

Međunarodne smjernice utemeljene na dokazima za procjenu i liječenje sindroma policističnih jajnika 2023.

Kovačević, Ivana Vivienne

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:055301>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Vivienne Kovačević

**Međunarodne smjernice utemeljene na dokazima za procjenu i
liječenje sindroma policističnih jajnika 2023.**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za humanu reprodukciju, ginekološku endokrinologiju i menopauzu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Dinke Pavičić Baldani i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Mentor rada: prof.dr.sc. Dinka Pavičić Baldani

POPIS KRATICA

AFC – broj antralnih folikula (*engl.* antral follicular count)

AGA – androgena alopecija

AMH – anti-Müllerov hormon (*engl.* anti-Müllerian hormone)

CC- klomifen citrat

COS – kontrolirana ovarijska hiperstimulacija (*engl.* controlled ovarian hyperstimulation)

CPA- ciproteron acetat

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (*engl.* continous positive airway pressure)

DCI – D-chiro-inositol

DHEAS - dehidroepiandrosteron-sulfat (*engl.* dehydroepiandrosterone-sulphate)

DM - diabetes mellitus

DVT – duboka venska tromboza

HA - hiperandrogenizam

HbA1c- glikozirani hemoglobin

hCG – humani korionski gonadotropin (*engl.* human chorionic gonadotropin)

HDL- kolesterol, lipoprotein velike gustoće (*engl.* high-densitc lipoprotein cholesterol)

RTG HSG – rentgenska histerosalpingografija

HSSG – histerosalpingo-sonografija (*engl.* hysterosalpingosonography)

HyFoSy – histerosalpingo-sonografija koristeći pjenu (*engl.* hysterosalpingo foam sonography)

HHO osovina - hipotalamičko–hipofizno–ovarijska osovina

EE – etinilestradiol

E2 – estradiol

FNPO - broj folikula po jajniku (*engl.* follicle number per ovary)

FNPS - broj folikula po presjeku (*engl.* follicle number per single cross-section)

FSH – folikulostimulirajući hormon

FAI – indeks slobodnih androgena (*engl.* free androgen index)

GnRH - hormon koji oslobađa lučenje gonadotropina (*engl.* gonadotropin releasing hormone)

GnRHa – agonist hormona koji oslobađa gonadotropine (*engl.* gonadotropin releasing hormone agonist)

GnRHant – antagonist hormona koji oslobađa gonadotropine (*engl.* gonadotropin releasing hormone antagonist)

GLP-1- glukagonu sličan peptid (*engl.* glucagon like peptide 1)

HK – hormonska kontracepcija

hMG – humani menopauzalni gonadotropin

ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija

IGF-I – inzulinu sličan čimbenik rasta (*engl.* insulin-like growth factor 1)

IR – inzulinska rezistencija

IPL – intenzivno pulsno svjetlo (*engl.* intense pulsed light)

ITM – indeks tjelesne mase (*engl.* body mass indeks, BMI)

IVF – *in vitro* oplodnja

IU – internacionalna jedinica (*engl.* international unit)

KAH- kongenitalna adrenalna hiperplazija (*engl.* congenital adrenal hyperplasia)

KVB – kardiovaskularne bolesti

KV – kardiovaskularni

KOHK – kombinirana oralna hormonska kontracepcija

LC-MS/MS- masena spektrometrija (*engl.* liquid chromatography–mass spectrometry)

LDL kolesterol – lipoprotein niske gustoće (*engl.* low-density lipoprotein cholesterol)

LH – luteinizirajući hormon

LOD – laparoskopsko bušenje jajnika (*engl.* laparoscopic ovarian drilling)

MI – mio-inozitol

MPO – medicinski pomognuta oplodnja

OHK – oralna hormonska kontracepcija

OHSS – sindrom ovarijske hiperstimulacije

OGTT – test oralne podnošljivosti glukoze (*engl.* oral glucose tolerance test)

OS – stimulacija ovulacije (*engl.* ovarian stimulation)

OSA – opstruktivna apneja u spavanju (*engl.* obstructive sleep apnea)

OV - volumen jajnika (*engl.* ovary volume)

PCOS – sindrom policističnih jajnika (*engl.* polycystic ovary syndrome)

PCOM – policistična morfologija jajnika (*engl.* polycystic ovarian morphology)

RCT- randomizirano kontrolirano ispitivanje (*engl.* randomized controlled trial)

rFSH – rekombinantni folikulostimulirajući hormon

SERM- selektivni modulator estrogenskih receptora (*engl.* selective estrogen receptor modulator)

SHBG – globulin koji veže spolne hormone (*engl.* sex hormone binding globulin)

TNF - tumorski čimbenik nekroze (*engl.* tumor necrosis factor)

TSH - tireotropni hormon

UZV - ultrazvuk

uFSH- urinarni folikulostimulirajući hormon

VEGF - vaskularni endotelni čimbenik rasta (*engl.* vascular endothelial growth factor)

VTE - venska tromboembolija

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PROBIR, DIJAGNOSTIKA I PROCJENA RIZIKA	3
2.1. NEREDOVITI MENSTRUACIJSKI CIKLUSI I OVULACIJSKA DISFUKCIJA.....	3
2.2. BIOKEMIJSKI HIPERANDROGENIZAM.....	4
2.3. KLINIČKI HIPERANDROGENIZAM.....	5
2.4. ULTRAZVUK I MORFOLOGIJA POLICISTIČNIH JAJNIKA.....	7
2.5. ANTI-MULLEROV HORMON U DIJAGNOZI PCOS-a.....	8
3. ČIMBENICI RIZIKA	9
3.1. ETNIČKE VARIJACIJE.....	9
3.2. MENOPAUZA.....	9
3.3. RIZIK OD KARDIOVASKULARNIH BOLESTI.....	10
3.4. POREMEĆENA TOLERANCIJA GLUKOZE I DIJABETES TIPA 2.....	10
3.5. OPSTRUKTIVNA APNEJA U SPAVANJU.....	11
3.6. HIPERPLAZIJA I RAK ENDOMETRIJA.....	11
3.7. RIZICI KOD SRODNICA.....	12
4. PSIHOLOŠKE ZNAČAJKE PCOS-A	12
5. INTERVENCIJE U ŽIVOTNIM NAVIKAMA	14
6. FARMAKOTERAPIJSKI PRINCIPI LIJEČENJA PCOS-a	17
6.1. ORALNA HORMONSKA KONTRACPECIJA.....	17
6.2. METFORMIN.....	19
6.3. KOMBINIRANA UPOTREBA METFORMINA I KOMBINIRANIH ORALNIH KONTRACPTIVA.....	20
6.4. LIJEKOVI ZA LIJEČENJE PRETILOSTI.....	20
6.5. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ANTIANDROGENIMA.....	22
6.6. INOZITOL.....	23
6.7. TERAPIJA LASEROM ZA REDUKCIJU DLAČICA.....	24
6.8. BARIJATRIJSKA KIRURGIJA.....	25
6.9. ISHODI TRUDNOĆE.....	27
6.10. METFORMIN U TRUDNOĆI.....	28
7. PROCJENA I LIJEČENJE NEPLODNOSTI	30
7.1. ISPITIVANJE PROHODNOSTI JAJOVODA.....	30
7.2. LETROZOL.....	31
7.3. KLOMIFEN CITRAT I METFORMIN.....	32

7.4. GONADOTROPINI.....	34
7.5. LAPAROSKOPSKI PRISTUP INDUKCIJI OVULACIJE.....	36
7.6. <i>IN VITRO</i> OPLODNJA (IVF) I <i>IN VITRO</i> SAZRIJEVANJE (IVM).....	37
7.7. PROTOKOL U KOJEM SE KORISTE GnRHant.....	39
7.8. TIP OKIDAČA OVULACIJE	40
7.9. ODABIR TIPA EGZOGENOG FOLUKULOSTIMULIRAJUĆEG HORMONA (FSH) ZA KONTROLIRANU OVARIJSKU HIPERSTIMULACIJU	40
7.10. KORIŠTENJE EGZOGENOG LUTENIZIRAJUĆEG HORMONA U POSTUPKU IVF/ICSI	41
7.11. PRIMJENA METFORMINA U POSTUPCIMA IVF/ICSI.....	41
7.12. <i>IN VITRO</i> MATURACIJA (IVM).....	43
7.13. INOZITOL.....	43
7.14. FARMAKOLOŠKA SREDSTVA PROTIV PRETILOSTI.....	44
8. ZAKLJUČAK	45
9. ZAHVALE	46
10. REFERENCE	47
11. ŽIVOTOPIS	56

SAŽETAK

Naslov: Međunarodne smjernice utemeljene na dokazima za procjenu i liječenje sindroma policističnih jajnika 2023

U ovom diplomskom radu su predstavljene nove Međunarodne smjernice za procjenu i liječenje sindroma policističnih jajnika (PCOS), objavljene 2023. godine. PCOS je najčešći endokrinološki i metabolički poremećaj kod žena fertile dobi. Definira se prisutnošću najmanje dvije od tri slijedeće značajke : 1. Oligo-ovulacija ili anovulacija; 2. klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam i 3. Policistična morfologija jajnika na ultrazvučnoj pretrazi što se očituje prisutnošću 12 ili više folikula u svakom jajniku promjera 2-9 mm i/ili povećani volumen jajnika (>10 ml). Važno je napomenuti da se dijagnoza PCOS-a postavlja isključivanjem drugih uzroka hiperandrogenizma i anovulacije, kao što su kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH), Cushingov sindrom ili tumora koji luče androgene. Ove smjernice naglašavaju važnost individualiziranog pristupa u dijagnostici i liječenju PCOS-a, uzimajući u obzir specifične simptome i potrebe svake pacijentice. Uzrok sindroma policističnih jajnika nije u potpunosti razjašnjen, ali se smatra da je rezultat kombinacije genetskih i okolišnih čimbenika. Žene s PCOS-om imaju povećan rizik nastanka neplodnosti, intolerancije glukoze, dijabetesa tipa 2, dislipidemije, hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti i raka endometrija. Zabilježena je i povećana prevalencija depresivnih simptoma i anksioznosti, uključujući manjak samopouzdanja, poremećaje hranjenja i psihoseksualnu disfunkciju. Uzimajući u obzir raznolikost i brojnost manifestacija, ovaj sindrom treba shvatiti ozbiljno, a njegovo liječenje treba biti dosljedno, individualizirano i prilagođeno potrebama svake pacijentice. Razvojem novih spoznaja PCOS-u, revidiraju se stare smjernice, a nove pružaju mogućnost bolje kontrole simptoma i zdravstvenih posljedica ovog sindroma.

SUMMARY

Title: International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023

In this thesis, the new International Guidelines for the Assessment and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), published in 2023, are presented. PCOS is the most common endocrine and metabolic disorder in women of reproductive age. It is defined by the presence of at least two of the following three criteria: 1. Oligo-ovulation or anovulation; 2. Hyperandrogenism; and 3. Polycystic ovarian morphology on ultrasound, which is characterized by the presence of 12 or more follicles in each ovary measuring 2-9 mm in diameter and/or increased ovarian volume (>10 ml). It is important to note that the diagnosis of PCOS is made by excluding other causes of hyperandrogenism and anovulation, such as congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, or androgen-secreting tumors. The guidelines emphasize the importance of an individualized approach in the diagnosis and treatment of PCOS, taking into account the specific symptoms and needs of each patient. The cause of polycystic ovary syndrome is not fully understood, but it is thought to result from a combination of genetic and environmental factors. Women with PCOS have an increased risk of developing infertility, glucose intolerance, type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular diseases and endometrial cancer. There is also an increased prevalence of depressive symptoms and anxiety, including low self-esteem, eating disorders, and psychosexual dysfunction. Considering the diversity and number of its manifestations, this syndrome should be taken seriously, and its treatment should be consistent, individualized, and tailored to the needs of each patient. With the development of new insights in PCOS, old guidelines are being revised, and new ones provide the possibility of better control of the symptoms and health consequences of this syndrome.

1. UVOD

Sindrom policističnih jajnika (PCOS), poznat i kao Stein-Leventhalov sindrom, je najčešći endokrino-metabolički poremećaj kod žena (1). Naziv ovog sindroma potječe od karakterističnog izgleda jajnika na ultrazvuku, koji pokazuje prisutnost brojnih malih folikula često raspoređenih duž periferije jajnika, što može izgledati poput niza bisera ili cista. Međutim, ti folikuli nisu prave ciste, već su zapravo nezreli antralni folikuli. Naziv "policistični jajnici" povijesno je uveden prije nego što su se razumjeli fiziološki i patološki procesi koji stoje iza ovog sindroma. Iako bi precizniji naziv mogao biti "sindrom povećanog broja antralnih folikula" ili slično, naziv "policistični jajnici" se zadržao zbog dugotrajne upotrebe i prepoznatljivosti među liječnicima i pacijentima. Dakle, iako terminologija možda nije potpuno točna s medicinskog stajališta, ona opisuje karakterističan ultrazvučni nalaz koji je jedan od dijagnostičkih kriterija za PCOS.

S obzirom da nije u potpunosti poznata etiologija kao ni patofiziološki mehanizam nastanka, postavljanje dijagnoze temelji se na globalno priznatom Rotterdamskom kriteriju. Prema navedenom kriteriju za postavljanje dijagnoze PCOS nužno je postojanje 2 od 3 navedene značajke: 1. (oligo)anovulacija; 2. klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam; 3. policistična morfologija jajnika prisutna pri ultrazvučnoj pretrazi (> 12 antralnih folikula i/ili volumen jajnika ≥ 10 ml) (1,2). Ovaj sindrom predstavlja značajan javnozdravstveni problem, uzimajući u obzir njegove reproduktivne, kardiovaskularne, psihološke i metaboličke posljedice. Pogađa oko 10% žena reproduktivne dobi, od kojih mnoge ostaju nedijagnosticirane (3).

Kod žena s sindromom policističnih jajnika (PCOS) postoji značajna varijabilnost u prevalenciji debljine, visceralne akumulacije masti i inzulinske rezistencije, ovisno o populaciji koja se proučava i dijagnostičkim kriterijima koji se koriste (1). Prema dostupnim istraživanjima: oko 50-80% žena s PCOS boluje od debljine ili prekomjerne tjelesne težine. Visceralna akumulacija masti, koja se odnosi na nakupljanje masti oko unutarnjih organa u trbušnoj šupljini, također je česta među ženama s PCOS, s procijenjenom prevalencijom od oko 50-60%. Inzulinska rezistencija, javlja se kod otprilike 50-70% žena s PCOS, neovisno o njihovoj tjelesnoj težini. Oko 30-40% žena s PCOS-om razvija prediabetes, što je viša prevalencija u odnosu na opću populaciju. Prevalencija dijabetesa tipa 2 kod žena s PCOS-om je oko 10-20%, što je također značajno veća učestalost u odnosu na žene bez PCOS-a. Žena s PCOS 7 puta češće boluje od kardiovaskularnih bolesti u usporedbi za populacijom žena bez PCOS i imaju

2 do 3 puta veći rizik za razvoj raka maternice/jajnika. Ove brojke ukazuju na značajnu povezanost između PCOS-a i metaboličkih poremećaja, što dodatno naglašava važnost pravovremene dijagnoze i odgovarajućeg liječenja za smanjenje rizika od dugoročnih komplikacija poput dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti. Zbog kronične anovulacije ove su žene češće neplodne, a zbog hiperandrogenemije i hiperinzulinizma imaju češće rane spontane pobačaje. Osim navedenog, žene s PCOS-om često imaju povećan rizik za mentalne zdravstvene probleme kao što su depresija, anksioznost i poremećaji prehrane. Stoga psihološka podrška i terapija moraju biti važni dijelovi sveobuhvatnog plana liječenja. Iz svega navedenog, vidljivo je da je PCOS kronično stanje koje može utjecati na različite aspekte zdravlja, uključujući reproduktivno, metaboličko i psihološko zdravlje. Uzimajući u obzir sve navedene rizike, cjeloživotni holistički i individualizirani pristup liječenju PCOS-a, koji uključuje medicinsko praćenje, promjene životnog stila i, kada je potrebno, farmakoterapiju, može značajno poboljšati kvalitetu života žena s ovim sindromom (2).

Nažalost, sindrom policističnih jajnika često se kasno dijagnosticira. Navedeno može biti rezultat složenosti i varijabilnosti simptoma koji se javljaju kod žena s PCOS-om. Često se liječnici više fokusiraju na reproduktivne rizike, kao što su neredovite menstruacije, anovulacija i neplodnost, dok metabolički i psihološki rizici mogu biti zanemareni. Rano otkrivanje, redovito praćenje i sveobuhvatno i multidisciplinarno liječenje ključno je za smanjenje tegoba i rizika žena s PCOS-om. Multidisciplinarni tim koji uključuje ginekologe, endokrinologe, nutricioniste i psihologe može pružiti sveobuhvatnu skrb koja je prilagođena specifičnim potrebama svake pacijentice (4).

2. PROBIR, DIJAGNOSTIKA I PROCJENA RIZIKA

2.1. NEREDOVITI MENSTRUACIJSKI CIKLUSI I OVULACIJSKA DISFUKCIJA

Ovulacijska disfunkcija ključna je dijagnostička značajka PCOS-a koja se uglavnom klinički manifestira neredovitim menstrualnim ciklusima. Treba imati na umu da ovulacijska disfunkcija može postojati i kod redovitih menstruacijskih ciklusa. Neredoviti ciklusi i ovulacijska disfunkcija normalna su značajka u prve tri postmenarhalne godine kao i u perimenopauzalnom periodu, stoga definiranje abnormalnosti menstruacijskog ciklusa u ovom životnom razdoblju predstavlja dijagnostički izazov. U praksi se događa da se upravo u navedenim reproduktivnim periodima prečesto postavlja dijagnoza PCOS, ne uzimajući u obzir da možda neredoviti menstruacijski ciklusi odražavaju reproduktivnu nezrelost, a ne značajku PCOS (1). Upravo zbog izostanka jasne definicije redovitosti menstruacijskih ciklusa u Međunarodnim smjernicama objavljenim 2018. godine (5), točna definicija neredovitih menstruacijskih ciklusa i ovulatorne disfunkcije kao prvog kriterija za postavljanje dijagnoze PCOS, u ovim novoobjavljenim smjernicama je bila od prioritetne važnosti (1).

Definiranje neredovitih menstruacijskih ciklusa i ovulacijske disfunkcije, prema novoobjavljenim smjernicama: (1)

Neredoviti menstrualni ciklusi definiraju se kao:

- Normalna pojava u prvoj godini nakon menarhe (kao dio pubertetskog prijelaza)
 - 1 do < 3 godine nakon menarhe: < 21 ili > 45 dana
 - 3 godine nakon menarhe do perimenopauze: < 21 ili > 35 dana ili < 8 ciklusa godišnje
 - Prva postmenarhalna godina > 90 dana za bilo koji ciklus
- Primarna amenoreja u dobi od 15 godina ili >3 godine nakon telarhe

Kada su prisutni neredoviti menstruacijski ciklusi, potrebno je uzeti u obzir dijagnozu PCOS-a i procijeniti u skladu sa ovim smjernicama.

➔ Prosječna dob menarhe se može razlikovati među populacijama.

➔ Adolescenticama koje imaju obilježja PCOS-a, a ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterije, potrebna je revizija stanja tijekom ili prije razvoja reproduktivne zrelosti (8 godina nakon menarhe). Tu spadaju djevojke sa dugotrajnim simptomima PCOS-a, a da nisu počele uzimati kombiniranu oralnu hormonsku kontracepciju (KOHK), kao i one sa značajnim povećanjem tjelesne težine u adolescenciji.

- Ovulacijska disfunkcija se može pojaviti i kod redovitih menstruacijskih ciklusa. U slučaju sumnje na anovulatorne cikluse, potrebno je izmjeriti razinu progesterona u serumu.

2.2. BIOKEMIJSKI HIPERANDROGENIZAM

Hiperandrogenizam je ključna dijagnostička značajka PCOS-a koja pogađa između 60-100% pacijentica sa ovim sindromom (1).

Klinički hiperandrogenizam se manifestira hirzutizmom, androgenom alopecijom (AGA, gubitak kose po muškom tipu) i prisustvom akni. Međutim, izazovno ga je dijagnosticirati, zbog različitih metoda procjene, etničkih varijacija, kao i drugih stanja, poput debljine ili pubertetskog ili perimenopausalnog životnog razdoblja, koji mogu utjecati na pojavnost kliničkog hiperandrogenizma (6).

Biokemijski hiperandrogenizam se očituje povišenjem jednog ili više androgena (ukupni i slobodni testosteron, dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) ili androstendion) u cirkulaciji (1). Procjena biokemijskog hiperandrogenizma je također kontroverzna. Ponajprije zbog pitanja odabira najoptimalnijeg androgena temeljem kojeg će se postaviti dijagnoza PCOS-a, vrste visokokvalitetnog testa te definicije normalnih raspona (7). Obično se koriste izračunati bioraspoloživi i slobodni testosteron pomoću formule Vermeulena i sur., kao i indeks slobodnih androgena (FAI, *engl.* free androgen index) (1):

$$[\text{FAI} = 100 \times \left(\frac{\text{ukupni testosteron}}{\text{vezujući globulin za spolne hormone (SHBG)}} \right)].$$

Preporuke za postavljanje dijagnoze i liječenje biokemijskog hiperandrogenizma prema smjernicama iz 2023. godine (1)

- Za procjenu biokemijskog hiperandrogenizma koriste se ukupni i slobodni testosteron; slobodni testosteron se može procijeniti pomoću izračunavanja indeksa slobodnog androgena (FAI).
- Laboratoriji trebaju koristiti preciznu masenu spektrometriju (LC-MS/MS, *engl.* liquid chromatography–mass spectrometry) za mjerenje ukupnog testosterona i po potrebi androstendiona i DHEAS-a. Slobodni testosteron se može mjeriti pomoću izračuna ili ravnotežnom dijalizom.
- Za procjenu ukupnog ili slobodnog testosterona, treba se koristiti LC-MS/MS umjesto imunološki testova, koji imaju ograničenu točnost, nisku osjetljivost i preciznost.

- Ako ukupni testosteron ili slobodni testosteron nisu povišeni, može se mjeriti androstenedion i dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS). Međutim, oni su manje specifični i treba uzeti u obzir, snižavanje razine DHEAS-a ovisno o dobi.
- Procjena biokemijskog hiperandrogenizam je od najveće vrijednosti kod bolesnika s minimalnim kliničkim znakovima ili onih kod kojih je hirzutizam jedini simptom.
- Vrlo je teško pouzdano procijeniti biokemijski hiperandrogenizam kod žena koje koriste KOHK, obzirom da korištenje navedenih lijekova povišuje razinu globulina koji veže spolne hormone (SHBG) i smanjuje proizvodnju androgena ovisnih o gonadotropinu. Stoga se preporuča prekidanje terapije KOHK 3 mjeseca prije izvođenja hormonske analize, a u međuvremenu koristiti drugi oblik kontracepcije.
- Nepotrebno je ponavljati mjerenja androgena nakon postavljene PCOS dijagnoze.
- Kod većine adolescenata, se već u dobi od 12-15 godina dosežu razine androgena odrasle dobi.
- Ako su razine androgena znatno iznad laboratorijskih referentnih raspona, trebaju se tražiti uzroci hiperandrogenemije osim PCOS-a, uključujući:
 - neoplazme jajnika i nadbubrežne žlijezde, kongenitalnu hiperplaziju nadbubrežne žlijezde (KAH), Cushingov sindrom, hipertekozu jajnika (nakon menopauze), jatrogene uzroke i sindrom teške inzulinske rezistencije.
 - Treba imati na umu da su neke neoplazme koje izlučuju androgene, baš naprotiv, povezane s blagim do umjerenim porastom razine androgena, stoga je procjena vremena nastanka i brzine napredovanja simptoma ključna u identifikaciji tumora koji izlučuje androgene.

2.3. KLINIČKI HIPERANDROGENIZAM

Znakovi i simptomi ozbiljnog viška androgena mogu rezultirati virilizacijom (npr. androgena alopecija, teški hirzutizam i klitoromegalija) i maskulinizacijom, koji su rijetki u PCOS-u. Ako je riječ o blagom do umjerenom višku androgena, klinička manifestacija je češća u obliku hirzutizma, akni i androgene alopecije (1). Tijekom postavljanja dijagnoze, uvijek treba uzeti u obzir mogućnost varijacija navedenih značajki prema etničkoj pripadnosti (8).

Preporuke za postavljanje dijagnoze i liječenje kliničkog hiperandrogenizma prema smjernicama iz 2023. godine (1)

- Hirzutizam, bez drugih značajki, se treba smatrati pokazateljem biokemijskog hiperandrogenizma i PCOS-a.
- Androgena alopecija i akne (bez hirutizam) su slabi pokazatelji biokemijskog hiperandrogenizma.
- Ferriman Gallwey ljestvica (mFG) u vrijednosti od 4-6 treba potaknuti sumnju na hirutizam.
- Za dijagnozu kliničkog hiperandrogenizma potrebno je prikupiti opsežnu anamnezu i obaviti detaljni fizikalni pregled (obratiti pozornost na prisutnost akni, androgene alopecije i hirutizma)
- Pri dijagnozi hirutizma treba uzeti u obzir etničku pripadnost pacijentice, kao i mogućnost samoliječenja koje može ograničiti objektivnost kliničke procjene.
- Prevalencija hirutizma je slična među različitim etničkim populacijama, dok ozbiljnost prezentacije može varirati.
- Liječnici trebaju biti svjesni negativnih psihosocijalnih posljedica kliničkog hiperandrogenizma i bez obzira na objektivnu kliničku sliku, uzeti u obzir svaku subjektivnu prijavu simptoma danu od strane pacijentice.
- Preporuke:
 - pri ocjeni hirutizma potrebno je koristiti standardizirane vizualne ljestvice (npr. ljestvica mFG u kombinaciji sa fotografskim atlasom)
 - za procjenu androgene alopecije potrebno je koristiti Ludwigovu ili Olsenovu vizualnu ljestvicu
 - za mjerenje ozbiljnosti akni ne postoje univerzalno prihvaćene vizualne ljestvice
 - žene kliničku hiperandrogenemiju obično liječe kozmetički, umanjujući tako kliničku ozbiljnost
 - uvijek uzeti u obzir subjektivnu samoprocjenu stanja danu od strane pacijentice
 - pri definiranju hirutizma uzimaju se u obzir samo terminalne dlake
 - novonastali teški ili naglo pogoršani hiperandrogenizam, uključujući hirutizam, zahtijeva daljnju evaluaciju kako bi se isključili tumori koji izlučuju androgene i hipertekoza jajnika
 - treba dosljedno pratiti kliničke znakove hiperandrogenizma s ciljem bolje prilagodbe terapije

2.4. ULTRAZVUK I MORFOLOGIJA POLICISTIČNIH JAJNIKA

Policistična morfologija jajnika (PCOM) je 2003. godine, zbog povezanosti s kliničkim i endokrinim značajkama sindroma, uključena kao kriterij za dijagnostiku PCOS-a prema Rotterdamskom kriteriju (9). Definicija PCOM-a prema Rotterdamskom kriteriju je bila 12 ili više folikula veličine 2-9 mm u cijelom jajniku ili volumen jajnika ≥ 10 ml (10). Unatoč značajnom tehnološkom napretku ultrazvuka, varijabilnost vještine operatera, različiti ultrazvučni pristupi (transvaginalni, transabdominalni, transrektalni), loše definirane granice između normalnih jajnika i PCOM-a, kao i utjecaj životnih navika i dobi na morfologiju jajnika, još uvijek otežavaju ultrazvučnu dijagnostiku. Prema navedenim kriteriju ispada da i do 70% adolescenata imaju PCOM (11). Međutim dijagnoza PCOS-a zahtijeva ne samo nalaz PCOM-a, nego i popratnih značajki hiperandrogenizma i/ili ovulacijske disfunkcije, stoga identifikacija PCOM-a nije dovoljna niti potrebna za dijagnozu PCOS-a, a identifikacija samo PCOM-a može dovesti do previše učestalog postavljanja dijagnoze (1,3). Međunarodne smjernice utemeljene na dokazima za procjenu i liječenje sindroma policističnih jajnika iz 2023. (1) godine donose preinake u dijagnostici PCOM.

Preporuke za ultrazvučnu dijagnostiku PCOS-a kod odraslih žena, prema (1)

- ➔ Broj folikula po jajniku (FNPO), broj folikula po presjeku (FNPS) i volumen jajnika (OV) su sigurni ultrazvučni markeri za dijagnozu PCOM-a.
- ➔ Broj folikula po jajniku (FNPO) je najučinkovitiji ultrazvučni marker za otkrivanje morfologije policističnih jajnika (PCOM). FNPO ≥ 20 u barem jednom jajniku je prag za dijagnozu PCOM-a kod odraslih.
- ➔ Ako kvaliteta slike nije dovoljna za procjenu FNPO, onda se dovoljnim za dijagnozu PCOM-a smatraju: volumen jajnika (OV) ≥ 10 ml ili broj folikula po presjeku (FNPS) ≥ 10 u najmanje jednom jajniku.
- ➔ Još uvijek ne postoje definirani kriteriji za dijagnozu PCOM-a na ultrazvuku kod adolescenata.
- ➔ Transvaginalni UZV pristup je najtočniji za dijagnosticiranje PCOM-a.
- ➔ Transabdominalni UZV pristup nije prikladan za točnu procjenu (FNPO), stoga se za postavljanje dijagnoze PCOM-a trebaju tražiti: volumen jajnika (OV) od ≥ 10 ml ili broj folikula po presjeku (FNPS) ≥ 10 u bilo kojem jajniku.
- ➔ Kod pacijentica s neredovitim menstrualnim ciklusom i hiperandrogenizmom, ultrazvuk jajnika nije neophodan za dijagnozu PCOS-a.

- ➔ Kriterije za dijagnozu PCOM-a treba redovito obavljati paralelno s napredovanjem ultrazvučne tehnologije.
- ➔ Potrebno je definirati specifične za dob granične vrijednosti za dijagnozu PCOM-a.
- ➔ Tijekom provedbe ultrazvučnog pregleda preporučuje se korištenje jasnih standardiziranih protokola/činjenica koje treba uzeti u obzir tijekom dijagnosticiranja PCOM-a :
 - zadnja menstruacija (ili faza ciklusa)
 - frekvencija ultrazvučne sonde
 - procjena najadekvatnijeg UZV pristupa
 - ukupan broj folikula od 2-9 mm po jajniku
 - mjerenje u tri dimenzije (u cm) ili volumena svakog jajnika
 - patologija jajnika uključujući ciste jajnika, žuto tijelo, dominantni folikuli (≥ 10 mm) (koji ne bi trebali biti uključeni u izračun volumena jajnika)
 - za dijagnozu PCOM-a, oslanjanje na FNPO kontralateralnog jajnika gdje se uočava dominantni folikul
 - značajke i/ili patologija maternice uključujući debljinu endometrija

2.5. ANTI-MULLEROV HORMON U DIJAGNOZI PCOS-a

S obzirom na izazove u ultrazvučnoj dijagnostici PCOS-a, serumski anti-mullerov hormon (AMH) je predložen kao alternativni marker PCOM-a. AMH je polipeptid iz obitelji transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF-B) koji izlučuju isključivo granulosa stanice preantralnih i malih antralnih folikula jajnika (1). Razine serumskog AMH su značajno više kod žena s PCOS-om (12,13). Dokazane su uvjerljive korelacije između razine AMH u cirkulaciji i broja antralnih folikula pri ultrazvučnoj pretrazi kod PCOS-a (1).

Preporuke za dijagnozu PCOS-a pomoću AHM-a, prema (1)

- ➔ Serumski anti-Müllerov hormon (AMH) se može koristiti za postavljanje dijagnoze PCOM-a u odraslih.
- ➔ Serumski AMH se kao dijagnostički kriterij još ne preporučuje koristiti kod adolescenata.
- ➔ Nije preporučljivo korištenje serumskog AMH-a kao jedinog testa za dijagnozu PCOS.
- ➔ Kod pacijentice s neredovitim menstrualnim ciklusima i hiperandrogenizmom, razina AMH nije neophodna za dijagnozu PCOS-a.

- Za definiranje PCOM-a se može koristiti serumski AMH ili ultrazvuk; međutim, ne preporuča se korištenje oba testa, kako bi se ograničilo pretjerano postavljanje dijagnoze.
- Liječnici moraju biti svjesni čimbenika koji utječu na razinu AMH u općoj populaciji:
 - dob: serumski AMH doseže vrhunac u dobi između 20-25 godina
 - indeks tjelesne mase (ITM): serumski AMH niži je u onih s višim ITM
 - hormonska kontracepcija i operacija jajnika: serumski AMH može biti potisnut trenutnom ili nedavnom uporabom KOHK-a
 - dan menstrualnog ciklusa: serumski AMH može varirati tijekom menstrualnog ciklusa

3. ČIMBENICI RIZIKA

3.1. ETNIČKE VARIJACIJE

PCOS je prvo uočen kod pripadnika bijele rase, a kasnije se pokazalo da je zastupljen diljem svijeta (1). Prevalencija PCOS-a diljem svijeta dijagnosticiranog prema Rotterdamskom kriteriju (9) je slična i iznosi 10-13%, ali može biti viša u Jugoistočnoj Aziji i istočnim Sredozemnim regijama. Također, prilikom postavljanja dijagnoze PCOS-a treba uzeti u obzir da prezentacija PCOS-a može varirati među različitim etničkim grupama (1).

3.2. MENOPAUAZA

Menopauza je životna faza kod žena koja se u općoj populaciji javlja oko 51. godine života. PCOS ne nestaje s menopauzom, tako da pacijentice mogu nastaviti imati simptome, a jednom postavljena dijagnoza se smatra doživotnom. Neki simptomi PCOS-a slični su onima perimenopauze, što može otežati postavljanje dijagnoze PCOS-a u menopauzi. Treba uzeti u obzir da i klinički i biokemijski hiperandrogenizam perzistira u postmenopauzi kod žena s PCOS-om, a u slučaju pogoršanja postojećeg hiperandrogenizma, uključujući hirsutizam, treba razmotriti daljnje pretrage kako bi se isključili tumori koji izlučuju androgene i hipertekozu jajnika. Ako postoji duga anamneza oligomenoreje sa hiperandrogenizmom i/ili PCOM-om tijekom ranijih reproduktivnih godina (20-40 godina), dijagnoza PCOS-a može se postaviti i u postmenopauzi kod žena sa hiperandrogenizmom, a nakon isključenja bolesti koje se slično manifestiraju.

3.3. RIZIK OD KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su jedan od vodećih uzroka smrti kod žena. KVB prvenstveno pogađa žene u postmenopauzi u kasnijim desetljećima života, međutim razvoj kardiovaskularnih bolesti i čimbenika rizika počinje već u ranoj odrasloj dobi (1). Nažalost, ne postoji dovoljno kvalitetnih longitudinalnih studija koje opisuju utjecaj PCOS-a na razvoj KVB. Postojeće kohortne studije imaju loše definiran PCOS status, kratko praćenje, te su fokusirane na mlađe žene (14) i na čimbenike rizika KVB, umjesto kliničke KV ishode. Međutim, utvrđeno je da su metabolički sindrom i KVB (15,16) učestaliji kod pacijentica s PCOS-om, stoga je svim ženama sa PCOS-om potrebno procijeniti čimbenike rizika od KVB, a dijagnozu PCOS-a smatrati čimbenikom kardiovaskularnog rizika. Svim ženama s PCOS-om, bez obzira na dob i ITM, treba se odrediti lipidni profil (kolesterol, LDL, HDL i razinu triglicerida) prilikom obrade i postavljanja dijagnoze, te ga dosljedno kontrolirati. S obzirom na visok rizik od hipertenzivnih poremećaja u trudnoći i pridruženih komorbiditeta, tijekom planiranja trudnoće sve žene s PCOS-om trebaju mjeriti krvni tlak jednom godišnje (1).

3.4. POREMEĆENA TOLERANCIJA GLUKOZE I DIJABETES TIPA 2

U provedenim meta-analizama, kod pacijentica s PCOS-om, dokazani su povećani rizici za razvoj poremećene tolerancije glukoze (IGT) i dijabetesa tipa 2 (DM2), neovisno o njihovom ITM-e (17), a povećani rizik od razvoja dijabetesa imaju i srodnici u prvom koljenu. Stoga, pri postavljanju dijagnoze PCOS-a kod svih odraslih žena i adolescentica s PCOS-om, treba procijeniti glikemijski status, a dijagnozu PCOS-a razmotriti kao čimbenik rizika za razvoj dijabetesa. Metode probira su: oralni test tolerancije na glukozu (OGTT), mjerenje glukoze natašte ili glikiranog hemoglobina (HbA1c). Glikemijski status se preporučuje mjeriti svake jedne do tri godine, ovisno o individualnim čimbenicima rizika za nastanak dijabetesa. Također, pokazalo se da žene s dijabetesom tipa 1 i tipa 2 imaju povećan rizik od razvoja PCOS-a, stoga je potrebno razmotriti probir na PCOS kod osoba s dijabetesom (1).

Preporuke za testiranje glikemije pacijentica sa PCOS-om, prema (1):

- Bez obzira na ITM, ženama s PCOS-om se preporučuje napraviti 75g oralni test tolerancije na glukozu (OGTT) koji je najtočniji test za procjenu glikemijskog statusa u PCOS-u.
- Ako se OGTT ne može izvesti, mjerenje se može obaviti manje preciznim metodama poput mjerenja razine glukoze u plazmi natašte i/ili glikiranog hemoglobina (HbA1c).
- S obzirom na visoki rizik hiperglikemije i pratećih komorbiditeta u trudnoći, OGTT treba mjeriti kod svih žena s PCOS-om, prilikom planiranja trudnoće. Ukoliko se navedeni test ne učini prekonceptijski, OGTT se treba napraviti tijekom prvog prenatalnog posjeta, a također u 24-28 tjednu trudnoće.

3.5. OPSTRUKTIVNA APNEJA U SPAVANJU

Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) karakterizirana je ponavljajućim okluzijama gornjih dišnih putova tijekom spavanja, što uzrokuje uzaludne napore disanja, desaturaciju kisika, buđenje iz sna i u konačnici dnevnu pospanost. Pokazalo se da je OSA češća kod PCOS-a, a češća je i kod osoba s višom tjelesnom masom. Prevalencija OSA u općoj populaciji iznosi između 9-38% (18), od čega polovica ima minimalne simptome. Za razliku od stanja kao što su hipertenzija i dijabetes, gdje su nakon određenog vremena vidljive kliničke posljedice koje zahtijevaju liječenje, kod OSA nema utvrđene granične vrijednosti koja opravdava liječenje. Zbog toga žene s PCOS-om treba ispitati o simptomima OSA-e (tj. hrkanje u kombinaciji s buđenjem, dnevnom pospanošću ili umorom) i ako su prisutni, treba uputiti na daljnju procjenu i dijagnostiku. Liječenje uključuje personalizirani plan njege koji utječe na simptomatologiju (1,19,20) i korištenje uređaja za kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (CPAP) (1).

3.6. HIPERPLAZIJA I RAK ENDOMETRIJA

Istraživanja su pokazala da je PCOS povezan s povećanim rizikom od hiperplazije i raka endometrija. Takva pojava se objašnjava složenim međudjelovanjem čimbenika uključujući prekomjernu tjelesnu težinu, dijabetes tipa 2, dugotrajno neliječenu amenoreju, dugotrajno zadebljani endometrij, kao i potencijalne posljedice liječenja PCOS-a. Kao osnovni patofiziološki mehanizam se smatra djelovanje ne oponiranog estrogena u uvjetima anovulacije. Prevencija je važna i izvediva (1).

Pacijentice sa PCOS-om trebaju biti svjesne povećanog rizika, međutim treba imati na umu da je šansa za razvoj raka endometrija niska, stoga se rutinski probir ne preporučuje. Međutim od velike je važnosti da pacijentice budu informirane o preventivnim strategijama uključujući modifikaciju tjelesne težine, regulaciju menstruacijskog ciklusa i terapiju gestagenima. Kada se otkrije prekomjerna debljina endometrija, indicirana je biopsija s histološkom analizom (1).

3.7. RIZICI KOD SRODNIKA

Žene s PCOS-om imaju 1,9 puta veći rizik od razvoja metaboličkog sindroma (16) i postojanja rizičnih čimbenika za nastanak kardiovaskularnih bolesti; međutim, rizik od metaboličkih komplikacija kod srodnika u prvom koljenu žena s PCOS-om nije određen (21,22). Studije su pokazale da su srodnici u prvom koljenu žena s PCOS-om imaju višu stopu intolerancije na glukozu, hipertenziju i hiperlipidemiju (23,24). U studijama je također pokazano da očevi žena s PCOS-om imaju 2,3 puta veći rizik za DM1, 1,4 puta veći rizik za metabolički (25) a, braća žena s PCOS-om imaju 3,9 puta veći rizik od nastanka dislipidemije (26).

4. PSIHOLOŠKE ZNAČAJKE PCOS-A

Kvaliteta života: Liječnici trebaju uzeti u obzir negativan učinak PCOS-a na kvalitetu života pacijentica. Stoga pacijentice treba uvijek ispitati o utjecaju PCOS simptoma na kvalitetu života, ključnim problemima koji ih zabrinjavaju i njihovim prioritetima za liječenje (1).

Depresija i anksioznost: Liječnici trebaju biti svjesni visoke prevalencije umjerenih do teških simptoma depresije, tjeskobe i anksioznosti kod pacijentica s PCOS-om, zbog čega je potrebno kod svake pacijentice provjeriti prisutnost simptoma, koristeći pouzdane „screening“ metode. Ako se otkriju umjereni ili teški simptomi depresije ili anksioznosti, liječnici trebaju ponuditi liječenje ili uputiti odgovarajućem specijalistu. Liječenje pojedinca ovisi o ozbiljnosti simptoma depresije ili anksioznosti. Optimalno vrijeme za probir anksioznosti i depresije nije definirano. Probir kod bolesnika sa PCOS-om bi se trebao provoditi već pri postavljanju dijagnoze, s kasnijim revizijama ovisno o razvoju kliničke slike. Probir uključuje procjenu čimbenika rizika, simptoma i rizika od samoozljeđivanja, te suicidalnih namjera (1).

Psihoseksualna funkcija: Pokazalo se da prekomjerna težina, hirsutizam, primjena lijekova za neplodnost, poremećaji raspoloženja koji se javljaju kod PCOS-a mogu utjecati na psihoseksualnu funkciju pacijentica sa PCOS-om (1).

Tjelesni dismorfni poremećaji: Liječnici trebaju biti svjesni da određene značajke PCOS-a mogu imati negativan utjecaj na pacijentičino viđenje svoga tijela i samouvjerenost (1).

Poremećaji hranjenja: Kod sumnje na poremećaj prehrane, pacijenticu treba uputiti odgovarajuće kvalificiranim specijalistima i pružiti odgovarajuće liječenje i podršku (1).

Psihološka terapija: Ženama s PCOS-om kojima je dijagnosticirana depresija, anksioznost i/ili poremećaji prehrane ili imaju poremećaj prehrane, tjelesni dismorfni poremećaj, nisko samopoštovanje ili psihoseksualnu disfunkciju treba ponuditi psihološku pomoć (npr. kognitivno-bihevioralna terapija) temeljenu na smjernicama za opću populaciju (1).

Liječenje antidepresivima i anksioliticima: Psihološka terapija je prva linija liječenja, dok se primjena antidepresiva treba razmatrati samo u slučaju ako su već dokumentirani kronični poremećaji mentalnog zdravlja ili ako su prisutni suicidalni simptomi. Terapija se propisuje na temelju smjernica za opću populaciju. Pacijenticama se također trebaju preporučiti promjena životnih navika kao i farmakološke terapije (npr. KOHK, metformin, lasersko uklanjanje dlaka) koje ciljaju specifične karakteristike PCOS-a, a mogu imati pozitivan utjecaj na psihološko zdravlje. Primjena antidepresiva i anksiolitika se izbjegava, ukoliko se simptomatologija PCOS-a može liječiti konzervativnim ili kognitivno-bihevioralnim pristupima i terapijama. Liječnici trebaju biti svjesni da zanemarivanje simptoma tjeskobe i depresije može utjecati na pacijentičino pridržavanje uputa za liječenje PCOS-a (1).

5. INTERVENCIJE U ŽIVOTNIM NAVIKAMA

5.1. UČINKOVITOST INTERVENCIJA U NAČINU ŽIVOTA

Trend prekomjerne tjelesne težine raste u općoj populaciji, a još je više uočljiv kod pacijentica s PCOS-om. Kombinacija prekomjerne težine i PCOS-a, nepovoljno utječe na reproduktivno, metaboličko i psihičko zdravlje, predstavljajući veliki javnozdravstveni izazov. Dostupni podaci govore da inzulinska rezistencija pogađa 75% žena normalnog ITM-e sa PCOS-om i 95% onih s ITM > 25 kg/m² i PCOS-om (26). Pokazano je da promjene životnih navika (samo tjelovježba ili raznolika prehrana u kombinaciji s vježbama), koje smanje tjelesnu težinu za bar 5%, dovode do značajnog metaboličkog, reproduktivnog i psihološkog poboljšanja (27). Liječnici trebaju isticati upravljanje životnim navikama kao središnji fokus u liječenju PCOS-a. Tijekom vođenja razgovora o životnim navikama pacijentice, liječnici trebaju biti svjesni stigmatizacije pacijentica sa povećanom tjelesnom težinom (1).

5.2. BIHEVIORALNE INTERVENCIJE

S obzirom na povećane stope debljine u općoj populaciji, a posebice kod PCOS-a, važna je promjena životnih navika, sa posebno snažnim fokusom na preventivne strategije (29). Bihevioralne i bihevioralno-kognitivne tehnike su najčešće korišteni psihološki pristupi s ciljem promjene životnih navika s dokazanom učinkovitošću (posebno u slučajevima gdje su te intervencije intenzivnije) (30). Pristup bihevioralne i bihevioralno-kognitivne metode je prvenstveno usmjeren na jasno postavljanje ciljeva, discipliniranost, samostalno rješavanje problema, poboljšanje samopouzdanja, i optimizirano upravljanje težinom, te se kao takav preporučuje u međunarodnim smjernicama za opću populaciju (1).

5.3. DIJETETSKE INTERVENCIJE

Na današnji dan nema pouzdanih dokaza koji bi mogli favorizirati neki određeni sastav prehrane u odnosu na drugi, a koji bi poboljšao antropometrijske, metaboličke, hormonalne, reproduktivne ili psihološke ishode pacijentica sa PCOS-om (1).

5.4. TJELOVJEŽBA

Iako nije službeno uključena u dijagnostičke kriterije, inzulinska rezistencija je važna u etiologiji i kliničkim obilježjima PCOS-a. Istraživanja su pokazala da tjelovježba ublažava inzulinsku rezistenciju (31). Tjelesna aktivnost (bilo koji pokret tijela koji proizvode skeletni mišići, a da zahtijeva utrošak energije) i vježbanje (aktivnost koja

zahtijeva fizički napor) donose jasne zdravstvene prednosti, dok sedentarni način života ima negativne učinke na zdravlje. Za sada, nema dokaza kojima bi se favorizirala neka posebna vrsta ili intenzitet tjelovježbe koja bolje u odnosu na druge, utječe na antropometrijske, metaboličke, hormonalne, reproduktivne ili psihološke ishode. Svaka tjelesna aktivnost će imati zdravstvene koristi, stoga je najbolje birati tjelesnu aktivnost na temelju individualnih preferencija (1).

Preporuke za vježbanje:

- Za prevenciju debljanja i održavanje zdravlja:
odrasli (18-64 god.) trebaju min.150 do 300 minuta aktivnosti umjerenog intenziteta ili 75 do 150 minuta aerobne aktivnosti jakog intenziteta tjedno ili kombinaciju oboje, uz dodatak aktivnosti za jačanje mišića dva dana u tjednu koja nisu uzastopna.
- Za sprječavanje povratka ili veći gubitak tjelesne mase:
odrasli (18-64 godine) bi trebali odraditi min. 250 minuta aktivnosti umjerenog intenziteta tjedno ili 150 min/tjedno aktivnosti intenzivnog intenziteta ili kombinaciju oboje, uz dodatak aktivnosti za jačanja mišića idealno dva dana u tjednu koja nisu uzastopna.
- Adolescenti bi trebali odraditi najmanje 60 minuta aktivnosti umjerenog do jakog intenziteta dnevno, uz dodatak aktivnosti koje jačaju mišiće i kosti, najmanje tri puta tjedno.
- Aerobnu aktivnost je najbolje obavljati najmanje 10 minuta u jednom intervalu s ciljem produljenja ukupnog trajanja do minimalno 30 minuta dnevno.

5.5. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA DEBLJANJE KOD PCOS-a

Prekomjerna tjelesna težina se smatra čestom karakteristikom PCOS-a. Projekcije u budućnost pretpostavljaju porast prevalencije ITM iznad 30 kg/m² među ženama s PCOS-om s 51% u 1990-ima na 74% u sljedećim desetljećima (32).

Vanjski čimbenici koji potencijalno pridonose povećanom riziku od debljanja u žena s PCOS-om

Neoptimalna prehrana i tjelesna aktivnost su promjenjivi čimbenici okoliša (vanjski čimbenici) koji doprinose debljanju. Unos nezdrave hrane, uključujući prekomjerni unos kalorija i smanjenu tjelesna aktivnost doprinose povećanju tjelesne težine kod PCOS-a. Međutim, ovi dokazi vrijede za žene sa i bez PCOS-a, stoga ne potvrđuju uzročno-posljedičnu povezanost koja bi vrijedila isključivo za sindrom PCOS (33).

Unutarnji čimbenici koji potencijalno pridonose povećanom riziku od debljanja u žena s PCOS-om

Mogući mehanizmi za prekomjerno povećanje tjelesne težine kod PCOS-a mogu biti povezani s hormonskim abnormalnostima, uključujući inzulinsku rezistenciju i hiperandrogenizam ili specifične intrinzične mehanizme, kao što je disregulacija apetita, (34) promijenjena brzina metabolizama (35) i postprandijalna termogeneza (36). Iako su specifični mehanizmi nejasni, poznato je da mnoge žene s PCOS-om upravo zbog njih imaju veći dobitak na težini i viši ITM od ostatka populacije, što može uzrokovati veće izazove pri kontroli težine i potaknuti na formiranje cjeloživotnih strategija zdravog načina života i prevencije viška kilograma (1).

5.6. STIGMATIZACIJA

Stigmatizacija zbog prekomjerne tjelesne težine predstavlja kombinaciju negativnih stavova i predrasuda o prekomjernoj tjelesnoj težini za ciljane pojedince, što može utjecati na njihovo psihološko stanje. Oni počinju prihvaćati tuđa negativna mišljenja, pada im samouvjerenost, vjerujući da nisu vrijedni ljubavi zbog svog izgleda (37). Stavovi okoline vezani uz prekomjernu tjelesnu težinu su negativni i ne popravljaju se tijekom vremena. Česti su u mnogim okruženjima, uključujući zdravstvenu skrb, radno mjesto, obrazovanje i dom (1). Sustavnim je pregledom utvrđeno da je 19-41% pojedinaca s prekomjernim ITM ili pretilošću doživjelo javnu diskriminaciju, među kojima su žene pogođene češće (38). Potrebno je promicati svijest o stigmatizaciji temeljenoj na tjelesnoj težini, ulagati u edukaciju i formirati strategije protiv etiketiranja pojedinaca.

Liječnici bi trebali promicati ideju prihvaćanja i poštivanja različitosti u tjelesnoj težini među pojedincima i usredotočiti se na poboljšanje zdravstvenog ishoda za ljude svih težinskih kategorija (1).

Preporuke za borbu protiv stigmatizacije, prema (1):

- zbog osjetljivosti pacijentica po pitanju tjelesne težine, uvijek se mora pažljivo pristupiti razgovoru o tjelesnoj težini i vaganju (npr. predložiti slijepo vaganje)
- izravn prekomjerna težina i pretilost mogu biti stigmatizirajući, te ih treba zamijeniti sa predloženim alternativama uključujući "veću težinu"
- tijekom vaganja, treba objasniti kako će se informacije o težini koristiti isključivo za informiranje o rizicima, prevenciju i liječenje
- treba osigurati odgovarajuću medicinsku opremu koja odgovara ženama svim rasponima tjelesnih težina

6. FARMAKOTERAPIJSKI PRINCIPI LIJEČENJA PCOS-a

6.1. ORALNA HORMONSKA KONTRACPCIJA

Oralna hormonska kontracepcija za žene je dostupna u dva oblika:

- kombinirana oralna hormonska kontracepcija (KOHK, popularno pilule); dostupna u različitim omjerima estrogena [prirodni estrogen ili sintetski etinilestradiol (EE)] i progestina
- kontracepcija koja sadrži samo progestagen (popularno mini-pilule)

Kombinirana oralna hormonska kontracepcijska prvi je put postala dostupna u 1961. godine, kada su predstavljene isključivo kao metoda reverzibilne kontracepcije (39). Tijekom vremena se spektar indikacija za korištenje KOHK proširio i počela se koristiti u nekontracepcijske svrhe, kao što su liječenje neredovitih menstrualnih ciklusa, menstrualnih bolova, hirsutizma, akni, migrena povezanih s menstuacijskim ciklusom i hormonalnih poremećaja poput PCOS-a (1). Uloga estrogenske sastavnice u KOHK je poticanje sinteze globulina koji veže spolne hormone (*engl.* sex hormone binding globuline, SHBG), čime se snižava koncentracija slobodnog testosterona u cirkulaciji (40). Korištenjem ovih tableta, ujedno se smanjuje izlučivanje folikulostimulirajućeg hormona (FSH), zbog čega izostaje razvoj folikula, a vrijednosti estradiola se zadržavaju na razini rane folikularne faze, na taj način reducirajući obilnost menstruacija, kao i rizik od nastanka hiperplazije i karcinoma endometrija (41). Progestin ima ulogu supresije lučenja luteotropnog hormona (LH) iz hipofize, koji ima ulogu poticanja teka stanica u jajnicima na lučenje androgena, a samim time se postiže pozitivni učinak u liječenju akni i hirsutizma. Također dovodi do transformacije endometrija, čime se smanjuje rizik od nastanka hiperplazije i karcinoma endometrija (41). S obzirom da su KOHK dostupni u različitim omjerima estrogena i progestina, posljedično imaju različita farmakološka i klinička svojstva, kao i učinkovitost te nuspojave. Najoptimalnija vrsta KOHK-a, formulacija i način doziranja se prilagođavaju individualno (42, 43). Prije propisivanja KOHK-a je potrebno razmotriti kontraindikacije. Apsolutne kontraindikacije su: migrena s aurom, anamneza duboke venske tromboze/plućne embolije, poznate trombogene mutacije, višestruki čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB), postojanje ishemijske bolesti srca, moždanog udara, komplicirane valvularne bolesti srca, raka dojke, neuropatije, teške ciroze i malignih tumora jetre. Treba biti posebno oprezan prilikom propisivanja terapije pacijenticama 6 tjedana nakon poroda, a koje imaju dodatne čimbenike rizika za razvoj venske tromboembolije (npr. nepokretnost, transfuzija pri porodu, ITM > 30 kg/m², postporođajno krvarenje, preeklampsija, pozitivna anamneza pušenja) (44).

Danas se KOHK dijele ovisno o dozi estrogena na one koji sa standardnom dozom (od 0,03 do 0,035 mg) i niskodozne (0,015 do 0,02 mg), dok se ovisno o progestinu, koji se standardno pojavljuje u dozama od 0,1 do 3 mg, dijele na četiri generacije (40). Progestini prve i druge generacije se odlikuju svojim afinitetom za vezanje za androgene receptore, kod progestina treće generacije afinitet je manji, dok u četvrtu generaciju progestina spadaju oni sa anti-androgenim učinkom (40). Sadašnji dokazi upućuju na to da su KOHK-ovi koji sadrže levonorgestrel, noretisteron i norgestimat (1., 2., i 3. generacije progestina) povezani s najnižim rizikom od venske tromboze. S druge strane, se KOHK sa 35 ug EE (etinilestradiola) i ciproteronacetatom, zbog većeg rizika od venske tromboze ne bi trebali koristiti kao prva linija i indicirani su samo za liječenje umjerenog do teškog hirsutizam ili akni (1).

Preporuke za primjenu KOHK, prema (1)

- Ženama u reproduktivnoj dobi s PCOS-om, za liječenje hirsutizma i/ili neredovitih menstrualnih ciklusa se preporuča korištenje kombinirane oralne kontracepcijske pilule (KOHK).
- Trenutno ne postoje specifične preporuke za najoptimalniju vrstu, omjere i doze progestina i estrogena u tabletama, stoga se formulacija i način doziranja prilagođavaju individualno.
- Za liječenje hirsutizma, pokazano je da nema prednosti u korištenju visokih doza etinilestradiola ($\geq 30 \mu\text{g}$) naspram niske doze etinilestradiola ($< 30 \mu\text{g}$).
- Pripravci od 35 μg etinilestradiola i ciproteronacetata se trebaju koristiti kao terapija druge linije zbog povećanog rizika od tromboembolijskih incidenata za razliku od drugih vrsta KOHK-a.
- S ciljem zaštite endometrija kod žena sa PCOS-om, mogu se predložiti oralni kontraceptivi koji sadrže samo progestin.
- Prilikom propisivanja KOHK-a:
 - Važno je obratiti pozornost na dominantne simptome i razmotriti mogućnost alternativnog pristupa liječenju poput kozmetičke terapije
 - Preporučuje se partnerski odnos sa pacijenticom prilikom donošenja odluka o načinu liječenja
 - Sa svakim pacijenticom treba individualno raspraviti o relativnim, apsolutnim kontraindikacije i mogućim nuspojavama

Upotreba KOHK-a u liječenju PCOS-a se smatra „off-label“ terapijom. Naziv „off-label“ lijeka odnosi se na lijek koji se propisuje za indikaciju za koju nadležno regulatorno

tijelo nije dalo odobrenje. Unatoč „off-label“ korištenju, primjena KOHK u indikaciji PCOS temelji se na dokazima (*engl. evidence based*), te stoga nije zabranjena (1).

6.2. METFORMIN

Metformin je jeftin, lako dostupan lijek koji se koristi kao inzulin senzitivirajući pripravak već više od sedam desetljeća u indikacija dijabetesa melitusa tipa 2 (DM2) i nekoliko desetljeća u PCOS-u (1). Metformin se u PCOS-u koristi radi liječenja inzulinske rezistencije koja je dokumentirana u 75% žena normalnom ITM-e i 95% žena s povišenim ITM-e i dijagnozom PCOS-a (45).

Preporuke za primjenu metformina, prema (1)

- Pacijenticama s PCOS-om i $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ radi poboljšanja antropometrijskih i metaboličkih ishoda, uključujući inzulinsku rezistenciju, razinu glukoze i lipidni profili, treba razmotriti uvođenje monoterapije metforminom.
- Adolescenticama s PCOS-om i neredovitim menstuacijskim ciklusima, može se razmotriti uvođenje monoterapije metforminom. Međutim, uvođenje terapije zahtijeva oprez s obzirom na ograničene dokaze o posljedicama primjene u adolescentnoj dobi.
- Prilikom propisivanja metformina treba uzeti u obzir sljedeće:
 - Pacijentice treba obavijestiti da metformin i aktivna promjena životnog stila imaju jednaku učinkovitost.
 - Blage nuspojave metformina, uključujući gastrointestinalne nuspojave su samoograničavajuće i ovisne o dozi.
 - Dugotrajna upotreba može uzrokovati deficijenciju vitamina B12, posebno kod pacijenatica s čimbenicima rizika za deficit vitamina B12 (npr. dijabetes, post barijatrijske/metaboličke operacije, perniciozna anemija, veganska prehrana itd.).
 - S ciljem smanjenja nuspojava, terapiju treba započeti sa najmanjom dozom, a potom povećavati za 500 mg svakih 1-2 tjedana.
 - Preporučena maksimalna dnevna doza je 2,5 g za odrasle i 2 g za adolescente.
 - Iako se dugoročno korištenje metformina se pokazalo sigurnim, ipak zahtijeva procjenu indikacija za trajnu upotrebu.

Studije ističu da se primjena metformina u liječenju PCOS-a pokazala učinkovitom u vidu smanjenja tjelesne težine, razine testosterona, triglicerida i ITM-e. Dobiveni rezultati su bili značajniji u skupnima žena sa povećanim indeksom tjelesne mase.

Međutim, nije bilo dovoljno dokaza u prilog propisivanju metformina radi kontroliranja neredovitih menstrualnih ciklusa i liječenja neplodnosti (46). Prilikom upotrebe metformina uočene su blage i samoograničavajuće gastrointestinalne nuspojave, koje se mogu smanjiti s primjenom nižih početnih doza, pripravcima s produljenim oslobađanjem ili primjenom zajedno s hranom (47). Metformin je lijek koji se za liječenje PCOS-a propisuje „off-label“ (1).

6.3. KOMBINIRANA UPOTREBA METFORMINA I KOMBINIRANIH ORALNIH KONTRACEPTIVA

Metformin i KOHK imaju različite mehanizme djelovanja i na takav način različito utječu na patofiziologiju PCOS-a, koje je složeno i heterogeno stanje. U nastavku su prikazane preporuke, proizašle iz danas dostupnih informacija o interakciji i učinkovitosti kombiniranog korištenja metformina i KOHK (1).

Preporuke za kombiniranu upotrebu metformina i COCP, prema (1)

- ➔ Za liječenje hirsutizma kod PCOS-a sa neredovitim menstrualnim ciklusima, umjesto metformina je opravdano upotrebljavati KOHK.
- ➔ Ako je terapija sa KOHK kontraindicirana ili se loše podnosi, metformin se može ponuditi kao alternativna opcija kao terapija neredovitih menstrualnih ciklusa.
- ➔ Pacijenticama s PCOS-om i ITM ≤ 30 kg/m², kombinirana terapija KOHK-om i metforminom nudi zanemarivu kliničku prednost u odnosu na monoterapiju sa KOHK-om ili monoterapiju sa metforminom.
- ➔ Primjena metformina u kombinaciji s KOHK-om, je najučinkovitija kod pacijentica sa ITM > 30 kg/m², čimbenicima rizika za dijabetes, intolerancijom glukoze ili kod visokorizičnih etničkih skupina.

6.4. LIJEKOVI ZA LIJEČENJE PRETILOSTI

Prekomjerna tjelesna težina je učestalija kod pacijentica sa PCOS-om nego u općoj populaciji i predstavlja značajan zdravstveni problem. Dok promjena životnih navika ima ključnu ulogu u prevenciji i liječenju prekomjerne tjelesne težine kod PCOS-a, sve više se prepoznaje uloga farmakoloških lijekova protiv pretilosti u postizanju i održavanju stabilne tjelesne težine. Međutim, uloga farmakoloških sredstava u liječenju i regulaciji simptoma PCOS-a je još uvijek nejasna. U ovdje opisane smjernice za liječenje prekomjerne tjelesne težine i pretilosti su odobreni i uključeni samo agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 (engl. Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1)

(eksenatid, liraglutid, semaglutid) te orlistat (1). U sljedećem tekstu će se ukratko prikazati djelovanje svakog od njih.

Osnovni učinak svih GLP-1 agonista temelji se na poticanju lučenja inzulina u ovisnosti o koncentraciji glukoze, i upravo je to razlog zašto se ovaj lijek primarno koristi kao lijek za regulaciju šećerne bolesti tipa 2. Osim svog osnovnog djelovanja svaki od lijekova ima svoje pogodnosti, korisne u regulaciji tjelesne težine. Eksenatid povećava lučenje inzulina, a potiskuje lučenje glukagona i usporava pražnjenje želuca (48). Liraglutid je analog GLP-1 receptora, koji smanjuje tjelesnu masu, količinu masnog tkiva, usporava pražnjenje želuca i pretpostavlja se da smanjuje apetit mehanizmima koje još treba istražiti (49). Semaglutid je bio prvi GLP-1 agonist odobren za oralnu upotrebu. Lijek smanjuje apetit i želju za masnom hranom (50).

Orlistat djeluje kao inhibitor pankreasne lipaze. Na taj način, sprječava apsorpciju masti iz crijeva, a samim time smanjuje unose kalorija, djelujući na smanjenje tjelesne težine (51). Međutim, tijekom primjene orlistata treba uzeti u obzir moguće nuspojave, poput akutnog bubrežnog zatajenja i mogućeg deficita vitamina topljivih u mastima (D,E,K,A). Naime njihova apsorpcija ovisi o apsorpciji masti, a nakon primjene orlistata probava masnoća je reducirana. Stoga se tijekom primjene orlistata, savjetuje nadoknada vitamina topljivih u mastima (52).

Preporuke za primjenu lijekova za liječenje pretilosti, prema (1)

- Radi bolje kontrole povećane tjelesne težine kod žena s PCOS-om, uz promjenu životnih navika, može se razmotriti uvođenje lijekova protiv pretilosti prema smjernicama za opću populaciju.
- S obzirom na nedostatak informacija o sigurnosti primjene agonista GLP-1 receptora tijekom trudnoće, tijekom primjene lijeka se savjetuje korištenje učinkovite metode kontracepcije.
- Kako bi se minimizirale gastrointestinalne nuspojave, preporučuje se postupno povećanje doze agonista GLP-1 receptora.
- Donošenje odluke o upotrebi agonista GLP-1 receptora se treba temeljiti na partnerskom odnosu sa pacijenticom.
 - Pacijentica mora biti obaviještena o nuspojavama i mogućoj potrebi za dugotrajnom primjenom lijeka, s obzirom na visok rizik od brzog povrata tjelesne težine nakon prekida terapije.
 - Važno je istaknuti da nedostaje pouzdanih podataka o sigurnosti dugoročne primjene lijeka.

Dokazi koji podupiru primjenu lijekova protiv pretilosti su utemeljeni na istraživanju pokazatelja odraslih osoba koje nemaju PCOS, stoga je učinkovitost takvih lijekova u liječenju pretilosti u PCOS-u nedovoljno istražena. Navedene preporuke se odnose samo na odrasle sa povećanom tjelesnom masom, a ne adolescente. Ispitivanja nisu provedena u populaciji adolescenata (1).

6.5. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ANTIANDROGENIMA

Najčešća klinička obilježja PCOS-a povezana s lučenjem suviška androgena uključuju hirzutizam, pojavu akni i androgenu alopeciju. Navedena stanja imaju izražen negativan učinak na emocionalno stanje žena, stoga predstavljaju prioritet u liječenju i istraživanju (53). Kombinirana oralna hormonska kontracepcija (KOHK) kao i kozmetološke metode su prva linija liječenja hirzutizma kod žena s PCOS-om (1).

Preporuke za primjenu anti-androgenih farmakoloških sredstava, prema (1)

- Ukoliko nakon minimalno šest mjeseci primjene KOHK-e i/ili kozmetoloških metoda odgovor na primijenjeno liječenje nije zadovoljavajući, za liječenja hirzutizma, se može razmotriti uvođenje anti-androgena u kombinaciji sa učinkovitom kontracepcijom.
- S obzirom na manjak dokaza o jasnoj učinkovitosti dostupnog liječenja androgene alopecije, kao i izražen negativan psihološki učinak gubitka kose kod žena, potrebno je više pozornosti posvetiti ispitivanju međudjelovanja i utjecaja anti-androgena i KOHK-a na navedenu problematiku.
- Primjena anti-androgena tijekom trudnoće može dovesti do nepotpunog razvoja spolovila muških fetusa. Stoga sve žene reproduktivske dobi tijekom upotrebe anti-androgena trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije (intrauterini uložak, KOHK).
- Ukoliko postoji kontraindikacija za provođenja liječenja KOHK-om ili su nuspojave nepodnošljive, tijekom liječenja anti-androgenima, pacijentice treba savjetovati o korištenju drugih oblika učinkovite kontracepcije.
- Pri propisivanju liječenja anti-androgenima treba u obzir uzeti sljedeće:
 - Spironolakton u dozi od 25-100 mg/dan ima najmanji rizik od nuspojava
 - Ciproteronacetat u dozama ≥ 10 mg se ne savjetuje zbog povećanog rizika od nuspojava uključujući i meningeom
 - Finesterid ima povećan rizik od toksičnog učinka na jetru
 - Flutamid i bikalutamid imaju povećan rizik od teškog toksičnog oštećenja jetre

U zaključku, prilikom korištenja anti-androgena, kontracepcija se smatra obveznom kod žena u reproduktivnoj dobi. Iz tih razloga, većina anti-androgena se u PCOS-u primjenjuje u kombinaciji s KOHK-om, međutim, napominje se mogućnost korištenja i drugih oblika učinkovite kontracepcije (54).

6.6. INOZITOL

Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija temeljne su endokrine značajke PCOS-a, neovisno o postojanju prekomjerne tjelesne težine ili pretilosti. S obzirom na postojanje blagih gastrointestinalnih nuspojava uz korištenje metformina, kao i nedovoljno dokaza o učinkovitosti pioglitazona u liječenju inzulinske rezistencije kod PCOS-a, sve je veća zainteresiranost za traženje drugih terapijskih opcija. Inozitoli djeluju kao drugi glasnici za inzulin, FSH i tireotropni hormon (TSH) (55). Postoji devet stereo-izomera inozitola od kojih je mio-inozitol (MI) najviše zastupljen u ljudskom tijelu (56). Potom slijedi D-chiro-inozitol (DCI).

MI se u ljudski organizam unosi hranom, prvenstveno žitaricama, orašastim plodovima i nekim voćem. Dugo se smatralo da je MI esencijalni nutrijent koji pripada grupi vitamina B. I dalje ga mnogi nazivaju vitaminom B8. Međutim, pokazalo se da MI nije pravi vitamin jer se značajan dio dnevnih potreba sintetizira endogeno, uglavnom u bubrezima.

S druge strane, DCI nastaje konverzijom iz MI pod utjecajem enzima epimeraze. Ova konverzija iz MI u DCI je jednosmjerna i ovisi o inzulinu. Što je više inzulina, to je veća konverzija iz MI u DCI (57).

MI i DCI različito moduliraju metaboličke procese pa svaki organ ima specifičan intracelularni omjer MI i DCI, ovisno o aktivnosti enzima epimeraze. Primjerice, omjer MI i DCI u plazmi je 40:1, oko 20:1 u teka stanicama, 60:1 u granulosa stanicama i vrlo blizu 100:1 u folikularnoj tekućini. U žena s PCOS-om, ovaj omjer u folikularnoj tekućini iznosi 0,2:1 (58).

Omjer između MI i DCI u različitim tkivima je kritično važan i određuje kako će to tkivo reagirati ili ne reagirati na inzulin. Naime, unatoč kemijskim sličnostima između MI i DCI u različitim stanicama, u većini slučajeva imaju različite funkcije.

Na periferiji oba inozitola djeluju slično, djeluju kao drugi glasnici za inzulin odnosno povećavaju osjetljivost na inzulin. MI kontrolira stanični unos glukoze, pa je njegov sadržaj visok u tkivima s visokom potrošnjom glukoze poput jajnika, mozga i srca. DCI uglavnom djeluje na periferiji i uključen je u skladištenje glikogena, pa je njegova

koncentracija visoka u tkivima koja pohranjuju glukozu kao glikogen poput jetre i mišića.

Na razini jajnika ta dva inozitola djeluju potpuno različito. MI djeluje kao drugi glasnik za FSH; sudjeluje u FSH-posredovanim putevima koji reguliraju proliferaciju i sazrijevanje granulosa stanica i modulira FSH-posredovanu proizvodnju AMH. DCI djeluje drugačije – stimulira proizvodnju testosterona u teka stanicama, sudjeluje u otpuštanju LH i modulira ekspresiju aromataze izravno smanjujući sintezu estrogena (59).

Preporuke za primjenu inozitola kod žena s PCOS-om, prema (1)

- ➔ Na temelju potencijalnog pozitivnog učinka na metabolizam, inozitol se može razmotriti kao terapija za žene s PCOS-om, međutim treba uzeti u obzir ograničeni učinak ovog lijeka na regulaciju ovulacije, hirsutizma ili tjelesne težine.
- ➔ Za liječenje hirsutizma i abdominalne akumulacije masti, savjetuje se korištenje metformina umjesto inozitola, pri čemu valja uzeti u obzir da metformin ima više gastrointestinalnih nuspojava nego inozitol.
- ➔ Zbog nedostatka kvalitetnih dokaza o učinku i posljedicama, trenutno se ne mogu preporučiti specifične vrste, doze ili kombinacije inozitola.
- ➔ Bitno je naglasiti da kontrola kvalitete inozitola nije službeno regulirana kao kod farmakoloških proizvoda.

6.7. TERAPIJA LASEROM ZA REDUKCIJU DLAČICA

Hirsutizam, a posebice hirsutizam lica, uznemirujući je simptom hiperandrogenizma kod žena s PCOS-om u bilo kojoj dobi. Pretjerana dlakavost može imati negativan utjecaj na emocionalno blagostanje i kvalitetu života. Kozmetički tretmani i KOHK se smatraju prvom linijom liječenja hirsutizma kod žena bez i sa PCOS-a (1). Komercijalno su dostupni različiti uređaji: tehnologija intenzivnog pulsirajućeg svjetla (IPL), rubinski laser (694 nm), aleksandrit laser (755 nm), dioda (800–980 nm) i Nd:YAG (1064 nm) (60).

Preporuke za primjenu terapije laserom za liječenje hirsutizma, prema (1)

- ➔ S ciljem reduciranja hirsutizma lica, posljedične depresije, tjeskobe i poboljšanja kvalitete života kod žena s PCOS-om, može se razmotriti primjena laserske terapije.
- ➔ Kod žena s PCOS-om može biti potreban veći broj laserskih tretmana za razliku od žena s idiopatskim hirsutizmom.
- ➔ Kada se primjenjuje lasersko uklanjanje dlačica, treba uzeti u obzir sljedeće:

- Valna duljina laserskog tretmana ovisi o boji kože i kose.
 - Laser je relativno neučinkovit kod žena plave, sijede ili bijele kose.
 - Učinkovitost uklanjanja dlačica laserom povećava se dodavanjem KOHK-a
- Čini se da laseri niske i visoke energije imaju sličnu učinkovitost u reduciranju dlačica, ali laser niske energije uzrokuje manju bolnost.
- U usporedbi s laserskim tretmanom, mehaničko uklanjanje dlačica intenzivnim pulsni svjetlom (IPL) je manje učinkovito.

Provedene studije su izvijestile o smanjenju hirzutizma lica, manjoj količini vremena potrošenog za uklanjanje dlačica, smanjenju simptoma depresije i anksioznosti, nakon korištenja laserskih ili svjetlosnih tretmana. Samo je jedna studija prijavila pojavu boli tijekom postupaka, dokumentirajući najizraženiju bolnost prilikom primjene lasera visoke energije u usporedbi s niskoenergetskim laserom. Međutim, prijavljene nuspojave su bile blage (61).

6.8. BARIJATRIJSKA KIRURGIJA

Procjenjuje se da 50-70% žena s PCOS-om ima povećanu tjelesnu težinu, što nepovoljno utječe na fertilitet, psihičko zdravlje, pogoršava metaboličke čimbenike rizika i često dovodi do razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 (DM2) (1).

Pokazalo se da kod pacijentica sa ITM > 35 kg/m², samo promjena životnih navika nije učinkovita u postizanju optimalne tjelesne težine i poboljšanja zdravlja. S druge strane, izgleda da barijatrijska kirurgija daje obećavajuće rezultate glede znatanog i trajanog gubitaka težine s posljedičnim poboljšanjem zdravlja (62).

Smjernice opisane u ovom tekstu (1) preporučuju izvođenje kirurškog zahvata pacijenticama sa ITM > 35 kg/m² i potencijalno ženama sa ITM između 30- 34,9 kg/m² s metaboličkim komorbiditetima (63).

Najčešće operacije koje se provode s ciljem redukcije tjelesne mase su: vertikalna „rukavna (sleeve)“ gastrektomija i Roux-en-Y premosnice želuca. Navedeni zahvati se smatraju minimalno invazivnim s niskim morbiditetom i mortalitetom. Randomizirane kontrolirane studije koje su istraživale populaciju pacijenata sa DM2, potvrđuju korisnost takvih intervencija, u smislu trajnog gubitka težine i poboljšanja ili remisije DM2, hipertenzije i dislipidemije (63).

Kod pacijentica sa PCOS-om uočeno je da učestalost komplikacija vezanih za trudnoću korelira s tjelesnom težinom, a gubitak težine poboljšava ovulaciju, fertilitet i reducira komorbiditete u trudnoći. Međutim, prilikom odlučivanja za provođenje kirurškog pothvata, treba imati na umu da takve radikalne intervencije mogu posljedično

uzorkovati nedostatak hranjivih tvari važnih za razvoj fetusa, povećati perinatalnu smrtnost, kao i učestalost prijevremenog poroda te porod djece male za gestacijsku dob (1).

Jedna randomizirana kontrolirana studija (*engl.* randomised controlled trial, RCT) (64) koja je uspoređivala barijatrijsku kirurgiju (laparoskopska sleeve gastrektomija) s kombiniranom farmakološkom terapijom (KOHK i metformin) s visokim rizikom pristranosti, pokazala je da navedeni operativni zahvat značajnije poboljšava metaboličke ishode. Nakon kirurške intervencije uočeno je veće poboljšanje antropometrijskih (težina, ITM, opseg struka, opseg kukova,) hormonskih (ukupni testosteron) i metaboličkih (glukoza natašte, inzulin natašte, trigliceridi, LDL-kolesterol i hemoglobin A1C) parametara.

Prospektivna (65) nerandomizirana studija je pokazala da je barijatrijska kirurgija u usporedbi s konzervativnim liječenjem, u značajnijoj mjeri poboljšala ovulaciju i ukupni postotak gubitaka tjelesne težine.

Uspoređujući uspjeh primjene barijatrijske kirurgije kod žena s PCOS-om u odnosu na žene bez PCOS-a, uočeni su značajniji rezultati kod žena s PCOS-om u pogledu poboljšanja razine glukoze natašte i ITM-e, dok su ostali metabolički i hormonski parametri ostali jednaki (1).

Preporuke za provođenje barijatrijske kirurgije kod žena s PCOS-om s ciljem redukcije tjelesne mase, prema (1)

- Barijatrijska kirurgija se može razmatrati kao terapijska opcija za postizanje učinkovitog gubitka težine, liječenje i prevenciju hipertenzije, dijabetesa, hirzutizma, neredovitih menstruacija, poboljšanje fertiliteta.
- Barijatrijski kirurški zahvati se za žene s PCOS-om se trebaju provoditi u skladu općim populacijskim smjernicama.
- Dijagnoza PCOS-a u kombinaciji sa povišenim ITM se razmatra kao opravdana indikacija za barijatrijsku kirurgiju.
- Pacijentice koje se odluče za kirurški zahvat, treba informirati o vjerojatnosti brzog povrata fertiliteta nakon operacije. Stoga se savjetuje korištenje učinkovite metode kontracepcije, idealno već prije zahvata. S kontracepcijom treba nastaviti sve do postizanja stabilne tjelesne težine (obično nakon jedne godine), kako bi se izbjegao značajno povećan rizik od zastoja u rastu fetusa, rađanja nedonoščadi, komplikacija u trudnoći i produljene hospitalizacije novorođenčadi.

6.9. ISHODI TRUDNOĆE

Dosadašnja istraživanja ističu da žene s PCOS-om u usporedbi s općom populacijom imaju višu stopu ranog pobačaja (30–50%). Pretpostavlja se da komorbiditeti povezani s PCOS-om, kao što su visoki ITM, metabolički poremećaji, hiperinzulinemija, hiperandrogenizam i neplodnost, predstavljaju povećan rizik od pojave neželjenih ishoda trudnoće (66). Iako se broj objavljenih kliničkih publikacija o ishodima trudnoće s vremenom povećao, još uvijek ne postoje jednoznačne smjernice o vođenju trudnoće pacijentica sa PCOS-om. Problematika se sastoji u tome da je za vrijeme trudnoće, simptome PCOS-a (neregularni ciklusi, hiperandrogenizam ili policistična morfologija jajnika) teško uočiti, kao i da se traženje specifično ovog stanja rijetko razmatra i uzima u obzir u svakodnevnoj opstetričkoj praksi (1). Manjak udijeljene pažnje ovom stanju tijekom trudnoće proizlazi i iz činjenice da je nedovoljno spoznaje o utjecaju PCOS-a na tijek i ishode trudnoće (1,66).

Preporuke za poboljšanje ishoda trudnoće kod pacijentica sa PCOS-om, prema (1).

- Žene s PCOS-om češće imaju visokorizične trudnoće, stoga je potrebno dijagnosticirati sindrom PCOS već tijekom antenatalne skrbi, kako bi se osigurao odgovarajući nadzor i podrška tijekom i nakon trudnoće.
- Liječnici trebaju znati da trudnice s PCOS-om imaju znatno povećan rizik od:
 - većeg dobivanja na težini tijekom trudnoće
 - pobačaja
 - gestacijskog dijabetesa
 - hipertenzije u trudnoći
 - preeklampsije
 - intrauterinog zaostajanja u rastu, rađanja novorođenčeta malog za gestacijsku dob i niske porođajne težine
 - prijevremenog poroda
 - učestalije potrebe za izvođenjem carskog reza
- Žene s PCOS-om nemaju povećan rizik od razvoja perinatalne depresije, eklampsije tijekom trudnoće, potrebe instrumentalnog dovršenja vaginalnog poroda, razvoja novorođenčeta velikog za gestacijsku dob i makrosomije.
- Provođenje metoda pomognute oplodnje kod žena s PCOS-om ne predstavlja dodatan rizik za pobačaj, prijevremeni porod, intrauterino zaostajanje u rastu i carski rez, u odnosu na žene bez PCOS-a.

- ➔ S obzirom na visok rizik od prekomjernog povećanja tjelesne mase tijekom i na kraju trudnoće, kao i generalno češćih komplikacija u trudnoći, trudnicama s PCOS-om treba predložiti što raniju promjenu životnih navika.
- ➔ S obzirom na visok rizik od hipertenzivnih poremećaja tijekom trudnoće i pratećih komorbiditeta kod žena s PCOS-om, savjetuje se učestalo mjerenje krvnog tlaka.
- ➔ S obzirom na visoki rizik od hiperglikemije i s njom povezanih komorbiditeta tijekom trudnoće, OGTT treba ponuditi svim ženama s PCOS-om prilikom planiranja trudnoće. Ako se ne izvede u fazi prije začeća, OGTT treba ponuditi pri prvom antenatalnom posjetu i ponoviti u 24-28 tjednu trudnoće.

U probiru trudnica sa PCOS-om preporučuje se prekonceptijska procjena ITM-a, hipertenzije i dijabetesa. Vrlo je važno da se PCOS status prepozna u antenatalnoj skrbi radi procjene potencijalnih rizika (1).

6.10. METFORMIN U TRUDNOĆI

Trudnoća kod žena s PCOS-om je povezana s jakom i ranom aktivacijom upalnih citokina koji perzistiraju tijekom cijele trudnoće. Navedeno upućuje na imunološku etiologiju sindroma. Stanje kronične upale uzrokuje disfunkciju endometrija i disreguliranu placentaciju, što rezultira promijenjenom funkcijom posteljice (1). S ciljem minimiziranja rizika od pobačaja i komplikacija u trudnoći, predložena je upotreba metformina. Metformin ima svojstva koja snižavaju razinu glukoze u krvi, pomoću smanjenja jetrene glukoneogeneze i povećanja osjetljivosti na inzulin (67). Iako se metformin već 70 godina koristi za liječenje inzulinske rezistencije kod DM2, pokazao se učinkovitim i kod liječenja inzulinske rezistencije, regulaciji tjelesne težine, poboljšanju fertiliteta i reguliranju menstrualnih ciklusa kod pacijentica sa PCOS-om. Međutim, važno je naglasiti da tijekom trudnoće, bubrežni klirens metformina raste, a koncentracija u serumu pada na oko 70% u usporedbi sa stanjem kada žena nije trudna (68,69). Metformin također prolazi placentu, što posljedično, izlaže fetus terapijskim koncentracijama lijeka. Doze i protokoli variraju između 500-2500 mg dnevno. Nuspojave su uglavnom blage, poput o dozi ovisnih, prolaznih gastrointestinalnih simptoma. Također, kao posljedica upotrebe metformina, moguće je snižavanje razine vitamina B12. Teratogenost nije prijavljena (70), međutim, postoji zabrinutost za potencijalne dugoročne metaboličke učinke metformina na potomstvo (71).

Preporuke za primjenu metformina kod trudnica sa PCOS-om, prema (1).

- Liječnici trebaju imati na umu da nije dokazano da metformin kod trudnica s PCOS-om da sprječava:
 - gestacijski dijabetes
 - kasni pobačaj
 - hipertenziju u trudnoći i preeklampsiju
 - makrosomiju ili porođajnu težina ≥ 4000 g.
- Kod rizičnih trudnoća s PCOS-om, može se razmotriti primjena metformina za smanjenje vjerojatnosti prijevremenog porođaja i ograničavanje prekomjernog debljanja u trudnoći.
- Žene treba informirati da su posljedice dugotrajnog izlaganja fetusa metforminu, nepoznate. Također, postoji pretpostavka o posljedičnoj povećanoj tjelesnoj težini kod djece koja su intrauterino bila izložena metforminu.
- Nuspojave metformina su uglavnom blage, u smislu prolaznih, o dozi ovisnih gastrointestinalnih simptoma, koji se ne pogoršavaju u trudnoći.

7. PROCJENA I LIJEČENJE NEPLODNOSTI

7.1. ISPITIVANJE PROHODNOSTI JAJOVODA

Jedan od vodećih uzroka ženske neplodnosti je patologija jajovoda koja pogađa oko 30% neplodnih žena. Ispitivanje prohodnosti jajovoda se provodi:

- radiološkim metodama – rentgenska histerosalpingografija (RTG HSG)
- ultrazvučnim metodama - histerosalpingo sonografijom (HSSG), histerosalpingografijom koristeći pjenu (*engl.* hysterosalpingo-foam-sonography, HyFoSy)
- operacijskim zahvatom - laparoskopskom (LPSC) kromopertubacija

S obzirom da je indukcija ovulacije najčešći tretman za liječenje neplodnosti kod žena sa anovulatornim PCOS-om, prohodnost jajovoda čini neophodan preduvjet za uspješnu oplodnju jajne stanice spermijem. Usprkos tome, postavlja se pitanje, postoji li stvarna potrebitost ispitivati prohodnost jajovoda svim neplodnim ženama sa anovulatornim PCOS-om (1). Sustavni pregled 57 istraživanja je pokazao da nema dokaza koji potvrđuju da je bolest jajovoda češća u žena sa PCOS-om. Od 1002 žena s PCOS-om uključenih u istraživanje (72), 33 su imale abnormalnosti jajovoda (3%), a 97% je imalo barem jedan prohodan jajovod ili fiziološki oblikovanu šupljinu maternice. Druge studije su pokazale identične rezultate. Zaključno, prevalencija abnormalnosti jajovoda kod žena sa PCOS-om iznosi 3-5% (72). Kao metodu izbora za procjenu prohodnosti jajovoda, Van Welie i sur. (73). su istaknuli da se novijoj metodi, histerosalpingo-sonografiji koristeći pjenu (HyFoSy) može dati prednost kao prvom izboru pri ispitivanju prohodnosti jajovoda, kao i da su ultrazvučne metode povezane sa znatno manjom pojavnošću boli tijekom i nakon pretrage za razliku od drugih navedenih metoda.

S obzirom na nisku ukupnu prevalenciju abnormalnosti prohodnosti jajovoda kod PCOS-a, ispitivanje prohodnosti jajovoda se smatra opravdanim, samo ako postoji povijest čimbenika rizika povezanih s tubarnom neplodnošću.

U tom kontekstu, ispitivanje prohodnosti jajovoda, uključuje one sa:

- anamnezom prethodnih abdominalnih operacija septičke etiologije poput peritonitisa ili kirurških zahvata na zdjelici
- anamnezom spolno prenosivih infekcija ili upalne bolesti zdjelice ili pozitivan serumski test na spolno prenosive infekcije
- dijagnozom endometrioze (1).

Preporuke za ispitivanje prohodnosti jajovoda, prema (1)

- Kod žena s PCOS-om i neplodnošću uzrokovanom anovulacijom, nužnost ispitivanja prohodnosti jajovoda treba razmotriti ovisno o anamnezi i prevalenciji patologije u populaciji. Procjenu treba napraviti prije započinjanje indukcije ovulacije ili intrauterine inseminacije.
- Na današnji dan, ne postoji pouzdano najbolja metoda za procjenu prohodnosti jajovoda u PCOS-u.

7.2. LETROZOL

Inhibitori aromataze (AI), među kojima se najčešće koristi letrozol, su sredstva za poticanje ovulacije, koja sprječavaju aromatazom posredovanu pretvorbu androgena u estrogene, djelujući i u jajniku. Mehanizam kojim letrozol izaziva ovulaciju nije u potpunosti razjašnjen. Pretpostavlja se da ima središnje i periferno djelovanje.

- Središnje djelovanje – letrozol značajno snižava razinu estrogena, što sprječava djelovanje estrogena negativnom povratnom spregom na osovину hipotalamus-hipofiza-ovarij (HHO) (74). Navedeno dovodi do pojačanog izlučivanja FSH, koji stimulira razvoj i sazrijevanje folikula jajnika (1).
- Periferno – kako je pretvorba androgenih supstrata u estrogen inhibirana, privremena akumulacija androgena u jajniku pojačava ekspresiju FSH receptora. Također, nakupljanje androgena u folikulu može stimulirati izlučivanje inzulina i sličnog čimbenika rasta (IGF-1) koji zajedno sa FSH potiče folikulogenezu (74).

Tijekom 20 godina od prve primjene letrozola u medicinskoj praksi uočeno je da primjena letrozola ne povećava rizik od pojave fetalnih anomalija (74), a meta-analize i sustavni pregledi su pokazali da su stope indukcijom ovulacije pomognutog začeća usporedive s prirodnim začećem ili terapijom drugim lijekovima (1).

Preporuke za letrozol, prema (1)

- Letrozol je prva linija liječenja za indukciju ovulacije kod neplodnih žena s anovulatornim PCOS-om.
- Upotreba letrozola je u mnogim zemljama još uvijek zabranjena. Gdje on nije dopušten, liječnici mogu koristiti druge lijekove za indukciju ovulacije.
- Iako nema dokaza u prilog povećanom teratogenom riziku od, letrozol se ne smije primjenjivati u slučaju sumnje na trudnoću.

7.3. KLOMIFEN CITRAT I METFORMIN

Klomifen citrat (CC) je selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM) sa estrogenskim i antiestrogenskim djelovanjem. Prvi put je odobren za upotrebu kod žena s anovulacijom 1967.godine. Klomifen citrat blokira estrogenske receptore na razini hipotalamusa što, zbog izostanka učinka negativne povratne sprege estrogena, rezultira povećanim izlučivanjem gonadotropina iz prednjeg režnja hipofize, čime se stimulira konačno sazrijevanje folikula (75). Nakon godina primjene ovog lijeka dokumentirane su više stope ovulacije, ali zbog antiestrogenih učinaka ovog lijeka na endometrij i cervikalnu sluz, zabilježene su niže stope trudnoće. Incidencija višeploidne trudnoće s klomifen citratom iznosi 5–7%, a incidencija sindroma hiperstimulacije jajnika je manja od 1%. Zabilježen je povećan rizik od razvoja tumora jajnika nakon 12 ili više ciklusa primjene ovog lijeka (5).

Metformin pripada skupini oralnih antidijabetika tzv. inzulini senzitivirajućih lijekova. Metformin regulira količinu šećera u krvi pomoću tri mehanizma: inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu, povišujući prijenosni kapacitet staničnih prijenosnika glukoze (*engl. glucose cell transporters – GLUT*) olakšava ulazak glukoze u stanice čime povećava osjetljivost na inzulini u mišićnom i masnom tkivu, te jajnicima i jetri te odgađa apsorpciju glukoze u crijevima (76). Osim kod dijabetičara, metformin se često se koristi za liječenje inzulinske rezistencije kod pacijentica sa PCOS-om. Inzulinska rezistencija u PCOS-u pokreće biosintezu androgena u jajnicima i posljedično povećava bioraspoloživost slobodnih androgena (77). Hiperinzulinemijom pojačana lokalna proizvodnja androgena u jajniku, uzrokuje preuranjenu atreziju folikula i posljedično anovulaciju (78), a primjenom metformina, dokazano se smanjuje sinteza androgena u teka stanicama (75).

U zaključku, metformin je često korišten u liječenju PCOS-a a, kao lijek, dokazano, ima vrlo pouzdan sigurnosni profil. Međutim, terapijski učinci su upitni, a terapijski protokoli nisu dobro standardizirani, s različitim dozama u upotrebi (5).

Preporuke za primjenu klomifen citrata i metformina s ciljem poboljšanja fertiliteta žena sa anovulatornim PCOS-om, prema (1)

Metformin u odnosu na placebo

- ➔ Metformin se može koristiti kao monoterapija, međutim, liječnici trebaju uzeti u obzir da postoje učinkovitija sredstva za indukciju ovulacije.
- ➔ Prilikom propisivanja lijeka, pacijentice treba informirati o mogućim blagim, o dozi ovisnim, gastrointestinalnim nuspojavama metformina.

- Kod primjene metformina nisu potrebni učestali kontrolni pregledi za razliku od drugih lijekova.
- Prije propisivanja metformina, potrebno je provesti probir na druge čimbenike neplodnosti.

Klomifen citrat u odnosu na metformin

- Primjena klomifen citrata se pokazala učinkovitijom od monoterapije metforminom.
- Treba uzeti u obzir, da se primjenom klomifen citrata, povećava rizik nastanka višepodne trudnoće, stoga ciklusi primjene klomifen citrata zahtijevaju često ultrazvučno praćenje razvoja i broja predovulatornih folikula.

Klomifen citrat i metformin naspram samog klomifen citrata

- Primjena klomifen citrata u kombinaciji s metforminom se pokazala suprerioornijom od monoterapije klomifen citratom.

Klomifen citrat i metformin u odnosu na sam metformin

- Primjena klomifen citrata u kombinaciji s metforminom je učinkovitija od monoterapije metforminom.
- U slučaju korištenja kombinirane terapije klomifen citrata i metformina, praćenje pacijentice mora biti sukladno smjernicama kao kod korištenja samo klomifen citrata.

Klomifen citrat u odnosu na letrozol

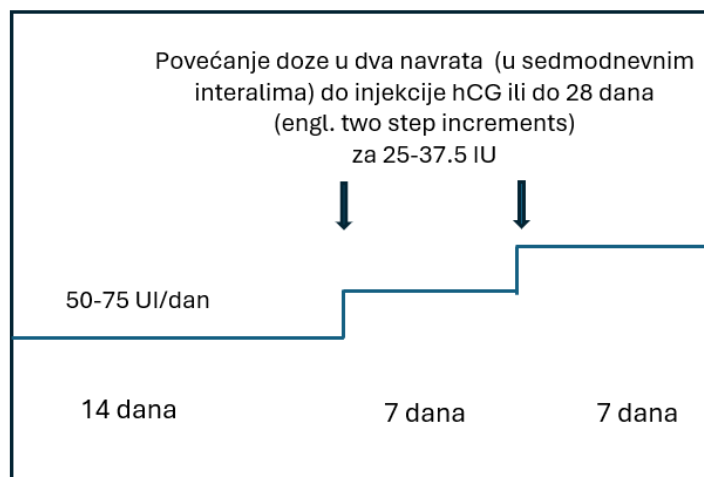
- Letrozol se smatra prvom linijom terapije kod žena s PCOS-om i anovulatornom neplodnošću bez drugih čimbenika neplodnosti.
- Sadašnji dokazi pokazuju da nema razlike u stopama nastanka fetalnih anomalija između uporabe letrozola ili klomifen citrata.

Smjernice ističu letrozol kao prvu liniju u algoritmu za liječenje neplodnosti (1). Uspoređujući terapiju klomifen citratom i metforminom, klomifen se pokazao učinkovitijim, ali zahtijeva detaljnije i češće ultrazvučno praćenje pacijentica. S druge strane metformin je jeftin i lako dostupan lijek koji izaziva blage gastrointestinalne nuspojave, ali ima nižu učinkovitost. Metformin se može koristiti samostalno i/ili u kombinaciji s klomifenom. Treba napomenuti da je uporaba metformina pri liječenju PCOS-a utemeljena na dokazima, ali da se za liječenje neplodnosti koristi kao „off-label“ lijek (1).

7.4. GONADOTROPINI

U slučaju neuspješnog liječenja lijekovima prve linije, za indukciju ovulacije kod žena sa anovulatornim PCOS-om, kao druga linija liječenja koristi se terapija gonadotropinima (1). Za indukciju ovulacije se koriste tri glavna egzogena gonadotropina: folikulostimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH) i ljudski korionski gonadotropin (hCG). FSH (sa ili bez LH) se koristi za stimulaciju razvoja folikula, dok se hCG koristi kao pokretač „trigger“ ovulacije zrelog(ih) folikula. Indikacije za indukciju ovulacije gonadotropinima uključuju: hipogonadotropni hipogonadizam uz PCOS i normogonadotropna anovulacija otporna na klomifen citrat. Postoje dva protokola po kojima se provodi stimulacije jajnika: „step-up“ i „step-down“ protokoli. Cilj terapije gonadotropinima je izazivanje postepenog porasta FSH, postizujući vrijednost iznad FSH praga (*engl. FSH threshold*) dovoljno da se inducira ovulacija, a da se istovremeno izbjegne pretjerani odgovor jajnika, kako bi se minimizirao rizik od sindroma hiperstimulacije jajnika (*engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*) i višeploidne trudnoće (79). S ciljem sprječavanja navedenih komplikacija, tradicionalni standardni „step-up“ protokoli su danas zamijenjeni „niskodoznim step-up“ ili „step-down“ protokolima. Klinička praksa je pokazala da je teško predvidjeti nuspojave stimulacije jajnika, kao i postići sazrijevanje samo jednog dominantnog folikula radi prevencije višeploidne trudnoće i OHSS-a. Stoga se pri primjeni navedenih protokola savjetuje redovito praćenje razvoja folikula ultrazvukom, te induciranje ovulacije samo u slučaju razvoja dva ili manje folikula veličine preko 14 mm (1).

„Kronični niskodozni step-up protokol gonadotropinima“ (*engl. the chronic low-dose, step-up gonadotropin regimen*): prvih 14 dana se primjenjuje konstantna niska doza gonadotropina (50-75 IU), nakon čega se standardna doza postepeno povećava (za 25-37.5 IU) svakih 7 dana, sve do sazrijevanja dominantnog folikula, odnosno injekcije hCG-a (slika 1). Ovaj protokol daje zadovoljavajuće ishode liječenja, sa visokim stopama monofolikularne ovulacije (70%), niskim stopama višestrukih trudnoća (5%) i OHSS-a (<1%). Glavni nedostatak ovog tipa protokola je dugotrajno liječenje (79).

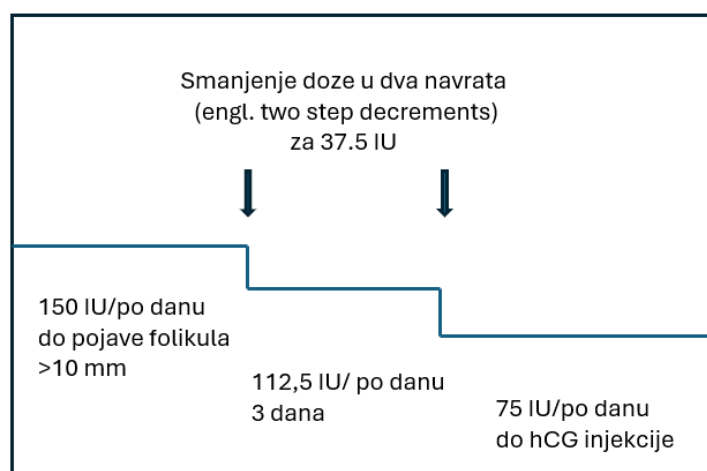


Slika 1. niskodozni step-up protokol (79)

„Step-down protokol“: Protokol se temelji na „FSH treshold/window“ konceptu.

FHS prozor (*engl. FSH window*) je vrijeme kada dominantni folikul doseže promjer od 9-10 mm, nakon čega se lučenje FSH smanjuje, a ostatak folikula prolazi kroz proces atrezije. Proširenje FSH prozora, tj. održavanje razine FSH iznad praga dulje vrijeme, rezultira multifolikularnim razvojem, odnosno izostankom atrezije folikula. Međutim, kratkovremeno davanje visokih razina FSH koje premašuju FSH prag i dalje rezultira monofolikularnim razvojem.

Terapija počinje sa visokom dozom gonadotropina (od 150 IU po danu) koja se primjenjuje do razvoja dominantnog folikula (>10mm), nakon čega se doza smanjuje za 37.5 IU (čija primjena traje 3 dana), te se na kraju primjenjuje doza od 75 IU po danu, sve do dana injekcije hCG-a (slika 2). Ovaj protokol daje također zadovoljavajuće ishode liječenja kao i kronični niskodozni step up protokol, a prednost mu je skraćenje trajanja liječenja. Međutim, ovaj pristup zahtijeva učestalije kontrolne preglede (79).



Slika 2. step down protokol (79)

Preporuke za liječenje neplodnosti kod žena sa PCOS-om korištenjem gonadotropina, prema (1)

- U slučaju nezadovoljavajućih rezultata liječenja neplodnosti lijekovima prve linije, (neuspjele indukcije ovulacije, kao i rezistencije na klomifen citrat), terapija gonadotropinima predstavlja drugu liniju farmakološkog liječenja.
- U slučaju provođenja terapije gonadotropinima ili laparoskopske operacije jajnika, pacijentica mora biti obaviještena o povećanom riziku razvoja višeploidne trudnoće nakon primjene navedenih metoda.
- Prilikom propisivanja gonadotropina, treba uzeti u obzir sljedeće:
 - Trošak intervencije.
 - Stručnost liječnika potrebnu za izvođenje procesa indukcije ovulacije.
 - Potrebitost intenzivnog ultrazvučnog praćenja.
 - Povećani rizik od razvoja višeploidne trudnoće.
 - Savjetuje se koristiti niskodozni „step-up“ protokol kako bi se povećala vjerojatnost monofolikularnog razvoja i minimizirao rizik višeploidne trudnoće.
- Prilikom primjene gonadotropina, radi izbjegavanja višeploidne trudnoće, u slučaju razvoja više od 2 folikula promjera većeg od 14 mm, potrebno je prekinuti indukciju ovulacije te u tom ciklusu izbjegavati nezaštićene spolne odnose.
- Klinička praksa pokazuje da su stope ovulacije po ciklusu, stope kliničke trudnoće i stope živorođenih po pacijentici više nakon primjene gonadotropina u odnosu na primjenu klomifen citrata.

7.5. LAPAROSKOPSKI PRISTUP INDUKCIJI OVULACIJE

Razvoj kirurških metoda liječenja neplodnosti je potaknut zapažanjem da žene s PCOS-om nakon biopsije jajnika ponovno imaju redovitu menstruaciju. Klinasta resekcija jajnika putem laparotomije je u početku davala obećavajuće rezultate, međutim je u konačnici bila potisnuta farmakološkim sredstvima za poticanje ovulacije. Danas, nakon razvoja manje invazivne laparoskopske kirurgije, kirurški pristup u liječenju neplodnosti je ponovno dobio na važnosti (80). Laparoskopsko bušenje jajnika (*engl.* laparoscopic ovarian drilling, LOD) ili laparoskopska dijatermija jajnika ili laparoskopska operacija jajnika (LOS), kirurški je zahvat u kojem se instrument za dijatermiju (obično monopolarna igla) koristi za punkciju korteksa jajnika, nakon čega se isporučuje električna struja u stromu jajnika. Izvođenje navedene metode nosi manji rizik od razvoja OHSS-a i višeploidne trudnoće, ali su drugi rizici potencijalno veći (80).

Preporuke za liječenje neplodnosti kod žena sa PCOS-om laparoskopskim pristupom indukciji ovulacije, prema (1)

- ➔ U slučaju rezistencije na kломifen citrat, kod neplodnih žena sa PCOS-om, laparoskopsko bušenje jajnika se može predložiti kao druga linija liječenja.
- ➔ Prilikom provođenja laparoskopskog bušenja jajnika, treba uzeti u obzir sljedeće:
 - Stručnost operatera.
 - Intraoperativne i postoperativne rizike, koji su veći kod žena koje imaju povišenu tjelesnu težinu.

U zaključku, za postizanje viših stopa trudnoća i živorođene djece, primjena gonadotropina se pokazala superiornijom u usporedbi sa LOD-om, međutim ista nosi značajno veću stopu višeplođnih trudnoća po pacijentici (80).

7.6. IN VITRO OPLODNJA (IVF) I IN VITRO SAZRIJEVANJE (IVM)

U slučaju nezadovoljavajućih rezultata prilikom liječenja neplodnosti pomoću prve i druge linije liječenja, kao i u slučaju drugih uzroka neplodnosti (npr. muška neplodnost), kao posljednja metoda liječenja, nudi se provođenje pomognute oplodnje, uključujući *in vitro* oplodnju (IVF) i intracitoplazmatsku injekciju spermija (ICSI) (1).

IVF započinje ovarijskom stimulacijom pomoću gonadotropina uz koje se inducira medikamentna supresija hipofize primjenom agonista ili antagonista hormona koji oslobađa lučenje gonadotropina (GnRH) koji suprimiraju lučenje hipotalamičnog GnRH. GnRH agonisti (GnRH_a) vezanjem na GnRH receptor, nakon početnog skoka odgovora (*engl.* flare response), s vremenom uzrokuju desenzibilizaciju hipofize pomoću smanjenja broja receptora što dovodi do smanjenja lučenja LH i FSH, dok se GnRH antagonisti (GnRH_{ant}) kompetitivno vežu za GnRH receptore u hipofizi blokirajući otpuštanje LH i FSH. Obično se počinju primjenjivati 5. ili 6. dana stimulacije gonadotropinom ili kada je promjer dominantnog folikula 14 mm, te se primjena nastavlja tijekom cijelog procesa ovarijske stimulacije. Vrlo je bitno da stimulacija jajnika bude dobro kontrolirana, jer je cilj potaknuti razvoj više folikula, ali istovremeno izbjegnuti rizik od razvoja OHSS-a, koji se povećava kada broj folikula prijeđe 20. Praćenje se najčešće provodi ultrazvukom od 8. dana stimulacije, ponavljajući svaka 2-3 dana tijekom dvotjednog perioda stimulacije, a traje sve do primjene okidača ovulacije (*engl.* trigger), odnosno pojave 2-3 folikula veličine 17-18 mm.

Kao okidač ovulacije se tradicionalno uvijek koristio hCG, koji predstavlja ekvivalent za endogeni LH, međutim njegova je uporaba povezana s povišenim rizikom od razvoja

OHSS-a. Alternativni pristup u ciklusima koji koriste GnRH antagonost za supresiju hipofize, je primjena jedne doze GnRH agonista koji poprima funkciju okidača. Navedeno uzrokuje porast endogenog LH što je dovoljno da izazove konačno sazrijevanje jajne stanice, ali nedovoljno za formiranje funkcionalnog žutog tijela. Kako bi se omogućilo sazrijevanje oocita, 34-38 sati nakon primjene okidača, ali prije ovulacije, aspiriraju se jajne stanice (*engl.* egg collection, oocyte retrieval), što se najčešće radi transvaginalno pod kontrolom UZV-a.

Konačna oplodnja jajne stanice se može provesti standardnom IVF tehnikom, gdje su oocita i spermiji inkubirani i dolazi do prirodne selekcije spermija koji će oploditi oocitu ili pomoću ICSI-ja za čiju je provedbu glavna indikacija muška neplodnost, te se jedan odgovarajući spermij direktno injektira u zrelu oocitu (81).

Za razliku od standardnog IVF-a koji se provodi s oocitama koje su sazrijevale u jajniku, nedavna medicinska dostignuća su omogućila izvođenje IVF-a s nezrelim jajnim stanicama prikupljenima iz jajnika, koje sazrijevaju u laboratoriju, tzv. IVM

(*engl.* *in vitro* maturation) nakon čega slijedi intracitoplazmatska injekcija spermija. IVM se pokazala kao prihvatljiva alternativna metoda za pacijentice koje nisu dobri kandidati za provođenje ovarijske stimulacije gonadotropinima ili su pod povećanim rizikom od razvoja OHSS-a. Međutim, treba uzeti u obzir da je IVM manje uspješna metoda, te bi se trebala primjenjivati samo kod žena koje imaju dovoljnu rezervu oocita (82).

Preporuke za liječenje neplodnosti kod žena s anovulatornim PCOS-om pomoću IVF/IVM-a, prema (1)

- IVF se smatra učinkovitom alternativnom metodom u liječenju neplodnosti kod žena s anovulatornim PCOS-om. Kada se koristi prijenos samo jednog embrija, pojava višepodne trudnoće se može svesti na minimum.
- Žene s PCOS-om koje su podvrgnute IVF/ICSI-ju, treba prije početka liječenja, obavijestiti o postojanju povećanog rizika od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika i ponuditi opcije za smanjenje rizika.

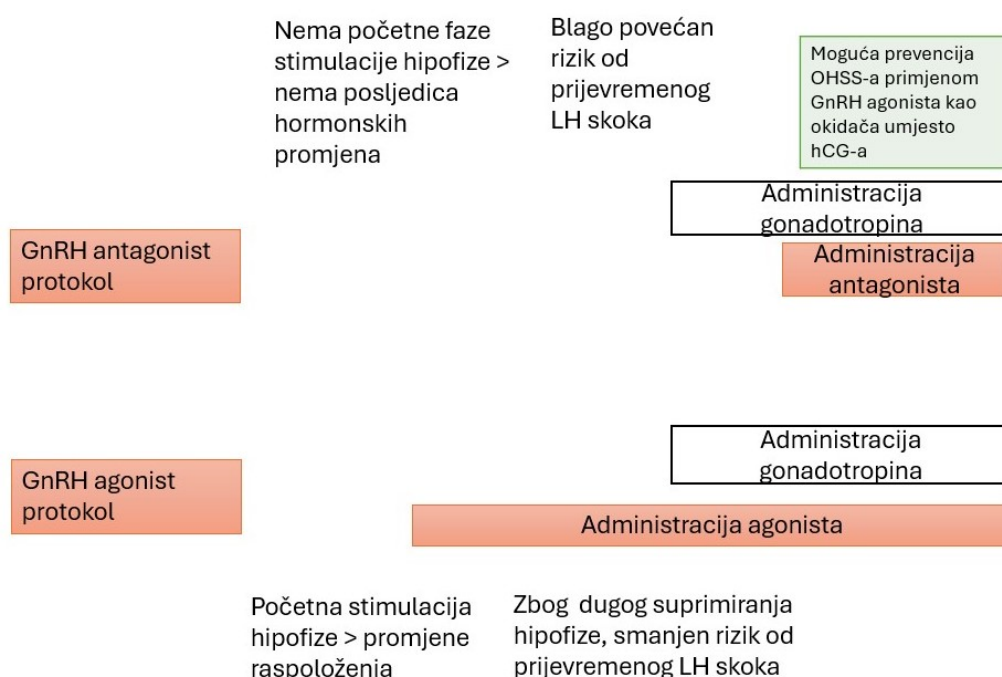
7.7. PROTOKOL U KOJEM SE KORISTE GnRHant

Provođenje IVF/ICSI metoda dovodi pacijentice pod povećani rizik od razvoja OHSS-a što zahtijeva traženje alternativnih, manje rizičnih metoda. Jedna od predloženih metoda za smanjenje rizika od nastanka ovoga sindroma je korištenje protokola s GnRH antagonistima (za razliku od GnRH agonista) (1) .

Preporuke za liječenje neplodnosti kod žena sa PCOS-om korištenjem GnRHant protokola, prema (1)

- Zbog nedovoljne količine informacije o dugoročnim posljedicama, protokol s GnRHant se ne može nuditi pacijenticama kao preferabilna metoda umjesto GnRH agonističkog protokola.
- Protokl s GnRHant se preporučuje provoditi ženama koje su pod povećanim rizikom od razvoja sindroma hiperstimulacije.

Trajanje stimulacije s GnRH antagonistima je oko tri dana kraće od standardnog postupka s GnRH agonistom. GnRH antagonistički protokol omogućava izbor GnRH agonista kao pokretača konačnog sazrijevanja oocita umjesto hCG-a. Takav postupak dovodi do, dokazano, niže stope pojavnosti OHSS-a. Sadašnji prikupljeni podaci opovrgavaju povećanu incidenciju nuspojava prilikom primjene antagonističkog pristupa (83). Usporedba GnRH agonističkog i antagonističkog protokola prikazana na slici 3.



Slika 3. usporedba GnRH agoinstičkog i antagonističkog protokola

7.8. TIP OKIDAČA OVULACIJE

Izlaganje hiperstimulaciji jajnika tijekom IVF-a jedan je od glavnih uzroka razvoja OHSS-a kod žena s PCOS-om. Posebno ako se za pokretanje ovulacije koristi hCG. Kao alternativa hCG-u, za induciranje porasta endogenog FSH i LH za konačno sazrijevanje oocita i fertilizaciju uvedena je upotreba GnRH agonista. Upotrebom ovog tipa okidača, incidencija OHSS-a se smanjila, ali su uočene niže stope trudnoće zbog posljedično promijenjene kvalitete endometrija tijekom korištenja ovog tipa okidača. Stoga se nakon primjene GnRH agonista nudi mogućnosti zamrzavanja jajnih stanica ili embrija. (84).

Preporuke za odabir tipa okidača tijekom procesa liječenja neplodnosti kod žena sa PCOS-om pomoću GnRH protokola, prema (1) .

- U ciklusu IVF/ICSI koji se provodi po GnRH-antagonističkom protokolu, gdje nije predviđen prijenos svježih embrija ili postoji povećani rizik od razvoja OHSS-a, savjetuje se pokretanje konačnog sazrijevanja oocita s GnRH agonistom i posljedično zamrzavanje svih prikladnih embrija.

7.9. ODABIR TIPA EGZOGENOG FOLIKULOSTIMULIRAJUĆEG HORMONA (FSH) ZA KONTROLIRANU OVARIJSKU HIPERSTIMULACIJU

FSH se može dobiti pročišćavanjem iz ljudskog urina (uFSH) ili se sintetizirati tehnikama rekombinantne DNA (rFSH) (81). Važno je naglasiti, da urinarni pripravci sadrže čestice sa LH aktivnošću, za koje se zna da stimuliraju proizvodnju androgena u teka stanicama i potiču dovršetak sazrijevanja folikula. S obzirom da je za maksimalnu steroidogenezu potrebna aktivacija manje od 1% folikularnih LH receptora, tijekom kontrolirane ovarijske hiperstimulacije (*engl.* controlled ovarian hyperstimulation, COS), a prisutna je dovoljna količina endogenog LH, smatra se da ne postoji potreba za dodavanjem egzogenog LH (85). Istraživanja koja su uspoređivala učinkovitost uFSH pripravaka, naspram rFSH nisu istaknula nijedan kao bolji (81), te se stoga i dalje obje vrste pripravaka nastavljaju koristiti (85).

Preporuke za odabir tipa FSH tijekom procesa liječenja neplodnosti kod žena sa PCOS-om, prema (1)

- S obzirom na nedostatak dokaza za preporuku određenog tipa FSH preparata, tijekom provođenja kontrolirane ovarijske hiperstimulacije u postupcima IVF/ICSI, dopušteno je korištenje ili urinarnog ili rekombinantnog folikulostimulirajućeg hormona.

7.10. KORIŠTENJE EGZOGENOG LUTENIZIRAJUĆEG HORMONA U POSTUPKU IVF/ICSI

U procesu kontroliranja ovarijske hiperstimulacije, danas je niskodozni „step-up“ protokol s primjenom egzogenog FSH metoda izbora. Tijekom kasne faze razvoja folikula, kako bi se postigla odgovarajuća steroidogeneza u jajniku i razvila sposobnost folikula za ovulaciju i luteinizaciju, neizostavna je i uloga lutenizirajućeg hormona (LH) (85). Međutim, unatoč korisnom učinku, korištenje egzogenog luteinizirajućeg hormona i posljedično povišenje LH/FSH omjera, može utjecati na ishod postupka. Egzogeno primjena LH može uzrokovati inhibiciju sazrijevanja oocita, štetno utjecati na steroidogenezu u granulosa stanicama, smanjiti receptivnost endometrija i konačno povećati rizik od ranog pobačaja (1).

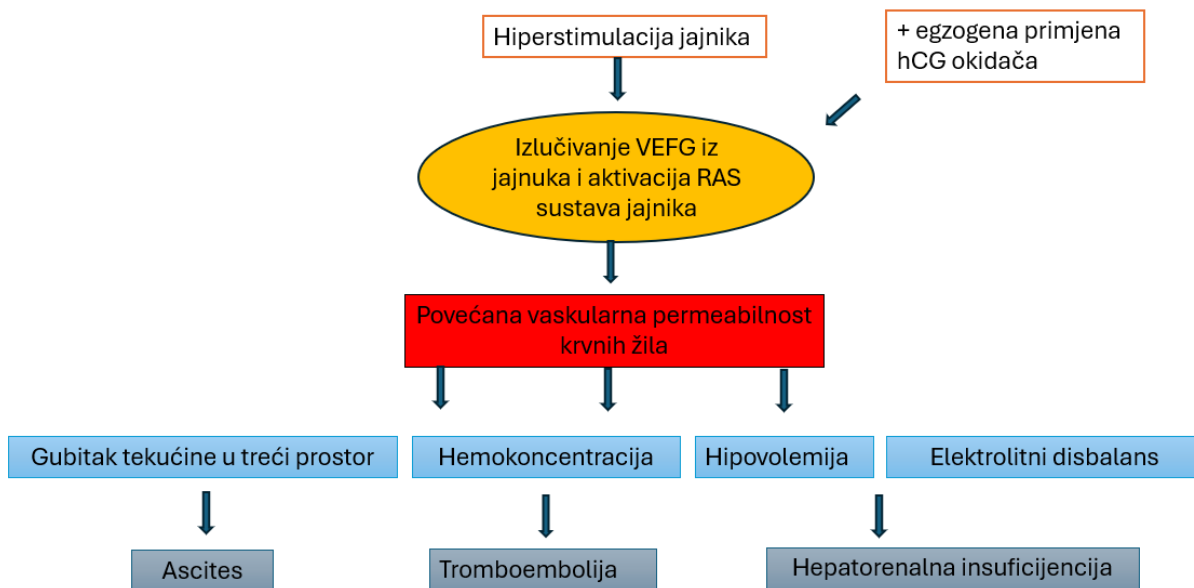
Provedena istraživanja su pokazala, da između različitih protokola stimulacije jajnika humanim menopauzalnim gonadotropinom (hMG), uFSH, rFSH nema značajne razlike u ishodu postupka. Stoga izbor gonadotropina ovisi o dostupnosti, praktičnosti i cijeni (86). Pokazalo se da tijekom primjene GnRH antagonista, kod žena starijih od 35 godina, razina endogenog LH može pasti ispod prihvatljivih vrijednosti, te je stoga je predložena nadoknada LH. Međutim, multicentrično RCT je pokazalo da primjena egzogenog LH tijekom folikularne faze nije utjecala na ishod postupka kod žena starijih od 35 (87).

Preporuke za primjenu egzogenog LH tijekom kontrolirane ovarijske hiperstimulacije (1)

- Tijekom provođenja kontrolirane ovarijske hiperstimulacije, ne preporučuje se rutinsko korištenje egzogenog LH u kombinaciji s primjenom egzogenog FSH.

7.11. PRIMJENA METFORMINA U POSTUPCIMA IVF/ICSI

Cochrane sistematski pregled ispitivanja je pokazao da inhibicijom lučenja vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (*engl.* vascular endothelial growth factor, VEGF) metformin smanjuje rizik od razvoja OHSS-a za 63% (1,6). Stoga se preporučuje primjena doze od 500 do 2000 mg metformina dnevno, počinjući 4 mjeseca prije stimulacije jajnika, do aspiracije oocita, pozitivnog testa na trudnoću, ili do 12 tjedna gestacije (88). Shematski prikaz patofiziološkog mehanizma nastanka OHSS radi razumijevanja uloge metformina prikazan je na slici 4.



VEGF- vaskularni endotelni faktor rasta ; RAS- renin angiotenzinski sustav

Slika 4. patofiziologija OHSS-a prema (88)

Preporuke za korištenje metformina s ciljem minimiziranja rizika od OHSS-a u procesu IVF/ICSI, prema (1)

- ➔ Kako bi se smanjio rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika i pobačaja, prije i/ili tijekom FSH stimulacije jajnika s GnRH agonistom, preporučuje se provođenje terapije metforminom.
- ➔ Primjena GnRH-antagonističkog protokola omogućuje fleksibilnost u korištenju okidača (tj. GnRH-agonista) i skraćuje vrijeme njegove primjene, stoga terapija metforminom nije nužna. Međutim, ako se koristi dugi GnRH agonistički protokol, tada se preporučuje provođenje terapije metforminom.
- ➔ Ako se koristi metformin, treba se uzeti u obzir sljedeće:
 - metformin se treba početi koristiti već na početku primjene GnRH agonističkog protokola.
 - kako bi se nuspojave svele na minimum, metformin se postupno titrira do doze između 1000 mg i 2500 mg
 - tijekom trudnoće se savjetuje prekid terapije metforminom, osim ako je indicirano drugačije.

7.12. IN VITRO MATURACIJA (IVM)

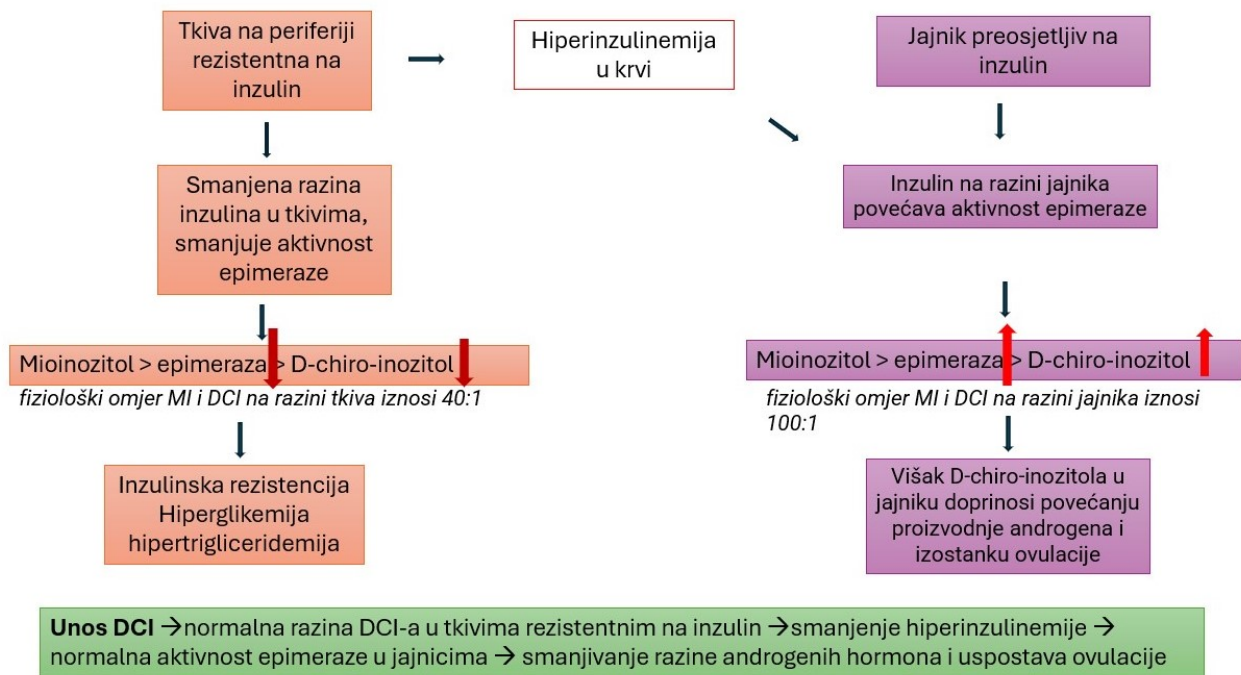
Provođenje IVF-a, zahtijeva stimulaciju jajnika pomoću gonadotropina, zbog čega su rizici za razvoj OHSS-a povećani. S druge strane, primjena metode IVM izostavlja stimulaciju jajnika prije aspiracije jajnih stanica, što znači da oocite dozrijevaju tek nakon aspiracije, čime se izbjegava rizik od hiperstimulacije jajnika (82).

Preporuke za liječenje neplodnosti kod žena s anovulatornim PCOS-om pomoću IVM-a, prema (1)

- S obzirom da prilikom provođenja IVM-a i ICSI-ja ne postoji rizik od razvoja OHSS-a, navedene metode se mogu predložiti kao alternativa stimuliranim IVF/ICSI postupcima. Međutim, važno je naglasiti da je kod IVM-a i ICSI-a niža stopa trudnoće i živorođenih po pacijentici.
- Opravdano je ponuditi IVM metodu pacijenticama s prethodnim teškim OHSS-om i gdje je rizik od pojave ponovnog teškog OHSS-a neprihvatljivo visok.
- IVM treba izvoditi samo u visoko specijaliziranim centrima za ovu vrst postupka.

7.13. INOZITOL

Inozitol je dodatak prehrani koji djeluje kao glasnik u signalizacijskom putu inzulina i FSH. Inozitoli imaju inzulinomimetički učinak - aktiviraju i povećavaju osjetljivost stanica na inzulin. Postoji devet različitih oblika inozitola (tzv. stereoizomera), od kojih su za terapijske svrhe najznačajniji mio-inozitol (MI) i D-chiro-inozitol (DCI). Mio-inozitol osim što potiče unos glukoze, također je uključen u FSH posredovane puteve koji reguliraju proliferaciju i sazrijevanje granulosa stanica. Pretpostavlja se da prekomjerna proizvodnja inzulina u PCOS-u pojačava pretvorbu mioinozitola u D-chiroinozitol mijenjajući normalne omjere (1,89). Djelovanje inozitola prikazano je u slici 5.



Slika 5. djelovanje inozitola (89)

Preporuke za liječenje neplodnosti kod žena s anovulatornim PCOS-om pomoću inozitola, prema (1)

- Inozitol se smatra eksperimentalnom terapijom za liječenje PCOS-a i neplodnosti, s prednostima i rizicima koji su trenutno previše neizvjesni da bi se preporučila njegova uporaba.
- Nuspojave i sigurnost inozitola nisu poznati.
- Pacijentice trebaju biti svjesne da je međudjelovanje ovih sredstava sa drugim lijekovima nepoznato.

7.14. FARMAKOLOŠKA SREDSTVA PROTIV PRETILOSTI

Prekomjerna težina, glavna je briga mnogih pacijentica s PCOS-om. Dok promjena životnih navika ima ključnu ulogu u upravljanju pretilošću, učinkovitost i održivost takvog gubitka tjelesne težine je ograničena (16). Semaglutid, liraglutid, fentermin/topiramet, naltrekson/bupropion i orlistat odobreni su lijekovi za pomoć pri mršavljenju. Međutim, dostupni podaci za učinak kod žena s PCOS-om su ograničeni (37).

Preporuke za upotrebu farmakoloških sredstava protiv pretilosti, prema (1)

- Zbog sigurnosnih razloga, korištenje farmakoloških sredstava protiv pretilosti u PCOS-u za poboljšanje reproduktivnih ishoda dopušteno je samo u istraživačke svrhe.

8. ZAKLJUČAK

NADOPUNA U ODNOSU NA SMJERNICE IZ 2018. GODINE

Zaključno, u novim Međunarodnim smjernicama za procjenu i liječenje sindroma policističnih jajnika, objavljenim u 2023. godini, ponuđeno je više preporuka koje su argumentirane i zasnovane na medicini utemeljenoj na dokazima.

Nove smjernice orijentirane su specifično na samu pacijenticu i njene potrebe, čime se ističe važnost partnerskog odnosa pacijent-liječnik. Pacijentice imaju neospornu ulogu u donošenju odluka koje su vezane za njihovo zdravlje. Aktivno se ističe borba protiv etiketiranja pojedinaca i ohrabrivanje žena u svakom aspektu životnih promjena koje im dijagnoza donosi. Intervencije u životnim navikama se sada temelje na identifikaciji i modifikaciji utjecaja okolišnih faktora na tjelesnu težinu. S ciljem postizanja značajnijih i dugotrajnijih rezultata u poboljšanju tjelesne težine, sve se više uočava potrebitost farmakološke terapije. Predlaže se uključivanje novih tipova terapije u algoritam za kontroliranje simptoma PCOS-a, poput laserske terapije za učinkovito odstranjenje dlačica. Za razliku od prethodnih smjernica, razine AMH su predstavljene kao ekvivalentna alternativa ultrazvuku za postavljanje dijagnoze kod odraslih. U karakteristične rizične čimbenike i posljedice PCOS-a sada spadaju prisutnost kardiovaskularne bolesti, opstuktivne apneje u spavanju i karcinoma sluznice maternice. Osim toga, smjernice upozoravaju na dokazano povišenu incidenciju depresije i anksioznih simptoma kod žena s ovim sindromom, što zahtijeva posebnu pozornost liječnika. PCOS se sada smatra visokorizičnim čimbenikom za komplikacije u trudnoći, što treba potaknuti medicinske djelatnike na dosljedno praćenje trudnica sa ovim sindromom. Ideja upotrebe metformina tijekom trudnoće kod svih žena s PCOS gubi na svojoj bespogovornoj opravdanosti, uzimajući u obzir njegove nepoznate posljedice na potomstvo kod različitih PCOS fenotipova. PCOS je sindrom čiji se učinak na žensko zdravlje nikako ne smije podcijeniti. Stoga su važnost provođenja učestalijih kliničkih ispitivanja i edukacije medicinskih djelatnika i pacijentica u centru pozornosti ovih smjernica.

9. ZAHVALE

Veliko hvala mojoj mentorici, prof. dr. sc. Dinki Pavičić Baldani na pristupačnosti, pomoći, uloženom trudu i vremenu pri pisanju ovog diplomskog rada.

Također, želim zahvaliti svima koji su bezuvjetno i nepokolebljivo bili i jesu uz mene.

10. REFERENCE

- (1) Teede H, Tay Chau T, Laven, JSE, Dokras A, Moran LJ; Piltonen T i sur. International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Eur J Endocrinol* 2023;189(2):G43-G64.
- (2) Šimunić V. *Ginekologija*, Zagreb, Naklada Ljevak, 2001, str. 204-215
- (3) March W, Moore V, Willson K, Phillips D, Norman R, Davies M. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25:544-51.
- (4) Brakta S, Lizneva D, Mykhalchenko K, Imam A, Walker W, Diamond MP, Azziz R. Perspectives on Polycystic Ovary Syndrome: Is Polycystic Ovary Syndrome Research Underfunded. *J Clin Endocrinol Metabol* 2017;102:4421-7.
- (5) Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-379.
- (6) Villarroel C, Lopez P, Merino PM, Iniguez G, Sir-Petermann T, Coder E. Hirsutism and oligomenorrhea are appropriate screening criteria for polycystic ovary syndrome in adolescents. *Gynecological Endocrinology* 2015;31(8): 625-629.
- (7) Khashchenko E, Uvarova E, Vysokikh M, Ivanets T, Krechetova L, Tarasova N i sur. The Relevant Hormonal Levels and Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Clin Med* 2020;9(6):1831.
- (8) Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P i sur. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18:146-70.
- (9) 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: The Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
- (10) Group REA-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction* 2004;19:41-7.

- (11) Kristensen S, Ramlau-Hansen C, Ernst E, Olsen SF, Bonde JP, Vested A, Toft G. A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries: is a revision of the Rotterdam criteria needed? *Hum Reprod* 2010;25:3117-22.
- (12) Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002;77:141-6.
- (13) Seifer DB, MacLaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007;88:539-46.
- (14) Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:12-23.
- (15) Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2020;7:552421.
- (16) Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE i sur. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev.* 2019;20(2):339-352.
- (17) Boomsma C, Eijkemans M, Hughes E, Visser G, Fauser B, Macklon N. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-83.
- (18) Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.
- (19) McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X i sur. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016 Sep 8;375(10):919-31.
- (20) Mansfield DR, Antic NA, McEvoy RD. How to assess, diagnose, refer and treat adult obstructive sleep apnoea: a commentary on the choices. *Med J Aust* 2013;199:S21-6.
- (21) Vipin VP, Dabadghao P, Shukla M, Kapoor A, Raghuvanshi AS, Ramesh V. Cardiovascular disease risk in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016;105:1338-44.e3

- (22) Taylor MC, Reema Kar A, Kunselman AR, Stetter CM, Dunaif A, Legro RS. Evidence for increased cardiovascular events in the fathers but not mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2011;26:2226-31.
- (23) Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2031-6.
- (24) Davies MJ, Marino JL, Willson KJ, March WA, Moore VM. Intergenerational associations of chronic disease and polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2011;6:e25947.
- (25) Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Diabetes mellitus and insulin resistance in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018;110:523-33.e14.
- (26) Zhu J, Pujol-Gualdo N, Wittemans LBL, Lindgren CM, Laisk T, Hirschhorn JN, Chan YM. Evidence From Men for Ovary-independent Effects of Genetic Risk Factors for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Mar 24;107(4):e1577-e1587.
- (27) Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, Teede HJ. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod* 2013;28:777-84.
- (28) Clark A, Thornley B, Tomlinson L, Galletly C. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502.
- (29) Teede HJ, Joham AE, Paul E, Moran LJ, Loxton D, Jolley D, Lombard C. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: Results of an observational study in young women. *Obesity* 2013;21:1526-32.
- (30) Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003818. doi: 10.1002/14651858.CD003818.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 06;(5):CD003818.
- (31) Corbould A, Kim Y, Youngren J, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome

involves both intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E1047 -E54.

- (32) Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;93:162-8.
- (33) Cunha NBD, Ribeiro CT, Silva CM, Rosa-E-Silva ACJS, De-Souza DA. Dietary intake, body composition and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr* 2019;38(5):2342-2348.
- (34) Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlinson L, Galletly C, Luscombe ND, Norman RJ. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3337-44.
- (35) Georgopoulos NA, Saltamavros AD, Vervita V, Karkoulias K, Adonakis G, Decavalas G i sur. Basal metabolic rate is decreased in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia and is associated with insulin resistance. *Fertil Steril* 2009;92:250-5.
- (36) Robinson S, Chan SP, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:537-43.
- (37) Latner JD, Stefano EC. Obesity Stigmatization and the Importance of the Research of A.J. Stunkard. *Curr Obes Rep* 2016;5:121-5.
- (38) Himmelstein MS, Puhl RM, Quinn DM. Intersectionality: An Understudied Framework for Addressing Weight Stigma. *Am J Prev Med* 2017;53:421-31.
- (39) Biswas J, Mann M, Webberley H. Oral contraception. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2008; 18(12), 317–323.
- (40) de Melo AS, Dos Reis RM, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept* 2017;8:13–23.
- (41) Humans IWG on the E of CR to. COMBINED ESTROGEN– PROGESTOGEN CONTRACEPTIVES [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2012. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304327/> Zadnji pristup: 1. srpanj 2024.
- (42) Teede H, Tassone EC, Piltonen T, Malhotra J, Mol BW, Peña A i sur. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of

- polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:479-89.
- (43) Abdel-Maboud M, Menshawy A, Hasabo EA, Abdelraoof MI, Alshandidy M, Eid M i sur. The comparative effectiveness of 55 interventions in obese patients with polycystic ovary syndrome: A network meta-analysis of 101 randomized trials *PloS One* 2021;16:e0254412.
- (44) de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:Cd010813.
- (45) Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, Teede HJ. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod* 2013;28:777-84.
- (46) Song J, Ruan X, Gu M, Wang L, Wang H, Mueck AO. Effect of orlistat or metformin in overweight and obese polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2018;34(5):413-417.
- (47) McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016;59(3):426-35.
- (48) Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Victoza 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, 2022. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-eparproduct-information_hr.pdf. Zadnji pristup: 4. srpanj 2024.
- (49) Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Byetta® 5 ili 10 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, 2022. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-eparproduct-information_hr.pdf. Zadnji pristup: 4. srpanj 2024.
- (50) Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Ozempic 0,25 mg ili 0,5 mg ili 1 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, 2022. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-eparproduct-information_hr.pdf. Zadnju pristup: 4. srpnja 2024.
- (51) Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet Lond Engl* 2016;387(10031):1947-56.

- (52) Chatzis P, Tziomalos K, Pratilas GC, Makris V, Sotiriadis A, Dinas K. The Role of Antiobesity Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Folia Med* 2018;60(4):512–20.
- (53) Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 9;12(8):1922.
- (54) Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am* 2021;105(6):1099-1116.
- (55) Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, Coomarasamy A, Thangaratinam S. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2018;125:299-308.
- (56) Facchinetti F, Unfer V, Dewailly D, Kamenov ZA, Diamanti-Kandarakis E, Laganà AS, Nestler JE, Soulage CO; Group of 'Inositol in PCOS and Reproduction'. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances. *Trends Endocrinol Metab* 2020;31:435-47.
- (57) Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, Nadler JL, Larner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293:1092-8.
- (58) Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS. *Reprod Sci* 2014;21:854-8.
- (59) Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, Laganà AS i sur. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci* 2021;22 (19):10575.
- (60) McGill DJ, Hutchison C, McKenzie E, McSherry E, Mackay IR. Laser hair removal in women with polycystic ovary syndrome. *JPRAS* 2007;60(4):426-31.
- (61) Karn DKCS, Timalina M, Gyawali P. Hormonal profile and efficacy of long pulse Nd-YAG laser in treatment of hirsutism. *Journal of Nepal Health Research Council* 2014;12(26):59-62.
- (62) Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M i sur. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med* 2020;383:1535-43.
- (63) Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV i sur. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and

International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2022;18:1345-56.

- (64) Hu L, Ma L, Xia X, Ying T, Zhou M, Zou S i sur. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2022;107:e3217-e29.
- (65) Tatarchuk T, Todurov I, Anagnostis P, Tutchenko T, Pedachenko N, Glamazda M i sur. The Effect of Gastric Sleeve Resection on Menstrual Pattern and Ovulation in Premenopausal Women with Classes III-IV Obesity. *Obes Surg* 2022;32:599-606.
- (66) Amer S. Reproductive consequences of polycystic ovarian syndrome. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2006;16(5), 273–280.
- (67) LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev* 2021;42:77-96.
- (68) Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD i sur. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2010;38:833-40.
- (69) Espnes KA, Honnas A, Lovvik TS, Gundersen POM, Naavik A, Skogvoll E i sur. Metformin serum concentrations during pregnancy and post partum A clinical study in patients with polycystic ovary syndrome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2022;130:415-22.
- (70) Given JE, Loane M, Garne E, Addor MC, Bakker M, Bertaut-Nativel B i sur. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ* 2018;361:k2477.
- (71) Hanem LGE, Salvesen O, Juliusson PB, Carlsen SM, Nossum MCF, Vaage MØ i sur. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2019.
- (72) Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P i sur. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:119-29.
- (73) van Welie N, van Rijswijk J, Dreyer K, van Hooff MHA, de Bruin JP, Verhoeve HR i sur . Can hysterosalpingo-foam sonography replace hysterosalpingography as first-choice tubal patency testA randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod* 2022;37:969-79.

- (74) Yang AM, Cui N, Sun YF, Hao GM. Letrozole for Female Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:676133.
- (75) Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(10):1162-1167.
- (76) d.o.o MJ. Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs>. Zadnji pristup 5. srpanj 2024.
- (77) Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod* 2016;31(11):2619-2631.
- (78) Naderpoor N, Shorakae S, De Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;21:560-74.
- (79) Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X i sur. Reproductive Medicine Network+; International Ovulation Induction IPDMA Collaboration. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(6):717-732.
- (80) Yadav P, Singh S, Singh R, Jain M, Awasthi S, Raj P. To study the effect on fertility outcome by gonadotropins vs laparoscopic ovarian drilling in clomiphene-resistant cases of polycystic ovarian syndrome. *Journal of SAFOG* 2017; 9(4): 336-340.
- (81) Maheshwari A. In vitro fertilisation. *ObstG Gynaecol Reprod Med* 2020;30 (2):48 – 54.
- (82) Zheng X, Guo W, Zeng L, Zheng D, Yang S, Xu Y i sur. In vitro maturation without gonadotropins versus in vitro fertilization with hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome: a non-inferiority randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2022;37:242-53.
- (83) Sterrenburg MD, Macklon N S. Drugs in reproductive medicine. *Obst Gynaecol Reprod Med* 2009;19(8):203–209.
- (84) Youssef M, Van der Veen F, Al-Inany HG, Griesinger G, Mochtar MH, Aboulfoutouh I i sur. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. [Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 31;\(10\):CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub4.](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008046)

- (85) van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. The Cochrane database of systematic reviews 2011;2011:Cd005354.
- (86) Schwarze JE, Crosby JA, Zegers-Hochschild F. Addition of neither recombinant nor urinary luteinizing hormone was associated with an improvement in the outcome of autologous in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles under regular clinical settings: a multicenter observational analysis. *Fertil Steril* 2016;106:1714-7.e1
- (87) König TE, van der Houwen LE, Overbeek A, Hendriks ML, Beutler-Beemsterboer SN i sur. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Hum Reprod* 2013;28:2804-12.
- (88) Balakumar V, Ramalingam M, Kay V. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2017;27(12), 357–362.
- (89) Bizzarri M, Monti N, Piombarolo A, Angeloni A, Verna R. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15(8):1875.

11. ŽIVOTOPIS

Ivana Vivienne Kovačević je rođena 2000. godine u Splitu. Osnovnoškolsko i gimnazijsko obrazovanje je završila u Trogiru. Tijekom školovanja je sudjelovala na županijskim natjecanjima iz biologije, fizike i povijesti. 2018. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija je radila kao demonstrator na Katedri za patofiziologiju. Bila je volonter u Studentskoj liniji za rijetke bolesti i član Sekcije za ginekologiju i porodništvo. Autor je više objavljenih prikaza slučajeva. Diplomirala je 2024. godine.