

PCOS

Sindrom policističnih jajnika

Napisao i uredio
Velimir Šimunić

KLINIČKE SMJERNICE

Bjelolasica, rujan 2006.

PCOS

Sindrom policističnih jajnika

KLINIČKE SMJERNICE

Napisao i uredio

Velimir Šimunić

U pisanju ovih smjernica sudjelovali su

Srećko Ciglar

Miroslav Dumić

Mirko Koršić

Željko Metelko

Bjelolasica, 22. - 24. rujna 2006.

**Pozvani predavači na 2. hrvatskom simpoziju
o policiističnim jajnicima bili su:**

Dubravko Barišić
Tomislav Čanić
Ksenija Geršak
Darko Kaštelan
Branko Radaković
Andrija Stanimirović
Snježana Škrablin Kučić
Srećko Ciglar
Romana Dmitrović
Zlatko Giljević
Mirko Koršić
Miljenko Solter
Ernest Suchanek
Hrvoje Vrčić
Gordan Crvenković
Miroslav Dumić
Jozo Jelčić
Željko Metelko
Mihajlo Strelec
Velimir Šimunić
Vanja Zjačić-Rotkvić

Posebna zahvala na suradnji:

Romani Dmitrović i Jadranki Kontent

Simpozij o policističnim jajnicima okupio je najuglednije stručnjake Hrvatske iz područja ginekološke endokrinologije, endokrinologije, pedijatrijske endokrinologije, dijabetologije, menopauzalne medicine i dermatologije. Oni su plenarnim predavanjima i raspravom pridonijeli izgradnji ovih kliničkih smjernica, koje bi trebale pomoći svim liječnicima u donošenju specifičnih medicinskih odluka. Smjernice su zasnovane na današnjem znanju o PCOS, kao i iskustvu eksperata.

Konsenzus je radni i dinamički dokument, odraz sadašnjih nalaza u literaturi. Zbog brza napretka u tom području medicine bit će nužne povremene revizije i korekcija kliničkih smjernica. Ove smjernice valja primjenjivati usklađujući prosudbu kliničara i individualnost svake pacijentice pojedinačno.

Popis kratica

PCOS	<i>polycystic ovary syndrome</i> - sindrom policističnih jajnika
IR	inzulinska rezistencija
DHEA-s	dehidroepiandrosteron sulfat
AMH	antimullerov hormon
GnRH	<i>gonadotropine releasing hormone</i> - hormon koji oslobađa gonadotropine
DA	dopamin
LH	luteinizirajući hormon (lutropin)
FSH	folikulstimulirajući hormon (folitropin)
3 β HSD	3 β hidrosisteroid dehidrogenaza
IGF	<i>insulin like growth factor</i> - inzulinu sličan čimbenik rasta
GH	<i>growth hormone</i> - hormon rasta
IGFBP	<i>insulin growth factor binding protein</i> - protein koji veže inzulinski faktor rasta
GDF	<i>growth differentiation factor</i> - faktor diferencijacije rasta
BMP	<i>bone morphogenetic protein</i> - morfogogenetski protein kostiju
DHT	dihidrotestosteron
E1, E2	estron, estradiol
A	androstendion
SHBG	<i>sex hormone binding globuline</i> - globulin koji veže spolne hormone
T, sl.T	testosteron, slobodni testosteron
E2	estradiol
PAI	plasminogen activator inhibitor - inhibitor aktivacije plazminogena
BMI	<i>body mass index</i> - indeks tjelesne mase
GUK	glukoza u krvi
KVB	kardiovaskularne bolesti
BMD	<i>bone mineral density</i> - mineralna gustoća kostiju
UZV	ultrazvuk
PRL	prolaktin
KAH	kongenitalna adrenalna hiperplazija
FAI	<i>free androgen index</i> - indeks slobodnih androgena
ACTH	adrenokortikotropni hormon
OGTT	<i>oral glucose tolerance test</i> - oralni test opterećenja glukozom

OHP	hidroksiprogesteron
TSH	<i>thyroid stimulating hormone</i> - tireotropni hormon
HK	hormonska kontracepcija
CC	<i>clomiphene citrat</i> - klomifen
IUI	intrauterina inseminacija
TT	tjelesna težina
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
EPH	edemi, proteinurija, hipertenzija
IVF	in vitro fertilizacija - izvantjelesna oplodnja
IVM	in vitro maturacija - izvantjelesno sazrijevanje
Sleep apneja	apneja u spavanju
OSA	opstruktivna apneja u spavanju
Free E/A	slobodni estrogini / androgeni
3D UZV	trodimenzijski ultrazvuk
AFC	<i>antral follicular count</i> - broj antralnih folikula
HDL	<i>high density lipoprotein</i> - lipoprotein visoke gustoće
LDL	<i>low density lipoprotein</i> - lipoprotein niske gustoće
PCT	postkoitalni test
HSG	histerosalpingografija
AIH	homoinseminacija
CPA	cyproteron acetat
OHSS	<i>ovarian hyperstimulation syndrome</i> - sindrom hiperstimulacije jajnika
FDA	Food and Drug Administration - Agencija za hranu i lijekove
OR	<i>odds ratio</i>
RR	relativni rizik

Definicija

Sindrom policističnih jajnika multisistemski je reprodukcijsko - metabolički poremećaj, karakteriziran oligo/anovulacijama, hiperandrogenizmom i policističnim izgledom jajnika. Često je udružen s debljinom i inzulinskom rezistencijom.

Sindrom policističnih jajnika značajno povisuje rizik za neplodnost, dislipidemiju, šećernu bolest tipa 2, apneju u spavanju, hipertenziju, kardiovaskularne bolesti, neuredna krvarenja iz maternice, hiperplaziju i rak endometrija.

Incidencija

Učestalost je sindroma policističnih jajnika 15 do 22% ako poštujemo Europske kriterije za dijagnozu. Češći je u adolescenciji - oko 25%. Nakon četrdesete godine spontano se ublažava hiperandrogenemija i češće su ovulacije. U razdoblju tranzicije incidencija PCOS je oko 15%, a u perimenopauzi 10%.

Povezanost PCOS s nekim poremećajima

Postoji visoka povezanost PCOS sa:

- anovulacijama 85-90%
- oligomenorejom 85%
- intolerancijom glukoze 35%
- amenorejom 20-30%
- hirzutizmom 90%
- aknama 85%

U manje od 10% pacijentica s PCOS postoji normalan ovulacijski ciklus.

Predispozicija za PCOS

Neki poremećaji u intrauterinom razdoblju i peripubertetu povisuju rizik za kasniji nastanak sindroma policističnih jajnika. Majke s PCOS rađaju djecu koja imaju pet puta viši rizik za PCOS.

1. Fetusna predispozicija

Prekomjerna debljina majke, pojačano stvaranje androgena fetusa i zastoj u rastu fetusa povisuju rizik za kasniji PCOS za 20%. Brzi prirast na težini (*catch up growth*) u dojenačko doba, stvara kasniji rizik za inzulinsku rezistenciju (IR) i šećernu bolest tipa 2. Aktivira se steroidogeneza u fetusnom jajniku.

Egzogeni androgeni ne povećavaju rizik jer se aromatiziraju i ne prelaze u fetus.

2. Prepubertetska predispozicija

Prijeвременa adrenarha (pubarha prije osme godine) za 50% povisuje rizik za kasniji PCOS. Prijevremena adrenarha je deset puta češća u djevojčica, i u dobi od osam godina učesta-

lost je oko 8%. Povišena razina inzulina i dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS) tada povisuje rizik za PCOS. Djevojčice čije majke imaju PCOS imaju tri puta višu razinu (AMH), koji je povezan sa zastojem folikulogeneze.

3. Peripubertetska i adolescencijska predispozicija

U djevojaka u kojih poremećaj ciklusa i anovulacije traju dulje od dvije ginekološke godine, ponavljaju se disfunkcijska krvarenja iz uterusa, kada je izražen hiperandrogenizam i adolescentna debljina, 70-postotni je rizik za nastanak PCOS. Visok rast i peripubertalna debljina rizični su faktori za IR, prematurnu adrenarhu i PCOS.

Prekomjerna tjelesna težina u juvenilno, a posebno u adolescentsko doba, naj snažniji je okidač za razvitak i pogoršanje simptoma PCOS. Pojedini lijekovi (antiepileptici, steroidni anabolici, gestageni, valproat) mogu potaknuti nastanak PCOS.

Patofiziologija sindroma policističnih jajnika

U tom endokrinološko-metaboličkom poremećaju isprepleću se abnormalnosti više sustava. Središnji je poremećaj u jajniku, ali na njega konkurentno utječe abnormalna neurosekrecija, hiperinzulinemija, hiperandrogenemija i debljina.

Neuroendokrinološki poremećaji

Povišena razina androgena inhibira negativnu povratnu spregu steroida za gonadotropni releasing-hormon (GnRH). To će, uz nedostatak progesterona, umanjiti aktivnost hipotalamičkih opijata i dopamina (DA). U regulaciju hipotalamičke neurosekrecije GnRH uključuju se i bi-signalni energetske homeostaze. To su adipokini, odnosno leptin, i enterokini. Leptin, inzulin i protein YY-3-36 suprimiraju oreksine (ponajprije neuropeptid-y), a stimuliraju anoreksine. Promijenjena aktivnost oreksina, osim umanjivanja apetita, također inhibira hipotalamičke opijate i DA. Ghrelin iz želuca djeluje obrnuto.

Opisane promjene ubrzavaju GnRH skokovitost (pulzatilnost), što podiže razinu luteinizirajućeg hormona - lutropin (LH) (povišena frekvencija i amplituda).

Povišena razina LH i/ili povišena frekvencija pulzacija LH imaju snažniji učinak na teka-stanice folikula jajnika, posebno na funkciju enzima pod nadzorom $P450c17\alpha$. Zbog povišenih inhibina-B i slobodnih estrogena u cirkulaciji, te lokalnih parakrinih učinaka androgena i AMH, smanjena je aktivnost folikulostimulirajućeg hormona (folitropin - FSH). Tako promijenjene aktivnosti LH i FSH bitno utječu na folikularnu jedinicu jajnika.

Poremećaji funkcije jajnika

Disregulacija je funkcije jajnika višestruka:

- pojačana je regrutacija folikula iz pričuve
- izostaje sazrijevanje folikula - arest ili atrezija folikula
- abnormalna funkcija folikularne jedinice - teka - i granulosa - stanica
- poremećena steroidogeneza
- rana pojava receptora LH

Navedene promjene rezultiraju ovarijskom hiperandrogenemijom i anovulacijama. U anovulacijskom policističnom jajniku nalazimo pet do sedam puta više malih (preantralnih i antralnih)

folikula nego u normalnom jajniku. Folikuli u tim stadijima razvitka imaju visoku osjetljivost za gonadotropine, i ostvaruju ekspresiju gena za enzime: P450 aromatazu, P450 scc, P450c17 i 3β hidroksisteroiddehidrogenazu (HSD). Također pojačava se obosmjerna komunikacija između granuloze i oocite. Ostvaruje se visok kapacitet za steroidogenezu.

U disregulaciji funkcionalne folikularne jedinice u PCOS sudjeluju ekstraovarijski i intraovarijski modulatori:

Ekstraovarijski modulatori:

- gonadotropini - povišen LH i snižen FSH
- kognadotropini - povišen inzulin, IGF-1, hormon rasta (HR)
- snižena produkcija hormonskih nosača - (sex hormone binding protein - SHBG, insulin like growth factor binding protein - IGFBP-1)
- adipokini - Leptin, Adiponektin, Rezistin
- enterokini - Ghrelin, PYY

Intraovarijski modulatori - parakrina aktivnost

- disfunkcija enzima
- povišeni androgeni, inhibin - sniženi estrogeni i progesteron
- poremećen IGF/IGFBP sustav jajnika
- poremećaj ostalih faktora rasta i citokina
- povišen AMH
- snižen growth differentiation factor-9 (GDF-9)
- snižen bone morfogenetic protein-15 (BMP-15)

Valja napomenuti da steroidni hormoni jajnika i inhibin-B imaju udaljene učinke i parakrinu aktivnost. Samo uravnotežena proizvodnja androgena u teki određuje sudbinu folikula. Parakrina kontrola androgeneze određuje ravnotežu između sazrijevanja ili aresta folikula. Visoki ovarijski testosteron konvergira se ireverzibilno u dihidrotestosteron (DHT) i uzrokuje atreziju folikula.

Uzroci su zastoja folikulogeneze (aresta folikula):

- inhibicija FSH - zbog povišenih inhibina B i antimüllerova hormona
- povišeni androgeni i intraovarijski hiperandrogenizam
- inzulinska rezistencija odnosno hiperinzulinemija
- biosignali oocite - GDF-9, BMP-15
- povišen IGFBP-4 u jajniku

Razina androgena u jajniku čini ravnotežu između normalna sazrijevanja folikula, aresta i atrezije folikula.

U jajnicima s PCOS povišuje se osjetljivost na inzulin i IGF, koji su često povišeni i u cirkulaciji. Tako dodatno pridonose ovarijskoj hiperandrogenemiji. Ovarijski inhibin i IGF povišuju stvaranje androgena u teka-stanicama.

Hiperandrogenemija i hiperandrogenizam

U 80 do 85% pacijentica s PCOS nalazimo hiperandrogenemiju, kao i njezine znakove - hiperandrogenizam.

Povišeni androgeni uglavnom su iz jajnika, ali i iz masnoga tkiva, gdje se androstendion pretvara u testosteron i estron (E1). U 20% žena s PCOS povišena je razina adrenalnih androgena.

Luteinizirajući hormon (LH), adrenocorticotropni hormon (ACTH) i inzulin djeluju na pojačanu ekspresiju gena P450c17, koji nadzire aktivnost enzima 17 α -hydroxylazu i 17/20-lyazu. Ti enzimi sudjeluju u stvaranju androstendiona. Zato su u PCOS povišeni androstendion, testosteron i dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS). Povišeni androgeni i hiperinzulinemija smanjuju produkciju SHBG i IGFBP-1, što je razlog za relativno povišenje slobodnog testosterona, estradiola i IGF u cirkulaciji. Također je pojačana konverzija androstendiona u masnom tkivu, koje stvara testosteron i estron. Povišeni androgeni u cirkulaciji (hiperandrogenemija) pretvaraju se u periferiji (koži) u dihidrotestosteron (DHT). U većega broja pacijentica s PCOS pojačana je aktivnost enzima 5 α reduktaze (testosteron - DHT). Podrijetlo povišenih androgena u PCOS pokazuje tablica 1.

Tablica 1. Podrijetlo androgena u žena s PCOS

Androgeni	Jajnik	Nadbubrežna žlijezda	Periferno
DHEAS	<5%	>95%	0
Androstendion (A)	60%	35%	5% (iz DHEAS)
Testosteron (T)	60%	5%	35% (iz A)
Dihydrotestosteron (DHT)	0	0	100% (iz A i T)
3- α androstenediol glucuronid	0	0	100% (iz DHT)

Povišeni androgeni u cirkulaciji (hiperandrogenemija) utječe na promjene kože i nastanak androidne debljine, visceralne masti i dislipidemije. Te promjene također sudjeluju u nastanku inzulinske rezistencije (IR) i padu SHBG.

Biljezi osjetljivosti na povišene androgene jesu:

- hirsutizam
- masna koža, kosa i akne
- opadanje kose - androidna alopecija
- povišen libido
- klitoromegalija
- virilizacija

Inzulinska rezistencija (IR) i hiperinzulinizam

Sindrom policističnih jajnika, debljina i hiperandrogenemija samostalno povisuju rizik za umanjenu osjetljivost na inzulin, poglavito u masnom tkivu i mišićima. Postreceptorski poremećaj inzulinskog signala (fosforilacija serina), čini se, glavni je razlog za hiperinzulinemiju. Oko 50 do 70% žena s PCOS, a gotovo sve prekomjerne tjelesne težine, imaju IR. Na inzulin rezistentni adipociti luče multiple molekule povezane s upalom i inzulinskom rezistencijom. To su: povišeni leptin, rezistin, slobodne masne kiseline, angiotenzin II, PAI-1 i TNF α , dok je adiponektin snižen. Smatra se da i neravnoteža adipokina (leptin, rezistin, adiponektin) sudjeluju u nastanku IR. Za svoju aktivnost povišeni inzulin koristi se svojim i receptorima za IGF. Brojne su disregulacijske posljedice hiperinzulinemije:

- neurosekrecija u hipotalamusu
- teka-stanice
 - pojačani učinak LH

-
- samostalno potiče androgenezu u jajniku
 - potiče ekspresiju gena CYP17
 - granulosa stanice
 - pojačava regrutaciju folikula
 - inhibira aromatazu
 - jetra
 - pad produkcije SHBG i IGFBP-1
 - porast slobodnog estradiola E2, T, IGF-1
 - hiperkoagulabilnost - hipofibrinoliza
 - povišen inhibitor aktivacije plazminogena (PAI-1)

Posljedice tih poremećaja aktivnosti inzulina jesu:

- disfunkcija folikula jajnika
- hiperandrogenemija
- metabolički poremećaji
 - intolerancija glukoze - 30-40% pacijentica sa PCOS-om
 - šećerna bolest tipa 2 - 7-15%
 - metabolički sindrom - 10-20%
- reprodukcijski poremećaji
 - povišeni rizik za spontane rane pobačaje - učestalost 40-50%
 - povišeni rizik za ponavljane pobačaje - učestalost 50-60%
 - EPH-gestoze, hipertenzija u trudnoći, gestacijski dijabetes
 - insuficijencija posteljice i zastoj rasta fetusa
- endometrij
 - povišeni rizik za hiperplaziju i rak

Debljina

Debljina je vrlo čest pratilac sindroma policističnih jajnika i hiperandrogenemije. Oko 70% takvih pacijentica debelo je ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), a prevladava androidna pretilost i povećana količina visceralne masti. Velika većina tih žene (oko 90%) ima inzulinsku rezistenciju. Juvenilna, a posebno adolescentna debljina nose visok rizik za PCOS i pogoršanje toga poremećaja. Utvrđeno je da mladenačka debljina samostalno doprinosi poremećajima u reprodukcijskoj dobi:

- rana menarha
- neplodnost
- infertilitet
- patološka stanja u trudnoći
- IR
- pad produkcije SHBG i IGFBP-1

Sve je više dokaza da poremećena produkcija adipokina - visok leptin i rezistin i nizak adiponektin utječu na nastanak promjenjene aktivnosti inzulina i IGF-a, na steroidogenezu u jajniku, a time i kontrolu menstrualnog ciklusa. Poremećena ravnoteža adipokina također otežava sazrijevanje jajne stanice, oplodnju, implantaciju i pravilan razvitak fetusa. Leptin inhibira ovarijsku steroidogenezu i dovodi do anovulacija. Debljina u pacijentica sa PCOS pojačava IR, hiperandrogenizam i dislipidemiju.

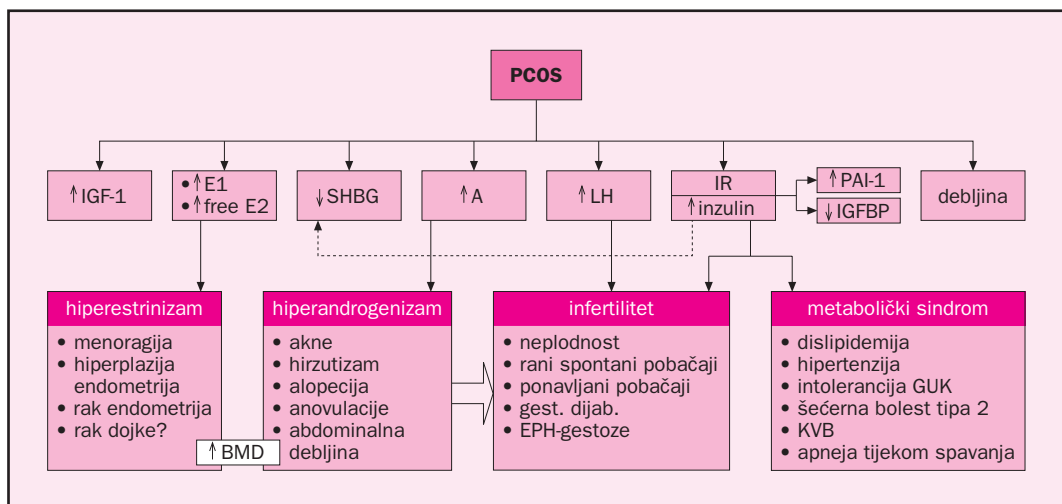
Androidna distribucija masti značajno smanjuje uspjeh fertilizacije in vitro (IVF) i povisuje rizik za rani spontani pobačaj.

Utvrđeno je da i pacijentice sa PCOS normalne tjelesne težine imaju više masnoga tkiva nego ispitanice u kontrolnoj skupini.

Zaključak o patofiziologiji sindroma policističnih jajnika

Više od 50% pacijentica sa PCOS ima inzulinsku rezistenciju i debljinu. Zbog toga u njih 35% postoji intolerancija glukoze, a u 10% šećerna bolest tipa 2. Hiperandrogenizam ima 60 do 85% pacijentica sa PCOS (slika 1). Apneja u spavanju trideset je puta češća u bolesnica sa PCOS, posebno ako su povećane tjelesne težine. Češća je opstruktivna apneja tijekom spavanja (OSA) s prestankom disanja više od deset sekundi uz rad respiratorne muskulature.

Slika 1. Patofiziologija i posljedice PCOS



Genetika sindroma policističnih jajnika

Obiteljska pojavnost sindroma policističnih jajnika jasna je naznaka genetske komponente sindroma, a istraživanje genetske pozadine danas je izazov istraživačima. Razlozi su nepostojanje univerzalno prihvaćenih dijagnostičkih kriterija, nepostojanje jasno izražena muškog fenotipa, i visoka pojavnost policističnih jajnika na ultrazvuku u zdravih žena, zbog čega je studija koje bi donijele definitivne zaključke o genetici PCOS malo.

Budući da nije jasno kako se PCOS nasljeđuje, došlo se do zaključka da je PCOS najbolje promatrati kao složenu bolest koja nastaje međudjelovanjem više gena, i zato se u studijama genetike PCOS najčešće koristi pristup gena kandidata. Većina testiranih gena djeluje u biosintezi androgena ili inzulina.

Za varijantu gena koji sudjeluje u sintezi steroida, CYP11A, nađeno je da je povezan sa PCOS i razinom testosterona u krvi. Nažalost, ni studije koje su došle do tog zaključka nisu mogle ispuniti zahtjeve statističkoga dijela istraživanja koja se bave genetikom, pa ih smatramo ograničenima.

Za gen koji je povezan s debljinom i predispozicijom za šećernu bolest tipa 2 (INS VNTR III/III) nađeno je da također povisuje rizik i za PCOS, što nije potvrđeno u većim studijama. Iako je inzulinski receptorski gen (INSR) logičan kandidat za gen povezan s nastankom PCOS, nisu nađene veće mutacije te su potrebna daljnja istraživanja.

U zaključku, iako je pronalaženje gena ili skupine gena koji su odgovorni za nastanak PCOS vjerojatno ključ za razumijevanje patofiziologije i etiologije tog sindroma, dosad provedene studije, zbog nedostataka dizajna, nisu ponudile jasne zaključke o ulozi pojedinih gena u nastanku PCOS.

Sindrom policističnih jajnika i rizik za rak

Rak ženskoga spolnog sustava i dojke ima najvišu učestalost u postmenopauzi, kada je PCOS rjeđi nego u ranijoj dobi. Ipak, postoje dokazi da povezanost postoji, zbog kroničnih anovulacija, produljenoga neoponiranog djelovanja estrogena i IGF-a, viška androgena i hiperinzulinemije. Čimbenici su koji PCOS povezuju s povišenjem rizika za rak:

- rak jajnika (epitelni) - RR 1,5-2,0
 - nuliparitet i neplodnost
 - LH-receptori u epitelu raka jajnika
 - estrogeni i androgeni stimuliraju proliferaciju
 - neprestana regrutacija folikula
 - debljina (posebno adolescentna)
- rak dojke - RR 0,54-1,5 (nema konzistentnosti)
 - steroidni poticaj za epitel
 - debljina
 - nizak adiponektin
 - povišeni estrogeni, sl. estrogeni i androgeni
 - povišen IGF i Inzulin
- rak endometrija OR 1,7-5,0 (posebno mlade od 40 godina)
 - povišen LH
 - povišeni estrogeni, sl. Estrogeni, sl. IGF-1 - proliferacijski
 - debljina
 - šećerna bolest
 - neplodnost

Zbog dokazano povišena rizika za rak endometrija u PCOS, nužni su redoviti UZV-pregledi debljine, morfologije i prokrvljenosti endometrija. Zaštita endometrija nužna je u svakoj dobi pacijentice sa PCOS. Mogućnosti su:

- hormonska kontracepcija
- ciklički gestageni
- Mirena

Dijagnoza sindroma policističnih jajnika

Prema Konsenzusu iz Rotterdama 2003, potrebna su dva od tri navedena kriterija za dijagnozu PCOS:

1. Oligo- / anovulacije
2. klinički ili biokemijski znakovi povišenih androgena (hiperandrogenemija i / ili hiperandrogenizam)
3. policistični jajnici na transvaginalnom ultrazvučnom pregledu (UZV)

Za dijagnozu PCOS nužno je isključiti niz rijetkih stanja a sličnih tom sindromu. Najčešće su to bolesti uz slične promjene jajnika na UZV-nalazu.

Samo UZV-nalaz nije dovoljan za dijagnozu PCOS. Čak 30% adolescentica ima na UZV znakove PCOS.

Bolesti i stanja koje diferencijalno dijagnostički treba isključiti jesu:

- hiperprolaktinemija
- gonadotropinom
- neklasični KAH (kongenitalna adrenalna hiperplazija)
- Cushingov sindrom
- virilizirajući tumori
- hipotalamičke amenoreje
- akromegalija
- glukokortikoidna rezistencija
- inzulinska rezistencija
- hipertekoza
- neki lijekovi

Anamneza i fizikalni pregled

Postoji niz anamnestičkih podataka i fizikalnih nalaza koji pomažu u dijagnozi i probiru za PCOS.

Obiteljska anamneza PCOS: šećerna bolest, debljina, hiperandrogenizam

Osobna anamneza: menarha, menstruacijski ciklus - oligomenoreja (<9 menstruacija godišnje), neplodnost, spontani pobačaji, promjene tjelesne težine, adolescentska debljina, hiperandrogenizam

Porodajna težina, brzi porast tjelesne težine u dojenačko doba, brzi rast, peripubertalne promjene, prijevremena pubarcha.

Fizikalni pregled:

- tjelesna visina i težina, indeks tjelesne mase - body mass index (BMI kg/m²)
- opseg struka - normalno <80 cm
- odnos opsega struka i bokova - WHR - normalno < 0,85
- krvni tlak - normalno niže od 130/85
- ocjena hiperandrogenizma

Poremećaj ciklusa - oligo-/anovulacije u PCOS

Najčešći poremećaji ciklusa u PCOS su, u 90% slučajeva, anovulacije, koje primarno idu uz oligomenoreje, a rjeđe uz amenoreje (20-30%). Redovit ciklus rijedak je u pacijentica sa PCOS, a on nije uvijek ovulacijski. Oko 40% žena koje imaju redovit ciklus i hirzutizam imaju anovulacije. Anovulacije, odnosno neoponirano dugotrajno djelovanje estrogena, povezani su s disfunkcijskim krvarenjem iz maternice i menoragijama.

Kriteriji za UZV-dijagnozu PCOS

Transvaginalnim UZV dijagnosticira se PCOS kada nalazimo:

- 12 ili više folikula (2-9 mm promjera) u svakom jajniku
- volumen jajnika veći od 10 ml
- dovoljan je takav nalaz i samo u jednom jajniku

Volumen jajnika se računa - debljina x širina x visina/2 ili iz 3D UZV-prikaza.

U kriterije više ne ulaze nalazi: ehogenost i debljina strome, folikuli poput ogrlice od perla.

Nije definirana današnja vrijednost UZV obojenog doplera, 3D UZV i ostalih novih tehnologija u dijagnostici PCOS.

Ultrazvučni nalazi PCOS nisu sigurni u prvim ginekološkim godinama, peripubertetskom hiperandrogenizmu i adolescenciji.

U adolescentsko doba može se primjeniti i UZV-nalaz mikrocističnih jajnika, koji imaju brojne male antralne folikule, blago uvećane ili normalno velike jajnike i normalno debelu stromu jajnika.

Od svih pacijentica s UZV-nalazom policističnih jajnika 90% ih ima PCOS, ili 90-95% žena sa PCOS i 85% pacijentica s hiperandrogenizmom imaju UZV znakove policističnih jajnika.

Vrijednost transvaginalne ultrazvučne dijagnostike u PCOS neupitna je i zbog:

- najjednostavnijeg primarnog probira PCOS
- ocjene težine PCOS - broj antralnih folikula - antral follicular count (AFC)
- ocjene rizika za endometrij
- ocjena hipertekoze, tumora, mikrocističnih jajnika
- planiranja liječenja i indukcije ovulacije
- izbor lijekova i doze
- smanjenja rizika hiperstimulacije jajnika i višeplođnih trudnoća

Dijagnoza hiperandrogenemije i hiperandrogenizma

Klinički pregled - hiperandrogenizam

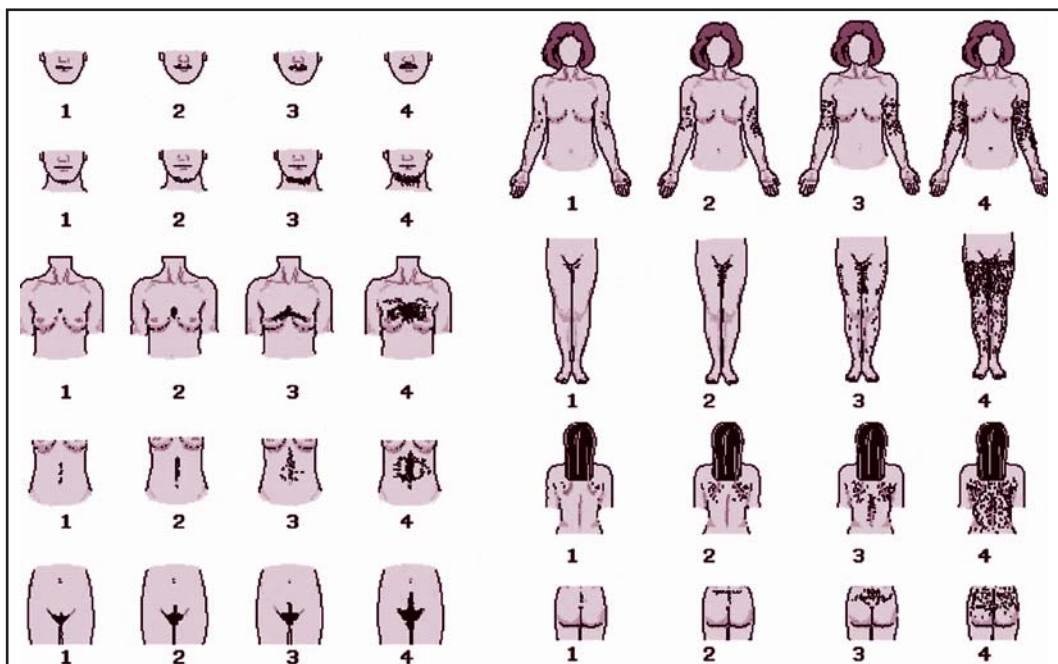
Znakovi povišene aktivnosti androgena su:

- seboreja, masna koža i masna kosa
- akne
 - blage, srednje, jake - Allen i Smith (zbroj 0-8)
- hirsutizam
 - Ferriman-Gallweyev zbroj (≥ 8) (slika 2)
- alopecija (slika 3)
- virilizacija

U ocjeni težine izraženosti hiperandrogenizma nužno je navesti zbroj hirsutizma, akni i ćelavosti.

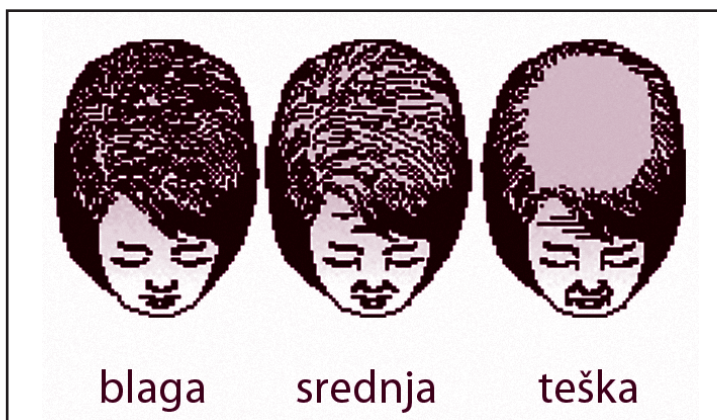
Između 60 i 80% pacijentica sa PCOS imaju znakove hiperandrogenizma. Hirsutizam je jedan od najvažnijih simptoma PCOS. Težinu hirsutizma procjenjujemo modificiranom Ferriman-Gallweyevom skalom (FG-zbroj), jednostavnom za uporabu, koja bodovima od 1 do 4 ocjenjuje težinu hirsutizma na devet određenih mjesta. Ukoliko je zbroj bodova veći od 8, u žene govorimo o hirsutizmu. Takva ocjena treba biti objektivna, jer veći dio žena već kod FG zbroja 4 smatra da su odveć dlakave.

Slika 2. Modificirana Ferrimen-Gallweyevom skalom



Žene katkada nemaju hirsutizam, nego akne ili alopeciju, koji su također klinički znaci hiperandrogenizma u žena. Šezdeset do 80% žena s aknama koje nemaju hirsutizam imaju hiperandrogenemiju. Povišene androgene ima 86% pacijentica s alopecijom i hirsutizmom, te 82% pacijentica s alopecijom i oligo-/amenorejama. Riječ je o androgenoj alopeciji, za čiju se procjenu primjenjuje Ludwigova skala.

Slika 3. Ludwigova skala za procjenu težine alopecije u žena



Od hirsutizma treba razlikovati hipertrichožu, kod koje postoje velus- dlake bez muškoga tipa distribucije. Takva pojačana dlakavost nije ovisna o androgenima.

Sindrom policističnih jajnika i hiperandrogenemija - biokemijske analize

Mjerenje razine hormona u krvi valja primjenjivati racionalno. Opseg pretrage određen je anamnestičkim i fizikalnim nalazima, te UZV-probirom. Obrada treba biti postupna.

Prva linija

- testosteron (ukupni)
- sex hormone binding globulin (SHBG)
- slobodni testosteron / free androgen index (FAI)
- dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS)
- androstendion
- 17 hidroksiprogesteron (17 OH progesteron)

Druga linija

- inzulin - inzulin i IR mogu se odrediti i u prvoj liniji pretraga, ukoliko postoji ozbiljna sumnja na hiperinzulinemiju ili prije izbora liječenja inzulin senzitivirajućim lijekovima.
- inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF)
- LH i FSH
- PRL
- 3 α androstenediol glukuronid (3 α diol)

Treća linija - u visoko specijaliziranim ustanovama.

Dinamički testovi

- deksametazonski test
- ACTH-test
- nafarelinski test

Valja naglasiti da 20 do 30% pacijentica s hiperandrogenizmom nema povišene androgene, a isto toliko žena s hiperandrogenemijom nema hiperandrogenizam. U 60-70% pacijentica sa PCOS nalazimo povišen LH, a u gotovo 90% povišen je odnos LH/FSH. Ipak, određivanje samo LH nije dovoljno pouzdan marker za PCOS.

Normalne razine hormona	
Hormon	Normalan raspon
LH (IU/L)	2-10
FSH (IU/L)	2-10
PRL (μ g/L)	4-23
testosteron (nmol/L)	0,2-2,2
Slobodni testosteron (pmol/L)	3,5-30
FAI	<3
androstendion (nmol/L)	1-12
DHEAS (μ mol/L)	2-10
inzulin (mIU/L)	12-25
3 α diol glukuronid (nmol/L)	0,5-9,8
17 OH progesteron (nmol/L)	fol. faza 0,3-3; lut. faza 2-15

Evaluacija hirsutizma

Uzroci hirsutizma su:

Česti (93%)

- sindrom policističnih jajnika 85%
- idiopatski hirsutizam 8%

Rijetki (7%)

- kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH)
- lijekovi
 - danazol
 - hormonska kontracepcija (androgeni gestageni)
- hipertekozna
- teža inzulinska rezistencija
- hiperprolaktinemija
- tumori jajnika
 - Leydig-stanični, granulosa-teka-stanični, hilus-stanični tumor
- tumori nadbubrežne žlijezde

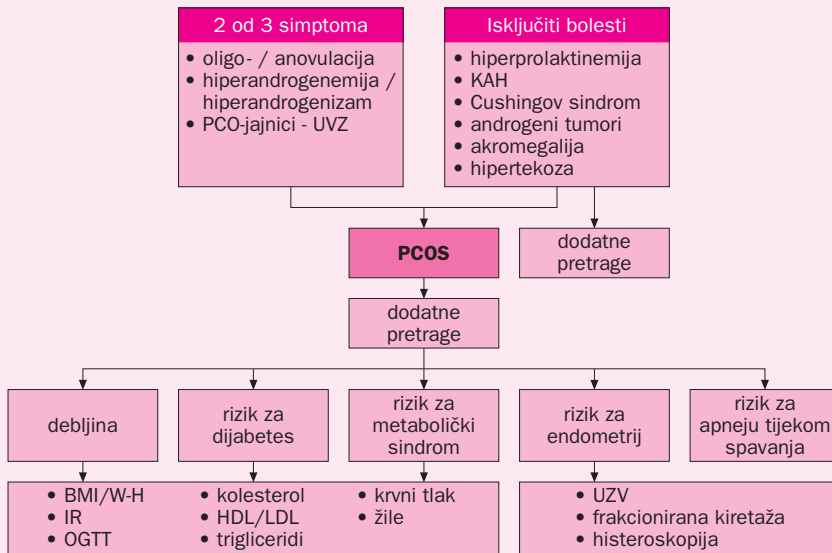
Nalazi koji ukazuju na rijetke uzroke hirsutizma i virilizirajuće tumore

- biokemijski nalazi
 - testosteron > 5 nmol/L
 - slobodni T > 70 pmol/L
 - DHEAS > 14 nmol/L
- nagli početak i brzo pogoršanje hirsutizma
- kasniji početak hirsutizma
- znakovi virilizacije
 - frontalna ćelavost
 - akne
 - klitoromegalija (normalno < 5,2x3,5 mm)
 - povećana mišićna masa
 - produbljen glas

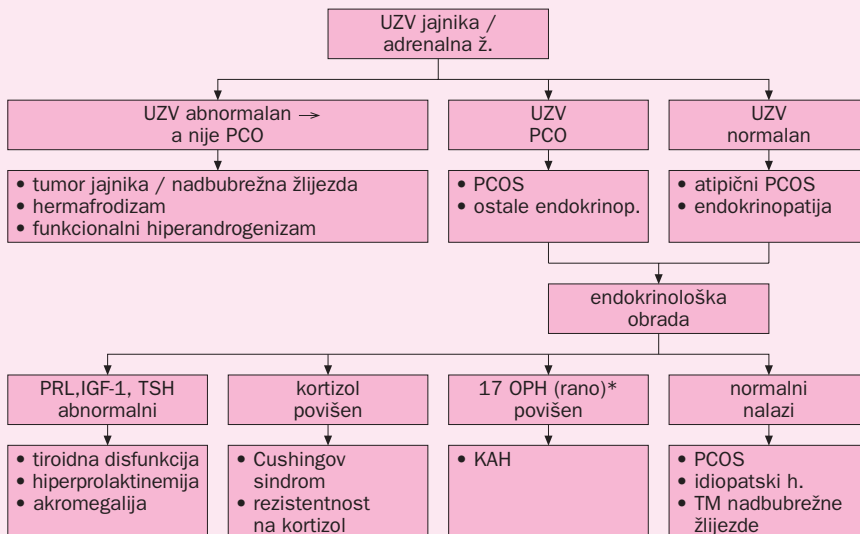
U želji da pojednostavnimo dijagnostička načela za pacijentice sa sindromom policističnih jajnika navodimo nekoliko za kliničare praktičnih postupnika.

Pretrage su nužne u djevojaka s pretjeranom tjelesnom težinom, težim hirsutizmom ili na liječenje rezistentnim aknama. Osim toga i u adolescentica koje imaju neuredan ciklus dulje od dvije godine ili pate od upornih i ponavljanih disfunkcijskih krvarenja iz maternice.

PCOS: dijagnostički postupnik



PCOS-hiperandrogenizam: dijagnostički postupnik u adolescentica



* u ranim jutarnjim satima

Metabolički probir kod obiteljskog i ostalih rizičnih čimbenika

- OGTT
 - debljina - BMI > 25 kg/m² - jest indikacija
- GUK i hemoglobin A1C
- inzulinska rezistencija - izračuni koji ukazuju na IR

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{inzulin natašte (pmol/L x 0,144)} *}{\text{GUK (m mol / L)}} < 2,77$$

$$\text{GUK inzulini} = \frac{\text{GUK (mg \% x 0,055)} **}{\text{inzulin (m IU/L)}} < 4,5$$

* pmol/L x 0,144 = m IU / L

** mg% x 0,055 = m mol / L

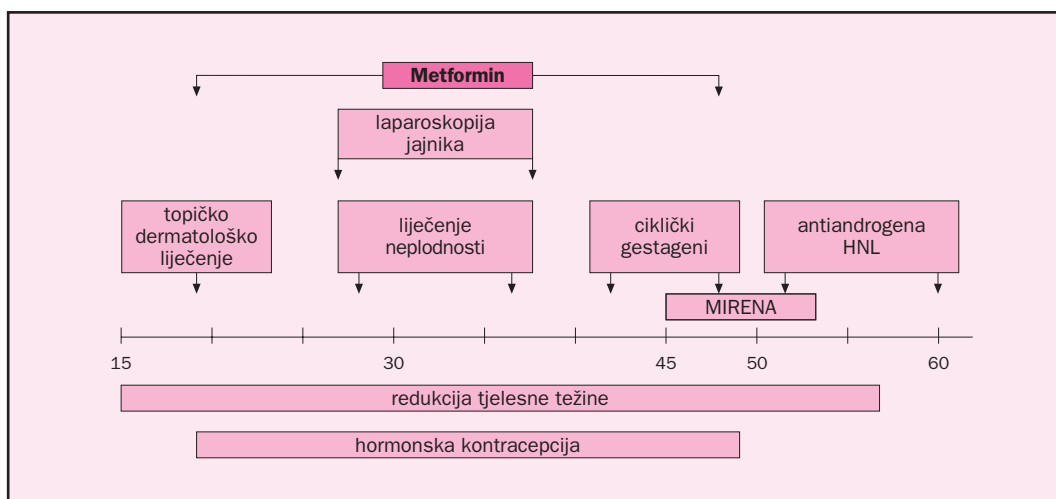
- lipidogram
- krvni tlak

Valja istaknuti da je IR vrlo česta uz BMI > 30 kg/m², a rijetka kada je BMI < 22 kg/m².

Liječenje sindroma policističnih jajnika

Kada se dijagnosticira sindrom policističnih jajnika, valja ga liječiti i trajno nadzirati. Liječimo simptome i znakove PCOS, neplodnost i infertilitet i uvijek nastojimo umanjiti rizik i utjecati na brojne posljedice PCOS. Liječenje ovisi o dobi pacijentice, simptomima i znakovima PCOS te reproduktivnim željama.

Slika 2. Temeljna načela intervencija u pacijentica s PCOS



Tijekom cijeloga života prva je mjera zdrav način života i smanjenje tjelesne težine pretilih pacijentica.

Mogućnosti kojima se koristimo za liječenje PCOS:

- zdrav način života
- smanjenje tjelesne težine
- hormonska kontracepcija
- gestageni
- agonisti GnRH
- glukokortikoidi
- inzulin senzitivirajući lijekovi
- antiandrogeni
- kirurško liječenje
- indukcija ovulacije
- kombinacije gore navedenog

Liječenje adolescentica sa PCOS

U adolescentica liječenje je usmjereno na poremećaje:

- menstrualnog ciklusa - zaštita endometrija i neuredna krvarenja
- akne i hirsutizam - antiandrogeni i topično dermatološko
- debljina i inzulinska rezistencija - način života i lijekovi

Prva linija liječenja u adolescentica

1. zdrav način života i mršavljenje
2. hormonska kontracepcija (s neandrogenim gestagenima)

PCOS: liječenje adolescentica → prva linija

1) Hormonska kontracepcija (HK) - neandrogeni gestageni

- Ciproteron acetat - Diane 35
- drospirenon - Yasmin
- norgestimat - Evra Cilest

Moguća ograničenja

Rizici niskodozažne hormonske kontracepcije su mali (za manje od 1% korisnica), a nuspojave blage i rijetke (5-7% korisnica)

- otežava mršavljenje
- isključuje definitivnu dijagnostiku PCOS
- ne primjenjuje se perimenarhalno - kompromitira rast
- ponekad povisuje rizik amenoreje nakon uzimanja pilule
- nuspojave i rizici HK
- androgena HK - inzulinska osjetljivost i tolerancija glukoze? Podiže razinu triglicerida.

2) Mršavljenje

Druga linija liječenja u adolescentica često se primjenjuje uz mjere iz prve linije.

PCOS: liječenje adolescentica → druga linija

1) Gestageni

- didrogesteron - Dabroston
- mikronizirani progesteron - Utrogestan

2) Antiandrogeni

- ciproteron acetat
- flutamid
- finasterid
- spironolakton

3) Inzulin senzitivirajući lijekovi

- Bigvanidi
- tiazolidinedioni

Liječenje žena sa PCOS u dobi između 20 i 45 godina

Temeljni ciljevi liječenja ovise o reprodukcijским željama. Ciljevi su:

- zaštita endometrija
- hiperandrogenizam
- neplodnost / anovulacije
- debljina, IR i metabolički rizici

Dijeta i tjelovježba primarne su mjere koje trebaju reducirati tjelesnu težinu. Gubitak težine od 10% smanjit će do 30% visceralne masti. Dobrobiti su redukcije BMI:

- sniženje inzulina i ublažavanje IR
- pad produkcije androgena, porast SHBG-a
- pad slobodnih androgena i estrogena, IGF
- porast adiponektina
- smanjenje znakova hiperandrogenizma
- poboljšanje reprodukcijских funkcija
- bolji odgovor na druge lijekove
- smanjeni metabolički rizici

Liječenje hiperandrogenizma - seboreja, akne, hirzutizam i hiperandrogena alopecija

Hiperandrogena stanja možemo liječiti:

- hormonska kontracepcija
- cyproteron acetat
- ag GnRH
- spironolakton
- flutamid
- finasterid
- ketokonazol
- eflornitin

- topički cyproteron acetat
- kombinacije
- ostale mjere

Hormonska kontracepcija (HK) je u prvoj liniji svih intervencija u pacijentica sa PCOS koje ne žele zanijeti. Primjenjuje se niskodozažna hormonska kontracepcija s neandrogenim gestagenima. Najsnažniji antiandrogeni učinak ima HK s ciproteron acetatom. Sva HK povisuje SHBG i tako snižava udio slobodnih androgena u cirkulaciji. U nas se za tu indikaciju preporučuju tri vrste HK s kvalitetnim gestagenima:

- ciproteron acetat ⇒ Diane 35
- drospirenon ⇒ Yasmin
- norgestimat ⇒ Evra, Cilest

Već za tri mjeseca HK postiže se učinkovitost na akne za 60 do 85%, a za 6 do 12 mjeseci poboljšava se hirzutizam za 40 do 70%.

Od ostalih antiandrogenih lijekova preporučuje se:

- ciproteron acetat
 - antigonadotropno i antiandrogeno djelovanje
 - produljeno gestagensko djelovanje
 - u 1. polovici ciklusa (25-100 mg/dn)
 - 50-70% poboljšanje za 6 odnosno 12 mjeseci
- flutamid
 - nesteroidni antagonist androgena - pad sinteze androgena
 - povoljan učinak i na lipide
 - brzo djelovanje - 3-6 mjeseci (3x250 mg/dn)
 - i niže doze učinkovite (125-250 mg/dn)
 - nadzor funkcije jetre (prije i nakon 2 mjeseca terapije)
- finasterid
 - inhibitor 5 α reduktaze (T→DHT)
 - sporiji učinak
 - svakodnevno 5 mg - 6-12 mj
 - visoka učinkovitost (i na alopeciju)
 - nema nuspojava
- eflornitin krema 13,9% (Vaniqa)
 - antimetabolit
 - 2x dnevno / po 4 sata / 6 mj
 - značajno poboljšanje (↓ 35%)
 - optimalan učinak - facijalni hirzutizam

Antiandrogeni učinak može biti jači uz dodatak Metformina. Utvrđena je visoka učinkovitost kombinacije:

→ **niskodozažna HK + flutamid 62,5-125 mg/dn + metformin 800-1000 mg/dn.**

Tretman akni treba biti postupan i ovisi o težini bolesti. Komedonske akne, blage, srednje i teške akne liječimo:

- hormonska kontracepcija i lokalna terapija
- hormonska kontracepcija, lokalna terapija i antibiotici (sistemski)

- hormonska kontracepcija, i/ili antiandrogeni i lokalna terapija
- kombinacije s izotretinoinom (Roaccutane)

Lokalna (topička) dermatološka terapija može biti: topički retinoidi, salicilna ili azelična kiselina, benzoil peroksid i topički antibiotici. Opisana je i djelotvornost topičke terapije ciproteron acetatom.

Inzulin senzitivirajući lijekovi važan su doprinos u liječenju PCOS. Primjenjuju se kao primarno liječenje i u kombinacijama kao adjuvantna terapija. Dokazan učinak u pacijentica sa PCOS imaju:

- bigvanidi - Metformin
- thiazolidinedioni - Rosiglitazon i Pioglitazon

Metformin pripada u kategoriju B-lijekova u trudnoći. Sve su pouzdaniji izvještaji o korisnu i neštetnu učinku kad se primjenjuje tijekom trudnoće.

PCOS: liječenje - Metformin (1500-2500 mg/dn)

Učinci Metformina neovisni su o debljini i raspodjeli masti.

Metformin popravlja neurosekreciju, hiperandrogenemiju i inzulinsku rezistenciju.

Učinci Metformina:

- na GnRH → LH
- ↓ androgeni, IR-insulin, PAI-1, leptin
- ↑ SHBG; IGF sustav
- indukcija ovulacije
 - monoterapija
 - kombinacije
- redukcija ranih i ponavljanih spontanih pobačaja
- redukcija gestacijskog i šećerne bolesti tipa 2
- redukcija kardiovaskularnog rizika

Metformin se uzima s obrokom i svaki se tjedan povisuje doza od 500-2550 mg dnevno, do željena učinka. Kontraindikacije su teže bolesti bubrega, jetre, upale, alkoholizam.

PCOS: liječenje - Rosiglitazon (4-8 mg/dn) i Pioglitazon (30-45 mg/dn)

- **učinci slični Metforminu**
- **odličan učinak u debelih sa PCOS (i u mršavim bez IR)**

- snižavaju i adrenalne androgene
- ↓ inzulini (50%), ↓ free T, ↑ SHBG, ↓ DHEAS, ↓ F-G zbroj
- ciklus (85%), ovulacije (60%)
- izravno na jajnik ⇒ ↑ P₄, IGFBP-1
⇒ ↓ E₂, T
- i dugotrajna primjena
- kombinacije s Clomidom, OHK

Lijekovi za zaštitu endometrija nužni su zbog patofizioloških promjena koje uzrokuju hiperplaziju, neuredna krvarenja i rak endometrija u PCOS.

Osim hormonskom kontracepcijom endometriju štitimo sljedećim:

- neandrogeni gestageni
 - didrogesteron (Dabroston)
 - mikronizirani progesteron (Utrogestan)
 - drugi gestageni
- intrauterini sustav s levonorgestrelom
 - Mirena

Kirurško liječenje sindroma policističnih jajnika može biti tradicionalna klinasta resekcija jajnika. Danas ju je zamijenila laparoscopska elektrokoagulacija strome PCO jajnika (drilling jajnika). Desetkom punkcija monopolarnom elektrodom ili laserski destruiira se dio debele strome jajnika. Mehanička trauma mijenja endokrinološka zbivanja i pada prokrvljenost jajnika.

PCOS: liječenje - laparoscopska elektrokoagulacija jajnika - drilling

- destrukcija strome jajnika ⇒ ↓ volumen jajnika
- normalizacija LH, pad androgena za 50%
- ne utječe na masno tkivo i inzulinsku rezistenciju
- ovulacije 70-90%
- trudnoće 50-80%
- spontani pobačaji 8-15%

⇒ **elektrokoagulacija i laser podjednaki efekt**

⇒ **u pretilih žena slabiji rezultati**

Učinkovitost toga zahvata umanjuje se za 3-4% godišnje. Prednosti su dugotrajnost učinka, neovisnost o indukciji ovulacije i time o hiperstimulaciji jajnika te značajno manje spontanih pobačaja. Uspjeh je slabiji kod visokog LH, debljine i jače hiperandrogenemije. Komplikacije su nastanak postoperacijskih priraslica (15%) te rijetke ozljede i krvarenja iz jajnika (2-3%).

Liječenje neplodnosti u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika

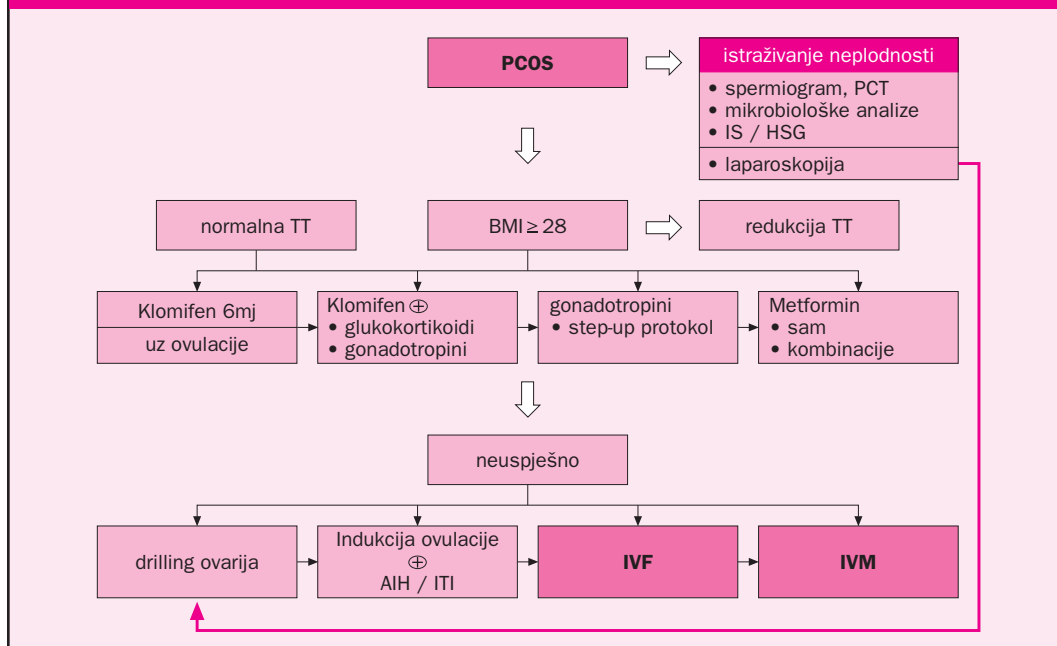
Žene sa PCOS najčešće su neplodne zbog anovulacija i debljine, ali to ne isključuje moguće druge uzroke neplodnosti. Nužno je stoga prethodno obaviti cjelokupnu obradu obaju partnera.

Drukčiji je pristup ženama sa PCOS pretjerane tjelesne težine i onima s normalnim BMI. Primarna mjera u pretilih žena svakako je redukcija tjelesne težine.

Ovulaciju induciramo lijekovima ili kirurški. Medikamentozni tretman uvijek treba biti postupan i oprezan zbog rizika hiperstimulacije jajnika i višeplođnih trudnoća. Osnovni su principi pokazatelj monoovulacije.

Ukoliko je u obradi neplodnosti indicirana laparoskopija, tada se drilling jajnika radi primarno. Kombinacije s Metforminom koriste se i ranije ako je riječ o pretilim ženama i inzulinskoj rezistenciji. Ponavljani spontani pobačaji mogu biti indikacija za raniju primjenu Metformina.

PCOS: liječenje neplodnosti - postupnik



Indukcija ovulacije u žene sa PCOS

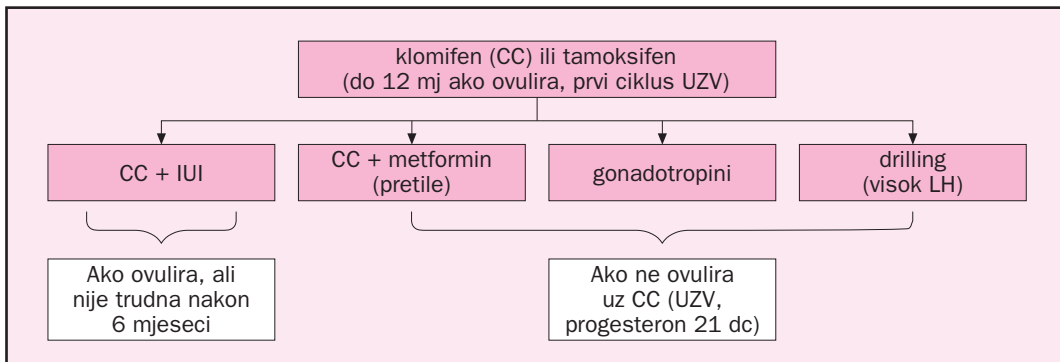
Indukcija ovulacije u žene sa PCOS potencijalno je opasna zbog razvoja multiplih folikula i sindroma hiperstimulacije jajnika; te zbog mogućnosti višeploidne trudnoće koja sa sobom nosi brojne perinatalne rizike. Istodobno žena često neće ni reagirati na terapiju. Prema preporuci ESHRE, cilj indukcije ovulacije u žena sa PCOS jest monofolikularna ovulacija uz maksimalno smanjenje rizika ovarijske hiperstimulacije OHSS-a i višeploidne trudnoće. Prije indukcije potrebno je učiniti obradu, koja uključuje hormonski status, cervikalne briseve i ispitivanje prohodnosti jajovoda u žene te spermiogram u muškarca.

Prije odluke za indukciju ovulacije u pacijentica s PCOS nužna je podrobna priprema.

Indukcija ovulacije u PCOS

- pomna priprema
 - UZV → jajnika i AFC
 - indeks slobodnih androgena (FAI) i Leptin
- predtretman
 - OHK, Metformin, drilling, smanjenje tjelesne težine
- niske doze rFSH, step-up
- pomni monitoring stimulacije jajnika
- eventualno agonisti GnRH → umjesto HCG-a
- samo progesteron za CL pripomoć

Slika 4. Prilagođene smjernice Royal College of Obstetricians and Gynaecologists za indukciju ovulacije u žena sa PCOS



Američko udruženje (American College of Obstetricians and Gynecologists) preporučuje pristup liječenju korak po korak, koji započinje gubitkom tjelesne težine (TT).

Pristup korak po korak

1. gubitak tjelesne težine
2. klomifen
3. klomifen + glukokortikoid
4. klomifen + metformin
5. gonadotropini
6. gonadotropini + metformin
7. drilling ili IVF

Gubitak tjelesne težine za 5-10% preporučuje se ženama čiji je BMI iznad 30 (27). Redukcija TT djeluje tako da smanji razinu inzulina, čime se posljedično smanjuje i razina testosterona te potiče ovulacija. Ukoliko mršavljenje ne uspije, ili pacijentice nisu debele, lijek izbora za indukciju ovulacije u pacijentica sa PCOS je klomifen, koji inducira ovulaciju u 70-85% pacijentica, a 40-50% ih zanese. Povećava stopu trudnoća po ciklusu u usporedbi s placebom (OR 3,4 95% CI 4,2-9,5), a kumulativna je stopa trudnoća nakon 12 ciklusa i do 80%.

Indukcija ovulacije klomifenom (clomiphene citrat - CC) započinje se sa 50mg/d tijekom 5 dana (3.d.c.), što u gotovo 50% slučajeva dovede do trudnoće. Iznimno se u jako osjetljivih žena može započeti sa 25 mg/d. Ultrazvučno je potrebno pratiti ženu barem jedan ciklus, dok ne utvrdimo odgovor jajnika, dolazi li do ovulacije ili ne, i kakav je odgovor endometrija. Doza klomifena može se podizati do 150 mg/d, eventualno do 250 mg dnevno, dok dalje povećanje doze nema dokazana terapijskog učinka. Indukcija se može provoditi 3-6 ciklusa. Tri ako je zbog antiestrogenog djelovanja trudnoća neizgledna, šest ukoliko žena ovulira. Ako nakon tri mjeseca žena nije trudna, može se učiniti postkoitalni test jer CC mijenja cervikalnu sluz, pa je daljnja indukcija bez intrauterine inseminacije (IUI) nepotrebna. Također, injekcija HCG-a kojom se inducira ovulacija rijetko je potrebna jer dolazi do endogenoga porasta LH i ovulacije. Indukciju, prema većini autora, ne treba nastavljati nakon šest mjeseci.

Kako je klomifen citrat na tržištu već dugi niz godina, dobro poznamo i prednosti i nedostatke takva načina liječenja. Klomifen citrat naime u velikom broju žena dovede do ovulacije, no tek manji broj ostane trudno. Razlozi tome mogu biti visok LH, antiestrogeni efekt, tj. tanki endometrij, i loš utjecaj na oocitu. U posljednje vrijeme pojavilo se više novih lijekova za

indukciju ovulacije (inhibitori aromataze, insulin senzitivirajući lijekovi), pa još nije poznato da li je stopa trudnoća uz CC manja ili veća u usporedbi s tim novim lijekovima. Zatim, 10-30% pacijentica bit će rezistentno (neće ovulirati) nakon šest mjeseci terapije. Uz CC oduvijek se spominje loš utjecaj na cervikalnu sluz, koji može onemogućiti zanošenje, tanji endometrij, koji također onemogućuje zanošenje, a kad žena napokon ostane trudna veća je incidencija pobačaja i višeplođnih trudnoća. Ukoliko žena reagira razvojem multiplih folikula, bolje je odustati od tempirana odnosa taj mjesec, a sljedeći smanjiti dozu klomifena.

Ako je DHEA-s veći od 10 $\mu\text{mol/L}$, klomifenu se u indukciji ovulacije mogu dodati deksametazon 0,25-0,50 mg, ili pronizon 5-10 mg. Glukokortikoid povećava sintezu i sekreciju FSH, a ponajprije smanjuje adrenalnu sekreciju androgena, pa ukupni androgeni padaju za 40%. To dovodi do kvalitetnije ovulacije, a učinkovito je kod hiperandrogenih žena čak i ako je DHEA-s normalan. Do ovulacije dolazi u 80 do 100% pacijentica, a do trudnoće u 40-80%.

Drugi lijek koji se danas dosta primjenjuje u indukciji ovulacije je metformin. Dodatak metformina klomifenu značajno poboljšava šanse za trudnoću u žena koje su prethodno bile rezistentne na klomifen. Šansa za trudnoću u korisnica kombinacije naspram korisnica CC je 4,41 odnosno 3,65. Dakle, u pretilih žena koje su rezistentne na klomifen nakon tri mjeseca treba uključiti i metformin.

Gonadotropini uz tempirani odnos rizičan su način indukcije ovulacije u žena sa PCOS, zbog opasnosti od razvoja multiplih folikula, hiperstimulacije i višeplođnih trudnoća. Danas se primjenjuju low-dose step-up, step-down protokoli, uz koje je kumulativna stopa trudnoća 70-90%, uz još dosta visok rizik hiperstimulacije do 20%. Problem s indukcijom ovulacije gonadotropinima uz tempirani odnos je taj što ne rješava ostale uzroke neplodnosti. Kumulativno, nakon dvije godine liječenja klomifenom i gonadotropinima, stopa trudnoća je 71 %.

Kao i u slučaju klomifena, i gonadotropinima se može dodati metformin, osobito kod pretilih. U skupini s metforminom i gonadotropinima bit će manje vodećih folikula i niži estradiol, odnosno bit će manji rizik OHSS-a, a praktično neće biti odustajanja od postupka, za razliku od skupine sa čistim gonadotropinima.

Prema nedavnim metaanalizama i podacima iz Cochranove datoteke, dokazane prednosti u liječenju neplodnih pacijentica sa PCOS jesu:

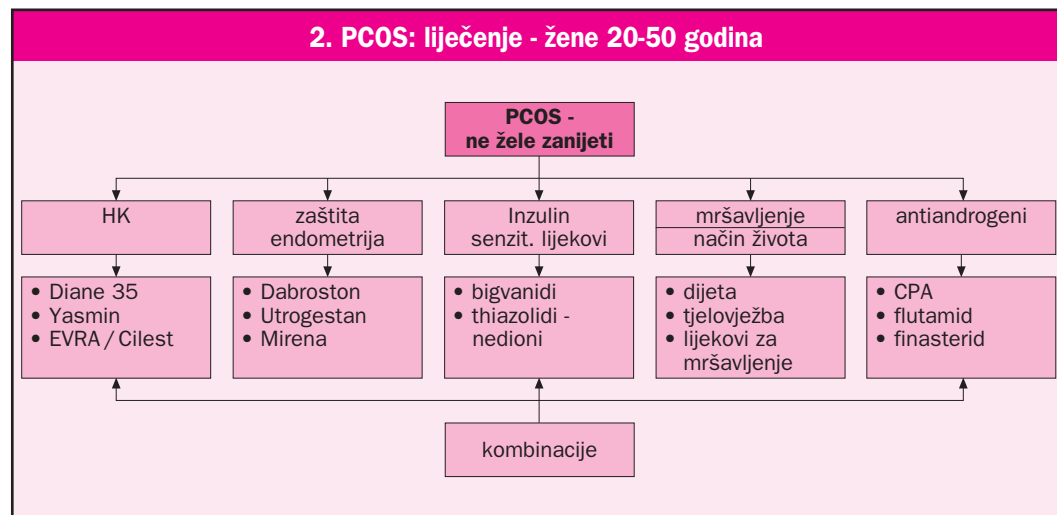
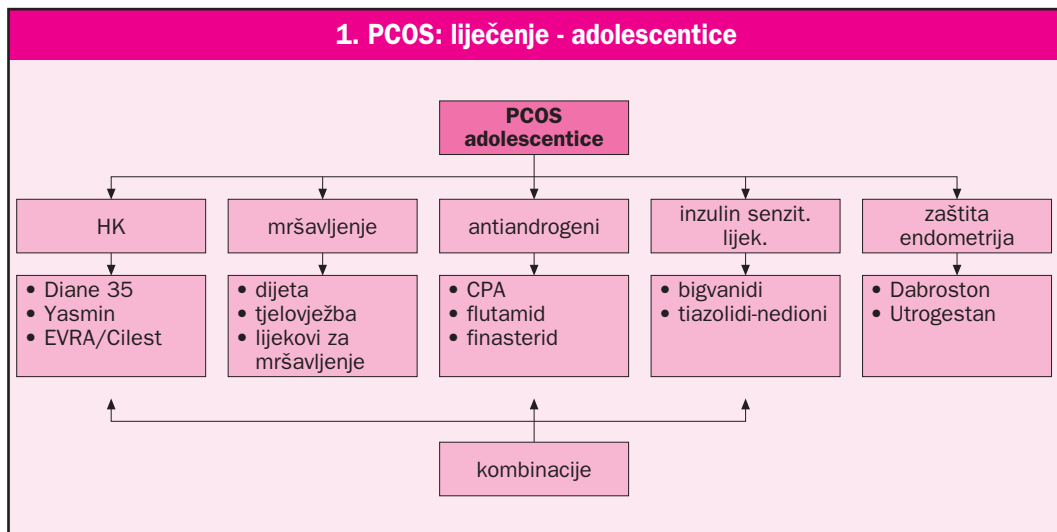
- klomifen
- rec FSH ili čisti FSH
 - step-up protokol
 - trajno niska doza
- Metformin
 - sam ili u kombinacijama
- antagonisti GnRH

Metformin pet puta smanjuje učestalost ranih i ponavljanih spontanih pobačaja, a deset puta učestalost gestacijskog dijabetesa u pacijentica sa PCOS.

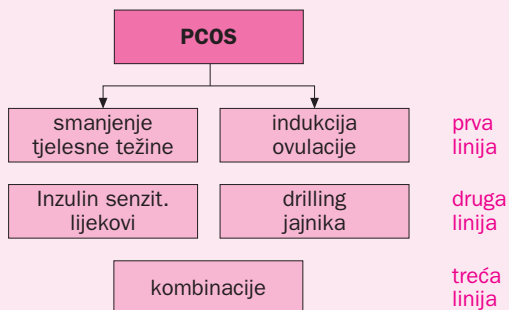
Sljedeći korak u indukciji ovulacije u pacijentica sa PCOS jest drilling jajnika. Drilling jajnika koristan je u pacijentica rezistentnih na klomifen, onih s visokim LH i koje trebaju laparoskopiju u obradi. Izvantjelesna oplodnja (IVF) rješava i druge uzroke neplodnosti i ima visoku stopu trudnoća. Ipak, to je posljednji izbor liječenja.

Noviji su lijekovi inhibitori aromataze (Letrozol), koji suprimiraju biosintezu estrogena, ali bez perifernog antiestrogenog učinka. Roziglitazon i pioglitazon uspostavljaju ovulaciju sami ili s klomifenom. Za njihovu rutinsku uporabu još nema dovoljno podataka.

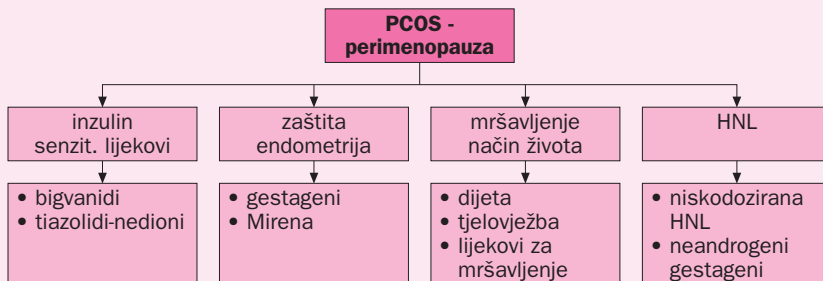
Postupnici za liječenje sindroma policističnih jajnika



3. PCOS: liječenje - žele zanjati



4. PCOS: liječenje - perimenopauza



Literatura

1. Stein IF, Leventhal LM. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29: 181-191. (1935)
2. Jonard, S and Dewailly, D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 10(2): 107-17. (2004)
3. Jonard, S, Robert, Y, et al. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod* 20(10): 2893-8. (2005)
4. Homburg, R and Lambalk, CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence—a therapeutic conundrum. *Hum Reprod* 19(5): 1039-42. (2004)
5. Pasquali, R, Pelusi, C, et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 9(4): 359-72. (2003)
6. Ovalle, F and Azziz, R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 77(6): 1095-105. (2002)
7. Norman, RJ, Noakes, M, et al. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 10(3): 267-80. (2004)
8. Glueck, CJ, Papanna, R, et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 52(7): 908-15. (2003)
9. Franks, S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3): 786-9. (2006)
10. Franks, S. Candidate genes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 86 Suppl 1: S15. (2006)
11. Ferriman, D and Gallwey, JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21: 1440-7. (1961)
12. Michelmore, KF, Balen, AH, et al. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51(6): 779-86. (1999)
13. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19(1): 41-7. (2004)
14. Azziz, R, Carmina, E, et al. Position Statement: Criteria For Defining Polycystic Ovary Syndrome As A Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2006)
15. Azziz, R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3): 781-5. (2006)
16. Azziz, R, Carmina, E, et al. Position Statement: Criteria For Defining Polycystic Ovary Syndrome As A Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*(2006)
17. Azziz, R, Sanchez, LA, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89(2): 453-62. (2004)
18. Balen, A and Michelmore, K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Hum Reprod* 17(9): 2219-27. (2002)
19. Carmina, E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 139(4): 421-3. (1998)

-
20. Carmina, E and Lobo, RA. Evidence for increased androsterone metabolism in some normoandrogenic women with acne. *J Clin Endocrinol Metab* 76(5): 1111-4. (1993)
 21. Carmina, E and Lobo, RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 71(2): 319-22. (1999)
 22. Carmina, E and Lobo, RA. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? *Am J Obstet Gynecol* 191(5): 1580-4. (2004)
 23. Carmina, E, Orio, F, et al. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* 84(2): 413-9. (2005)
 24. Cibula, D, Cifkova, R, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 15(4): 785-9. (2000)
 25. Dahlgren, E and Janson, PO. Polycystic ovary syndrome: long-term effects. *Ann Med* 25(4): 307-8. (1993)
 26. Dahlgren, E and Janson, PO. Polycystic ovary syndrome-long-term metabolic consequences. *Int J Gynaecol Obstet* 44(1): 3-8. (1994)
 27. Dahlgren, E, Landin, K, et al. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 13(10): 2706-11. (1998)
 28. Diamanti-Kandarakis, E. The polycystic ovary syndrome. Pathogenesis, metabolic implications, and therapeutic approach. *Ann N Y Acad Sci* 816: 177-93. (1997)
 29. Diamanti-Kandarakis, E, Baillargeon, JP, et al. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 88(5): 1927-32. (2003)
 30. Dunaif, A. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 687: 60-4. (1993)
 31. Ehrmann, DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352(12): 1223-36. (2005)
 32. Ehrmann, DA, Barnes, RB, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22(1): 141-6. (1999)
 33. Ehrmann, DA, Liljenquist, DR, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91(1): 48-53. (2006)
 34. Lam, PM and Raine-Fenning, N. The role of three-dimensional ultrasonography in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 21(9): 2209-15. (2006)
 35. Kumar, A, Woods, KS, et al. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 62(6): 644-9. (2005)
 36. Lakhani, K, Seifalian, AM, et al. Polycystic ovaries. *Br J Radiol* 75(889): 9-16. (2002)
 37. DeUgarte, CM, Woods, KS, et al. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 91(4): 1345-50. (2006)
 38. Legro, RS, Finegood, D, et al. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83(8): 2694-8. (1998)
 39. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. *Polycystic Ovary Syndrome. G. J.* In: Dunaif A, Haseltine F, Merriam GR, eds. Boston, Blackwell Scientific: 377-384. (1992)
-

-
40. Lam, PM, Raine-Fenning, N. The role of three-dimensional ultrasonography in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 21(9): 2209-15. (2006)
 41. Simpozij o hiperandrogenemiji. *Lijec Vjesn.* 118 Suppl 1 (1996)
 42. Yen, SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 12(2): 177-207. (1980)
 43. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins Sixth Edition. (1999)
 44. Rosenfield, RL. Treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence. Up to date, 2006.
 45. Barbieri, RL, Ehrmann DA. Evaluation of women with hirsutism. Up to date, 2006.
 46. Rosenfield, RL. Clinical features and diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence. Up to date, 2006.

Konsenzus
nastao na 2. hrvatskom simpoziju o policističnim jajnicima
Bjelolasica, 22. - 24. rujna 2006.

