

Sindrom policističnih jajnika (PCOS)

Dinka Pavičić Baldani

Zavod za humanu reprodukciju, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb i Medicinski fakultet
Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Sindrom policističnih jajnika (PCOS) jedan je od najčešćih endokrinoloških poremećaja u žena reproduktivne dobi. Očituje se čitavim nizom kliničkih značajki i simptoma od kojih su najčešći poremećaj ovulacije, povećano stvaranje androgena te ultrazvukom potvrđen policističan izgled jajnika. Vrlo je često udružen s debljinom i inzulinskom rezistencijom. Dugi niz godina zanimanje za PCOS bilo je povezano s kožnim i reproduktivnim manifestacijama poremećaja. Žene s PCOS-om imaju veći rizik za nastanak debljine, inzulinske rezistencije, intolerancije glukoze, dijabetesa tipa dva, dislipidemije, hipertenzije, ukratko, metaboličkog sindroma. Do poznatoga Rotterdamskog konsezsusa iz 2003. godine nije postojao univerzalno prihvaćen kriterij postavljanja dijagnoze PCOS-a. U pomanjkanju jasne etiologije i patogeneze, terapijske su mogućnosti usmjerene prema kliničkim simptomima i dobi bolesnice.

KLJUČNE RIJEČI hiperandrogenizam; inzulinska rezistencija; sindrom policističnih jajnika

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) prvi su put opisali Stein i Leventhal, 1935. godine,¹ iako opisi sklerotičnih jajnika i hiperandrogenih simptoma datiraju barem 90 godina prije objave ovoga epohalnog rada. Čitav niz godina zanimanje za PCOS bilo je povezano s kožnim i reproduktivnim manifestacijama ovog poremećaja. No, ovaj je sindrom postao iznimno zanimljiv svjetskoj medicinskoj javnosti 80-ih godina prošloga stoljeća kad je utvrđeno da žene s PCOS-om imaju veći rizik za nastanak debljine, inzulinske rezistencije, intolerancije glukoze, dijabetesa tipa dva, dislipidemije, hipertenzije, ukratko, metaboličkog sindroma. Etiologija ovog sindroma nije u potpunosti jasna, no pretpostavlja se da su genski čimbenici, potaknuti čimbenicima okoliša, uključeni u vrlo kompleksan patogenetski mehanizam toga sindroma. Do poznatoga Rotterdamskog konsezsusa iz 2003. godine nije postojao univerzalno prihvaćen kriterij postavljanja dijagnoze PCOS-a.

DEFINICIJA, DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I EPIDEMIOLOGIJA

Definicija. Treba imati na umu da je PCOS sindrom, što znači da označuje skup znakova i simptoma koji karakteriziraju poremećaj pri kojemu za postavljanje dijagnoze ne postoji jedinstveni dijagnostički test. Iako se ovaj sindrom klinički očituje na vrlo heterogen način, dominiraju tri simptoma: povećano stvaranje androgena, poremećaj ovulacije i ultrazvučni nalaz policističnih jajnika. Povećano stvaranje androgena ili hiperandrogenizam, potvrđuje se na osnovi laboratorijskom analizom nađenih povišenja vrijednosti androgena u cirkulaciji ili

na osnovi kliničkih znakova, primarno u obliku hirsutizma. Poremećaj ovulacije obično se klinički očituje u obliku oligoamenoreje, iako oko 20–30% žena s oligo-ovulacijom i PCOS-om ima eumenoreju (subkliničku oligo-anovulaciju). I dok su se policistični jajnici u prošlosti dijagnosticirali na osnovi patohistološke analize, danas se u svrhu dokaza prisutnosti ovoga znaka primjenjuje ultrazvuk. Kombinacija se navedenih znakova rabi u svrhu nastanka specifičnih dijagnostičkih kriterija. Također, treba imati na umu da je PCOS funkcionalni poremećaj nejasne etiologije, zbog toga se njegova dijagnoza postavlja na temelju isključenja bolesti koje se slično očituju. Bolesti koje se očituju povećanim stvaranjem androgena te poremećajem ovulacije, a koje treba isključiti prije postavljanja dijagnoze PCOS-a, uključuju: 1. neklasičnu kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju (engl. *nonclassic adrenal hyperplasia* – NCAH); 2. tumore jajnika i nadbubrežne žlijezde, koji luče androgene; 3. poremećaj rada kore nadbubrežne žlijezde (npr. Cushingova bolest); 4. primjena androgenih ili anaboličkih lijekova. Također, treba isključiti endokrinološke poremećaje koji rezultiraju anovulacijom, poput hiperprolaktinemije ili hipotireoze i hipertireoze.

Dijagnostički kriteriji. Sindrom su izvorno opisali Stein i Leventhal, 1935. godine, kao združenu pojavnost amenoreje i policističnih jajnika, što ponekad može biti praćeno hirsutizmom i pretilošću.¹

NIH-kriterij. U američkoj se literaturi uvelike primjenjuje definicija Američkoga nacionalnog instituta za zdravlje (*US National Institutes of Health* – NIH) iz travnja 1990. godine. Prema tom kriteriju dijagnoza PCOS-a postavlja se na temelju prisutnosti: 1. kliničkih

znakova hiperandrogenizma i/ili biokemijski potvrđene hiperandrogenemije; 2. kronične anovulacije; 3. isključenja bolesti koje se slično očituju.² Ultrazvučni nalaz policističnih jajnika, pri tomu, može biti sugestivan za ovaj sindrom, no njegova prisutnost nije nužna za postavljanje dijagnoze. Tim se kriterijem dokazuju tri osnovna fenotipa PCOS-a:

1. žene s hirsutizmom, hiperandrogenemijom i oligoanovulacijama;
2. žene s hiperandrogenemijom i oligoanovulacijama;
3. žene s hirsutizmom i oligoanovulacijama.

Rotterdamski kriterij. Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (*European Society for Human reproduction and Embriology* – ESHRE) i Američko društvo za reproduktivnu medicinu (*American Society for Reproductive Medicine* – ASRM) objavili su 2003. godine u Rotterdamu konsenzus prema kojemu se PCOS definira prisutnošću dvaju od tri navedena parametra: 1. oligoanovulacijom– i/ili anovulacijom s posljedičnom oligoamenorejom ili amenorejom; 2. kliničkim i/ili biokemijskim znakovima hiperandrogenizma i/ili hiperandrogenemijom; 3. policističnim izgledom jajnika dokazanim ultrazvukom, a nakon isključenja bolesti koje se slično očituju.³ Treba napomenuti da taj dijagnostički kriterij, koji se primjenjuje i u Hrvatskoj, ne isključuje NIH-kriterij, već ga dodatno proširuje. Naime, ovim se kriterijem dijagnoza PCOS-a može postaviti i kod dodatna dva fenotipa: 1 u žena s ultrazvučno dokazanim policističnim jajnicima te prisutnim kliničkim i/ili biokemijskim znakovima hiperandrogenizma, a bez prisutnih znakova poremećaja ovulacije te u 2 žene s ultrazvučno dokazanim policističnim jajnicima i poremećajem ovulacije, a bez prisutnih kliničkih ili biokemijskih znakova hiperandrogenizma.

AES kriteriji. S obzirom na kontroverzije glede definicije PCOS-a, internacionalna organizacija za istraživanje stanja i bolesti povezanih s povećanim stvaranjem androgena (*Androgen Excess Society* – AES) objavila je treći konsenzus o dijagnostičkim kriterijima PCOS-a.⁴ Prema tom konsenzusu dijagnoza PCOS-a postavlja se na osnovi prisutnosti triju znakova: 1. kliničkoga i/ili biokemijskoga dokaza pretjeranog stvaranja androgena, 2. disfunkcije jajnika (oligoanovulacije i/ili ultrazvukom dokazanih policističnih jajnika) te 3. isključenja bolesti koje se slično očituju. Policistični su jajnici ovdje, dakle, alternativa oligoanovulaciji, a ne zaseban parametar kao u Rotterdamskom kriteriju.

Postoje prednosti i nedostaci svih navedenih dijagnostičkih kriterija. NIH-kriteriji svakako su srž PCOS-a. Taj kriterij te u manjoj mjeri AES-kriterij definira žene koje imaju povišen rizik inzulinske rezistencije u odnosu na opću populaciju. S druge strane, Rotterdamski kriterij u manjoj mjeri definira žene s povišenim rizikom inzulinske rezistencije, ali upućuje na skupinu žena koje imaju povišen rizik za nastanak ovarijske hiperstimulacije tijekom liječenja neplodnosti. Tri dijagnostička kriterija PCOS-a navedena su u tablici 1.

TABLICA 1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze PCOS-a

Kriterij	Značajke
NIH 1990. ²	1. klinički hiperandrogenizam i/ili biokemijska hiperandrogenemija 2. kronična anovulacija 3. isključene bolesti koje se slično očituju
ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003. ³	postojanje dvaju od tri kriterija, a nakon isključenja bolesti koje se slično očituju 1. oligo-anovulacija 2. hiperandrogenizam i/ili hiperandrogenemija 3. UZV-dokaz policističnih jajnika
AES 2006. ⁴	1. hiperandrogenizam (hirsutizam i/ili hiperandrogenemija) 2. ovarijska disfunkcija (oligo-anovulacija i/ili UZV-dokaz policističnih jajnika) 3. isključenje bolesti koje se slično očituju

EPIDEMIOLOGIJA

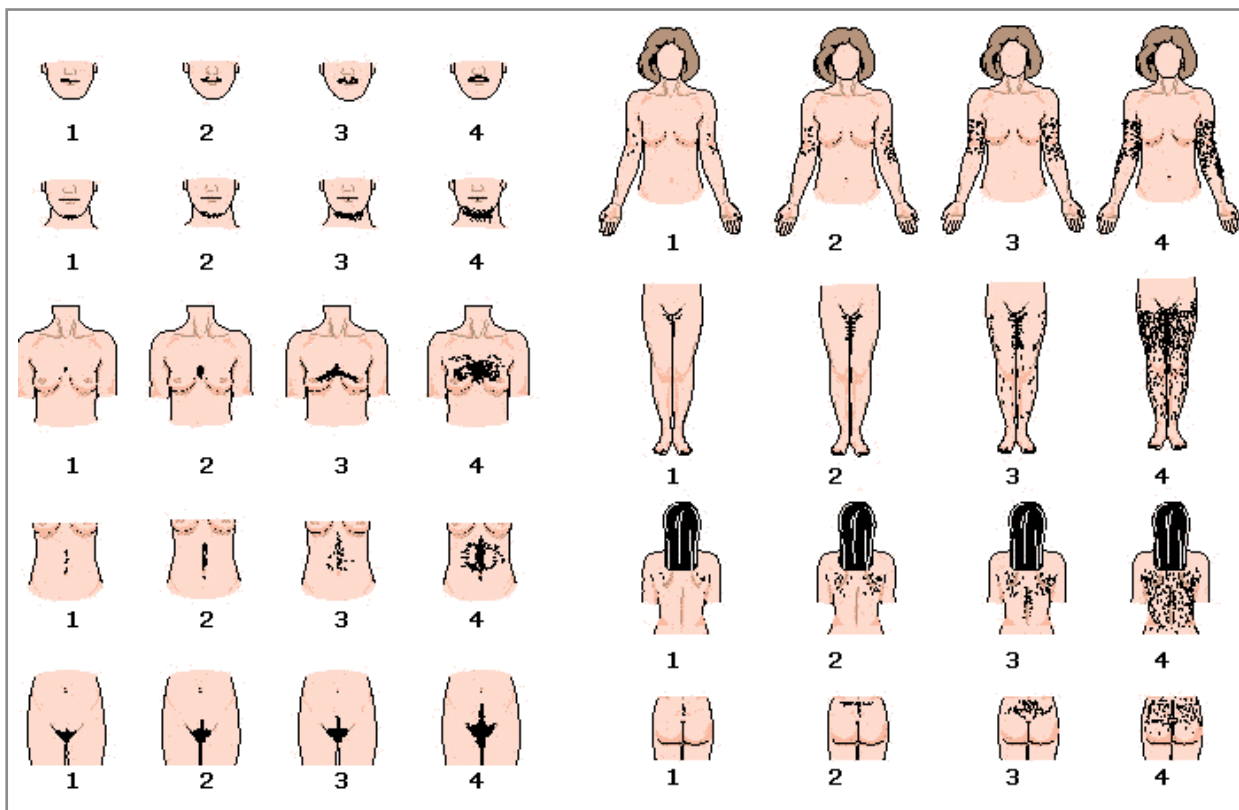
Učestalost PCOS-a ovisi o promatranom dijagnostičkom kriteriju. Prema NIH-kriteriju učestalost ovoga sindroma iznosi između 6,5–8% što znači da od PCOS-a boluje svaka 13. do 15. žena, odnosno da 105 milijuna žena u svijetu ima PCOS. Učestalost je sindroma policističnih jajnika 15 do 22% ako se uzmu u obzir Europski kriteriji za postavljanje dijagnoze. Učestalost PCOS-a povišena je u osoba s povećanom tjelesnom masom, inzulinskom rezistencijom, dijabetesom tipa 1 ili 2, anovulacijskom neplodnošću, prijevremenom adrenarhom, gestacijskim dijabetesom u anamnezi te onih u kojih bliski rođak boluje od PCOS-a.

KLINIČKA SLIKA

Oligoanovulacija. Oligoanovulacije se obično klinički očituju u obliku oligomenoreje, a rjeđe kao amenoreje (20–30%). Redovit menstracijski ciklus nije garancija postojanja ovulacije. U oko 20–30% žena s PCOS-om i eumenorejom, niskim vrijednostima progesterona određenima između 22 i 24 dana ciklusa nađena je subklinička oligoanovulacija.

Klinički hiperandrogenizam i/ili biokemijska hiperandrogenemija. Hiperandrogenizam je najizraženija dijagnostička komponenta sindroma policističnih jajnika. Klinički se hiperandrogenizam očituje poremećajem pilosebaceozne jedinice u obliku hirsutizma, rjeđe akni (uglavnom u mlađih žena) i androgene alopecije (uglavnom u starijih žena). Hirsutizam se definira povećanim rastom terminalnih dlaka prema muškom načinu distribucije. Čak 85–95% žena s hirsutizmom imat će PCOS. Ostali, rijetki uzroci hirsutizma jesu: idiopatski hirsutizam, kongenitalna adrenalna hiperplazija, primjena nekih lijekova, hipertekozna, teža inzulinska rezistencija, hiperprolaktinemija, tumori jajnika (Leydigovi stanični, granulosa-teka stanični, hilus-stanični tumor) te tumori nadbubrežne žlijezde. Čimbenici koji upućuju

SLIKA 1. Modificirana Ferriman–Gallweyeva ljestvica



SLIKA 2. Ludwigova ljestvica za procjenu težine alopecije u žena



na rijetke uzroke hirsutizma i virilizirajuće tumore jesu: 1. biokemijski nalazi (testosteron >5 nmol/L, slobodni testosteron >70 pmol/L, DHEAS >14 nmol/L), 2. nagli početak i brzo pogoršanje hirsutizma, 3. kasno nastali početak hirsutizma te 4. znakovi virilizacije. Težina hirsutizma procjenjuje se modificiranom Ferriman–Gallweyevom ljestvicom (FG-zbroj), jednostavnom za uporabu, koja bodovima od 1 do 4 ocjenjuje težinu hirsutizma na devet određenih mjesta (slika 1). Ukoliko je zbroj bodova veći od 8 u pojedine žene, radi se o hirsutizmu. Takva ocjena treba biti objektivna, jer se za veći broj žena već kod FG-zbroja 4 smatra da su odveć dlakave.

Još uvijek ne postoji stav o aknama i androgenoj alopeciji kao jasnom kliničkom znaku hiperandrogenizma u žena s PCOS-om. Naime, brojne studije pokazuju da se ovi simptomi pojavljuju s jednakom učestalošću

u žena s PCOS-om kao i u općoj populaciji. Zato se danas akne i alopecija smatraju nedovoljno pouzdanim znakom hiperandrogenizma, poglavito ako su oni jedini klinički znak hiperandrogenizma. Ipak, svakoj ženi s aknama koje ne nestaju prestankom puberteta, odnosno postpubertalno nastalim aknama, treba odrediti androgene u cirkulaciji s obzirom na to da 60–80% žena s aknama koje nemaju hirsutizam, ima povišene androgene u cirkulaciji. Težina akni ocjenjuje se prema Allen-Smithu ili Cunliffu, a androgene alopecije prema Ludwigovoj ljestvici (slika 2).

Biokemijski, hiperandrogenemija se obično dijagnosticira mjerenjem ukupnoga testosterona u serumu (T), proteina koji veže spolne hormone (*sex hormone binding protein* – SHBG), odnosno izračunom frakcije slobodnoga testosterona (*free androgen index* – FAI). Koncentracija drugih androgena u serumu, poput androstendiona ili adrenalnoga dihidroepiandrosteron-sulfata (DHEAS), obično je povišena u žena s PCOS-om. Izolirano povišenje ovih androgena prisutno je u manje od 10% žena s PCOS-om, zato se smatra da rutinsko određivanje ovih hormona u serumu nije nužno. Analizom androgena u serumu ne uspijeva se dokazati povišene vrijednosti ovih hormona u 20–40% žena s hirsutizmom i policističnim jajnicima. Razlog tomu je da danas dostupne metode mjerenja androgena u serumu nisu dovoljno pouzdane, odnosno nepoznavanje jasnih granica normalnih vrijednosti u cirkulaciji žena. Upravo se zbog navedenoga smatra da normalne vrijednosti androgena u cirkulaciji uz prisutnost ostalih kliničkih znakova ne isključuju dijagnozu PCOS-a. Neke žene

nikad ne razviju kliničke znakove hiperandrogenizma unatoč prisutnoj hiperandrogenemiji u cirkulaciji s obzirom na genski uvjetovan smanjen broj i/ili osjetljivost pilosebaceozne jedinice na androgene.

Ultrazvučni nalaz policističnih jajnika. Transvaginalnim ultrazvukom policistični se jajnici dijagnostičiraju kad se potvrdi: 1. 12 ili više folikula (2–9 mm promjera) u svakom jajniku; 2. volumen jajnika veći od 10 mL; 3. dovoljan je takav nalaz i samo u jednom jajniku. Volumen se jajnika računa – debljina × širina × visina/2 ili iz 3D UZV-prikaza. U kriterije više ne ulaze nalazi: ehogenost i debljina strome, folikuli raspoređeni poput ogrlice od perla. Ultrazvučni nalazi nisu sigurni u prvim ginekološkim godinama, peripubertetskom hiperandrogenizmu i adolescenciji. U adolescentica je uputno postaviti dijagnozu PCOS-a mjerenjem volumena jajnika, s obzirom na to da je mjerenje broja folikula manje pouzdano koristeći se transabdominalnom sondom, poglavito u djevojčica s pretjeranom tjelesnom masom. Od svih žena s UZV-nalazom policističnih jajnika 90% ima PCOS.

Isključenje bolesti koje se slično očituju. Bolesti i stanja koje diferencijalnodijagnostički treba isključiti jesu: bolesti štitnjače, hiperprolaktinemija, gonadotropinom, neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija, Cushingov sindrom, virilizirajući tumori, hipotalamične amenoreje, akromegalija, glukokortikoidna rezistencija, inzulinska rezistencija, hipertekozna te primjena nekih lijekova. Određivanjem gonadotropina – folikulostimulirajućega hormona (FSH) i luteotropnoga hormona (LH) isključuju se hipotalamično-hipofizni razlozi anovulacija. Mjerenjem prolaktina (PRL) isključuje se hiperprolaktinemija, a tireotropin-stimulirajućega hormona (TSH) poremećaj rada štitnjače. Određivanjem 17-hidroksiprogesterona (17-OHP) isključuju se neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija (NCAH). NCAH, odnosno deficijencija 21-hidroksilaze, uzrok je hirzutizma u 1–10% slučajeva (ovisno o etničkoj pripadnosti). Određivanje kortizola u 24-satnom urinu u svrhu isključenja Cushingove bolesti obavlja se samo kad se postavi klinička sumnja na ovu bolest. Teža inzulinska rezistencija obično je karakterizirana kožnim promjenama u obliku *acanthosis nigricans*. Za dokazivanje inzulinske rezistencije obično se primjenjuje metoda HOMA-IR. Kod ovog se izračuna rabi inzulin određen natašte (pmol/LX0,144) umnožen s vrijednošću glukoze u krvi (GUK) (nmol/L). Dobivena vrijednost >2,77 upućuje na inzulinsku rezistenciju.

OSTALE KLINIČKE I BIOKEMIJSKE MANIFESTACIJE

Debljina je vrlo čest pratilac sindroma policističnih jajnika i hiperandrogenemije. Oko 30–70% žena s PCOS-om ima povećanu tjelesnu masu (BMI ≥ 25 kg/m²). Prevladava androidna pretilost i povećana količina visceralne masti. Čak i u žena s PCOS-om i normalnom tjelesnom masom nađena je veća akumulacija visceralnoga masnog tkiva u odnosu na opću populaciju. Juvenilna, a

TABLICA 2. Smjernice za dijagnostiku u žena s PCOS-om

Anamneza	1. obiteljska: šećerna bolest, debljina, hiperandrogenizam 2. osobna: porođajna masa, brzi porast tjelesne mase u dojenačko doba, brzi rast 3. prijevremene pubarha i menarha, adolescentska debljina menstrualni ciklus, neplodnost, spontani pobačaji, promjene tjelesne mase
Fizikalni pregled	1. krvni tlak 2. indeks tjelesne mase (<i>body mass index</i> – BMI) (25–30, pretjerana tjelesna masa, >30, debljina) 3. opseg struka, normalno <80 cm 4. odnos opsega struka i bokova (<i>waist-to-hip ratio</i> – WHR), normalno <0,85 5. ocjena hiperandrogenizma
Ultrazvučni pregled	≥ 12 folikula 2–9 mm, volumen jajnika >10 mL
Laboratorijska obrada	1. dokaz biokemijske hiperandrogenemije. Ukupni i slobodni testosteron (izborno androstendion, DHEAS, 3 α-diol G) 2. isključenje ostalih razloga hiperandrogenizma – TSH (poremećaj štitnjače) – PRL (hiperprolaktinemija) – 17-hidroksiprogesteron (NCAH) – FSH, LH (obrada uzroka amenoreje) – kortizol (Cushing – samo kod kliničke indikacije) 3. evaluacija metaboličkih abnormalnosti – OGTT, HbA1C – lipidogram – inzulin

posebno adolescentna debljina nose visok rizik za PCOS i pogoršanje toga poremećaja. Smatra se da je epidemija debljine, poglavito one u dječjoj i adolescentskoj dobi odgovorna za porast učestalosti sindroma policističnih jajnika. Debljina u bolesnica s PCOS-om pojačava inzulinsku rezistenciju, hiperandrogenizam i dislipidemiju. Gotovo 80% žena s PCOS-om i pretjeranom tjelesnom masom i oko 30–40% žena s PCOS-om normalnom tjelesnom masom ima inzulinsku rezistenciju. Žene s PCOS-om imaju abnormalnu pulsatilnost gonadotropina, što se očituje pretjeranim lučenjem luteinizirajućega hormona (LH) te normalnim lučenjem hormona koji stimulira folikule (FSH). Čak 30–50% žena ima odnos između LH-a i FSH-a veći od 2 odnosno 3.

Iako su debljina, inzulinska rezistencija i abnormalnosti u lučenju gonadotropina često udružene s PCOS-om, ovi se parametri ne smatraju nužnim za postavljanje dijagnoze PCOS-a. Razlozi tomu su sljedeći: debljina i inzulinska rezistencija čest su pratilac i nekih drugih bolesti, a s obzirom na pulsatilnu narav otpuštanja gonadotropina, samo jedno mjerenje gonadotropina u cirkulaciji često nije dostatno da ukaže na poremećen FSH/LH-odnos. Upravo je navedeno, kao i izostanak specifičnosti, dovelo do preporuke da se poremećen FSH/LH-odnos ne uključi u dijagnostički kriterij PCOS-a. Smjernice za dijagnostičku obradu žena s PCOS-om navedene su u tablici 2.

ETIOLOGIJA

Unatoč kliničkim i biokemijskim odrednicama PCOS-statusa, etiologija ovoga sindroma još je uvijek nejasna, ali postojanje karakterističnoga načina nasljeđivanja unutar obitelji govori u prilog teoriji da je ovaj sindrom genski uvjetovan.⁵⁻⁷ Visoka učestalost i velika raznolikost fenotipova vjerojatno je posljedica međusobnog upliva čimbenika okoliša (poglavito nutritivnih) i manjeg broja ključnih gena, posebice onih koji su uključeni u biosintezu androgena, a u nekih osoba i inzulina i proinflamatornih gena.

Utjecaj naslijeđa. Brojni su pokazatelji da je PCOS povezan s naslijeđem: većina adolescentica s PCOS-om ima ili majku s policističnim jajnicima, koja najčešće nema izraženu kliničku sliku ili oca s metaboličkim sindromom. Gotovo 30% sestara žena koje imaju PCOS, također ima policistične jajnike. Otprilike polovina sestara žena s PCOS-om ima povišene vrijednosti testosterona u serumu, no samo polovina njih ima nepravilnosti ciklusa, dok su ostale bez simptoma. Moguće je da bi se u ovih žena simptomi mogli pojaviti u prisutnosti još nekoga precipitirajućeg čimbenika. Kćeri žena s PCOS-om imaju više vrijednosti anti-Müllerova hormona (AMH) u djetinjstvu, veće jajnike u razdoblju puberteta, a nakon uspostave menstrualnog ciklusa čak polovina njih ima povišene razine testosterona u serumu, što govori u prilog razvoju PCOS-a u ovih djevojaka, kao što je već slučaj u njihovih majki.

Dokazano je da 70% djevojaka s PCOS-om ima roditelja s metaboličkim sindromom (79% očeva i 37% majki). U većine roditelja radi se o pretilosti (94% očeva i 66% majki). Poremećen test tolerancije na glukozu (OGTT) prisutan je u polovine roditelja, od kojih se u polovine radi o pravom dijabetesu. Posebice je povezanost izražena između metaboličkog sindroma u oca i PCOS-a u kćeri, što upućuje na to da su obiteljski čimbenici vezani uz metabolički sindrom oca (pretilost i/ili inzulinska rezistencija) temeljni u patogenezi PCOS-a.

Prepubertetska predispozicija. U djevojčice s prijevremenom pubarhom povišen je rizik funkcijskoga ovarijskog hiperandrogenizma i pojave policističnih ovarija nakon puberteta. Ovo posebno važi za djevojčice s prijevremenom pubarhom i oligomenorejom u usporedbi s onima koje imaju uredan ciklus. Štoviše, u razvoju hiperandrogenizma i hiperinzulinemije, koji slijedi, postoji odgovarajuća povezanost s niskom porođajnom masom u ovih jedinki. Povezanost niske porođajne mase s inzulinskom rezistencijom u djece trajna je tijekom života, a ova povezanost može biti od posebnoga značenja kao mogući mehanizam nastanka PCOS-a. U djece niske porođajne mase često je prisutna hipoplazija nadbubrežne žlijezde s posljedično niskim razinama DHEAS-a u serumu. DHEAS, zato, može služiti kao biljeg za adrenarhu, koji je neovisan o gonadarhi, prethodeći joj nekoliko godina.

POSLEDICE I RIZICI PCOS-A

Posljedice PCOS-a osjećaju se tijekom cijeloga života.

Čini se da djeca s PCOS-om još intrauterino pokazuju veću učestalost zastoja u rastu, a tijekom prve godine života brzi porast tjelesne mase (*catch up growth*) što kasnije stvara rizik za inzulinsku rezistenciju i šećernu bolest tipa 2. Također, čini se da djevojčice s PCOS-om imaju prijevremenu pubarhu (prije osme godine života) te prijevremenu menarhu. Tijekom adolescencije i u reproduktivno doba češći su neredoviti menstrualni ciklusi, akne, neplodnost i karcinom endometrija. U žena s PCOS-om veća je učestalost spontanijih pobačaja, gestacijskoga dijabetesa, hipertenzije i preeklampsije. Žene s PCOS-om uglavnom kao rezultat komplikacija u trudnoći češće rađaju carskim rezom, veća je učestalost prijevremenih porođaja, kao i viši perinatalni mortalitet. U žena s PCOS-om češća je debljina, intolerancija glukoze, inzulinska rezistencija, dislipidemija i dijabetes tipa 2. Češće je poremećena vaskularna i endotelna funkcija, što zajedno s prethodno navedenim čimbenicima stavlja žene s PCOS-om u povišen rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti. U žena s PCOS-om češća je i apneja u spavanju, masna degeneracija jetre i depresija.⁸

LIJEČENJE

Kad se dijagnosticira sindrom policističnih jajnika, valja ga liječiti i trajno nadzirati. Liječe se simptomi i znakovi PCOS-a, neplodnost i infertilitet, i uvijek se nastoji umanjiti rizike i utjecati na brojne posljedice PCOS-a. Liječenje ovisi o dobi žene, simptomima i znakovima PCOS-a te reproduktivskim željama.

Zdrav život i dijeta. Tijekom cijeloga života prva je mjera zdrav način života i smanjenje tjelesne mase pretilih žena. Gubitak tjelesne mase od svega 5% dovodi do snizivanja vrijednosti testosterona u cirkulaciji za 35%, smanjenja inzulinske rezistencije za 40% te snizivanja vrijednosti LH-a. Rezultat navedenoga jesu veća učestalost redovitih menstrualnih ciklusa, ovulacija, spontanijih trudnoća te bolji odgovor na stimulaciju ovulacije. Iako su u literaturi opisane različite hipokalorijske dijetne niti jedna se nije pokazala specifično učinkovitijom u žena s PCOS-om. Bilo koja hipokalorijska dijeta (500 kcal deficita/dan) pokazala se učinkovitom u smanjenju simptoma i rizika PCOS-a. Do sada objavljene studije podupiru primjenu farmakoloških agensa u svrhu redukcije tjelesne mase. Pokazano je da orlistat koji blokira intestinalnu apsorpciju masti i sibutramin, supresor apetita, snizuju vrijednosti androgena i inzulinsku rezistenciju neovisno o gubitku tjelesne mase. No, barem za sada ovi se lijekovi ne smatraju prvom linijom liječenja debljine u žena s PCOS-om. Brojne su opservacijske studije pokazale da je primjena metformina u kombinaciji s dijetom superiornija u redukciji tjelesne mase u odnosu na dijetu samu. Novije randomizirane studije pokazuju da primjena metformina nema znatnog utjecaja na indeks tjelesne mase (*body mass index* – BMI) i odnos opsega struka i bokova (*waist-to-hip ratio* – WHR) u odnosu na placebo. Istraživanja su pokazala da su žene s policističnim jajnicima manje fizički aktivne u odnosu

na normalnu populaciju. Nedostatna fizička aktivnost može samo djelomično objasniti tendenciju povećanja tjelesne mase u žena s PCOS-om, budući da tjelovježba samostalno ne povećava znatno gubitak tjelesne mase niti brže dovodi do regulacije menstruacijskih ciklusa. Također, dokazano je da dodatak tjelovježbe dijeti, u odnosu na dijetu ne povećava gubitak tjelesne mase. Međutim, ipak je pokazano da žene koje vježbaju lakše održavaju smanjenu tjelesnu masu. Zato se kontrolirana tjelovježba preporučuje svakoj ženi s PCOS-om imajući na umu njihove poznate ortopedske i kardiovaskularne rizike.

Kozmetičko liječenje. Prvu liniju liječenja akni i hirsutizma u žena s PCOS-om označuju niskodozirani oralni hormonski kontraceptivi (OHK) s antiandrogenim gestagenom (ciproteron-acetat, drospirenolone, dienogest, klormadionon-acetat). Već nakon tri mjeseca primjene OHK-a dolazi do smanjenja akni za 60–85%, a za 6 do 12 mjeseci ublažuje se hirsutizam za 40–70%. U slučajevima izraženoga hirsutizma, odnosno nezadovoljstva primjenom OHK-a mogu se uz oralne kontraceptive dodatno primjenjivati i antiandrogeni poput ciproteron-acetata, flutamida i finasterida. Lokalno se primjenjuje i eflornitin-krema. Za terapiju androgene alopecije u žena primjenjuje se i topično primijenjen 2–5% minoksidil. Iako primjena inzulinsenzitivirajućih lijekova znatno smanjuje stvaranje androgena i inzulinsku rezistenciju njegovo djelovanje na akne i hirsutizam znatno je lošije u odnosu na OHK. U novije vrijeme pokazala se visoko učinkovita kombinacija niskodoziranih OHK-a, flutamida (62,5–125 mg/d) i metformina (800–1000 mg/dan) u terapiji hirsutizma.

Regulacija menstruacijskoga ciklusa. Abnormalna koncentracija hormona karakteristična za PCOS predisponira žene s ovim poremećajem za nastanak endometrijske hiperplazije i karcinoma. Zato se u svrhu prevencije hiperplazije endometrija u žena s PCOS-om primjenjuju oralni hormonski kontraceptivi ili gestageni. OHK je najčešći način liječenja simptoma policističnih jajnika s obzirom na to da oni na čitav niz načina interferiraju s metabolizmom androgena: povisuju sintezu SHBG-a u jetri, smanjuju lučenje LH-a, a antiandrogeni gestageni (ciproteron-acetat, drospirenolone) blokiraju androgene receptore u ciljnome tkivu i smanjuju aktivnost 5 α -reduktaze. Za žene s PCOS-om koje ne žele ili ne smiju uzimati OHK, terapija izbora u svrhu zaštite endometrija jest cikličko davanje gestagena (minimalno 10 dana u mjesecu). U svrhu zaštite endometrija može se primijeniti i intrauterini uložak s levonorgestrelom. Treba naglasiti da gestageni neće umanjiti ostale kliničke simptome PCOS-a. Iako se primjena metformina u nekim studijama pokazala uspješnom u smislu regulacije menstruacijskoga ciklusa, njegova uloga u zaštiti endometrija nije dokazana.

Indukcija ovulacije. Prije započinjanja liječenja anovulacije u žena s PCOS-om potrebno je isključiti ostale čimbenike neplodnosti bračnoga para, analizom spermograma i prohodnosti jajovoda. U prvoj liniji liječenja anovulacije u žena s debljinom stoji gubitak tje-

lesne mase. S obzirom na poznate reproduksijske rizike žena s pretjeranom tjelesnom masom preporučuje se započeti indukciju ovulacije tek onda kad žena dosegne BMI od 30 kg m². Treba naglasiti da je cilj indukcije ovulacije u žena s PCOS-om monofolikularna ovulacija uz maksimalno smanjenje rizika ovarijske hiperstimulacije i višeploidne trudnoće.

U prvoj liniji liječenja anovulacije u žena s PCOS-om stoji klomifen-citrat koji inducira ovulaciju u 70–85% žena, a 40–50% ih zanese. Povećava stopu trudnoća po ciklusu u usporedbi s placebom (OR = 3,4; 95% CI 4,2–9,5). Kumulativna stopa trudnoća nakon 12 ciklusa iznosi do 80%. Indukcija ovulacije klomifenom započinje s 50 mg/dan tijekom 5 dana. Doza klomifena može se podizati do 150 mg/dan, eventualno do 250 mg na dan, dok daljnje povećanje doze nema terapijskog učinka. Oko 10–30% žena ne ovulira uz navedenu terapiju, a ozbiljan ih broj, unatoč ovulaciji, ne zanese.

Inhibitori aromataze (letrozol i anastrozol) smanjuju biosintezu estrogena i poput klomifena antagoniziraju negativnu povratnu spregu endogenih estrogena na razini hipotalamusa i hipofize. Čini se da su žene rezistentne na klomifen osjetljivije na stimulaciju ovulacije inhibitorima aromataze. Dodatno inhibitori aromataze nemaju negativan učinak na endometrij i cervikalnu sluz. Uz primjenu inhibitora aromataze više je monoovulacija, manje spontanijih pobačaja i manje mnogoplođnih trudnoća. U žena s PCOS-om rezistentnim na klomifen, letrozol u dozi od 2,5–5 mg na dan, primijenjen od 3. do 7. dana ciklusa dovodi do ovulacije u 75% slučajeva i rezultira stopom trudnoća od 25%. Inhibitori aromataze skuplji su od klomifena, no prema današnjim spoznajama oni su mu dobra alternativa.

Gonadotropini se tradicionalno smatraju sljedećim korakom u indukciji ovulacije u žena koje su rezistentne na klomid. Gonadotropini uz tempirani odnos, rizičan su način indukcije ovulacije u žena s PCOS-om, zbog opasnosti razvoja multiplih folikula, hiperstimulacije i višeplođnih trudnoća.

U liječenju neplodnosti žena s PCOS-om može se primijeniti i kirurški pristup primjenom laparoskopske elektrokoagulacije strome PCO-a jajnika (*drilling* jajnika). Mehanička trauma mijenja endokrinološka zbivanja i pada prokrvljenost jajnika. Ovarijskim *drillingom* normalizira se LH i padaju vrijednosti androgena za 50%, što rezultira spontanijom ovulacijama u 70–90% žena, odnosno trudnoćama u 50–80% slučajeva. Ova metoda suprotno medikamentnoj indukciji ovulacije, nema rizika višeplođnih trudnoća i sindroma hiperstimulacije, no postoje komplikacije u obliku nastanka poslijeoperacijskih priraslica (15%) te rijetkih ozljeda i krvarenja iz jajnika (2–3%). Učinkovitost zahvata umanjuje se za 3–4% godišnje.

Lijekovi koji smanjuju rezistenciju na inzulin, od kojih je metformin najbolje ispitan, prema početnim ispitivanjima bili su važan doprinos u indukciji ovulacije.⁹ Optimalna doza metformina za indukciju ovulacije nije utvrđena. Većina objavljenih studija nije objavila stopu trudnoća nakon primjene metformina. *In vitro*

fertilizacija posljednji je izbor liječenja za bolesnice koje nisu zanijele dosadašnjim postupcima indukcije ovulacije, odnosno za one koje imaju drugu indikaciju za ovaj postupak.¹⁰

Zamrzavanjem embrija i njihovim vraćanjem u drugom ciklusu, također se smanjuje rizik hiperstimulacije. *In vitro* maturacija svakako je metoda budućnosti poglavito za bolesnice s PCOS-om.¹¹

ZAKLJUČAK

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) ozbiljna je bolest, s ozbiljnim posljedicama. Liječenje PCOS-a treba usredotočiti na potporu i edukaciju bolesnica, uz snažan naglasak na provedbu zdravoga života te primjenu

ciljanoga medikamentnog liječenja. S obzirom na očitu ulogu pretilosti u pogoršanju simptoma i rizika bolesti, prevencija povećanja tjelesne mase, odnosno smanjenje pretilosti, temeljni je pristup u liječenju PCOS-a. Unatoč dokazanim zdravstvenim rizicima i visokim troškovima, postavljanje pravilne dijagnoze PCOS-a, a poglavito smanjenje dugoročnih zdravstvenih rizika, još uvijek nisu dovoljno u fokusu zdravstvenih djelatnika. Klinička je praksa nedosljedna, psihički problemi nisu dovoljno priznati, a većina medicinskih usluga svodi se na liječenje neplodnosti. S obzirom na visoku učestalost, zdravstveni i ekonomski teret ovoga sindroma te velike praznine u skrbi o oboljelima, nužno je uvođenje kliničkih smjernica za dijagnostiku i liječenje PCOS-a i njihova provedba u praksi.

Polycystic ovary syndrome

SUMMARY Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. PCOS manifests itself with an array of clinical features and symptoms, the three most common being the disorders of ovulation, excessive production of androgens, and polycystic ovaries on ultrasound. PCOS is often associated with obesity and insulin resistance. For a number of years, PCOS has been associated with skin and reproductive manifestations. Women with PCOS have a higher risk of obesity, insulin resistance, glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, and metabolic syndrome. Before Rotterdam consensus, no universally accepted diagnostic criteria had existed. In the lack of clear aetiology and underlying pathogenetic mechanism the patients are treated according to their symptoms, risks and desire for the pregnancy.

KEY WORDS hyperandrogenism; insulin resistance; polycystic ovary syndrome

LITERATURA

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29:181-91.
2. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FR, Merriam GR, eds. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992:377-384.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, 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;91(11):4237-45.
5. Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004;5(1):69-76.
6. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2001;7(4):405-10.
7. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
8. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370(9588): 685-97.
9. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356 (6):551-66.
10. Tapanainen J, Porin-Papunen L. Effective regimens for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Chang JR, Franks S, Legro RS. *Polycystic Ovary Syndrome*. Totowa, NJ: Humana Press; 2010:307-32.
11. Homburg R. New concepts in the management of polycystic ovary syndrome. In: Gardner DK, Rizk BRMB, Falcone T. *Human Assisted Reproductive Technology: Future Trends in Laboratory and Clinical Practice*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011:110-8.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani, dr. med.

Zavod za humanu reprodukciju, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Petrova 13, 10000 Zagreb

E-mail: dpbaldani@gmail.com

Telefon: +385 1 4604 723