

# Sindrom policističnih jajnika - izazovi i mogućnosti liječenja

---

**Bašić, Antonela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:826084>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Antonela Bašić**

**Sindrom policističnih jajnika – izazovi i  
mogućnosti liječenja**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Zahvaljujem se svojoj dragoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky, na stručnom vodstvu i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada te na predanom profesorskom radu, pristupačnosti i neprekidnim nastojanjima da uvijek djeluje za dobro svojih studenata.*

*Hvala prijateljima i kolegama na zajedničkim trenucima koji su mi uljepšali studiranje u Zagrebu i svim drugim dragim ljudima na podršci i motivaciji, a posebno teti Gogi na inspirativnim i lijepim riječima kojima me pratila tijekom mog studiranja.*

*Konačno, ovaj diplomski rad posvećujem onima koji su vjerovali u mene čak i onda kada nisam vjerovala ni sama u sebe, onima koji su mi pružali bezuvjetnu podršku i neizmjernu ljubav tijekom čitavog razdoblja mog obrazovanja, onima bez kojih danas ne bih bila tu gdje jesam - mami, tati i seki!*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1. 1 SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA .....	1
1. 1. 1 PREVALENCIJA .....	2
1. 1. 2 DEFINICIJA .....	3
1. 1. 3 ETIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI .....	4
1. 1. 4 PATOFIZIOLOGIJA .....	8
1. 1. 5 KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIČKA OBRADA .....	12
1. 1. 6 KOMORBIDITETI .....	19
1. 1. 7 KVALITETA ŽIVOTA I PSIHOLOŠKI POREMEĆAJI .....	22
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	23
3. MATERIJALI I METODE .....	24
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	25
4. 1 NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE.....	25
4. 1. 1 PROMJENA ŽIVOTNOG STILA .....	25
4. 1. 2 DODACI PREHRANI.....	28
4. 2 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	32
4. 2. 1 LIJEKOVI ZA HIPERANDROGENIZAM .....	33
4. 2. 2 LIJEKOVI ZA MENSTRUALNE NEPRAVILNOSTI I PREVENCIJU HIPERPLAZIJE I KARCINOMA ENDOMETRIJA .....	40
4. 2. 3 LIJEKOVI ZA METABOLIČKE NEPRAVILNOSTI.....	42
4. 2. 4 LIJEKOVI ZA INDUKCIJU OVULACIJE.....	47
5. ZAKLJUČCI.....	51
6. LITERATURA .....	52
7. SAŽETAK / SUMMARY .....	62
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD	

# 1. UVOD

## 1. 1 SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA

Sindrom policističnih jajnika (eng., *polycystic ovarian syndrome*, PCOS) najčešći je endokrini i metabolički poremećaj u žena reproduktivne dobi (Escobar-Morreale, 2018; Goodman i sur., 2015a; Trikudanathan, 2015; Živić i sur., 2012; Goodarzi i sur., 2011). Procjenjuje se kako je svaka šesta, odnosno svaka dvadeseta žena u svijetu, ovisno o korištenom dijagnostičkom kriteriju, pogođena ovim poremećajem (Azziz i sur., 2016).

Poznat je i pod nazivom Stein-Leventhalov sindrom prema znanstvenicima Steinu i Leventhalu koji su ga prvi počeli ozbiljno izučavati 1935. godine (Escobar-Morreale, 2018). No, talijanski znanstvenik Vallisneri još je početkom 18. stoljeća prvi opisao pacijenticu s policističnim jajnicima (Szydlarska i sur., 2017), a postoje i povijesni spisi koji svjedoče kako je ovaj sindrom bio prisutan među ženskom populacijom još i puno ranije (Nandi i sur., 2014; Farquhar, 2007). Naime, postavlja se pitanje zašto je PCOS i dalje čest poremećaj u žena, unatoč negativnom učinku na reprodukciju. Tome je tako jer žene s PCOS-om uglavnom nisu potpuno neplodne pa su nedostatak kontracepcije i ranija dob stupanja u seksualne odnose ipak povećavali šanse za trudnoću, no one su bile itekako manje u odnosu na one kod zdravih žena. U davnim vremenima subfertilnost je donosila evolucijske prednosti. Primjerice, porodi su često rezultirali komplikacijama sa smrtnim ishodom pa je subfertilnost značila manju izloženost maternalnom mortalitetu, a manje veličine obitelji povećavale su šanse za preživljavanjem u razdobljima ograničene dostupnosti hrane. Također, povećana mišićna masa i gustoća kostiju kao posljedica hiperinzulinemije i hiperandrogenizma značili su povećanu fizičku spremu i prednost takvih žena u odnosu na druge. Konačno, popratna pretilost u PCOS-u bila je povezana s povećanom stopom preživljavanja u razdobljima oskudice zbog povećane sposobnosti pohranjivanja energije (Goodarzi i sur., 2011).

Unatoč dugom postojanju i intenzivnom interesu znanstvenika, etiologija ovog poremećaja još uvijek je nerazjašnjena, a na temelju dosadašnjih saznanja vjeruje se kako je riječ o multifaktorijalnom poremećaju sa snažnim utjecajem genetskih i okolišnih čimbenika (Escobar-Morreale, 2018; Pavičić Baldani, 2013; Živić i sur., 2012; Norman i sur., 2007a).

Hiperandrogenizam i poremećena funkcija jajnika koja se očituje u vidu poremećaja menstruacije i(li) policistične morfologije jajnika te popratni metabolički i psihološki poremećaji glavne su karakteristike PCOS-a (Escobar-Morreale, 2018; International evidence-

based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Azziz i sur., 2016; Pavičić Baldani, 2013; Goodarzi i sur., 2011; Teede i sur., 2010). S obzirom na kompleksnu etiološku pozadinu, klinička slika razlikuje se od pacijentice do pacijentice, međutim, postoji velik broj znakova i simptoma koji se javljaju s velikom učestalošću (Mohammad i Seghinsara, 2017; Azziz i sur., 2016). Od kliničkih manifestacija na reproduktivnoj razini najčešće su oligomenoreja ili amenoreja uzrokovane kroničnom anovulacijom, koja se, pak, smatra jednim od uzroka neplodnosti, odnosno poteškoća pri začeću i povećanog rizika od hiperplazije i(li) karcinoma endometrija. Osim toga, gotovo pa neizostavno u kliničkoj slici javljaju se i hiperandrogenemija, akne, hirsutizam i androgena alopecija. Nadalje, valja naglasiti kako žene s PCOS-om imaju povećan rizik razvoja metaboličkog sindroma, odnosno pretilosti, inzulinske rezistencije, predijabetesa, dijabetesa tipa 2, dislipidemije i kardiovaskularnih bolesti. Neupitno je da sve navedeno, od fenotipskih promjena, preko problema s plodnošću, do dugoročnih zdravstvenih komplikacija, rezultira negativnim posljedicama i na psihološkoj razini, stoga se kod pacijentica nerijetko postavljaju i popratne dijagnoze poremećaja hranjenja i raspoloženja, posebice anksioznosti i depresije (Escobar-Morreale, 2018; International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Trikudanathan, 2015; Nandi i sur., 2014; Sirmans i Pate, 2014; Pavičić Baldani, 2013; Goodarzi i sur., 2011; Norman i sur., 2007a).

Naposljetku, ovakav kompleksan poremećaj iziskuje temeljit i ozbiljan pristup multidisciplinarnog zdravstvenog tima kako bi se postavila ispravna dijagnoza i kako bi se za istu odredile optimalne farmakološke i nefarmakološke mjere u svrhu poboljšanja kvalitete života pacijentica.

### **1. 1. 1 PREVALENCIJA**

Prevalencija PCOS-a kod žena reproduktivne dobi varira od ~6% do ~20%, ovisno o primijenjenom dijagnostičkom kriteriju (Escobar-Morreale, 2018). Uzevši u obzir saznanja o tome koliko negativan utjecaj ovaj sindrom ima na zdravlje žena i kvalitetu njihovih života, ovaj podatak gotovo je pa jednako zabrinjavajuć koliko i onaj koji pokazuje da kod gotovo 70% žena dijagnoza nije postavljena (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

## 1. 1. 2 DEFINICIJA

Za sada su aktualna tri kriterija prema kojima se PCOS može definirati, a kod sva tri bitno je da se prethodno isključe bolesti koje imaju slične kliničke manifestacije (Tablica 1) (Pavičić Baldani, 2013).

Godine 1990. Američki nacionalni institut za zdravlje (eng., *US National Institutes of Health*, NIH) donosi kriterij prema kojem se dijagnoza PCOS-a postavlja ukoliko su prisutni kronična anovulacija i klinički i(li) biokemijski znakovi hiperandrogenizma. S novim spoznajama stručnjaci su uočili potrebu za revizijom originalnog kriterija pa se Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (eng., *European Society for Human Reproduction and Embryology*, ESHRE) i Američko društvo za reprodukciju medicinu (eng., *American Society for Reproductive Medicine*, ASRM) 2003. godine sastalo u Rotterdamu i donijelo, takozvani, Rotterdamski kriterij. Prema njemu se pacijentici dijagnosticira PCOS ukoliko pokazuje dva od tri sljedeća simptoma: oligoanovulacija ili anovulacija, klinički i(li) biokemijski znakovi hiperandrogenizma, policistična morfologija jajnika. Sljedeći kriterij donijela je internacionalna organizacija za istraživanje stanja i bolesti povezanih s povećanim stvaranjem androgena (eng., *Androgen Excess Society*, AES) 2006. godine i prema njemu dijagnoza PCOS-a postavlja se ako se kod pacijentice manifestiraju klinički i(li) biokemijski znakovi hiperandrogenizma te disfunkcija jajnika prezentirana kao oligoanovulacija i(li) policistična morfologija jajnika (Goodarzi i sur., 2011; Norman i sur., 2007a; The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

Zaključno, svaki od kriterija identificira različite fenotipove žena oboljelih od PCOS-a. Dok NIH-ov kriterij iz 1990. godine naglašava hiperandrogenizam, koji je patogenetski usko povezan s hiperinzulinemijom, kao bitnu stavku kod dijagnosticiranja PCOS-a, Rotterdamski kriterij koristan je za dijagnosticiranje PCOS-a kod etničkih grupa koje ne pokazuju kliničke znakove hiperandrogenizma, kao što su, primjerice, Azijatkinje (Trikudanathan, 2015).

Ipak, NIH je 2012. godine prihvatio Rotterdamski kriterij jer svojom definicijom obuhvaća najširi spektar različitih fenotipova PCOS-a pa se on danas i najčešće koristi u dijagnostičke svrhe (Escobar-Morreale, 2018; Trikudanathan, 2015).

**Tablica 1.** Aktualne definicije sindroma policističnih jajnika

NIH kriterij (1990.)	ESHRE/ASRM (Rotterdamski) kriterij (2003.)	AES kriterij (2006.)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prethodno je potrebno isključiti sve bolesti sa sličnim kliničkim manifestacijama</li> </ul>		
Pacijentica udovoljava <b>svim</b> sljedećim kriterijima:	Pacijentica udovoljava <b>minimalno dva od tri</b> sljedeća kriterija:	Pacijentica udovoljava <b>svim</b> sljedećim kriterijima:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kronična anovulacija</b></li> <li>• <b>klinički i(li)biokemijski znakovi hiperandrogenizma</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>oligoanovulacija ili anovulacija</b></li> <li>• <b>klinički i(li) biokemijski znakovi hiperandrogenizma</b></li> <li>• <b>policistična morfologija jajnika</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>klinički i(li) biokemijski znakovi hiperandrogenizma</b></li> <li>• <b>disfunkcija jajnika (oligoanovulacija i(li) policistična morfologija jajnika)</b></li> </ul>

### 1. 1. 3 ETIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI

Uzroci PCOS-a još uvijek su nepoznati, međutim, njegova kompleksnost i razlike među postojećim fenotipovima daju naslutiti kako je riječ o multigenetskom poremećaju sa snažnim utjecajem okolišnih čimbenika (Escobar-Morreale, 2018; Norman i sur., 2007a).

Nandi i sur. (2014) navode kako rezultati određenih studija ukazuju na varijabilnosti fenotipova PCOS-a među različitim etnicitetima što, pak, upućuje na utjecaj različitih gena u etiologiji PCOS-a. Kao primjere ističu veću prevalenciju poremećaja kod Afroamerikanki nego kod bjelkinja, potom činjenicu da Azijatkinje, uz približno iste razine testosterona kao i pripadnice drugih rasa, imaju u puno manjoj mjeri eksprimiran hirzutizam, te naposljetku, da je inzulinska rezistencija puno učestalija kod žena s područja Latinske Amerike, Karipskog otočja i juga Azije.

Nadalje, genetsku pozadinu potvrđuje i veća učestalost PCOS-a unutar pojedinih obitelji, nego što je to u općoj populaciji (Fenichel i sur., 2017; Goodarzi i sur., 2011) te studije rađene na blizancima u Nizozemskoj prema čijim je rezultatima ukupna nasljednost za PCOS bila 0,72, s korelacijom 0,71 za jednojajčane sestre blizanke i 0,38 za dvojajčane sestre blizanke i druge sestre (Urbanek, 2007; Diamanti-Kandarakis i sur., 2006). Tako se unutar obitelji, među



srođnicima prvog koljena, učestalo javljaju reproduktivne abnormalnosti, poput kliničkog hiperandrogenizma i biokemijske hiperandrogenemije te policistične morfologije jajnika, ali i metaboličke, kao što je inzulinska rezistencija (Rosenfield i Ehrmann, 2016; Trikudanathan, 2015; Nandi i sur., 2014; Eilerman i sur., 2009; Diamanti-Kandarakis i sur., 2006).

Postojanje PCOS-a kod majke smatra se rizičnim čimbenikom, a studije provedene na Čileankama i njihovim kćerima pokazuju kako se kod potonjih tijekom ranog djetinjstva javljaju povišene vrijednosti anti-Müllerova hormona (AMH), tijekom puberteta povećani jajnici i povišene vrijednosti inzulina kod testa opterećenja glukozom te povišene vrijednosti dehidroepiandrosteron-sulfata (DHEA-S), a nakon menarhe i povišene vrijednosti testosterona (Rosenfield i Ehrmann, 2016; Goodarzi i sur., 2011).

S druge strane, 70,5% sestara ispitanica s PCOS-om iz jedne druge studije imalo je policističnu morfologiju jajnika, od čega je 25% imalo kliničku hiperandrogeničnu anovulaciju, 42% hirzutizam ili oligomenoreju, a 33% bilo je bez simptoma (Rosenfield i Ehrmann, 2016).

Kod približno 50% sestara žena s PCOS-om ustanovljene su povišene vrijednosti androgenih hormona od čega je jedna polovica imala normalan menstrualni ciklus, a druga polovica nepravilan, što sugerira da asimptomatske pacijentice mogu postati simptomatske u slučaju dodatnog djelovanja nekog drugog čimbenika. Rezultati studije provedene na trideset i pet obitelji iz kojih su potjecale adolescentice s PCOS-om pokazali su kako je 70% ispitanica imalo roditelja s metaboličkim sindromom, od čega 53% očeva i 34% majki, prema jednom dijagnostičkom kriteriju, a prema drugom koji u obzir uzima i procjenu tolerancije glukoze, 79% očeva i 37% majki (Rosenfield i Ehrmann, 2016; Eilerman i sur., 2009).

Prethodno se genetska osnova PCOS-a nastojala razjasniti koristeći analize gena kandidata, no iako je detektirano nekoliko obećavajućih gena (Tablica 2), nijedan nije uspješno repliciran ni identificiran kao stvaran uzrok PCOS-a (Dumesic i sur., 2015).

**Tablica 2.** Geni potencijalno povezani s PCOS-om detektirani analizama gena kandidata  
(preuzeto i prilagođeno prema Azziz i sur., 2016)

<b>Studije gena kandidata</b>	
identificirale su sljedeće gene povezane s:	
• biosintezom androgena	<i>CYP11A1, CYP11A, CYP17A1, CYP19, HSD17B6</i>
• djelovanjem androgena	<i>AR, SHBG, SRD5A1, SRD5A2</i>
• signalnim putevima inzulina	<i>INSR, IRS1, IRS2, PPARG, CAPN10</i>
• metabolizmom	<i>ADIPOQ, FTO</i>
• folikulogenezom	<i>FSHR, LHCGR, AMHR2</i>
• upalom	<i>IL1A, IL1B, IL6, IL18, PAI1, FBN3, TNF, MEPIA</i>

Legenda: *CYP11A1*-citokrom P450 11A1; *CYP11A*-citokrom P450 11A; *CYP17A1*-citokrom P450 17A1; *CYP19*-citokrom P450 19; *HSD17B6*-hidroksisteroid-17 $\beta$ -dehidrogenaza 6; *AR*-receptor za androgene; *SHBG*-globulin koji veže spolne hormone; *SRD5A1*-steroid-5 $\alpha$ -reduktaza 1; *SRD5A2*-steroid-5 $\alpha$ -reduktaza 2; *INSR*-inzulinski receptor; *IRS1*-supstrat inzulinskog receptora 1; *IRS2*-supstrat inzulinskog receptora 2; *PPARG*-peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor  $\gamma$ ; *CAPN10*-kalpain 10; *ADIPOQ*-adiponektin, C1Q i domena kolagena; *FTO*-protein povezan s masnim tkivom i pretilošću, to jest  $\alpha$ -ketoglutarat ovisna dioksigenaza; *FSHR*-FSH receptor; *LHCGR*-LH/korionski gonadotropin receptor; *AMHR2*-AMH receptor 2; *IL1A*-interleukin 1 $\alpha$ ; *IL1B*-interleukin 1 $\beta$ ; *IL6*-interleukin 6; *IL18*-interleukin 18; *PAI1*-inhibitor plazminogenog aktivatora 1; *FBN3*-fibrilin 3; *TNF*-tumor-nekrotizirajući faktor; *MEPIA*- $\alpha$ -podjedinica meprina A

Puno korisnijima u otkrivanju genetske podloge kompleksnih bolesti, a time i PCOS-a, pokazale su se studije analize genoma (eng., *genom wide association studies*, GWAS). Takve studije provedene su na Kineskinjama i bjelkinjama europskog podrijetla i identificirale su nekolicinu suspektnih gena i genskih lokusa. Genotipsko-fenotipske korelacijske studije na Kineskinjama ustanovile su da su varijante *THADA* (kodira za protein povezan s adenomom štitnjače) i *DENNDIA* (kodira za porodicu *connecdenn* proteina) gena povezane s endokrinim i metaboličkim smetnjama, a one na Europljankama da su varijante pokraj *FSHR* (kodira za FSH receptor) i *RAB5B* (kodira za Ras-srodan protein Rab-5B) gena povezane sa sniženim razinama FSH, odnosno s disfunkcijom metabolizma glukoze te da *DENNDIA* nosi potencijalni rizični alel za anovulaciju i višak androgenih hormona. Neke ostale provedene studije upućuju

na povezanost *LHCGR* (kodira za LH/korionski gonadotropin receptor) i *INSR* (kodira za inzulinski receptor) gena s anovulacijom, *THADA* i *DENNDIA* s policističnim jajnicima i *C9orf3* (kodira za otvoreni okvir čitanja kromosoma 9, to jest aminopeptidazu O) s hiperandrogenizmom, ovulatornom disfunkcijom i policističnim jajnicima (Azziz i sur., 2016).

Nadalje, rizičnim faktorima za razvoj PCOS-a smatraju se i intrauterini uvjeti jer oni izazivaju trajne promjene u epigenomu i tako dovode do promijenjene genske ekspresije i pojave bolesti u odrasloj dobi (Rosenfield i Ehrmann, 2016).

Kao prvi među takvim rizičnim uvjetima nameće se izloženost višku androgena tijekom intrauterinog razvoja, na što upućuju i studije provedene na životinjama. Te životinje su uslijed prenatalne izloženosti višku testosterona, u odrasloj životnoj dobi razvile fenotip tipičan za sindrom policističnih jajnika (hiperinzulinemija, hiperandrogenizam, oligoanovulacija, policistični jajnici) što može objasniti i činjenicu da se kod žena s klasičnom kongenitalnom hiperplazijom i kongenitalnim virilizirajućim tumorima PCOS javlja s većom prevalencijom (Goodarzi i sur., 2011; [www.pathophys.org](http://www.pathophys.org)).

Također, hipertenzija, dijabetes, pušenje i sl. tijekom trudnoće mogu dovesti do zastoja u intrauterinom razvoju i vrlo niske porođajne mase novorođenčeta, što je i predispozicija za razvoj inzulinske rezistencije, pretilosti, hipertenzije, predijabetesa, hiperaktivnosti adrenalnih žlijezda s posljedičnim viškom kortizola, hiperandrogenizma ili PCOS-a. Kod takvih djevojčica učestala je preuranjena pojava puberteta što je, također, jedan od rizičnih čimbenika za razvoj PCOS-a (Escobar-Morreale, 2018; Nandi i sur., 2014).

S druge strane, loše prehrambene navike koje podrazumijevaju visokokalorične namirnice bogate zasićenim masnim kiselinama i velike porcije, zajedno s pretežito sjedilačkim načinom života, pridonose sve većoj učestalosti pretilosti koja je u 38-88% slučajeva povezana s PCOS-om. Takvo masno tkivo je visceralno, metabolički aktivno i ono pridonosi razvoju PCOS-karakterističnog fenotipa te pogoršava gotovo sve simptome PCOS-a, a pogotovo inzulinsku rezistenciju, menstrualne nepravilnosti i hiperandrogenizam (Fenichel i sur., 2017; Goodarzi i sur., 2011; Diamanti-Kandarakis i sur., 2006).

Između ostaloga, vrlo važan etiološki čimbenik su i endokrini disruptori, široko rasprostranjene industrijske kemikalije koje utječu na metabolizam hormona počevši od njihove sinteze i izlučivanja do eliminacije te oponašaju i remete njihovo djelovanje. Na temelju dosadašnjih saznanja, bisfenol A (BPA) dovodi se u izravnu vezu s patogeneom PCOS-a. To je kemikalija koja se koristi u industriji plastike i smole, a ljudi su joj svakodnevno izloženi jer se nalazi u plastičnim bocama, limenkama, posudama za hranu, CD-ovima, čajnim filter-vrećicama i sl.

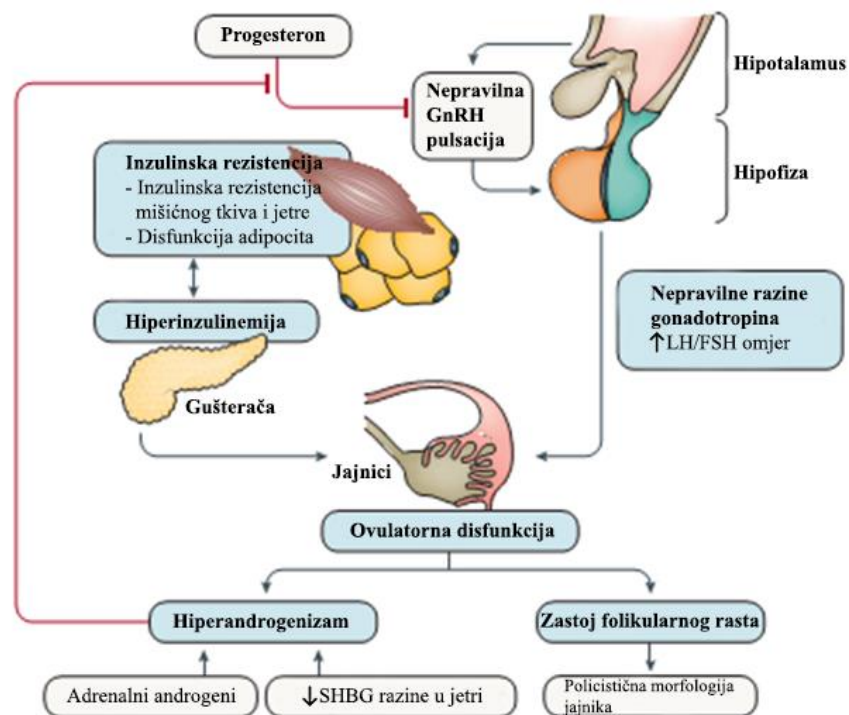
(Fenichel i sur., 2017; Palioura i Diamanti-Kandarakis, 2015). Studije na glodavcima pokazuju da *in vitro* BPA potiče ovarijsku produkciju androgena i *in vivo* remeti metabolizam glukoze i lipida uzrokujući inzulinsku rezistenciju (Goodarzi i sur., 2011). Palioura i Diamanti-Kandarakis (2015) u svom radu navode kako su studije zabilježile povišene vrijednosti BPA kod adolescentica i odraslih žena s PCOS-om u odnosu na zdrave pojedince, a koje su u pozitivnoj korelaciji s vrijednostima androgenih hormona. Goodarzi i sur. (2011) navode da uzrok tome leži u višku androgena zbog kojeg je hepatički klirens smanjen i ističu da posljedična akumulacija BPA u organizmu žena s PCOS-om može pridonijeti pogoršanju kliničke slike.

Slične učinke mogu imati i neki lijekovi. Tako primjena valproične kiseline u žena s epilepsijom rezultira poremećajima menstrualnog ciklusa, policističnom morfologijom jajnika, povišenim vrijednostima testosterona i povećanjem tjelesne težine koji su ujedno i značajke PCOS-a (Sirmans i Pate, 2014).

#### **1. 1. 4 PATOFIZIOLOGIJA**

Smatra se kako u pozadini heterogenosti ovog sindroma leže brojni patofiziološki mehanizmi i kako je on rezultat „začaranog kruga“ te da poremećaj bilo koje od pripadajućih sastavnica istoga dovodi do pokretanja ciklusa što rezultira PCOS-om (Slika 1) (Tsilchorozidou i sur., 2004). Svjetska zdravstvena organizacija (eng., *World Health Organization*, WHO) 2012. godine, svrstala je PCOS u skupinu II ovulacijskih poremećaja, odnosno u skupinu poremećaja izazvanih disfunkcijom hipotalamičko-hipofizno-ovarijalne osi (Cunningham, 2017).

Naime, upravo je za redoviti menstrualni ciklus potrebno normalno funkcioniranje hipotalamičko-hipofizno-ovarijalne osi. Pulsirajuće izlučivanje gonadotropin-oslobađajućeg hormona (eng., *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) iz hipotalamusa stimulira hipofizu na oslobađanje luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH). LH je ključan hormon u luteinskoj fazi menstrualnog ciklusa kada potiče izlučivanje progesterona, a ima ulogu i u folikularnoj fazi inducirajući proizvodnju androgena u teka stanicama te u sredini ciklusa potičući sazrijevanje oocite. FSH osigurava primarni poticaj za razvoj folikula i stimulacijom aktivnosti aromataze potiče granulosa stanice na konverziju androgena u estrogene (Balen, 2004). Ženski spolni hormoni, estrogen i progesteron, djeluju mehanizmom negativne povratne sprege na hipotalamičko-hipofiznu os (Bates i Bowling, 2013a).



**Slika 1.** Patofiziologija PCOS-a (preuzeto i prilagođeno prema Azziz i sur., 2016)

Jedna od patofizioloških značajki PCOS-a su povišene vrijednosti LH te snižene do normalne vrijednosti FSH. To rezultira povećanim omjerom LH/FSH, što se javlja kod otprilike jedne trećine pacijentica s PCOS-om, i to onih normalne tjelesne težine. Povećanjem udjela masnog tkiva snižava se pulsirajuća amplituda LH i mijenja njegov farmakokinetički profil, što se očituje snižavanjem serumskih koncentracija (Dumesic i sur., 2015; Goodarzi i sur., 2011; Tsilchorozidou i sur., 2004), no one su i dalje više u odnosu na kontrolnu skupinu odgovarajuće dobi i težine (Legro, 2017). Smatra se da se uzrok takvih varijacija gonadotropina LH i FSH krije u povećanoj frekvenciji pulsirajućeg lučenja GnRH (Cunningham, 2017; Dumesic i sur., 2015; Tsilchorozidou i sur., 2004).

U fiziološkim uvjetima, kada je frekvencija pulsirajućeg izlučivanja GnRH veća, dominira izlučivanje LH, a kada je manja, dominira izlučivanje FSH (Balen, 2004). U PCOS-u pulsevi LH/GnRH trajno su brzi zbog čega je favorizirana sinteza i sekrecija LH što, naposljetku, dovodi do hiperandrogenemije i poremećenog sazrijevanja folikula (Tsilchorozidou i sur., 2004). To upućuje na postojanje poremećaja u mehanizmu negativne povratne sprege koja regulira pulsirajuće izlučivanje GnRH, odnosno na značajno smanjenje osjetljivosti hipotalamusa na inhibicijsko djelovanje progesterona. To je i dokazano primjenom antiandrogena, flutamida, nakon čega se povratila osjetljivost na inhibicijsko djelovanje progesterona (Burt Solorzano i sur., 2012).

Iako inzulinska rezistencija, odnosno smanjen odgovor glukoze na prisutne količine inzulina, nije obuhvaćena nijednom od tri postojeće definicije PCOS-a, čak 50-70% žena s PCOS-om ima inzulinsku rezistenciju s posljedičnom kompenzatornom hiperinzulinemijom (Yildiz i Azziz, 2007). Postoji nekoliko mehanizama koji pridonose nastanku inzulinske rezistencije: rezistencija perifernih tkiva na inzulin, smanjen klirens inzulina ili poremećaj funkcije beta stanica gušterače (povećana bazalna i smanjena sekrecija inzulina postprandijalno) (Balen, 2004; Tsilchorozidou i sur., 2004).

Inzulinsko djelovanje povezano je s tirozin-kinaznim receptorima, i to tako da autofosforilacija tirozina aktivira receptor, a fosforilacija serina inhibira. Vjeruje se kako potencijalni mehanizam inzulinske rezistencije leži u pretjeranoj fosforilaciji serina inzulinskog receptora što vodi k inhibiciji signala i rezistenciji perifernih tkiva na djelovanje inzulina (Tsilchorozidou i sur., 2004).

Posljedična hiperinzulinemija dovodi do hiperandrogenizma u PCOS-u na nekoliko načina. Naime, inzulin može djelovati kao ko-gonadotropin i tako pridonosi pojačanju djelovanja LH stimulacijom inzulinskih receptora i receptora inzulinu-sličnih faktora rasta (eng., *insulin-like growth factors*, IGF) u teka i granulosa stanicama jajnika te dovodi do povećane proizvodnje androgena. Naime, IGF-vezajući proteini (eng., *IGF-binding protein*, IGFBP) reguliraju bioraspoloživost IGF-a. Inzulin smanjuje produkciju IGFBP-1 kako u jetri, tako i u jajnicima, a to rezultira povećanjem koncentracije slobodnog IGF-1 koji potiče sintezu i sekreciju estrogena u stanicama ovarija te inhibira produkciju IGFBP-1. IGF-2 potiče aromatizaciju androgena i povećava bazalnu sekreciju estrogena i progesterona. Također, inzulin u stanicama hipotalamusa potiče transkripciju gena za GnRH preko MAPK signalnih putova i tako indirektno povisuje amplitudu pulsirajućeg izlučivanja LH povećavanjem sinteze i izlučivanja GnRH. Osim toga, stimulira aktivnost enzima CYP17 i u nadbubrežnim žlijezdama i u jajnicima te tako potiče sintezu androgena. Paradoksalno, jajnici i nadbubrežna žlijezda ipak su osjetljiviji na djelovanje inzulina u odnosu na mišićno tkivo. Tome je tako jer je inzulinska rezistencija kod PCOS-a selektivna, odnosno zahvaća metaboličke, ali ne i mitogene signalne putove pa inzulin, unatoč sistemskoj inzulinskoj rezistenciji, može signalizirati i ispoljavati svoje djelovanje na reproduktivnoj razini. Nadalje, u stanju hiperinzulinemije smanjena je i hepatska sinteza globulina koji veže spolne hormone (eng., *sex hormone binding globulin*, SHBG), zbog čega su prisutne i više koncentracije slobodnog testosterona (Azziz i sur., 2016; Rosenfield i Ehrmann, 2016; Nandi i sur., 2014; Rojas i sur., 2014; Norman i sur., 2007a; Balen, 2004; Tsilchorozidou i sur., 2004; Ehrmann i sur., 1995).

Pretilost je kritičan i važan čimbenik u nastanku i održavanju sindroma policističnih jajnika (Dumesic i sur., 2015). Žene s PCOS-om razvijaju androidni tip pretilosti kojeg karakteriziraju povećan omjer opsega struka i opsega bokova te veći udio abdominalnog visceralnog masnog tkiva naspram subkutanog. Smatra se da je potonje uzrokovano hiperinzulinemijom jer inzulin inhibira lipolizu, a potiče lipogenezu (Rosenfield i Ehrmann, 2016; Balen, 2004). U usporedbi s odgovarajućim kontrolnim skupinama pacijentice s PCOS-om imaju i veće adipocite, manje razine aktivnosti lipoprotein-lipaze i poremećenu lipolizu induciranu kateholaminima (Azziz i sur., 2016).

Ustanovljeno je kako je visceralno masno tkivo metabolički aktivno i da ono može isto tako uzrokovati inzulinsku rezistenciju i subkliničku upalu (Goodarzi i sur., 2011; Balen, 2004; Ehrmann i sur., 1995). Visceralno masno tkivo pokazuje pojačan odgovor na lipolizu induciranu kateholaminima, a to dovodi do pretjeranog otpuštanja slobodnih masnih kiselina u portalnu cirkulaciju i posljedično do hepatičke inzulinske rezistencije. Drugi uzrok inzulinske rezistencije su i proupalni citokini koji se luče kao odgovor na hipertrofiju abdominalnih adipocita, ali smatra se kako je njihova uloga u patogenezi inzulinske rezistencije značajna samo ukoliko je istovremeno prisutna i povišena tjelesna težina (Ehrmann i Rosenfield, 2016). Nadalje, pretilost dovodi i do promjena u metabolizmu steroidnih hormona. Tako je hiperestrogenemija posljedica pojačane ekspresije aromataze u visceralnom i subkutanom masnom tkivu. Estrogeni potom potiču sekreciju LH, a inhibiraju sekreciju FSH što uzrokuje hiperplaziju teka i granulosa stanica i konačno dovodi do povećane sinteze androgena u ovarijima (Rojas i sur., 2014).

Nadalje, govoreći o patofiziologiji PCOS-a svakako se treba referirati i na disfunkciju jajnika. Naime, ovulacija je rezultat sinhronizirane interakcije LH, FSH, inzulina, IGF-1, AMH, enzima uključenih u steroidogenezu i brojnih drugih faktora. U žena s PCOS-om ne dolazi do ovulacije jer je folikularni razvoj poremećen pa nije moguć ni izbor dominantnog folikula koji bi podlijegao ovulaciji, odnosno folikularna aktivacija je povećana, ali rast takvih folikula prestaje prije negoli oni sazriju. Osim toga, kod njih folikuli u manjoj mjeri podliježu atreziji u odnosu na folikule zdravih žena. Zbog toga policistični jajnici imaju dva do šest puta više primarnih, sekundarnih i malih antralnih folikula u odnosu na zdrave jajnike te ne podliježu prijevremenom iscrpljivanju zaliha folikula (Dumesic i sur., 2015; Norman i sur., 2007a; Barnes i Rosenfield, 1989). Kao potencijalni uzroci ovakvog stanja nameću se hiperandrogenizam, hiperinzulinemija i poremećeno parakrino signaliziranje unutar jajnika (Goodarzi i sur., 2011). Hipersekrecija LH uzrokuje prijevremenu luteinizaciju granulosa stanica što rezultira

hipertrofijom, akumulacijom lipida i drugim promjenama koje se normalno dešavaju nakon ovulacije. Također, ko-gonadotropno djelovanje inzulina na teka stanice dodatno pridonosi pojačanom učinku LH na te iste stanice što rezultira povećanim stvaranjem androgena, a to narušava sazrijevanje folikula i povećava broj malih antralnih folikula. Mali antralni folikuli stvaraju AMH, a njihov povećan broj za posljedicu nosi povišene vrijednosti AMH. AMH smanjuje osjetljivost folikula na djelovanje FSH i blokira konverziju androgena u estrogene inhibicijom aktivnosti aromataze (Azziz i sur., 2016).

Kod većine pacijentica s PCOS-om povišene razine androgena potječu od jajnika, a kod 20-33% pacijentica povišene vrijednosti DHEA-S upućuju i na adrenalno porijeklo hiperandrogenemije (Yildiz i Azziz, 2007). Moguće objašnjenje adrenokortikalne hiperfunkcije u PCOS-u leži u poremećenom metabolizmu kortizola. Smatra se da je povećan periferni metabolizam kortizola izazvan povećanom aktivnošću  $5\alpha$ -reduktaze i posljedično povećanom inaktivacijom kortizola ili smanjenom aktivnošću  $11\beta$ -hidroksisteroidne dehidrogenaze i posljedično smanjenom regeneracijom kortizola koji onda zbog slabljenja negativne povratne sprege uzrokuju pojačanu sekreciju adrenokortikotropnog hormona (ACTH) kako bi se održale normalne serumske koncentracije kortizola na račun viška adrenalnih androgena (Tsilchorozidou i sur., 2004).

### **1. 1. 5 KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIČKA OBRADA**

Četiri su glavne kliničke značajke sindroma policističnih jajnika: hiperandrogenemija, kliničke značajke hiperandrogenizma, ovulatorna i menstrualna disfunkcija te policistični jajnici (Azziz i sur., 2009).

Hiperandrogenizam pogađa 60-100% pacijentica s dijagnozom PCOS-a. Može se manifestirati kao biokemijski hiperandrogenizam (hiperandrogenemija) ili kao klinički hiperandrogenizam (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Hiperandrogenemija je pojam koji se odnosi na povišene koncentracije endogenih androgena. Laboratorijske analitičke metode za određivanje androgena primarno su razvijene s ciljem mjerenja viših koncentracija androgena u muškaraca, stoga su u dijagnostici PCOS-a, zbog slabe točnosti, reproducibilnosti, osjetljivosti i specifičnosti, manje pouzdane u određivanju znatno nižih koncentracija androgena u žena (Escobar-Morreale, 2018; Teede i sur., 2010). Kako bi se potvrdila hiperandrogenemija, najčešće se vrše laboratorijska mjerenja testosterona (T), ukupnog i slobodnog, s tim da je potonji bolji pokazatelj eventualnog viška androgena. Još



se mogu mjeriti i androstendion (A4), dehidroepiandrosteron (DHEA) te dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEA-S) čije su vrijednosti koristan podatak za isključenje drugih uzroka hiperandrogenizma (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Goodman i sur., 2015a; Azziz i sur., 2009).

Testosteron je najvažniji androgeni hormon u žena. Krvlju cirkulira vezan za SHBG i druge proteine, poput albumina, i samo nevezani testosteron može ispoljiti učinke na ciljna tkiva. Prema tome je vidljivo zašto je u dijagnostici hiperandrogenih poremećaja najkorisnije određivati slobodni, odnosno nevezani testosteron (Azziz i sur., 2009). Iako većina laboratorija zbog ograničenih resursa trenutno koristi direktnu radioimunu metodu (eng., *radioimmunoassay*, RIA), ona ne daje dovoljno pouzdane rezultate te je preporuka da se za određivanje slobodnog testosterona koriste RIA metoda uz prethodno pročišćavanje ili tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti spregnuta s masenom spektrometrijom (eng., *liquid chromatography/mass spectrometry*, LC/MS). Jeftinija alternativa je određivanje slobodnog testosterona iz, uz pretpostavku, točno određene koncentracije ukupnog testosterona i koncentracije cirkulirajućeg SHBG ili određivanje indeksa slobodnih androgena (eng., *free androgen index*, FAI) ( $FAI=100 \cdot [\text{ukupni testosteron}] / [\text{SHBG}]$ ). Sekrecija testosterona može biti povećana u sredini ciklusa pa je mjerenja najbolje raditi tijekom rane folikularne faze i to u jutarnjim satima. Većina žena s PCOS-om pokazivat će povišene vrijednosti i ukupnog i slobodnog testosterona (Rocha i sur., 2019; Escobar-Morreale, 2018; International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Goodman i sur., 2015a).

Mjerenje serumskih koncentracija SHBG, osim za određivanje slobodnog testosterona, može biti korisno i samo za sebe jer snižene vrijednosti mogu upućivati na postojeću inzulinsku rezistenciju kod žena (Azziz i sur., 2009).

Nadalje, androstendion se sintetizira i u kori nadbubrežne žlijezde i u teka stanicama jajnika (Azziz i sur., 2009). Njegove povišene vrijednosti mogu upućivati na „neklasičnu“ kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju uzrokovanu nedostatkom 21-hidroksilaze (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018). Dosadašnje studije pokazale su kako njegovo određivanje nema značajniju vrijednost u kliničkoj praksi za dijagnosticiranje PCOS-a (Goodman i sur., 2015a).

DHEA predominantno potječe iz *zone reticularis* kore nadbubrežne žlijezde. Njegovo blago povišenje može upućivati na PCOS, dok značajno povišene vrijednosti i(li) virilizacija zahtijevaju dodatnu obradu jer mogu upućivati na mogućnost androgen-secernirajućeg tumora

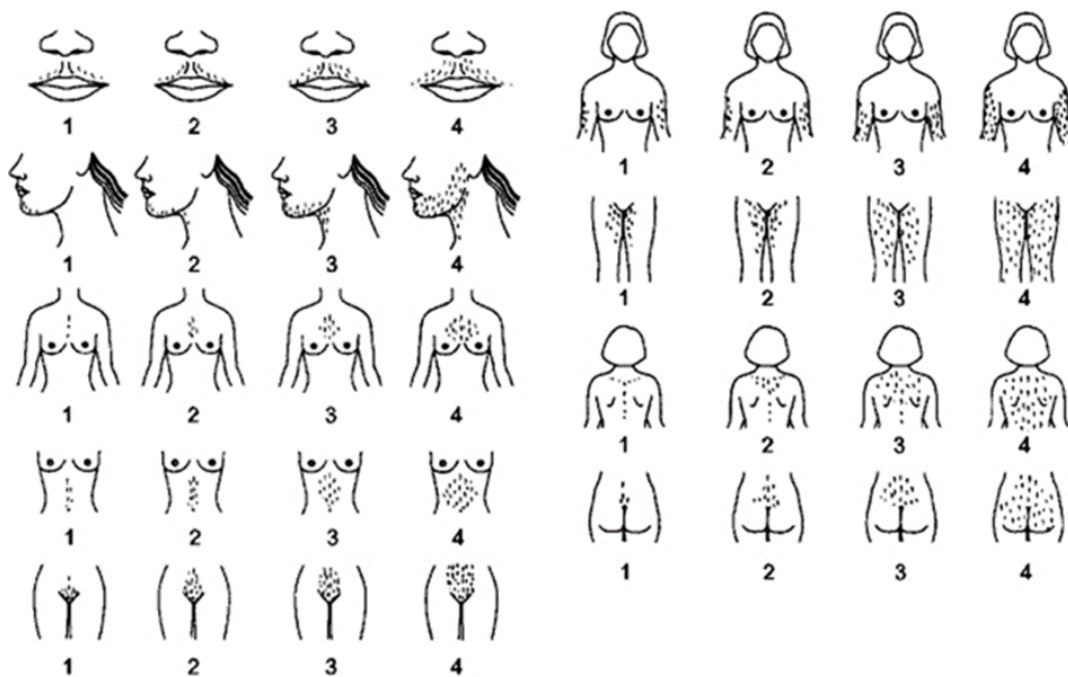
nadbubrežne žlijezde. Ipak, zbog relativno niske koncentracije, fluktuacija u koncentraciji tijekom dana i među pojedincima te jake ovisnosti o stresu, određivanje DHEA u dijagnostici PCOS-a ima ograničenu primjenu (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Azziz i sur., 2009).

DHEA-S je glavni metabolit DHEA, a ujedno i marker za višak adrenalnih androgena. Zbog relativne stabilnosti tijekom dana i menstrualnog ciklusa, relativno dugog poluživota, pretežito adrenokortikalnog porijekla i jednostavnosti mjerenja, preferira se njegovo određivanje. Povišene vrijednosti DHEA-S dovoljne su da bi se ustanovilo postojanje hiperandrogenizma. Kod gotovo 20-30% žena s PCOS-om pronađene su povišene vrijednosti DHEA-S koje su povezane s povišenim vrijednostima drugih androgena. Neke pacijentice s PCOS-om mogu pokazivati samo povišenje DHEA-S i u takvim slučajevima sumnja se na deficit funkcionalne 3 $\beta$ -hidroksisteroidne dehidrogenaze na koju upućuje i povećan omjer  $\Delta 5/\Delta 4$  steroidnih metabolita u odgovoru na ACTH. Za pacijentice koje razviju ovakav tip hiperandrogenizma tijekom života, također se može postaviti dijagnoza PCOS-a jer su u kliničkoj slici prisutni anovulacija, inzulinska rezistencija i hipersekrecija LH. Nadalje, vrijednosti DHEA-S ne moraju uvijek upućivati na promjene u steroidogenezi u kori nadbubrežne žlijezde (na primjer, vrijednosti DHEA-S vrlo su često normalne kod pacijentica s „neklasičnom“ kongenitalnom hiperplazijom uzrokovanom nedostatkom 21-hidroksilaze), nego mogu biti i pokazatelj biosinteze DHEA te aktivnosti DHEA-sulfotransferaze (Goodman i sur., 2015a; Azziz i sur., 2009).

Koža predstavlja jedno od ciljnih mjesta androgenog djelovanja, stoga se u PCOS-u kao posljedica povišenih razina androgenih hormona javljaju razne dermatološke manifestacije (Rojas i sur., 2014). Klinički hiperandrogenizam najčešće podrazumijeva pojavu hirsutizma, akni i androgene alopecije (Teede i sur., 2010).

Hirsutizam se definira kao pretjerana dlakavost žena u područjima karakterističnima za muškarce u kojima je rast dlaka uvjetovan androgenima, točnije testosteronom i dihidrotestosteronom. Dlake na tim dijelovima tijela su, takozvane, terminalne dlake. One su grublje, deblje i puno jačeg pigmenta u odnosu na velozne dlake koje su mekše, finije i nepigmentirane te rastu na onim dijelovima tijela gdje je rast dlaka neovisan o androgenom djelovanju (Goodman i sur., 2015a; Sinclair i Green, 2007). Također, potrebno je razlikovati hirsutizam od hipertrichoze. Hipertrichoza se odnosi na prekomjeren rast veloznih dlaka na bilo kojem dijelu tijela (Yildiz i sur., 2010). Oko 60% pacijentica s PCOS-om ima hirsutizam u svojoj kliničkoj slici, no prevalencija značajno varira s obzirom na etničku pripadnost, na

primjer, Azijatkinje imaju vrlo slabo izražen hirsutizam (Norman i sur., 2007a), i tjelesnu težinu (Nandi i sur., 2014). Standardni bodovni sustav za procjenu hirsutizma je modificirana Ferriman-Gallweyjeva metoda (mFG) (Slika 2) koja prikazuje devet androgen-ovisnih dijelova tijela (nadusnice, brada i vrat, prsa (uključujući i bradavice), gornji dio leđa, donji dio leđa, gornji dio trbuha, donji dio trbuha, nadlaktice, bedra) kojima se ovisno o gustoći terminalnih dlaka dodjeljuje od nula do četiri boda, a njihova suma daje konačan bodovni rezultat. Nula bodova označava odsustvo terminalnih dlaka na određenom području, jedan bod označava njihovo minimalno prisustvo, a maksimalna četiri boda upućuju na njihov pretjeran rast (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Aswini i Jayapalan, 2017; Sirmans i Pate, 2014; Azziz i sur., 2009). Smatra se kako bi se brojčane vrijednosti koje će značiti hirsutizam trebale razlikovati ovisno o etnicitetu procjenjivane osobe, ali najčešće se suma bodova  $\geq 8$ , odnosno  $\geq 2$  za Azijatkinje, uzima kao ona koja upućuje na hirsutizam (Escobar-Morreale, 2018).



**Slika 2.** Modificirana Ferriman-Gallweyjeva bodovna ljestvica (prikazano je devet dijelova tijela koji se boduju bodovima od nula do četiri ovisno o gustoći prisutnih terminalnih dlaka) (preuzeto i prilagođeno prema Yildiz i sur., 2010)

Akne su kronični upalni poremećaj pilosebacealne jedinice (Sinclair i Green, 2007) koji u svojoj kliničkoj slici ima 15-25% pacijentica s PCOS-om (Azziz i sur., 2009). Na akne prisutne tijekom adolescencije primarno se ne bi trebalo gledati kao na pokazatelja hiperandrogenizma jer su one tada jako česta pojava. Tek bi se teži oblici adolescentskih akni otporni na topikalnu

i oralnu terapiju, uključujući i izotretinoin, kao i akne koje perzistiraju i nakon adolescencije i one koje se pogoršaju između dvadesetih i tridesetih godina života, trebale uzeti u razmatranje i povezati s hiperandrogenizmom, odnosno PCOS-om (Goodman i sur., 2015a; Sinclair i Green, 2007; Sheehan, 2004).

Androgena alopecija predstavlja progresivni, neožiljni gubitak kose ovisan o androgenima, posebno dihidrotestosteronu (Sinclair i Green, 2007), iako značajnu ulogu u patogenezi mogu igrati i nasljedni, okolišni i nutritivni čimbenici (Azziz i sur., 2009). U fiziološkim uvjetima 80-90% folikula nalazi se u anagenoj fazi u kojoj kosa raste i koja traje između dvije i osam godina, 1-2% u katagenoj fazi, to jest fazi regresije, koja traje dva do tri tjedna, a 10-20% u telogenoj fazi koja traje oko tri mjeseca i pri čijem kraju kosa ispada (Ramos i Miot, 2015). U hiperandrogenim uvjetima povećava se udio androgen-ovisnih folikula koji se nalaze u telogenoj, a smanjuje udio onih u anagenoj fazi. To rezultira tanjom i rjeđom kosom, a konačno i alopecijom (Goodman i sur., 2015a; Rojas i sur., 2014). Androgena alopecija započinje gubitkom kose na središnjem frontalnom dijelu, a potom se širi i na parijetalni dio glave, dok je sljepoočni dio jako rijetko zahvaćen (Goodman i sur., 2015a; Ramos i Miot, 2015; Sinclair i Green, 2007). Za procjenu gubitka kose najčešće se koristi Ludwigova ljestvica (Slika 3) koja prikazuje tri stupnja androgene alopecije počevši od prvog najblažeg pa do trećeg koji prikazuje potpuni gubitak kose na zahvaćenom području (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Ramos i Miot, 2015).



**Slika 3.** Ludwigova ljestvica (prikazuje tri stadija androgene alopecije) (preuzeto i prilagođeno prema Gupta i Mysore, 2016)

Od ostalih dermatoloških manifestacija prisutnih u PCOS-u valja istaknuti i *acanthosis nigricans* koju karakterizira baršunasta, zadebljana i hiperpigmentirana koža najčešće na području vrata, pazuha, ispod dojki, odnosno na područjima pregiba kože. Njezino prisustvo upućuje na postojeću inzulinsku rezistenciju (Legro i sur., 2017; Dumesic i sur., 2015).

Oko 75-85% žena s PCOS-om u kliničkoj slici ima zabilježen poremećaj menstrualnog ciklusa. Ovulatorna disfunkcija može se manifestirati kao oligomenoreja (<9 menstruacija godišnje ili ciklusi dulji od 35 dana), amenorejom (odsustvo menstruacije dulje od 3 mjeseca s negativnim testom na trudnoću) ili abnormalnim uterinim krvarenjima. No, moguće je i da ovulatorna disfunkcija bude subklinička. Tako 15-40% oligoanovulatornih žena s PCOS-om ima naizgled eumenoreju (duljina ciklusa 27-34 dana). Stoga, eumenoreja ne mora nužno značiti da su menstrualni ciklusi ovulatorni. U takvim slučajevima na eventualno odsustvo ovulacije može uputiti izostanak tipičnih simptoma predmenstrualnog sindroma (PMS), poput nadutosti, promjena raspoloženja, bolnih i nabreklih grudi, no ipak je potrebno napraviti daljnju obradu. Najčešće se rade laboratorijske pretrage kojima se mjeri serumska koncentracija progesterona tijekom luteinske faze (20. do 24. dan ciklusa). Ukoliko su vrijednosti progesterona <3-4 ng/mL, smatra se da je ciklus anovulatoran. Ipak, kod žena s navodnom eumenorejom prisutnom kroz jako dug period, preporučljivo je za postavljanje dijagnoze kronične (oligo)anovulacije napraviti pretrage makar u još jednom ciklusu (Goodman i sur., 2015a; Trikudanathan, 2015; Rojas i sur., 2014; Azziz i sur., 2009; Norman i sur., 2007a).

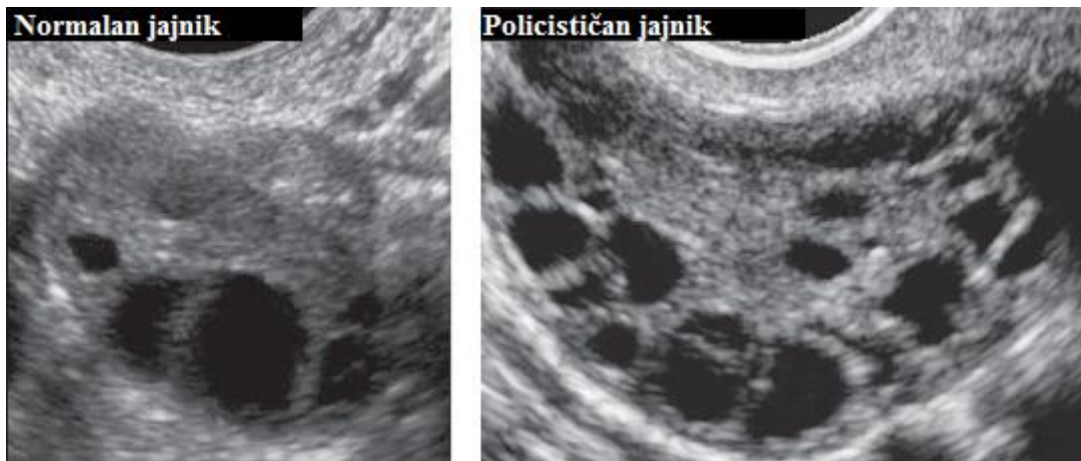
Tek je Rotterdamskim kriterijem iz 2003. godine policistična morfologija jajnika postala sastavnim dijelom dijagnostičkog kriterija (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Ukoliko se ultrazvučnim uređajem frekvencije  $\geq 8$  MHz detektira prisustvo  $\geq 12$  folikula promjera 2-9 mm i(li) volumen jajnika  $\geq 10$  mL u makar jednom jajniku, postavlja se dijagnoza policističnih jajnika (Slika 4). S obzirom da se napretkom tehnologije sve češće koriste ultrazvučni uređaji čije frekvencije prelaze 8 MHz i koji su značajno osjetljiviji, određeni broj stručnjaka zalaže se za povišenje broja folikula po jajniku na 19-25 za postavljanje dijagnoze policističnih jajnika kako bi se izbjeglo povećanje prevalencije iste (Rocha i sur., 2019; McCartney i Marshall, 2016; Sirmans i Pate, 2014).

Ultrazvučni pregled nije potreban za postavljanje dijagnoze prema Rotterdamskom kriteriju ukoliko su pacijentici već ustanovljeni postojeći hiperandrogenizam i ovulatorna disfunkcija (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Kada se ipak radi ultrazvučna procjena jajnika, ukoliko je moguće, preporučljivo je pretragu obaviti transvaginalnim putem jer se dobivaju vjerodostojniji rezultati u odnosu na transabdominalni put izvođenja pretrage (Azziz i sur., 2009). No, kod osoba koje nisu pristupile seksualnim odnosima prakticira se transabdominalni ultrazvučni pregled uz mjerenje isključivo

volumena jajnika jer mjerenje broja folikula neće dati pouzdane rezultate, pogotovo kod pretilih pacijentica (Norman i sur., 2007a). Također, kod adolescentica ginekološke dobi <8 godina (<8 godina od menarhe), ultrazvučni pregled ne preporučuje se jer neće dati vjerodostojne rezultate s obzirom da vrhunac sazrijevanja jajnika u tom periodu još nije postignut (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).



**Slika 4.** Transvaginalna ultrazvučna snimka normalnog i policističnog jajnika tijekom folikularne faze menstrualnog ciklusa (preuzeto i prilagođeno prema Norman i sur., 2007a)

Zbog navedenih izazova u ultrazvučnoj pretrazi, kao potencijalna zamjena nameće se laboratorijska pretraga mjerenja serumskog AMH. AMH je polipeptid iz porodice transformirajućeg faktora rasta beta (TGF- $\beta$ ) kojeg izlučuju jedino granulosa stanice preantralnih i malih antralnih folikula i zbog toga povišene vrijednosti serumske koncentracije pozitivno koreliraju s policističnom morfologijom jajnika, odnosno povećanim brojem preantralnih i malih antralnih folikula u jajnicima. Također, postoje studije koje su pokazale dobro slaganje između serumskih koncentracija AMH i ultrazvučnih nalaza. No, zbog još nedovoljnih saznanja AMH se ne bi trebao koristiti kao jedina pretraga kojom bi se potvrdio i dijagnosticirao PCOS (Rocha i sur., 2019; International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Konačno, prije negoli se postavi dijagnoza sindroma policističnih jajnika potrebno je isključiti mogućnost da se radi o drugim poremećajima koji imaju slične kliničke manifestacije, a to su: hipertireoza, hipotireoza, hiperprolaktinemija, „neklasična“ kongenitalna adrenalna hiperplazija uzrokovana deficitom 21-hidroksilaze, Cushingov sindrom, androgen-secernirajući tumori nadbubrežne žlijezde i jajnika, primarna ovarijalna insuficijencija, idiopatski hirzutizam, idiopatski hiperandrogenizam (Escobar-Morreale, 2018; Mohammad i

Seghinsara, 2017; Trikudanathan, 2015; Legro i sur., 2013; Goodarzi i sur., 2011; Azziz i sur., 2009).

### **1. 1. 6 KOMORBIDITETI**

Osim navedenih kliničkih i biokemijskih značajki, PCOS se povezuje i s metaboličkim poremećajima, povećanim kardiovaskularnim rizicima, ali i malignim promjenama te, stoga, ima značajan utjecaj na dugoročno zdravlje pacijentica.

I vitke i pretile žene s PCOS-om puno češće imaju inzulinsku rezistenciju u odnosu na zdrave kontrolne skupine (Hoffman i Ehrmann, 2008), međutim ona nije prisutna kod svih žena s PCOS-om. Studije su pokazale kako je puno zastupljenija među anovulatornim pacijenticama (Kousta i Franks, 2007), a njih, pak, vrlo često karakterizira pretilost s centralnim gomilanjem masnog tkiva iz čega se zaključuje da je inzulinska rezistencija neovisna o pretilosti, ali da je pretilost aditivan čimbenik s PCOS-om za razvoj inzulinske rezistencije (Sirmans i Pate, 2014). Inzulinska rezistencija i posljedična hiperinzulinemija donose povećan rizik za razvoj intolerancije glukoze (predijabetes) i dijabetesa tipa 2 (Goodman i sur., 2015b) s prevalencijom od 31,3% i 7,5% kod skupina s PCOS-om u odnosu na 14% i 0% kod odgovarajućih kontrolnih skupina. Međutim, samo kod nekih inzulinsko-rezistentnih pacijentica s PCOS-om prisutna je koegzistirajuća insuficijencija gušterače s nefunkcionalnim beta stanicama i samo kod njih će intolerancija glukoze napredovati do dijabetesa tipa 2 (Teede i sur., 2010). Između ostaloga, ustanovljeno je da PCOS predstavlja povećan rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa, a većina žena s gestacijskim dijabetesom kasnije tijekom života razvije i dijabetes tip 2 (Kousta i Franks, 2007).

Prevalencija pretilosti među pacijenticama s PCOS-om povećana je, no točan postotak ovisi o populaciji, tako ona iznosi 40% među američkom populacijom, 35-38% među srednje- i sjeverno-europskom i 10-38% među mediteranskom. Za pretile žene s PCOS-om karakteristična je androidna distribucija masnog tkiva, a ona se povezuje s rizicima od dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti, anovulacije, neplodnosti i spontanih pobačaja (Nandi i sur., 2014; Hoffman i Ehrmann, 2008; Kousta i Franks, 2007).

Metabolički sindrom, koji podrazumijeva inzulinsku rezistenciju, intoleranciju glukoze, hipertenziju, dislipidemiju i kardiovaskularne bolesti, ima prevalenciju 33-43% kod žena s PCOS-om kojima je dijagnoza postavljena na temelju NIH kriterija, što je otprilike dvostruko više u odnosu na opću populaciju. Nadalje, metabolički sindrom češće se javlja kod žena s

hiperandrogenim fenotipom u odnosu na one koje u kliničkoj slici imaju samo policistične jajnike i oligoanovulaciju (Zore i sur., 2017).

Dislipidemija, pretilost i inzulinska rezistencija predstavljaju rizičan faktor za razvoj nealkoholne masne bolesti jetre kod žena s PCOS-om (Macut i sur., 2017; Zore i sur., 2017).

Dislipidemija je čest komorbiditet kod pacijentica s PCOS-om. Najčešće se manifestira povišenim vrijednostima LDL i VLDL kolesterola, povišenim vrijednostima triglicerida te sniženim vrijednostima HDL kolesterola. Male, guste čestice LDL kolesterola imaju značajan aterogeni potencijal, a općenito dislipidemija donosi određeni kardiovaskularni rizik. Razlika u lipidnom profilu između pacijentica s PCOS-om i kontrolne skupine izraženija je u mlađoj dobi, dok su manje razlike uočene u dobi >40 godina, a to onda upućuje na povećan rizik od ateroskleroze u mlađoj životnoj dobi. Što točno dovodi do dislipidemije kod PCOS-a nije sasvim poznato zbog nepodudaranja rezultata dosadašnjih studija, ali smatra se kako utjecaj imaju inzulinska rezistencija s posljedičnom hiperinzulinemijom, intolerancija glukoze, dijabetes tip 2, androidni tip pretilosti, hiperandrogenemija, ali i rasa i etnicitet. Zabilježeno je i kako žene s menstrualnim nepravilnostima češće razvijaju dislipidemiju, i to onu lošijeg profila, u odnosu na žene s normalnim menstrualnim ciklusima (Macut i sur., 2017; Zore i sur., 2017; Nandi i sur., 2014; Kousta i Franks, 2007).

U žena s PCOS-om u većini studija zabilježena je veća prevalencija hipertenzije. Pretila pacijentice pokazale su povišene vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka, a one s oligomenorejom i hirzutizmom povišene vrijednosti i sistoličkog i dijastoličkog krvnog taha (Nandi i sur., 2014; Hoffman i Ehrmann, 2008).

Nadalje, kod ovih pacijentica uočeno je zadebljanje intime medije karotidnih arterija koje pokazuje pozitivnu korelaciju s infarktom miokarda i moždanim udarom, te kalcifikacija koronarnih arterija koja upućuje na mogućnost infarkta miokarda i iznenadne srčane smrti. Također, na temelju povišenih vrijednosti C-reaktivnog proteina i endotelina-1 ustanovljeno je kako je kod ovih pacijentica prisutna i kronična vaskularna upala slabog intenziteta te abnormalnosti endotela. Sve navedeno pokazatelj je prisutnosti subkliničke ateroskleroze i sugerira povećan rizik ateroskleroze u ranijoj životnoj dobi od očekivane (Nandi i sur., 2014; Sirmans i Pate, 2014; Hoffman i Ehrmann, 2008; Kousta i Franks, 2007).

Neupitno je da pacijentice s PCOS-om imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, međutim povećana prevalencija kardiovaskularnih događaja nije potvrđena. Naprotiv, kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kod ove populacije čine se sasvim slični onima kod



opće populacije. No, zabilježena je povećana incidencija cerebrovaskularnih događaja (Kousta i Franks, 2007).

Konačno, s obzirom da je većina studija rađena na pacijenticama mlađe životne dobi kada se još ne očekuje razvoj kardiovaskularnih bolesti, rezultati istih ne mogu se uzimati kao potpuno vjerodostojni i mjerodavni (Hoffman i Ehrmann, 2008).

Na temelju rezultata dosadašnjih studija ustanovljeno je kako je PCOS povezan s povećanim rizikom od pojave karcinoma endometrija, ali i da nije značajnije povezan s rizikom od pojave karcinoma dojke. Rezultati studija koje su ispitivale vezu PCOS-a s rizikom od pojave karcinoma jajnika ipak nisu toliko ujednačeni (Zore i sur., 2017; Azziz i sur., 2016).

Trikudanathan (2015) ističe kako žene s PCOS-om uslijed anovulacije i posljedičnog manjka progesterona te viška estrogena imaju povećan rizik od razvoja hiperplazije endometrija koja može progredirati do karcinoma. Tome je tako jer izostaje progesteronom inducirana inhibicija proliferacije i diferencijacije endometrija. Ostali faktori koji mogu pridonijeti karcinogenezi su hiperinzulinemija, hiperandrogenemija i pretilost.

Procjenjuje se da je sindrom policističnih jajnika uzrok ~80% slučajeva neplodnosti zbog popratne (oligo)anovulacije. Međutim, procjenjuje se da je 60% žena s PCOS-om ipak plodno (ako se plodnost definira kao mogućnost začeća unutar 12 mjeseci), iako je vrijeme začeća vrlo često produljeno. Od preostalih koje su neplodne, gotovo 90% ih je pretilo što upućuje na značajan negativan utjecaj pretilosti, ali i inzulinske rezistencije te hiperinzulinemije na začeće (Zore i sur., 2017; Trikudanathan, 2015; Goodarzi i sur., 2011; Teede i sur., 2010; Gambineri i sur., 2002).

Ukoliko do začeća i dođe, trudnice s PCOS-om u narednom razdoblju nerijetko će biti izložene mnogobrojnim komplikacijama, kao što su spontani pobačaj, prijevremeni porod, gestacijski dijabetes, trudnička hipertenzija i preeklampsija (Nandi i sur., 2014).

Opstruktivna apneja u snu (eng., *obstructive sleep apnea*, OSA) među ženama s PCOS-om javlja se s jednakom, ako ne i višom, prevalencijom nego kod muškaraca, što je značajan podatak s obzirom da je OSA vrlo rijetka pojava među ženama, pogotovo u predmenopauzi. Rizični faktori za razvoj OSA-e u PCOS-u su inzulinska rezistencija, hiperandrogenemija i pretilost (Legro, 2017; Hoffman i Ehrmann, 2008). Neliječena OSA, osim što narušava kvalitetu života, predstavlja i značajan kardiovaskularni rizik jer može dovesti do slabo kontrolirane hipertenzije i(li) srčane insuficijencije ([www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik)).

### 1. 1. 7 KVALITETA ŽIVOTA I PSIHOLOŠKI POREMEĆAJI

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (eng., *health related quality of life*, HRQoL) vrlo je bitan zdravstveni ishod, pogotovo kroničnih bolesti, a odnosi se na psihičke, socijalne i emocionalne posljedice takvih zdravstvenih stanja i pripadajuće terapije. Da bi se procijenila kvaliteta života kod pacijentica s PCOS-om, razvijen je upitnik (eng., *the polycystic ovary syndrome questionnaire*, PCOSQ) koji se odnosi na 26 stavki, između ostaloga na emocije, dlakavost, tjelesnu težinu, neplodnost i menstrualne nepravilnosti, a modificirani upitnik (eng., *the modified polycystic ovary syndrome questionnaire*, MPCOSQ) uključuje i akne. Primjenom istih ustanovljeno je da je kvaliteta života kod promatranih pacijentica značajno smanjena na svim razinama (Dokras i sur., 2018; International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Prevalencija depresije (26-40%) i anksioznosti (12%) povećana je kod žena s PCOS-om (Goodarzi i sur., 2011). Iako su akne, hirsutizam, pretilost i povećana tjelesna težina te kroničnost sindroma policističnih jajnika povezani s poremećajima raspoloženja, oni ipak ne mogu sasvim opravdati njihovu učestalost (Azziz i sur., 2016).

Također, kod ovih pacijentica zabilježena je i psihoseksualna disfunkcija, odnosno stanje koje je uzrokovano psihološkim smetnjama, poput depresije, niskog samopoštovanja i negativne samopredodžbe, a rezultira seksualnim problemima kao što su nezadovoljstvo seksualnim životom i misao da su svojim partnerima neprivlačne (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Zore i sur., 2017).

Samopredodžba predstavlja način na koji žena sebe vidi i način na koji ona razmišlja o sebi, a na to mogu utjecati brojni faktori, fizički, psihološki, društveni i kulturološki. Iako velik broj žena iz opće populacije iskazuje nezadovoljstvo svojim izgledom, taj broj mnogostruko je veći unutar populacije onih s PCOS-om, što opet ima negativan utjecaj na zdravlje, raspoloženje i, općenito, kvalitetu života (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Povećana prevalencija negativne samopredodžbe kod žena s PCOS-om rezultira povećanom prevalencijom poremećaja hranjenja, a među najčešće dijagnosticirane poremećaje hranjenja spadaju anoreksija, bulimija i poremećaj kompulzivnog prejedanja (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) čest je i značajan javnozdravstveni problem među ženskom populacijom. Iako se često pomišlja da je PCOS isključivo ginekološki poremećaj, potrebno je naglasiti da su njime izravno ili posredno zahvaćeni brojni organski sustavi. Svojim reproduktivnim, metaboličkim i psihološkim značajkama uzrokuje različite posljedice, poput neplodnosti, hiperinzulinemije, pretilosti, uz smanjenu kvalitetu života oboljelih (Norman i sur., 2007a).

Postojeća razilaženja u definiranju ovog sindroma, kao i značajna klinička heterogenost te etničke varijacije, čine dijagnostiku PCOS-a temom kontinuiranih rasprava. Rezultat toga su odgođeno postavljanje dijagnoze i napredovanje poremećaja uslijed neliječenja. Nažalost, postoje razilaženja stručnjaka i oko terapijskog pristupa budući da do danas ne postoji ni jedan lijek koji je razvijan primarno za PCOS. Liječenje se, stoga, provodi primjenom lijekova iz različitih terapijskih skupina, ovisno o dominantnim simptomima u kliničkoj slici kod pojedine pacijentice, a često se kombiniraju različiti lijekovi za pojedine skupine simptoma (Escobar-Morreale, 2018; International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Cilj ovog diplomskog rada jest sistematizirati i objasniti mogućnosti nefarmakološkog i farmakološkog liječenja PCOS-a. Poseban osvrt stavljen je na farmakološke mehanizme u kontekstu značajki za koje se određeni lijek koristi kod PCOS-a, ali i na rizike primjene, što je kod ovakvog kompleksnog zdravstvenog poremećaja od iznimne važnosti.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada proučavane su stručne knjige te stručni i znanstveni članci na temu etiologije, patofiziologije i mogućnosti liječenja sindroma policističnih jajnika (PCOS). Pretraživane su baze podataka *PubMed*, *PubMed Central*, *ScienceDirect*, *UpToDate* i *Cochrane*, *Mediatly* baza lijekova te različite mrežne stranice s relevantnim sadržajem, i to prema ključnim riječima: *polycystic ovary syndrome*, *polycystic ovarian syndrome*, *polycystic ovaries*, *PCOS definition*, *PCOS diagnostic criteria*, *etiology of PCOS*, *pathogenesis of PCOS*, *pathophysiology of PCOS*, *screening for PCOS*, *clinical features PCOS*, *clinical profile PCOS*, *hirsutism PCOS*, *modified Ferriman–Gallwey score*, *acne PCOS*, *androgenetic alopecia PCOS*, *biochemical characteristics PCOS*, *PCOS diagnosis*, *PCOS comorbidities*, *metabolic syndrome*, *PCOS physical activity*, *PCOS supplements*, *PCOS inositol*, *guideline for the treatment of PCOS*, *PCOS pharmacotherapy*, *combined oral contraceptive*, *Diane-35*, *OCP risks*, *contraindications to oral contraceptive pills*, *OCP VTE PCOS*, *cyproterone acetate PCOS*, *spironolactone PCOS*, *flutamide hyperandrogenism*, *dutasteride*, *GnRH agonists hyperandrogenism*, *eflornithine*, *topical minoxidil*, *PCOS amenorrhea treatment*, *menstrual irregularities PCOS treatment*, *progestins for PCOS*, *medroxyprogesterone acetate*, *levonorgestrel intrauterine device*, *metformin PCOS*, *metformin fertility*, *thiazolidinediones PCOS*, *GLP-1 agonist*, *statins PCOS*, *orlistat PCOS*, *infertility treatment PCOS*...

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4. 1 NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE**

#### **4. 1. 1 PROMJENA ŽIVOTNOG STILA**

Poznavajući etiologiju i patofiziologiju sindroma policističnih jajnika jasno je zašto se nefarmakološke mjere u vidu promjene životnog stila nameću kao jedan od prvih i ključnih koraka koji se poduzimaju nakon postavljanja dijagnoze.

PCOS sam, a pogotovo u prisustvu pretilosti, koja je vrlo čest komorbiditet, ima negativne posljedice po reproduktivno, metaboličko i psihološko zdravlje, stoga se promjenom životnog stila želi postići gubitak tjelesne težine kod pretilih pacijentica i spriječiti ponovno debljanje (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Brennan i sur., 2017). Tako se gubitak tjelesne težine kod pretilih pacijentica s PCOS-om od samo 2-5% pokazao iznimno učinkovitim. Naime, gubitkom abdominalnog masnog tkiva smanjio se stupanj inzulinske rezistencije čime se povratila ovulacija i povisila koncentracija SHBG, a to je potom rezultiralo sniženjem koncentracije slobodnog testosterona i njegovih učinaka na kožu te povećanjem šansi za začeće i uspješno iznošenje trudnoće. Osim toga, uočeno je i sniženje koncentracija androstendiona i DHEA-S, a na temelju nekih studija postoje indicije da gubitak tjelesne težine može dovesti i do smanjenja pulsirajuće amplitude LH, što za posljedicu ima smanjenje produkcije androgena. Nadalje, gubitkom tjelesne težine smanjen je i rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti, a značajno poboljšanje uočeno je i na psihološkom planu (Morgante i sur., 2018; Badawy i Elnashar, 2011; Teede i sur., 2010; Norman i sur., 2007a; Hoeger, 2006; Gambineri i sur., 2002).

Prvi korak ka gubitku tjelesne težine i poboljšanju simptoma PCOS-a promjena je dosadašnjih prehrambenih navika pacijentica.

U tom smislu, osmišljen je velik broj dijeta s različitim kombinacijama makronutritivnih omjera. Kao jedna od popularnijih opcija nameće se i niskougljikohidratna dijeta (<50% dnevnog energetskeg unosa potječe od ugljikohidrata) za koju je uočeno da snižava postprandijalne razine inzulina, odnosno blagotvorno djeluje na hiperinzulinemiju i smanjuje negativne metaboličke učinke. Zabilježeno je i poboljšanje u koncentracijama triglicerida te HDL i LDL kolesterola, no samo tijekom kraćeg trajanja ove dijeta jer već dugotrajna primjena dovodi do ozbiljnih štetnih učinaka po lipidni profil. Također, nakon šest mjeseci provođenja ove dijeta zabilježen je veći gubitak kilograma u odnosu na druge konvencionalne dijeta, no nakon 12 mjeseci primjene ta razlika više nije bila primjetna. Prema tome, ukoliko se već odluči

za niskouglikohidratnu dijetu, ona bi trebala biti kratkotrajna opcija koja nudi nešto brži gubitak kilograma, ali nikako se ne bi smjela provoditi kroz duži vremenski period zbog ozbiljnih štetnih učinaka po zdravlje. Nadalje, osim o količini unesenih ugljikohidrata, još više valja voditi računa o njihovoj kvaliteti. Tako se preporučuje unos ugljikohidrata niskog glikemijskog indeksa za koje je pokazano da smanjuju inzulinsku rezistenciju i postprandijalnu hiperglikemiju te snižavaju trigliceride, a povisuju HDL kolesterol (Dutkowska i sur., 2019; Farshchi i sur., 2007).

Visokoproteinska dijeta (>20% dnevnog energetskeg unosa potječe od proteina) rezultira znatnijim gubitkom tjelesne težine u kraćem, ali ne i u dužem, vremenskom periodu u odnosu na konvencionalne dijete. Zabilježen je i pad ukupnog te LDL kolesterola i triglicerida, kao i poboljšanje hiperandrogenemije. U kombinaciji s namirnicama niskog glikemijskog indeksa, ova dijeta dovodi do smanjenja inzulinske rezistencije i snižavanja koncentracija C-reaktivnog proteina. Viši unos proteina odgovoran je i za izraženiji osjećaj sitosti, slabiji intenzitet osjećaja gladi i smanjenje abdominalnog masnog tkiva pa ovakva dijeta ima pozitivne učinke i na psihološko stanje pacijentica te je uočeno slabljenje simptoma depresije i porast samopouzdanja kod istih. Unatoč navedenim koristima, ni ova dijeta ne smatra se najprikladnijom za dugotrajno provođenje (Dutkowska i sur., 2019; Farshchi i sur., 2007; Norman i Moran, 2007b).

U odnosu na ugljikohidrate i proteine koji imaju 4 kcal/g, masti su s 9 kcal/g energijom najbogatiji makronutrijenti. Prema tome, najviše 30% energetskeg dnevnog unosa trebalo bi potjecati od masti, od čega maksimalno 10% od zasićenih masti. Pacijentice s PCOS-om svakako bi trebale izbjegavati unos trans-masti jer ih se dovodi u vezu s neplodnošću uzrokovanom anovulacijom (Farshchi i sur., 2007). S druge strane, i više nego poželjno je da u svoju prehranu uvrste polinezasićene masne kiseline zbog njihovih antikoagulantnih, antiaterosklerotičnih, antiaritmičnih i protuupalnih svojstava. Suplementacija omega-3 masnim kiselinama poboljšava lipidni profil i smanjuje inzulinsku rezistenciju. Osim toga, snižavanjem koncentracija DHEA-S, odnosno povišenjem koncentracija SHBG i snižavanjem koncentracija slobodnog testosterona, ublažava simptome PCOS-a i vraća periodičnost menstrualnim krvarenjima (Dutkowska i sur., 2019).

Studije koje su pratile ispitanike na dijetama s različitim udjelima makronutrijenata zabilježile su ishode koji su se međusobno neznatno razlikovali pa se nameće zaključak da je najbitnije da se dijetom ostvari kalorijski deficit, neovisno o unesenom udjelu ugljikohidrata, proteina i masti (Azziz i sur., 2016), a najčešće se kao standard preporuča dijeta s niskim unosom masti (30%), umjerenim unosom proteina (15%) i visokim unosom ugljikohidrata (55%). Svakako treba naglasiti i važnost unosa vlakana, orašastih plodova te voća i povrća (Norman i Moran, 2007b).

Prema tome, za postizanje gubitka tjelesne težine kod pretilih pacijentica, imperativ se stavlja na smanjenje kalorijskog unosa za 30%, odnosno 500-750 kcal/dan, tako da ukupni dnevni kalorijski unos bude 1200-1500 kcal, ovisno o pojedinačnim energetskeim zahtjevima, trenutnoj tjelesnoj težini i razini fizičke aktivnosti (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Zajedno s prehranom, fizička aktivnost i vježbanje čine presudnu komponentu promjene životnog stila (Dutkowska i sur., 2019; Moran i sur., 2008), što je sasvim logično, ukoliko se u obzir uzme činjenica da žene s PCOS-om uglavnom prakticiraju sjedilački način života koji ima negativne učinke na zdravlje (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

S obzirom da, nažalost, postoji samo mali broj studija koje su proučavale učinke fizičke aktivnosti i vježbanja na PCOS, većina donesenih zaključaka proizlazi iz studija provedenih na općoj populaciji (Farshchi i sur., 2007).

Smatra se da fizička aktivnost i vježbanje poboljšavaju metaboličke, reproduktivne i psihološke značajke PCOS-a (Macut i sur., 2017), a mogu se podijeliti na vježbe izdržljivosti (aerobik), vježbe otpornosti/snage i kombinaciju prethodnih dviju, a s obzirom na intenzitet, na one laganog, umjerenog, snažnog i visokog intenziteta (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Osim što redovna fizička aktivnost reducira stupanj inzulinske rezistencije, a samim time i hiperinzulinemiju, zapaženo je da poboljšava i lipidni profil, prvenstveno snižavanjem razine triglicerida i povišenjem razine HDL kolesterola, a time dovodi i do snižavanja krvnog tlaka (Dutkowska i sur., 2019). Sve to rezultira smanjenjem rizika za razvoj dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Norman i Moran, 2007b). Također, smatra se da su pozitivni kardiometabolički učinci kod žena s PCOS-om rezultat i protuupalnog djelovanja fizičke aktivnosti i vježbanja koje je postignuto supresijom proupalnih, a stimulacijom protuupalnih citokina (Dantas i sur., 2019).

Nadalje, fizičkom aktivnosti može se povratiti regularan menstrualni ciklus i povećati stopa plodnosti, no uz uvjet da takva fizička aktivnost ne dovodi do značajnijeg energetskeg deficita jer u takvom slučaju može djelovati nepovoljno na ovulaciju i plodnost (Hakimi i Cameron, 2017; Norman i Moran, 2007b).

Pokazano je da fizička aktivnost djeluje pozitivno na samopouzdanje ovih pacijentica te smanjuje stupanj depresije i anksioznosti (Hakimi i Cameron, 2017; Banting i sur., 2014).

Kod izrade plana vježbanja važno je voditi računa o željama i mogućnostima pacijentice kako bi izvođenje istoga moglo biti optimalno. Za pacijentice s prekomjernom tjelesnom težinom preporuča se umjerena fizička aktivnost (na primjer, joga, aerobik u vodi, bicikliranje, plivanje...) najmanje 30 minuta dnevno kroz pet dana u tjednu, kao i vježbe snage s težinom vlastitog tijela 2-3 puta tjedno. Pacijentice normalne i povećane tjelesne težine, ali bez dijagnoze pretilosti, mogu izvoditi i vježbe nešto većeg intenziteta najmanje 20-25 minuta dnevno i minimalno tri puta tjedno te vježbe snage koristeći težinu vlastitog tijela, utege i(li) sprave 2-3 puta tjedno (Dutkowska i sur., 2019).

Aerobik, odnosno vježbe izdržljivosti bitne su u kontekstu zdravlja kardiovaskularnog sustava i povećane potrošnje energije u svrhu gubitka tjelesne težine. S druge strane, vježbe snage povećavaju mišićnu masu i snagu, a samim time i potrošnju energije u mirovanju te se smatraju vrlo prihvatljivim načinom kako utjecati na tjelesnu težinu, udio masnog tkiva i inzulinsku rezistenciju (Farshchi i sur., 2007).

Osim uvođenja zdravih prehrambenih navika i fizičke aktivnosti, svakako se preporuča i prestanak pušenja, umjerenost u konzumaciji kofeina i alkohola te izbjegavanje psihosocijalnih stresora (Azziz i sur., 2016; Norman i Moran, 2007b).

#### **4. 1. 2 DODACI PREHRANI**

Dodaci prehrani preporučuju se onim pojedincima čije su potrebe za određenim nutrijentima veće od onih koje dobiju dnevnim unosom hrane (Dutkowska i sur., 2019).

Inzulinska rezistencija i posljedična hiperinzulinemija vrlo su učestala značajka PCOS-a, i među pacijenticama normalne tjelesne težine i među pretilima, te stoga zahtijevaju i odgovarajuću farmakološku terapiju koja sa sobom nosi rizike od štetnih učinaka i nuspojava pa se javlja potreba za novim opcijama koje bi djelovale samostalno ili u kombinaciji s postojećom farmakoterapijom za navedene indikacije (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Laganà i sur., 2018). Jedna od takvih opcija je i inozitol (Dunaif, 2008). Postoji devet stereoizomera inozitola, ali u ovom slučaju značajna su samo dva, mio-inozitol (eng., *myo-inositol*, MI) i D-kiro-inozitol (eng., *D-chiro-inositol*, DCI), koja predstavljaju jedne od temeljnih biološki aktivnih molekula, a koje, između ostaloga, djeluju kao sekundarni glasnici inzulina te posreduju različite učinke inzulina u ljudskom organizmu (Laganà i sur., 2018; Nestler i Unfer, 2015). MI se djelovanjem NAD/NADH epimeraze, čija je ekspresija tkivno-specifična i inzulino-ovisna, pretvara u DCI (Bevilacqua i Bizzarri, 2016) pa prema tome, svaki organ može regulirati unutarstanične razine



inozitola i ima tkivno-specifičan MI/DCI omjer koji utječe na metaboličke procese (Laganà i sur., 2018).

MI pripada kompleksu vitamina B i može se pronaći u različitim vrstama hrane, kao što su cjelozrnate žitarice, sjemenke, voće i povrće (Mansour i sur., 2016). U tkivima kao što je jetra, MI se pretvara u inozitolfosfoglikan (IPG), sekundarni glasnik inzulina (MI-IPG), koji je uključen u proces unosa glukoze u stanice, dok se DCI pretvara u drugi IPG, sekundarni glasnik inzulina (DCI-IPG), uključen u proces sinteze glikogena. S druge strane, u jajnicima je MI-IPG uključen u proces unosa glukoze u stanice i proces signaliziranja FSH, dok je DCI-IPG zadužen za procese inzulinske produkcije androgena (Nestler i Unfer, 2015).

Kad se inzulini vežu za svoj receptor, hidrolizom glikozilfosfatidilinozitolnih lipida, otpuštaju se MI-IPG, odnosno DCI-IPG, koji utječu na unutarstanične metaboličke procese, prvenstveno aktivirajući enzime ključne za oksidativni i neoksidativni metabolizam glukoze. Prema tome, IPG-ovi su male oligosaharidne molekule koje se uslijed stimulacije inzulinom otpuštaju iz inzulinsko-osjetljivih stanica, no one ujedno mogu i aktivirati takve stanice, to jest, imaju inzulinomimetička svojstva i kao takve osiguravaju odgovarajući metabolizam glukoze i smanjuju stupanj inzulinske rezistencije (Monastra i sur., 2016).

DCI ostvaruje učinke koji su ograničeni na signalne putove inzulina, dok MI ostvaruje i dodatne učinke kojima osigurava kvalitetu i sazrijevanje oocita (Morgante i sur., 2018; Monastra i sur., 2016).

Postoje dokazi kako je moguće da je poremećeno signaliziranje inzulina u PCOS-u posljedica promjena u signalnim putovima sekundarnog glasnika inzulina, IPG-a. Tako deficit IPG-a u tkivima ili poremećen metabolizam pretvorbe inozitola u IPG-medijatore može igrati ključnu ulogu u nastanku inzulinske rezistencije kod pacijentica s PCOS-om (Nestler i Unfer, 2015).

Kod pacijentica s PCOS-om i inzulinskom rezistencijom periferna tkiva rezistentna su na djelovanje inzulina pa će i aktivnost NAD/NADH epimeraze u takvim tkivima biti smanjena, kao i produkcija DCI, dok će MI/DCI omjer biti povećan, tako da će za njih biti karakteristična snižena serumska koncentracija DCI i pojačano izlučivanje DCI-IPG-a mokraćom. Nasuprot tome, jajnici zadržavaju osjetljivost na inzulini u odnosu na većinu drugih tkiva i organa. Hiperinzulinemija, kao posljedica inzulinske rezistencije, rezultira pojačanom stimulacijom, a time i pojačanom aktivnošću, ovarijalne NAD/NADH epimeraze što za posljedicu ima prekomjernu produkciju DCI i potrošnju MI u jajnicima (Sortino i sur., 2017; Nestler i Unfer, 2015). Posljedica toga bit će poremećena signalizacija FSH koja uzrokuje smanjenu kvalitetu i manjkavo sazrijevanje oocita te, naposljetku, anovulaciju (Laganà i sur., 2018).

Prema rezultatima studija, primjena DCI-a u dnevnoj dozi 500-1200 mg kroz 8-24 tjedna dovela

je do poboljšanja metaboličkog, reproduktivnog i hormonalnog statusa kod žena s PCOS-om. Tako je došlo do smanjenja omjera opsega struka i opsega bokova, sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, sniženja koncentracija ukupnog kolesterola i triglicerida te smanjenja stupnja inzulinske rezistencije. Nadalje, suplementacija DCI-om rezultirala je i sniženim koncentracijama slobodnog testosterona i DHEA-S, a povišenom koncentracijom SHBG u serumu. 60-86% pacijentica tretiranih DCI-om povratilo je pravilne menstrualne cikluse i ovulaciju, a osim toga uočena je i normalizacija LH sekrecije. Primjena 1 g DCI u kombinaciji s 400 µg folne kiseline pokazala je slične učinke, poboljšanje inzulinske rezistencije, sistoličkog krvnog tlaka, smanjenje hirsutizma, normalizaciju koncentracije LH, odnosa LH/FSH, normalizaciju koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona, androstendiona i SHBG. Međutim, primjena DCI-a u većim dozama, na primjer 2400 mg/dan, ispoljava negativne učinke na ovarijalno tkivo i smanjuje kvalitetu oocita. Osim toga, uslijed inzulinske stimulacije nastajat će i veće količine DCI-IPG-a, što potiče biosintezu testosterona u ovarijalnim teka stanicama i pogoršava postojeću hiperandrogenemiju (Laganà i sur., 2018; Sortino i sur., 2017; Bevilacqua i Bizzarri, 2016; Laganà i sur., 2016; Monastra i sur., 2016).

S druge strane, u nekoliko studija proučavana je i primjena MI-a koja je dala slične rezultate. Pokazalo se da primjena MI-a u dnevnoj dozi 2000-4000 mg kroz period 12-24 tjedna dovodi do sniženja vrijednosti triglicerida i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te poboljšanja inzulinske rezistencije. Također, snižene su i serumske koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona, a povišena serumska koncentracija SHBG, a kod 88% žena došlo je do uspostave spontane ovulacije (Laganà i sur., 2018). Povećana je i stopa trudnoće te je zabilježeno poboljšanje kliničkih znakova hiperandrogenizma (Bevilacqua i Bizzarri, 2016). Kombinacijom 2 g MI s 200 µg folne kiseline dvaput dnevno kroz 12 tjedana postiglo se poboljšanje inzulinske rezistencije i sniženje LH, LH/FSH i testosterona, a primjenom te iste kombinacije kroz period od šest mjeseci postignuta je normalna ovulacija kod 72% pacijentica i stopa trudnoće od 40% (Sortino i sur., 2017).

S obzirom da se monoterapija DCI-em, odnosno MI-em, pokazala korisnom u PCOS-u, provedene su studije koje su proučavale terapiju kombinacijom MI-a i DCI-a, i to u omjeru 40:1, što je i njihov fiziološki serumski odnos. Ovakva kombinacija pokazala se djelotvornom na metabolički i hormonalni status te ovarijalnu funkciju pacijentica s PCOS-om, i to u kraćem vremenskom periodu u odnosu na monoterapije DCI-em, odnosno MI-em. Smatra se da razlog toga leži u sinergističkom djelovanju ovih dviju supstanci, i to tako da DCI smanjuje stupanj periferne hiperinzulinemije, a MI pozitivno djeluje na ovulaciju (Laganà i sur., 2018; Mansour i sur., 2016).

Vitamin D je steroidni hormon i postoje njegova dva oblika, vitamin D<sub>2</sub>, to jest ergokalciferol, i vitamin D<sub>3</sub>, to jest kolekalciferol. Potonji se stvara u koži iz 7-dehidrokolesterola u prisustvu UVB zraka koje ga prevode u previtamin D<sub>3</sub> koji se onda jako brzo izomerizira u vitamin D<sub>3</sub>, dok su zelene biljke, gljive, riblje ulje i ulje jetre bakalara glavni izvor ergokalciferola. Oba oblika su inaktivna i zahtijevaju dva koraka hidroksilacije kako bi prešli u aktivni, 1,25-dihidroksivitamin D, takozvani kalcitriol. Kalcitriol ostvaruje mnogostruke učinke na gensku ekspresiju vežući se na specifične nuklearne receptore, VDR (eng., *vitamin D receptor*). VDR, naime, stvara heterodimer s RXR-om (eng., *retinoid X receptor*) i drugim kofaktorima (represorima ili aktivatorima) koji reguliraju njegovu funkciju. Takav heterodimer veže se na VDRE (eng., *vitamin D responsive element*) u promotorskoj regiji ciljnih gena i tako kontrolira njihovu transkripciju. Također, kalcitriol može ostvarivati i negenomske učinke, i to preko receptora na plazmatskoj membrani (Voulgaris i sur., 2017).

Glavna uloga vitamina D u tijelu čovjeka je apsorpcija kalcija i fosfata iz crijeva, potrebnih za mineralizaciju kostiju. Međutim, rasprostranjenost VDR-a u gotovo svim tkivima u ljudskom organizmu i činjenica da je ~3% ljudskog genoma regulirano djelovanjem vitamina D, stavlja naglasak na njegovu značajnu ulogu i izvan skeletnog sustava (Voulgaris i sur., 2017; He i sur., 2015).

Deficit vitamina D definira se kao serumska koncentracija 25-hidroksivitamina D <20 ng/mL. U odnosu na njegovu prevalenciju među odraslom populacijom koja iznosi 20-48%, znatno veća prevalencija zabilježena je među ženama s PCOS-om, i to čak 67-85%, s naznakom da je deficit izraženiji kod pretilih, nego kod pacijentica normalne tjelesne težine, i to zbog sekvenciranja lipofilnog vitamina D u masnom tkivu te manje izloženosti sunčevu svjetlu (Voulgaris i sur., 2017; Mansour i sur., 2016; He i sur., 2015).

Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja sve je izglednije da je deficit vitamina D uključen u patogenezu PCOS-a jer je u hipotalamusu, hipofizi i jajnicima ustanovljeno prisustvo VDR-a (Dutkowska i sur., 2019). Smatra se kako su snižene serumске koncentracije vitamina D povezane s metaboličkim (povećan rizik od predijabetesa, dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti) i hormonalnim (hiperandrogenizam) poremećajima PCOS-a, i to upravo preko inzulinske rezistencije jer vitamin D igra glavnu ulogu u metabolizmu glukoze. Naime, vitamin D povećava sintezu i otpuštanje inzulina te ekspresiju inzulinskih receptora, odnosno potiče supresiju proupalnih citokina (He i sur., 2015). Nadalje, dugotrajan deficit vitamina D povećava sintezu paratiroidnog hormona, a pokazano je da su njegove povišene koncentracije neovisno povezane s PCOS-om, anovulatornom neplodnošću i povišenim koncentracijama testosterona. Osim toga, nedostatak vitamina D može utjecati na unutarstanični metabolizam kalcija i tako

doprinijeti razvoju anovulacije u PCOS-u (Karadağ i sur., 2018).

Uzevši u obzir navedeno, postavlja se pitanje o mogućoj primjeni suplemenata vitamina D u terapijskom pristupu PCOS-u. Iako određeni broj studija pokazuje pozitivne učinke njihove primjene na metaboličke i reproduktivne aspekte PCOS-a, kao što su inzulinska rezistencija, hiperandrogenizam, neredoviti menstrualni ciklusi, (oligo)anovulacija, postoji i određen broj studija koje ne pokazuju nikakve koristi. Stoga je neosporno da je potrebno provesti kvalitetne i dobro dizajnirane kliničke studije koje će utvrditi učinke suplementacije vitaminom D na PCOS (Mansour i sur., 2016).

## 4. 2 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Farmakološko liječenje ima glavnu ulogu u liječenju simptoma PCOS-a, međutim, većina lijekova koja se koristi u tu svrhu koristi se izvan odobrene indikacije (takozvana *off-label* primjena lijekova) jer ni FDA (eng., *Food and Drug Administration*) ni EMA (eng., *European Medicines Agency*) nisu odobrile lijek kojem bi indikacija bila PCOS. Za usporedbu, krajem kolovoza 2017. godine, bile su prijavljene čak 4632 studije koje su se odnosile na potencijalne nove lijekove za *diabetes mellitus*, a naspram toga samo 28 studija vezanih za potencijalne lijekove za PCOS. Stoga, s gledišta dostupnosti farmakoloških supstanci, PCOS se može smatrati najčešćim *orphan* poremećajem među adolescenticama i odraslim ženama (Escobar-Morreale, 2018).

Univerzalna farmakološka terapija PCOS-a ne postoji, već terapiju treba propisati i prilagoditi individualnim potrebama svake pacijentice (Escobar-Morreale, 2018). S obzirom da je PCOS poremećaj karakteriziran mnoštvom različitih simptoma, gotovo pa uvijek riječ je o politerapiji (Goodarzi i sur., 2011). Lijekovima se želi djelovati na „akutne“ probleme, kao što su hiperandrogenizam, (oligo)anovulacija i neplodnost, ali i na one „kronične“, poput inzulinske rezistencije, kako bi se spriječile dugoročne zdravstvene komplikacije (Rocha i sur., 2019; Escobar-Morreale, 2018; Nandi i sur., 2014; Sheehan, 2004).

Prije propisivanja terapije svakako treba razmotriti njezine koristi, ali i rizike, te u obzir uzeti preferencije i karakteristike pojedine pacijentice (Escobar-Morreale, 2018; International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

#### 4. 2. 1 LIJEKOVI ZA HIPERANDROGENIZAM

Hiperandrogenizam klinički se manifestira kao hirzutizam, akne i androgena alopecija (Sirmans i Pate, 2014) i upravo je to jedan od najčešćih razloga zbog kojeg pacijentice s PCOS-om zahtijevaju odgovarajuće farmakološko liječenje (Bednarska i Siejka, 2017). Njime se želi uspostaviti kontrola nad dermatološkim simptomima hiperandrogenizma, i to snižavanjem koncentracija androgena i kontrolom androgenih učinaka na tkivnoj razini (Goodman i sur., 2015a).

Prva linija terapije za hiperandrogenizam kod pacijentica koje ne planiraju trudnoću su *kombinirani oralni hormonski kontraceptivi* (Bednarska i Siejka, 2017; Goodman i sur., 2015a; Barthelmess i Naz, 2014).

Sastoje se od estrogenske i progestinske komponente te poboljšavaju kliničke manifestacije viška androgena i vraćaju pravilnost menstrualnim ciklusima (Bednarska i Siejka, 2017; Azziz i sur., 2016).

Što se tiče korisnog djelovanja u kontekstu PCOS-a, ovi lijekovi djeluju tako da inhibiraju ovulaciju i to na način da blokiraju normalnu produkciju GnRH u hipotalamusu što rezultira inhibicijom produkcije i sekrecije gonadotropina, FSH i LH, iz hipofize, a to konačno vodi ka smanjenju ovarijalne produkcije androgena (Rivera i sur., 1999). Osim toga, oralni hormonski kontraceptivi, točnije njihova estrogenska komponenta, povećavaju hepatičku sintezu SHBG (Morgante i sur., 2018; Dronavalli i Ehrmann, 2007). Na ove načine postiže se snižavanje koncentracija bioraspoloživog, slobodnog testosterona za 40-60% (Sheehan, 2004). Ostali mehanizmi njihova djelovanja uključuju malo smanjenje sekrecije adrenalnih androgena, a progestinska komponenta može inhibirati 5 $\alpha$ -reduktazu, koja vrši konverziju testosterona u dihidrotestosteron, te može inhibirati vezanje potonjeg na androgene receptore (Badawy i Elnashar, 2011; Dronavalli i Ehrmann, 2007).

Estrogensku komponentu gotovo uvijek čini etinil estradiol u dozi 20-35  $\mu$ g (Goodman i sur., 2015a), a izbor progestinske komponente, koja će određivati većinu metaboličkih učinaka kombiniranog oralnog hormonskog kontraceptiva, od iznimne je važnosti jer oni, osim afiniteta za progesteronske receptore, mogu imati i afinitet prema nekim drugim receptorima, kao što su androgeni, glukokortikoidni, mineralokortikoidni (Dronavalli i Ehrmann, 2007). U prvu generaciju progestina spadaju noretisteron i etinodiol diacetat, u drugu norgestrel i levonorgestrel, a u treću norgestimat, gestoden i dezogestrel. Svi oni su derivati testosterona, ali razlike postoje u kemijskoj strukturi, potentnosti i farmakokinetici. Vežu se za androgene receptore s različitim afinitetom i prema tome pokazuju različit stupanj androgene aktivnosti i

učinaka povezanih s njome (Yildiz, 2015). Za pacijentice s PCOS-om, preporučljivo je izabrati one kombinirane oralne hormonske kontraceptive koji kao progestinsku komponentu sadrže onu s najmanjim androgenim potencijalom (Nandi i sur., 2014) jer će u protivnom biti nadvladan učinak estrogenske komponente na produkciju SHBG (Morgante i sur., 2018), a može doći i do negativnog učinka na inzulinsku osjetljivost (Dronavalli i Ehrmann, 2007). Upravo treća generacija progestina pokazuje najveći afinitet za progesteronske receptore, a time i manji androgeni potencijal te manje metaboličkih učinaka (Trikudanathan, 2015; Yildiz, 2015). Kako bi se dodatno smanjili negativni učinci androgenog djelovanja, u posljednjih nekoliko desetljeća razvijeni su i progestini s antiandrogenim djelovanjem. Takvi su derivati progesterona, ciproteron acetat, klormadinon acetat, nomegestrol acetat... Nadalje, među novije progestine spada i dienogest, derivat testosterona, ali s antiandrogenom aktivnošću i bez sporednih učinaka, te drospirenon, derivat spironolaktona s antimineralokortikoidnom i antiandrogenom aktivnošću (Yildiz, 2015).

Kod pacijentica s PCOS-om najčešće se koriste kombinirani oralni hormonski kontraceptivi koji kao progestinsku komponentu sadrže ciproteron acetat, klormadinon acetat, dienogest ili drospirenon (de Melo i sur., 2017). Ciproteron acetat je među navedenima najpotentniji antiandrogeni progestin, a osim toga može inhibirati i  $5\alpha$ -reduktazu (Badawy i Elnashar, 2011). Dienogest i drospirenon, za usporedbu, imaju samo 40%, odnosno 30%, antiandrogenog potencijala ciproteron acetata (Yildiz, 2015). Stoga se kombinirani oralni hormonski kontraceptiv koji sadrži 35  $\mu$ g etinil estradiola i 2 mg ciproteron acetata, poznat pod trgovačkim nazivom Diane-35, najčešće koristi za liječenje umjerenih do teških oblika kutanih manifestacija hiperandrogenizma, akni i(li) hirzutizma. Bitno je napomenuti kako se za liječenje akni Diane-35 smiju koristiti tek nakon što su se lokalno i(li) sistemsko liječenje antibioticima pokazali neuspješnima. S terapijom se obično započinje prvog dana ciklusa i uzima se jedna tableta dnevno tijekom 21 dana, nakon čega slijedi sedmodnevna stanka. Vrijeme potrebno za ublažavanje simptoma hiperandrogenizma je otprilike tri mjeseca. Preporuka je da se liječenje završi tri do četiri ciklusa nakon što su se simptomi povukli. Primjena ovog lijeka u svrhu kontracepcije ne smije se nastaviti jer, iako ima kontracepcijsko djelovanje, to nije njegova indikacija ([www.mediatelly.co/hr/drugs](http://www.mediatelly.co/hr/drugs)).

Primjena kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva, osim objašnjenih terapijskih učinaka, ima i mnogobrojne protektivne učinke. Njihova primjena smanjuje incidenciju cista ovarija i mogućnost vanmaternične trudnoće. Također, dugotrajno korištenje smanjuje incidenciju raka endometrija, raka jajnika (čak i u žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom) i raka crijeva, a smanjena je i incidencija fibroadenoma dojke i cisti u dojkama. I konačno,

dugotrajna primjena ovih lijekova odgađa nastanak osteoporoze i pada mineralne gustoće kostiju ([www.hljk.hr](http://www.hljk.hr)).

Suprotno od toga, ali ne i neočekivano, primjena ovih lijekova ima i potencijalne rizike koji se odnose na metabolizam i kardiovaskularni sustav. Iako su oni u općoj populaciji zaista minimalni, doza opreza uvijek je potrebna. Pogotovo je potreban oprez kada ih se stavi u kontekst pacijentica s PCOS-om koje već same po sebi, zbog prirode poremećaja kojim su zahvaćene, imaju određene metaboličke i kardiovaskularne rizike.

Svi kombinirani oralni hormonski kontraceptivi povezani su s povećanim rizikom venske tromboembolije, međutim rizici nisu identični za sve, već ovise o primijenjenoj dozi etinil estradiola i o progestinskoj komponenti. Niža doza etinil estradiola rezultira smanjenjem rizika (de Melo i sur., 2017). Što se tiče progestinske komponente, uočeno je da, u usporedbi s levonorgestrelom, dezogestrel, gestoden, a pogotovo drospirenon, imaju dva puta veći rizik od venske tromboembolije. S obzirom da upravo ti progestini imaju povoljnije metaboličke učinke, njihova primjena smatra se opravdanom kod žena koje nemaju dodatne rizične faktore za vensku tromboemboliju. Također, i ciproteron acetat povezuje se s povećanim rizikom od venske tromboembolije, a u dozama od 2 mg, koje se koriste za liječenje hiperandrogenizma u PCOS-u, rizik je približno jednak onome drospirenona (Carmina, 2013). Zaključno, rizik od venske tromboembolije povećava se primjenom kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva u žena s PCOS-om (Osório, 2013).

Primjena ovih lijekova dovodi se u vezu s razvojem sistoličke arterijske hipertenzije (de Melo i sur., 2017), a imaju utjecaj i na lipidni profil. Tako dolazi do povećanja triglicerida za 40% kod žena bez PCOS-a, a za 75% kod žena s PCOS-om, koje već ionako u kliničkoj slici mogu imati prisutnu dislipidemiju. Smatra se da su za to odgovorne i estrogenska i progestinska komponenta, dok se povišene razine HDL kolesterola pripisuju djelovanju estrogenske komponente (de Melo i sur., 2017; Yildiz, 2015; Carmina, 2013).

Primjena kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva kod pacijentica s PCOS-om i dijabetesom ili hiperkolesterolemijom dovodi se u vezu sa 7-15 puta većim rizikom od infarkta miokarda ili moždanog udara. Nadalje, rizik od istoga povećava se 7-100 puta kod žena koje puše ili imaju nekontroliranu hipertenziju u odnosu na one koje primjenjuju iste lijekove, ali ne puše i nemaju problema s krvnim tlakom (Dronavalli i Ehrmann, 2007).

Dosadašnje studije pokazuju kako primjena ovih lijekova može dovesti do pogoršanja inzulinske osjetljivosti za što su odgovorni progestini, i to oni s visokom androgenom aktivnošću, dok progestini s manje izraženom androgenom aktivnošću, odnosno oni s antiandrogenom aktivnošću, nemaju utjecaj na inzulinsku rezistenciju ili je čak smanjuju. Zbog

toga ne treba ograničavati njihovu primjenu kod zdrave populacije, no kod pacijentica s PCOS-om tu činjenicu treba imati na umu, pogotovo kod onih s povećanom tjelesnom težinom i postojećim predijabetesom (Yildiz, 2015; Dronavalli i Ehrmann, 2007).

Zbog svega navedenoga, prilikom odluke o primjeni kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva treba uzeti u obzir u apsolutne (Tablica 3) i relativne (Tablica 4) kontraindikacije za primjenu (Legro, 2017).

**Tablica 3.** Popis apsolutnih kontraindikacija za primjenu kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (prilagođeno prema Legro, 2017)

<b>APSOLUTNE KONTRAIKACIJE ZA PRIMJENU KOMBINIRANIH ORALNIH HORMONSKIH KONTRACEPTIVA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• trudnoća, &lt;6 tjedana postpartalno, dojenje</li><li>• pušači (&gt;15 cigareta/dan) stariji od 35 godina</li><li>• hipertenzija (sistolički tlak <math>\geq 160</math> mm Hg, dijastolički <math>\geq 100</math> mm Hg)</li><li>• venska tromboembolija u povijesti bolesti ili trenutno prisutna</li><li>• ishemijska bolest srca</li><li>• cerebrovaskularni događaj u povijesti bolesti</li><li>• komplicirane bolesti srčanih zalistaka (plućna hipertenzija, atrijska fibrilacija, subakutni bakterijski endokarditis u povijesti bolesti)</li><li>• migrena s fokalnim neurološkim simptomima</li><li>• trenutno prisutan rak dojke</li><li>• dijabetes s retinopatijom/neuropatijom/nefropatijom</li><li>• ozbiljna ciroza jetre ili tumor jetre</li></ul>



**Tablica 4.** Popis relativnih kontraindikacija za primjenu kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (prilagođeno prema Legro, 2017)

<b>RELATIVNE KONTRAIKACIJE ZA PRIMJENU KOMBINIRANIH ORALNIH HORMONSKIH KONTRACEPTIVA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• pušači (&lt;15 cigareta/dan) stariji od 35 godina</li><li>• adekvatno kontrolirana hipertenzija</li><li>• hipertenzija (sistolički tlak 140-159 mm Hg, dijastolički tlak 90-99 mm Hg)</li><li>• migrena kod osoba starijih od 35 godina</li><li>• simptomatska bolest žučne vrećice trenutno prisutna</li><li>• umjerena ciroza jetre</li><li>• kolestaza povezana s primjenom kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva u povijesti bolesti</li><li>• primjena lijekova koji bi mogli interferirati s metabolizmom kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva</li></ul>

Zaključno, dobiti primjene kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva nadilaze rizike njihove primjene u pacijentica s PCOS-om, ali i općenito (Sirmans i Pate, 2014). Međutim, prilikom propisivanja terapije, svakoj pacijentici treba pristupiti pojedinačno, razmotriti njezinu kliničku sliku, obiteljsku anamnezu i životne navike kako bi se donijela optimalna odluka koja će biti prihvatljiva i s medicinskog stajališta, ali i sa stajališta pacijentice što će, konačno, imati značajan utjecaj i na adherenciju prema terapiji.

Primjena metformina zajedno s kombiniranim oralnim hormonskim kontraceptivima trebala bi biti razmotrena kao potencijalna terapijska opcija kod žena s PCOS-om s visokim metaboličkim rizicima (predijabetes, rizični faktori za dijabetes, visokorizične etničke grupe) u svrhu liječenja metaboličkih poremećaja kod kojih kombinirani oralni hormonski kontraceptivi zajedno s promjenama životnog stila nisu doveli do željenih ciljeva (International evidence-based

guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018). Barthelmess i Naz (2014) navode kako je primjenom ove kombinirane terapije zabilježen značajniji pad koncentracija androgena i porast SHBG-a te poboljšanje inzulinske rezistencije. Nandi i sur. (2014) navode i značajnije smanjenje BMI-a te pad razina inzulina. Između ostaloga, primjena metformina zajedno s kombiniranim oralnim hormonskim kontraceptivima mogla bi prevenirati eventualna pogoršanja metaboličkih funkcija uzrokovana potonjim lijekovima. Na temelju do sad provedenih studija pretpostavlja se da ovakva kombinacija lijekova dovodi do poboljšanja metaboličkih i hormonskih značajki PCOS-a, posebno kod pacijentica s BMI-om  $\geq 25$ , no potrebne su daljnje studije koje bi potvrdile pravu vrijednost ove kombinacije (Teede i sur., 2018).

Ukoliko nakon šest ili više mjeseci primjene kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva nije došlo do poboljšanja hirsutizma, razmatra se uvođenje antiandrogena u terapiju zajedno s kombiniranim oralnim hormonskim kontraceptivima. Navedena kombinacija koristi se i za liječenje androgene alopecije kod žena s PCOS-om. Antiandrogeni, kao monoterapija, koriste se za liječenje hirsutizma i androgene alopecije žena kod kojih su kombinirani oralni hormonski kontraceptivi kontraindicirani ili se terapija ne može nastaviti zbog jako izraženih nuspojava i slabog podnošenja (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Osim antiandrogenog progestina, ciproteron acetata, u skupinu potencijalno primjenjivih lijekova s antiandrogenim djelovanjem spadaju i spironolakton, flutamid, finasterid i dutasterid. *Spironolakton* se čini relativno učinkovitim u rješavanju dermatoloških simptoma hiperandrogenizma. Ukoliko se u obzir uzme činjenica da ciproteron acetat nije dostupan u Sjedinjenim Američkim Državama, nije iznenađujuć podatak da je ondje spironolakton najčešće primjenjivan antiandrogeni lijek, iako *off-label* jer FDA nikad nije odobrila nijednu dermatološku indikaciju za njegovu primjenu. Spironolakton je neselektivni kompetitivni antagonist aldosterona, ali osim toga i antiandrogen i slabi progestin. Djeluje na način da se ponaša kao kompetitivni antagonist androgenih receptora i tako sprječava djelovanje androgena na ciljna tkiva. Osim toga, inhibira  $5\alpha$ -reduktazu i konverziju testosterona u dihidrotestosteron te ovarijalnu i adrenalnu steroidogenezu. Zahvaljujući svom slabom progestinskom djelovanju, može sniziti razine GnRH i LH i time smanjiti učinak LH na ovarijalnu produkciju androgena. Najčešće se primjenjuje u dnevnim dozama 50-200 mg kroz period od najmanje tri mjeseca do jedne godine. Tijekom primjene mogu se javiti nuspojave poput hiperkalijemije, stoga je potreban oprez kod pacijentica sa smanjenom bubrežnom funkcijom, a potrebno je i praćenje

serumskih koncentracija kalija nakon započinjanja terapije i nakon svakog povećanja doze te izbjegavanje istovremene primjene s drugim lijekovima koji mogu izazvati povišenje serumskih koncentracija kalija. Nadalje, potrebno je i redovito praćenje krvnog tlaka zbog potencijalne hipotenzije. Zbog svojih progestinskih učinaka, spironolakton nerijetko uzrokuje i menstrualne nepravilnosti u obliku metroragije. Ukoliko tijekom primjene spironolaktona dođe do trudnoće, on ima teratogen učinak jer će zbog svojih antiandrogenih učinaka uzrokovati feminizaciju, točnije nedovoljnu maskulinizaciju, muškog fetusa. Zbog toga se preporuča istovremena primjena spironolaktona s kombiniranim oralnim hormonskim kontraceptivima (Morgante i sur., 2018; Legro, 2017; Diri i sur., 2015; Goodman i sur., 2015a; Jayasena i Franks, 2014; Sirmans i Pate, 2014; Goodarzi i sur., 2011; Barnes i Rosenfield, 1989).

*Flutamid* je nesteroidni kompetitivni antagonist androgenih receptora koji značajno reducira hiperandrogenemiju i hirzutizam, a učinkovito djeluje i na akne. Uobičajeno doziranje je 250 mg/dan. Međutim, unatoč dobrim učincima, flutamid se rijetko koristi, i to zbog potencijalne hepatotoksičnosti i teratogenosti. Ukoliko se ipak koristi, obavezna je određena vrsta kontracepcije (Morgante i sur., 2018; Legro, 2017; Badawy i Elnashar, 2011).

*Finasterid* je inhibitor enzima 5 $\alpha$ -reduktaze tipa II koja pretvara testosteron u potentniji dihidrotestosteron i stoga uzrokuje sniženje koncentracija dihidrotestosterona za 50-60%. Koristi se u liječenju hirzutizma i androgene alopecije. Dnevne doze od 5 mg kroz razdoblje od šest mjeseci dovele su do pada ukupne sume bodova dobivene primjenom mFG-a. Ista doza finasterida zajedno s kombinacijom etinil estradiol/ciproteron acetat rezultirala je značajnim poboljšanjem androgene alopecije. I kod finasterida je zbog teratogenosti potrebno spriječiti trudnoću odgovarajućim oblikom kontracepcije (Goodman i sur., 2015a; Sirmans i Pate, 2014).

*Dutasterid* inhibira tip I i tip II 5 $\alpha$ -reduktaze. Smatra se kako je tri, odnosno sto puta, potentniji inhibitor tipa I, odnosno tipa II, 5 $\alpha$ -reduktaze u odnosu na finasterid. Tako u dozi od 0,5 mg/dan dutasterid snižava serumske koncentracije dihidrotestosterona za 90%, dok ih, za usporedbu, dnevna doza od 5 mg finasterida snižava za 70%. Na osnovu ovih podataka pretpostavlja se da bi dutasterid trebao biti učinkovitiji u liječenju hirzutizma i androgene alopecije nego finasterid, no svakako su potrebna dodatna istraživanja (Shanshanwal i Dhurat, 2017).

Tu su i *dugodjelujući sintetski agonisti GnRH* (triptorelin, goserelin, leuprorelin, nafarelin...) koji nisu uobičajena terapija hiperandrogenizma, ali ipak se ponekad koriste. Oni su potentni i sporo disociraju s GnRH receptora što će rezultirati početnom hiperprodukcijom LH i FSH, ali nakon desetak dana dolazi do desenzitizacije GnRH receptora i posljedične hipoprodukcije gonadotropina što naposljetku ima inhibitorni učinak na ovarijalnu biosintezu androgena i

estrogena. Tako dolazi do smanjenja stupnja hiperandrogenizma i njegovih kliničkih manifestacija. Da bi se izbjegli problemi povezani s manjkom estrogena, preporuka je da se uz terapiju GnRH agonistima koriste i niskodozirni kombinirani oralni hormonski kontraceptivi (Badawy i Elnashar, 2011; Katzung i sur., 2011; Adashi, 1990).

Osim sistemskih lijekova, za liječenje kliničkih manifestacija hiperandrogenizma, postoje i topikalni lijekovi.

*Eflornitin* je irverzibilni inhibitor ornitin dekarboksilaze, enzima uključenog u stvaranje folikula dlake, čime usporava rast dlaka. Za liječenje facijalnog hirzutizma kao topikalni pripravak koristi se 13,5%-tna eflornitin hidroklorid krema. Da bi došlo do vidljivih rezultata nužna je primjena dvaput dnevno kroz šest do osam tjedana. Nadalje, kontinuirana primjena je nužna jer je već nakon osam tjedana nekorištenja vidljiv ponovni rast dlaka. Bitno je naglasiti da žene koje su trudne ili planiraju trudnoću ne bi smjele koristiti ovaj lijek zbog potencijalne teratogenosti jer su ispitivanja na životinjama pokazala da lijek uzrokuje reproduktivnu toksičnost. S obzirom na nedostatak podataka o izlučivanju istoga u majčino mlijeko, ne bi ga smjele koristiti ni dojilje (Escobar-Morreale, 2018; Legro, 2017; Badawy i Elnashar, 2011; Sheehan, 2004).

*Minoksidil* je topikalni lijek koji se koristi za liječenje androgene alopecije kod muškaraca i žena. Minoksidil je prolijek koji se djelovanjem enzima sulfotransferaze, eksprimiranog u folikulu dlake, prevodi u aktivni minoksidil sulfat koji otvara kalijeve kanale ovisne o ATP-u i tako uzrokuje vazodilataciju i povećava prokrvljenost folikula, stimulira rast folikula i produžuje anagenu fazu rasta dlake. Kod žena se koristi 2%-tna otopina minoksidila. Primjena kod trudnica, žena koje planiraju trudnoću i dojilja je kontraindicirana (Bednarska i Siejka, 2017; Messenger i Rundegren, 2004; [www.mediatelly.co/hr/drugs](http://www.mediatelly.co/hr/drugs)).

#### **4. 2. 2 LIJEKOVI ZA MENSTRUALNE NEPRAVILNOSTI I PREVENCIJU HIPERPLAZIJE I KARCINOMA ENDOMETRIJA**

PCOS, kako je već ranije objašnjeno, uslijed neredovitih menstrualnih ciklusa nosi i povećan rizik od hiperplazije, a time i karcinoma endometrija (Setji i Brown, 2014; Klein i Poth, 2013). Smatra se kako su barem četiri menstrualna krvarenja godišnje potrebna da bi se taj rizik držao pod kontrolom (Sheehan, 2004).

Kao najučestalije farmakološke opcije za regulaciju menstrualnog ciklusa, a time i smanjenje rizika od hiperplazije i karcinoma endometrija su kombinirani oralni hormonski kontraceptivi, ciklička ili kontinuirana primjena progestina i intrauterini sustav s levonorgestrelom (Escobar-

Morreale, 2018). Oni će vraćanjem regularnosti menstrualnih ciklusa također spriječiti mitogene učinke estrogena na endometriju i osigurati njegov ujednačen rast, razvoj i ljuštenje (Goodarzi i sur., 2011).

Prva linija su kombinirani oralni hormonski kontraceptivi, a njihovo djelovanje i primjena u pacijentica s PCOS-om detaljno su razjašnjeni u poglavlju 4. 2. 1 *Lijekovi za hiperandrogenizam*.

*Medroksiprogesteron acetat*, progestin druge generacije (Özdemir i sur., 2008), može biti propisan u dnevnoj dozi 5-10 mg kroz sedam do deset dana svakih 1-2 mjeseca (Dronavalli i Ehrmann, 2007), što će rezultirati menstrualnim krvarenjem otprilike tjedan dana nakon završetka terapije (Sheehan, 2004). Također, ova djelatna tvar postoji i u obliku depo formulacija, no one još nisu odobrene u Republici Hrvatskoj, a povezuju se s debljanjem, promjenama raspoloženja i nepravilnim krvarenjima, no osiguravaju učinkovitu kontracepciju (Legro, 2017). Medroksiprogesteron acetat dovodi do značajne supresije LH i, posljedično, do smanjene ovarijalne produkcije testosterona, a klirens testosterona iz cirkulacije dodatno je potaknut indukcijom jetrenih enzima (Özdemir i sur., 2008). Između ostaloga, pruža odgovarajuću zaštitu endometrija (Dronavalli i Ehrmann, 2007).

Određen broj pacijentica pokazuje averziju prema kombiniranim oralnim hormonskim kontraceptivima poglavito zbog njihovih nuspojava. U takvim slučajevima intrauterini sustav s *levonorgestrelom* nameće se kao logično rješenje. On predstavlja visokokoncentriranu progestinsku intrauterinu napravu koja se umeće direktno u maternicu. Na taj način osigurava se da koncentracije levonorgestrela budu više u tkivima u zdjeličnom području u odnosu na one u plazmi. Iako je minimalna sistemska apsorpcija uvijek prisutna, nuspojave su značajno smanjene. Ovaj sustav koristi se za liječenje PCOS-pacijentica s hiperplazijom endometrija. Dosadašnje studije, iako mali broj njih, pokazuju kako je intrauterini sustav s levonorgestrelom učinkovitiji od oralnih progestina u liječenju jednostavne hiperplazije endometrija. Već nakon tri mjeseca od umetanja ovog sustava uočeno je značajno smanjenje menstrualnih nepravilnosti (Sabbioni i sur., 2018; Legro, 2017; Lin i sur., 2014).

Uzevši u obzir ulogu inzulinske rezistencije u patofiziologiji PCOS-a i činjenicu da je inzulin jak mitogen, jasno je zašto lijekovi koji se koriste u svrhu regulacije razina inzulina, na primjer metformin, mogu reducirati menstrualne nepravilnosti i smanjiti rizik od hiperplazije i karcinoma endometrija (Jayasena i Franks, 2014; Živić i sur., 2012).

### 4. 2. 3 LIJEKOVI ZA METABOLIČKE NEPRAVILNOSTI

Ukoliko promjena životnog stila, uključujući tjelesnu aktivnost i promjenu prehrambenih navika, ne pokaže zadovoljavajuće rezultate u regulaciji metaboličkih nepravilnosti, potrebno je primijeniti farmakološka rješenja.

S obzirom na učestalost prevalencije inzulinske rezistencije kod žena s PCOS-om, a samim time i povećanog rizika od razvoja dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti, jasno je zašto lijekovi koji utječu na inzulinsku rezistenciju imaju važno mjesto u farmakološkom liječenju ovog sindroma. Među njima najčešće se koriste: metformin, tiazolidindioni i analozi glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1) (Jayasena i Franks, 2014; Dunaif, 2008).

*Metformin* je bigvanid koji se koristi u liječenju dijabetesa tipa 2 već gotovo sedam desetljeća, a zadnjih nekoliko desetljeća svoju primjenu našao je i u liječenju PCOS-a, iako *off-label* (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

Metformin ima pleiotropne učinke, a njegov mehanizam djelovanja temelji se na aktivaciji 5'-AMP-aktivirane protein kinaze (AMPK), enzima uključenog u inzulinsku signalizaciju te metabolizam masti i glukoze. Na taj način dolazi do smanjene ekspresije gena za enzime uključene u glukoneogenezu i lipogenezu, a samim time i do smanjene hepatičke glukoneogeneze i lipogeneze. Osim toga, utječe na vezanje inzulina za receptore i tako povećava unos glukoze u stanice perifernih tkiva, smanjuje aktivnost acetil-koenzim A-karboksilaze uključene u sintezu masnih kiselina, a povećava oksidaciju slobodnih masnih kiselina (Pasquali, 2015; Mathur i sur., 2008).

Pokazalo se da primjena metformina kod pacijentica s PCOS-om smanjuje stupanj hiperinzulinemije. To je usko povezano s povećanjem koncentracije IGFBP-1, a smanjenjem IGF-1 (Morgante i sur., 2018). Bitno je napomenuti kako terapija metforminom, iako dovodi do pada koncentracija inzulina, ni na jedan način ne mijenja njegov profil izlučivanja te da ne uzrokuje hipoglikemiju, već, naprotiv, održava euglikemiju (Dumitrescu i sur., 2015). Zabilježeno je da primjena metformina smanjuje stupanj napredovanja intolerancije glukoze, to jest predijabetesa, u dijabetes tip 2 prosječno za 31%, odnosno za 48% kod izrazito adherentnih pojedinaca (Teede i sur., 2007).

Nadalje, metformin snižava serumske koncentracije testosterona za 20-25% (McCartney i Marshall, 2016). Smatra se da su uzroci takvog pada koncentracije androgena smanjena sekrecija LH i smanjena aktivnost aromataze uslijed poboljšanja inzulinske osjetljivosti (Pasquali, 2015). Neki ne isključuju ni direktno djelovanje metformina na jajnike ni povećanje

tirozin-kinazne aktivnosti inzulinskih receptora (Morgante i sur., 2018). Unatoč pozitivnim učincima na hiperandrogenemiju, monoterapija metforminom ima vrlo slabe ili nikakve učinke na kliničke znakove hiperandrogenizma (Escobar-Morreale, 2018).

Redukcija koncentracija cirkulirajućeg inzulina, između ostaloga, dovest će i do normalizacije pulsirajućeg izlučivanja GnRH i gonadotropina, što indirektno dovodi do indukcije ovulacije. Osim što povećava učestalost ovulacije, smatra se da metformin povećava i stopu trudnoća, ali ne i stopu rađanja, kod pacijentica s PCOS-om, stoga se monoterapija metforminom ne preporuča kao prva linija u liječenju neplodnosti uzrokovane anovulacijom. S druge strane, klomifen citrat pokazao se učinkovitijim i u smislu ovulacije, postizanja trudnoće i rođenja u odnosu na sam metformin. No, kod klomifen rezistentnih pacijentica dodatak metformina poboljšava stope ovulacije, trudnoće i rođenja u usporedbi s monoterapijom klomifen citratom. Zbog toga se smatra da kombinacija metformina i klomifen citrata predstavlja učinkovitu terapiju u liječenju neplodnosti pacijentica rezistentnih na klomifen citrat (Legro, 2017; McCartney i Marshall, 2016; Goodman i sur., 2015b; Costello i sur., 2012; Diamanti-Kandarakis i sur., 2010). Na tu činjenicu nadovezuje se i pitanje sigurnosti primjene metformina tijekom trudnoće. Potencijalne prednosti primjene ovog lijeka tijekom gestacijskog perioda su smanjen rizik spontanog pobačaja i razvoja gestacijskog dijabetesa. Dosad provedene studije na životinjama nisu pokazale rizike primjene u trudnoći, no zbog nedostatka kontroliranih studija na trudnicama, primjena metformina kod trudnica službeno se, ipak, ne može preporučiti (Legro, 2017; Dunaif, 2008).

Zbog nedosljednih rezultata studija, ne mogu se donijeti univerzalni zaključci o utjecaju metformina na antropometrijske karakteristike pacijentica s PCOS-om. Gotovo je sigurno da metformin neće dovesti do povećanja tjelesne težine, već je smanjuje minimalno ili je ne smanjuje. Smatra se da se najbolji rezultati postižu kombinacijom metformina i promjene životnog stila. U takvim slučajevima zabilježen je umjeren gubitak tjelesne težine i visceralnog masnog tkiva, smanjen BMI te omjer opsega struka i opsega bokova (Pasquali, 2015; Dunaif, 2008; Teede i sur., 2007).

Između ostaloga, metformin ima protektivno djelovanje na kardiovaskularni sustav te smanjuje kardiovaskularne komplikacije dijabetesa tipa 2 i stope mortaliteta od istoga (Bednarska i Siejka, 2017). Tako je zabilježeno da metformin snižava sistolički krvni tlak, snižava razine triglicerida i LDL kolesterola, a povisuje razine HDL kolesterola i na taj način osigurava lipidni profil manje aterogenosti (Pasquali, 2015; Bates i Legro, 2013b; Mathur i sur., 2008).

Metformin je lijek koji ima relativno dobru podnošljivost. Od neželjenih učinaka ovog lijeka najvažnije je izdvojiti laktacidozu, iako je vjerojatnost za njezin razvoj generalno mala.

Predispoziciju za nastanak te opasne nuspojave predstavljaju postojeće bolesti jetre i bubrega, stoga je primjena metformina u takvim slučajevima kontraindicirana. Ostale nuspojave su uglavnom gastrointestinalne, poput dijareje, nadutosti, mučnine, povraćanja i metalnog okusa u ustima. Da bi se smanjile, pacijentima se preporuča uzimanje metformina uz glavni obrok i postepeno titriranje doze počevši od 500 mg pa do konačna 2 g dnevno ili primjena oblika s produženim oslobađanjem (Legro, 2017; Teede i sur., 2010; Dronavalli i Ehrmann, 2007).

Konačno, metformin je lijek izbora za liječenje nepravilnosti metabolizma glukoze kod pacijentica s PCOS-om zbog svog dobrog sigurnosnog profila i povoljnih trenutačnih, ali i dugoročnih učinaka na njihovo zdravlje.

Tiazolidindioni, *pioglitazon* i *roziglitazon*, agonisti su PPAR- $\gamma$  (eng., *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ) koji su nuklearni receptori i transkripcijski faktori zaduženi za regulaciju gena uključenih u metabolizam masti i glukoze (diferencijacija adipocita, unos i pohrana masnih kiselina, unos glukoze u stanice). Aktivacijom PPAR- $\gamma$  tiazolidindioni povećavaju inzulinsku osjetljivost stanica, poglavito adipocita i mišićnih stanica, što za posljedicu ima sniženje koncentracija cirkulirajućeg inzulina. Samim time, dolazi i do smanjenja stupnja hiperandrogenemije zbog povećane sinteze SHBG i smanjene ovarijalne produkcije androgena, a vjeruje se kako tiazolidindioni utječu na ovarijalnu funkciju i svojim direktnim, inzulineovisnim djelovanjem i tako smanjuju ovarijalnu steroidogenezu. Tiazolidindioni, također, potiču adipogenezu i time snižavaju razinu cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina te dovode do preraspodjele masnog tkiva, u vidu povećanja subkutanog na račun visceralnog masnog tkiva, što je često praćeno povećanjem tjelesne težine (Vitek i sur., 2015; Pasquali i Gambineri, 2013; Katzung i sur., 2011; Glinborg i Andersen, 2010; Dunaif, 2008).

Dosadašnje studije koje su pratile učinke tiazolidindiona na pacijentice s PCOS-om zabilježile su da i pioglitazon i roziglitazon dovode do sniženja razina glukoze na tašte, kao i razina cirkulirajućeg inzulina. To je praćeno i sniženjem koncentracija androgena, poglavito testosterona, poboljšanjem hirzutizma i stopa ovulacije (Pasquali i Gambineri, 2013). Dronavalli i Ehrmann (2007) dalje navode kako su rezultati jedne studije pokazali da monoterapija pioglitazonom (30 mg/dan) ne uzrokuje promjene u razini LDL kolesterola, dok monoterapija roziglitazonom (4 mg/dan) uzrokuje povišenje razina LDL kolesterola za 8-16%, ali da oba lijeka dovode do povišenja razina HDL kolesterola za otprilike 10%. Također, pad razina triglicerida češće je uočen kod pacijentica na terapiji pioglitazonom nego roziglitazonom. Saleem i Rizvi (2017) te Dunaif (2008) navode i snižene razine CRP-a i fibrinogena uslijed terapije tiazolidindionima.



Terapija tiazolidindionima sa sobom nosi i štetne učinke te određene rizike. Pioglitazon i roziglitazon povezani su s povećanjem tjelesne težine i to zbog povećanja subkutanog masnog tkiva te retencije tekućine. Postoji i rizik od razvoja ozbiljnih edema i kongestivnog srčanog zatajenja pa je njihova primjena kontraindicirana kod pacijenata s kongestivnim srčanim zatajenjem i ishemijom. Zabilježen je i rizik od fraktura koštanog tkiva, a na osnovu provedenih studija postoje i ozbiljne indicije da je roziglitazon kardiotoksičan, a da terapija pioglitazonom donosi povećan rizik od karcinoma mjehura (Pasquali i Gambineri, 2013; Katzung i sur., 2011; Dronavalli i Ehrmann, 2007). Nadalje, tiazolidindioni su u animalnim studijama uzrokovali zastoj rasta i razvoja ploda, zbog čega je njihova primjena kod trudnica kontraindicirana (Morgante i sur., 2018).

Zbog nedostatka dokaza koji bi poduprli njihovu primjenu, ozbiljnih neželjenih učinaka i nepovoljnog omjera koristi i rizika, primjena ovih lijekova kod pacijentica s PCOS-om ipak se ne preporučuje za liječenje inzulinske rezistencije (Azziz i sur, 2016).

Eventualno se primjena tiazolidindiona može razmotriti kod pacijentica s PCOS-om i dijabetesom tip 2 koje pokazuju slab odgovor na terapiju metforminom. Na primjer, tako je terapija kombinacijom pioglitazona i metformina rezultirala značajnim poboljšanjem metaboličkih parametara i dvaput većom pojavnošću očekivane menstruacije u odnosu na monoterapiju metforminom. Međutim, ovakva kombinacija lijekova dovest će i do povećanja tjelesne težine pa njezina primjena nije primjerena u slučajevima kada je gubitak tjelesne težine jedan od ciljeva farmakološke terapije (Pasquali i Gambineri, 2013).

GLP-1 je inkretin kojeg izlučuju L-stanice u distalnom ileumu i kolonu. On potiče izlučivanje inzulina, a inhibira glukagona i različitim mehanizmima ostvaruje djelovanje na središnji živčani sustav čime smanjuje apetit.

*Eksenatid*, kratkodjelujući, i *liraglutid*, dugodjelujući GLP-1 analog, indicirani su za liječenje pretilih bolesnika s nereguliranom hiperglikemijom. To upućuje na činjenicu da bi ovi lijekovi mogli biti korisni u terapiji PCOS-a s obzirom da ciljaju i na pretilost i na poremećen metabolizam glukoze koji su sastavni dio ovog sindroma. Međutim, zbog iznimno visoke cijene i subkutane primjene, broj studija, kao i saznanja o njihovim učincima kod PCOS-a, ograničen je (Rocha i sur., 2019; Legro, 2017).

Rezultati postojećih studija pokazuju da primjena ovih lijekova dovodi do poboljšanja parametara koji se tiču glukoznog metabolizma kao i smanjenja tjelesne težine i opsega struka. U kombinaciji s metforminom eksenatid je doveo do povećanja inzulinske osjetljivosti, smanjenja tjelesne težine i masnog tkiva u abdominalnom području, smanjenja FAI-a te

poboljšanja menstrualnog ciklusa i stopa ovulacije više nego sam metformin ili sam ekstenatid. Liraglutid je u kombinaciji s metforminom doveo do smanjenja opsega struka i prosječnog gubitka tjelesne težine  $6,5 \pm 2,8$  kg kod onih pacijentica s PCOS-om koje u terapiji metforminom nisu pokazale gubitak tjelesne težine. Također, nakon 12 tjedana terapije liraglutidom nekontrolirano i emocijama potaknuto prejedanje kod pretilih žena s PCOS-om bilo je značajno smanjeno (Vitek i sur., 2015).

Najčešće nuspojave ovih lijekova su prolazna mučnina i povraćanje, a dovodi ih se u vezu i s rizikom od pankreatitisa (Legro, 2017).

Iz svega navedenoga, zaključuje se da bi ovi lijekovi mogli obećavati jako puno u terapiji pretilih pacijentica s PCOS-om, međutim potrebno je provesti još kliničkih studija koje će pratiti smanjenje tjelesne težine, reproduktivne ishode, ali i potencijalne rizike primjene kroz duži vremenski period kako bi se mogli sigurno preporučiti.

S obzirom da PCOS sa sobom donosi i povećan kardiovaskularni rizik, nužna je odgovarajuća farmakološka terapija, pogotovo ukoliko se u obzir uzme činjenica da se rizična stanja, poput dislipidemije i hipertenzije, kod ovih pacijentica javljaju u znatno ranijoj životnoj dobi u odnosu na opću populaciju (Escobar-Morreale, 2018).

Iz tog razloga nameće se pitanje primjene statina kod ovih pacijentica.

*Statini* su inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A-reduktaze (HMG-CoA) i time ostvaruju pleiotropne učinke kroz svoje protuupalno, antioksidativno, antiproliferativno i hipolipemičko djelovanje. HMG-CoA je enzim uključen u sintezu kolesterola i, stoga, njegovom inhibicijom, statini inhibiraju sintezu kolesterola. Glavni učinci statina su sniženje razina triglicerida i LDL kolesterola te povišenje razina HDL kolesterola. S obzirom da je kolesterol prekursor steroidnih hormona, jasno je da statini svojim djelovanjem pridonose i smanjenoj sintezi androgena. Nadalje, inhibicijom HMG-CoA statini inhibiraju nastanak mevalonske kiseline, nužne za sintezu kolesterola, čime inhibiraju proliferaciju teka stanica, a na taj način smanjuju i ovarijalnu sintezu androgena. Statini snižavanjem markera upale, CRP-a, ostvaruju i svoje protuupalne učinke. Unatoč takvim učincima na status hiperandrogenemije, ne postoje dokazi da statini poboljšavaju hirzutizam, akne, menstrualne nepravilnosti ili stopu ovulacije kod PCOS-a (Bednarska i Siejka, 2017; Vu i sur., 2017; Vitek i sur., 2015).

Od neželjenih učinaka valja istaknuti miopatiju i jetrenu disfunkciju. No, glavne kontroverze oko primjene statina kod pacijentica s PCOS-om su zbog sumnji da pogoršavaju metabolizam glukoze. Svakako treba spomenuti i njihovu teratogenost (Escobar-Morreale, 2018; Vu i sur., 2017).

Unatoč povećanoj prevalenciji pretilosti među pacijenticama s PCOS-om, korist primjene anoreksika, zbog manjka studija, nije još sasvim razjašnjena (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018).

*Orlistat* je inhibitor želučanih i pankreatičnih lipaza zbog čega ne dolazi do hidrolize triglicerida na slobodne masne kiseline pa ni do apsorpcije masti (Jayasena i Franks, 2014).

U dosad najvećoj studiji koja je pratila učinke orlistata na pacijentice s PCOS-om zabilježen je prosječan gubitak tjelesne težine od 12,9%, smanjen opseg struka te smanjen omjer opsega struka i opsega bokova. Uočeno je i sniženje markera inzulinske rezistencije, sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, sniženje razina LDL kolesterola i triglicerida, dok su razine HDL kolesterola ostale nepromijenjene. Također, zabilježen je i pad prevalencije metaboličkog sindroma za 54,4% (Chatzis i sur., 2018). Rocha i sur. (2019) još navode i poboljšanje kliničkih i biokemijskih znakova hiperandrogenizma.

Primjena orlistata često je ograničena gastrointestinalnim nuspojavama, poput fekalne inkontinencije, masne dijareje i nadutosti. Kao neželjeni učinak primjene ovog lijeka može se javiti i malapsorpcija lipofilnih vitamina, A, D, E i K (Jayasena i Franks, 2014; Bates i Legro, 2013b).

#### **4. 2. 4 LIJEKOVI ZA INDUKCIJU OVULACIJE**

Za početak, bitno je istaknuti da pretilost ima negativne učinke na reprodukciju, povezana je s anovulacijom, spontanim pobačajima i komplikacijama tijekom trudnoće te s neuspješnim farmakološkim liječenjem neplodnosti. Stoga je prije početka farmakološkog liječenja neplodnosti neophodno postići gubitak tjelesne težine od barem 5%, za kojeg je pokazano da poboljšava menstrualne nepravilnosti i odgovor na farmakološku indukciju ovulacije, unaprjeđuje stope ovulacije i smanjuje komplikacije tijekom gestacijskog perioda. Bitno je napomenuti da je mjere za gubitak tjelesne težine potrebno provesti prije farmakološke terapije indukcije ovulacije, a nikako za vrijeme pokušaja začeća jer utjecaj pojačane fizičke aktivnosti, hipokalorijske dijeta i anoreksika na razvoj rane trudnoće još uvijek nije istražen (Trikudanathan, 2015; The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008).

*Klomifen citrat* predstavlja prvu liniju indukcije ovulacije kod pacijentica s PCOS-om. To je selektivni modulator estrogenskih receptora, što znači da se ponaša i kao parcijalni agonist i kao antagonist estrogenskih receptora, ovisno o tkivu. Međutim, prilikom kliničke primjene djeluje kao kompetitivni antagonist i to primarno u hipotalamusu i na taj način inhibira mehanizam negativne povratne sprege estrogena na hipotalamičko-hipofiznu os. To dovodi do

povećanja pulsne amplitude sekrecije GnRH na razini hipotalamusa i posljedično do normalizacije razina LH te povećane produkcije i sekrecije FSH iz hipofize. Povećana prisutnost FSH dovodi do stimulacije folikularnog rasta i sazrijevanja te indukcije ovulacije (Tannus i sur., 2015).

Početak liječenja klomifen citratom započinje drugog do petog dana spontanog ili progestinima izazvanog menstrualnog krvarenja s dnevnom dozom od 50 mg i traje narednih pet dana. Do ovulacije obično dolazi 5-10 dana nakon završetka ciklusa terapije. Ukoliko do ovulacije ne dođe, doze se mogu povisiti za dodatnih 50 mg po ciklusu do maksimalne dnevne doze od 150 mg, s tim da je maksimalan broj provedenih ciklusa ograničen na šest. Ako se ovulacija ne postiže ni pri takvim dozama ili se ne može postići trudnoća unatoč ovulatornim ciklusima, smatra se da je pacijentica rezistentna na klomifen citrat. Procjenjuje se da je ~15% takvih pacijentica, a rizici za rezistenciju na ovaj lijek su pretilost, inzulinska rezistencija, hiperandrogenemija i dob. Također, nedavna istraživanja pokazuju da vrijednosti serumskog AMH mogu predvidjeti ovarijalni odgovor na terapiju klomifen citratom. Tako je kod žena sa serumskim koncentracijama AMH >3,4 ng/mL zabilježena značajno smanjena stopa ovulacija i trudnoće u odnosu na žene s nižim koncentracijama AMH. Smatra se da uzrok tome leži u činjenici da su povišene koncentracije AMH povezane s povećanim brojem preantralnih i antralnih folikula koji ne mogu podleći ovulaciji. Iako su daljnja ispitivanja potrebna, na temelju dosadašnjih saznanja pokazalo se da se dodatkom metformina kod pacijentica rezistentnih na klomifen citrat postižu poboljšane stope ovulacije i trudnoće (Jin i Xie, 2018; Morgante i sur., 2018; Tannus i sur., 2015; Sirmans i Pate, 2014; Norman i sur., 2007a). S druge strane, 75-80% pacijentica s PCOS-om ovuliraju nakon primjene klomifen citrata, no do trudnoće će doći kod samo njih 35-40% (The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008). Smatra se da je uzrok takvoj nedosljednosti antiestrogeno djelovanje klomifena na endometrij i cervikalnu sluz (Homburg, 2007).

Najčešće se kao nuspojave prilikom liječenja ovim lijekom javljaju glavobolja, zamagljen vid i vazomotorni simptomi, ali lijek se uglavnom dobro podnosi (Bednarska i Siejka, 2017). Od neželjenih učinaka valja još izdvojiti višestruku trudnoću i sindrom ovarijalne hiperstimulacije, no stope za to iznose <10%, odnosno <1% (Tannus i sur., 2015; The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008). Također, klomifen citrat je teratogen (Legro i sur., 2014).

Inhibitori aromataze, točnije *letrozol*, neslužbeno su predloženi kao alternativa klomifen citratu za indukciju ovulacije, iako *off-label* jer liječenje neplodnosti, odnosno indukcija ovulacije, nije

indikacija za njihovu primjenu (Panidis i sur., 2013).

Letrozol je nesteroidni reverzibilni inhibitor aromataze koji na taj način blokira konverziju androgena u estrogene. Time dolazi do smanjenja estrogenske aktivnosti i smanjenja negativne povratne sprege estrogena na hipotalamus što vodi k pojačanom izlučivanju GnRH, a time i FSH. S obzirom na kraće poluvrijeme eliminacije (48 h) od klomifena i odsustvo antiestrogenskog djelovanja, centralni mehanizmi povratne sprege ostaju intaktni, dominantni folikul raste, razine estrogena se povisuju i dolazi do mehanizma negativne povratne sprege. To rezultira supresijom FSH, manji folikuli podliježu atreziji što vodi k rastu samo jednog dominantnog folikula i ovulaciji (Jin i Xie, 2018; Tannus i sur., 2015).

Terapija letrozolom započinje se trećeg dana menstrualnog ciklusa i traje pet dana, a dnevne doze iznose 2,5-7,5 mg (Sirmans i Pate, 2014).

Uočeno je kako primjena letrozola u odnosu na klomifen citrat rezultira boljim odgovorom na indukciju ovulacije, posebice kod pretilih pacijentica s PCOS-om (Rocha i sur., 2019). Franik i sur. (2018) su u sistematskom pregledu došli do zaključka da terapija letrozolom u usporedbi s terapijom klomifen citratom poboljšava stope trudnoće i rođenja kod neplodnih pacijentica s anovulatornim PCOS-om. Osim toga, postoje i visokokvalitetni dokazi na osnovu kojih se zaključuje da su stope višestruke trudnoće i sindroma ovarijalne hiperstimulacije vrlo slične kod primjene oba lijeka.

Također, kod letrozola su značajno manje prisutni vazomotorni simptomi, neugodna nuspojava klomifen citrata, no učestaliji su umor i vrtoglavica. Nadalje, zbog sumnji na povezanost primjene letrozola i kongenitalnih malformacija srca i koštanog tkiva novorođenčadi, letrozol se smatra teratogenim (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Tannus i sur., 2015).

U slučaju rezistencije na klomifen citrat, drugu liniju indukcije ovulacije kod anovulatornih pacijentica s PCOS-om predstavljaju *analози gonadotropina*, točnije analози FSH (The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008).

Tome je tako jer su u PCOS-u razine FSH snižene pa će primjena tog egzogenog gonadotropina dovesti do povišenja njegovih razina, što će potaknuti rast folikula i ovulaciju (Tannus i sur., 2015).

Zabilježeno je da terapija gonadotropinima osigurava veću stopu ovulacije, trudnoće i rođenja u odnosu na klomifen citrat, a uz to nema ni dokaza o teratogenosti u usporedbi s prethodna dva lijeka. Međutim, lijek se mora svakodnevno injicirati, njegova cijena je viša, a nužni su i konstantni ultrazvučni pregledi zbog povećanog rizika od višestruke trudnoće i sindroma

ovarijalne hiperstimulacije (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018; Norman i sur., 2007a). Sindrom ovarijalne hiperstimulacije je ozbiljno, u nekim slučajevima i po život opasno stanje, a karakterizira ga akutno povećanje volumena jajnika praćeno hipoproteinemijom, hemokonzentracijom, oligurijom, ascitesom i hidrotoraksom (Morgante i sur., 2018).

Dosad standardni režimi primjene gonadotropina u visokim dozama, zbog povećanog rizika od višestruke trudnoće i sindroma ovarijalne hiperstimulacije, zamijenjeni su *step-up*, odnosno *step-down* režimima. *Step-up* režim temelji se na postepenom povećavanju doze FSH kako bi se odredio prag FSH potreban za razvoj folikula. Početna dnevna doza FSH iznosi 37,5-75 i.j. i ona se uzima prvih 7-14 dana. Ukoliko se nakon tog perioda na ultrazvučnom pregledu ne uoči razvoj folikula, inicijalna doza povećava se za 50%. Jednom kada razvoj folikula započne, terapija FSH-om nastavlja se u toj istoj dozi dok se ne postigne selekcija folikula. *Step-down* protokol osmišljen je tako da se početnom dozom FSH dosegne prag FSH potreban za folikularni razvoj. Početna dnevna doza od 150 i.j. FSH smanjuje se za 37,5 i.j. kad se ultrazvučnim pregledom uoči folikul veličine 10 mm. Smanjenje doze nastavlja se istim uzorkom svaka tri dana ako se folikularni razvoj nastavi. Dosadašnje studije pokazale su da se s oba režima postižu približno jednako visoke stope monofolikularnog razvoja, s tim da je *step-up* režim u tom smislu sigurniji, dok provođenje *step-down* režima zahtijeva znatno više iskustva i vještina (Tannus i sur., 2015; Panidis i sur., 2013; The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008).

## 5. ZAKLJUČCI

PCOS je najčešći endokrini i metabolički poremećaj u žena reproduktivne dobi.

Glavni etiološki čimbenici su geni i okoliš, dok disfunkcija hipotalamičko-hipofizno-ovarijalne osi, inzulinska rezistencija i pretilost te adrenokortikalna disfunkcija predstavljaju glavne patofiziološke karakteristike.

Nedostatak lijekova registriranih primarno za ovu indikaciju i posljedična primjena lijekova bez indikacije (*off-label*), kao i nedostatak detaljnih smjernica temeljenih na dokazima iz kliničkih studija čine liječenje PCOS-a izazovnim za sve zdravstvene djelatnike.

Temelj terapije PCOS-a čine nefarmakološke mjere, poput smanjenja tjelesne težine, povećane tjelesne aktivnosti i prestanka pušenja, te farmakološka terapija.

Među lijekovima koji se najčešće koriste u liječenju PCOS-a su kombinirani oralni hormonski kontraceptivi, antiandrogeni, metformin i klomifen citrat, no postoje i druge farmakološke opcije namijenjene smanjenju rizika od komorbiditeta.

Prilikom određivanja optimalne farmakoterapije prilagođene stanju i potrebama svake pacijentice, svakako je poželjno koristiti one lijekove za čiju je primjenu dostupan veći broj kvalitetnih podataka.

Da bi se odabrala optimalna farmakoterapija potrebno je sagledati cjelovitu sliku, uzevši u obzir obiteljsku anamnezu, kliničku sliku, popratne bolesti i poremećaje te životne navike i želje svake pacijentice.

Nadalje, potrebno je razmotriti omjer koristi i rizika takve farmakoterapije te pacijentice upoznati s istom kako bi adherencija, a time i ishodi liječenja bili što uspješniji.

Konačno, neosporno je da bi otkriće lijeka za PCOS iznimno pojednostavnilo liječenje, no u međuvremenu potrebno je usmjeriti sredstva i napore u detaljnije izučavanje dostupnih nefarmakoloških i farmakoloških opcija. Time bi se dobili vjerodostojniji i kvalitetniji dokazi koji bi omogućili bolju terapiju i zadovoljstvo pacijenticama.

## 6. LITERATURA

Adashi EY. Potential utility of gonadotropin-releasing hormone agonists in the management of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril*, 1990, 53, 765-779.

Aswini R, Jayapalan S. Modified Ferriman–Gallwey Score in Hirsutism and its Association with Metabolic Syndrome. *Int J Trichology*, 2017, 9, 7-13.

Azziz R, Carmina E, Chen ZJ, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2, 1-18.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 2009, 91, 456-488.

Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*, 2011, 3, 25-35.

Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004, 18, 685-706.

Banting LK, Gibson-Helm M, Polman R, Teede HJ, Stepto NK. Physical activity and mental health in women with Polycystic Ovary Syndrome. *BMC Womens Health*, 2014, 14, 51.

Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med*, 1989, 110, 386-399.

Barthelmeß EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2014, 6, 104-119.

Bates GW, Bowling M. Physiology of the female reproductive axis. *Periodontology* 2000, 2013, 61, 89-102.

Bates GW, Legro RS. Longterm management of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 373, 91-97.

Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26, 359-367.



Bevilacqua A, Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of Inositols in Polycystic Ovary Syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016, 37, 129-139.

Brennan L, Teede H, Skouteris H, Linardon J, Hill B, Moran L. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*, 2017, 26, 1-13.

Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*, 2012, 77, 332-337.

Carmina E. Oral contraceptives and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36, 358-363.

Chatzis P, Tziomalos K, Pratilas GC, Makris V, Sotiriadis A, Dinas K. The Role of Antiobesity Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Folia Med (Plovdiv)*, 2018, 60, 512-520.

Costello MF, Misso ML, Wong J, Hart R, Rombauts L, Melder A, Norman RJ, Teede HJ. The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2012, 52, 400-403.

Cunningham P. Pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Nurs Standard*, 2017, 31, 44-51.

Dantas WS, Neves WD, Gil S, Barcellos CRG, Rocha MP, de Sá-Pinto AL, Roschel H, Gualano B. Exercise-induced anti-inflammatory effects in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Cytokine*, 2019, 120, 66-70.

Diamanti-Kandarakis E, Economou F, Palimeri S, Christakou C. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1205, 192-198.

Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The Role of Genes and Environment in the Etiology of PCOS. *Endocrine*, 2006, 30, 19-26.

Diri H, Karaburgu S, Acmaz B, Unluhizarci K, Tanriverdi F, Karaca Z, Kelestimur F. Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 32, 42-45.

Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, Epperson N, Teede H. Androgen Excess-Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression,

anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2018, 109, 888-899.

Dronavalli S, Ehrmann DA. Pharmacologic Therapy of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 2007, 50, 244-254.

Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*, 2015, 36, 487-525.

Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea VL, Hudita D. Metformin-Clinical Pharmacology in PCOs. *J Med Life*, 2015, 8, 187-192.

Dunaif A. Drug Insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome—a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4, 272-283.

Dutkowska A, Konieczna A, Breska-Kruszewska J, Sendrakowska M, Kowalska I, Rachoń D. Recommendations on non-pharmacological interventions in women with PCOS to reduce body weight and improve metabolic disorders. *Endokrynol Pol*, 2019, 70, 198-212.

Ehrmann DA, Barnes RL, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome as a Form of Functional Ovarian Hyperandrogenism Due to Dysregulation of Androgen Secretion. *Endocrine Rev*, 1995, 16, 322-353.

Eilerman B, Salehi M, Tomer Y. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. U: Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Farid NR, Diamanti-Kandarakis E, urednici, Springer Science+Business Media, LLC, 2009, str. 83-91.

Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature*, 2018, 14, 270-284.

Farquhar C. Introduction and history of polycystic ovary syndrome. U: Polycystic Ovary Syndrome. Kovacs G, Norman R, urednici, Cambridge, 2007, str. 4-24.

Farshchi H, Rane A, Love A, Kennedy RL. Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome (PCOS): Pointers for nutritional management. *J Obstet Gynaecol*, 2007, 27, 762-773.

Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol*, 2017, 24, 1-10.

Franik S, Eltrop SM, Kremer JAM, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 5:CD010287.

Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes*, 2002, 26, 883-896.

Glintborg D, Andersen M. Thiazolinedione treatment in PCOS – an update. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26, 791-803.

Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7, 219-231.

Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. *Endocr Pract*, 2015, 21, 1291-1300.

Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 2. *Endocr Pract*, 2015, 21, 1415-1426.

Gupta M, Mysore V. Classifications of Patterned Hair Loss: A Review. *J Cutan Aesthet Surg*, 2016, 9, 3-12.

Hakimi O, Cameron LC. Effect of Exercise on Ovulation: A Systematic Review. *Sports Med*, 2017, 47, 1555-1567.

He C, Lin Z, Wagner Robb S, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2015, 7, 4555-4577.

Hoeger KM. Role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20, 293-310.

Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4, 215-222.

Homburg R. Ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome. U: *Polycystic Ovary Syndrome*. Kovacs G, Norman R, urednici, Cambridge, 2007, str. 140-158.

International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018, <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline>, pristupljeno lipanj i srpanj 2019.

Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10, 624-636.

Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34, 272-277.

Karadağ C, Yoldemir T, Yavuz DG. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44, 270-277.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 653, str. 655, str. 742-744.

Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*, 2013, 87, 781-788.

Kontracepcija, [http://www.hljk.hr/Portals/0/Kontracepcija\\_etecaj-skripta%20final.pdf](http://www.hljk.hr/Portals/0/Kontracepcija_etecaj-skripta%20final.pdf), pristupljeno 5.7.2019.

Kousta E, Franks S. Long-term health consequences of polycystic ovary syndrome. U: *Polycystic Ovary Syndrome*. Kovacs G, Norman R, urednici, Cambridge, 2007, str. 81-101.

Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29, 1-13.

Laganà AS, Rossetti P, Buscema M, La Vignera S, Condorelli RA, Gullo G, Granese R, Triolo O. Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016. 6306410.

Legro RS. Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. [ažurirano 11.1.2017.] U: Endotext [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A i sur., urednici, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000-.

Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98, 4565-4592.

Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*, 2014, 371, 119-129.

Lin M, Xu XW, Wang Y, Hu Y, Zhao Y. Evaluation of a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for Treating Endometrial Hyperplasia in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Obstet Invest*, 2014, 78, 41-44.

Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diab Res Clin Pract*, 2017, 130, 163-170.

Mansour A, Hosseini S, Larijani B, Mohajeri-Tehrani MR. Nutrients as novel therapeutic approaches for metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *EXCLI J*, 2016, 15, 551-564.

Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199, 596-609.

McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*, 2016, 375, 54-64.

Mediatelly Baza Lijekova, <https://mediately.co/hr/drugs>, pristupljeno srpanj 2019.

de Melo AS, dos Reis RM, Ferriani RA, Sales Vieira C. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *J Contracept*, 2017, 8, 13-23.

Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*, 2004, 150, 186-194.

Mohammad BM, Seghinsara MA. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18, 17-21.

Monastra G, Unfer V, Harrath AH, Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and Dchiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 33, 1-9.

Moran LJ, Brinkworth GD, Norman RJ. Dietary Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med*, 2008, 26, 85-92.

Morgante G, Massaro MG, di Sabatino A, Cappelli V, de Leo V. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34, 4-9.

Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin*, 2014, 43, 123-147.

Nestler JE, Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31, 501-505.

Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 2007, 370, 685-697.

Norman R, Moran L. Lifestyle factors in the etiology and management of polycystic ovary syndrome. U: Polycystic Ovary Syndrome. Kovacs G, Norman R, urednici, Cambridge, 2007, str. 121-139.

Opstruktivna apneja, <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/apneja-u-snu/opstruktivna-apneja>, pristupljeno 15.6.2019.

Osório J. Oral contraceptives and VTE risk in PCOS. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9, 127.

Özdemir S, Görkemli H, Gezginç K, Özdemir M, Kiyici A. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 103, 44-49.

Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16, 365-371.

Panidis E, Tziomalos K, Papadakis E, Katsikisa I. Infertility Treatment in Polycystic Ovary Syndrome: Lifestyle Interventions, Medications and Surgery. U: Polycystic Ovary Syndrome. Novel Insights into Causes and Therapy. Macut D, Pfeifer M, Yildiz BO, Diamanti-Kandarakis E, urednici, Basel, Karger, 2013, str. 128-141.

Pasquali R. Metformin in women with PCOS, *Pros. Endocrine*, 2015, 48, 422-426.

Pasquali R, Gambineri A. Insulin Sensitizers in Polycystic Ovary Syndrome. U: Polycystic Ovary Syndrome. Novel Insights into Causes and Therapy. Macut D, Pfeifer M, Yildiz BO, Diamanti-Kandarakis E, urednici, Basel, Karger, 2013, str. 83-102.

Pavičić Baldani D. Sindrom policističnih jajnika (PCOS). *Medix*, 2013, 19, 124-130.

Polycystic ovarian syndrome (PCOS), <http://www.pathophys.org/pcos/>, pristupljeno 11. 6. 2019.

Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*, 2015, 90, 529-543.

Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181, 1263-1269.

Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, Gomes KB, Reis FM. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Res*, 2019, 8:F1000 Faculty Rev-565.

Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, Calvo M, Bermúdez V. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med* 2014, 2014, 719050.

Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*, 2016, 37, 467-520.

Sabbioni L, Petraglia F, Luisi S. Non-contraceptive benefits of intrauterine levonorgestrel administration: why not? *Gynecol Endocrinol*, 2018, 33, 822-829.

Saleem F, Rizvi SW. New Therapeutic Approaches in Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*, 2017, 9, e:1844.

Setji TL, Brown AJ. Polycystic Ovary Syndrome: Update on Diagnosis and Treatment. *Am J Med*, 2014, 127, 912-919.

Shanshanwal SJS, Dhurat RS. Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: A randomized controlled open-label, evaluator-blinded study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2017, 83, 47-54.

Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res*, 2004, 2, 13-27.

Sinclair R, Green J. Skin manifestations of polycystic ovary syndrome. U: Polycystic Ovary Syndrome. Kovacs G, Norman R, urednici, Cambridge, 2007, str. 102-120.

Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*, 2014, 6, 1-13.

Sortino MA, Salomone S, Carruba MO, Drago F. Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the Therapeutic Approach with Inositols. *Front Pharmacol*, 2017, 8, 341.

Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26, 555-558.

Tannus S, Burke YZ, Kol S. Treatment strategies for the infertile polycystic ovary syndrome patient. *Women's Health*, 2015, 11, 901-912.

Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*, 2010, 8, 41.

Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *TRENDS Endocrinol Metabol*, 2007, 18, 273-279.

Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2018, 33, 1602-1618.

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.

The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2008, 89, 505-522.

Trikudanathan S. Polycystic Ovarian Syndrome. *Med Clin*, 2015, 99, 221-235.

Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*, 2004, 60, 1-17.

Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3, 103-111.

Vitek W, Alur S, Hoeger KM. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2015, 103, 605-611.



Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, Angelousi A, Kaltsas G, Mastorakos G, Kassi E. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones*, 2017, 16, 5-21.

Vu LC, Joe E, Kirk JK. Role of statin drugs for polycystic ovary syndrome. *J Family Reprod Health*, 2017, 10, 165-175.

Yildiz BO. Approach to the Patient: Contraception in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100, 794-802.

Yildiz BO, Azziz R. Adrenocortical dysfunction in polycystic ovary syndrome. U: Polycystic Ovary Syndrome. Kovacs G, Norman R, urednici, Cambridge, 2007, str. 288-315.

Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*, 2010, 16, 51-64.

Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*, 2017, 35, 271-281.

Živić S, Cvetković V, Stanković S, Vučić J, Milojević D. Dijagnostika policističnog ovarijalnog sindroma. *Paediatr Croat*. 2012, 56, 1-8.

## 7. SAŽETAK / SUMMARY

### SAŽETAK

U ovom teorijskom diplomskom radu opisane su patofiziološke karakteristike te mogućnosti nefarmakološkog i farmakološkog liječenja sindroma policističnih jajnika. PCOS je najčešći endokrini i metabolički poremećaj u žena reproduktivne dobi. Smatra se da je riječ o multigenetskom poremećaju sa snažnim utjecajem okolišnih čimbenika. Poremećaji u komunikaciji između hipotalamusa, hipofize i jajnika, inzulinska rezistencija, pretilost i adrenokortikalna disfunkcija osnova su patofiziologije PCOS-a. Biokemijski i klinički hiperandrogenizam, (oligo)anovulacija i policistična morfologija jajnika predstavljaju glavne reproduktivne značajke PCOS-a. Nadalje, pacijentice s PCOS-om imaju povećan rizik razvoja intolerancije glukoze, dijabetesa tipa 2, dislipidemije, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti. Navedene značajke PCOS-a rezultiraju smanjenom kvalitetom života povezanom sa zdravljem ovih pacijentica. Zabilježena je povećana prevalencija depresije i anksioznosti, psihoseksualne disfunkcije i poremećaja hranjenja. Cilj je kombinacijom nefarmakoloških mjera s odgovarajućim farmakološkim liječenjem postići optimalan tretman pacijentica. Od nefarmakoloških mjera, svakako valja istaknuti uvođenje hipokalorijske dijeta i fizičke aktivnosti. Prvu liniju liječenja hiperandrogenizma, ukoliko pacijentica ne planira trudnoću, predstavljaju kombinirani oralni hormonski kontraceptivi, a kao druga linija razmatra se uvođenje antiandrogena. Medroksiprogesteron acetat, intrauterini sustav s levonorgestrelom, kao i prethodno navedeni kombinirani oralni hormonski kontraceptivi pružaju dobru regulaciju menstrualnog ciklusa, a time i zaštitu od hiperplazije i karcinoma endometrija. Za liječenje metaboličkih nepravilnosti obično se koristi metformin, dok klomifen citrat predstavlja prvu liniju za indukciju ovulacije kod anovulatornih pacijentica s PCOS-om.

## SUMMARY

The pathophysiological characteristics and the possibilities of non-pharmacological and pharmacological treatment of polycystic ovarian syndrome are described in this theoretical diploma thesis. PCOS is the most common endocrine and metabolic disorder in women of reproductive age. It is considered to be multigenetic disorder with strong environmental influences. Communication disorders between hypothalamus, pituitary gland and ovaries, insulin resistance, obesity and adrenocortical dysfunction are the basis of PCOS pathophysiology. Biochemical and clinical hyperandrogenism, (oligo)anovulation and polycystic ovarian morphology represent the main PCOS reproductive features. Furthermore, patients with PCOS are at high risk of developing glucose intolerance, type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension and cardiovascular diseases. The listed PCOS features result in decreased health related quality of life of these patients. Increased prevalence of depression, anxiety and eating disorders has been noticed. The therapeutic goal is to achieve the optimal treatment for patients by combining non-pharmacological measures with appropriate pharmacological treatment. Of non-pharmacological measures, it is important to emphasize the introduction of hypocaloric diet and physical activity. The first-line therapy for hyperandrogenism is combined oral hormonal contraceptives if patient do not plan for pregnancy, while it is considered to introduce antiandrogens as the second-line therapy. Medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel intrauterine system, as well as previously mentioned combined oral hormonal contraceptives ensure effective regulation of menstrual cycle and thus protection against the development of endometrial hyperplasia or carcinoma. Metformin is usually used to treat the metabolic irregularities, while clomiphene citrate is the first-line therapy to induce ovulation in anovulatory PCOS patients.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA – IZAZOVI I MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

**Antonela Bašić**

#### SAŽETAK

U ovom teorijskom diplomskom radu opisane su patofiziološke karakteristike te mogućnosti nefarmakološkog i farmakološkog liječenja sindroma policističnih jajnika. PCOS je najčešći endokrini i metabolički poremećaj u žena reproduktivne dobi. Smatra se da je riječ o multigenetskom poremećaju sa snažnim utjecajem okolišnih čimbenika. Poremećaji u komunikaciji između hipotalamusa, hipofize i jajnika, inzulinska rezistencija, pretilost i adrenokortikalna disfunkcija osnova su patofiziologije PCOS-a. Biokemijski i klinički hiperandrogenizam, (oligo)anovulacija i policistična morfologija jajnika predstavljaju glavne reproduktivne značajke PCOS-a. Nadalje, pacijentice s PCOS-om imaju povećan rizik razvoja intolerancije glukoze, dijabetesa tipa 2, dislipidemije, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti. Navedene značajke PCOS-a rezultiraju smanjenom kvalitetom života povezanom sa zdravljem ovih pacijentica. Zabilježena je povećana prevalencija depresije i anksioznosti, psihoseksualne disfunkcije i poremećaja hranjenja. Cilj je kombinacijom nefarmakoloških mjera s odgovarajućim farmakološkim liječenjem postići optimalan tretman pacijentica. Od nefarmakoloških mjera, svakako valja istaknuti uvođenje hipokalorijske dijeta i fizičke aktivnosti. Prvu liniju liječenja hiperandrogenizma, ukoliko pacijentica ne planira trudnoću, predstavljaju kombinirani oralni hormonski kontraceptivi, a kao druga linija razmatra se uvođenje antiandrogena. Medroksiprogesteron acetat, intrauterini sustav s levonorgestrelom, kao i prethodno navedeni kombinirani oralni hormonski kontraceptivi pružaju dobru regulaciju menstrualnog ciklusa, a time i zaštitu od hiperplazije i karcinoma endometrija. Za liječenje metaboličkih nepravilnosti obično se koristi metformin, dok klomifen citrat predstavlja prvu liniju za indukciju ovulacije kod anovulatornih pacijentica s PCOS-om.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 63 stranice, 4 grafička prikaza, 4 tablice i 116 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: sindrom policističnih jajnika, etiologija, rizični čimbenici, patofiziologija, komorbiditeti, nefarmakološko liječenje, farmakološko liječenje

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Maja Ortner Hadžabić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: kolovoz 2019.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME – CHALLENGES AND TREATMENT POSSIBILITIES

**Antonela Bašić**

#### SUMMARY

The pathophysiological characteristics and the possibilities of non-pharmacological and pharmacological treatment of polycystic ovarian syndrome are described in this theoretical diploma thesis. PCOS is the most common endocrine and metabolic disorder in women of reproductive age. It is considered to be multigenetic disorder with strong environmental influences. Communication disorders between hypothalamus, pituitary gland and ovaries, insulin resistance, obesity and adrenocortical dysfunction are the basis of PCOS pathophysiology. Biochemical and clinical hyperandrogenism, (oligo)anovulation and polycystic ovarian morphology represent the main PCOS reproductive features. Furthermore, patients with PCOS are at high risk of developing glucose intolerance, type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension and cardiovascular diseases. The listed PCOS features result in decreased health related quality of life of these patients. Increased prevalence of depression, anxiety and eating disorders has been noticed. The therapeutic goal is to achieve the optimal treatment for patients by combining non-pharmacological measures with appropriate pharmacological treatment. Of non-pharmacological measures, it is important to emphasize the introduction of hypocaloric diet and physical activity. The first-line therapy for hyperandrogenism is combined oral hormonal contraceptives if patient do not plan for pregnancy, while it is considered to introduce antiandrogens as the second-line therapy. Medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel intrauterine system, as well as previously mentioned combined oral hormonal contraceptives ensure effective regulation of menstrual cycle and thus protection against the development of endometrial hyperplasia or carcinoma. Metformin is usually used to treat the metabolic irregularities, while clomiphene citrate is the first-line therapy to induce ovulation in anovulatory PCOS patients.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 63 pages, 4 figures, 4 tables and 116 references. Original is in Croatian language.

**Keywords:** polycystic ovarian syndrome, etiology, risk factors, pathophysiology, comorbidities, non-pharmacological treatment, pharmacological treatment

**Mentor:** **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Reviewers:** **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Renata Jurišić Grubešić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2019.

