

# Principi farmakološkog liječenja žena sa sindromom policističnih jajnika koje ne planiraju trudnoću

---

Miličić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:751513>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-02-23**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Miličić**

**Principi farmakološkog liječenja žena sa  
sindromom policističnih jajnika koje ne  
planiraju trudnoću**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode Petrova KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dinke Pavičić Baldani, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

**Kratice:**

**AES-PCOS** – Društvo za hiperandrogena stanja i PCOS (*engl. Androgen Excess Society and PCOS*)

**AMH** – anti-Müllerov hormon

**ASRM** – Američko društvo za reproduktivnu medicinu (*engl. American Society of Reproductive Medicine*)

**CMA** – klormadinon acetat

**CPA** – ciproteron acetat

**CRP** – C-reaktivni protein

**CS** – Cushingov sindrom

**DD** – diferencijalna dijagnoza

**DCI** – D-kiro-inozitol (*engl. D-chiro-inositol*)

**DM 2** – šećerna bolest tip 2 (*engl. diabetes mellitus type 2*)

**DNG** – dienogest

**DRSP** – drospirenon

**EE** – etinil estradiol

**ESHRE** – Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (*engl. European Society for Human Reproduction and Embriology*)

**FDA** – Američka uprava za hranu i lijekove (*engl. Food Drug Administration*)

**FMD** – protočna dilatacija (*engl. flow mediated dilation*)

**FSH** – folikulostimulirajući hormon

**GLUT** – stanični prijenosnik glukoze (*engl. glucose cell transporter*)

**HA** – hiperandrogenizam

**IR** – inzulinska rezistencija

**ITM** – indeks tjelesne mase

**KAH** – kongenitalna adrenalna hiperplazija

**KOHK** – kombinirana oralna hormonska kontracepcija

**LH** – luteinizirajući hormon

**MI** – mio-inozitol

**NIH** – Nacionalni institut za zdravlje (*engl. National Institute of Health*)

**OD** – ovulatorna disfunkcija

**OHK** – oralna hormonska kontracepcija

**PAI-1** – inhibitor plazminogena tip 1 (*engl. plasminogen activator inhibitor type 1*)

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

**PCOS** - sindrom policističnih jajnika (*engl. Polycystic ovary syndrome*)

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

**SNRI** – inhibitor staničnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (*engl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor*)

**VT** – venska tromboza

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Sindrom policističnih jajnika</b> .....	2
2.1. Definicija .....	2
2.2. Epidemiologija .....	3
2.3 Postavljanje dijagnoze .....	5
<b>3. Farmakoterapijski principi liječenja PCOS</b> .....	7
<b>3.1 Oralna hormonska kontracepcija, podjela i mehanizam djelovanja</b> .....	7
3.1.2 Rizici .....	11
3.1.2.1 Rizik nastanka duboke venske tromboze povezan s uzimanjem KOHK u bolesnica s PCOS .....	11
3.1.2.3 Kardiometabolički rizici povezani s uzimanjem KOHK u bolesnica s PCOS .	12
<b>3.2 Metformin</b> .....	16
3.2.1 Mehanizam djelovanja .....	16
<b>3.3 Anti-androgeni lijekovi</b> .....	18
<b>3.4 Lijekovi za liječenje pretilosti (sibutramin i orlistat)</b> .....	19
<b>3.5 Inozitol</b> .....	21
<b>4. Zaključci</b> .....	23
<b>5. Zahvale</b> .....	25
<b>6. Literatura</b> .....	26
<b>7. Životopis</b> .....	33

## SAŽETAK

### PRINCIPI FARMAKOLOŠKOG LIJEČENJA ŽENA SA SINDROMOM POLICISTIČNIH JAJNIKA KOJE NE PLANIRAJU TRUDNOĆU

Iva Miličić

Sindrom policističnih jajnika (*engl. Polycystic ovary syndrome - PCOS*) najčešći je endokrinološki poremećaj u žena reproduktivne dobi. Cjelokupna etiologija ovog sindroma još uvijek je nedovoljno istražena, no poznato je da ovaj sindrom osim endokrinoloških manifestacija ima i one reproduktivne i metaboličke. Zbog složene i promjenjive kliničke slike bolesnica s PCOS, farmakoterapijske mogućnosti su brojne. Kombinirana oralna hormonska kontracepcija, metformin, anti-androgeni lijekovi kao što su flutamid i spironolakton, lijekovi za liječenje pretilosti i inozitol trenutne su farmakoterapijske mogućnosti preporučene po najnovijim svjetskim smjernicama. Kombinirana oralna hormonska kontracepcija u žena (KOHK) s PCOS smanjuje hiperandrogenemiju ili hiperandrogenizam, akne, bolne, produljene, neredovite menstruacije, anovulaciju i sideropeničnu anemiju, a primjena ovog lijeka tijekom duljeg niza godina djeluje preventivno na nastanak karcinoma endometrija i jajnika. Metformin je u žena s PCOS pogodan za smanjenje metaboličkih i reproduktivnih manifestacija ovog sindroma, dok su anti-androgeni povoljan odabir za liječenje kliničkih pokazatelja povišenih muških spolnih hormona u serumu kao što su hirzutizam ili androgena alopecija. Lijekovi za liječenje pretilosti osim gubitka težine pomažu i u povećanju osjetljivosti na inzulin te korekciji lipidnog profila. Inozitol se pokazao učinkovitim u uspostavi ovulatorne funkcije jajnika. Svaki od ovih lijekova sa sobom nosi svoje rizike i potencijalne nuspojave, a s

obzirom na veliku varijabilnost u kliničkoj i laboratorijskoj manifestaciji PCOS izbor optimalnog liječenja žena s PCOS zahtijeva veliko kliničko znanje i iskustvo.

**Ključne riječi:** sindrom policističnih jajnika, kombinirana oralna hormonska kontracepcija, metformin, inozitol, anti-androgeni lijekovi



## **SUMMARY**

### **PHARMACOLOGICAL PRINCIPLES OF TREATING POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN WOMEN NOT SEEKING PREGNANCY**

**Iva Miličić**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in reproductive age women. The complete etiology of the symptom still remains unclear but it is known that the syndrome has reproductive and metabolic manifestations besides the endocrinological ones. Clinical representation of these patients can be complex and variable which is why the pharmacological options are numerous. Combined oral hormonal contraception, metformin, anti-androgens, anti-obesity agents and inositol are currently the only pharmacotherapy advised by the newest worldwide-accepted guidelines. Combined oral hormonal contraception is used to treat hyperandrogenemia or hyperandrogenism, acne, painful, prolonged, and unregular periods, anovulation and sideropenic anemia, and if taken for several years, this medication works preventive on endometrial and ovarian cancer. Metformin is useful in treating metabolic and reproductive manifestations of PCOS while the anti-androgen agents help with clinical presentation of elevated serum male sex hormones such as hirsutism or androgenous alopecia. Anti-obesity drugs are helpful in losing weight, repairing insulin sensitivity and lipid status of these patients. Inositol has shown to help restore ovarian activity. Each of these drugs has its own risks and side effects, and clinical representation of the syndrome can vary - which is why the recognition of the optimal therapy of

PCOS women seeks great clinical knowledge and experience.

**Key words:** polycystic ovary syndrome combined oral hormonal  
contraception, metformin, inositol, anti-androgen agents

## 1. UVOD

Sindrom policističnih jajnika (engl. Polycystic ovary syndrome - PCOS) najčešći je endokrinološki poremećaj u žena fertile dobi. Glavne karakteristike ovog sindroma, ujedno i nužne za postavljanje dijagnoze jesu: oligo/anovulacija, klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam te policistična morfologija jajnika vidljiva ultrazvučnim prikazom. Dijagnoza PCOS postavlja se temeljem tzv. Rotterdamskog kriterija koji uključuje 2 od 3 gore navedena simptoma uz isključenje stanja koji se slično manifestiraju (1). Žene oboljele od PCOS imaju veći rizik od nastanka brojnih metaboličkih poremećaja kao što su debljina i pretilost, razvitak intolerancije glukoze, šećerne bolesti tipa 2 (engl. *diabetes mellitus type 2* – DM2) kardiovaskularnih bolesti i metaboličkog sindroma. Stoga, s obzirom na varijabilnost kliničke slike, do danas još uvijek nepoznate etiologije, te brojnih endokrinoloških i metaboličkih reperkusija ovog sindroma, postoji mnogo farmakoterapijskih mogućnosti. Odabir terapijske opcije prilagođava se dobi žene, želji za rađanjem i prisutnosti metaboličkih poremećaja. Kombinirana oralna hormonska kontracepcija (KOHK) prva je linija liječenja sindroma policističnih jajnika, prvenstveno djelujući na liječenje nepravilnosti menstrualnog ciklusa, hirzutizma i akni. Iako se u ostale terapijske mogućnosti ubrajaju metformin, antiandrogeni lijekovi, lijekovi za liječenje pretilosti i inozitol, niti jedan od navedenih oblika liječenja korišten zasebno nije pokazao jednaku učinkovitost i sveobuhvatnost u liječenju značajki ovog sindroma kao KOHK. Kombinirana primjena KOHK s metforminom, inozitolom ili antiandrogenim lijekovima može imati bolju učinkovitost u regulaciji metaboličkih i hormonskih poremećaja

povezanih s PCOS. Primjena lijekova za liječenje pretilosti, orlistata i sibutramina dolazi u obzir kod PCOS bolesnica u kojih promjena životnih navika u vidu izmjene prehrane i tjelovježbe s ciljem smanjenja tjelesne težine nije dovela do zadovoljavajućih rezultata. Metaboličke i kardiovaskularne manifestacije PCOS liječe se ovisno o kliničkoj slici i one osim promjene životnih navika mogu uključivati korištenje statina, inzulin-senzitivirajućih lijekova i antihipertenziva (2).

## **2. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA**

### **2.1. Definicija**

Sindrom policističnih ovarija složen je endokrinološki poremećaj. Prvi su ga 1935. godine opisali liječnici Stein i Leventhal, a smatra se jednim od najčešćih uzroka sekundarne amenoreje i najčešćim uzrokom ovulatorne disfunkcije (OD) u žena fertile dobi. Zbog nedovoljno poznate etiologije definiran je temeljem dogovorenih kriterija koje su predložili Europsko društvo za humanu reprodukciju i endokrinologiju (*engl. European Society for Human Reproduction and Embriology - ESHRE*) i Američko društvo za reproduktivnu medicinu (*engl. American Society of Reproductive Medicine - ASRM*) u Rotterdamu 2003. godine. Prema tzv. Rotterdamskom kriteriju (3), dijagnoza ovog sindroma postavlja se ukoliko su prisutna dva od tri navedena poremećaja: i) oligo/anovulacija, koja se klinički najčešće manifestira poremećajem menstrualnog ciklusa; ii) klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam (HA) koji se klinički najčešće manifestira u vidu postojanja akni, hirsutizma ili androgene alopecije; te iii) policistične morfologije jajnika

(PCOM) nađene pretragom ultrazvukom; uz potvrdu da se ne radi o nekom od diferencijalno dijagnostičkih (DD) stanja: kongenitalnoj adrenalnoj hiperplaziji (KAH), hipotalamičko-hipofiznim poremećajima, tumorima koji luče androgene i Cushingovom sindromu (CS) (1). Danas je Rotterdarmski kriterij globalno prihvaćen kriterij za postavljanje dijagnoze PCOS kojeg su priznala sva relevantna ginekološka, endokrinološka, pedijatrijska i kardiološka društva (1). Dokazano je da kod žena s PCOS postoji značajno veći rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti i poremećaja metabolizma ugljikohidrata neovisnih o indeksu tjelesne mase (ITM), odnosno da su pretilost, inzulinska rezistencija (IR), šećerna bolest tip 2, dislipidemija, disfunkcija vaskularnog endotela i ateroskleroza kod ovih bolesnica češći nego kod zdravih žena (4). Zbog toga je PCOS bez obzira što reproduktivne značajke čine osnovu dijagnostičkog kriterija, prepoznat i kao metabolički poremećaj (4).

## **2.2. Epidemiologija**

Sindrom policističnih jajnika smatra se najčešćim endokrinološkim poremećajem u žena reproduktivne dobi od kojeg obolijeva gotovo svaka 5 žena (15-22%). Pregledom Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2018. godinu ustanovljeno je da je ukupni broj žena fertilne dobi koje su u toj godini posjetile ginekologa primarne zdravstvene zaštite bio 90140 žena. Dijagnoza PCOS nema zasebnu šifru te je zabilježeno da broj žena koje su svrstane pod dijagnostičku skupinu poremećaja jajnika (E28), a koju većinskim dijelom vjerojatno čine bolesnice s PCOS, iznosi 8264. Pod dijagnostičkom skupinom poremećaja menstruacijskog ciklusa (N91 – 92) tijekom 2018. godine evidentirano je 41782 bolesnica. S obzirom da je PCOS

najčešći uzrok poremećaja menstruacijskog ciklusa u reprodukcijskoj dobi, za pretpostaviti je da velik broj žena uvršten u ovu dijagnostičku skupinu također ima dijagnozu PCOS. Stoga se iz ovih podataka može zaključiti da postoji velika vjerojatnost visoke prevalencije PCOS u žena u Republici Hrvatskoj što se svakako slaže sa poimanjem PCOS kao najčešćeg endokrinološkog poremećaja u žena fertile dobi. Na globalnoj razini zanimljivo je usporediti učestalost ovog sindroma uzevši u obzir težinu njegove manifestacije (fenotip PCOS) – koja može biti raznolika. Poznato je da je u klinički probranoj populaciji najučestaliji fenotip A, karakteriziran oligo/anovulacijom, hiperandrogenizmom i policističnom morfologijom jajnika; koji čini dvije trećine klinički liječenih slučajeva PCOS, dok su ostala tri; fenotip B (oligo/anovulacija, hiperandrogenizam, bez policistične morfologije jajnika), C (normalan menstruacijski ciklus, hiperandrogenizam, policistična morfologija jajnika) i D (oligo/anovulacija, policistična morfologija – bez hiperandrogenizma) gotovo jednako učestali u ovako probranoj populaciji uz nešto veću prevalenciju B tipa nad C i D fenotipom (5). U populaciji žena koje nisu bile klinički probrane već je ispitivanje učinjeno u tzv. "prirodnim" izvanbolničkim uvjetima, primjećena je najveća učestalost fenotipa B i C dok najiženiji (fenotip A) i najblaži (fenotip D) oblici ovog sindroma u ovako "neprobanoj" populaciji imaju najmanju prevalenciju (5). Zanimljivo je primjetiti da je klinička slika PCOS u bolnički probranoj populaciji teža i specifičnija (fenotip A i B smatraju se "klasičnim" PCOS-om) od kliničke slike "neprobane" populacije gdje prevladavaju umjerene kliničke slike ovog sindroma. Ova su saznanja zanimljiva i bitna zato što ukazuju na nedovoljno

točnu epidemiološku prezentaciju učestalosti PCOS fenotipa u slučaju da se u obzir uzima samo lakše dostupna - klinički probrana populacija (5).

### **2.3 Postavljanje dijagnoze**

Otkada je PCOS prvi je put opisan 1935. prošlo je mnogo godina i provedena su brojna istraživanja dok napokon 2003. nije došlo do usuglašavanja i revizije kriterija Nacionalnog instituta za zdravlje (*engl. National Institute of Health - NIH*) iz 1990. na temelju kojih se postavlja dijagnoza PCOS. Riječ je o kriterijima koje je postavilo ESHRE i ASRM u Rotterdamu, gradu po kojemu ovi kriteriji dobivaju ime - Rotterdamski kriteriji. Prema Rotterdamskom kriteriju za postavljanje dijagnoze PCOS potrebno je postojanje 2 od 3 kriterija: i) oligo/anovulacija; ii) klinički ili biokemijski hiperandrogenizam; iii) policističan izgled jajnika pri pretrazi ultrazvukom, te isključiti postojanje KAH, CS, hipotalamičko-hipofizne poremećaje te tumore koji luče androgene (6). U adolescentica klinička prezentacija akni ili neredovitih menstruacija ne mora biti izazvana PCOS te se stoga preporučuje da kod djevojaka u adolescentnoj dobi za sigurnu potvrdu ove dijagnoze budu zadovoljena sva tri klinička kriterija.

U tablici 1. prikazani su najčešće prethodno korišteni kriteriji za postavljanje dijagnoze PCOS, oni postavljeni od strane NIH te oni Društva za hiperandrogena stanja i PCOS (*engl. Androgen Excess Society and PCOS AES-PCOS*) te je iznijeta njihova usporedba sa Rotterdamskim kriterijem (7).

Tablica 1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze PCOS-a (7).

<b>NIH kriteriji 1990.</b>	<b>ESHRE/ASRM Rotterdam 2003.</b>	<b>AES-PCOS kriteriji 2006.</b>
1. Hiperandrogenizam	1. Hiperandrogenizam	1. Hiperandrogenizam
2. Oligo/anovulacija	2. Oligo/anovulacija	2. Oligo/anovulacija
3. Isključenje diferencijalne dijagnoze	3. Policistični izgled jajnika na UZV	3. Policistični izgled jajnika na UZV
	Isključenje diferencijalne dijagnoze	Isključenje diferencijalne dijagnoze

Skraćenice: NIH – Nacionalni institut za zdravlje (*engl. National Institute of Health*); ESHRE – (*engl. European Society for Human Reproduction and Embryology*); ASRM - Američko društvo za reproduktivnu medicinu (*engl. American Society of Reproductive Medicine*); AES-PCOS - Društvo za hiperandrogena stanja i PCOS (*engl. Androgen Excess Society and PCOS*)

Osvrćući se na činjenicu da je za postavljanje dijagnoze PCOS potrebna prisutnost 2 od 3 Rotterdamska kriterija, ovaj se sindrom s obzirom na simptome dijeli u nekoliko fenotipova. Fenotip A koji uključuje ovulatornu disfunkciju (OD), hiperandrogenizam (HA) i morfološki policistične jajnike na ultrazvučnom pregledu (PCOM), fenotip B koji uključuje HA + OD, fenotip C – također poznat i kao ovulatorni PCOS koji uključuje HA + PCOM te fenotip 4 D – poznat i kao normoandrogeni fenotip koji uključuje OD + PCOM (5) (tablica 2). Fenotipovi A i B često se nazivaju i klasičan PCOS. Kao zaključno pojašnjenje, važno je znati da hiperandrogenizam čini središnji dijagnostički kriterij ovog sindroma i često korelira s inzulinskom rezistencijom i pretilošću (8). Kombinacije ovih stanja ključne su za procjenu metaboličke deterioracije i kardiovaskularnih rizika različitih fenotipova bolesnica s PCOS (9,10).



Tablica 2. Fenotipovi PCOS

<b>Fenotip A</b>	Anovulacija+ hiperandrogenizam+ PCOM	Klasični fenotip
<b>Fenotip B</b>	Anovulacija+ hiperandrogenizam	Klasični fenotip
<b>Fenotip C</b>	Hiperandrogenizam+ PCOM	Ovulatorni hiperandrogeni fenotip
<b>Fenotip D</b>	Anovulacija+ PCOM	Anovulatorni normoandrogeni fenotip

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

### 3. FARMAKOTERAPIJSKI PRINCIPI LIJEČENJA PCOS

#### 3.1 Oralna hormonska kontracepcija, podjela i mehanizam djelovanja

Otkada je 1960. Američka savezna uprava za lijekove (*engl. Federal Drug Administration*, - FDA) odobrila upotrebu kombinirane oralne hormonske kontracepcije, sastav ovih lijekova znatno se promijenio. Postupnim sniženjem koncentracije etinil estradiola (EE); danas najčešće korištenog sintetskog estrogena u KOHK, uvođenjem 17-beta-estradiola te različitih vrsta progestina (11) nuspojave su svedene na minimum. Osim što su ovi lijekovi najčešće korišteni oblik kontracepcije u SAD-u, čak 14% žena koristi KOHK u nekontracepcijske svrhe kao što su liječenje neredovitih menstruacija,

menstrualnih bolova te migrena povezanih s menstruacijskim ciklusom (12). Kombinirana oralna hormonska kontracepcija također je prva t linija liječenja PCOS u žena koje ne planiraju trudnoću (13) djelujući na regulaciju menstruacijskih ciklusa i razinu androgena u cirkulaciji, a time i liječenju akni i hirzutizma (6). Estrogenska sastavnica u KOHK dovodi do poticanja stvaranja globulina koji veže spolne hormone (*engl. sex hormone binding globuline*; SHBG) u jetri što za posljedicu ima smanjenje slobodnog testosterona u cirkulaciji (14). Progestinska sastavnica u KOHK suprimira sekreciju luteinizirajućeg hormona (LH) iz hipofize čime se smanjuje poticaj teka stanica u jajnicima na lučenje androgena. Dodatni anti-androgeni učinak KOHK postiže se primjenom progestinske sastavnice koja ima anti-androgena svojstva. Anti-androgeni progestini inhibiraju androgene receptore kao i aktivnost 5 $\alpha$ -reduktaze, enzima koji konvertira testosteron u puno potentniji dihidrotestosteron na razini pilosebaceozne jedinice čime se postiže dodatni dobrobitni učinak u liječenju akni i hirzutizma.

Danas korišteni oblici KOHK dijele se ovisno o dozi estrogena na one koji koriste standardnu dozu i one "nisko-dozirane". Kombinirani oralni hormonski kontraceptivi koji koriste dozu estrogena od 0,05 mg više se ne koriste. Standardnom dozom etinil estradiola u KOHK smatra se ona od 0,03 do 0,035 mg, a niskom dozom ona od 0,015 do 0,02 mg (15). Doze progestina variraju između 0.1 i 3 mg a ovisne su o tipu progestina koji se koristi (13). Progestini se uobičajeno dijele na četiri generacije, ovisno o vremenu u kojem su došli na tržište. Progestinima prve i druge generacije pripadaju progestini koji imaju afinitet vezanja za androgene receptore, kod treće generacije taj je učinak zanemariv, a četvrtom generacijom smatraju se progestini koji mahom

imaju anti-androgeni učinak. Kombinirana oralna hormonska kontracepcija raziičitih doza i sastava estrogenske i progestinske sastavnice koja je trenutno dostupna na tržištu prikazana je u tablici 3.

Tablica 3. – Trenutno dostupna kombinirana oralna hormonska kontracepcija ovisno o dozi etinil estradiola i vrsti progestina (16).

Oblik progestina	Doza progestina, mg	Doza etinil estradiola, µg
<b>Prva generacija:</b>		
Norethidrone	1	20
Norethidrone	1.5	30
Norethindrone	0.4/0.5/1	35
Ethinodiol diacetate	1	35
<b>Druga generacija</b>		
Norgestrel	0.3	30
Levonorgestrel	0.1	20
Levonorgestrel	0.15/0.5	30
Levonorgestrel	0.125	50
<b>Treća generacija</b>		
Norgestimate	0.25	35
Gestodene	0.75	30
Desogestrel	0.15	20/30
<b>Četvrta generacija s antiandrogenim učinkom</b>		
Drospirenon	3	20/30
Cyproterone acetate	2	35

Estrogenska sastavnica dodatno smanjuje stvaranje folikulostimulirajućeg hormona (FSH) čime izostaje razvoj folikula te se vrijednosti estradiola zadržavaju na razini rane folikulinske faze (18). Zadržavanjem razine estradiola na razini rane folikulinske faze smanjuje se hiperestrinizam, a time i obilnost menstruacija, kao i rizik nastanka hiperplazije i karcinoma endometrija (16). Progestinska sastavnica, čiji učinak dominira u sklopu primjene KOHK, dovodi do sekrecijske transformacije endometrija, a time i do smanjenja rizika nastanka hiperplazije i karcinoma endometrija. Smanjenje rizika nastanka karcinoma endometrija, zajedno sa smanjenjem kliničkog i biokemijskog hiperandrogenizma, najbitniji su terapijski učinci primjene kombinirane hormonske kontracepcije kod bolesnica s PCOS.

Osvrćući se na terapijsku primjenu KOHK u bolesnica s PCOS važno je naglasiti da usprkos tome što je ovo prva i najčešće korištena terapijska linija za liječenje ovog sindroma, za sad ne postoje dokazi o najučinkovitijem obliku KOHK s obzirom na fenotipove PCOS. Preporuka je da idealni kontraceptiv djeluje tako da prekine folikularni razvoj i tako smanji stvaranje androgena u jajnicima, ograniči ili zaustavi perifernu proizvodnju androgena u nadbubrežnoj žlijezdi i pilosebaceoznoj jedinici i uspostavi dobru kontrolu menstruacijskog ciklusa uz minimalni rizik za nastanak tromboembolijskih događaja (8).

### 3.1.2 Rizici

#### 3.1.2.1 Rizik nastanka duboke venske tromboze povezan s uzimanjem KOHK u bolesnica s PCOS

Mnoge studije i istraživanja posvetila su se otkrivanju rizika nastanka duboke venske tromboze kao i plućne embolije uz primjenu KOHK. Učestalost venske tromboze (VT) u žena fertile dobi koje nisu trudne iznosi 1-5 na 10 000 žena-godina u općoj populaciji, u korisnica kombinirane hormonske kontracepcije iznosi 3-9 na 10 000 žena-godina, u populaciji trudnica 5-20 na 10 000 žena-godina, a u razdoblju babinja taj rizik iznosi 40-65 na 10 000 žena-godina (17).

U prva tri mjeseca primjene KOHK rizik za nastanak VT je najviši, a već nekoliko tjedana nakon prestanka primjene rizik ponovno postaje isti kao i u općoj populaciji (18). Važno je naglasiti da izraženost rizika za nastanak VT pri primjeni KOHK ovisi o dozi EE i o vrsti progestina (19). Jedan od zaključaka velike studije istraživanja parova provedenoj od 1999. do 2004. godine jest da je najsigurniji odabir s obzirom na rizik od VT ona KOHK koja sadržava levonorgestrel i niske doze estrogena (19). Žene koje boluju od PCOS imaju dva puta veći rizik obolijevanja od VT od zdravih žena (14). Smatra se da PCOS nosi povećan rizik od VT zbog mogućeg stanja hiperinzulinemije koje rezultira aktivacijom inhibitora plazminogena tip 1 (*engl. plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1*) koji dovodi do značajne inhibicije procesa fibrinolize (20). Također, istraživanja su pokazala da je fenotip C (obilježen hiperandrogenizmom i policističnim jajnicima na UZV nalazu) u žena između 18 i 25 godina najviše podložan razvitku VT (21). Tome se još uvijek se sa sigurnošću ne zna razlog, ali Okoroh i suradnici (21)

u svome radu pretpostavljaju da je razlog tome to što su žene u navedenim godinama optimalne fertilne sposobnosti te da shodno tome, zbog povećanih količina estrogena i androgena, u organizmu vlada svojevrsni hormonski disbalans. Povišene razine ovih dvaju hormona pogoduju neravnoteži LH/FSH, SHBG i stanju hiperinzulinemije - svojstvenima za PCOS. Hiperinzulinemija i snižene razine SHBG, znanstveno dokazano, povećavaju proizvodnju PAI-1 te tako u organizmu nastaje stanje oštećenog procesa fibrinolize (21). Dokazano je da žene koje boluju od PCOS i uzimaju KOHK imaju 2 puta povećan rizik od VT, dok je u onih bolesnica koje ne uzimaju KOHK, a boluju od PCOS taj rizik povećan za 1,5 (22). Stoga pri propisivanju KOHK ginekolog mora biti upoznat s kontraindikacijama, obiteljskom i osobnom anamnezom svake pacijentice uzimajući u obzir jedinstvenost svake kliničke slike.

### **3.1.2.3 Kardiometabolički rizici povezani s uzimanjem KOHK u bolesnica s PCOS**

Kardiometabolički rizik podrazumijeva povišenje rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti kao i pogoršanje metaboličkog statusa. PCOS je prepoznat kao stanje kronične upale što se povezuje s trajnim oštećenjem vaskularnog endotela te posljedičnim povišenim kardiovaskularnim rizikom (23). S obzirom na poznatu spoznaju da bolesnice s PCOS imaju i povećan rizik nastanka metaboličkog sindroma, opravdano se postavlja pitanje, povisuje li primjena KOHK u PCOS bolesnica, te već ionako povišene rizike. Čimbenici koji utječu na možebitne rizike KOHK u žena s PCOS jesu: doza estrogena u lijeku, genetska predispozicija, vrsta progesteronske sastavnice

lijeka i epigenetički okolišni čimbenici (2). Istraživanja su pokazala da se inzulinska rezistencija pogoršava ovisno o dozi estrogena u KOHK (24). Randomizirani klinički pokusi pokazali su da primjena kontraceptiva koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola i 2 mg ciproteron acetata značajno pogoršavaju intoleranciju glukoze u pretilih bolesnica (25). Međutim, u bolesnica s urednim indeksom tjelesne mase (ITM), primjena kontraceptiva ovog sastava i doze nije dovela do promjene u metabolizmu glukoze, ali je primjećen blag porast tjelesne težine i povišenje vrijednosti leptina u cirkulaciji (26). Ova je studija zaključila da je primjena hormonske kontracepcije koja sadrži isključivo progesteron (progesteronska kontracepcija) možda primjerenija za pretilu bolesnicu u kojih promjena životnih navika i terapija metforminom nisu dovele do oporavka ovulatorne funkcije ili u onih pretilih bolesnica koje žele kontracepciju, a sklone su metaboličkim perturbacijama ili imaju rizik za nastanak venske tromboze (2) u odnosu na primjenu kombiniranih kontraceptiva. Međutim, i neke vrste progestina, primarno oni sa androgenim svojstvima, također mogu utjecati na metabolički profil tako što pogoršavaju inzulinsku rezistenciju (27). U randomiziranom kliničkom pokusu uspoređena je šestomjesečna upotreba KOHK s drospirenononom - anti-androgenim progestinom, s KOHK s gestodenom; progestinom treće generacije koji ima zanemariva androgena svojstva. Istraživanje je pokazalo da je povećanje količine abdominalne masti (a samim time i pogoršanje inzulinske rezistencije) značajnije izraženo pri korištenju gestodena (28). Promjene u nalazu lipidograma, u vidu povišenja razine triglicerida, neovisno o dobi i indeksu tjelesne mase, druga su česta zabrinjavajuća nuspojava pri liječenju PCOS oralnim hormonskim kontraceptivima (2). Estrogenska sastavnica KOHK

vjerojatno je zaslužna za ovaj učinak na način da smanjuje i usporava metabolizam triglicerida u jetri. Međutim primjena estrogena s druge strane ima i dobrobitni učinak s obzirom da povisuje HDL kolesterol tako da povećavaju hepatičku ekspresiju gena apolipoproteina A-I koji je zaslužan za proizvodnju HDL-a (29). Progesteronska sastavnica KOHK također je jedan od čimbenika koji utječu na lipidni status. Istraživanja su pokazala kako je za bolesnice s PCOS pogodnija KOHK s anti-androgenom progesteronskom sastavnicom zato što ona za razliku od progestina sa androgenim učinkom umanjuje dislipidemiju (30), hiperandrogenizam, inzulinsku rezistenciju i serumsku razinu C-reaktivnog proteina (CRP) (31). Bez obzira na navedeno, anti-androgena progestinska sastavnica, u kombinaciji sa estrogenima je ipak povezana sa stanjem kronične upale u organizmu što se vezuje s povećanim kardiovaskularnim rizikom (32). Iz navedenih razloga i dalje ne postoji ujednačeno mišljenje o najboljem izboru KOHK ovisno o fenotipu PCOS već se odabir terapije treba prilagoditi kliničkoj slici pacijentice. Usprkos tome, bitno je objasniti dosadašnja znanstveno raspoloživa saznanja o odabiru KOHK u ovisnosti o fenotipu PCOS. Za fenotip A, B i C kojima je zajednički faktor hiperandrogenizam najbitnija komponenta KOHK je ona progesteronska te se savjetuje odabrati onu koja ima anti-androgen učinak kao što su to drospirenon (DRSP), ciproteron acetat (CPA), klormadinon acetat (CMA) ili dienogest (DNG) (8). Ovi sintetski progesteroni umanjuju aktivnost 5 $\alpha$ -reduktaze i blokiraju androgene receptore u ciljnim tkivima (8) na taj način smanjuju klinički hiperandrogenizam. Bez obzira što ne postoje podatci o optimalnoj vrsti i dozi estrogenske sastavnice KOHK, poznato je da ona povisuje razinu SHBG što utječe povoljno na smanjenje androgena u



cirkulaciji (8). Upravo zbog dokazanog učinka KOHK na smanjenje koncentracije androgena u cirkulaciji postoje mišljenja da upravo navedenim učinkom, KOHK umanjuju buduće metaboličke perturbacije i ostale zdravstvene komplikacije PCOS (33). Doza estrogena proporcionalna je koncentraciji SHBG (8) no svejedno je uputno odabrati najnižu moguću dozu kako bi se metaboličke i kardiovaskularne reperkusije koje se dovode u vezu s koncentracijom estrogena svele na minimum. Dakle, bolesnicama s PCOS fenotipom A, B ili C može se propisati KOHK s anti-androgenim svojstvom progesteronske sastavnice te ukoliko je moguće, voditi računa o tome da je doza estrogenske sastavnice bude najniža moguća. PCOS fenotip D koji jedini ne obuhvaća kriterij HA već ga obilježavaju OD i PCOM, ispitan je samo u jednoj studiji (8). Sve bolesnice u tom istraživanju su bile pretili ili su imale oštećenu toleranciju glukoze (34). Dakle, u PCOS fenotipu D pri odabiru KOHK uputno je posebno obratiti pozornost na metabolički status i ITM ovih bolesnica. U PCOS bolesnica normalne tjelesne težine, dokazano da promjene u lipidnom profilu pri liječenju s KOHK ostaju unutar referentnih vrijednosti te kardiovaskularni rizik u ovim slučajevima ne predstavlja klinički značaj (35, 37, 38). Međutim, u slučaju postojanja hipertenzije ili postojećeg rizika za nastanak venske tromboembolije preporuka Svjetske zdravstvene organizacije jest da je intrauterini uložak sa levonorgestrelom ili isključivo progesteronska oralna hormonska kontracepcija u ovom slučaju bolji izbor od KOHK (38). U pretilih žena u kojih je upitna ili oštećena tolerancija glukoze, kao progesteronsku komponentu uputno je odabrati DRSP zbog minimalnih metaboličkih nuspojava (8).

## 3.2 Metformin

### 3.2.1 Mehanizam djelovanja

Metformin pripada farmakoterapijskoj skupini oralnih antidijabetika - inzulin senzitivirajućih lijekova. Već preko sedamdeset godina metformin se terapijski primjenjuje u liječenju šećerne bolesti tip 2, a zadnjih nekoliko desetljeća i u farmakoterapiji PCOS (1). Po svojoj je kemijskoj strukturi bigvanid te ima antihiperглиkemijski učinak, snižavajući bazalnu i postprandijalnu razinu glukoze u krvi. Postoje tri mehanizma djelovanja ovog lijeka, a niti jedan od njih ne uključuje poticanje lučenja inzulina te stoga pri primjeni metformina za razliku od drugih oralnih antidijabetika ne postoji rizik od nastanka hipoglikemije. Inhibicija glukoneogeneze i glikogenolize rezultira smanjenjem stvaranja glukoze u jetri, a povećana osjetljivost na inzulin u mišićnom tkivu (39), masnom tkivu, jetri i jajnicima (40) nastaje tako što se djelujući na stanične prijenosnike glukoze (*engl. glucose cell transporters* - GLUT) i povisujući njihov prijenosni kapacitet olakšava ulazak i iskorištenje glukoze u stanicama (39). Treći mehanizam djelovanja metformina jest odgađanje apsorpcije glukoze u crijevu (39) te na taj način manja količina glukoze biva apsorbirana u krv, a veća količina izlučena. Snižanjem razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida metformin ima povoljan učinak i na status lipida (39). U liječenju bolesnica s PCOS, metformin nedvojbeno smanjuje inzulinsku rezistenciju i poboljšava inzulinsku regulaciju glukoze (2). Istraživanja su također pokazala da primjena metformina uzrokuje smanjenje razvitka DM2 u rizičnim skupinama i do 40%(2). Terapijski učinci metformina u bolesnica s PCOS vidljivi su i u smanjenju razine C- reaktivnog proteina,

smanjujući na taj način stanje kronične upale koje se povezuje s inzulinskom rezistencijom, pretilošću i povećanim kardiovaskularnim rizikom (41). Terapijski učinak vidljiv je i u povećanju protočne dilatacije (*engl. flow-mediated dilation* - FMD) kao pouzdanog pokazatelja endotelne funkcije sa značajnom prediktivnom vrijednosti rizika kardiovaskularnih bolesti (42). Poboljšanje ovulacijske funkcije također je dokazano u bolesnicama s PCOS koje su uzimale metformin (43). Istraživanja su pokazala da pretila pacijentice uz primjenu metformina, a bez promjene životnih navika, nisu izgubile na tjelesnoj masi ili je gubitak tjelesne mase bio minimalan (do 2,7 kg) (45), dok je u pretilih pacijentica koje su istovremeno promijenile životne navike i uzimale metformin došlo do značajnijeg gubitka tjelesne mase i značajno većeg gubitka količine visceralne masti nego u onih bolesnicama koje su samo promijenile životne navike (45). Pretila su bolesnice međutim rezistentnije na poboljšanje lipidnog statusa (46). Zaključno, metformin se uz promjenu životnih navika može propisati bolesnicama s PCOS za liječenje hormonskih i metaboličkih reperkusija, te za lakšu regulaciju tjelesne težine (1). Pri primjeni metformina kao oblika liječenja za PCOS, liječnik treba uzeti u obzir o dozi ovisne gastrointestinalne nuspojave. Stoga primjenjenu dozu metformina treba individualno primijeniti te terapiju započeti niskom dozom (1). Dugotrajno korištenje metformina pokazalo se sigurnim, no neprekidna se upotreba ipak treba razmotriti zbog mogućeg utjecaja na vrijednosti vitamina B12 u cirkulaciji (1). Dobrobitni učinci metformina na smanjenje kardiovaskularnih rizika povezanog sa PCOS nedvojbeni su, međutim učinak na druge aspekte ovog sindroma još uvijek nije dovoljno istražen (2).

### 3.3 Anti-androgeni lijekovi

Hirzutizam kao pokazatelj povećane razine androgena u cirkulaciji čest je simptom u PCOS, te se stoga anti-androgeni lijekovi također ubrajaju u jednu od terapijskih linija ovog sindroma. U blažim se oblicima hirzutizam može liječiti primjenom KOHK ili, u slučaju pojave komorbiditeta povezanih s IR - metforminom, a za zadovoljavajuće rezultate liječenja ono bi trebalo trajati najmanje 6 do 12 mjeseci (2). Povoljni učinci anti-androgenog lijeka flutamida pokazali su se očitima u smanjenju hirzutizma, sniženju razine androgena u cirkulaciji, ali i u poboljšanju lipidnog profila bolesnica s PCOS (47) u vidu sniženja serumske razine LDL kolesterola. Flutamid je nesteroidni anti-androgeni lijek čiji se terapijski učinak očituje inhibicijom vezanja androgenih hormona za njihove receptore u ciljnim tkivima (40). Terapijski učinak hipokalorične prehrane u usporedbi s kombiniranom terapijom flutamida i metformina te kombiniranom terapijom flutamida, metformina i dijete pokazali su da flutamid značajno pridonosi smanjenju količine visceralnog masnog tkiva, sniženju razine LDL kolesterola te smanjenju inzulinske rezistencije (48). U pretilih PCOS bolesnica šestomjesečna primjena flutamida pokazala je poboljšanje osjetljivosti, na inzulin te regulacijom metabolizma ghrelina, koji se pak povezuje s regulacijom potrošnje energije (49). Drugi anti-androgeni lijek koji se primjenjuje u farmakoterapiji PCOS jest spironolakton koji osim anti-androgenog učinka ima i onaj anti-mineralokortikoidni (29). Liječenje isključivo spironolaktonom nije pokazalo nikakve promjene IR u PCOS bolesnica, međutim, liječenje spironolaktonom u kombinaciji s promjenom životnih navika rezultiralo je smanjenjem IR i triglicerida te povišenjem razine HDL kolesterola (50). Važno je znati da se primjena

spironolaktone ne savjetuje u PCOS bolesnica s dislipidemijom zbog toga što već nakon kratkog razdoblja primjene ovog lijeka može doći do nepovoljnih izmjena u lipidnom statusu kao što je povišenje LDL kolesterola i sniženja razine HDL kolesterola (51). Kombinirana terapija spironolaktonom i metforminom pokazala se učinkovitijom u regulaciji menstruacijskog ciklusa, smanjenja hirzutizma, testosterona, glukoze u krvi i inzulinske rezistencije nego pojedinačna terapija svakim od ovih lijekova (52). Zaključno, u slučajevima kad je OHK kontraindicirana, u žena s PCOS koje ne planiraju trudnoću, uz upotrebu drugog učinkovitog oblika kontracepcije, primjena anti-androgena može biti učinkovita u terapiji androgene alopecije ili hirzutizma, međutim zbog nedovoljnog broja studija, u smjernicama još uvijek ne postoji preporuka o dozi i optimalnoj vrsti anti-androgena kao terapijske opcije za PCOS (1) već ova odluka i dalje počiva na kliničkom iskustvu i osobnoj procjeni ginekologa.

### **3.4 Lijekovi za liječenje pretilosti (sibutramin i orlistat)**

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost znatno se čeće javlja u adolescentica i žena s PCOS odnosu na zdrave žene. Debljina i IR imaju veliku ulogu u doprinosu endokrinoloških i reproduktivnih problema u bolesnica s PCOS (53). Debljina čitavim nizom mehanizama potiče stvaranje muških spolnih hormona u teka stanicama jajnika (54) te dovodi do inhibicije stvaranja SHBG-a u jetri (55), dok IR potiče pretvorbu androstendiona u testosteron (56). Bez obzira što se promjena životnih navika u pretilih bolesnica smatra prvom linijom liječenja PCOS, sve je češća upotreba farmakoterapije u rješavanju ovog složenog i ozbiljnog zdravstvenog problema (1). Najnovije smjernice

ukazuju na mogućnost primjene lijekova za liječenje pretilosti kod bolesnica s PCOS kod kojih nije došlo do poboljšanja kliničke slike niti gubitka na težini nakon pokušaja promjene životnih navika (1). Prije popisivanja ovih lijekova treba razmotriti njihovu dostupnost, nuspojave, kontraindikacije, cijenu kao i želju za trudnoćom – koja se ne preporuča primjeni ovih lijekova (1). Jedina dva lijeka za liječenje pretilosti koja će ovdje biti spomenuta jesu orlistat i sibutramin zato što se oni jedini nalaze spomenuti u najnovijim smjernicama iz 2018 godine. Orlistat djeluje na gubitak tjelesne težine tako što smanjuje apsorpciju masti iz crijeva inhibirajući pankreasni enzim lipazu (57). Veliko prospektivno istraživanje dokazalo je da ovaj lijek primjenjivan uz promjenu životnih navika dovodi do smanjenja ITM kao i smanjenja pokazatelja inzulinske rezistencije (58). U istoj je studiji dokazano i smanjenje kardiovaskularnog rizika u vidu sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te smanjenja razine triglicerida i LDL kolesterola. Prevalencija metaboličkog sindroma u ispitanica koje su koristile orlistat snizila se za do 54,4% (58). Promjene u HDL kolesterolu nisu primjećene (58). Upotrebom orlistata uočeno je i smanjenje omjera širine struka i bokova (58). Znanstveno su uspoređeni i učinci orlistata s učinkom metformina te je dokazano da oba lijeka jednako učinkovito dovode do smanjenja tjelesne težine, smanjenja IR i hiperandrogenemije (59). Ozbiljnija nuspojava koje moraju biti uzete u obzir pri primjeni ovog lijeka, jest mogućnost akutnog bubrežnog zatajenja (59). Pri korištenju orlistata, zbog njihove slabije apsorpcije za vrijeme liječenja, potrebna je dnevna nadoknada vitamina toplivih u mastima; D, E, K, A (59). Sibutramin je inhibitor preuzimanja noradrenalina i serotonina u stanice (*engl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor* - SNRI). Ovaj lijek svoj učinak

na gubitak težine ostvaruje poticanjem termogeneze i osjećaja sitosti (53). Primjena sibutramina u bolesnica s PCOS dokazano smanjuje razinu anti-Müllerovog hormona (AMH) (53), čija povišena razina u bolesnica s PCOS korelira s jačinom simptoma (60). Bitno je znati da je praćenje razine AMH koja je u PCOS bolesnica povišena, izrazito dobar pokazatelj uspješnosti liječenja (60). Dostatan učinak na smanjenje tjelesne težine i sniženje AMH u bolesnica s PCOS dokazano je također i uz primjenu metformina (61), uz istovremenu promjenu životnih navika tj. hipolakoričnu dijetu (53). Međutim, zanimljivo je spomenuti da je u PCOS bolesnica koje su izgubile na tjelesnoj težini uz primjenu orlistata primjećen porast razine serumskog AMH (53).

### **3.5 Inozitol**

Inozitoli su skupina prirodnih šećera, a pripadaju skupini organskih spojeva cikloheksanola (62). U svom su prirodnom obliku prisutni u voću, orašastim plodovima, grahoricama i sl.(62). Trenutno se još uvijek smatraju eksperimentalnom terapijom u PCOS, a bolesnice koje uzimaju inozitol u bilo kojem obliku trebale bi se posavjetovati sa svojim ginekologom (1) kako bi se procjenila dostatnost ove terapijske linije s obzirom na velike individualne varijacije ovog sindroma. Mio-inozitol (MI) i D-kiro-inozitol (*engl. D-chiro-inositol* - DCI) dva su od ukupno devet inozitolskih stereoizomera te funkcioniraju kao drugi glasnici inzulina u mnogim inzulini-ovisnim procesima povezujući se s terapijskim učinkom u brojnim metaboličkim poremećajima kao što je DM2, ateroskleroza, hipertenzija, alergije, ali i PCOS(62).

Dobrobitni učinak MI i DCI na reproduktivne i metaboličke aspekte PCOS nastaje upravo zbog njihovog inzulini-senzitivirajućeg djelovanja (63-65). Svaki

od ova dva stereoizomera ima različit učinak; MI pospješuje stanično preuzimanje i iskorištenje glukoze te djeluje na aktivnost FSH, dok je aktivnost DCI ključna za stvaranje glikogena i sudjeluje u regulaciji inzulinski potaknute hiperprodukcije androgena u jajnicima (66,67). To znači da već niske doze DCI pomažu u ponovnoj uspostavi regulacije normalne inzulinske senzitivnosti u ciljnim tkivima inzulinske aktivnosti što smanjuje količinu inzulina u cirkulaciji (68). Osim toga DCI djeluje i na smanjenje razine androgena u cirkulaciji bolesnica s PCOS (68). Ovi učinci pospješuju uredan metabolizam jajnih stanica te dovode do regulacije ovulatornih menstruacijskih ciklusa (62). Djelovanje MI na i funkciju inzulina očituje se ponajviše na razini jajnika gdje dolazi do uspostave uredne steroidogeneze (69). Upravo zbog jedinstvenosti učinka svakog od ova dva stereoizomera, njihov kombinirani terapijski učinak smatra se najboljim oblikom ove terapijske linije (62). Optimalni i fiziološki omjer MI:DCI iznosi 40:1 te će se terapijski uspjeh temeljiti na učinkovitosti svake od ovih dviju sastavnica – smanjenje periferne hiperinzulinemije pod utjecajem DCI i oporavak ovulatorne funkcije pod utjecajem MI. Ovakav terapijski pristup smanjuje rizik od metaboličkog sindroma, inzulinsku rezistenciju te smanjuje endokrinološku neravnotežu bolesnica s PCOS (62).



#### 4. ZAKLJUČCI

PCOS je najčešći endokrinološki poremećaj koji pogađa gotovo jednu od pet žena reproduktivne dobi. S obzirom na nedovoljno poznatu etiologiju, postavljanje dijagnoze ovog sindroma temelji se na globalno dogovorenom Rotterdamskom kriteriju koji podrazumijeva prisustvo dvije od tri značajke: oligo ili anovulaciju koja se obično klinički predstavlja kao poremećaj menstrualnog ciklusa, klinički ili biokemijski hiperandrogenizam, koji se obično manifestira kao akne, hirsutizam i androgena alopecija, te policistična morfologija jajnika na ultrazvučnom pregledu.

Iako reproduktivna obilježja čine jezgru dijagnostičkog kriterija, PCOS nije samo reproduktivni poremećaj. Žene s PCOS imaju povećani rizik nastanka mnoštva metaboličkih poremećaja poput debljine, poglavito visceralne akumulacije masti, intolerancije glukoze, šećerne bolesti tipa 2, metaboličkog sindroma te kardiovaskularnih bolesti. Zbog kronične anovulacije žene s PCOS imaju veći rizik nastanka hiperplazije i karcinoma endometrija.

U nedostatku jasne etiologije, liječenje PCOS usmjereno je na ublažavanje simptoma i smanjenje metaboličkih rizika. Izbor liječenja ovisi o dobi žene, reproduktivnim željama kao i prisustvu metaboličkih poremećaja. Kombinirana hormonska kontracepcija sa niskom dozom etinl estradiola jest u prvom redu liječenja žena reproduktivne dobi koje ne planiraju trudnoću. Ovi lijekovi reguliraju menstrualni ciklus, štite endometrij od nastanka hiperplazije i ublažavaju hiperandrogene simptome. KOHK predstavljaju učinkovito liječenje žena s bilo kojim fenotipom PCOS. U žena s metaboličkim rizikom, prekomjernom težinom ili umjerenom inzulinskom rezistencijom koja ne zahtjeva primjenu metformina, čini se da izbor KOHK s

drospirenonom stoji u prednosti u odnosu na ostale KOHK. Kombinirana primjena KOHK s metforminom ili mio-inozitolom može biti učinkovitija u kontroli endokrinog i metaboličkog profila u odnosu na primjenu KOHK samih. U bolesnica s metaboličkim sindromom i kontraindikacijama za KOHK koriste se inzulin senzitivirajući lijekovi u kombinaciji s progestinom za zaštitu endometrija. Korištenje nisko dozirane KOHK u žena s PCOS i metaboličkim sindromom nije nužno kontraindicirano, no ipak se preferira korištenje kontraceptiva koji sadrže samo progestine dok buduće dobro izvedene studije ne razjasne dugoročni metabolički ishod primjene KOHK kao i optimalno trajanje liječenja. Kod postojanja izraženog kliničkog hirsutizma, kombinirani hormonski kontraceptivi mogu se koristiti u kombinaciji sa antiandrogenima. Promjena životnih navika koja uključuje smanjenje tjelesne težine i tjelovježbu trebala bi biti temelj liječenja pretilih žena s PCOS. Kod žena kod kojih promjena životnih navika ne dovede do željenih rezultata mogu se primijeniti orlistat i sibutramin. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definiralo optimalno trajanje liječenja simptoma PCOS i razjasnili učinci liječenja na dugoročne metaboličke ishode.

## **5.ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Dinki Pavičić Baldani, dr. med. na mentorstvu ovog diplomskog rada, podršci i strpljenju.

Zahvaljujem se svojim prijateljima i obitelji što su mi ovih šest godina studija učinili nezaboravnima te ih neizmjereno obogatili i uljepšali.

Najviše se zahvaljujem svojim roditeljima i bratu Borni zato što su mi oduvijek najveća podrška, najiskreniji savjetnici, motivacija i oslonac.

## 6. LITERATURA

1. PCOS\_Evidence-Based-Guidelines\_20181009.pdf]. Available from: [https://www.monash.edu/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/1412644/PCOS\\_Evidence-Based-Guidelines\\_20181009.pdf](https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf)
2. Baldani DP, Skrgatic L, Ougouag R, Kasum M. The cardiometabolic effect of current management of polycystic ovary syndrome: strategies of prevention and treatment. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2018;34(2):87–91.
3. Wang R, Mol BWJ. The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2017;32(2):261–4.
4. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981–1030.
5. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6–15.
6. Ndefo UA, Eaton A, Green MR. Polycystic Ovary Syndrome. *Pharm Ther*. 2013;38(6):336–55.
7. Table 2 Diagnostic Tools for Polycystic Ovary Syndrome NICHD/NIH Criteria (1990) ESHRE/ASRM Rotterdam Criteria (2003) An.
8. Mendoza N, Simoncini T, Genazzani AD. Hormonal contraceptive choice for women with PCOS: a systematic review of randomized trials and observational studies. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2014;30(12):850–60.
9. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):477–88.
10. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman J-M, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E628–637.
11. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):3–12.
12. Cooper DB, Adigun R, Mahdy H. Oral Contraceptive Pills. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>

13. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. 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.e25.
14. 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.
15. Humans IWG on the E of CR to. COMBINED ESTROGEN-PROGESTOGEN CONTRACEPTIVES [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2012 [cited 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304327/>
16. Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):794–802.
17. ACOG Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. 2012;120(5):1239-42
18. Martinelli I. Counselling women about hormonal therapy. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 2:S74-78.
19. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921.
20. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1999;48(12):1589–95.
21. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003–2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):377.e1-377.e8.
22. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etminan M, Delaney JAC. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2013;185(2):E115-120.
23. Ünlütürk U, Sezgin E, Yildiz BO. Evolutionary determinants of polycystic ovary syndrome: part 1. *Fertil Steril*. 2016;106(1):33–41.
24. Godsland IF. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Intern Med Suppl*. 1996;738:1–60.

25. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruukonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3161–8.
26. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruukonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):148–56.
27. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2007;22(2):317–22.
28. Ibáñez L, De Zegher F. Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third- to fourth-generation OC reduces body adiposity. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2004;19(8):1725–7.
29. Bargiota A, Diamanti-Kandarakis E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(1):27–47.
30. Mathur R, Levin O, Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(2):487–92.
31. Yildizhan R, Gokce AI, Yildizhan B, Cim N. Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2015;31(5):396–400.
32. Ibáñez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1592–7.
33. Vrbíková J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005;11(3):277–91.
34. Kilic S, Yilmaz N, Zulfikaroglu E, Erdogan G, Aydin M, Batioglu S. Inflammatory-metabolic parameters in obese and nonobese normoandrogenemic polycystic ovary syndrome during metformin and oral contraceptive treatment. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2011;27(9):622–9.
35. Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia

- and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011;26(1):191–201.
36. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2007;22(5):1200–9.
  37. The Effects of Diane-35 and Metformin in Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Updated Systematic Review - PubMed [Internet]. [cited 2020]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19012104/>
  38. WHO | Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. WHO. [cited 2020]. Available from: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9789241563888/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/)
  39. d.o.o MJ. Mediatly Baza Lijekova [Internet]. [cited 2020 Jan 21]. Available from: <https://mediately.co/hr/drugs>
  40. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2012;122(6):253–70.
  41. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruukonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4649–54.
  42. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2010;300(1):H2–12.
  43. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med*. 2014;2(6):56.
  44. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WKH, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):57–68.
  45. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3970–80.
  46. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):569–74.

47. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Morselli-Labate AM, Cacciari M, Pagotto U, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(2):241–9.
48. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes*. 2004;53(9):2353–8.
49. Gambineri A, Pagotto U, Tschöp M, Vicennati V, Manicardi E, Carcello A, et al. Anti-androgen treatment increases circulating ghrelin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(7):629–34.
50. Zulian E, Sartorato P, Benedini S, Baro G, Armanini D, Mantero F, et al. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome: effects on clinical features, insulin sensitivity and lipid profile. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(1):49–53.
51. Nakhjavani M, Hamidi S, Esteghamati A, Abbasi M, Nosratian-Jahromi S, Pasalar P. Short term effects of spironolactone on blood lipid profile: a 3-month study on a cohort of young women with hirsutism. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(4):634–7.
52. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah PA, Shah ZA, Kulshrestha B, et al. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3599–607.
53. Vosnakis C, Georgopoulos NA, Armeni AK, Papadakis E, Roupas ND, Katsikis I, et al. Sibutramine administration decreases serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;163(2):185–9.
54. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1223–36.
55. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):83–9.
56. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(3):564–70.
57. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10031):1947–56.



58. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Chatzis P, Kandaraki EA, Tsourdi EA, et al. The role of orlistat combined with lifestyle changes in the management of overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(3):432–8.
59. 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 (Plovdiv)*. 2018;60(4):512–20.
60. Kralik Oguić S. Uloga Anti-Mullerovog hormona u dijagnostici sindroma policističnih jajnika. 2011[cited 2020 Jan 26]; Available from: <https://www.bib.irb.hr/542822>
61. Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reprod Camb Engl*. 2010;139(5):825–33.
62. Wojciechowska A, Osowski A, Józwiak M, Górecki R, Rynkiewicz A, Wojtkiewicz J. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS. *Int J Mol Sci*. 2018;20(22).
63. Laganà AS, Rossetti P, Buscema M, La Vignera S, Condorelli RA, Gullo G, et al. Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:6306410.
64. Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2014;30(3):205–8.
65. Facchinetti F, Orrù B, Grandi G, Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2019;35(3):198–206.
66. Nestler JE, Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):501–5.
67. Huang LC, Fonteles MC, Houston DB, Zhang C, Lerner J. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute glycogenic and hypoglycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats in vivo. *Endocrinology*. 1993;132(2):652–7.
68. Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera M. A Combined Therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Improves Endocrine Parameters and Insulin Resistance in PCOS Young Overweight Women. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:3204083.
69. Minozzi M, Costantino D, Guaraldi C, Unfer V. The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive

pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2011;27(11):920–4.

## **7.ŽIVOTOPIS**

### Osobni podatci:

Ime i prezime: Iva Miličić

Datum rođenja: 27.2.1996

Mjesto rođenja: Zagreb

### Obrazovanje:

2002.-2004. – OŠ Matka Laginje, Zagreb

2004.-2010. – OŠ Miroslava Krležje, Zagreb

2010.-2014. – Klasična gimnazija, Zagreb

2003.-2013. – Glazbeno učilište Elly Bašić, Zagreb

2014.- – Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Aktivnosti i kongresi

4/2018. – CROSS 14 organizacija i vođenje radionica

12/2019. – ZIMS organizacija i vođenje radionica

2018. - – instruktora Udruga Studentske Ekipe Prve Pomoći (StEPP)

2019.- – predsjednica Udruga Studentske Ekipe Prve Pomoći (StEPP)

2018.- – demonstratorica na Katedri kliničke propedeutike

### Ostalo

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.