

Preuranjena ovarijska insuficijencija i osteoporoza

Premature Ovarian Failure and Osteoporosis

DAVORKA HERMAN MAHEČIĆ

KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode

SAŽETAK ____Preuranjena ovarijska insuficijencija (POI) podrazumijeva prekid ovarijske funkcije prije 40. godine života. Bolest se prezentira amenorejom, hipergonadotropnim hipogonadizmom i neplodnošću. S ovom dijagnozom žene reproduktivne dobi teško se suočavaju. Klinička slika u ovih bolesnica je vrlo raznolika, isto kao i mogući uzroci. POI je povezan s ozbiljnim posljedicama za zdravlje, uključujući psihološko opterećenje, osteoporozu, autoimune poremećaje, ishemijsku koronarnu bolest i povećan mortalitet. Liječenje treba započeti odmah kako bi se spriječila dugotrajne posljedice. Nefarmakološke strategije i promjena životnog stila prva su linija liječenja u slučaju smanjene mineralne gustoće kosti (BMD), zajedno sa suplementima kalcija i D vitamina. Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) omogućava uspostavu hormonske ravnoteže i oponaša normalnu funkciju jajnika.

KLJUČNE RIJEČI: preuranjena ovarijalna insuficijencija, preuranjena menopauza, mineralna gustoća kosti, osteoporoza, osteopenija, hormonsko nadomjesno liječenje

SUMMARY ____Premature ovarian failure (POF) is the term used to describe cessation of ovarian functioning in women under 40. The condition is marked by amenorrhoea, hypergonadotropic hypogonadism, and infertility. POF is a devastating diagnosis for reproductive-aged women. The clinical presentation and possible causes are diverse. POF may lead to serious health disorders including psychological distress, infertility, osteoporosis, autoimmune diseases, ischaemic heart disease, and increased risk of mortality. Treatment should be initiated immediately to prevent long-term consequences. Non-pharmacological strategies and lifestyle changes are first-line interventions in the case of decreased BMD, together with calcium and vitamin D supplements. HRT should provide hormonal balance and mimic normal ovarian function as much as possible.

KEY WORDS: premature ovarian insufficiency, early menopause, bone mineral density, osteoporosis, osteopenia, hormone replacement therapy



Uvod

Preuranjena ovarijska insuficijencija (POI) je prestanak ovarijske funkcije prije 40. godine života. Bolest se prezentira amenorejom, hipergonadotropnim hipogonadizmom i neplodnošću. Incidencija preuranjene ovarijske insuficijencije je oko 1 na 100 žena prije 40. godine života, 1 na 1 000 žena prije 30. godine života i 1 na 10 000 prije 20. godine života (1). U 1 na 100 000 žena prisutna je primarna amenoreja (2).

Uzroka preuranjene ovarijske insuficijencije ima više, uključujući genetsku predispoziciju, autoimune i enzimatске poremećaje, infekcije i jatrogene uzroke (primjerice, kemoterapija) (3).

U kliničkoj slici najčešća prezentacija je neplodnost ili izostanak menstruacije. U razgovoru s bolesnicom potrebno je prokomentirati postmenopauzalne simptome. U anamnezi je obično prisutna uredna dob menarhe i redoviti menstrualni ciklusi uz postupnu pojavu oligomenoreje ili pak iznenadno nastale amenoreje. U nekim slučajevima prisutan je sekundarni gubitak ciklusa nakon prekida oralnih kontraceptiva. Žene se uglavnom žale na valove vrućine, pojačano znojenje, nervozu, nesanicu, gubitak kose te suhoću kože i sluznica (4).

Endokrinološka obrada u bolesnica s POI-jem otkriva hipergonadotropni hipogonadizam za koji je karakterističan povišen folikul-stimulirajući hormon (FSH) > 20 IU/L, te sniženi estradiol (E2) < 20 pg/mL, anti-Müllerov hormon (AMH) < 1 ng/mL i inhibin B < 10 ng/L. Za potvrdu dijagnoze POI vrijednosti FSH > 40 IU/L potrebno je zabilježiti barem dva puta u intervalu 4 – 6 tjedana. Dijagnozu ne treba postaviti na temelju samo jednog mjerenja zbog velikoga psihičkog tereta koje ona nosi. Nadalje, bolesnicama je potrebno objasniti da je moguć prolazni povratak funkcije jajnika (tzv. intermitentno ovarijalno zatajenje) uz moguću trudnoću koja je zabilježena u 5 – 10 % slučajeva (4).

U brojnim štetnim posljedicama preuranjene ovarijske insuficijencije, pojačana koštana pregradnja je zbog rizika za razvoj osteoporoze jedna od najznačajnijih. Do najvećeg porasta koštane mase dolazi u pubertetu te kost stvorena u adolescenciji predstavlja ključni dio tzv. *peak bone mass* (PBM) koja je obično dosegnuta u ranim 20-im godinama života na kuku, a u ranim 30-im godinama na kralježnici. U zdravih djevojčica što je raniji početak puberteta, veća je dosegnuta koštana masa i gustoća na kraju koštanog sazrijevanja. Na PBM djeluju genetski čimbenici, nutritivni status, odgova-

rajuća endokrinološka ravnoteža i stupanj fizičke aktivnosti, a predstavlja glavnog predskazatelja budućeg rizika od fraktura u starijoj dobi. U endokrinološkim čimbenicima značajni su gonadalni, adrenalni i pituitarni hormoni. U žena ključna je uloga estradiola (5).

Postoji više kliničkih stanja koji dovode do hipoestrinizma te posljedičnog pada mineralne gustoće kosti (engl. *bone mineral density*, BMD) što dovodi do osteopenije i osteoporozе. Što ranije nastaje stanje hipoestrinizma i što dulje ono traje, veće su reperkusije na koštanu masu te povećani rizik od fraktura. Najčešći poremećaji su hipotalamička amenoreja, hiperprolaktinemija i POI (6).

Estrogeni imaju utjecaj na homeostazu skeleta za vrijeme rasta i odrasle dobi. Najvažniji učinci na metabolizam kosti su regulacija stvaranja i apoptoze osteoklasta i osteoblasta te produljenje života osteocita. POI uz posljedični gubitak djelovanja estrogena na osteoklaste dovodi do perforacije trabekula i gubitka povezanosti stanica. Manjak estrogena dovodi i do smanjenja koštane mase preko učinka na progenitorske osteoblaste. Postmenopauzalno stanje hipoestrinizma povezano je s porastom broja B limfocitnoga nuklearnog faktora κ B liganda (RANKL) u koštanoj srži i povećane ekspresije RANKL B limfocita. Porast koncentracije RANKL-a dovodi do aktivacije osteoklasta te do gubitka kosti povezane s estrogenskim manjkom na lumbalnoj kralježnici i kuku. Gubitak kosti povezan s estrogenskim manjkom više je izražen na trabekularnoj nego na kortikalnoj kosti. Zbog svega navedenog bolesnice s POI-jem imaju značajnije sniženu koštanu mineralnu gustoću (*bone mineral density*, BMD), posebno na lumbalnoj kralježnici (7).

Najvažniji rizični čimbenici za pad BMD-a kod preuranjene ovarijske insuficijencije su stupanj i trajanje deficita estrogena te neuzimanje nadomjesne terapije. Dodatni rizik nosi ranija dijagnoza preuranjene ovarijske insuficijencije, više od jedne godine odgode postavljanja jasne dijagnoze te koncentracija D vitamina niže od 32 ng/mL, nizak unos kalcija te fizička neaktivnost (5).

Kako procijeniti BMD u bolesnica s preuranjenom ovarijskom insuficijencijom?

Zlatni standard za procjenu gustoće kosti je DEXA (dvostruka apsorpciometrija X-zraka, engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*) lumbalne kralježnice (L1 – L4), kuka (glava kuka i ukupno mjerenje) te eventualno podlaktica (1/2 distalnog radijusa). Mjerenje se izražava kao srednja vrijednost BMD-a i SD (standardna devijacija) i to kao T-score ili Z-score. T-score je izračunat iz trenutnog BMD-a bolesnice i srednje vrijednosti za dob (30 godina). S druge strane, Z-score je izračunat iz bolesničinog BMD-a i normalnog BMD-a za tu određenu dob. Z-score se koristi za prikaz BMD-a u mlađih bolesnica ili u teške osteoporozе. Međunarodne smjernice vrijednost T-scorea nižeg od –2,5 SD smatraju

osteoporozom, a vrijednost između –2,5 i 1,0 SD osteopenijom. Prvo mjerenje BMD-a preporuča se učiniti u trenutku postavljanja dijagnoze preuranjene ovarijske insuficijencije. Uz DEXA, potencijalno korisne metode su i kvantitativna kompjuterizirana tomografija te kvantitativni ultrazvuk. *Fracture risk assessment tool* (FRAX) je upitnik koji je široko rasprostranjen za procjenu rizika od fraktura. Međutim, kod preuranjene ovarijske insuficijencije ga je teže koristiti jer se odnosi na bolesnike u dobi od 40 do 90 godina. Procjena učinka terapije po smjernicama je preporučena 5 godina nakon početka liječenja, iako se u kliničkoj praksi obično sljedeća DEXA radi nakon 2 godine. U slučaju neuspjeha liječenja i pogoršanja osteoporozе uputno je proširiti endokrinološku obradu (8).

Koje su terapijske opcije za održanje/povećanje koštane mase?

Nefarmakološke strategije i promjene životnog stila čine temeljnu intervenciju kod smanjene gustoće kosti. Sve bi žene trebale održavati zdravi životni stil koji uključuje fizičku aktivnost, izbjegavanje pušenja i pretjeranog unosa alkohola te održavanje indeksa tjelesna mase (ITM) u normalnom rasponu (između 20 i 25 kg/m²). Fizička aktivnost potrebna je svakodnevno i uključuje vježbe snage i izdržljivosti. Potrebna je balansirana prehrana za održavanje dostatnog unosa kalcija i D vitamina. Nadoknada kalcija i D vitamina potrebna je u žena s nedovoljnim unosom i/ili dokazanim manjkom te u onih s već narušenom koštanom masom. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji dnevni unos kalcija od 1 000 mg dovoljan je za održavanje BMD-a te doze veće od toga nemaju povoljan učinak na kost, a mogu dovesti do razvoja kamenaca i/ili kardiovaskularnih bolesti. Dnevni unos 800 IU D vitamina vjerojatno je dovoljan za sve bolesnice. Kod bolesnica s preuranjenom ovarijskom insuficijencijom nadomjesna terapija estrogenima preporučena je za održanje koštane mase i sprečavanje osteoporozе, a vjerojatno i fraktura. Kombinirana oralna kontracepcija može biti prihvatljiva metoda liječenja za neke bolesnice, međutim, učinci na koštanu masu su manje povoljni (9, 10).

Hormonsko nadomjesno liječenje

Liječenje osteopenije i osteoporozе uzrokovane hipoestrinizmom neophodno je i temelji se na nadoknadi estrogena u svih bolesnica u kojih ta terapija nije kontraindicirana. Povijesno gledano, nakon prvog ushićenja s hormonskim nadomjesnim liječenjem (HNL-om) kasniji rezultati dvije velike studije – *Women Health Initiative* (WHI) i *Million Women's Study* – donijeli su određene sumnje u nepovoljan omjer koristi i rizika liječenja postmenopauzalnih žena HNL-om za prevenciju i liječenje osteoporozе. Kasnijom revizijom rezultata krovne liječničke udruge koje se bave postmenopauzom djelomično su odbacile bojazni te preporučuju HNL u

žena mladih od 60 godina s trajanjem postmenopauze kraće od 10 godina (11). Bolesnice s POI-jem često imaju smanjeni BMD te ranim uvođenjem HNL-a dolazi do značajnoga pozitivnog učinka na koštanu gustoću. Uvođenjem HNL-a dolazi do porasta koncentracije estradiola te posljedičnog stvaranja kosti uz usporavanje razgradnje kosti (12).

Dokazano je da u bolesnica s POI-jem ponovna uspostava djelovanja estrogena u organizmu dovodi i do povećanja gustoće kosti. Nadomjesna terapija trebala bi vratiti hormonalnu ravnotežu i oponašati što je više moguće normalnu funkciju jajnika. HNL je potrebno propisati svim bolesnicama s POI-jem s ciljem sprečavanja nastanka potencijalnih dugoročnih komplikacija, prvenstveno kardiovaskularnih bolesti i osteoporoze, ako ne postoje kontraindikacije. Prva linija liječenja je kombinirani HNL koji uključuje preparate estrogena i progesterone, bilo ciklički ili kontinuirano. Uobičajeno je započeti s cikličkim davanjem terapije uz održanu menstruaciju prvih nekoliko godina nakon postavljanja dijagnoze. Točan period nije jasno definiran i najviše ovisi o preferencijama bolesnice, odnosno o želji za održanjem redovitoga menstrualnog krvarenja. U bolesnica s histerektomijom u anamnezi može se davati samo estrogen, a u svih ostalih progesteron koji je važan zbog zaštite od zadebljanja endometrija. Preporuča se najniža doza estrogena potrebna za kontrolu simptoma postmenopauze (vazomotorni, vulvovaginalni, poremećaji sna, smanjen libido) što direktno ukazuje na potrebnu količinu estrogena. Doza lijeka ne procjenjuje se po razini estrogena ili FSH, a poseban oprez potreban je kod bolesnica koje planiraju trudnoću. U bolesnica s POI-jem, bez razvijenih sekundarnih spolnih karakteristika s kliničkom slikom primarne amenoreje, potrebno je postupno povisivati dozu estrogena, a progesteron uključiti nakon 6 mjeseci do 2 godine od početka liječenja ili nakon pojave prve menstruacije (9).

Apsolutne kontraindikacije za HNL su: hormonski ovisni tumori, aktivna jetrena bolest, anamneza hormonski uzrokovane tromboze, plućna embolija bez traume, vaginalno krvarenje nepoznate etiologije i trudnoća. Relativne kontraindikacije su: kronična jetrena bolest, teška hipertrigliceridemija, endometrioza, anamneza karcinoma endometrija, anamneza karcinoma dojke i koronarna bolest (10).

U liječenju preuranjene ovarijske insuficijencije mogu se koristiti različite doze lijeka, ovisno o periodu života u kojem je bolest nastala. Nema dokaza koji je preferirani put primjene, oralni ili transdermalni, i koji je najbolji terapijski režim (9, 10).

Nema dokaza koji bi podržali superiornost složenih bioidentičnih hormona u odnosu na konvencionalnu menopauzalnu hormonsku terapiju. U tih preparata moguće je hipodoziranje, a i samo pripremanje hormona nosi dodatni rizik. Stoga je konvencionalna hormonska terapija preferirana u odnosu na slaganje bioidentičnih hormona (10).

Kombinirana oralna kontracepcija (KOK) predstavlja alternativu konvencionalnome hormonskom liječenju. U slučaju adolescentica koje su još uvijek u fazi dostizanja PBM-a, neke studije su pokazale da KOK ima pozitivan, no inferioran učinak na BMD u odnosu na HNL. Ova terapija propisuje se bolesnicama koje teže očuvanju ovulacije, unatoč činjenici da su ovulacije kod preuranjene ovarijske insuficijencije izuzetno rijetke (9, 12, 13).

Umetanje intrauterinog sustava s levonorgestrelom kao zaštita od hiperplazije endometrija i trudnoće uz dodatak ne-kontraceptivnog estrogena je još jedna mogućnost liječenja. Ovaj put primjene progesterona povezan je s boljom suradljivošću bolesnica i većom zaštitom od tipične i netipične hiperplazije. Nadalje, intrauterina administracija levonorgestrela nudi kontinuiranu zaštitu endometrija bez systemske izloženosti progesteronu. Procjenjuje se da peroralni unos progesterona smanjuje zaštitni kardiovaskularni učinak estrogena uz nepovoljne metaboličke promjene, a dovodi i do predmenstrualnih promjena raspoloženja, mučnine, glavobolja i bolova u dojčkama.

Bisfosfonati

Bisfosfonati djeluju primarno inhibicijom aktivnosti osteoklasta te na taj način smanjuju resorpciju kosti. Vežu se na kristale hidroksiapatita mineralne površine kosti i inkorporiraju se na mjesta tipična za ubrzanu koštanu pregradnju. Smanjuju rizik vertebralnih fraktura za 50 – 60 %, a nevertebralnih za 20 – 30 %. U bolesnica s POI-jem potrebno ih je koristiti s oprezom zbog dugoga koštanog poluvijekaja života i nepoznatog učinka na fetalni razvoj. Unatoč činjenici da su spontane trudnoće rijetke u bolesnica s POI-jem, ne trebaju se propisivati bolesnicama koje planiraju trudnoću. Kod planiranja trudnoće potrebno ih je ukinuti barem godinu dana prije kretanja u postupke potpomognute oplodnje (9).

Selektivni modulatori estrogeničkih receptora

Raloksifen je selektivni modulator estrogeničkih receptora (SERM) odobren za dugoročno liječenje smanjenog BMD-a i osteoporotičnih fraktura. Posjeduje aktivatorsku ulogu na estrogeničkom receptoru na koštanom tkivu djelujući simultano na inhibiciju osteoklastične aktivnosti uz indukciju osteoblastične. Smanjuje rizik za vertebralne frakture od 30 do 50 % u postmenopauzalnih žena, a vjerojatno je bez učinka na nevertebralne frakture (14).

Ostale terapijske opcije

Teriparatid je forma paratireoidnoga hormona, snažan anabolič koji potiče stvaranje kosti. Intermitentno djelovanje potiče aktivaciju osteoblasta uz formaciju nove kosti. Iako mehanizam djelovanja nije do kraja razjašnjen, dokazano je da smanjuje rizik od vertebralnih i nevertebralnih fraktura.

Daje se u supkutanim injekcijama u periodu od 2 godine. Denosumab je aktivator receptora RANKL-inhibitora koji poboljšava BMD i smanjuje rizik od vertebralnih i nevertebralnih fraktura. Ima vrlo praktičan način primjene u supkutanoj injekciji svakih 6 mjeseci (9, 15, 16).

Danas su u razvoju i nove generacije terapija, kao *in vitro* aktivacija, tehnike mitohondrijske aktivacije, terapija matičnim stanicama i egzozomima, strategije biomaterijala i intraovarijske infuzije trombocitima bogate plazme. Sve ove metode još su u eksperimentalnoj fazi i ne nazire se još konverzija u kliničku praksu (17, 18).

Zaključak

Odgadanje pravovremenog postavljanja dijagnoze kod preuranjene ovarijske insuficijencije značajno doprinosi pogoršanju BMD-a. Nažalost, prečesto se u ambulanti sreću bolesnice s amenorejom koje su već izgubile dragocjeno vrijeme bez postavljene adekvatne dijagnoze. U slučaju amenoreje treba uvijek uzeti u obzir i mogućnost preuranjene ovarijske insuficijencije uz relativno jednostavan i pristupačan dijagnostički postupak. Nakon dokazane dijagnoze odmah je potrebno procijeniti i status kosti jer je moguće da je već došlo do razvoja osteoporoze, te započeti adekvatno liječenje (16).

LITERATURA

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986 Apr;67(4):604-6.
2. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res.* 2007;68(4):196-202. doi: 10.1159/000102537.
3. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev.* 1997 Feb;18(1):107-34. doi: 10.1210/edrv.18.1.0291.
4. Zárate A, Karchmer S, Gómez E, Castelazo-Ayala L. Premature menopause. A clinical, histologic, and cytogenetic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1970 Jan 1;106(1):110-4.
5. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF i sur. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1281-1386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1387.
6. Gilsanz V, Chalfant J, Kalkwarf H i sur. Age at onset of puberty predicts bone mass in young adulthood. *J Pediatr.* 2011 Jan;158(1):100-5, 105.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.06.054.
7. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN i sur. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3418-26. doi: 10.1210/jc.2013-4145.
8. Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, Męczekalski B. Bone health and evaluation of bone mineral density in patients with premature ovarian insufficiency. *Prz Menopauzalny.* 2018 Sep;17(3):112-116. doi: 10.5114/pm.2018.78552.
9. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R i sur. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016 May;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027.
10. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS i sur; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Oct;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2015 Jul;26(7):2045-7.
11. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV i sur. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2016 Aug;19(4):313-5. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
12. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Nadolna M i sur. Impact of Hormonal Replacement Therapy on Bone Mineral Density in

- Premature Ovarian Insufficiency Patients. *J Clin Med.* 2020 Dec 7;9(12):3961. doi: 10.3390/jcm9123961.
13. Gazarra LBC, Bonacordi CL, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Bone mass in women with premature ovarian insufficiency: a comparative study between hormone therapy and combined oral contraceptives. *Menopause.* 2020 Oct;27(10):1110-1116. doi: 10.1097/GME.0000000000001592.
 14. Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS i sur. Update on raloxifene: mechanism of action, clinical efficacy, adverse effects, and contraindications. *Obstet Gynecol Surv.* 2013 Jun;68(6):467-81. doi: 10.1097/OGX.0b013e31828baef9.
 15. Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021 Jan 4;10(1):152. doi: 10.3390/jcm10010152.
 16. Silva de Sá MF. Premature Ovarian Insufficiency and Bone Health Care: A Concern of the Gynecologist. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018 Jun;40(6):305-308. doi: 10.1055/s-0038-1667112.
 17. Tong Y, Cheng N, Jiang X i sur. The Trends and Hotspots in Premature Ovarian Insufficiency Therapy from 2000 to 2022. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 17;19(18):11728. doi: 10.3390/ijerph191811728.
 18. Huang QY, Chen SR, Chen JM, Shi QY, Lin S. Therapeutic options for premature ovarian insufficiency: an updated review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022 Feb 4;20(1):28. doi: 10.1186/s12958-022-00892-8.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

Davorka Herman Mahečić, dr. med.
KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode
Petrova ulica 13, 10 000 Zagreb
e-mail: dherman_cro@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

23. listopada 2022./October 23, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. studenoga 2022./November 10, 2022

