterdamskim kriterijima za dijagnozu (1,2). Klinička obilježja PCOS-a vrlo su različita i njihova izraženost mijenja se ovisno o životnoj dobi (od adolescencije do postmenopauze).

Prekomjerna tjelesna masa (ITM >25 kg/m²) prati sindrom policističnih jajnika, u nekim populacijama i s 50% učestalosti te pogoršava kliničke simptome, što govori u prilog patofiziološke uloge u razvoju PCOS-a i s njim povezane neplodnosti (3).

U PCOS pacijentica prevladava androidni tip debljine i povećana količina visceralne masti.Većina PCOS pacijentica s debljinom ima i inzulinsku rezistenciju (60-80 %). PCOS pacijentice s prekomjernom tjelesnom masom imaju gotovo istu stopu obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti i DM tipa 2 kao i muškarci (3).

Debljina je sama po sebi stanje koje vodi disbalansu spolnih hormona žene. Sinteza globulina koji veže spolne hormone (SHBG) snižena je uslijed povišenih razina androgena i inzulina što u cirkulaciji vodi porastu slobodnog testosterona.Također, SHBG ima tendenciju linearnog pada s porastom količine masnog tkiva. Snižena razina SHBG u plazmi pretilih PCOS pacijentica dovodi do pogoršanja hiperandrogenemije, hirzutizma, akni i poremećaja menstruacijskog ciklusa u odnosu na pacijentice normalne tjelesne težine (4).

Debljina u žena sa sindromom policističnih jajnika ima, ne samo negativne učinke na reproduktivnu sposobnost, već i dugotrajne posljedice po njihovo zdravlje.

2. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA

2.1. Definicija i etiopatogeneza

Sindrom policističnih jajnika najčešća je endokrinopatija u žena reproduktivne dobi karakterizirana poremećajima menstruacijskog ciklusa, hiperandrogenizmom i policističnim izgledom jajnika (5,6,7). Liječnici Stein i Leventhal prvi su opisali ovaj sindrom 1935. godine. Tada se ovaj sindrom smatrao prvenstveno ginekološkim poremećajem dok je veliko zanimanje za ovaj sindrom unatrag posljednjeg desetljeća potaknula spoznaja da je PCOS povezan sa značajnim metaboličkim poremećajem.

PCOS se najčešće javlja perimenarhalno (u 65% slučajeva) (5). Taj podatak ukazuje na važnost rane dijagnoze i liječenja kako bi se sprječile moguće komplikacije u kasnijem životu žene, kako hormonske, tako i metaboličke. Sindrom policističnih jajnika je endokrinološko - metabolički poremećaj pri kojemu više predisponirajućih gena u kombinaciji s čimbenicima okoliša (posebno nutritivnim) uzrokuje heterogenost kliničke slike (8). Središnji je poremećaj u jajniku, ali je on nedvojbeno povezan s poremećajima na razini hipofizno -hipotalamične osi te poremećajima u sekreciji i djelovanju inzulina (9). Danas se smatra da je mehanizam nastanka PCOS-a jedan od najsloženijih patofizioloških mehanizama u medicini.

Patofiziologija sindroma policističnih jajnika uključuje: (10)

1. Poremećaj funkcije jajnika – povišena ovarijska sinteza androgena;
2. Poremećaj lučenja gonadotropina (LH/FSH inverzija);
3. Povišeno lučenje inzulina s posljedičnom hiperinzulinemijom i inzulinskom rezistencijom;
4. Genetske čimbenike.

Jajnik je glavni izvor androgena u bolesnica s PCOS-om. Glavno mjesto sinteze androgena je sloj teka-stanica u razvojnom folikulu (4). Molekularni i stanični mehanizmi , koji su u podlozi povećanoga stvaranja androgena u jajniku u bolesnica PCOS -om, predmet su intenzivnih znanstvenih istraživanja.

Poremećaj u lučenju gonadotropina očituje se kroz povišenu razinu LH zbog njegovog pojačanog lučenja iz adenohipofize. To je gonadotropni hormon koji se luči pulsatilno te je kod žena sa PCOS-om uočeno da je povećana i frekvencija i amplituda njegovog izlučivanja kroz 24 h. Povišena razina cirkulirajućeg LH-a posljedično dovodi do pojačane sinteze androgena u teka stanicama jajnika (10,11).

Povećano lučenje inzulina, odnosno inzulinska rezistencija, definirana je kao smanjeni odgovor glukoze na djelovanje inzulina i karakterističan je metabolički poremećaj u žena s PCOS-om. Godine 2005. provedena je case-control studija čiji rezultati govore da je prevalencija inzulinske rezistencije u žena s PCOS-om 64 % iz čega se može zaključiti da poremećaj osjetljivosti na inzulin često prati ovaj sindrom (12). Inzulinska rezistencija se, kao i povišena razina LH-a, dovodi u vezu s posljedično povećanom sintezom androgena što ukazuje kako se ove tri predložene teorije patogeneze PCOS-a, zapravo, isprepliću. Inzulin djeluje sinergistički s LH-om te potiče sintezu androgena u teka stanicama. On također smanjuje sintezu i sekreciju SHBG-a u jetri te se zbog toga dodatno poveća razina slobodnog cirkulirajućeg androgena. Većinom se radi o slobodnom testosteronu pa je povišena koncentracija slobodnog testosterona u krvi karakteristični nalaz hiperandrogenemije kod PCOS pacijentica (10,13).

Velika učestalost ovog sindroma u pojedinim obiteljima govori o genetskoj podlozi ovog sindroma. Oko 35 % majki i 40 % sestara bolesnica s PCOS-om ima PCOS (6,14). Ne nasljeđuje se samo PCOS, već i poremećaji unutar njega, kao što je inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija, koje su isto tako pod značajnom genetskom kontrolom (7,15). Kako bi se razjasnila važnost genetskog nasljeđa u ovom sindromu, istražuju se različiti genski polimorfizmi. Epigenetske promjene su također prepoznate kao mogući čimbenik u genetici PCOS-a (7).

2.2. Epidemiologija

Kao što je navedeno u početku ovog rada, PCOS je u žena reproduktivne dobi učestala pojava. To pokazuju i rezultati epidemioloških istraživanja. Prevalencija PCOS-a u SAD-u iznosi 4-12 % (16,17), dok od žena, koje dođu na pregled ginekologu, kod njih 10 % bude dijagnosticiran ovaj sindrom (18). Studije, koje se odnose na Europu, pokazale su učestalost od 15 do 22 % ako se koristimo Rotterdamskim kriterijima za dijagnozu (1,2). Procjenjuje se da se prevalencija PCOS-a u Republici Hrvatskoj kreće oko 18 % (6), iako nisu provedene epidemiološke studije.

Uvidom u Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu HZJZ-a može se vidjeti da je broj žena fertilne dobi iznosio 945 333, odnosno 43.1 % od ukupnog broja žena. Kako bi se objektivno mogao sagledati broj žena u Republici Hrvatskoj kojima je dijagnosticiran PCOS bitno je napomenuti da samo 37 % žena koristi usluge ginekoloških pregleda kod odabranih ginekologa (podatak se odnosi na primarnu zdravstvenu zaštitu). U popisu bolesti koje su bile dijagnosticirane u 2014. u Ljetopisu ne postoji samostalna dijagnoza PCOS-a kao takva, već u sklopu skupine pod šifrom E28 – poremećaji funkcije jajnika. U toj skupini nalazi se 9 226 žena. Postoji još jedna skupina, N91-N92 – poremećaji menstruacije, u kojoj se nalazi 51 972 žene, te se vjerojatno i tu nalazi veliki broj žena sa PCOS-om (19).

2.3. Dijagnoza

Heterogenost kliničke slike sindroma policističnih jajnika razlog je da u svijetu dugo nije postojao jedinstveni kriterij za dijagnozu. Danas se u svijetu još uvijek koriste tri kriterija za dijagnozu: NIH kriteriji (engl. National Institutes of Health – Nacionalni instituti za zdravlje, SAD), kriterijima (7), ESHRE/ASRM kriteriji (20,21) (engl. European Society of Human Reproduction and Endocrinology /American Society of Reproductive Medicine , Rotterdam – Europsko udruženje za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju /Američko udruženje za reproduktivnu medicinu) i kriteriji AES-a (engl. Androgen Excess Society – Udruženje za hiperandrogena stanja) (22). Svi oni sažeti su u tablici 1.

Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu PCOS-a*

NIH 1990
Prisutnost svega navedenog: - klinički hiperandrogenizam i/ili hiperandrogenemija - kronična anovulacija - isključenje povezanih poremećaja
ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003
Prisutnost barem 2 navedena stanja, uz isključenje povezanih poremećaja: - oligo-anovulacija - hiperandrogenizam i/ili hiperandrogenemija - isključenje povezanih poremećaja
AES 2006
Prisutnost svega navedenog: - hiperandrogenizam (hirzutizam i /ili hiperandrogenemija) - ovarijska disfunkcija (oligo-anovulacija i/ili policistični jajnici) - isključenje povezanih poremećaja

*Modificirano prema Azziz R et al. The polycystic ovary syndrome: Current concepts on pathogenesis and clinical care. Springer, 2007 (7)

U Europi su danas prihvaćeni tzv. 'Rotterdamski kriteriji' za dijagnozu koji uključuju prisutnost dva od sljedeća tri kriterija za dijagnozu: oligo- ili anovulacija, klinički i/ili biokemijski znakovi hiperandrogenizma te policistični jajnici na ultrazvuku (1,2,7), a nakon isključivanja bolesti koje se slično manifestiraju (tumori jajnika ili nadbubrežne žlijezde koji luče androgene, kongenitalna adrenalna hiperplazija, Cushingov sindrom, hipertiroidizam ili hipotiroidizam, hiperprolaktinemija, amenoreja, idiopatski ili familijarni hirzutizam, egzogeni unos anaboličkih steroida i određenih lijekova) (5,7,23).

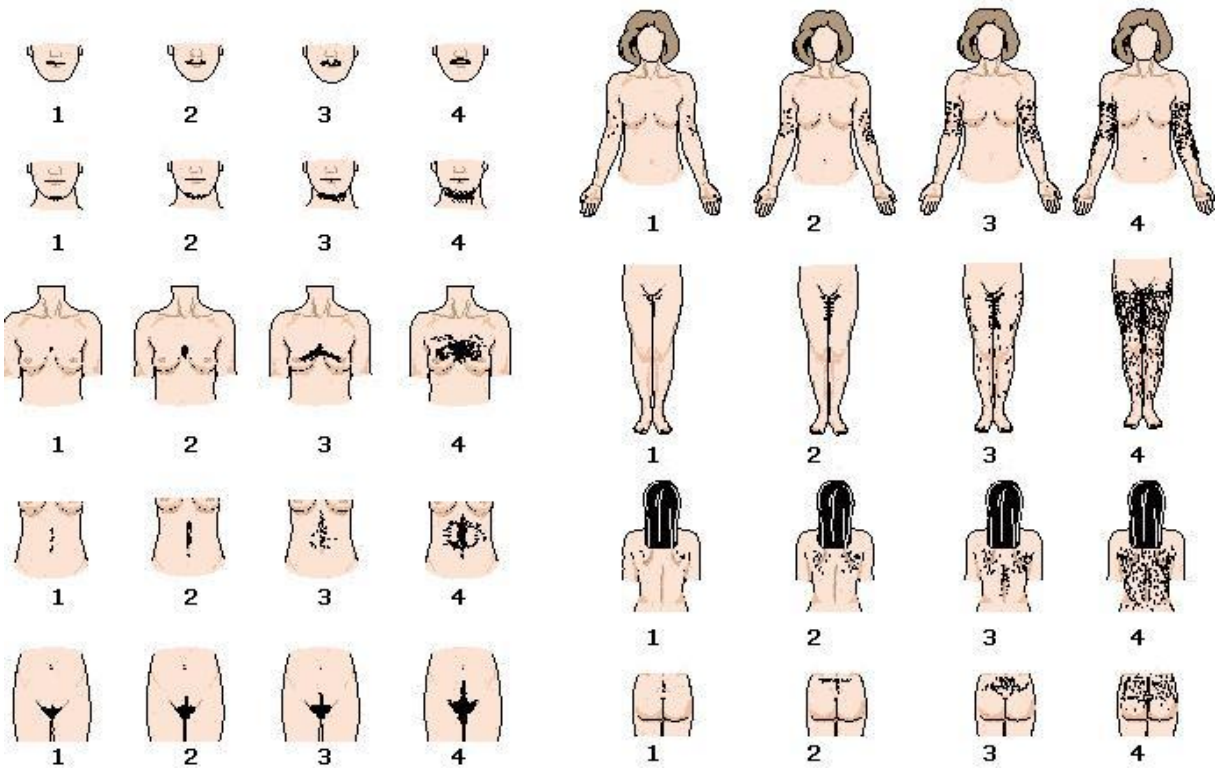
3. DIJAGNOSTIKA GLAVNIH ZNAČAJKI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA

3.1. Poremećaji menstruacijskog ciklusa

Vodeća karakteristika PCOS-a jesu poremećaji menstruacijskog ciklusa koji se manifestiraju kao oligomenoreja ili amenoreja. Oligomenoreja se definira kao produljeni razmak između dvije menstruacije (od 6 tjedana do 6 mjeseci), dok se amenoreja definira kao izostanak menstruacije duži od 6 mjeseci (1,2). Primarna amenoreja se definira kao izostanak menarhe do 16. godine života, odnosno izostanak sekundarnih spolnih karakteristika do 14. godine života (5).

3.2. Klinički hiperandrogenizam i/ili biokemijska hiperandrogenemija

Hirzutizam je vodeći simptom kliničkog hiperandrogenizma u bolesnica s PCOS-om. Definira se povećanim rastom terminalnih dlaka prem a muškom načinu raspodjele (4). Težina hirzutizma procjenjuje se modificiranom Ferriman-Gallweyevom ljestvicom (FG- zbroj) koja bodovima od 1 do 4 ocjenjuje težinu hirzutizma na devet određenih dogovorenih mjesta na tijelu, što je prikazano na slici 1. (24,25). Ukoliko je zbroj bodova veći od 8, govorimo o hirzutizmu (24,25). Procjenjuje se da oko 50 – 75 % bolesnica s PCOS- om ima hirzutizam (16). Još uvijek ne postoji stav o aknama i androgenoj alopeciji kao jasnom kliničkom znaku hiperandrogenizma u bolesnica s PCOS-om (22, 25). Nije sasvim jasno je li učestalost akni u bolesnica s PCOS-om statistički značajno viša nego u općoj populaciji (22,26). Akne, koje ne nestaju prestankom puberteta , odnosno, postpubertalno nastale akne , mogu biti povezane s povišenim adrogenima u cirkulaciji. Težina akni ocjenjuje se prema Cunliffu (27), a alopecija prema Ludwigovoj ljestvici (28).



Slika 1. Modificirana Ferriman-Gallweyeva ljestvica (24)

Biokemijski dokaz hiperandrogenemije jest nalaz povišenih androgena u cirkulaciji . Testosteron cirkulira u plazmi nespecifično vezan uz albumin , specifično vezan uz SHBG i u malom postotku slobodan. Biokemijski se hiperandrogenemija najčešće određuje mjerenjem ukupnoga serumskog testosterona (ukT) i SHBG-a iz čega se izračunava slobodna , odnosno bioraspoloživa frakcija testosterone (29). Koncentracija drugih androgena u serumu , androstendiona ili DHEAS -a (dehidroepiandrosteron-sulfata), obično je povišena u žena s PCOS-om, ali izolirano je povišena u manje od 10 % slučajeva. (22). U tablici 2 prikazani su normalni rasponi vrijednost androgena u žena.

Tablica 2. Normalni rasponi vrijednosti androgena u žena*

Hormon	Normalni raspon
ukupni testosteron (nmol/L)	0.2-2.5
slobodni testosteron (pmol/L)	3.5-30
androstendion (nmol/L)	1-12
DHEAS (μmol/L)	2-10

*Modificirano prema Škrgatić L, Varijacije odabranih gena u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika [disertacija]. 2011. (6)

3.3. Ultrazvučni nalaz policističnih jajnika

Konsenzusom u Rotterdamu postavljeni su sljedeći kriteriji za ultrazvučnu dijagnozu policističnih jajnika (20,21,30): policistični jajnik s 12 ili više folikula 2 – 9 mm u promjeru, povišeni volumen jajnika > 10 cm^3 te dostatnost ovih nalaza na samo jednom jajniku . Volumen jajnika se izračunava prema formuli: (0,5 × duljina × širina × debljina). Broj folikula se procjenjuje u svim trima ravninama i veličina folikula se izražava kao središnji promjer mjeren u sva tri smjera (20,21,30). Ovim konsenzusom definirane su i tehničke preporuke koje uključuju: kvalitetan UZV-uređaj, školovanog ultrasoničara te transvaginalni pristup kad je god to moguće . Ultrazvučni pregled u žena s redovitim ciklusima treba biti u ranoj folikularnoj fazi (3. – 5. dan). Bolesnice s oligo/amenorejom bilo kad ili 3. – 5. dan gestagenom induciranoga ciklusa. Ako postoji dominantan folikul (> 10 mm), potrebno je ultrazvučni pregled ponoviti u sljedećem ciklusu (20,21,30).

3.4. Isključenje bolesti koje se slično manifestiraju

Sva stanja koja imitiraju PCOS-fenotip moraju biti isključena . Neklasični oblik kongenitalne adrenalne hiperplazije (NKAH) isključuje se određivanjem jutarnjih bazalnih vrijednosti 17-hidroksiprogesterona (17-OHP) u folikularnoj fazi ciklusa (31). Određivanjem FSH i estrogena u žena s oligo /anovulacijama koristimo se da bismo isključili hipogonadotropni

hipogonadizam ili prijevremenu menopauzu . Cushingov sindrom se isključuje na temelju kliničke slike i određiv anjem slobodnoga kortizola u 24-satnom urinu (20,21,31). Rjeđi uzroci hiperandrogene kronične anovulacije mogu biti bolesti štitnjače i hiperprolaktinemija , koje se isključuju određivanjem hormona štitnjače i prolaktina .Prolaktin se učestalo rutins ki određuje u hiperandrogenih bolesnica . Normalno nalazimo razinu prolaktina na gornjoj granici ili čak malo više od gornje granice (20,21).

3.5. Dijagnostika metaboličkih poremećaja povezanih sa sindromom policističnih jajnika

Danas ne postoje općeprihva ćeni i pouzdani klinički testovi za detekciju inzulinske rezistencije u općoj populaciji . Testovi koji se najčešće primjenjuju u praksi izračunani su iz vrijednosti inzulina i glukoze na tašte . To su GIR (engl. Glucose to Insulin Ratio – omjer glukoze i inzulina) i HOMA – IR (engl. Homeostasis Model of Assesment – Insulin Resistance – homeostatički model procjene inzulinske rezistencije) (20,21).

Konsenzusom u Rotterdamu dogovoreni su klinički kriteriji za dijagnozu metaboličkoga sindroma u bolesnica s PCOS-om. Istim konsenzusom predložene su sljedeće preporuke za probir metaboličkih poremećaja u bolesnica s PCOS-om:

- testovi inzulinske rezistencije nisu potrebni da bi se postavila dijagnoza PCOS -a, niti su potrebni za odabir liječenja,
- bolesnicama s prekomjernom tjelesnom masom (ITM >27 kg/m²) potrebno je učiniti probir za metabolički sindrom, što uključuje. i test netolerancije glukoze (OGTT),
- nužne su daljnje studije o korisnosti ovih testova u bolesnica normalne tjelesne mase.

Probir u ovoj skupini potreban je samo ako postoje dodatni čimbenici rizika za inzulinsku rezistenciju kao što je pozitivna obiteljska anamneza za šećernu bolest (20,21).

3.6. Metaboličke karakteristike

Još od 1980. godine, kada su Burghen i sur. otkrili da je PCOS povezan s hiperinzulinemijom, (32) postalo je jasno da ovaj sindrom ima brojne metaboličke posljedice, a hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija u tome imaju središnju ulogu. Ranije je glavni fokus ovog sindroma bio jajnik, no s vremenom se taj fokus sve više premješta na hipotalamo-hipofiznu os (33).

Istraživanja pokazuju da se primarni problem zapravo nalazi u hiperinzulinemiji i inzulinskoj rezistenciji, koja je usporediva onoj kod pacijentica s DM-om tip 2 (34), te koja je glavni pokretač patofiziološkog tijeka u PCOS-u (35). Iako je sa sigurnošću dokazana važnost inzulinske rezistencije, njezin uzrok bio je predmet razilaženja u znanstvenim krugovima jer su različita istraživanja imala različite rezultate. Neka od njih govorila su o debljini, pogotovo onoj centralnog tipa, kao uzroku inzulinske rezistencije (36,37), a neka o anovulacijama jer su inzulinsku rezistenciju dokazala samo u žena s hiperandrogenizmom i anovulacijama (38,39). Bitno je istaći kako pretilost i inzulinska rezistencija u ovom sindromu zapravo čine jedan zatvoreni krug jer i pretilost uzrokuje inzulinsku rezistenciju, a i inzulinska rezistencija povećanjem razine glukoze u krvi i njezinom pretvorbom u masti u jetri, uzrokuje nagomilavanje masnog tkiva u tijelu i povećanje tjelesne mase. Unatoč tome, bitno je napometni kako PCOS pacijentice koje nisu pretile također mogu imati inzulinsku rezistenciju i hiperinzulinemiju, no, ipak, su tada razine inzulina nešto niže (40,41). Upravo zbog inzulinske rezistencije žene s PCOS-om su pod većim rizikom da razviju DM tip 2, a isto tako i gestacijski DM (42). U žena s ovim sindromom česta je pojava metaboličkog sindroma. Američki NHLBI definira metabolički sindrom kao grupu simptoma koji povećavaju rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa (43). Jedan od glavnih uzroka metaboličkog sindroma jest upravo jedna od glavnih značajki PCOS-a – inzulinska rezistencija. Istraživanja pokazuju kako se u SAD-u skoro 50 % žena s PCOS-om prezentira i s metaboličkim sindromom, dok su za Europu te brojke nešto manje (44). U tablici 3 prikazane su sastavnice za dijagnozu metaboličkog sindroma u žena sa PCOS-om i njihova učestalost.

Tablica 3. Učestalost (%) pojedinačnih sastavnica metaboličkog sindroma u bolesnica s PCOS-om.*

Sastavnice metaboličkog sindroma	Učestalost (%)
opseg struka > 88 cm	80
HDL-kolesterol <1.3 mmol/L	66
trigliceridi > 1.7 mmol/L	32
Hipertenzija > 130/80 mmHg	21
Glukoza na tašte > 6.1 mmol/L	5

*Modificirano prema 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. 2006. (45)

Nakon ranih 1980-ih i otkrića povezanosti PCOS-a s inzulinskom rezistencijom, trebalo je proći skoro cijelo desetljeće da se detaljnije istraži još jedna bitna metabolička stavka -- tolerancija glukoze u pacijentica s PCOS-om. Dunaif i sur. su dokazali da pretile pacijentice s PCOS-om imaju značajno povišenu razinu glukoze tijekom OGTT-a u usporedbi s kontrolama, koje su činile dobno podudarajuće pacijentice s hiperandrogenizmom (38).

Svi navedeni podatci upućuju na veliku važnost ranog otkrivanja sindroma policističnih jajnika te prevenciju mogućih komplikacija, koje, ukoliko dođe do njihovog razvitka, značajno utječu na zdravlje žene.

Patofiziologija debljine u PCOS-u te njezin utjecaj na kliničku sliku bit će opisani u sljedećim poglavljima ovog rada.

4. DEBLJINA

4.1. Definicija i klasifikacija

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) debljina označava abnormalno i prekomjerno nakupljanje masti u organizmu, koje predstavlja prijetnju za zdravlje (46). Kao mjera za debljinu, kod nas i u svijetu najviše se koristi ITM – indeks tjelesne mase. On se računa tako da se tjelesna masa u kilogramima (kg) podijeli s kvadratom tjelesne visine izražene u metrima (m^2). Tako dobiveni indeksi se svrstavaju u kategorije, kako slijedi u tablici 4:

Tablica 4. Klasifikacija tjelesne mase prema ITM-u*

ITM (kg/m^2)	KLASIFIKACIJA
< 18.5	Pothranjenost
18.5 – 24.9	normalna tjelesna masa
25.0 – 29.9	prekomjerna tjelesna masa
30.0 – 34.9	debljina klasa I
35.0 – 39.9	debljina klasa II
>40.0	debljina klasa III

*Modificirano prema NIH, Clinical guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Public Health Service, 1998. (47)

4.2. Epidemiologija

Debljina postaje sve veći javnozdravstveni i globalni problem. Posljedice, koja ona ima za ljudsko zdravlje, velike su, ali srećom preventabilne, kao što je i ona sama preventabilna. SZO donosi podatak da se od 1980. do danas broj ljudi koji pati od debljine udvostručio. Zanimljiv je i podatak da većina svjetske populacije živi upravo u zemljama u kojima više ljudi umire od debljine i njezinih komplikacija, nego od neuhranjenosti i njezinih komplikacija (48) .

SZO je svoja epidemiološka istraživanja o debljini provela na globalnoj razini i gotovo u svakoj državi svijeta. Rezultati su svrstani prema SZO regijama, ali isti su dostupni i za svaku državu posebno. U rezultate su uključene samo osobe iznad 18. godine života sa ITM >30.0 kg/m².

Prevalencija debljine na globalnoj razini iznosi 12.9 % ukupnog svjetskog stanovništva. Prevalencija u ženskom dijelu stanovništva je 15.2 %, dok je u muškom nešto niža, 10.7 %. Ranije spominjane SZO regije jesu: Afrika, Sjeverna i Južna Amerika, Jugoistočna Azija, Europa, Istočni Mediteran i Zapadni Pacifik. Od tih regija, prevalencija debljine je najmanja u Jugoistočnoj Aziji, ona iznosi 5 % i daleko je ispod svjetskog prosjeka. Regija s najvišom prevalencijom debljine jest regija Sjeverne i Južne Amerike, u kojoj prevalencija debljine iznosi 26.8 %. Europa se također nalazi iznad svjetskog prosjeka, prevalencija debljine iznosi 23 %. U ženskom dijelu stanovništva je 24.5 %, a u muškom 21.5 % (49).

Podatci za Republiku Hrvatsku slični su onima za Europu. Prevalencija debljine iznosi 23.3%. U ženskom dijelu stanovništva je 24.1%, a u muškom 22.5% (50).

Prikazani podatci vrijede za 2014. godinu. Isto istraživanje provedeno je i 2010. godine te se, uspoređujući njihove rezultate, može vidjeti da je za 4 godine došlo do značajnog porasta prevalencije debljine u svijetu, a isto tako i u Republici Hrvatskoj (49,50).

4.3. Neuroendokrina kontrola uzimanja hrane

U ovom poglavlju bit će pojašnjeno kako se u organizmu postiže ravnoteža energije te koji su to čimbenici koji utječu na unos energije u organizam i reguliraju ga. Djelovanjem hormona koji sudjeluju u ovim procesima nastaju promjene koje su usko vezane uz inzulinsku rezistenciju i metabolički sindrom, a, naposlijetku, i uz PCOS.

4.3.1. Regulatorna uloga središnjeg živčanog sustava

Unutar središnjeg živčanog sustava postoje razna područja za koja se vjeruje da sudjeluju u regulaciji hranjenja. Neka od važnijih su frontalni režanj mozga te moždano deblo. Radi se o neuronima unutar nucleus tractus solitariusa i stražnjoj motornoj jezgri n.vagusa koji primaju signale vagalnog živca. Ti signali preko njega prenose podatke o nutrijentima u crijevima, o razini distenzije, pH i osmolarnosti središnjem živčanom sustavu (51,52,53).

Najbitnijom regijom se smatra hipotalamus koji, primajući senzorne i endokrine signale, regulira unos hrane i tekućina te tako osigurava homeostazu energije u organizmu (54).

Živčane stanice u hipotalamusu reagiraju na razne čimbenike koji se izlučuju iz crijeva i adipocita (55). Hipotalamus i jezgre moždanog debla usko su povezane u svom djelovanju i međusobno 'surađuju'.

4.3.2. Neuroendokrini čimbenici podrijetlom iz crijeva

Osim ovih ranije opisanih signala preko kojih središnji živčani sustav regulira unos hrane i osigurava ravnotežu energije u organizmu, važnu ulogu u postizanju ravnoteže imaju različiti peptidi koji se luče iz crijeva. To su: kolecistokinin, peptid YY, grelin, amilin, enterostatin, peptid sličan glukagonu (GLP-1), obitelj bombesina, oksintomodulin te najistraživaniji među njima – leptin (55). Svi oni imaju ulogu u suprimiranju uzimanja hrane, odnosno posreduju sitosti.

Kolecistokinin je hormon kojega luče stanice mukoznog epitela tankog crijeva, na podražaj hrane bogate mastima ili proteinima. Ima važnu ulogu u poticanju sinteze žuči u jetri, lučenju enzima i žuči iz gušterače i žučnog mjehura te relaksaciji Oddijevog sfinktera. Kolecistonkinin vezanjem za receptore u središnjem živčanom sustavu regulira osjećaj sitosti što su prvi opisali Gibbs i sur. 1973. godine (56). Za kolecistokinin se može reći da određuje završetak hranjenja jer povećanjem njegove razine u organizmu (povećava ga upravo unos hrane) potiče se osjećaj sitosti. Unatoč tome, on se ne smatra trajnim regulatorom tjelesne mase (56).

Peptid YY član je obitelji pankreasnih peptida zajedno sa neuropeptidom Y. Luče ga stanice mukoznog epitela tankog crijeva te se nakon toga veže za svoje receptore koji se nalaze u središnjem živčanom sustavu – hipotalamusu i moždanom deblu (57). Točan mehanizam kojim utječe na regulaciju sitosti još uvijek je predmet istraživanja (55,58).

Grelin je hormon koji se izlučuje iz grelinergičkih stanica u crijevima, te djeluje kao neuropeptid vežući se za svoje receptore u središnjem živčanom sustavu. Poznat je i pod nazivom 'hormon gladi', što odmah navodi na to da on ima suprotnu ulogu od do sada spomenutih hormona. Uzrokuje hiperfagiju i dobitak na tjelesnoj masi (55).

Amilin je hormon koji se luči zajedno sa inzulinom iz β-stanica gušterače. Studije pokazuju da je on kratkodjelujući hormon sitosti (55,59).

GLP-1 je peptid kojega luče endokrine stanice u crijevima kao odgovor na ingestiju glukoze i lipida, koji nakon toga djeluje periferno (inhibirajući pražnjenje želuca) te centralno, suprimirajući uzimanje hrane i potičući sitost (55,60). Ostali čimebenici bitni za regulaciju

sitosti i ravnotežu energije u organizmu su enterostatin, oksintomodulin te obitelj bombesina (bombesin, neuromedin B).

Hormon koji se smatra najbitnijim za homeostazu energije u tijeku jest leptin, te će on biti detaljnije opisan u sljedećem poglavlju. Zajedno s inzulinom, on čini skupinu najvažnijih regulatora dugoročne ravnoteže energije u organizmu. (55). Posljedično, oba su usko vezana uz patogenezu PCOS-a.

4.3.3. Leptin

Leptin i inzulin, kao i ostali ranije spomenuti čimbenici, sudjeluju u regulaciji homeostaze energije u organizmu. Homeostaza energije može se definirati kao konstantna razina zaliha energije koje su organizmu potrebne, a reguliraju ih razni procesi koji se odvijaju na razini središnjeg živčanog sustava, poglavito u hipotalamusu (55). Leptin je prepoznat kao jedan od predvodnika tih procesa. To je hormon koji se luči iz adipocita, stanica masnog tkiva, kao odgovor na pozitivnu bilancu energije u organizmu. Osim toga, može se sintetizirati i u želucu na poticaj kolecistokinina (55,61). Leptin se preko hipotalamusa uključuje u neuroendokrinološka zbivanja, te se kao takav smatra glavnim signalom koji hipotalamus 'obavještava' o stanju metabolizma i stanju energetske pričuve u organizmu. Leptin je glavni signal hipotalamusu kada u organizmu postoji dovoljna količina masnog tkiva potrebna za menarhu, pubertet te fiziološko odvijanje menstruacijskog ciklusa (5). Leptin ima razne učinke, od kojih su najznačajniji ti da smanjuje apetit i utrošak energije te djeluje na promjene perifernog metabolizma, posebice metabolizma šećera i masti (5,55). U sklopu teme ovog rada, bitno je napomenuti da utječe na osovinu hipotalamus-hipofiza-ovarij, ali i izravno djeluje na jajnik, inhbirajući učinak FSH na sintezu estrogena u jajniku (5). Povećana tjelesna masa, leptin i inzulin (odnosno inzulinska rezistencija) međusobno su povezani i svi zajedno čine podlogu u patogenezi PCOS-a.

4.4. Etiopatogeneza

4.4.1. Prehrana

Prehrambene navike pojedinca nerijetko dovode do unosa energije koji je mnogo veći od onoga koji nam je zaista i potreban u danom trenutku. Ponavljanjem takvih navika kroz dulji vremenski period dolazi do nagomilavanja masti u tijelu i povećanja tjelesne mase. Neke od tih navika, koje su se kroz studije pokazale bitnima u patogenezi debljine, jesu: maleni udio voća i povrća u prehrambenim namirnicama, povećan udio masti i ugljikohidrata, velike porcije obroka, preskakanje doručka ili bilo kakva nepravilnost u rasporedu obroka, nedovoljno žvakanje hrane, konzumiranje brze prehrane češće od jednom na tjedan, velika potrošnja zaslađenih pića i sl. (62).

4.4.2. Način života

Pod pojmom 'način života' misli se na neke navike koje pojedinac prakticira ili ne prakticira, te na okolišne i socijalne čimbenike koji ga okružuju, a koji utječu na povećanje tjelesne mase. Tu je najbitnije spomenuti tjelesnu aktivnost jer je čest slučaj da upravo osobe bez tjelesne aktivosti pate od debljine. Prentice i Jebb (63) u svom su istraživanju dokazali kako je debljina češća u ljudi nižeg socioekonomskog stanja, a čimbenik koji je najviše korelirao s debljinom bila je upravo tjelesna aktivnost, odnosno njezin izostanak.

4.4.3. Genetski čimbenici

Genetske mutacije ili samo epigenetske promjene mogu doprinijeti razvitku debljine u pogođene osobe. Genetske promjene mogu zahvaćati samo jedan gen, kao npr. mutacija gena za leptin ili leptinski receptor, no češće su one poligenske. Bouchard i sur. (64) dokazali su da postoji više od 300 gena ili genetskih markera koji su zaslužni za genetsku predispoziciju debljine, a nalaze se na 24 kromosoma u ljudskom genomu (65).

4.4.4. Bolesti

Debljina može nastati i sekundarno, kao posljedica određenih bolesti. Neke od njih su: hipotiroidizam, Cushingov sindrom, depresija, Prader-Willi sindrom, razni i rijetki hipotalamički poremećaji te naposlijetku – PCOS. Odnos debljine i PCOS-a je kompleksan jer i sama debljina pogoršava simptome ovog sindroma, dok sam sindrom često prati debljinu (66,67).

4.4.5. Upalni čimbenici

Sve se više istražuje uloga upalnih čimbenbika u podlozi debljine. U masnom tkivu se skladište brojni upalni čimbenici, od kojih su najzastupljeniji razni citokini i TNF-α (68). Abbasi i sur. (69) pokazali su da je povišena razina plazmatskog prokalcitonina značajno povezana s debljinom.

4.5. Klinička slika i komorbiditeti osoba s debljinom

Debljina je entitet koji ima centralnu ulogu u stanjima kao što su DM tip 2, inzulinska rezistencija, displipidemija, hipertenzija, ateroskleroza – koja su odlike metaboličkog sindroma. Upravo su navedeni poremećaji česti komorbiditeti u osoba s debljinom. Debljinu prate degenerativne bolesti zglobova, opstruktivna apneja, žučni kamenci, slabo cijeljenje rana. Debljina u žena pogoršava simptome PCOS-a, poremećaje menstruacijskog ciklusa, često je prati neplodnost te urinarna stres inkontinencija.Poremećaj upalnih čimbenika u masnom tkivu dovodi do disfunkcije imunološkog sustava koja može za posljedicu imati razvoj neoplazmi (70).

5. POVEZANOST DEBLJINE I SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA

5.1. Epidemiologija

5.1.1. Svijet

Prevalencija prekomjerne tjelesne težine ili debljine u sindromu policističnih jajnika mnogo je viša od očekivane prevalencije u općoj populaciji. Ta razlika je posebno izražena u adolescenata, kada najčešće i nalazimo promjene vezane uz PCOS (7).
Smatra se da se prevalencija prekomjerne tjelesne težine ili debljine u sindromu policističnih jajnika kreće od 38 pa sve do 88 % (71,72,73).
Podatci se razlikuju od zemlje do zemlje, pa se tako prevalencija u SAD-u penje do 80 %, dok u drugim zemljama koje inače imaju populaciju nižeg ITM-a od SAD-a, ona iznosi tek 20-ak % (74).

5.1.2. Hrvatska

Točnih podataka o učestalosti debljine u populaciji PCOS pacijentica za Republiku Hrvatsku nema, no ne bismo trebali znatno iskakati iz svjetskog prosjeka. Baldani i sur. su 2012. godine proveli case-control studiju u kojoj je bilo uključeno 365 hrvatskih žena sa PCOS-om i 304 njihove dobno usklađene zdrave kontrole, te se došlo do rezultata da je u žena sa PCOS-om ITM bio znatno viši nego u kontrolnim grupama, iako su u obje grupe pacijentica imale normalnu tjelesnu masu (75).

5.2. Utjecaj debljine na sindrom policističnih jajnika

Debljina ima visoku prevalenciju u skupini žena sa PCOS-om. Ona ima znatne učinke kako na patofiziologiju, tako i na kliničku sliku ovog sindroma te se može reći kako debljina pojačava većinu simptoma PCOS-a i produbljuje težinu simptoma. Mehanizmi preko kojih debljina utječe na ekspresiju simptoma PCOS-a nisu u potpunosti razjašnjeni i vrlo su kompleksni, no postoji mnogo dokaza koji govore da masno tkivo igra vrlo važnu ulogu u razvitku i odvijanju PCOS-a. Masno tkivo ne smije se shvatiti samo kao inertno skladište masti u organizmu, već je bitno podsjetiti se da je to tkivo hormonski aktivno, zbog čega i ima utjecaj na PCOS. To se najvećim dijelom odnosi na bijelo masno tkivo (5,76).

Postoje različite vrste debljine koje mogu nastati nagomilavanjem masnog tkiva u tijelu: ravnomjerno povećanje masnog tkiva posvuda u tijelu, abdominalna visceralna debljina, abdominalno masno supkutano tkivo (androidni tip) te gluteo-femoralna debljina (ginoidni tip) (5). U žena sa PCOS-om i debljinom većinom se radi o androidnom tipu debljine (u >50 % slučajeva), na kojega upućuje omjer opsega struka i bedara >85 cm (5). Još 1956. godine Vague je svojim istraživanjem otkrio povezanost androidnog tipa debljine u žena s dijabetesom, hipertenzijom, aterosklerozom i hiperandrogenizmom, stanjima koja često prate pacijentice sa PCOS-om (77).

U ranijem poglavlju o PCOS-u bilo je govora o tome da se debljina i PCOS nalaze u jednom zatvorenom ciklusu gdje jedno stanje utječe na drugo. Teško je povjerovati da je sama debljina okidač za razvitak PCOS-a jer velika većina žena sa ITM >30 kg/m² nema taj sindrom. Doduše, u nekih se mogu pojaviti znakovi hiperandrogenizma, ali bez prisutnog sindroma policističnih jajnika (78). Razlog tome je što se u adipocitima i stromalnim stanicama masnog tkiva proizvodi oko 50 % testosterona u žene, te ukoliko dođe do povećanja tjelesne mase, poveća se i sinteza u masnom tkivu. Za androidni tip debljine karakteristična je i povećana sinteza androstendiona i DHEAS-a (5). Kod takvih pacijentica češće se nađe povišen klirens androgena, dok je razina cirkulirajućih androgena normalna, za razliku od pacijentica sa PCOS-om gdje je i ona povišena (79). U prilog tome da debljina pogoršava simptome PCOS-a govori činjenica da smanjenje tjelesne mase u pacijentica sa PCOS-om i debljinom dovodi do poboljšanja svih kliničkih simptoma (74).

U prilog teoriji da debljina često prati PCOS govori prevalencija debljine u žena sa PCOS-om, koja seže sve do 80-ak % u nekim populacijama (71,72,73). Istraživanja pokazuju da upravo dugotrajna izloženost povišenim androgenima, koji se javljaju u PCOS-u, uzrokuje androidni tip debljine jer androgeni djeluju na androidnu preraspodjelu masnog tkiva u organizmu (74,80).

Iz svega navedenog može se zaključiti da je interakcija debljine i PCOS-a vrlo složena i da izraženost i učinci svih procesa, koji sudjeluju u ovoj interakciji, ovise o stupnju debljine i raspodjeli masnog tkiva u tijelu pacijentice (7).

5.2.1. Utjecaj na hormonsku, ovulatornu i menstruacijsku disfunkciju

Debljina ima veliki utjecaj na hormonsku i kliničku sliku PCOS-a, a time i na reprodukcijsku sposobnost žene. U ovom poglavlju bit će nabrojane glavne razlike u hormonskom statusu žena sa PCOS-om i debljinom u odnosu na žene sa PCOS-om i normalnom tjelesnom masom. Debljina u žena s PCOS-om pogoršava hiperandrogenemiju (7,81). Zbog toga su često u žena izraženiji hirzutizam, nepravilnosti menstruacijskog ciklusa i anovulacije te posljedično povišeni rizici za zdravlje (7,81). Provedena su broja istraživanja o uzrocima ranije navedenog, i našlo se mnogo mogućih razloga koji mogu dovesti do pojačane hiperandrogenemije u žena sa PCOS-om i debljinom. Jedan o razloga vezan je uz SHBG. Poznato je da je on u ovom sindromu snižen, no u žena koje uz to još pate i od debljine on je znatno niži te tako omogućuje da se u krvi nalaze još više razine slobodnih androgena nego što je to slučaj za PCOS kod žena normalne tjelesne mase (7,81). Inzulinska rezistencija i posljedična hiperinzulinemija, koja je izraženija u PCOS pacijentica s debljinom, dodatno povisuje razinu cirkulirajućeg inzulina te dodatno potiče sintezu androgena u jajniku vežući se za receptore na razini jajnika. Ove promjene su posebno izražene u PCOS pacijentica sa debljinom androidnog tipa (81). Inzulin direktno ili preko receptora za IGF-I potiče aktivnost LH i stimulira steroidogenezu u jajniku (7,34).

Prema dosadašnjim istraživanjima inzulin ima glavnu ulogu u nastanku hiperandrogenemije u žena sa PCOS-om i debljinom, dok je hiperandrogenemija u žena normalne tjelesne mase potaknuta djelovanjem IGF-I uz inzulin. Dodatno, pojačana aktivnost opioidnog sistema i hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osi, promjene u razini i lučenju leptina, gonadotropina i estrogena u žena sa PCOS-om i debljinom dodatno pridonose pojačanoj hiperandrogenemiji u žena sa PCOS-om i debljinom (7,81).

Opiodini sistem je u PCOS-u s debljinom povišene aktivnosti i posljedično dolazi do povišenja razine cirkulirajućeg β-endorfina, koji potiče sekreciju inzulina iz β-stanica pankreasa (7,81). Rezultat toga je već ranije spomenuta viša razina hiperinzulinemije u žena sa PCOS-om i debljinom koja onda uzrokuje i povećanu hiperandrogenemiju.

Aktivnost hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osi u pacijentica s PCOS-om i debljinom je pojačana te potiče pojačanu sintezu androgena u nadbubrežnoj žlijezdi (7, 82).

Djelovanje i funkcija leptina u organizmu čovjeka već su opisani u poglavlju o debljini. Postoje podatci da je leptin u žena s PCOS-om i debljinom i do četiri puta viši nego u zdravih ljudi (5,7). Hiperleptinemija bi u tom slučaju mogla biti pokazatelj receptorske ili postreceptorske rezistencije na leptin koja je predmet istraživanja (5,7). Leptin je hormon od

iznimne važnosti za gonadalnu funkciju i reprodukciju jer regulira gonadalnu os, kako na centralnoj, tako i na perifernoj razini (83). Postoji vjerojatnost da visoka razina leptina, do koje dolazi u žena sa PCOS-om i debljinom, mijenja funkciju teka-stanica u jajniku i ometa razvoj dominantnog folikula i sazrijevanje jajne stanice (84). Ovim mehanizmom može se djelomično objasniti smanjena reproduktivna sposobnost žena sa PCOS-om i debljinom u odnosu na žene sa PCOS-om bez debljine.

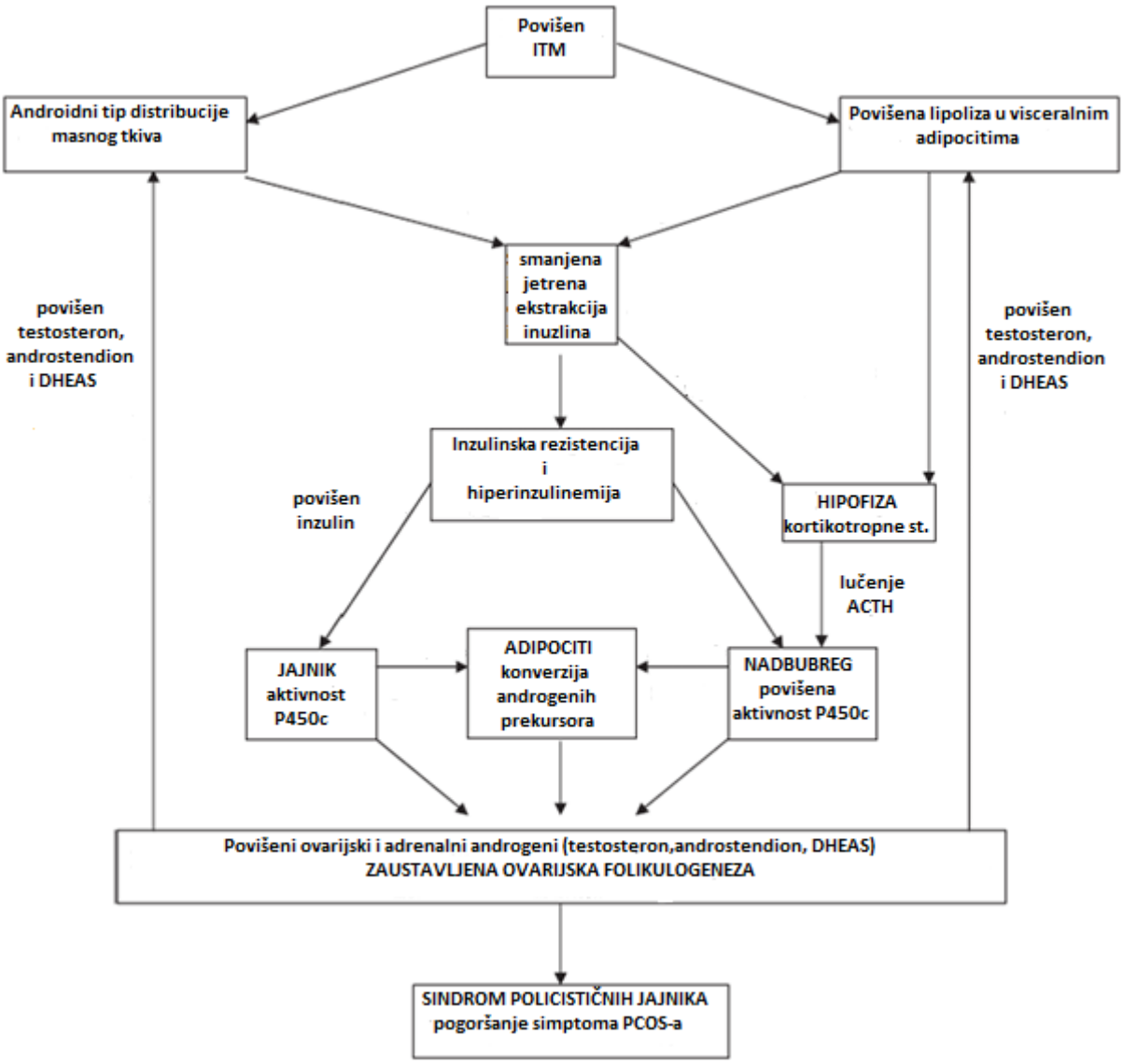
Prisutnost debljine u žena sa PCOS-om smanjuje amplitudu lučenja LH-a te posljedično smanjuje koncentraciju LH-a (7,85). Za usporedbu, u žena sa PCOS-om i normalnom tjelesnom masom koncentracije LH-a su redovito povišene, odnosno postoji FSH/LH inverzija.

Postoji još čimbenika za koje se sumnja da su uključeni u pogoršanje hormonskog disbalansa u PCOS-u koji je združen s debljinom, no oni nisu još dovoljno istraženi te će biti samo nabrojani. To su: udio masti u prehrani, grelin te sustav endogenih kanabinoida (7,81,86).

S obzirom na složeno porijeklo PCOS-a potrebna su daljnja istraživanja koja će u potpunosti razjasniti ulogu debljine u patofiziologiji PCOS-a.

Sažeti prikaz dosadašnjis spoznaja o utjecaju debljine na PCOS su prikazani na slici 2.

.



Slika 2. Sažeti prikaz utjecaja debljine na PCOS. Preuzeto sa Medscape [Internet] (76)

5.2.2. Utjecaj na inzulinsku rezistenciju, toleranciju glukoze i metabolički sindrom

Sindrom policističnih jajnika smatra se najvećim zdrastvenim rizikom žena reprodukcijske dobi jer ga prate brojni metabolički poremećaji. Debljina dodatno povećava učestalost različitih metaboličkih poremećaja.

Abdominalna je debljina povezana i s promijenjenom sekrecijom nekoliko peptidnih hormona koji se stvaraju u adipocitima i nazivaju adipokinima. Adipokini imaju ključnu ulogu u homeostazi tijela uključujući regulaciju unosa hrane, potrošnju energije, djelovanje inzulina, metabolizam glukoze i lipida, angiogenezu, regulaciju krvnog tlaka i koagulacijske mehanizme (87). Razumijevanje biološkog značaja i djelovanja adipokina kod bolesnica s PCOS-om još je u vijek u začetku. U novije se vrijeme pretpostavlja da kod žena s PCOS -om postoji začarani krug koji se sastoji od povećanog stvaranja androgena u jajnicima koji promoviraju abdominalnu akumulaciju masti i disfunkciju visceralnog masnog tkiva što dovodi do induciranja poremećaja u lučenju adipokina , a to za posljedicu ima nastanak inzulinske rezistencije s kompenzatornom hiperizulinemijom koja potom ponovno pojačava stvaranje androgena u jajnicima i nadbubrežnoj žlijezdi (87). Koncentracija inzulina je znatno viša u pacijentica sa PCOS-om i debljinom od pacijentica s PCOS-om i normalnom tjelesnom masom (81, 88). Istraživanja, u kojima se koristio FSIVGTT ili intravenski test tolerancije glukoze, pokazala su da žene s PCOS-om i debljinom imaju izraženiju inzulinsku rezistenciju on onih žena s PCOS-om koje imaju normalnu tjelesnu težinu (3,88). Pronađeni su i određeni defekti sekrecije inzulina koji nastaju zbog disfukcije β-stanica pankreasa, upravo u žena sa PCOS-om i debljinom (88).

Procjenjuje se da 20-50 % žena, koje imaju PCOS imaju i intoleranciju glukoze (89), a ta je pojava još učestalija u žena s PCOS-om i debljinom (42).

Žene s PCOS-om su pod rizikom za razvoj DM-a tipa 2, no taj je rizik u žena s pridruženom debljinom još i veći, dapače, gotovo u svih žena koje pate od debljine, a imaju PCOS, dođe do ranog razvitka DM-a tipa 2 (90). Kad se ovaj podatak uzme u obzir zajedno s podatkom da debljina u žena s PCOS-om uzrokuje promjene u metabolizmu masti i lipoproteina u smjeru aterogeneze i redukcije HDL-a (7,81), jasno je da je konačna posljedica razvoj metaboličkog sindroma. On je prisutan u 35-50 % žena sa PCOS-om (90), poglavito u onih sa androidnim tipom debljine. Metabolički sindrom se može razviti i u žena koje imaju normalnu tjelesnu masu i PCOS, no debljina ga zasigurno pogoršava (7).

Žene s PCOS-om i debljinom su zbog svega navedenog u dodatnom većem riziku od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Stanja, kao što su, inzulinska rezistencija, DM tip 2, androidni tip debljine i PCOS pokazala su povezanost s poremećajima koagulacije i fibrinolize, oštećenjem endotela krvnih žila i subkliničkom upalom (7). Sva navedena stanja predisponirajući su faktor za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Istraživanja su pokazala kako ITM ima značajan i progresivan učinak na krvni tlak u pacijentica sa PCOS-om (91).

5.3. Utjecaj smanjenja tjelesne mase na sindrom policističnih jajnika i ovarijsku funkciju

Već je spomenuto kako smanjenje tjelesne mase u pacijentica s PCOS-om i debljinom dovodi do poboljšanja svih kliničkih simptoma. Smanjenje tjelesne mase je prva linija liječenja sindroma policističnih jajnika. Pokazalo se da smanjenje tjelesne mase za samo 5 % u velikom postotku dovodi do oporavka ovulacijskog ciklusa u pacijentica s anovulacijama i time bitno doprinosi liječenju neplodnosti (5). Promjene koje dovode do ovulacijskog ciklusa nakon smanjenja tjelesne mase su pad razine inzulina, testosterona, androstendiona i porast SHBG-a. Bilježi se i porast osjetljivosti stanica na inzulin (5). Iz navedenog se može zaključiti kako je ovo zaista važna terapijska mjera u liječenju PCOS-a te da njezino pozitivno djelovanje na simptome PCOS-a nepobitno govori o velikom negativnom utjecaju debljine na ovaj sindrom. Smanjenje tjelesne težine može se postići povećanjem fizičke aktivnosti i pravilnom uravnoteženom prehranom. Kada se takvi postupci provode kroz duži period, doći će do značajnog poboljšanja općeg i reprodukcijskog zdravlja pacijentica. To su do sada potvrdila i mnoga istraživanja (92,93,94). Thomson i sur. (95) pokazali su da smanjenjem tjelesne mase dolazi do poboljšanja svih parametara PCOS-a osim hirzutizma.

5.4. Ostali negativni učinci debljine u djetinjstvu i odrasloj dobi na reprodukcijsko zdravlje žena

Kroz negativni utjecaj na PCOS debljina negativno utječe i na reprodukcijsko zdravlje. Za neke negativne učinke zaslužna je sama debljina, dok su neki uzrokovani zajedničkim međudjelovanjem debljine i PCOS-a. Kada se usporede PCOS pacijentice s normalnim i povišenim ITM-om (>30 kg/m²) one s povišenim ITM-om imaju kasniju menarhu i češće izraženije poremećaje menstruacijskog ciklusa (96). Žene sa PCOS-om su zbog anovulacijskih ciklusa neplodne te kod onih pacijentica s većim ITM-om postoji smanjen

odgovor na lijekove za stimulaciju ovulacije (klomifen citrat i gonadotropini) (86). U usporedbi sa ženama normalne tjelesne mase imaju slabiji ovulatorni odgovor na stimulaciju ovulavije GnRH analozima te posljedično imaju manji broj kliničkih trudnoća (7,86).

Adolescentice s prekomjernom tjelesnom masom imaju više izgleda da kasnije u životu razviju ginekološke bolesti, neplodnost, a u trudnoći opstetričke komplikacije. Debljina već u adolescentnoj dobi može uzrokovati poremećaje menstruacijkog ciklusa, izraženost PCOS-a, dismenoreju te povećan rizik za razvoj karcinoma dojke i endometrija. Debljina koja prati majku još od doba adolescencije može utjecati na buduće trudnoće s opstetričkim komplikacijama kao što su preeklampsija, gestacijska hipertenzija, gestacijski DM, koje su često povezane sa prijevremenim porođajem i nedonošenosti djeteta (97).

6. ZAKLJUČCI

1) Debljina često prati sindrom policističnih jajnika i ima negativan utjecaj na sve simptome sindroma policističnih jajnika.

2) Debljina u pacijentica s PCOS-om povećava učestalost inzulinske rezistencije koja dodatno pogoršava sve simptome PCOS-a.

3) U pacijentica s PCOS-om prevladava androidni oblik debljine.

4) Debljina u pacijentica s PCOS-om ima dodatne negativne učinke na reprodukciju.

5) Debljina u pacijentica s PCOS-om negativno utječe na zdravlje jer dodatno povećava učestalost metaboličkog sindroma u PCOS pacijentica.

6) Smanjenje tjelesne mase u pacijentica s PCOS-om i debljinom dovodi do poboljšanja kliničkih simptoma i uspostave redovitih menstruacijskih ciklusa.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici dr.sc. Lani Škrgatić, dr.med. na svim savjetima i pruženoj pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada.
Zahvaljujem se i cijeloj obitelji, prijateljima i dečku na podršci i razumijevanju tijekom studija.
Hvala gđi Ranki Vranešević, prof. na lekturi ovog rada.

Najveće hvala mojim dragim roditeljima na svemu što su napravili za mene i doveli me do ovoga gdje sam danas.

8. LITERATURA

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81:19-25
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Hum reprod 2004; 19:41-7
3. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007; 370:685-97
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Anovulation and the Polycystic Ovary. U: Speroff L,Glass RH, Kase NG, (ur.) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6. izd. Philadelphia: Lippincott Wiliams&Wilkins; 1999, str. 487-521.
5. Šimunić V i sur. Ciglar S, Suchanek E ur. Ginekologija. Zagreb, Naklada Ljevak, 2001.
6. Škrgatić L, Varijacije odabranih gena u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika [disertacija]. Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2011.
7. Azziz R et al. The polycystic ovary syndrome: Current concepts on pathogenesis and clinical care. Springer, 2007.
8. Goodarzi M. Genetics of PCOS. U: Azziz R, (ur.) The Polycystic Ovary Syndrome Current Concepts and Clinical Care. New York: Springer; 2007, str. 29-42.
9. Chang RJ. The reproductive phenotype in polycystic ovary syndrome. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3:688-95.
10. Tsilchorozidon T, Overton C, Conway GS. The patophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60: 1-17
11. Ehrmann DA. Medical progress: Polycystic ovary syndrome. J Engl J Med 2005; 352:1223-36
12. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin restistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. Fertil Steril 2005; 83(5):1454-60
13. Carmina E. Diagnosing PCOS in women who menstruate regulary. Contemp Obstet Gynecol 2003; 53-64

14. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPAR-gamma. PPAR Res. 2007; 75:53-8
15. Lergo RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, et al. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2128-33
16. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(6)2745-9
17. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(9)3078-82
18. Cahill D. PCOS. BMJ Clin End. 2009 Jan 15.
19. Poljičanin T, Benjak T ur. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. [Internet] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2015. Pristupljeno 8.5.2016. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf
20. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004;81:19-25.
21. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41-7.
22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D i sur. Positions statement: criteria for definingpolycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4237-45.
23. Hecht Baldauff N, Arslanian S. Optimal management of polycystic ovary syndrome in adolescence. Arch Dis Child. 2015 Nov. 100 (11):1076-83
24. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961;21:1440-7.
25. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981;140:815-30.
26. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2-6
27. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris – the Leeds technique. Br J Dermatol. 1984;111:83-92.

28. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. Br J Dermatol 1977;97:247-54.
29. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3666-72.
30. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update 2003;9:505-14.
31. Legro RS. Clinical Evaluation of PCOS. U: Azziz R, (ur.) The Polycystic Ovary Syndrome Current Concepts and Clinical Care. New York: Springer; 2007, str. 17-27.
32. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:113-116
33. Hall JE, Taylor AE, Hayes FJ, et al. Insights into hypothalamic-pituitary dysfunction in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 1998; 21:602-11
34. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18:774-800
35. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1992; 41:1257-66
36. Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, Jorgensen JOL, Mengel A, Schmitz O, George K, Alberti MM, Moller N 1993 Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab77:1636–1640
37. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H 1995 Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 80:2586–259
38. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A 1987 Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 65:499–507
39. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, Johnston DG, Franks S 1993 The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. Clin Endocrinol (Oxf) 39:351–355

40. Speroff L, Glass R, Kase NG. Anovulation and the polycystic ovary. Chapter 13. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Fifth Edition. Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins; 1994:457-482.
41. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersensitivity of LH, and dual defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 1994;84:613-621.
42. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of the risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovarian syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:165-169
43. [Guideline] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009 Oct 20. 120 (16):1640-5
44. Carmina E. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. Minerva Ginecol. 2006; 58(2):109-14
45. 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;91:48-53.
46. World Health Organization [Internet] Pristupljeno: 17.5.2016. Dostupno na: http://www.who.int/topics/obesity/en/
47. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, MD: United States Department of Helath and Human Services, Public Health Service, 1998.
48. World Health Organization [Internet] Pristupljeno: 17.5.2016. Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
49. World Health Organization [Internet] Pristupljeno: 17.5.2016. Dostupno na: http://apps.who.int/gho/data/view.main.2480A?lang=en
50. World Health Organization [Internet] Pristupljeno: 17.5.2016. Dostupno na: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/obesity/atlas.html

51. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. Nat Neurosci 2005;8(5):571–578.
52. Grill HJ, Kaplan JM. The neuroanatomical axis for control of energy balance. Front Neuroendocrinol 2002;23(1):2–40.
53. Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Musings on the wanderer: What's new in our understanding of vago-vagal reflexes? III. Activity-dependent plasticity in vago-vagal reflexes controlling the stomach. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 284(2):G180–G187.
54. Cone RD, Low MJ, Elmquist JK, Cameron JL. Neuroendocrinology. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 10th edn. Philadelphia: Saunders, 2003;81–176.
55. Bray GA, Ryan DH. Overweight and the metabolic syndrome: from bench to bedside. Springer, 2006.
56. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. J Comp Physiol Psychol 1973;84(3):488–495.
57. Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. Ann NY Acad Sci 2003;994:162–168.
58. Tschop M, Castaneda TR, Joost HG, et al. Physiology: Does gut hormone PYY3-36 decrease food intake in rodents? Nature 2004;430(6996):1 p following 165; discussion 2 p following.
59. Lutz TA. Pancreatic amylin as a centrally acting satiating hormone. Curr Drug Targets 2005;6(2):181–189.
60. Drucker DJ. Minireview: The glucagon-like peptides. Endocrinology 2001;142(2):521–527.
61. Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. The stomach is a source of leptin. Nature 1998; 394(6695):790–793.
62. Research Chain in Obesity [Internet] Pristupljeno: 18.5.2016. Dostupno na: http://obesity.ulaval.ca/obesity/generalities/nutrition_etiology.php
63. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? BMJ 1995; 311:437–439.
64. Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. Obes Res 2003; 11:313–367.
65. Bouchard C, Snyder EE. Obesity Gene Map. [Internet] Pristupljeno: 18.5.2016. Dostupno na: http://obesitygene.pbrc.edu

66. WebMD Site [Internet] Pristupljeno: 18.5.2016. Dostupno na: http://www.webmd.com/diet/obesity/medical-reasons-obesity
67. Weaver JU. Classical endocrine diseases causing obnesity. Front Horm Res. 2008;36:212-28. doi: 10.1159/0000115367
68. Medscape [Internet] Pristupljeno: 18.5.2016. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/123702-overview#a4
69. Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, et al. Plasma procalcitonin is associated with obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep. 95(9):E26-31
70. Redinger RN. The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2007 Nov; 3(11): 856–863.
71. Legro, R.S. (2000) The genetics of obesity: lessons for polycystic ovary syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences, 900, 193-202.
72. Balen, A.H., Conway, G.S., Kaltsas, G., Techatrasak, K., Manning, P.J. & West, C. (1995) Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Human Reproduction, 10, 2107-2111.
73. ClinicalTrials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health. [Internet] Pristupljeno: 22.5.2016. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01319162
74. Sam S. Obesity and Polycystic ovary syndrome. Obes Manag. 2007 Apr; 3(2): 69–73
75. Baldani DP, Škrgatić L, Goldštajn MS, Zlopaša G, Oguić SK, Canić T i sur. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Croatian population. Coll Antropol. 2012 Dec;36(4):1413-8.
76. Medscape [Internet] Pristupljeno: 22.5.2016. Dostupno na: http://www.medscape.com/viewarticle/543518_1
77. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. Am J Clin Nutr. 1956;4:20–34.
78. Taponen, S., Martikainen, H., Jarvelin, M.R., Laitinen, J., Pouta, A., Hartikainen, A.L., Sovio, U., McCarthy, M.I., Franks, S. & Ruokonen, A. (2003) Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88, 141-147.

79. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? Trends Endocrinol Metab. 2003;14:365–370
80. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Megens JA, Gooren LJ. Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2044–2047
81. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26:883–96.
82. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, et al. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. Ann N Y Acad Sci 2006;000:1–17.
83. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. Fertil Steril 2002;77:433–44.
84. O'Rahilly S. Life without leptin. Nature 1998;392:330–1.
85. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, et al. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2854–64.
86. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. BJOG 2006; [Epub ahead of print].
87. Zlopaša G. Adipokini u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika [disertacija]. Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2011.
88. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2248–56.
89. Apter D. Pubertal development in PCOS. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, editors. Androgen excess disorders in women. Philadelphia: Lippincot-Raven Pub; 1997, p. 327–38.
90. Pasquali R, Gambineri A. Mechanisms and treatment of obesity in PCOS. In: Dunaif A, Chang RJ, Franks S, et al., editors. From the ovary to the pancreas: current concepts and controversies in the polycystic ovary syndrome Totowa, US: Humana Press; 2006.
91. Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Junior DM, Lage SG, Marcondes JAM. Impact of body mass index on blood pressure levels in patients with polycystic ovary syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab vol.51 no.7 São Paulo Oct. 2007
92. De Sousa SM, Norman RJ. Metabolic syndrome, diet and exercise. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Feb 10.

93. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlison L, Norman RJ. Dietary Composition in Restoring Reproductive and Metabolic Physiology in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Feb;88(2):812-9.
94. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ i sur. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovry syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1992 Jan;36(1):105-11.
95. Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ i sur. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010 Oct;94(5):1812-6
96. Mahmoud MI, Habeeb F, Kasim K. Reproductive and biochemical changes in obese and non obese polycystic ovary syndrome women. Alexandria Journal of Medicine, Volume 51, Issue 1, March 2015, Pages 5-9
97. Elizondo-Montemayor L, Hernandez-Escobar C, Lara-Torre E, Nieblas B, Gomez-Carmona M. Gynecologic and Obstetric Consequenses of Obesity in Adolescent Girls. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Feb 22.

9. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Anja Martić

Datum rođenja: 24.4.1992.

Mjesto rođenja: Slavonski Brod

Obrazovanje

1998.-2006. - OŠ Šimuna Kožičića Benje, Zadar

2006.-2010. - Gimnazija Franje Petrića, Zadar

2010. - upis u prvu godinu Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu

Aktivnosti

2014.- - volonterka na liniji pomoći Hrvatskog saveza za rijetke bolesti

2015.- - demonstratorica na Katedri za pedijatriju

2015.- - suvoditeljica Studentske sekcije za pedijatriju

Razmjene

8/2015. - studentska razmjena u trajanju od jednog mjeseca na Klinici za ginekologiju i opstetriciju u Hospital Estudual Adao Pereira Nunes, Rio de Janeiro, Brazil

Kongresi

2/2016. - aktivno sudjelovanje na 4. Hrvatskom simpoziju o rijetkim bolestima - poster prezentacija

3/2016. - aktivno sudjelovanje na CROSS-u 12 - organizacija i vođenje radionica

Ostalo

Aktivno se služim engleskim, njemačkim i talijanskim jezikom.