Opstetrički rizici sindroma policističnih jajnika

Flisar, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:584419

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Flisar

Opstetrički rizici sindroma policističnih jajnika

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod mentorstvom dr.sc.Trpimira Goluže,dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

KRATICE

AES-PCOS = Društvo za hiperandrogena stanja i sindrom policističnih jajnika (eng. *Androgen Excess and PCOS Society*)

AMH = anti-Müllerov hormon

AO = opseg abdomena (eng.*abdominal circumference*)

ASRM = *American Society of Reproductive Medicine*

BPD = biparijetalni promjer (eng*. biparietal diameter*)

CRL = udaljenost tjeme-zadak (eng. *crown-rump lenght*)

DIK = diseminirana intravaskularna koagulacija

ESHRE = Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (eng. *European society of Human reproduction and Embryology*)

ER α = estrogenski receptor α

FDA = Američka agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*)

FL= duljina femura (eng. *femur lenght*)

FSH = folikulostimulirajući hormon

GDM = gestacijski dijabetes mellitus

GnRH = gonadotropin oslobađajući hormon (eng. *gonadotropin-releasing hormone*)

GS = gestacijska vrećica (eng. *gestational sack*)

HAPO = *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*

HC = omjer glavice (eng. *head circumference*)

hCG = humani korionski gonadotropin

IGF-1 = *insulin-like growth factor-1*

IGFBP-1 = IGF-vezujući protein-1 (eng. *IGF- binding protein-1*)

ITM = indeks tjelesne mase

IVF = in vitro fertilizacija

LH = luteinizirajući hormon

LOD = laparoskopska dijatermija jajnika (eng. *laparoscopic ovarian drilling*)

NICU = neonatalna jedinica intenzivnog liječenja (eng. *neonatal intensive care unit*)

NIH = *National Institute of Health*

NT = nuhalni nabor (eng*. nuchal translucency*)

OGTT = oralni glukoza tolerans test

OHSS = hiperstimulacijski ovarijski sindrom (eng. *ovarian hyperstimulation syndrome*)

PAI-1 = plazminogen aktivator inhibitor-1

PCOM = morfološki policistični jajnici (eng. *polycystic ovarian morphology*)

PCOS = sindrom policističnih jajnika (eng. *polycystic ovary syndrome*)

POF = prijevremena insuficijencija jajnika (eng. *premature ovarian failure*)

PRVP = prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina

SGA = mali za gestacijsku dob (eng. *small for gestational age*)

SPP = spontani prijevremeni porod

T2DM = dijabetes mellitus tip 2 (eng. *diabetes mellitus type 2*)

TV-UZV = transvaginalni ultrazvuk

YS = žumanjčana vrećica (eng. *yolk sack*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....1

2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA PCOS-a.....4

3. OPSTETRIČKI RIZICI PCOS-a.....7

3.1. Rani spontani pobačaj i habitualni pobačaj.....7

3.2. Gestacijski dijabetes.....9

3.3. Trudnoćom inducirana hipertenzija i preeklampsija.....11

3.4. Prijevremeni porod.....14

3.5. Porođajna težina- makrosomija i mala porođajna težina.....15

3.6. Carski rez.....16

3.7. Prijem u NICU, neonatalne malformacije, perinatalna smrtnost....17

4. TERAPIJSKE OPCIJE ZA SMANJENJE RIZIKA OD KOMPLIKACIJA.....18

4.1. Opće mjere.....18

4.2. Laparoskopska dijatermija jajnika (LOD).....19

4.3. Medikamentno liječenje.....20

4.3.1. Metformin.....20

4.3.2. Agonisti gonadotropina.....22

5. ZAKLJUČAK.....23

ZAHVALA.....24

LITERATURA.....25

ŽIVOTOPIS.....31

SAŽETAK

Naslov rada: Opstetrički rizici sindroma policističnih jajnika

Autor: Ivana Flisar

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) jedan je od najčešćih endokrinoloških poremećaja žena reproduktivne dobi. Iako ima raznoliku kliničku prezentaciju, glavne karakteristike PCOS-a su hiperandrogenizam, poremećaj ovulacije i policistični izgled jajnika. Navedene karakteristike ujedno predstavljaju i dijagnostičke kriterije. Prema nekim studijama, trudnoće u žena sa PCOS-om praćene su većim rizikom pojave brojnih opstetričkih rizika i komplikacija. Kliničke studije pokazuju kako je u trudnoća sa PCOS-om češća pojava ranog spontanog pobačaja, gestacijskog dijabetesa, preeklampsije i trudnoćom inducirane hipertenzije. Također, uočena je veća učestalost prijevremenog poroda i carskog reza u žena sa PCOS-om, perinatalne smrtnosti i prijema u neonatalne jedinice intenzivnog liječenja. Promjena životnog stila, smanjenje tjelesne mase, prestanak pušenja i fizička aktivnost pokazali su bitnu ulogu u smanjenju pojave opstetričkih rizika u trudnica sa PCOS-om. Osim toga, korištenje metformina u liječenju gestacijskog dijabetesa, sprječavanju ranih spontanih pobačaja i preeklampsije daje vrlo dobre rezultate prema nekim studijama. Unatoč tome, još uvijek ne postoje usuglašene smjernice vezane za sprječavanje i liječenje opstetričkih komplikacija.

Ključne riječi: PCOS, opstetričke komplikacije, rani spontani pobačaj, gestacijski dijabetes, preeklampsija, metformin

SUMMARY

Title: Obstetric risks of polycystic ovary syndrome

Author: Ivana Flisar

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder among women of reproductive age. Although it has diverse clinical presentation, main signs and symptoms of PCOS are as follows: excess androgen, chronic anovulations and polycystic morphology of the ovaries. These signs and symptoms also represent the core of diagnostic criteria. According to some studies, women with PCOS are at higher risk for pregnancy and delivery complications. Clinical research studies show that pregnant women with PCOS are more likely to have miscarriage in early pregnancy, gestational diabetes, preeclampsia and pregnancy induced hypertension. Also, there has been noted more common preterm birth, C – section, higher perinatal mortality rate and higher rate of neonatal intensive care unit admission in PCOS patients than in control women. Lifestyle changes, body weight reduction, quitting smoking and physical activity have shown significant role in reducing obstetric risks in pregnant women with PCOS. According to some studies the use of metformin has shown good therapeutic results in gestational diabetes treatment, preventing early pregnancy loss and preeclampsia. Nevertheless, there aren’t any standardized guidelines for preventing and treating obstetric complications in PCOS women.

Keywords: PCOS, obstetric complications, early pregnancy loss, gestational diabetes, preeclampsia, metformin

1. UVOD

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) najčešći je endokrinološki poremećaj žena reproduktivne dobi (1). Iako se PCOS očituje heterogenim kliničkim fenotipovima temelj kliničke slike ovog sindroma čine hiperandrogenizam, poremećaj ovulacije i policistični izgled jajnika (eng. *polycystic ovarian morphology*, PCOM). Prevalencija PCOS iznosi 5-15% ovisno o korištenim dijagnostičkim kriterijima (2,3).

Sindrom policističnih jajnika prvi su opisali Stein i Leventhal 1935. godine kao trijas amenoreje, debljine i hirzutizma. Kako je od prvog opisa pa do sada etiologija ovog sindroma ostala nepoznata, ovaj se sindrom definira prisustvom najčešćih kliničkih simptoma i laboratorijskih znakova odnosno, dogovorenim konsenzusom. Tijekom povijesti mnoge su radne skupine i brojna znanstvena udruženja pokušala definirati dijagnostičke kriterije u svrhu boljeg prepoznavanja ovog sindroma (4). Prvi, opće prihvaćen dijagnostički kriterij PCOS-a napravio je *The National Institute of Health* (*NIH*) koji je dijagnozu PCOS temeljio na postojanju kronične oligo- ili anovulacije i kliničkih i/ili biokemijskih znakova hiperandrogenizma, uz prethodno isključenje endokrinoloških poremećaja koji imaju sličnu kliničku manifestaciju (5). Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) i Američko društvo za reproduktivnu medicinu (ASRM) nakon međunarodne sjednice održane u Rotterdamu 2003. godine predložili su dopunu postojećih kriterija. Kroničnoj oligo- ili anovulaciji te kliničkim i/ili biokemijskim znakovima hiperandrogenizma dodan je treći kriterij morfološkog izgleda policističnog jajnika (PCOM) prema nalazu dobivenom transvaginalnim ultrazvukom (TV-UZV). Osim toga, predloženo je da se dijagnoza PCOS-a temelji na prisustvu najmanje dva od tri prethodno navedena simptoma. Kao i kod NIH dijagnostičkog kriterija i kod Rotterdamskog kriterija potrebno je isključiti bolesti koje se slično manifestiraju (6). Na međunarodnoj sjednici održanoj u

Amsterdamu 2011. godine definirani su različiti fenotipovi PCOS-a ovisno o kombinaciji postojećih kriterija (7). Sljedeće su godine usvojeni Rotterdamski kriteriji i istaknuta je nužnost za svrstavanjem svake pojedine pacijentice u fenotipsku skupinu sa svrhom određivanja metaboličkih rizika koji često prate ovaj sindrom (8).

Prema ESHRE/ASRM Rotterdamskom kriteriju pacijentice s dijagnosticiranim PCOS-om mogu pripadati u četiri fenotipske grupe: fenotip A (hiperandrogenizam, oligo- ili anovulacija i PCOM), fenotip B (hiperandrogenizam i oligo- ili anovulacija), fenotip C (hiperandrogenizam i PCOM), fenotip D (oligo- ili anovulacija i PCOM) (6). Opisani fenotipovi predstavljaju široku paletu kliničkih slika od "klasičnog PCOS-a" (fenotip A i B), preko "ovulatornog PCOS-a" (fenotip C) sve do "nehiperandrogenog PCOS-a" (fenotip D) (9). Bitno je naglasiti da se pripadnost jednom fenotipu tijekom života može mijenjati (10).

Društvo za hiperandrogena stanja i sindrom policističnih jajnika (eng. *Androgen Excess and PCOS Society* – AES-PCOS) objavilo je treći konsenzus o dijagnostičkim kriterijima PCOS (11). Prema ovom konsenzusu dijagnoza PCOS-a se postavlja na osnovu prisustva tri znaka: 1. kliničkog i/ili biokemijskog dokaza pretjeranog stvaranja androgena, 2. disfunkcije jajnika (oligo-anovulacije i/ili ultrazvukom dokazanih policističnih jajnika) 3. isključenja bolesti koje se slično manifestiraju. Policistični su jajnici ovdje, dakle, alternativa oligo-anovulaciji, a ne zaseban parametar kao u Rotterdamskom kriteriju.

Rotterdamski kriterij je danas opće prihvaćen dijagnostički kriterij u svijetu. Prihvatila su ga sva relevantna svjetska ginekološka, endokrinološka i pedijatrijska društva, kao i NIH te AES-PCOS.

Iako reprodukcijski simptomi čine temelj Rotterdamskog dijagnostičkog kriterija, PCOS je i metabolička bolest. Žene s PCOS-om imaju veću učestalost debljine, poglavito one abdominalnog tipa, inzulinske rezistencije, intolerancije glukoze, dijabetesa mellitusa tipa 2, dislipidemije, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti. Zbog heterogene prirode sindroma, složenih patofizioloških mehanizama i pretilosti kao pridruženog čimbenika zabune, teško je precizno odrediti opseg komplikacija nastalih kao posljedica samog sindroma.

Sukladno prisutnom hiperandrogenizmu kroničnoj anovulaciji kao i nizu metaboličkih poremećaja žene s PCOS-om karakterizira subfertilnost, te niz komplikacija u trudnoći (12,13). Meta-analiza koju su proveli Kjerulff i suradnici (14) pokazala je da je trudnoća u žena s PCOS-om povezana s povećanim rizikom od nastanka gestacijskog dijabetesa melitusa (GDM), hipertenzije u trudnoći, preeklampsija, prijevremenim porodom te porodom djece niske porođajne težine. Meta-analiza Qin i suradnika (15) pokazala je slične rezultate. Prema navedenoj meta-analizi, žene s PCOS-om u trudnoći imaju povećan rizik od nastanka GDM-a, hipertenzije, preeklampsije, prijevremenog poroda i završetka trudnoće carskim rezom, što je posljedično imalo negativne učinke na porođajnu težinu i povećalo rizik od prijema u jedinicu intenzivnog liječenja. Toulis i suradnici (16) u svojoj su meta-analizi opisali povezanost između PCOS-a i rizika nastanka od GDM-a, te izvijestili o sličnim neonatalnim ishodima. Ograničenje svih objavljenih studija stoji u postojanju čitavog niza zbunjujućih čimbenika poput dobi, indeksa tjelesne mase, te korištenja metoda pomognute oplodnje koji su mogli utjecati na rezultate i zaključke provedenih istraživanja.

Rizici i komplikacije u trudnoći žena sa sindromom policističnih jajnika opisani su u ovom diplomskom radu.

2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA PCOS-a

Etiologija PCOS-a nije poznata, mada brojni pokazatelji govore u prilog genetske uvjetovanosti. Pokazano je da 35% majki i 40% sestara bolesnica s PCOS-om ima PCOS, a dodatno još 24% sestara ima povišene vrijednosti androgena u serumu. Kćeri žena koje boluju od PCOS imaju povišene vrijednosti anti-Müllerovog hormona (AMH) u djetinjstvu, veće jajnike u razdoblju puberteta, a nakon uspostave menstruacijskog ciklusa čak polovica njih ima povišene razine testosterona u serumu. Dokazano je kako 70% djevojaka s PCOS-om ima roditelja s metaboličkim sindromom. Posebice je povezanost izražena između metaboličkog sindroma u oca i PCOS-a u kćeri, što upućuje kako su obiteljski čimbenici vezani uz metabolički sindrom oca (pretilost i/ili inzulinska rezistencija) temeljni u patogenezi PCOS-a. Raznolika prezentacija ovog sindroma govori u prilog poligenske etiologije. Po principu očekivane uloge u patogenezi PCOS-a ispitivani su brojni geni kandidati. Najviše su istraživani geni uključeni u sintezu i djelovanje androgena i inzulina, oni uključeni u neurosekreciju gonadotropina te oni uključeni u sintezu i djelovanje hormona masnog tkiva – adipokina (17).

U patogenetskom mehanizmu PCOS-a isprepliću se abnormalnosti više sustava. Središnji je poremećaj u sintezi i metabolizmu androgena u jajniku, ali na njega konkurentno utječe abnormalna neurosekrecija gonadotropina, abnormalnosti sinteze i djelovanja inzulina te poremećaj sinteze hormona masnog tkiva. Genetski uzrokovana disregulacija teka stanica jajnika s posljedičnim povećanim stvaranjem androgena dovodi do povećanog rasta velikog broja malih folikula te zastoja u rastu i razvoju folikula, odnosno aresta folikula što za posljedicu ima tipičan policističan izgled jajnika na ultrazvuku. Pretpostavlja se da androgeni nisu jedini čimbenici koji dovode do aresta folikula. Smatra se da genetski uvjetovano pojačano stvaranje

AMH, preko inhibicije djelovanja folikulostimulirajućeg hormona (FSH), sprječava rast i razvoj folikula. S obzirom na to da su folikuli zaustavljeni u rastu izostaje selekcija dominantnog folikula, ovulacija i stvaranje progesterona. Niske vrijednosti progesterona dovode do povišenja pulsatilnosti GnRH hormona što povisuje razinu, frekvenciju i amplitudu LH. Povišena razina androgena također povisuje pulsatilnost GnRH te smanjuje osjetljivost hipotalamusa na progesteron. Abnormalna pulsatilnost GnRH za posljedicu ima podizanje razine luteinizirajućeg hormona (LH) što dodatno stimulira proizvodnju androgena. Povišene vrijednosti LH odgovorne su za nastanak prijevremene luteinizacije što se dovodi u vezu i s povišenim rizikom nastanka ranih spontanih pobačaja u žena s PCOS-om. Veća učestalost ranih spontanih pobačaja, kao i brojnih abnormalnosti u kasnijoj trudnoći kod žena s PCOS-om povezuje se i s hiperinzulinemijom koja je kod osoba s ovim sindromom genetski uvjetovana. Kod žena s PCOS-om nađena je povišena serinska fosforilacija što dovodi do zaustavljanja signalnog puta inzulina te posljedičnog povišenja bazalnih aktivnosti inzulina i smanjenja odgovora stanice na inzulin. Hiperinzulinemija na razini jajnika mijenja steroidogenezu estrogena i androgena te doprinosi hiperandrogenizmu i anovulaciji. Na nivou hipotalamusa i hipofize hiperinzulinemija potiče bazalnu i GnRH stimuliranu ekpresiju i sekreciju LH i FSH što dodatno doprinosi anovulaciji. Hiperinzulinemija također smanjuje regulaciju IGF-vezujućeg proteina-1 (IGFBP-1), što rezultira povišenim slobodnim IGF-1 u cirkulaciji. IGF-1 se u teka stanicama jajnika veže za androgeni receptor, što dodatno doprinosi hiperandrogenemiji i anovulaciji.

Abnormalnost u metabolizmu androgena kod žena s PCOS-om očituje se i kroz prekomjernu ekspresiju androgenskih receptora i ko-aktivatora na razini endometrija. Također je pokazano da abnormalna sinteza androgena doprinosi pretjerano dugom

trajanju ekspresije estrogenskih receptora α (ER α) tijekom implantacijskog prozora što može doprinijeti većoj učestalosti spontanih pobačaja i ostalih abnormalnosti tijekom trudnoće kod žena s PCOS-om.

Hiperinzulinemija negativno utječe na preimplantacijski okoliš smanjujući ekspresiju glikodelina i IGFBP-1 (18). Glikodelin može igrati ulogu u inhibiranju endometrijskog imunološkog odgovora na embrij, dok IGFBP-1 olakšava adhezijske procese na fetomaternalnoj granici (19).

Debljina, poglavito abdominalna distribucija masti češće se nalazi kod žena sa PCOS-om. Debljina doprinosi hiperinzulinemiji te abnormalnoj sekreciji i vrijednostima androgena u serumu žena s PCOS-om. Sve je više dokaza da poremećeno stvaranje hormona masnog tkiva adipokina – visok leptin i rezistin te nizak adiponektin utječu na nastanak promjene aktivnosti inzulina i IGF-a, na steroidogenezu u jajniku, otežano sazrijevanje jajne stanice, oplodnju, implantaciju i pravilan razvitak fetusa.

3. OPSTETRIČKI RIZICI PCOS-a

3.1. Rani spontani pobačaj i habitualni pobačaj

Spontani pobačaj danas se najčešće definira kao nevoljno završena trudnoća prije navršenih 20 tjedana gestacije, odnosno, ona u kojoj je fetus pri pobačaju lakši od 500 grama (20). Ako se radi o uzastopno izgubljene dvije ili više trudnoća, govorimo o habitualnom pobačaju. Razlikuju se dva tipa habitualnih pobačaja. Primarni habitualni pobačaj je problem u žena koje nijednu trudnoću ne uspiju iznijeti do razdoblja sposobnosti ploda za preživljenje. Kada se spontani pobačaj izmjenjuje s trudnoćama koje se iznose do vremena sposobnosti ploda za preživljenje, govorimo o sekundarnom habitualnom pobačaju. Rani spontani pobačaj i habitualni pobačaj smatra se jednom od mogućih komplikacija trudnoća žena s PCOS-om bilo da se radi o oplodnjama koje su rezultat spontanog začeća ili metoda pomognute oplodnje. Učestalost ranih spontanih pobačaja u trudnica s PCOS-om u usporedbi s učestalosti spontanih pobačaja zdravih trudnica i dalje je predmet rasprave i brojnih istraživanja. Neke studije pokazuju kako učestalost spontanih pobačaja u žena s PCOS-om iznosi 30-50%, te da je trostruko veća nego u zdravih trudnica (21, 22). Također, prevalencija PCOS-a među ženama s habitualnim pobačajem vrlo je visoka i iznosi oko 82% (22). Dok prema meta-analizi iz 2006. godine ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti spontanih pobačaja između pacijentica s PCOS-om i drugih žena koje su podvrgnute *in vitro* fertilizaciji (IVF) (23), meta-analiza iz 2014. godine pokazuje kako je učestalost spontanih pobačaja iznosi 20% u žena s PCOS-om, a u kontrolama 15% (24). Naglašeno je kako PCOS nije bio nezavisni rizični čimbenik, već je na učestalost spontanih pobačaja imao veliki utjecaj i indeks tjelesne mase – ITM (22). Neke su studije pokazale su kako ITM > 30 kg/m^2 povećava rizik od spontanog pobačaja za više od 20% (25,26).

Postoji nekoliko mogućih uzroka povećanoj učestalosti ranog spontanog pobačaja u trudnica s PCOS-om. Kao što je prethodno navedeno, endokrinološke i metaboličke abnormalnosti u PCOS-u mogu imati složene učinke na endometrij. Receptori i ko-aktivatori steroidnih receptora su prekomjerno eksprimirani u endometriju žena s PCOS-om. Dodatno, kod žena s PCOS-om dokazano je smanjenje biomarkera receptivnosti endometrija kao što su aVp3-integrin i glikodelin, kao i abnormalno duga ekspresija ER α (ER α) u implantacijskom prozoru. Osim što je osjetljiv na steroidne hormone estradiol, progesteron i androgene, endometrij je također ciljno tkivo za inzulin, čiji je receptor ciklički reguliran u žena s normalnom ovulacijom. Inzulin *in vitro* inhibira normalni proces endometrijske stromalne diferencijacije (decidualizacija). Osim toga, čimbenici rasta slični inzulinu (IGF) i njihovi vezni proteini regulirani su i djeluju na abnormalnu sintezu endometralnih staničnih sastojaka. Prema nekim studijama visoke serumske koncentracije LH u ranoj i srednjoj folikularnoj fazi povezane su s povećanim rizikom ranog spontanog pobačaja. Pokazano je da GnRH agonisti spuštanjem visokih koncentracija LH smanjuju prevalenciju ranog spontanog pobačaja. U gotovo 70% žena s PCOS-om nađena je abnormalna pulsatilnost i lučenje LH. Dodatno, kod žena s PCOS-om nađena je i povećana koncentracija plazminogen aktivator inhibitora-1 (PAI-1). PAI-1 se zbog svog poznatog trombogenetskog djelovanja smatra neovisnim čimbenikom rizika za nastanak ranih spontanih pobačaja (27-29). Također je uočeno da žene s PCOS-om imaju veću učestalost hiperhomocisteinemije koja se smatra neovisnim rizičnim čimbenikom za rani spontani pobačaj. Poznato je da hiperhomocisteinemija stoji u korelaciji s hiperinzulinemijom i hiperandrogenemijom (30). Povišena razina homocisteina može se smanjiti adekvatnim uzimanjem folata prije i za vrijeme trudnoće.

Iz svega navedenog može se zaključiti da povišeni estrogeni (bez oponiranog učinka progesterona u odsutnosti ovulacije), hiperinzulinemija, povišen LH, povišeni slobodni IGF-I i androgeni, poremećeni hormoni masnog tkiva, kao i povećana koncentracija PAI-1 te homocisteina vjerojatno pridonose disfunkciji endometrija, neplodnosti te povećanoj stopi spontanih pobačaja žena s PCOS-om. Dosad provedene studije glede navedene povezanosti pokazuju proturječne rezultate, stoga je neophodan nastavak istraživanja na tom planu.

3.2. Gestacijski dijabetes

Posteljica je endokrini organ s velikim utjecajem na metabolizam majke. Steroidni i proteinski hormoni posteljice imaju dijabetogeni utjecaj. Prije dvadesetog tjedna trudnoće hCG ima proinzulinski učinak. U drugom trimestru trudnoće smanjuje se tolerancija glukoze uslijed utjecaja antiinzulinskih hormona. Zbog toga u zdravih trudnica napredovanjem trudnoće vrijednosti inzulina postaju sve više, dok se njegova učinkovitost smanjuje za 50 do 70% što je ujedno i dokaz razvoja inzulinske rezistencije.

Gestacijskim dijabetesom (GDM) smatra se dijabetes koji je dijagnosticiran prvi put u trudnoći, a uključuje i poremećenu toleranciju glukoze te ranije neprepoznat dijabetes (31,32). Smatra se jednim od najčešćih poremećaja za vrijeme trudnoće ne samo u žena koje boluju od PCOS-a, već i u zdravih žena. Do danas ne postoje jedinstveni kriteriji za dijagnosticiranje gestacijskog dijabetesa mellitusa. Kako bi se što preciznije odredilo pravodobno vrijeme intervencije, pokrenuto je međunarodno istraživanje HAPO-a. Prema njegovim preporukama potrebno je svim trudnicama u kojih prethodno nije postavljena dijagnoza dijabetesa (manifestnog ili gestacijskog)

učiniti OGTT sa 75g glukoze. Ako je vrijednost glukoze natašte veća od 7,0 mmol/L, postavlja se dijagnoza manifestnog dijabetesa. Vrijednosti OGTT-a niže od graničnih vrijednosti interpretiraju se kao normalan metabolizam glukoze. Kada je jedna ili više vrijednosti OGTT-a jednaka ili veća od graničnih vrijednosti postavlja se dijagnoza gestacijskog dijabetesa (33). Gestacijski dijabetes patofiziološki nalikuje dijabetesu mellitusu tip 2 jer mu je u osnovi inzulinska rezistencija. Neki autori smatraju da je gestacijski dijabetes rani stadij dijabetesa mellitusa tipa 2 koji se javlja u trudnoći (34). Smatra se da rizik pojave T2DM raste sedmerostruko s kumulativnom incidencijom od 60% tijekom desetogodišnjeg praćenja (35). Također, žene s gestacijskim dijabetesom imaju značajno veći rizik od pojave pretilosti, metaboličkog sindroma, hipertenzije te kardiovaskularnih bolesti (36, 37). Osim što postoje navedeni rizici za majku, gestacijski dijabetes nosi određene rizike i za fetus. Majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije koja stimulira proizvodnju inzulina. Povećana količina inzulina metabolizira majčinu glukozu u fetusu zbog nemogućnosti prolaska inzulina iz fetalne u maternalnu cirkulaciju. Takav prekomjerni metabolizam glukoze dovodi do prekomjernog rasta fetusa, povećane lipogeneze, visceromegalije i tipičnog kušingoidnog izgleda novorođenčeta. Upravo je makrosomija obično prvi znak majčina dijabetesa. Tjelesna težina novorođenčadi veća od 4000g ili težina iznad 90. percentile indikativna je za poremećaj metabolizma ugljikohidrata majke. Makrosomija djeteta dovodi do potencijalnih intrapartalnih komplikacija, kao što su distocija ramena u vaginalnom porodu i veće učestalosti carskog reza koji sa sobom nosi vlastite komplikacije. Makrosomno novorođenče nakon poroda često razvija neonatalnu hipoglikemiju. Dugoročno, postoji povećan rizik od razvoja pretilosti i dijabetesa mellitusa tip 2 za dijete (33). Dobra kontrola glikemije u trudnica s

gestacijskim dijabetesom mellitusom dovodi do smanjenja učestalosti rađanja makrosomne novorođenčadi i perinatalnog mortaliteta.

Incidencija inzulinske rezistencije u žena s PCOS-om prije trudnoće je 25 do 70% (34), dok incidencija prekomjerne tjelesne težine kod oboljelih žena iznosi 50% (35). Ukupno je 29 studija izvijestilo je o povezanosti PCOS-a u trudnoći i rizika nastanka GDM-a. Meta-analiza navedenih studija nedavno je objavljena od strane Yu i suradnika (36).

U navedenoj je meta-analizi ukupno analizirano 17 816 trudnoća kod žena s PCOS-om te 123 756 trudnoća kod zdravih žena iz različitih populacijskih skupina. Zbirno je pokazano da je PCOS u trudnoći povezan s povećanim rizikom nastanka GDM (RR: 2,78, 95% CI: 2,27-3,40; $P < 0.001$). Rezultati spomenute meta-analize u skladu su s rezultatima prethodno objavljenih meta-analiza (14-16). Moguće objašnjenje navedene povezanosti može biti povećana učestalost višeplodnih trudnoća kod žena s PCOS-om zbog korištenja metoda pomognute oplodnje i indukcije ovulacije, kao i međusobno sinergističko djelovanje međusobno djelovanje estrona, hiperinzulinemije i endogene dijabetičke predispozicije.

3.3 Trudnoćom inducirana hipertenzija i preeklampsija

Danas se procjenjuje da je 10-20% trudnoća praćeno poremećajima krvnog tlaka. Preeklampsija je još uvijek vodeći uzrok maternalnog i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta.

Hipertenzija inducirana trudnoćom definira se sistoličkim tlakom većim/jednakim od 140 mmHg ili dijastoličkim tlakom većim/jednakim od 90 mmHg bez proteinurije (ili

drugog znaka preeklampsije) koji se razvijaju nakon 20. tjedna gestacije. Ako se sistoličkom tlaku većem/jednakom 140 mmHg ili dijastoličkom tlaku većem/jednakom 90 mmHg nastalom nakon 20. tjedna gestacije pridruži proteinurija (≥ 0,3g proteina u 24h urinu) ili perzistentni jedan križić u analizi urina na trakicu govorimo o preeklampsiji (41).

Osnovne hemodinamske promjene u majke koje dovode do pojave preeklampsije su: povišenje perifernog žilnog otpora, smanjen minutni volumen s obzirom na normotenzivnu trudnoću i smanjen ukupni volumen plazme. Smanjen ukupni volumen plazme nastaje zbog transudacije plazme u izvanstaničnu tekućinu uslijed povećane propusnosti endotela. Povećana transudacija potom dovodi do hemokoncentracije što otežava tkivnu perfuziju. Osim opisanih hemodinamskih promjena majke, dolazi i do insuficijencije uteroplacentnog krvotoka uslijed neodgovarajuće migracije trofoblasta i izostale fiziološke pretvorbe spiralnih arterija. Izostanak fiziološke pretvorbe spiralnih arterija očituje se uskim lumenom tijekom cijele trudnoće i stijenkom osjetljivom na vazokonstriktivne tvari. Dodatno se na endotelu uteroplacentnih arterija mogu naći promjene slične aterosklerotskim promjenama koje zovemo "akutna ateroza". Također, struja krvi dodatno je usporena vijugavošću spiralnih arteriola. Sve navedene promjene uz smanjenu masu posteljice dovode do insuficijencije uteroplacentnog krvotoka i posljedičnog intrauterinog zastoja rasta fetusa.

Klinička slika preeklampsije uključuje, osim spomenute hipertenzije i proteinurije, edeme, promjene retine, hiperrefleksiju i ostale znakove (ascites, hidrotoraks, distendirane vratne vene, galopni ritam, distendirana jetrena čahura, petehije i krvarenja u slučaju nastanka DIK-a, glavobolja, konfuzija, skotomi). Edemi u preeklampsiji nastaju zbog retencije natrija uslijed čega dolazi do naglog porasta

tjelesne mase. Porast tjelesne mase više od 500g na tjedan te edemi lica i ruku pobuđuju visoku sumnju na preeklampsiju. Bitno je razlikovati pretibijalne edeme koji su česta pojava u trudnoći, a nastaju kao posljedica hidrostatičke sile. Smatraju se simptomom preeklampsije ako su nakon noćnog odmora i dalje prisutni. Edeme dodatno pogoršava albuminurija zbog promjena glomerularne funkcije bubrega. Te promjene dobro koreliraju s retinalnim vaskularnim promjenama koje se vizualiziraju pregledom fundusa oka.

Tijekom trudnoće nesumnjivo je mnogo rizičnih čimbenika koji mogu dovesti do razvoja hipertenzije i preeklampsije. Među njima značajno mjesto zauzima i PCOS. Dokazano je da su kod trudnica s PCOS-om statistički značajno viši sistolički, dijastolički i srednji arterijski krvni tlak (42,43). Studije pokazuju da je rizik nastanka hipertenzije i preeklampsije u trudnica s PCOS-om neovisan o postojanju drugih rizičnih čimbenika kao što su dob, ITM, lijekovi za indukciju ovulacije te liječenje hiperglikemije (36-38). Od 2006. godine provedene su meta-analize koje pokazuju da je taj rizik tri do četiri puta viši nego kod žena koje ne boluju od PCOS-a (15,31).

Slično tome, rezultati zadnje objavljene meta-analize pokazali su da žene s PCOS-om u trudnoći imaju povećan rizik nastanka hipertenzije i preeklampsiju u odnosu na zdrave žene (RR: 2.79; 95% CI: 2.29–3.38; P < 0.001) (36). Patofiziološki mehanizam koji povezuje PCOS i predispoziciju za nastanak hipertenzije u trudnoći i preeklampsije nije poznat. Treba napomenuti da su PCOS-u često pridruženi dodatni neovisni rizični čimbenici kao što su pretilost i gestacijski dijabetes, čime je rizik za pojavu hipertenzije i preeklampsije dodatno povećan (45).

3.4. Prijevremeni porod

Prijevremeni porod je porod koji nastupa prije navršenog 37. tjedna gestacije (46). Jedan je od glavnih uzroka fetalnog morbiditeta i mortaliteta (47). Postoji nekoliko podjela prijevremenog poroda. Prijevremeni porođaj dijeli se u tri skupine: spontani prijevremeni (SPP), prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina (PRVP) i ijatrogeni porod. Spontani prijevremeni porođaj započinje kontrakcijama bez prethodnog prsnuća vodenjaka i čini 70-80% svih prijevremenih porođaja. Prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina počinje prsnućem plodovih ovoja prije početka trudova, prije termina. Jatrogeni porođaj je izborni prijevremeni porođaj, medicinski je indiciran zbog indikacija vezanih uz majku ili dijete (npr. preeklampsija, previjalna placenta, abrupcija placente, intrauterini zastoj rasta ploda, višeplodna trudnoća). Prijevremeni porođaj možemo podijeliti prema trajanju gestacije na: prijevremeni porođaj ekstremno niske gestacije (< 28 tjedana), vrlo niske gestacije (28-32 tjedna), rani prijevremeni (32-37 tjedana) i kasni prijevremeni porođaj (34-37 tjedana). Prema porođajnoj masi postoje: ekstremno niska porođajna masa (<1000 grama), izrazito niska porođajna masa (<1500 grama) i niska porođajna masa (<2500 grama). Do sada se prijevremeni porod povezivao s pomognutom oplodnjom, prekomjernom tjelesnom težinom i PCOS-om (48-50). Švedska kohortna studija objavljena 2011. godine pokazala je da se prijevremeni porod kod žena s PCOS-om ne može objasniti maternalnim karakteristikama kao što su uznapredovala dob, pušenje, prekomjerna tjelesna težina ili pomognuta oplodnja (51). Prema meta-analizi Boosme i suradnika pokazano je da žene s PCOS-om imaju 75% veći rizik od preuranjenog poroda (48). Najnovija meta-analiza Yu i suradnika iz 2016. godine također pokazala je povišen relativni rizik za prijevremeni porod kod pacijentica s PCOS-om (RR: 1.52; 95% CI: 1.22–1.90; P<0.001) (36).

3.5. Porođajna težina – makrosomija i mala porođajna težina

Iako ne postoji univerzalno prihvaćena definicija makrosomije, danas se makrosomnom novorođenčadi smatraju ona novorođenčad koja imaju porođajnu težinu veću od 4000 grama. Udružena je s povećanim opstetričkim rizicima, posebice carskim rezom i traumom porođajnog kanala. Osnova za dijagnosticiranje fetalne makrosomije jesu klinički pregled (mjerenje udaljenosti fundus-simfiza) i ultrazvučna biometrija. Ultrazvučne vrijednosti koje upućuju na makrosomiju uspoređuju se sa standardnim percentilnim krivuljama prilagođenim za populaciju, paritet i spol fetusa. Za preciznu ultrazvučnu biometriju nužno je što točnije odrediti gestacijsku dob. Gestacijsku dob najtočnije određujemo u prvom trimestru ultrazvučnom biometrijom (jer su biološke varijacije male) i određivanjem vrijednosti hCG. U prvom trimestru određuje se veličina gestacijske vrećice (GS), žumanjčane vrećice (YS), udaljenost tjeme-zadak (CRL) i nuhalni nabor (NT). U drugom i trećem trimestru određuje se biparijetalni promjer (BPD), omjer glavice (HC), opseg abdomena (AO) i duljina femura (FL). Računalnom obradom dobivenih mjerenja napravi se procjena fetalne tjelesne mase.

Rast fetusa ovisi o mnogobrojnim čimbenicima. Neki autori te čimbenike dijele na genske (genski *potencijal za rast*) i stečenu *potporu za rast.* Prema Grünwaldu, potencijal za rast je intrinzični, odnosno, nasljedni, ili je posljedica nepovoljnog okoliša za embrionalno tkivo (zračenje, virusne infekcije). Potporu za rast čini dotok hranjivih tvari kroz posteljicu čija je važnost najbolje vidljiva tijekom fiziološkog usporenja rasta fetusa nakon 38. tjedna trudnoće. Od genskih čimbenika najvažniji su etnicitet majke i spol djeteta (muški fetusi rastu brže i dosežu veću porođajnu masu od ženskih). Hormoni također imaju bitnu ulogu u prenatalnom i postnatalnom rastu. Nepobitni dokazi o velikoj važnosti u prenatalnom rastu postoje za inzulin i

somatomedin. Fetalna hiperinzulinemija rezultat je povećane razine glukoze u fetusa i uzrokuje povećanje glikogena i masnog tkiva u fetusa što dovodi do makrosomije (52). Trudnice s PCOS-om češće imaju gestacijski dijabetes u odnosu na zdrave trudnice, stoga se pretpostavilo da češće rađaju makrosomnu novorođenčad.

S druge pak strane, placentarna insuficijencija zbog poremećaja krvnog tlaka i hiperandrogenizam udružen s PCOS-om mogu uzrokovati rađanje novorođenčadi male za gestacijsku dob (SGA). Novorođenčad mala za gestacijsku dob definirana su kao ona kojima je porođajna težina <10. percentile prema gestacijskoj dobi i spolu (53). Brojne objavljene studije o odnosu porođajne težine i PCOS-a pokazale su oprečne rezultate. Najnovija meta-analiza Yu i suradnika zaključila je da PCOS nije povezan s rizikom rađanja makrosomne novorođenčadi (RR: 1.14; 95% CI: 0.93–1.39; P=0.201) niti novorođenčadi male za gestacijsku dob (RR: 1.45; 95% CI: 0.96–2.20; P=0.081) (36).

3.6. Carski rez

Carski rez (lat. sectio caesarea) je kirurški zahvat vađenja djeteta iz maternice, otvaranja trbušne šupljine prerezivanjem prednje trbušne stijenke (laparotomija) i maternice (histerotomija). Postoji široka paleta indikacija za carski rez. Istraživanja incidencije carskog reza u trudnica s PCOS-om nisu donijela usuglašene i ujednačene rezultate. Meta-analiza iz 2008. godine pokazala je da žene s PCOS-om imaju 1.5 puta veći rizik za carski rez. Međutim, kada je kontrolna grupa bila izjednačena sa slučajevima (isključeni čimbenici zabune kao što su dob i ITM), nije

pronađena statistički značajna razlika između dvije skupine u porođaju vaginalnim putem, uz pomoć forcepsa ili carskim rezom (54).

3.7. Prijem u NICU, neonatalne malformacije, perinatalna smrtnost

Dosad spomenute opstetričke komplikacije koje se učestalo vide kod trudnica s PCOS-om (preeklampsija, gestacijski dijabetes, prijevremeni porod) povezane su s povećanim neonatalnim morbiditetom. Stoga je za pretpostaviti da će novorođenčad trudnica s PCOS-om imati veću učestalost prijema u jedinicu za neonatalno intenzivno liječenje (NICU). Meta-analize pokazuju da je ta učestalost čak dvostruko veća negoli kod žena bez PCOS-a (14,15,48). Također, u meta-analizi iz 2006. godine uočena je značajno povećana perinatalna smrtnost kod novorođenčadi žena s PCOS-om u odnosu na kontrole (48).

Što se tiče neonatalnih malformacija, nije pronađena povećana incidencija neonatalnih malformacija između novorođenčadi žena s i bez PCOS-a (55-57).

4. TERAPIJSKE OPCIJE ZA SMANJENJE RIZIKA OD KOMPLIKACIJA

Kao što je raznolika klinička slika i nalazi u trudnih pacijentica s PCOS-om, tako su raznoliki i terapijski pristupi u liječenju. Postoje tri glavne mjere za liječenje trudnica s PCOS-om: opće mjere, farmakološki pristup i kirurški pristup.

4.1. Opće mjere

Pretilost predstavlja važnu karakteristiku kliničke slike PCOS-a i udružena je s hiperinzulinemijom (58). Upravo ta dva čimbenika (pretilost i hiperinzulinemija) dovode do razvoja gestacijskog dijabetesa (GDM) u žena s PCOS-om (59). GDM i dijabetes mellitus tip 2 (T2DM) su slični poremećaji karakterizirani povišenom inzulinskom rezistencijom. S obzirom na to da se zna da promjene životnog stila uvelike mijenjaju tijek T2DM, pretpostavilo se da bi i promjene životnih navika u trudnica s PCOS-om promijenile tijek gestacijskog dijabetesa. Dokazano je da smanjenje ITM smanjuju inzulinsku rezistenciju kao i vrijednosti androgena i LH u serumu (60, 61). Nađeno je da gubitak tjelesne mase od samo 5% može dovesti do uspostave ovulatornog ciklusa i tako bitno pomoći u liječenju neplodnosti. Clark i suradnici proučavali su utjecaj smanjenja tjelesne mase na učestalost spontanih pobačaja te su pokazali da smanjenje tjelesne mase u pretilih, prethodno anovulatornih žena uzrokuje pad učestalosti spontanih pobačaja sa 75% na 18% (62). Poticanje fizičke aktivnosti, prestanak pušenja i uzimanja alkohola također su mjere koje će smanjiti indeks tjelesne mase i povisiti osjetljivost na inzulin. Ipak, studije koje su ispitivale učinak promjene životnog stila bilježe nisku suradljivost i visoku stopu odustajanja, stoga je upitna njihova točnost.

4.2. Laparoskopska dijatermija jajnika (LOD)

Laparoskopska dijatermija jajnika (LOD) ili bušenje jajnika (eng. *drilling*) spada u kirurške tehnike liječenja PCOS-a. Obuhvaća pojam elektrokauterizacije jajnika i to najčešće unipolarnom elektrodom. LOD je trenutno prihvaćen kao učinkovita i sigurna alternativa indukcije ovulacije gonadotropinima kod neplodnih žena s PCOS-om koje pokazuju rezistenciju na klomifen citrat (63). Najveća prednost LOD-a leži u činjenici da se njime postiže monoovulacija, smanjuje rizik od nastanka hiperstimulacijskog ovarijskog sindroma (eng. *ovarian hyperstimulation syndrome* - OHSS), ali i multiplih trudnoća. Mehanizam djelovanja LOD-a nije još točno utvrđen. Smatra se da najvjerojatnije uništenje folikula i strome jajnika dovodi do smanjenja razine inhibina i androgena te posljedičnog povišenja razine FSH u serumu (7,8,11,64). Djelovanje FSH na folikulogenezu dodatno je pojačano učinkom IGF-1 koji nastaje zbog termalne ozljede. Dotok FSH olakšava pojačana krvna opskrba jajnika zbog kirurške intervencije (8,11).

Najčešća komplikacija LOD-a je nastanak priraslica – adhezija zbog krvarenja s površine jajnika ili preranog kontakta između jajnika ili crijeva nakon elektrokauterizacije. Ipak, adhezije nakon elektrokauterizacije javljaju se puno rjeđe negoli pri klinastoj resekciji jajnika. Jedna od mogućih komplikacija LOD-a je i prijevremena insuficijencija jajnika (POF). Nastaje zbog izrazite destrukcije ovarijske rezerve folikula ili nastanka antiovarijskih protutijela uslijed velikog broja uboda tijekom zahvata (65). LOD povećava odgovor jajnika na stimulaciju ovulacije klomifen citratom, stoga je naveden kao druga linija liječenja kod pacijentica s PCOS-om rezistentnih na klomifen citrat. Glavna prednost LOD-a dakle stoji u postizanju monoovulacije čime se izbjegava rizik nastanka višeplodnih trudnoća, te u smanjenju vrijednosti androgena i inzulina čime se teoretski može izbjeći nastanak komplikacija

u trudnoći. Bez obzira na sve njegove prednosti, LOD bi trebao biti rezerviran za pomno izabrane slučajeve jer postoje jednako korisne, jeftinije i manje invazivne alternative (63).

4.3. Medikamentno liječenje

Zbog mnogobrojnih opstetričkih komplikacija trudnice s PCOS-om bi se trebale češće kontrolirati u svrhu provođenja preventivnih i terapijskih intervencija. Usprkos ovoj preporuci, u ovom trenutku ne postoje specifične smjernice za prevenciju i liječenje opstetričkih komplikacija ovog sindroma. Mnoge farmakološke mjere su bile predložene trudnicama s PCOS-om u svrhu smanjenja opstetričkih i neonatalnih komplikacija, iako je tek nekolicina lijekova testirana u tu svrhu.

4.3.1. Metformin

Najveći broj dostupnih podataka odnosi se na metformin. Metformin je antihiperglikemični lijek. Spada u skupinu bigvanida i poboljšava toleranciju glukoze. Njegov učinak očituje se u smanjenju bazalne i postprandijalne koncentracije glukoze u plazmi, u smanjenju stvaranja glukoze u jetri i apsorpciji glukoze iz crijeva (66). Tijekom trudnoće metformin prolazi kroz posteljicu i njegova razina u serumu fetusa postaje usporediva s razinom u serumu majke. Iako su oralni hipoglikemici kontraindicirani u trudnoći zbog toga što mogu izazvati fetalnu hiperinzulinemiju i

neonatalnu hipoglikemiju (67), metformin je ipak svrstan u B kategoriju prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA). To znači da animalne studije nisu upozorile na rizik za fetus, ali ne postoje adekvatne humane studije ili su animalne studije upozorile na rizik, ali adekvatne humane studije nisu. Metformin je dostupan u dva oblika: s trenutnim i produljenim otpuštanjem i primjenjuje se peroralno. Najčešće nuspojave liječenja metforminom su mučnina i blage gastrointestinalne smetnje (68). Ima širok raspon učinaka. Smanjuje koncentraciju inzulina i posljedično koncentraciju PAI-1 (69) te pospješuje vaskularizaciju uterusa (70). Također, smanjuje razinu androgena i LH u trudnica, ali i hiperandrogenemiju embrija. Stoga se pretpostavlja da s navedenim učincima prevenira rane spontane pobačaje kod žena s PCOS-om (71,72). Učinci metformina na prevenciju hipertenzije inducirane trudnoćom i preeklampsije pokazani su u maloj randomiziranoj kliničkoj studiji iz 2007. godine. Prema podacima navedene studije metformin u trudnoći smanjuje otpor uterine arterije između 12. i 19. tjedna gestacije, a time i učestalost hipertenzije u trudnoći (73). Prema nekim studijama, kontinuirana primjena metformina tijekom trudnoće značajno smanjuje potrebu za liječenju inzulinom u GDM (74, 75). Studija Berguma i suradnika pokazala je da ako se metformin koristi tijekom trudnoće kod žena s PCOS-om može smanjiti incidenciju gestacijskog dijabetesa za čak 9 puta (76). Smanjenje incidencije gestacijskog dijabetesa mellitusa pripisano je metaboličkim, endokrinim, vaskularnim i protuupalnim učincima metformina. Navedeni učinci metformina pokazani su u prospektivnoj kohortnoj studiji u kojoj je sudjelovalo 360 pacijentica bez dokazanog poremećaja metabolizma glukoze s PCOS-om. Dvjesto pacijentica s PCOS-om nastavilo je uzimati metformin tijekom trudnoće (1000-2000 mg/dan), dok je kontrolna skupina od 160 žena prekinula korištenje metformina. Rezultati istraživanja zaključili su da su žene koje su nastavile koristiti metformin

pokazale statistički značajnu prevenciju ili smanjenje incidencije dijabetesa melitusa u trudnoći (77).

S druge strane velika randomizirana norveška studija nije pokazala smanjenje rizika nastanka GDM-a i hipertenzije ako se metformin koristio tijekom trudnoće kod bolesnica s PCOS-om (78).

Cochranova pregledna analiza nije pokazala da korištenje metformina povećava stopu živorođene djece u odnosu na placebo (79).

Unatoč studijama koje idu u prilog metforminu i njegovim učincima te zasad prihvaćenom uvjerenju da ne izaziva intrauterinu smrt i zastoj rasta, kao i to da nema teratogene učinke, još uvijek ne postoje definitivne smjernice o kontinuiranoj upotrebi tijekom cijele trudnoće. Stoga je potrebno provoditi daljnja istraživanja na tom polju.

4.3.2. Agonisti gonadotropina

Sposobnost agonista gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) da smanje LH koncentracije prije i tijekom ovarijske stimulacije dala im je nezamjenjivo mjesto u protokolima indukcije ovulacije. Njihova primjena tijekom indukcije ovulacije je posebno bitna u prisutnosti kronično povišene koncentracije LH koja je primijećena u velikog dijela žena s PCOS-om. Smanjujući koncentraciju LH, GnRH agonisti smanjuju učestalost prijevremene luteinizacije jajnih stanica a, čini se, i visoku učestalost spontanih pobačaja koja se primjećuje u tih žena (80).

5. ZAKLJUČAK

Sindrom policističnih jajnika najčešći je endokrinološki poremećaj žena reproduktivne dobi. Zbog heterogene kliničke slike, složene patofiziologije i brojnih pridruženih ranih i kasnih komplikacija u žena, ovaj sindrom predstavlja veliki zdravstveni problem današnjice. Žene s PCOS-om imaju povećan rizik nastanka gestacijskog dijabetesa, hipertenzije ili preeklampsije u trudnoći. Novorođenčad žena s PCOS-om ima dvostruko povećan rizik za prijem u jedinicu neonatalnog intenzivnog liječenja, a njihova je smrtnost trostruko povećana.

Zbog mnogobrojnih opstetričkih komplikacija trudnice s PCOS-om trebale bi se češće kontrolirati u svrhu provođenja preventivnih i terapijskih intervencija. Usprkos ovoj preporuci, u ovom trenutku ne postoje specifične smjernice za prevenciju i liječenje opstetričkih komplikacija ovog sindroma.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svom mentoru dr.sc. Trpimiru Goluži na uloženom trudu, vremenu i savjetima kojima je pomogao u izradi diplomskog rada.

Također, zahvaljujem se svim prijateljima i bližnjima koji su mi pružali potporu i vjerovali u mene od samog početka.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima i sestri na bezuvjetnoj podršci, razumijevanju i čvrstoj vjeri u ostvarenje moga sna. Bez njih ovo sve ne bi bilo moguće.

Na posljetku, hvala Josipu na pruženom strpljenju, potpori i ljubavi.

LITERATURA

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2001;333, 853–861
2. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006;113: 1210–1217.
3. Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2006;86 Suppl 1:S7-8.
4. Stein IF, Leventhal MI. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181–191.
5. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; toward a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, editors. Polycystic Ovary Syndrome. Boston MA: Blackwell Scientific; 1992:377–384.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM–Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41–47.
7. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, i sur. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril. 2012;97(1):28–38.
8. National Institutes of Health (NIH). Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3–5, 2012. Available from: https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/finelreport.pdf

9. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril Elsevier Inc.; 2016;106(1):6–15.
10. Welt CK, Carmina E. Clinical review: lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4629–4638.
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W i sur. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4237-45.
12. Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR, Meczekalski B. Pregnancy complications in polycystic ovary syndrome patients. Gynecol Endocrinol 2015;31:87–91.
13. Falbo A, Rocca M, Russo T, D'Ettore A, Tolino A, Zullo F i sur. Changes in androgens and insulin sensitivity indexes throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationships with adverse outcomes. J Ovarian Res 2010;3:23.
14. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2011;204:558; e1–6.
15. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol 2013;11:56.
16. Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary

syndrome: a systematic review and a meta-analysis. Fertil Steril 2009;92:667–77.

17. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. Nat Clin Pract Entocrinol Metab 2007;3(2):103-11.
18. Giudice LC Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006;20:235–244.
19. Seppala M, Taylor RN, Koistinen H, Koistinen R, Milgrom E. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. Endocr Rev 2002;23:401–430.
20. World Health Organization. Recommended definitions, terminology, and format for statistical tables related to the perinatal period. Acta Obstet Gynecol Scand 1977;56:247–253.
21. Heijnen E M, EijkemansMJ, Hughes E G, Laven J S, Macklon N S, Fauser B C. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update, 2006, 12(1): 13–21.
22. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006;20:281–92.
23. Sagle M, Bishop K, Ridley N Alexander FM, Michel M, Bonney RC i sur. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. British Medical Journal 1988; 297: 1027–1028.
24. Joham AE, Boyle JA, Ranasinha S, Zoungas S, Teede HJ. Contraception use and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: data from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. Hum Reprod 2014;29: 802–808.

25. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. Fertil Steril 2008;90(3):714–26.
26. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. Humanit Rep 2004;19(7):205–10.
27. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator inhibitor system in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1998;69(2):236–41.
28. Glueck CJ1, Wang P, Bornovali S, Goldenberg N, Sieve L. Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity: associations with recurrent pregancy loss. Metabolism 2003;52(12):1627–32.
29. Sun L, Lv H, Wei W, Zhang D, Guan Y. Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome. J Endocrinol Invest 2010;33:77–82.
30. Grodnitskaya EE, Kurtser MA. Homocysteine metabolism in polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2012;28:186–9.
31. Metzger BE. Summary and recommendations of the third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Annual. 1991;40:197–201.
32. Stephnson MJ. Screening of diabetes mellitus: a critical review. J Fam Pract. 1993;37:277–83.

33. The HAPO Study Cooperative Research Group, B. E. Metzger, L. P. Lowe et al., “Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes,” The New England Journal of Medicine, 2008;vol. 358, pp.1991–2002.
34. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls.Obstet Gynecol Surv. 2004;59:141–54.
35. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. Hum Reprod Update. 2004;10:267–80.
36. Yu HF1, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016 Dec;95(51):e4863.
37. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. Nat Rev Endocrinol Nature Publishing Group; 2012;8(11):639–49.
38. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Elsevier Ltd; 2009;373(9677):1773–9.
39. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. Diabetes Care. 2007;30(SUPPL. 2).
40. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery: Short-term management and long-term risks. Diabetes Care. 2007;30(SUPPL. 2).

41. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1–S22.
42. Hu S, Leonard A, Seifalian A, Hardiman P. Vascular dysfunction during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2007; 22: 1532–9.
43. Sir-Petermann T, Ladrón de Guevara A, Villarroel AC, Preisler J, Echiburú B, Recabarren S. Polycystic ovary syndrome and pregnancy. Rev Med Chil 2012;140:919–25.
44. de Vries MI, Dekker GA, Schoemaker J. Higher risk of preeclampsia in the polycystic ovary syndrome. A case control study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;76:91–5.
45. Kashyap S, Claman P. Polycystic ovary disease and the risk of pregnancy-induced hypertension. J Reprod Med 2009;45:991–4.
46. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Preterm birth. In: Seils A, Edmonson KG, Davis K, eds. Williams Obstetrics. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005:855–880.
47. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. Lancet 2005;365:1807–1816.
48. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2006;12:673–683.

49. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med 2002;346:731-7.13.
50. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 1998;338:147-52.
51. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. BMJ 2011;343(5):d6309.
52. Pederson JA. Hyperglycaemia-hyperinsulinism theory and birthweight. In: Yarauhar YW, ed. The Pregnant Diabetic and Her Neworn: Problems and Management. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1977:211–220.
53. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J i sur. Customized birthweight standards for a Spanish population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 136: 20-4.
54. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Semin Reprod Med 2008; 26(1):72–84.
55. Turhan NO, Seckin NC, Aybar F and Inegol I. Assessment of glucose tolerance and pregnancy outcome of polycystic ovary patients. Int J Gynaecol Obstet 2003; 81,163–168.
56. Urman B, Sarac E, Dogan L and Gurgan T. Pregnancy in infertile PCOD patients. Complications and outcome. J Reprod Med 1997;42,501–505.
57. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Perez-Bravo F i Recabarren SE.Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. Hum Reprod 2002;17,2573–2579.

58. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. Obstet Gynecol Surv 2002;57:755–767.
59. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2001;16:226–229.
60. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ i sur. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1992;36:105–111.
61. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2586–2593.
62. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Hum Reprod 1998;13:1502–1505.
63. Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: an alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. J Nat Sci Biol Med. 2015;6(1):40–48.
64. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16(4):347–363.
65. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2008;89:505-22.

66. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, i sur. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:139e46.
67. Denno KM, Sadler TW. Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. Teratology 1994;49:260–266.
68. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2002;77(3):520–5.
69. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Plasminogen activator inhibitor 1 and miscarriage after metformin treatment and laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovarian syndrome. Fertility and Sterility 2005; 84: 761–765.
70. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H i sur. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86: 1126–1133.
71. Bolton AE, Pockley AG, Clough KJ, Mowles EA, Stoker RJ, Westwood OM, i sur. Identification of placental protein 14 as an immunosuppressive factor in human reproduction. Lancet 1987;1:593e5.

72. Okamoto N, Uchida A, Takakura K, Kariya Y, Kanzaki Y, Riittinen L, i sur. Suppression by human placental protein 14 of natural killer cell activity. Am J Reprod Immunol 1991;26:137e42.
73. Salvesen KA, Vanky E, Carlsen SM. Metformin treatment in pregnant women with polycystic ovary syndrome is reduced complication rate mediated by changes in the uteroplacental circulation? Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29:433–437.
74. Nawaz FH, Khalid R, Naru T, Rizvi J. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? J Obstet Gynaecol Res 2008;34(5):832–7.
75. Nawaz FH, Rizvi J. Continuation of metformin reduces early pregnancy loss in obese Pakistani women with polycystic ovarian syndrome. Gynecol Obstet Invest 2010;69(3):184–9.
76. Begum MR, Khanam NN, Quadir E, Ferdous J, Begum MS, Khan F i sur. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res 2009;35:282–6.
77. Khattab S, Mohsen IA, Aboulfoutouh I, Ashmawi HS, Mohsen MN, van Wely M i sur. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. Gynecol Endocrinol. 2011;27:789–9.
78. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogoy K, Kleggetveit O i sur. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:E448–455.

79. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012.
DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub5).
80. Homburg R, Levy T, Berkovitz D, Farchi J, Feldberg D, Ashkenazi J i sur. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovary syndrome. Fertililty and Sterility 1993; 59: 527–531.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.siječnja 1992. godine u Zagrebu. Od svoje druge godine živim u Virovitici. Ondje sam pohađala Osnovnu školu Vladimir Nazor u Virovitici od 1998. do 2006. godine te srednju školu Opću gimnaziju Petra Preradovića Virovitica od 2006. do 2010. godine. Svoje osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje sam završila s odličnim uspjehom nakon čega sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Član sam Sekcije za neuroznanost i udruge CroMSIC.

Tijekom studija sudjelovala sam na nekoliko psihijatrijskih kongresa i simpozija. Sudjelovala sam na 10. CROSS-u (CROatian Student Summit) u ožujku 2014. godine te 13. CROSS-u u travnju 2017. godine.

Aktivno se služim engleskim uz poznavanje njemačkog i talijanskog jezika.