

# Učinak nadomjesne terapije vitaminom D na plodnost kod pacijentica sa sindromom policističnih jajnika

---

Ljubas, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:460307>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Ljubas**

**Učinak nadomjesne terapije vitaminom D  
na plodnost kod pacijentica sa sindromom  
policističnih jajnika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

*Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 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 2020./2021.*

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

<b>1,25(OH)2D</b>	-	1,25 - hidroksivitamin D
<b>17-OHP</b>	-	17 - hiproksiprogesteron (eng. <i>17-hydroxyprogesterone</i> )
<b>24,25(OH)2D</b>	-	24,25 - dihidroksivitamin D
<b>25(OH)D</b>	-	25 - hidroksivitamin D
<b>3D-UZV</b>	-	Trodimenzionalni ultrazvuk (eng. <i>three-dimensional ultrasound</i> )
<b>ACR</b>	-	Američko društvo za radiologiju (eng. <i>American College of Radiology</i> )
<b>AES</b>	-	Društvo za hiperandrogena stanja (eng. <i>Androgen Excess Society</i> )
<b>AFC</b>	-	Broj antralnih folikula (eng. <i>antral follicle count</i> )
<b>AGE's</b>	-	Konačni produkti glikacije (eng. <i>advanced glycation end-products</i> )
<b>AMH</b>	-	Anti-Mullerov hormon (eng. <i>Anti-Müllerian hormone</i> )
<b>ASRM</b>	-	Američko društvo za reproduktivnu medicinu (eng. <i>American Society for Reproductive Medicine</i> )
<b>BMI</b>	-	Indeks tjelesne mase (eng. <i>body mass indeks</i> )
<b>COS</b>	-	Kontrolirana ovarijska stimulacija (eng. <i>controlled ovarian stimulation</i> )
<b>CT</b>	-	Kompjuterizirana tomografija (eng. <i>computed tomography</i> )
<b>D2</b>	-	Ergokalciferol
<b>D3</b>	-	Kolekalciferol
<b>DBP</b>	-	Protein koji veže vitamin D (eng. <i>vitamin D binding protein</i> )
<b>DHEAS</b>	-	Dehidroepiandrosteron-sulfat (engl. <i>dehydroepiandrosterone-sulphate</i> )

<b>DNA</b>	- Deoksiribonukleinska kiselina (eng. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
<b>EPL</b>	- Rani gubitak trudnoće (eng. <i>early pregnancy loss</i> )
<b>ESHRE</b>	- Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (eng. <i>European Society for Human reproduction and Embriology</i> )
<b>FAI</b>	- Frakcija slobodnog testosterona (eng. <i>free androgen index</i> )
<b>FSH</b>	- Folikulostimulirajući hormon (eng. <i>follicle stimulating hormone</i> )
<b>GLUT</b>	- Transporter za glukozu (eng. <i>glucose transporter</i> )
<b>GnRH</b>	- Hormon koji oslobađa gonadotropine (engl. <i>gonadotropin releasing hormone</i> )
<b>GUK</b>	- Glukoza u krvi
<b>GWAS</b>	- Cjelogenomske studije povezanosti (eng. <i>genome wide association studies</i> )
<b>HDL</b>	- Lipoprotein visoke gustoće (eng. <i>high-density lipoprotein</i> )
<b>HOMA-IR</b>	- Indeks otpornosti na inzulin (eng. <i>Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance</i> )
<b>ICSI</b>	- Intracitoplazmatska injekcija spermija (eng. <i>intracytoplasmic sperm injection</i> )
<b>IU</b>	- Internacionalna jedinica (eng. <i>international unit</i> )
<b>IUGR</b>	- Intrauterini zastoj rasta fetusa (eng. <i>intrauterine growth restriction</i> )
<b>IUI</b>	- Intrauterina inseminacija (eng. <i>intrauterine insemination</i> )
<b>IVF</b>	- <i>In vitro</i> oplodnja (eng. <i>in vitro fertilization</i> )
<b>Kcal</b>	- Kilokalorija (eng. <i>kilocalorie</i> )
<b>LH</b>	- Luteinizirajući hormon (eng. <i>luteinizing hormone</i> )
<b>miRNA</b>	- Mikro ribonukleinska kiselina (eng. <i>micro-ribonucleic acid</i> )

<b>MPO</b>	- Medicinski pomognuta oplodnja
<b>MR</b>	- Magnetska rezonancija (eng. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>NCAH</b>	- Neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija (engl. <i>nonclassic adrenal hyperplasia</i> )
<b>NIH</b>	- Nacionalni institut za zdravlje (eng. <i>National Institute for Health</i> )
<b>OHK</b>	- Oralna hormonska kontracepcija
<b>PCOS</b>	- Sindrom policističnih jajnika (eng. <i>polycystic ovary syndrome</i> )
<b>PRL</b>	- Prolaktin (eng. <i>prolactin</i> )
<b>RPL</b>	- Ponavljani spontani pobačaji (eng. <i>reccurent pregnancy loss</i> )
<b>SAD</b>	- Sjedinjenje Američke Države
<b>SHBG</b>	- Protein koji veže spolne hormone (eng. <i>sex hormone binding globulin</i> )
<b>sRAGE</b>	- Solubilni receptor za konačne produkte glikacije (eng. <i>soluble receptor for advanced glycation end products</i> )
<b>T</b>	- Ukupni testosteron
<b>T2</b>	- Transverzalno vrijeme relaksacije (eng. <i>transverse relaxation time</i> )
<b>TSH</b>	- Tireotropin stimulirajući hormon (eng. <i>thyroid stimulating hormone</i> )
<b>UV</b>	- Ultraljubičasto zračenje (eng. <i>ultraviolet radiation</i> )
<b>VDR</b>	- Receptor za vitamin D (eng. <i>vitamin D receptor</i> )
<b>WHR</b>	- Omjer opsega struka i opsega bokova (eng. <i>waist to hip ratio</i> )

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. OPĆENITO O PCOS .....	2
2.1 EPIDEMIOLOGIJA .....	2
2.2 ETIOPATOGENEZA .....	2
2.3 KLINIČKA SLIKA .....	4
2.4 DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI .....	5
2.5 LIJEČENJE .....	9
3. PCOS I NEPLODNOST .....	13
3.1 NEPLODNOST KOD ŽENA .....	13
3.2 AMENOREJA I KRONIČNA HIPERANDROGENA ANOVULACIJA .....	14
3.3 INCIDENCIJA I PREVALENCIJA NEPLODNOSTI KOD ŽENA SA PCOS-OM .....	15
3.4 PCOS I POBAČAJI .....	16
3.5 PCOS I OPSTETRIČKE KOMPLIKACIJE .....	17
4. OPĆENITO O VITAMINU D .....	18
4.1 FIZIOLOGIJA VITAMINA D .....	18
4.2 REFERENTNE VRIJEDNOSTI .....	18
4.3 IZVORI I PREPORUČENA DNEVNA DOZA .....	20
4.4 BIOLOŠKI UČINCI VITAMINA D .....	20
5. VITAMIN D I ŽENSKI REPRODUKTIVNI SUSTAV .....	22
6. VITAMIN D I PCOS .....	24
7. UČINAK NADOMJESNE TERAPIJE VITAMINOM D NA PLODNOST KOD PACIJENTICA SA PCOS-OM .....	25
7.1 VITAMIN D I INZULINSKA REZISTENCIJA .....	25
7.2 VITAMIN D I HIPERANDROGENIZAM .....	26
7.3 VITAMIN D I PRETILOST .....	27

7.4	VITAMIN D I PTH.....	27
7.5	VITAMIN D, sRAGE I OKSIDATIVNI STRES .....	28
7.6	VITAMIND D I AMH.....	28
8.	<b>UČINAK NADOMJESNE TERAPIJE VITAMINOM D NA ISHOD IVF POSTUPKA KOD PACIJENTICA SA PCOS.....</b>	<b>30</b>
9.	<b>ZAKLJUČAK.....</b>	<b>32</b>
10.	<b>ZAHVALE.....</b>	<b>33</b>
11.	<b>LITERATURA .....</b>	<b>34</b>
12.	<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>45</b>



## SAŽETAK

### UČINAK NADOMJESNE TERAPIJE VITAMINOM D NA PLODNOST KOD PACIJENTICA SA SINDROMOM POLICISTIČNIH JAJNIKA

Iva Ljubas

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) smatra se najčešćim uzrokom anovulacijske neplodnosti. Unatoč godinama proučavanja, točna patofiziologija ovog sindroma još uvijek je velikim dijelom nepoznata. Čimbenici koji bi mogli imati značajnu ulogu u etiopatogenezi PCOS-a su genetski uvjetovana inzulinska rezistencija u perifernim tkivima uz istovremenu preosjetljivost jajnika na normalne razine inzulina, ovarijski hiperandrogenizam i poremećeno lučenje gonadotropina.

U novije vrijeme u središte istraživanja etiopatogeneze PCOS-a stavlja se poremećeno stvaranje i funkcija AMH-a, kao i nedostatak vitamina D. Vitamin D ima fiziološku ulogu u reprodukciji muškaraca i žena. Kod žena on utječe na stvaranje progesterona u granulosa stanicama i na razvoj folikula te djeluje na razine AMH-a i povećanje osjetljivosti stanica na FSH.

Prevalencija deficita vitamina D kod žena s PCOS-om iznosi od 67 do 85%, prema definiranoj razini nedostatka 25(OH)D<sub>3</sub> od <20 ng/mL. Niske koncentracije vitamina D u organizmu mogu uzrokovati pogoršanje simptoma PCOS-a uključujući inzulinsku rezistenciju, ovulacijske i menstrualne nepravilnosti, neplodnost, hiperandrogenizam, pretilost i povećati rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Nadomjesna terapija vitaminom D bi mogla potencijalno imati važnu ulogu u poboljšanju plodnosti kod žena s PCOS-om jer vitamin D djeluje na inzulinsku rezistenciju i pretilost, smanjuje hiperandrogenizam i razine AMH-a u krvi, djeluje na razine PTH-a i ima učinak na molekule koje sudjeluju u reakcijama oksidativnog stresa na razini folikula.

Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se u potpunosti razumjelo djelovanje vitamina D na reproduktivni sustav i ustanovio učinak nadomjesne terapije vitaminom D na plodnost.

Ključne riječi: *sindrom policističnih jajnika, neplodnost, vitamin D*

## SUMMARY

### EFFECTS OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON FERTILITY IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Iva Ljubas

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered to be the most prevalent cause of anovulatory infertility. Despite years of extensive research, the exact pathophysiology of this syndrome remains unknown. Factors which could have a crucial role in the etiopathogenesis of PCOS, are peripheral insulin resistance and at the same time ovarian hypersensitivity on normal insulin serum level, ovarian hyperandrogenism, altered gonadotropine secretion and abnormalities at the adipose tissue level.

The main focus of nowadays research is based on altered secretion of AMH, and vitamin D deficiency. Vitamin D plays a physiologic role in a reproduction both in men and women. It has an impact on progesterone production in human granulosa cells and ovarian follicular development, alters serum AMH levels and alters follicle-stimulating hormone sensitivity.

Women with PCOS often have vitamin D deficiency defined by serum levels of 25(OH)D<sub>3</sub> < 20 ng/mL with the prevalence of 67 to 85%. Low levels of vitamin D can lead to worsening of the symptoms in patients with PCOS, including insulin resistance, ovulatory dysfunction and irregular periods, infertility, hyperandrogenism, obesity, and also can increase the risk of cardiovascular diseases in these patients.

Vitamin D supplementation could have a potentially important role in fertility in patients with PCOS because vitamin D appears to reduce insulin resistance and serum androgen levels. Furthermore, vitamin D is related to obesity, decreases serum levels of AMH, has an effect on serum levels of PTH and has an impact on molecules in oxidative stress reactions in the follicles.

Further research is needed to determine the exact mechanism of action of vitamin D and to clarify the effect of vitamin D supplementation on fertility in patients with polycystic ovary syndrome.

Keywords: *polycystic ovary syndrome, infertility, vitamin*

## 1. UVOD

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je najčešći endokrinološki poremećaj žena reproduktivne dobi. Etiopatogeneza mu je složena i uključuje reproduktivne, metaboličke, kardiovaskularne i psihološke poremećaje. Klinička slika je vrlo heterogena. Tri simptoma koja dominiraju su poremećaj ovulacije, povećano stvaranje androgena i ultrazvučni nalaz policističnih jajnika. PCOS je često udružen sa pretilošću i sa inzulinskom rezistencijom, a povećava rizik za nastanak metaboličkog sindroma. U sklopu ovog sindroma se često javlja oligoovulacija koja se klinički očituje najčešće kao oligomenoreja, a povezujemo ju sa neplodnošću. Rjeđe se klinički manifestira kao eumenoreja ili amenoreja (1,2).

Jedan od poremećaja koji se javlja kod žena sa PCOS-om je manjak vitamina D za kojeg se smatra da ima značajnu ulogu u patofiziologiji ovog sindroma. Vitamin D ima ključnu ulogu u metabolizmu kalcija i kosti, ali novija istraživanja su pokazala da vitamin D utječe i na druge komponente koje su sastavni dio PCOS-a. Ima direktan učinak na inzulinsku rezistenciju, pretilost, ovulacijske i menstruacijske nepravilnosti, oksidativni stres i razine paratiroidnog hormona (PTH) i anti-Müllerovog hormona (AMH) u organizmu (2).

U ovom radu pretraživanjem PubMed-a i drugih internetskih izvora opisana su dosadašnje spoznaje o neplodnosti u sklopu PCOS-a i kakvu ulogu ima vitamin D u patofiziologiji njegovog nastanka, te koje su koristi liječenja nadomjesnom terapijom vitaminom D.

## 2. OPĆENITO O PCOS

### 2.1 EPIDEMIOLOGIJA

PCOS je najčešći endokrinološki poremećaj koji se javlja kod žena reproduktivne dobi (3,4). Ovaj sindrom postaje iznimno zanimljiv medicini 80tih godina 20. stoljeća kad je utvrđena povezanost između PCOS-a i povećanog rizika za nastanak metaboličkog sindroma koji se očituje povećanom tjelesnom masom, inzulinskom rezistencijom, pojavom dijabetesa tipa dva, intolerancijom glukoze, dislipidemijom i hipertenzijom (1).

Točnu prevalenciju PCOS-a nije lako odrediti budući da ona ovisi o korištenim dijagnostičkim kriterijima, uključenosti pojedinih fenotipova pri postavljanju dijagnoze, vrsti primijenjenog istraživanja, te ispitivanoj populaciji. Do nedavno, u ispitivanjima su korištena tri različita dijagnostička kriterija: kriterij Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH-kriteriji), zajednički kriterij Europskog i Američkog društva za reproduktivnu medicinu (ESHRE/ASRM - Rotterdam) i kriterij Društva za hiperandrogena stanja (AES-kriteriji). Učestalost PCOS-a, prema NIH-kriterijima, kreće se između 6 i 9%, što znači da u svijetu svaka 13.-15. žena ima ovaj sindrom. Prema ESHRE/ASRM, prevalencija iznosi oko 15-20%, a prema AES-kriterijima oko 8%. U razdoblju adolescencije prevalencija PCOS-a je nešto viša i prema Europskim dijagnostičkim kriterijima iznosi oko 25%. Nakon 40. godine ovulacije postaju češće, fiziološki se ublažava hiperandrogenizam i učestalost klinički manifestnog PCOS-a se smanjuje i iznosi oko 15%, tj. oko 10% u razdoblju perimenopauze (1,3–7).

### 2.2 ETIOPATOGENEZA

Uzroci sindroma policističnih jajnika još uvijek nisu dovoljno poznati iako se smatra da u etiološkoj podlozi stoje nasljedni i nenasljedni čimbenici od kojih su ključni hiperandrogenizam, inzulinska rezistencija i pretilost (8). Genska podloga ima značajnu ulogu u etiopatogenezi PCOS-a. Utvrđena je povećana pojavnost ovog sindroma u pojedinim obiteljima, tj. velika je vjerojatnost da osobe ženskog spola koje su u bliskom rodu (prvo koljeno) sa pacijenticom koja ima PCOS i same imaju ovaj sindrom (9).

Dosadašnja istraživanja su pokazala da se ovaj sindrom ne uklapa u tipičan obrazac nasljeđivanja po Mendelu, iako neka istraživanja sugeriraju moguće autosomno

dominantno nasljeđivanje. Novije cjelogenomske studije povezanosti (GWAS) su pronašle 16 različitih genskih lokusa zajedničkih pacijenticama sa PCOS-om. Najveća meta-analiza objavljena do sad na tu temu obuhvaća 113.000 pacijentica i uspoređuje sličnosti između žena sa PCOS-om prema 3 kategorije (NHI, ESHRE/ASRM, samodijagnosticirani PCOS). Zaključak ove studije navodi 14 zajedničkih genskih lokusa koji bi mogli biti povezani sa povećanim rizikom za nastanak PCOS-a. Potrebna su daljnja istraživanja da se potvrdi genska podloga ovog sindroma (10–12). Ostali mogući nasljedni čimbenici rizika su obiteljska anamneza sindroma policističnih jajnika, hiperandrogenemija i metabolički sindrom u majke (8).

Osim genetike, značajnu ulogu u etiopatogenezi PCOS-a ima i epigenetika. Različite epigenetske modifikacije deoksiribonukleinske kiseline (DNA) poput metilacije specifičnih gena i/ili prisustvo mikroribonukleinske kiseline (miRNA) bi potencijalno mogle utjecati na fenotip pacijentice. No, upotreba miRNA kao mogućeg biomarkera za dijagnozu i određivanje fenotipa PCOS je još uvijek ograničena i potrebna su daljnja istraživanja kako bi se miRNA mogao koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi (13–18).

Obiteljska anamneza, tj. zdravstveno stanje majke tijekom i prije trudnoće također može utjecati na reproduktivno zdravlje fetusa kasnije u adolescenciji i u odrasloj dobi. Prema dosadašnjim podacima, izloženost fetusa povećanoj koncentraciji androgena utječe na ekspresiju pojedinih gena fetusa uključenih u ovarijsku steroidogenezu, inzulinsku rezistenciju i lučenje hormona koji otpušta gonadotropine (GnRH). Hiperandrogenizam izaziva određenu vrstu genskog reprogramiranja na razini jajnika i doprinosi predispoziciji fetusa za razvoj hiperandrogenizma kasnije u životu (9).

Majke sa PCOS-om imaju povišene koncentracije AMH-a koji inhibira aktivnost placentalne aromataze, enzima koji višak androgena pretvara u estrogene. To djelomično doprinosi izloženosti fetusa povišenim koncentracijama androgena. Također, važno je spomenuti pretilost trudnica i intrauterini zastoje u rastu fetusa (IUGR) koji također povećavaju rizik za hiperandrogenizam i anovulaciju, inzulinsku rezistenciju i hiperinzulinemiju, te dijabetes tip 2 u djece. Inzulin inhibira produkciju proteina koji veže spolne hormone (SHBG) te na taj način povećava bioraspoloživost androgena (18,19).

Od ostalih čimbenika rizika, važno je još spomenuti životni stil i prehrambene navike, te ulogu crijevnog mikrobioma (20).

## 2.3 KLINIČKA SLIKA

U skladu sa složenom etiologijom, koja vjerojatno uključuje čitav niz genskih polimorfizama i poremećenu interakciju između brojnih organa i organskih sustava, klinička slika PCOS-a je vrlo heterogena. Ovisno o simptomima koji su dominantno izraženi kod pojedine pacijentice, formiraju se različiti fenotipovi bolesti. Što je više simptoma prisutno, to je teži oblik PCOS-a (1,22).

Prema NIH-kriterijima, postoje tri osnovna fenotipa ovog sindroma: 1) žene sa hirsutizmom, hiperandrogenizmom i oligoovulacijom; 2) žene s hiperandrogenizmom i oligoovulacijama; te 3) žene s hirsutizmom i oligoovulacijama (1,22).

Prema ESHRE/ASRM kriteriju postoje četiri osnovna fenotipa PCOS-a: 1) žene s oligo/anovulacijom, kliničkim i/ili biokemijskim hiperandrogenizmom i policističnom morfologijom jajnika pri ultrazvučnoj pretrazi; 2) žene s oligo/anovulacijom, kliničkim i/ili biokemijskim hiperandrogenizmom, ali bez policistične morfologije jajnika pri ultrazvučnoj pretrazi; 3) žene s prisutnom ovulacijom, ali s kliničkim i/ili biokemijskim hiperandrogenizmom i policističnom morfologijom jajnika pri ultrazvučnoj pretrazi; te 4) žene s oligo/anovulacijom i policističnom morfologijom jajnika pri ultrazvučnoj pretrazi, ali bez kliničkog i/ili biokemijskog hiperandrogenizma (1,22).

Oligoovulacije se klinički najčešće očituju kao oligomenoreje, a rjeđe kao amenoreje (20-30% slučajeva). Eumenoreja, koja se javlja u oko 20-30% žena sa PCOS-om, ne znači nužno postojanje ovulacije. Kod 20-30% pacijentica sa normalnim menstruacijskim ciklusom nalazi se subklinička oligoovulacija. Hiperandrogenizam se klinički najčešće očituje hirsutizmom, a rjeđe u obliku akni (uglavnom kod mladih žena) i alopecije (uglavnom u starijih žena). Hirsutizam je definiran kao pojačana dlakavost prema muškom načinu distribucije. Oko 85-95% žena sa hirsutizmom imat će PCOS. Težina hirsutizma se procjenjuje Ferriman-Gallweyevom ljestvicom (1,22).

Uz PCOS se često veže i prekomjerna tjelesna masa, tj. indeks tjelesne mase (BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , koja se javlja kod 30-70% zahvaćenih žena. U oko 50% slučajeva riječ je o androidnom tipu debljine, karakteriziranim nagomilavanjem masnog tkiva u abdominalnom subkutanom masnom tkivu i povećanjem količine visceralnog masnog tkiva. Žene s PCOS-om i normalnim BMI-om također imaju povećanu količinu visceralnog masnog tkiva u odnosu na opću populaciju. Na androidni tip debljine upućuje omjer između opsega struka i opsega bokova (WHR) vrijednosti veće od 0,85.

Posebno je opasna juvenilna, tj. adolescentna debljina koja postaje jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice, a čija je incidencija u porastu. Juvenilna debljina povećava rizik za razvoj i pogoršanje simptoma PCOS-a tako što povećava inzulinsku rezistenciju, hiperandrogenizam i dislipidemiju. Redukcija tjelesne mase u pacijentica sa PCOS-om dovodi do poboljšanja kliničke slike što ide u prilog tome da debljina negativno utječe na simptome PCOS-a (1,23,24).

PCOS je povezan i sa abnormalnim pulsatilnim lučenjem gonadotropina. Očituje se pretjeranim lučenjem LH-a zbog čega dolazi do poremećaja FSH/LH-odnosa. Kod 30-50% žena sa PCOS-om je odnos između LH-a i FSH-a veći od 2, odnosno 3 (1,25).

## 2.4 DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

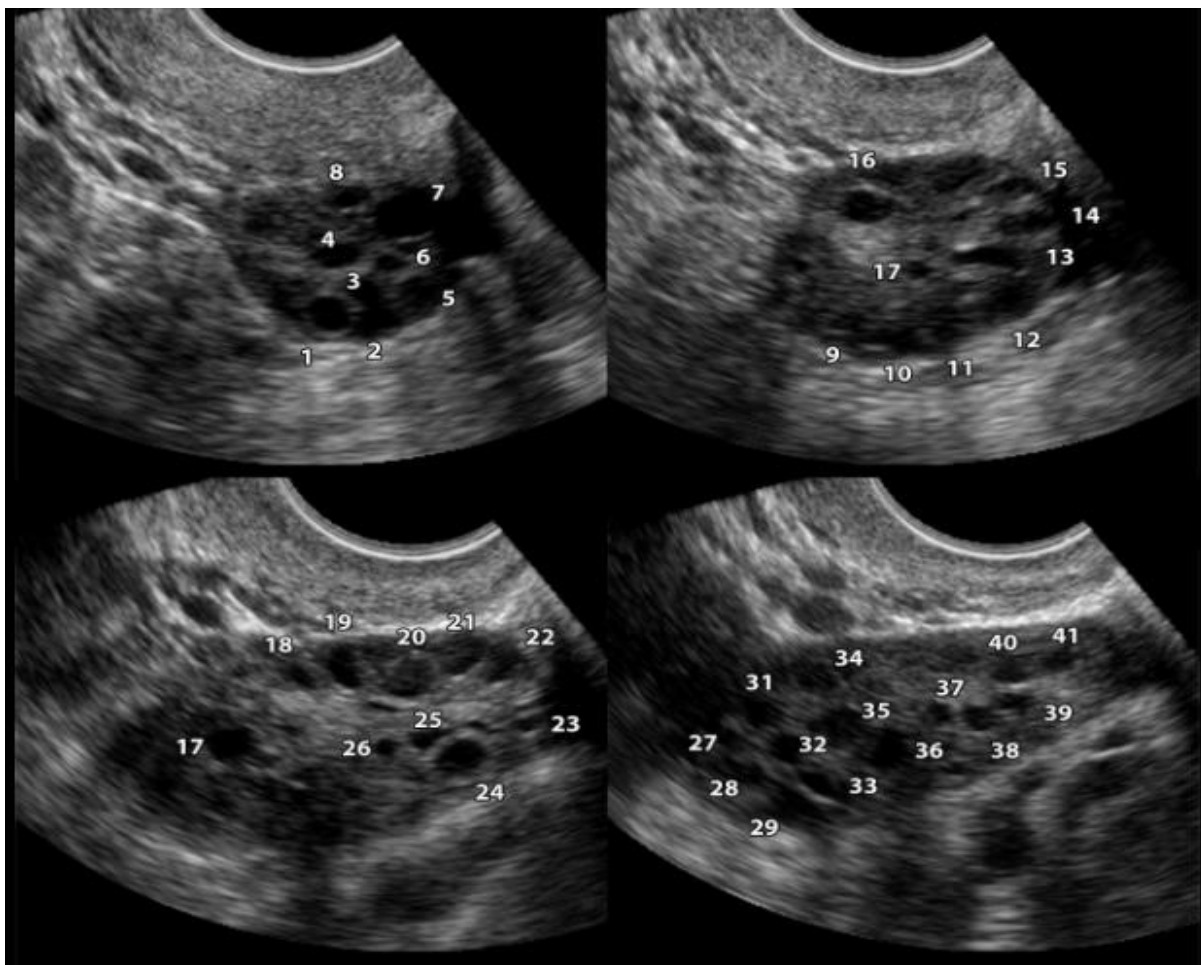
Za postavljanje dijagnoze PCOS-a ne postoji jedinstveni dijagnostički test. Tri simptoma dominiraju kliničkom slikom PCOS-a: povećano stvaranje androgena, poremećaj ovulacije i ultrazvučni nalaz policističnih jajnika. Za postavljanje dijagnoze potrebno je prisustvo dva od tri dominantna simptoma uz isključenje bolesti koje se slično manifestiraju. Dijagnoze koje je potrebno isključiti prije postavljanje dijagnoze PCOS-a su: nekласična kongenitalna adrenalna hiperplazija (NCAH), virilizirajući tumori, tumori jajnika i nadbubrežne žlijezde koji luče androgene, poremećaj rada kore nadbubrežne žlijezde (npr. *Cushingova* bolest), gonadotropinom, hipotalamičke amenoreje, akromegalija, glukokortikoidna rezistencija, inzulinska rezistencija i hipertekozna. U oko 1-10% slučajeva NCAH je uzrok hirsutizma (ovisno o etičkoj pripadnosti), a isključujemo ga određivanjem 17-hiproksiprogesterona (17-OHP). Ukoliko postoji klinička sumnja na *Cushingovu* bolest isključujemo ju mjerenjem kortizola u 24-satnom urinu. Mjerenjem FSH-a i LH-a isključuju se hipotalamično-hipofizni uzroci anovulacija. Inzulinsku rezistenciju dokazujemo pomoću indeksa otpornosti na inzulin (HOMA-IR) koji se računa množenjem vrijednosti glukoze u krvi (nmol/L) sa vrijednosti inzulina određenog natašte (pmol/LX0,144). Vrijednosti >2,77 upućuju na inzulinsku rezistenciju. Potrebno je isključiti i endokrinološke poremećaje (hiperprolaktinemija, bolesti štitnjače) koji mogu rezultirati anovulacijom. Hiperprolaktinemija se isključuje mjerenjem prolaktina (PRL), a poremećaj rada štitnjače mjerenjem tireotropin-stimulirajućeg hormona (TSH) (1,26). Pri uzimanju anamneze i kliničkom pregledu važno je provjeriti uzima li pacijentica androgene ili anaboličke lijekove, budući da ti lijekovi mogu prikriti simptome (OHK, topička ili

sistemska primjena lijekova za akne) ili uzrokovati simptome nalik na PCOS (npr. androgeni steroidi, antiepileptici) (8).

Nakon detaljnog uzimanja anamneze nužan je klinički pregled, tj. potrebno je dobiti uvid u kožne manifestacije hiperandrogenizma i u nepravilan uzorak menstrualnih ciklusa koji upućuje na oligoovulaciju ili anovulaciju. Kliničke znakove hiperandrogenizma potrebno je potvrditi biokemijski, mjerenjem ukupnog testosterona u serumu (T), proteina koji veže spolne hormone (SHBG), izračunom frakcije slobodnog testosterona (FAI), androstendiona i dihidroepinadrosteon sulfata (DHEAS). Budući da danas dostupne metode za mjerenje androgena u serumu nisu dovoljno pouzdane za dokazivanje hiperandrogenizma, a jasne granice normalnih vrijednosti u cirkulaciji žena nisu dogovorene, normalne vrijednosti androgena uz prisutnost simptoma u kliničkoj slici ne isključuju dijagnozu PCOS-a. Također, neke žene unatoč povišenim koncentracijama androgena u serumu, zbog neosjetljivosti receptora za androgene na razini pilosebaceozne jedinice, nikad ne razviju kliničke znakove hiperandrogenizma (1,8,27).

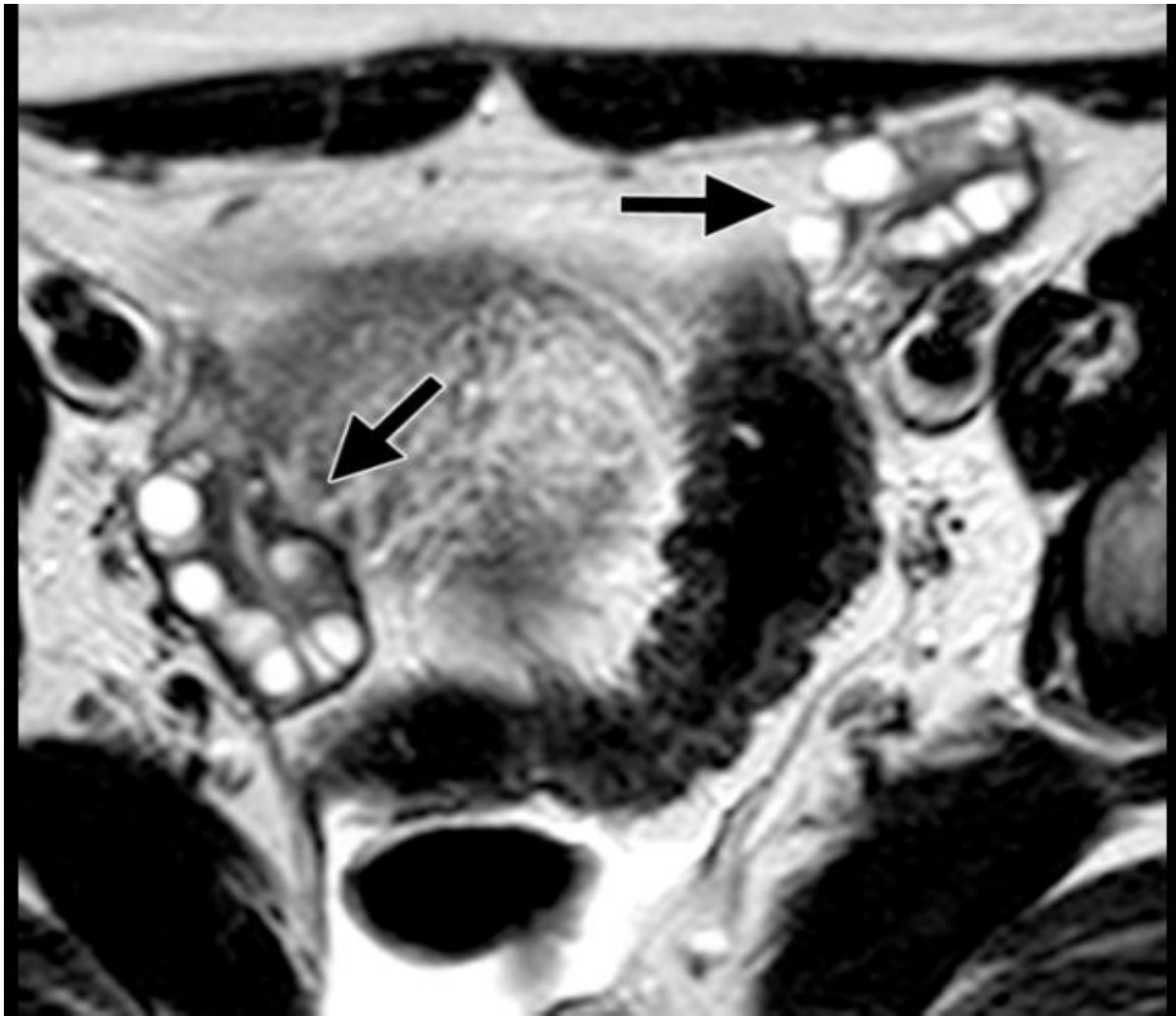
Ultrazvučna pretraga (UZV) jedna je od temeljnih metoda u dijagnostici PCOS-a. Ovaj sindrom je prisutan kod 90% žena sa UZV-nalazom policističnih jajnika. Kriteriji za postavljanje dijagnoze policistične morfologije jajnika su:  $\geq 12$  folikula (promjera 2–9 mm) u jajniku i volumen jajnika  $>10$  mL. Dovoljan je takav nalaz i samo u jednom jajniku. U kriterije za dijagnozu više ne ulaze ehogenost i debljina strome, ni folikuli raspoređeni poput ogrlice od perla. Važno je naglasiti da se u prvim ginekološkim godinama, adolescenciji, peripubertetskom hiperandrogenizmu, te pri uzimanju hormonske kontracepcije kao kriterij za policističnu morfologiju koristi povećan volumen jajnika  $>10$  mL, a ne broj antralnih folikula. Dodatno, pri korištenju transabdominalnog UZV-a, poglavito kod osoba povećane tjelesne mase, ultrazvučni nalaz ne smatra se dovoljno pouzdanim (1,28).





*Slika 1 3D-UZV prikaz desnog jajnika sa brojnim folikulima (označeni brojevima 1-41; prema Lee TT, Rausch ME. Polycystic Ovarian Syndrome: Role of Imaging in Diagnosis. RadioGraphics. 2012 Oct;32(6).) (28)*

Prema preporukama Američkog društva za radiologiju (ACR), u slučajevima kod kojih transabdominalni UZV ne daje jasnu sliku za potvrdu/isključenje dijagnoze policističnih jajnika, a transvaginalni UZV je neizvediv, MR zdjelice se može koristiti kao dodatna dijagnostička pretraga. Policistični jajnici se na snimci magnetskom rezonancijom (MR) tipično opisuju kao obilna hipointenzivna središnja stroma sa malim perifernim T2-hiperintenzivnim cistama. Kompjuterizirana tomografija (CT) se ne koristi kao dijagnostička metoda procjene jajnika pri sumnji na PCOS (1,28).



*Slika 2 Tipičan MR prikaz (T2-mjereno) jajnika mlade žene sa policističnim jajnicima (prema Lee TT, Rausch ME. Polycystic Ovarian Syndrome: Role of Imaging in Diagnosis. RadioGraphics. 2012 Oct;32(6).) (28)*

Iako se do nedavno konačna dijagnoza PCOS-a najčešće postavljala pomoću NIH, ESHRE/ASRM ili AES-kriterija, danas je globalno prihvaćen ESHRE/ASRM kriterij.

Radi lakšeg tumačenja literature objavljenje prije globalno prihvaćenog ESHRE/ASRM kriterija u tablici br. 1 su navedeni kriteriji koji su korišteni za postavljanje dijagnoze i njihove značajke.

**TABLICA br. 1** – Kriteriji za postavljanje dijagnoze PCOS-a (modificirano prema Pavičić Baldani D. *Sindrom policističnih jajnika (PCOS)*. 2013;0–6) (1).

<b>Tablica 1. Postavljanje dijagnoze PCOS-a</b>	
<b>Kriterij</b>	<b>Značajke</b>
NIH (1990.)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinički ili biokemijski hiperandrogenizam</li> <li>2. Kronična anovulacija</li> <li>3. Isključenje drugih bolesti</li> </ol>
ESHRE/ASRM (Rotterdam, 2003.)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oligo-anovulacija</li> <li>2. Hiperandrogenizam, hiperandrogenemija</li> <li>3. UZV-nalaz policističnih jajnika</li> </ol> <p>*postojanje dvaju od tri kriterija uz isključenje drugih bolesti</p>
AES (2006.)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperandrogenizam, hiperandrogenemija</li> <li>2. Ovarijska disfunkcija (UZV-nalaz policističnih jajnika, oligo-anovulacija)</li> <li>3. Isključenje drugih bolesti</li> </ol>

## 2.5 LIJEČENJE

Liječenje PCOS-a ovisi o dobi žene, simptomima i znakovima koji se javljaju, te o reproduktivnim željama pacijentice. Liječe se i simptomi i znakovi, te se nastoji što više umanjiti rizike i utjecati na brojne posljedice PCOS-a. Općenito u liječenju primjenjuju se nefarmakološke i farmakološke metode liječenja koje su usmjerene prema zdravom načinu života, redukciji tjelesne mase, estetskom rješavanju kliničkog hiperandrogenizma, regulaciji menstruacijskog ciklusa, indukciji ovulacije i liječenju neplodnosti (1,29).

Promjena životnog stila i redukcija tjelesne mase nisu jednostavan zadatak i potrebna je međusobna suradnja pacijentice i njezinog ginekologa, te liječnika obiteljske medicine. Najvažniji cilj bi trebao biti prevencija debljanja u peripubertetskom razdoblju. Redukcija tjelesne mase se postiže kalorijsko-restrikcijskim dijetama,

promjenama navika i ponašanja, te povećanjem tjelesne aktivnosti. Istraživanja su pokazala da gubitak tjelesne mase od 5% dovodi do sniženja vrijednosti testosterona u cirkulaciji za 35%, sniženja vrijednosti LH-a, te smanjenja inzulinske rezistencije za 40%. Kao rezultat gubitka tjelesne mase, menstruacijski ciklusi postanu redovitiji, češće su ovulacije i poboljšava se odgovor jajnika na stimulaciju ovulacije, a povećava se i broj spontanih trudnoća. Bilo koja redukcijska dijeta od 500 kcal deficita na dan je učinkovita u liječenju simptoma i rizika PCOS-a, dok se farmakoterapija u svrhu redukcije tjelesne mase još uvijek ne smatra prvom linijom liječenja u žena sa PCOS-om (1,30–32).

Novija istraživanja pokazala su da metformin, u kombinaciji sa navedenim nefarmakološkim metodama, ima pozitivan učinak na redukciju tjelesne mase, smanjuje znakove hiperandrogenizma, smanjuje inzulinsku rezistenciju, te smanjuje simptome metaboličkog sindroma, što u konačnici smanjuje rizik neplodnosti u žena sa PCOS-om (33,34).

Kao prva linija liječenja hirsutizma i akni u žena s PCOS-om koriste se niskodozirani oralni hormonski kontraceptivi (OHK) s antiandrogenim progestinima. OHK interferiraju sa metabolizmom androgena tako što povisuju sintezu SHBG-a u jetri, smanjuju lučenje LH-a, a antiandrogeni gestageni blokiraju androgene receptore u ciljnom tkivu i smanjuju aktivnost  $5\alpha$ -reduktaze. Najčešće korišteni kontraceptivi u liječenju PCOS-a su oni koji sadrže kao progestinsku sastavnicu ciproteron-acetat, drospideron, dianogest ili klormadinon-acetat. Uz OHK mogu se dodatno primjenjivati flutamid i finasterid. Nakon tri mjeseca primjene OHK-a dolazi do smanjenja akni za 60-85%, a za 6 do 12 mjeseci do ublažavanja hirsutizma za 40-75%. Za liječenje androgene alopecije primjenjuje se topički 2-5% minoksidil. Novije studije sugeriraju upotrebu niskodoziranih OHK-a, flutamida i metformina za liječenje hirsutizma (1,35).

OHK se također daju u svrhu prevencije hiperplazije endometrija žena sa PCOS-om budući da kronična anovulacija karakteristična za ovaj sindrom predisponira žene s ovim poremećajem za nastanak hiperplazije i karcinoma endometrija. Ukoliko žena ne želi uzimati OHK ili ima neku kontraindikaciju za korištenje ovih lijekova, terapija izbora u svrhu zaštite endometrija jest cikličko davanje progestagena. Također, u te svrhe može se koristiti i intrauterini uložak sa levonorgestrelom. Progestageni nemaju učinak na druge simptome PCOS-a. Neke studije su pokazale da metformin ima pozitivan

utjecaj na regulaciju menstruacijskog ciklusa, no njegov učinak u zaštiti endometrija još uvijek nije dokazan (1).

Kod žena s PCS-om koje žene zanijeti, prije započinjanja liječenja anovulacije potrebno je isključiti ostale moguće uzroke neplodnosti para analizom spermograma i ispitivanjem prohodnosti jajovoda. U žena sa prekomjernom tjelesnom masom prva linija liječenja je gubitak tjelesne mase, a kad se dosegne BMI od 30 kg/m<sup>2</sup> može se započeti indukcija ovulacije. Klomifen-citrat inducira ovulaciju u 70-85% žena, a 40-50% ih zanese. U usporedbi s placebom, povećava stopu trudnoća po ciklusu (OR = 3,4; 95% CI 4,2–9,5). Nakon 12 ciklusa kumulativna stopa zanošenja iznosi 80%. Uobičajena dnevna doza iznosi 150-250 mg, a dokazano je da daljnje povećanje doze klomifen-citrata nema terapijskog učinka. Oko 10-30% žena ne ovulira uz navedenu terapiju, a velik broj unatoč ovulaciji, ne zanese. Neka istraživanja su pokazala da žene koje su rezistentne na klomifen su osjetljivije na stimulaciju ovulacije inhibitorima aromataze (letrozol, anastazol). Inhibitori aromataze se obično primjenjuju od 3. do 7. dana ciklusa u dozi od 2,5-5 mg na dan, te dovode do ovulacije u 75% slučajeva i rezultiraju stopom trudnoća od 25%. Inhibitori aromataze djeluju tako što smanjuju sintezu estrogena i antagoniziraju negativnu povratnu spregu endogenih estrogena na razini hipotalamusa i hipofize. Klomifen i inhibitori aromataze kod žena koje ne zanesu uz primjenu samih navedenih lijekova, mogu se kombinirati sa metforminom (1,35).

Idući korak u indukciji ovulacije kod žena koje ne zanesu uz primjenu klomifena i inhibitora aromataze je primjena gonadotropina. Pri primjeni gonadotropina cilj je postići monoovulaciju. Laparoskopska elektrokoagulacija strome jajnika, tzv. *drilling* jajnika, također stoji u drugoj liniji liječenja, no namijenjen je ženama s PCOS-om kojima se zbog drugog razloga radi laparoskopski zahvat i koje zadovoljavaju točno određene kriterije za vršenje navedenog zahvata. Drillingom jajnika smanjuje se prokrvljenost i mijenjaju se endokrinološka zbivanja na razini jajnika. LH se normalizira, vrijednosti androgena padaju za 50%, do spontane ovulacije dolazi u 70-90% žena, a 50-80% tih ovulacija rezultira trudnoćom. Za razliku od farmakološke indukcije ovulacije, ova metoda nema rizik od sindroma hiperstimulacije i višeplođnih trudnoća, no u 15% žena se jave komplikacije u obliku poslijeoperacijskih priraslica, a u 2-3% se jave ozljede i krvarenja iz jajnika (1,36–38).

Ukoliko ne dođe do zanošenja uz primjenu prve dvije linije lijekova za indukciju ovulacije, odnosno ukoliko postoji druga indikacija osim PCOS-a, neplodni par se

usmjeruje prema postupcima *in vitro* fertilizacije. Za indukciju ovulacije koriste se gonadotropini u kontroliranoj ovarijskoj stimulaciji (COS). Stimulacija ovulacije mora biti individualizirana i dobro kontrolirana jer primjena gonadotropina u pacijentica s PCOS-om nosi rizik za razvoj multiplih folikula, odnosno ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (OHSS). Pri odabiru protokola i doze lijekova glavnu ulogu imaju AMH i AFC. Kod pacijentica sa PCOS-om preporuča se korištenje antagonističkog protokola uz primjenu gonadotropina u maksimalnoj dozi od 150 IU (1,36–38).

### 3. PCOS I NEPLODNOST

#### 3.1 NEPLODNOST KOD ŽENA

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji reproduktivno zdravlje je „stanje potpunog tjelesnog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsutnost bolesti ili nemoći, u svim pitanjima koja se odnose na reproduktivni sustav i njegove funkcije i procese“ (39). Smanjenje reproduktivne sposobnosti i neplodnost su rastući globalni javnozdravstveni problemi. Neplodnost zahvaća 8-12% parova diljem svijeta, a u oko 40% slučajeva uzrok neplodnosti je u ženama. Neplodnost (sterilitet) se klinički definira kao stanje u kojem heteroseksualni par reproduktivne dobi uz redovite nezaštićene spolne odnose tijekom godinu dana ne uspije doći do željene trudnoće, tj. unutar 6 mjeseci ukoliko je žena starija od 35 godina. Pojam infertilitet se koristi i za opisivanje stanja u kojim žena zanosi, ali ne može iznijeti trudnoću i za trudnoće koje završavaju spontanim pobačajima. Reproductivna sposobnost opada sa starenjem. Utjecaj starenja je značajno izraženiji kod žena. Dokazano je da su žene u svojim 30tim godinama u pola manje plodne nego u svojim ranim 20tim, a značajan pad sposobnosti zanošenja se javlja nakon 35. godine života (40–42).

Najčešći uzrok neplodnosti kod žena je izostanak ovulacije koji je prisutan u 40% slučajeva, a javlja se kod PCOS-a, starije reproduktivne dobi, primarne ovarijske insuficijencije, te kod raznih endokrinoloških poremećaja. PCOS je vodeći uzrok anovulacijske neplodnosti. Neki od strukturnih problema koji mogu imati značajan utjecaj na reproduktivno zdravlje i na ishod trudnoće u endometrioza, miomi maternice, polipi, ožiljci maternice (nastali kao posljedica ozljede, ijetrogene ozljede ili prethodne infekcije), te anatomske abnormalnosti maternice. Istraživanja su pokazala da pretilost, kronična politerapija, dugotrajno izlaganje napornim fizičkim aktivnostima, uzimanje androgena (tzv. *body-building*), pušenje, alkohol i druga opojna sredstva (heroin, kokain), okolišni toksini, te radioterapija i kemoterapija imaju negativan učinak na reproduktivnu sposobnost žena. Čimbenici okoliša koji negativno utječu na čovjeka su onečišćenje zraka, onečišćenje vode, prehrana, otrovi, zračenje, buka, onečišćenje tla i naselje. Mnogi od njih imaju sinergističko djelovanje, te zbog genske različitosti neće kod svih ljudi djelovati jednako (40,41,43,44).

### 3.2 AMENOREJA I KRONIČNA HIPERANDROGENA ANOVULACIJA

U patofiziologiji PCOS-a isprepliću se tri sustava poremećene aktivnosti i regulacije, a to su: 1) neuroendokrinološko-metabolički poremećaji; 2) intraovarijski, hormonski i metabolički poremećaji; te 3) genetski poremećaji za enzime steroidogeneze i aktivnosti inzulina. Temeljni neuroendokrinološki poremećaj obuhvaća hipersekreciju LH-a, normalno ili smanjeno lučenje FSH-a, te poremećen FSH/LH-odnos (45). LH regulira steroidogenezu u teka stanicama, a FSH regulira stvaranje estrogena u granulosa stanicama. Što su veće koncentracije LH-a, jajnici će stvarati više androgena, a rizik od anovulacije je vjerojatniji (27).

Podaci iz ranije objavljenije literature navode da abnormalna steroidogeneza nastaje kao rezultat poremećaja u lučenju gonadotropina, no novija istraživanja upućuju na to da je PCOS primarno posljedica intrinzične disfunkcije ovarija koju karakteriziraju abnormalna steroidogeneza i folikulogeneza. Ona nastaje kao posljedica autohtone povećane steroidne aktivnosti teka stanica u kojima se nalazi  $17\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza, enzim koji pretvara androstendion u testosteron. Dokazano je da u ovarijskim teka stanicama kod žena sa PCOS-om aktivnost navedenog enzima je nekoliko puta veća nego kod žena sa zdravim jajnicima. Razine androgena u ovih pacijentica su više nego u pacijentica sa nadbubrežnim uzrokom hiperandrogenemije, što posljedično dovodi do povećanja broja receptora za androgene i FSH na granulosa stanicama, što uzrokuje hiperstimulaciju i proliferaciju istih. Posljedično, kontinuiranom produkcijom estrogena, inhibina i folistatina gubi se pulzatilnost u lučenju FSH-a i izostaje fiziološki pad steroidnih hormona u cirkulaciji. Sukladno navedenom, tijekom menstrualnog ciklusa izostaje ovulacija, a u jajniku se akumulira veći broj folikula promjera 2-18 mm, što čini tipičan i prepoznatljiv nalaz policistične morfologije jajnika na UZV-u (1,8,27,45,46).

Istraživanja su pokazala da PCOS nije samo reprodukcijski, već i metabolički poremećaj. Inzulinska rezistencija prisutna je u otprilike polovice žena sa PCOS-om. U dijela pacijentica usko je povezana sa disfunkcionalnom steroidogenezom. Hiperinzulinemija djeluje selektivno na jajnike tako što stimulira biosintezu androgena u teka stanicama jajnika kao odgovor na LH i neizravno suprimira produkciju SHBG-a u jetri što rezultira povećanom koncentracijom slobodnog testosterona u serumu. Inzulin posredno potiče sintezu testosterona u steroidogenim stanicama transkripcijskim faktorom koji sudjeluje u adipogenezi, što nas navodi na povezanost



pretilosti sa hiperandrogenemijom. Inzulin djeluje sinergistički s LH-om, te uzrokuje izostanak normalne negativne povratne sprege teka stanica u odgovoru na LH (8).

Važno je spomenuti i fiziološku ulogu vitamina D u reprodukciji i homeostazi glukoze. Vitamin D djeluje na razvoj folikula i luteinizaciju, utječe na razine anti-Müllerovog hormona u organizmu, djeluje na proizvodnju progesterona u granulosa stanicama i na osjetljivost granulosa stanica na FSH. U većine žena sa PCOS-om je utvrđena deficijencija vitamina D (8).

### 3.3 INCIDENCIJA I PREVALENCIJA NEPLODNOSTI KOD ŽENA SA PCOS-OM

Menstrualne nepravilnosti koje se javljaju u sklopu PCOS-a se obično očituju kao oligomenoreja (produljeni razmak između menstruacija), a rjeđe kao amenoreja (izostanak menstrualnih ciklusa tijekom tri ili više mjeseci). Kod 20-30% pacijentica s PCOS-om menstrualni ciklus je uredan, no i dalje se može pojaviti anovulacija. Ovaj sindrom uzrok je 75% svih anovulacijskih poremećaja koji dovode do neplodnosti i nalazimo ga kod 90% žena sa oligomenorejama. Žene s PCOS-om (35 – 80%) često imaju prekomjernu tjelesnu težinu ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) ili dijagnozu pretilosti ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Istraživanja su pokazala da žene sa PCOS-om u SAD-u imaju prosječno veći BMI nego žene sa PCOS-om u Europi, što objašnjava i veću prevalenciju PCOS-a u SAD-u. Točan postotak ovisi o vrsti istraživanja i o etničkoj pripadnosti žena. Menstrualna disfunkcija tipično započinje u peripubertetskom razdoblju sa čestom pojavom zakašnjele menarhe, nakon čega obično slijede nepravilni ciklusi. Zbog neredovitih ovulacija ove žene često imaju problema sa začećem, a ukoliko ostanu trudne često se javljaju komplikacije tijekom trudnoće (8,27,47).

Prema NIH kriterijima (1990.), sve pacijentice sa PCOS-om imaju ovarijsku disfunkciju koja posljedično smanjuje i njihovu fekundabilnost. No, treba naglasiti da nisu sve pacijentice potpuno neplodne. Većina njih ima oligoovulaciju, dakle manji broj ovulacija tijekom godinu dana u odnosu na zdrave žene, čime se umanjuje, ali ne izostaje, šansa zanošenja. Azziz i suradnici proveli su istraživanje o učinkovitosti terapije troglitazonom na ovarijsku disfunkciju kod više od 300 žena sa PCOS-om. Rezultat je pokazao da 32 % žena koje su primale placebo imale su jednu ili više ovulacija tijekom pola godine istraživanja (48).

Plodnost žena sa PCOS-om ovisi o stopi ovulacija, učestalosti spolnih odnosa, prisustvu drugih čimbenika rizika neplodnosti, procjeni fekundabilnosti i potencijalnog broja djece, te u konačnici želji za trudnoćom. Sveukupno, procjenjuje se da 33-75% pacijentica sa PCOS-om ima utvrđenu neplodnost, uzimajući u obzir odstupanje kod uzorkovanja, tj. pristranost (eng. *ascertainment bias*), a 50% žena sa PCOS-om će tražiti pomoć u liječenju neplodnosti tijekom reproduktivnog života (49–52).

### 3.4 PCOS I POBAČAJI

Brojna istraživanja pokazala su da PCOS osim što povećava rizik za neplodnost, povećava i rizik za nastanak ranih spontanih pobačaja (EPL, eng. *early pregnancy loss*). EPL se klinički definira kao pobačaj u prvom tromjesečju trudnoće. Javlja se kod 30 do 50% žena sa PCOS-om, u usporedbi sa zdravim ženama kod kojih je incidencija 10-15%. Točnu stopu EPL je teško odrediti zbog nekoliko zbunjujućih čimbenika (eng. *confounding factors*). Neki od faktora povezanih sa PCOS-om koji povećavaju rizik za spontani pobačaj su prisutnost inzulinske rezistencije ili visoke razine inzulina u krvi, visoke razine LH-a koje mogu biti povezane sa povećanom koncentracijom inzulina, povišen ukupni T, pretilost, kromosomske abnormalnosti, te prethodno liječenje neplodnosti. Incidencija EPL je viša među ženama kojima je ovulacija inducirana farmakološki u usporedbi sa prevalancijom kod žena koje su prirodno ovulirale. Točna prevalencija spontanih EPL kod žena sa PCOS-om koje su začele prirodnim putem nije poznata (53–55).

PCOS također povećava rizik za nastanak ponavljanih (habitualnih) pobačaja (RPL, eng. *reccurent pregnancy loss*). Ponavljani pobačaj se klinički definira kao dvije ili više uzastopno izgubljene trudnoće prije dvadesetog tjedna trudnoće. U gotovo 50% slučajeva točna patofiziologija nastanka RPL nije poznata. Klinički se često povezuje sa PCOS-om, no zbog velikih varijacija u rezultatima različitih istraživanja i zbog brojnih zbunjujućih čimbenika koji se mogu razmatrati i kao pojedinačni čimbenici rizika za RPL, točnu stopu incidencije između PCOS-a i RPL nije moguće odrediti (56).

### 3.5 PCOS I OPSTETRIČKE KOMPLIKACIJE

Osim za pobačaj, PCOS se povezuje i sa povećanim rizikom za druge opstetričke komplikacije kao što su gestacijski dijabetes, hipertenzija, preeklampsija i eklampsija, prijevremeni porođaj, medicinski indiciran carski rez, asistirani vaginalni porod, te rođenje hipotrofičnog i hipertrofičnog novorođenčeta (55,57).

Gestacijski dijabetes se javlja kod 40 do 50% trudnica sa PCOS-om. Istraživanja su pokazala da gestacijski dijabetes, neovisno o BMI-u trudnice s PCOS-om, povećava rizik od razvoja ostalih komplikacija u trudnoći poput preeklampsije u usporedbi sa zdravim trudnicama (57, 58).

Hipertenzija se klinički definira kao novonastala hipertenzija u trudnoći nakon dvadesetog tjedna gestacije, a preeklampsija se definira kao novonastala hipertenzija u trudnoći sa povišenom koncentracijom proteina u urinu. Javljaju se kod 8% trudnica sa PCOS-om, i prevalencija im je veća nego kod prethodno zdravih trudnica (59,60).

Prijevremeni porođaj se javlja kod 6 do 15% trudnoća sa PCOS-om. Visoka prevalencija najčešće se povezuje s povećanom učestalošću višeplođnih trudnoća kod žena sa PCOS-om koje se javljaju zbog farmakološke indukcije ovulacije (61,62).

## 4. OPĆENITO O VITAMINU D

### 4.1 FIZIOLOGIJA VITAMINA D

Vitamin D, zajedno uz vitamine A, E i K, spada u skupinu vitamina topivih u mastima, a netopivim u vodi. Dva glavna oblika vitamina D su kolekalciferol (D3) i ergokalciferol (D2). U ljudi glavni izvor D3 je sinteza u koži pomoću endogenog kolesterola (7-dehidrokolesterola) pod utjecajem UV zračenja, dok se D2 u organizam unosi prehranom. Metaboliti vitamina D u krvi cirkuliraju vezani za protein koji veže vitamin D (DBP, eng. *vitamin D binding protein*), protein plazme sličan albuminu. Oba oblika vitamina D biološki su neaktivni, a aktiviraju se hidrosilacijom u jetri i u bubrezima. Hidrosilacijom u jetri nastaje 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)D3), glavni oblik vitamina D u cirkulaciji. Navedeni oblik odražava stvarni status vitamina D u organizmu jer ima duži biološki poluživot, a time i veću koncentraciju u plazmi nego 1,25(OH)2D3. Koncentracija 25(OH)D3 se u kliničkoj praksi koristi za utvrđivanje statusa vitamina D u pacijenata budući da dobro korelira sa pojavnošću rahitisa, osteomalacije i sekundarnog hiperparatireoidizma. Nakon hidrosilacije u jetri slijedi dodatna hidroliza u bubrezima i pretvorba u 1,25-hidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D3), metabolički aktivni oblik vitamina D koji ima glavnu ulogu u homeostazi kalcija i fosfata u organizmu. Hidrolizacija u bubrezima i stvaranje 1,25(OH)2D3 je regulirano njegovom koncentracijom u serumu, parathormonom i koncentracijom kalcija i fosfata u serumu. Inaktivacija 1,25(OH)2D3 se odvija u bubrezima pretvorbom u 24,25-dihidroksivitamin D3 (24,25(OH)2D3), koji se dalje katabolizira, topi u vodi i izlučuje urinom (63–67).

### 4.2 REFERENTNE VRIJEDNOSTI

Za određivanje statusa vitamina D u organizmu koristi se koncentracija 25(OH)D3 u krvi. 25(OH)D3 je metabolit vitamina D3 čiji poluživot u krvi iznosi dva do tri tjedna. Referentne vrijednosti vitamina D se razlikuju ovisno o etničkoj pripadnosti, dobi, geografskom području promatrane populacije i o godišnjem dobu uzorkovanja. Većina istraživanja pokazala su da suficijentna koncentracija 25(OH)D3 iznosi oko 30 ng/mL (75 nmol/L). To je ujedno i najniža doza koja je dovoljna za sprječavanje razvoja hiperparatireoidizma i dostatna je za postizanje učinkovite apsorpcije kalcija u crijevima. Nedostatkom vitamina D se smatraju koncentracije 25(OH)D3 između 20 -

30 ng/mL (50 - 75 nmol/L) i imaju negativan učinak prvenstveno na mišićno-koštani sustav (65,68).

Zbog podijeljenih mišljenja u znanstvenoj javnosti, teško je odrediti koja je koncentracija vitamina D u krvi dostatna za optimalno funkcioniranje organizma. Prosječan dnevni unos vitamina D iz hrane iznosi 400 IU, a prosječna razina u reprezentativnim uzorcima seruma iznosi 20 ng/mL (50 nmol/L). Na temelju navedenih podataka koncentracija 25(OH)D3 u serumu od 20 ng/mL prihvaćena je kao zadovoljavajuća razina vitamina D kod najmanje 97,5% stanovništva svih dobnih skupina. Američki institut za medicinu, prehranu i nutricionizam navodi da normalna razina 25(OH)D3 iznosi  $\geq 50$  nmol/L, razina u rasponu od 30 - 50 nmol/L se smatra nedostatnom, a razina  $\leq 30$  nmol/L se smatra deficitnom (69).

U tablici br. 2 prikazane su preporučene referentne vrijednosti 25(OH)D3 koje se koriste u Hrvatskoj.

**Tablica br. 2** – Referentne vrijednosti 25(OH)D3 u krvi (modificirano prema *Vranešić D i sur. Smjernice Za Prevenciju, Prepoznavanje I Liječenje Nedostatka Vitamina D U Odraslih. Liječnički vjesnik. 2016;138(5–6):0–0*) (70).

Tumačenje	25(OH)D3 (nmol/L)	25(OH)D3 (ng/mL)
<b>Teški nedostatak vit D</b>	< 30	< 10
<b>Deficit</b>	< 50	< 20
<b>Insuficijencija</b>	< 75	< 30
<b>Aдекватna razina</b>	$\geq 75$	$\geq 30$
<b>Suvišak</b>	> 250	> 100
<b>Intoksikacija</b>	> 375	> 159

#### 4.3 IZVORI I PREPORUČENA DNEVNA DOZA

Dva osnovna izvora vitamina D su endogena sinteza u koži i egzogeno unošenje u organizam hranom. Endogenim stvaranjem u koži pod utjecajem UV zračenja organizam dobiva 80-90% potrebne količine vitamina D (64). Dnevna količina vitamina D proizvedena izlaganjem suncu iznosi između 10,000 i 25,000 IU. Vrijeme izloženosti UV zračenju, dob dana, godišnja dob, geografsko područje, pigmentacija kože i odijevanje, starost i krema sa zaštitnim faktorom utječu na količinu stvorenog vitamina D u koži (71,72).

Mala količina namirnica sadrži vitamin D, a neke od njih su ulja jetre bakalara i drugih masnih riba, tuna, srdela, skuša, losos, plodovi mora, *shiitake* gljive, jetra i žumanjak jajeta. Masne ribe i ulja osiguravaju 15-25%, a jetra i žumanjak jajeta osiguravaju 11-13% ukupnog unosa vitamina D. Prema hrvatskim smjernicama za primjenu vitamina D preporučena koncentracija vitamina D u krvi iznosi 75 nmol/L – 125 nmol/L. Za odrasle osobe koje su u riziku za pojavu deficita vitamina D preporučuje se preventivni unos od 1.500 – 2.000 IU vitamina D (400 IU = 10 µg) dnevno. Na razini EU i RH preporučena dnevna doza iznosi 5 µg dnevno. Kod dokazanog deficita vitamina D preporuča se početi sa nadoknadom visokim dozama vitamina D, a potom preći na održavanje koncentracije sa 1.500 – 2.000 IU. Pri završetku terapije, preporučuje se napraviti ponovnu provjeru koncentracije 25(OH)D<sub>3</sub> u krvi nakon tri mjeseca. Nadomjesna terapija se može provesti s pripravcima koji se primjenjuju svakodnevno (kapi, kapsule), jednom tjedno, jednom u dva tjedna ili mjesečno (ampule) (73).

#### 4.4 BIOLOŠKI UČINCI VITAMINA D

Vitamin D<sub>3</sub>, tj. njegov biološki aktivni oblik 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, djeluje kao steroidni hormon koji direktno ili indirektno modulira funkciju više od 900 različitih gena, što čini oko 3% humanog genoma. Gotovo sva tkiva sadrže VDR (eng. *vitamin D receptor*), a neke stanice sadrže i mitohondrijski enzim 1-alfahidroksilazu (stanice debelog crijeva, makrofagi, keratinociti i dr.) koji omogućava ekstrarenalnu i autonomnu produkciju 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> neovisno o parathomonu. Budući da djeluje poput pravog hormona – proizvodi se u jednom dijelu organizma, prenosi se krvlju, te djeluje ciljano na druge dijelove organizma, vitamin D se često naziva i prohormonom (63).

Njegova najvažnija uloga je regulacija metabolizma kalcija i fosfora u organizmu tako što potiče apsorpciju kalcija u crijevima i resorpciju iz kostiju te smanjuje izlučivanje kalcija urinom, održava razine kalcija i fosfora unutar referentnih vrijednosti, te omogućava djelovanje parathormona. Ciljani organi koji su uključeni u homeostazu kalcija i fosfata su crijevo, bubrezi, kosti i paratireoidne žlijezde. Na taj način vitamin D promiče normalno stvaranje i mineralizaciju kosti. Danas se sve više istražuje i govori o ekstraskeltnim biološkim učincima vitamina D3. Neka od drugih ciljnih organa i tkiva na koja djeluje su skeletni mišići, koža, gušterača, imunološki i reproduktivni sustav (63,74–76).

## 5. VITAMIN D I ŽENSKI REPRODUKTIVNI SUSTAV

Porastom globalne incidencije nedostatka vitamina D prepoznala se njegova važna uloga u ženskom reproduktivnom sustavu. Pokazano je da nedostatak vitamina D kod trudnica dovodi do povećanog rizika za razvoj gestacijskog dijabetesa, preeklampsije, ponavljano pobačaja i rođenja hipotrofičnog novorođenčeta. Nedostatak vitamina D nađen je u oko 20% populacije Sjeverne Europe, 30 do 60% Zapadne, Južne i Istočne Europe i do 80% Srednje Europe. Kao što je prethodno navedeno, nedostatnom koncentracijom smatra se razina 25(OH)D<sub>3</sub> u krvi < 50 nmol/L (75,77).

Svoje biološke učinke vitamin D postiže vežući se za VDR-e koji se nalaze u većini stanica u organizmu, uključujući i ženski reproduktivni sustav. Nalaze se u tkivu jajnika (pretežito u granulosa stanicama), maternice, posteljice, hipotalamusa i hipofize, što upućuje na potencijalno važnu ulogu vitamina D u fiziologiji ženske plodnosti. Vitamin D sudjeluje u regulaciji stanične diferencijacije, apoptoze i u regulaciji upalnih procesa na razini stanice (75).

Granulosa stanice preantralnih i antralnih folikula jajnika proizvode AMH, jedan od markera koji se koristi za procjenu ovarijske rezerve. Žene sa PCOS-om imaju povišene serumske i intrafolikularne vrijednosti AMH-a zbog povećane proizvodnje u granulosa stanicama i zbog povećanog broja malih antralnih folikula. Vitamin D stimulira diferencijaciju i razvoj granulosa stanica u jajnicima i utječe na sazrijevanje folikula direktnim djelovanjem na gen za AMH. Smatra se da potencijalno djelovanje vitamina D uključuje smanjenje broja receptora za AMH i blokiranje daljnje stanične signalizacije (2). Također, istraživanja su pokazala da postoji povezanost između vitamina D i receptora za FSH na način da vitamin D regulira osjetljivost folikula na FSH (78).

Istraživanja, provedena na miševima, pokazala su postojanje povezanosti smanjenje ekspresije VDR-a u tkivima ženskih miševa sa smanjenom kvalitetom folikulogeneze u jajnicima, hipoplazijom maternice, neplodnošću i opstetričkim komplikacijama (79,80).

Dosadašnja istraživanja o vitaminu D i o plodnosti žena većinom su opažajnog tipa i fokusirana su na žene sa endometriozom i PCOS-om. Podaci iz tih istraživanja upućuju na to da su patofiziološki mehanizmi smanjenja plodnosti u endometriozici povezani sa manjkom vitamina D i temelje se na nepravilnoj regulaciji i pretjeranoj ekspresiji VDR-



a u endometriju. Kod PCOS-a, neplodnost koja se javlja u sklopu sindroma, temelji se na povezanosti manjka vitamina D sa prisutnošću inzulinske rezistencije (80–84).

Do danas, postoji jako malo objavljenih istraživanja na zdravim ženama koja proučavaju povezanost vitamina D sa fekundabilnošću. Istraživanje koje su proveli June L. Fung i suradnici uključivalo je 132 žene, od kojih 37,1% nije unosilo preporučene dnevne doze vitamina D, a 13,9% ih je imalo nedostatne koncentracije 25(OH)D3 u krvi. Rezultati su pokazali da je učestalost kliničke trudnoće značajno veća kod žena koje su unosile preporučenu dnevnu količinu vitamina D (67,5%) u usporedbi s onima koje nisu (49%). Također, broj živorođene djece bio je veći kod žena koje su uzimale preporučene dnevne doze vitamina D u usporedbi sa ženama čiji je dnevni unos D vitamina bio nedostatan (59% u usporedbi s 40%) (85).

## 6. VITAMIN D I PCOS

Dosadašnja istraživanja su pokazala da žene sa PCOS-om imaju nedostatne koncentracije vitamina D u krvi. Prevalencija deficita vitamina D kod žena sa PCOS-om iznosi oko 67 do 85%, definirana koncentracijom 25(OH)D3 u krvi <20 ng/mL (86). Iako ne postoji statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji 25(OH)D3 između zdravih žena i žena sa PCOS-om, deficit vitamina D povezuje se sa visokom prevalencijom metaboličkog sindroma. Niske koncentracije vitamina D u organizmu mogu uzrokovat pogoršanje simptoma PCOS-a uključujući inzulinsku rezistenciju, ovulacijske i menstrualne nepravilnosti, neplodnost, hiperandrogenizam, pretilost i povećati rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (87). Također, negativno koreliraju sa inzulinskom rezistencijom, BMI-om, kolesterolom, krvnim tlakom, razinama leptina i androgena u krvi, a pozitivno sa HDL kolesterolom (2).

Vitamin D bi potencijalno mogao imati važnu ulogu u poboljšanju plodnosti kod žena sa PCOS-om jer djeluje na inzulinsku rezistenciju i pretilost, smanjuje hiperandrogenizam i razine AMH-a u krvi, djeluje na razine PTH-a i na molekule koje sudjeluju u reakcijama oksidativnog stresa na razini folikula (2,75).

## 7. UČINAK NADOMJESNE TERAPIJE VITAMINOM D NA PLODNOST KOD PACIJENTICA SA PCOS-OM

### 7.1 VITAMIN D I INZULINSKA REZISTENCIJA

Inzulinska rezistencija, koja se često javlja kod žena sa PCOS-om, povećava rizik za intoleranciju glukoze, dijabetes tip 2, metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti. Hiperinzulinemija, koja se javlja kao posljedica inzulinske rezistencije, djeluje selektivno na jajnike i stimulira sintezu androgena u teka stanicama kao odgovor na LH, suprimira produkciju SHBG-a, te povećava koncentraciju slobodnog testosterona u serumu. Navedeni mehanizmi, pojedinačno i u kombinaciji s drugim čimbenicima, dovode do disfunkcionalne steroidogeneze i do poremećaja ovulacije (8).

Vitamin D djeluje na metabolizam glukoze vežući se za VDR-e i potiče oslobađanje inzulina u beta stanicama gušterače, a na razini tkiva povećava osjetljivost GLUT na inzulini. Također, dovodi i do supresije oslobađanja upalnih citokina za koje se smatra da posreduju u patofiziologiji inzulinske rezistencije i regulira unutarstanične i izvanstanične razine kalcija koje su potrebne za fiziologiju inzulina (2).

Nadomjesna terapija vitaminom D smanjuje inzulinsku rezistenciju i serumske koncentracije androgena kod žena sa PCOS-om i deficitom vitamina D u serumu, što posljedično dovodi do smanjenja hirzutizma i normalizacije menstrualnih ciklusa (2).

Istraživanje koje su proveli Łagowska i suradnici navodi da nadomjesna terapija vitaminom D u dozi manjoj od 4000 IU/dan ili uzimanje vitamina D kao dodatak prehrani s drugim suplementima smanjuje inzulinsku rezistenciju i smanjuje vrijednosti glukoze u krvi (GUK) natašte za oko 6,3%, srednju (prosječnu) vrijednost GUK natašte za oko 22%, a u nekim istraživanjima smanjuje i vrijednost HOMA-IR (88).

Međutim, istraživanje koje su proveli Menichini i suradnici je pokazalo da liječenje visokim dozama vitamina D (više od 4000 IU/dan) u periodu od najmanje 12 tjedana ima veći učinak nego liječenje sa niskim dozama (1000 IU/dan) ili sa placebo (89). Nedavno objavljena meta-analiza, koja je uključivala 10 randomiziranih kontroliranih pokusa, pokazala je da nadomjesna terapija vitaminom D smanjuje vrijednosti GUK natašte, ali da ne postoji značajan učinak na vrijednosti inzulina u krvi natašte i na HOMA-IR (90).

Velik broj dosadašnjih istraživanja upućuje na pozitivan učinak terapije vitaminom D na inzulinsku rezistenciju i koncentraciju GUK te da vitamin D povećava učestalost ovulacija čime se smanjuje težina kliničke slike žena sa PCOS-om (90–94).

## 7.2 VITAMIN D I HIPERANDROGENIZAM

Poremećen FSH/LH-odnos koji karakterizira PCOS, dovodi do stimulacije sinteze androgena u jajnicima što posljedično dovodi do razvoja inzulinske rezistencije koja dodatno pogoršava disfunkcionalnu steroidogenezu (95). Hiperandrogenizam pogoršava simptome metaboličkog sindroma tako što smanjuje osjetljivost perifernih tkiva na inzulin i doprinosi povećanju visceralnog masnog tkiva. Također, uzrokuje poremećaj inzulinskog puta signalizacije na razini stanice, pogoršava postojeću inzulinsku rezistenciju, povećava visceralno i abdominalno masno tkivo i tako uzrokuje začarani krug (2).

Manjak vitamina D se također povezuje sa abnormalnim razinama DHEAS-a, testosterona, SHBG-a i FAI kod pacijentica sa PCOS-om. Neka istraživanja su pokazala da postoji obrnuto proporcionalna povezanost serumske koncentracije 25(OH)D3 sa DHEAS, testosteronom, FAI i SHBG (83,96).

Nadomjesna terapija vitaminom D dovodi do značajnog smanjenja serumske koncentracije T, slobodnog testosterona i DHEAS, a nema statistički značajnog učinka na kliničke znakove hiperandrogenizma (97–99). Također, pokazano je da nadomjesna terapija vitaminom D smanjuje simptome metaboličkog sindroma koji se javljaju u sklopu PCOS-a (2).

Menichini i suradnici u svom istraživanju navode da nadomjesna terapija visokim dozama vitamina D (4000 IU) u trajanju od najmanje 12 tjedana dovodi do poboljšanja serumskih koncentracija SHBG, FAI i T (89). Randomizirani kontrolirani klinički pokus kojeg su proveli Al-Bayyari i suradnici uključivalo je 30 žena sa pretilošću i pokazalo je da nadomjesna terapija vitaminom D u dozi od 50,000 IU/tjedan smanjuje FAI i hirzutizam kod žena sa PCOS-om, povećava SHBG i dovodi do stabilizacije menstruacijskih ciklusa (100).

Dosadašnja istraživanja upućuju na pozitivan učinak nadomjesne terapije vitaminom D na hiperandrogenemiju, a time i na plodnost kod pacijentica sa PCOS-om, no

potrebna su daljnji klinički pokusi kako bi se utvrdio točan učinak, potrebna doza i trajanje nadomjesne terapije (2).

### 7.3 VITAMIN D I PRETILOST

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost se javljaju kod velikog broja žena sa PCOS-om. Pogoršavaju simptome PCOS-a tako što uzrokuju ili pogoršavaju postojeću inzulinsku rezistenciju, hiperandrogenizam i dislipidemiju. Serumske koncentracije 25(OH)D3 negativno koreliraju sa indeksom tjelesne težine, centralnim tipom pretilosti i drugim parametrima koji se koriste u procjeni debljine. Istraživanja su pokazala da pri liječenju deficita vitamina D kod pretilih adolescentica su potrebne veće doze vitamina D nego kod adolescentica sa normalnim indeksom tjelesne težine (75).

Također, provedeno je istraživanje u kojem su žene sa indeksom tjelesne težine  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> promijenile svoj životni stil i navike na 20 tjedana. Kod žena koje su uzimale nadomjesnu terapiju vitaminom D i kod kojih je došlo do porasta serumskih vrijednosti 25(OH)D3 je također došlo i do smanjenja opsega struka i vrijednosti kolesterola u krvi u usporedbi sa ženama kod kojih je došlo do sniženja vrijednosti 25(OH)D3 u krvi (101).

### 7.4 VITAMIN D I PTH

Deficit vitamina D i poremećen metabolizam kalcija su povezani sa pretilošću u sklopu PCOS-a. Nedostatne razine vitamina D kod pretilosti se obično pripisuju sjedilačkom načinu života koji uključuje smanjeno kretanje i smanjeno izlaganje UV svjetlosti, te smanjenoj endogenoj produkciji vitamina D. Posljedično tome, kod pacijentica sa PCOS-om koncentracije PTH su povišene (2).

PTH pogoršava kliničku sliku kod pretilosti tako što povećava unutarstanične koncentracije kalcija, što koči lipolizu i pogoduje nakupljanju triglicerida u masnom tkivu. Istraživanja su pokazala da su koncentracije vitamina D i androgena u krvi obrnuto proporcionalne. Postoji i direktna povezanost između PTH i serumske koncentracije testosterona, neovisno o BMI-u. PTH povećava proizvodnju androgena u kori nadbubrežne žlijezde tako što se veže za PTH receptor 1 (2).

Dosadašnje spoznaje o direktnoj povezanosti PTH-a sa hiperandrogenemijom u PCOS-u upućuju na to da bi nadomjesna terapija vitaminom D mogla biti korisna,

budući da vitamin D utječe na inzulinsku rezistenciju i smanjuje hiperandrogenemiju. Potrebni su daljnji klinički pokusi kako bi se utvrdila točna povezanost i odredio mehanizam djelovanja (102).

#### 7.5 VITAMIN D, sRAGE I OKSIDATIVNI STRES

Postoji povezanost između deficita vitamina D i oksidativnog stresa u patogenezi PCOS-a. Napredni (konačni) produkti glikacije (AGEs) su proupalne molekule koje nastaju endogeno monoenzimatskom modifikacijom proteina, lipida i nukleinskih kiselina preko glukoze ili se unose egzogeno hranom. Djeluju štetno na tkivo jajnika i imaju ulogu u nepravilnom rastu i razvoju folikula. Vežu se za sRAGE, solubilne receptore za AGEs, koji imaju protuupalno djelovanje i smanjuju štetni učinak AGEs na folikule. Obe molekule imaju ulogu u metaboličkim i reproduktivnim putevima PCOS-a. AGEs se nakupljaju u granulosa i teka stanicama kod žena sa PCOS-om i remete normalan razvoj folikula. Koncentracije sRAGE u folikularnoj tekućini su smanjene kod žena sa PCOS-om. Istraživanja su pokazala da liječenje nadomjesnom terapijom vitaminom D bi moglo poboljšati steroideogenezu i enzimsku antioksidativnu aktivnost u granulosa stanicama i smanjiti štetni učinak AGEs (2,75).

Irani i suradnici su proveli istraživanje u kojem su 16 žena sa deficitom vitamina D liječili sa nadomjesnom terapijom oralnim pripravcima vitamina D i kao rezultat su dobili značajno povećanje koncentracije sRAGE u folikularnoj tekućini i značajno smanjenje serumskih koncentracija AMH-a. Dobiveni rezultat nas upućuje na to da bi smanjenje koncentracije AMH-a i povećanje sRAGE potencijalno mogli poboljšati ovulaciju kod žena sa PCOS-om, budući da se smanjuje i intrafolikularna proizvodnja androgena, povećava se osjetljivost folikula na FSH i blokira se štetni učinak AGEs (2,75).

#### 7.6 VITAMIN D I AMH

AMH se proizvodi u granulosa stanicama rastućih folikula u jajniku, njegova koncentracija u serumu dobro korelira s brojem preantralnih i antralnih folikula, te je pouzdan biomarker pričuve ovarija. Razine AMH-a u krvi su gotovo nemjerljive do puberteta, rastu u pubertetu zbog razvoja primordijalnih folikula i ponovo su gotovo nemjerljive u menopauzi. Kod žena sa PCOS-om serumske razine i razine AMH-a u folikularnoj tekućini su više nego kod zdravih žena. AMH regulira razvoj preantralnih i

malih antralnih folikula tako što smanjuje njihovu osjetljivost na FSH. Također, ima i antiproliferacijski i proapoptotički učinak. Neka istraživanja su pokazala da AMH regulira i aktivnost GnRH-a i potiče lučenje LH-a, što potvrđuje njegovu ulogu u patofiziologiji PCOS-a. Koncentracija AMH-a, između ostalog, ovisi i o čimbenicima okoliša poput pretilosti, korištenju OHK-a i manjka vitamina D u organizmu (75,103,104).

Odnos vitamina D i AMH je vrlo složen. Dosadašnja istraživanja su pokazala da vitamin D smanjuje razinu cirkulirajućeg AMH-a, a djeluje i na dinamiku AMH u folikularnoj tekućini (104).

Irani i suradnici su svojim istraživanjem pokazali da nadomjesna terapija vitaminom D kod pacijentica PCOS-om i deficitom vitamina D dovodi do značajnog sniženja koncentracije AMH-a u krvi (105). No, druga istraživanja upućuju na to da je odnos vitamina D, AMH-a i ovulacije kod PCOS-a još kompleksniji i da ovisi o ovulacijskom statusu promatrane populacije. Nadomjesna terapija vitaminom D kod pacijentica sa anovulacijskim PCOS-om dovodi do smanjenja koncentracije AMH-a. Nasuprot tome, nadomjesna terapija vitaminom D kod pacijentica sa ovulacijskim PCOS-om dovodi do povećanja koncentracije AMH-a (106).

Proveden je i dvostruko slijepi klinički pokus kontroliran placebom koji je pokazao da dodatak vitamina D i kalcija metforminu dovodi do povećanja stope monoovulacije i kliničkih trudnoća u usporedbi sa drugim terapijskim opcijama (samo metformin, vitamin D i kalcij, placebo) (104).

## 8. UČINAK NADOMJESNE TERAPIJE VITAMINOM D NA ISHOD IVF POSTUPKA KOD PACIJENTICA SA PCOS

*In vitro* fertilizacija (IVF) jedna je od metoda medicinski pomognute oplodnje (MPO) kojom se liječi neplodnost para. Osim IVF, u MPO se ubrajaju još i intrauterina inseminacija (IUI) i intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI). MPO se obično provodi uz kontroliranu stimulaciju jajnika, tj. farmakološki induciranu ovulaciju, a može se provoditi i u prirodnom ciklusu (107).

Točan učinak nadomjesne terapije vitaminom D u IVF-u nije dokazan. Deficit vitamina D kod žena koje idu u postupak transfera prethodno zamrznutih zametaka ne dovodi do značajnog smanjenja broja kliničkih trudnoća (108).

Jedno je kliničko istraživanje pokazalo da primjena jednokratne doze od 300.000 IU vitamina D dva mjeseca prije COS značajno povećava debljinu endometrija kod žene sa PCOS-om koje su išle na postupak IUI, ali ne povećava učestalost kliničkih trudnoća (109). Suprotno tome, jedan drugi klinički pokus je pokazao da kontinuirana istovremena primjena vitamina D i E dva mjeseca prije transfera embrija značajno povećava stopu kliničkih trudnoća sa 23% na 62% i poboljšava stopu živorođene djece sa 16% na 43% kod žena sa PCOS-om (110).

Zbog nedovoljno istraženih učinaka vitamina D, još uvijek se raspravlja o tome treba li vitamin D rutinski davati pacijenticama sa PCOS-om prije IVF postupka. Trenutna preporuka u Kini je da se ženama u reproduktivnom razdoblju daje nadomjesna terapija vitaminom D u dozi do 2000 IU/dan. Iako, naknadna istraživanja su pokazala da pri liječenju deficita vitamina D kod žena sa PCOS-om dozom od 2000 IU/dan tijekom tri mjeseca, 60% pacijentica ne uspije postići optimalnu dozu vitamina D u krvi ( $\geq 75$  nmol/L) (111).

Sistematski pregled i meta-analiza objavljenih istraživanja pokazala je da deficit vitamina D smanjuje stopu živorođene djece kod IVF i ICSI postupaka (113). Međutim, u istoj su meta-analizi navedena brojna ograničenja učinjenih ispitivanja. Stoga rezultate objavljene meta-analize treba uzeti s obzirom zbog heterogenosti među vrstama istraživanja, odabiru uzorka, korištenju različitih stimulacijskih protokola kao i različitih postupaka MPO (112).

*In vitro* fertilizacija je relativno uspješna metoda liječenja neplodnosti kod žena sa PCOS-om. Učestalost trudnoće nakon samo jednog IVF postupka iznosi oko 50%.



Komplikacije koje se mogu javiti kod IVF-a su sindrom hiperstimulacije jajnika i višeploidna trudnoća, a javljaju se češće kod žena sa PCOS-om nego kod zdravih žena (113).

## 9. ZAKLJUČAK

Neplodnost je jedan od vodećih globalnih javnozdravstvenih problema sadašnjice i zahvaća više od 10% parova. Sindrom policističkih jajnika je najčešći razlog anovulacijske neplodnosti. Klinička slika može biti heterogena, a uglavnom uključuje nepravilnosti u menstruacijskom ciklusu i oligoovulaciju, što predstavlja problem ženama koje žele zanijeti. Stoga je važno znati različite dijagnostičke kriterije koji se danas koriste u kliničkoj praksi, na vrijeme prepoznati i dijagnosticirati ovaj sindrom, i pravovremeno intervenirati.

Liječenje je većinom simptomatsko, a može se provoditi konzervativno, farmakološki i kirurški. U prvoj liniji liječenja stoji prevencija dobivanja na težini odnosno redukcija tjelesne težine kod onih prekomjerne tjelesne težine, s obzirom na dokazanu dobrobit u smanjenju kliničkih i metaboličkih simptoma i posljedica, kao i povećanja stope ovulacija. Čini se da važnu ulogu u etiopatogenezi i kliničkim manifestacijama PCOS-a imaju makronutrijenti i mikronutrijenti, među koje spada i vitamin D. Koncentracije vitamina D u krvi su u većine pacijentica sa PCOS-om snižene u odnosu na zdravu populaciju, što upućuje na moguću povezanost sa ovim sindromom. Vitamin D ima različite mehanizme djelovanja kojim može dobrobitno utjecati na značajke PCOS-a, no zbog genske različitosti, brojnih uključenih epigenetskih mehanizama, kao i brojnih fenotipova bolesti, za očekivati je da neće imati jednak učinak u cjelokupnoj populaciji žena s PCOS-om.

Istraživanja su pokazala da je vitamin D povezan sa inzulinskom rezistencijom i pretilošću, djeluje na razine AMH-a i PTH-a u krvi, smanjuje hiperandrogenizam i djeluje na molekule koje sudjeluju u reakcijama oksidativnog stresa na razini folikula.

Dosadašnja istraživanja većinom su opažajnog tipa te imaju brojna ograničenja poput heterogenosti uzorka žena u istraživanjima, raznolikosti promatranih geografskih područja na kojima se istraživanje provelo kao i godišnje doba uzorkovanja. Većina dosadašnjih istraživanja učinjena je *in vitro* na kulturi ljudskih stanica i na laboratorijskim životinjama, zbog čega se dobiveni zaključci ne moraju nužno translirati na žene. Stoga će za određivanje definitivne uloge vitamina D u etiopatogenezi PCOS, kao i njegovim potencijalnim terapijskim mogućnostima, trebati učiniti daljnja istraživanja.

## 10. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Dinki Pavičić Baldani na pruženim savjetima i na pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Također, zahvaljujem se članovima povjerenstva na strpljenju i vremenu uloženom u proučavanje i vrednovanje ovog rada. Veliko hvala mojim dragim roditeljima Magdaleni i Franji, sestrama Kristini i Antoneli i bratu Tomislavu, koji su mi bili stalna podrška i oslonac tijekom mojeg cjelokupnog dosadašnjeg školovanja. Zahvaljujući vama otkrila sam koje su prave životne vrijednosti, te što znače ljudska srčanost i bezuvjetna ljubav. Hvala vam što ste me usmjeravali, uvijek upućivali na pravi put i što ste vjerovali u mene kroz sve godine studija. Bez vas ništa od ovog ne bi bilo moguće.

Također, zahvaljujem se svim svojim prijateljima koji su bili tu uz mene od malih nogu, prijateljima koji su mi bila neizmjerena podrška na početku moga studiranja u Mostaru, prijateljima koji su bili tu uz mene tijekom studiranja u Zagrebu, i ostalim dragim ljudima koje sam upoznala kroz proteklih šest godina života u studentskom domu. Hvala vam što ste ovaj period života mi učinili lakim, zabavnim i nezaboravnim. Bez vas studentski život ne bi bio potpun.

Posebno hvala mojoj sestričnici Lidiji, prijateljicama Nataši i Ani Magdaleni, koje su mi uljepšale moj studentski, ali i privatni život i s kojima sam prošla sve čari studentskog života.

## 11. LITERATURA

1. Pavičić Baldani D. Sindrom policističnih jajnika (PCOS). 2013;0–6.
2. di Bari F, Catalano A, Bellone F, Martino G, Benvenga S. Vitamin D, Bone Metabolism, and Fracture Risk in Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolites*. 2021;11(2):14.
3. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6).
4. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003-2008. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;207(4).
5. Saei Ghare Naz M, Ramezani Tehrani F, Alavi Majd H, Ahmadi F, Ozgoli G, Rashidi Fakari F, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2019;17(8):533–42.
6. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir C. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2020;13(4).
7. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. Vol. 15, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2018.
8. Pulić K, Klobučar Majanović S. Endocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Liječnički vjesnik*. 2017;139(9–10):0–0.
9. Raperport C, Homburg R. The Source of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*. 2019;13.
10. Day F, Karaderi T, Jones MR, Meun C, He C, Drong A, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLOS Genetics*. 2018;14(12).
11. Day FR, Hinds DA, Tung JY, Stolk L, Styrkarsdottir U, Saxena R, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications*. 2015;6(1).

12. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2004;60(1).
13. Gur EB. Fetal programming of polycystic ovary syndrome. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(7).
14. McAllister JM, Han AX, Modi BP, Teves ME, Mavodza GR, Anderson ZL, et al. miRNA Profiling Reveals miRNA-130b-3p Mediates DENND1A Variant 2 Expression and Androgen Biosynthesis. *Endocrinology*. 2019;160(8).
15. Chen Y-H, Heneidi S, Lee J-M, Layman LC, Stepp DW, Gamboa GM, et al. miRNA-93 Inhibits GLUT4 and Is Overexpressed in Adipose Tissue of Polycystic Ovary Syndrome Patients and Women With Insulin Resistance. *Diabetes*. 2013;62(7).
16. Yao L, Li M, Hu J, Wang W, Gao M. miRNA-335-5p negatively regulates granulosa cell proliferation via SGK3 in PCOS. *Reproduction*. 2018;
17. Chen B, Xu P, Wang J, Zhang C. The role of MiRNA in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gene*. 2019;706.
18. Bruni V, Capozzi A, Lello S. The Role of Genetics, Epigenetics and Lifestyle in Polycystic Ovary Syndrome Development: the State of the Art. *Reproductive Sciences*. 2021;
19. Tadaion Far F, Jahanian Sadatmahalleh S, Ziaei S, Kazemnejad A. Comparison of the umbilical cord Blood's anti-Mullerian hormone level in the newborns of mothers with polycystic ovary syndrome (PCOS) and healthy mothers. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1).
20. Giampaolino P, Foreste V, di Filippo C, Gallo A, Mercurio A, Serafino P, et al. Microbiome and PCOS: State-of-Art and Future Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4).
21. Usadi RS, Legro RS. Reproductive impact of polycystic ovary syndrome. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2012;19(6).
22. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Pitfalls and Controversies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2008;30(8).
23. Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obesity Management*. 2007;3(2).

24. VAGUE J. The Degree of Masculine Differentiation of Obesities. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1956;4(1).
25. Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Medical Archives*. 2020;74(4).
26. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12).
27. Rezistencija I, Kontracepcija O. Dijagnostika policističnog ovarijalnog sindroma. 2012;56(Supl 1).
28. Lee TT, Rausch ME. Polycystic Ovarian Syndrome: Role of Imaging in Diagnosis. *RadioGraphics*. 2012;32(6).
29. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(5).
30. Pfeiffer ML. Polycystic ovary syndrome. *Nursing*. 2019;49(8).
31. Djedjibegovic J, Marjanovic A, Kobilica I, Turalic A, Lugusic A, Sober M. Lifestyle management of polycystic ovary syndrome: a single-center study in Bosnia and Herzegovina. *AIMS Public Health*. 2020;7(3).
32. Lie Fong S, Douma A, Verhaeghe J. Implementing the international evidence-based guideline of assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS): how to achieve weight loss in overweight and obese women with PCOS? Vol. 50, *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
33. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. Vol. 2, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2014.
34. JOHNSON NP, BONTEKOE S, STEWART AW. Analysis of factors predicting success of metformin and clomiphene treatment for women with infertility owing to PCOS-related ovulation dysfunction in a randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011;51(3).
35. Pfeiffer ML. Polycystic ovary syndrome. *Nursing*. 2019;49(8).
36. Seow K-M, Chang Y-W, Chen K-H, Juan C-C, Huang C-Y, Lin L-T, et al. Molecular Mechanisms of Laparoscopic Ovarian Drilling and Its Therapeutic

- Effects in Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21).
37. Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2013;373(1–2).
  38. Melo A, Ferriani R, Navarro P. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics*. 2015;70(11).
  39. Organization WH. Sexual and reproductive health [Internet]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/sexual-and-reproductive-health/news/news/2011/06/sexual-health-throughout-life/definition>
  40. Pfeifer S, Butts S, Fossum G, Gracia C, la Barbera A, Mersereau J, et al. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2017;107(1).
  41. NICHD. Infertility and Fertility [Internet]. Available from: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/infertility/conditioninfo/causes/causes-female>
  42. Infertility: An Overview A Guide for Patients PATIENT INFORMATION SERIES AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. 2012.
  43. Jose-Miller AB, Boyden JW, Frey KA. Infertility. *American family physician*. 2007;75(6):849–56.
  44. NIH. Reproductive Health [Internet]. Available from: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/conditions/repro-health/index.cfm>
  45. Velimir Šimunic i suradnici. *Ginekologija*. Ciglar S, Suchanek E, editors. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. 195–234.
  46. Nelson VL, Qin K, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The Biochemical Basis for Increased Testosterone Production in Theca Cells Propagated from Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(12).
  47. Tahir Mahmood SA. Obesity [Internet]. 1st editio. Tahir Mahmood SA, editor. Elsevier; 2012. Available from: [https://books.google.hr/books?hl=hr&lr=&id=HdojsIHdYh0C&oi=fnd&pg=PA99&dq=infertility+prevalence+and+incidence+pcos&ots=SKV\\_igsmKc&sig=5DFHUb-1kH-DliqAOea9KBhQiZQ&redir\\_esc=y#v=onepage&q=infertility prevalence and incidence pcos&f=false](https://books.google.hr/books?hl=hr&lr=&id=HdojsIHdYh0C&oi=fnd&pg=PA99&dq=infertility+prevalence+and+incidence+pcos&ots=SKV_igsmKc&sig=5DFHUb-1kH-DliqAOea9KBhQiZQ&redir_esc=y#v=onepage&q=infertility%20prevalence%20and%20incidence%20pcos&f=false)

48. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone Improves Ovulation and Hirsutism in the Polycystic Ovary Syndrome: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled Trial 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(4).
49. Wallach EE, Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. *Fertility and Sterility*. 1981;35(4).
50. Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health Care-Related Economic Burden of the Polycystic Ovary Syndrome during the Reproductive Life Span. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8).
51. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction*. 1995;10(8).
52. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):5.
53. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *American Journal of Public Health*. 2000;90(9).
54. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;20(2).
55. Kamalanathan S, Sahoo J, Sathyapalan T. Pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17(1).
56. Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, et al. Recurrent Pregnancy Loss in Polycystic Ovary Syndrome: Role of Hyperhomocysteinemia and Insulin Resistance. *PLoS ONE*. 2013;8(5).
57. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;204(6):558.e1-558.e6.
58. Veltman-Verhulst SM, van Haeften TW, Eijkemans MJC, de Valk HW, Fauser BCJM, Goverde AJ. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2010;25(12).



59. de Vries MJ, Dekker GA, Schoemaker J. Higher risk of preeclampsia in the polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1998;76(1).
60. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension*. 2003;41(3).
61. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6).
62. GHAZEERI GS, NASSAR AH, YOUNES Z, AWWAD JT. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012;91(6).
63. Lips P. Vitamin D physiology. Vol. 92, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006. p. 4–8.
64. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutrition Reviews*. 2008;66.
65. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(24).
66. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annual Review of Nutrition*. 2002;22(1).
67. Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, Cooke NE, Pike JW. Vitamin D-Binding Protein Influences Total Circulating Levels of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but Does Not Directly Modulate the Bioactive Levels of the Hormone in Vivo. *Endocrinology*. 2008;149(7).
68. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action. *Molecular Aspects of Medicine*. 2008;29(6).
69. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.
70. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E, et al. Smjernice Za Prevenciju, Prepoznavanje I Liječenje Nedostatka Vitamina D U Odraslih. *Liječnički vjesnik*. 2016;138(5–6):0–0.

71. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin*. 2014;39(4).
72. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutrition Journal*. 2010;9(1).
73. Vitamin D i preporuke za nadomjesnu primjenu vitamina D od jeseni [Internet]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/vitamin-d-i-preporuke-za-nadomjesnu-primjenu-vitamina-d-od-jeseni/>
74. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6).
75. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertility and Sterility*. 2014;102(2).
76. Vitamin D [Internet]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/manjak-vitamina-ovisnost-o-njima-i-toksicnost/vitamin-d>
77. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(4).
78. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7).
79. Halloran BP, Deluca HF. Effect of Vitamin D Deficiency on Fertility and Reproductive Capacity in the Female Rat. *The Journal of Nutrition*. 1980;110(8).
80. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and fertility: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(5).
81. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, di Lucia P, Vercellini P, Viganò P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2007;22(8).
82. Agic A, Hong Xu, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, et al. Relative Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Receptor, Vitamin D 1 $\alpha$ -Hydroxylase,

- Vitamin D 24-Hydroxylase, and Vitamin D 25-Hydroxylase in Endometriosis and Gynecologic Cancers. *Reproductive Sciences*. 2007;14(5).
83. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(4).
  84. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kulusari A, Yildizhan B, Sahin HG, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009;280(4).
  85. Fung JL, Hartman TJ, Schleicher RL, Goldman MB. Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: results from the Lifestyle and Fertility Study. *Fertility and Sterility*. 2017;108(2).
  86. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2012;77(3).
  87. Lin M-W, Wu M-H. The role of vitamin D in polycystic ovary syndrome. *Indian Journal of Medical Research*. 2015;142(3).
  88. Łagowska K, Bajerska J, Jamka M. The Role of Vitamin D Oral Supplementation in Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(11).
  89. Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(1).
  90. Wang L, Wen X, Lv S, Tian S, Jiang Y, Yang X. Effects of vitamin D supplementation on metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(5).
  91. Cândido F, Bressan J. Vitamin D: Link between Osteoporosis, Obesity, and Diabetes? *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(4).
  92. Aversa A, la Vignera S, Rago R, Gambineri A, Nappi RE, Calogero AE, et al. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11.
  93. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in

- women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2010;33(4).
94. Salehpour S, Hosseini S, Nazari L, Hosseini M, Saharkhiz N. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance among women with polycystic ovary syndrome. *JBRA Assisted Reproduction*. 2019;
  95. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D Alters Genes Involved in Follicular Development and Steroidogenesis in Human Cumulus Granulosa Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6).
  96. Li HWR, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CKM. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2011;60(10).
  97. Azadi-Yazdi M, Nadjarzadeh A, Khosravi-Boroujeni H, Salehi-Abargouei A. The Effect of Vitamin D Supplementation on the Androgenic Profile in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Hormone and Metabolic Research*. 2017;49(03).
  98. Miao C, Fang X, Chen Y, Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;
  99. Razavi M, Jamilian M, Karamali M, Bahmani F, Aghadavod E, Asemi Z. The Effects of Vitamin D-K-Calcium Co-Supplementation on Endocrine, Inflammation, and Oxidative Stress Biomarkers in Vitamin D-Deficient Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hormone and Metabolic Research*. 2016;48(07).
  100. Al-Bayyari N, Al-Domi H, Zayed F, Hailat R, Eaton A. Androgens and hirsutism score of overweight women with polycystic ovary syndrome improved after vitamin D treatment: A randomized placebo controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2021;40(3).
  101. Thomson RL, Spedding S, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD. Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2013;99(6).

102. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, et al. Serum Parathyroid Hormone Concentrations Are Increased in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Chemistry*. 2005;51(9).
103. Szafarowska M, Dziech E, Kaleta B, Kniotek M, Rogowski A, Segiet - Świącicka A, et al. Anti-Müllerian hormone level is associated with vitamin D receptor polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019;36(6).
104. Kalyanaraman R, Pal L. A Narrative Review of Current Understanding of the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome: Focus on Plausible Relevance of Vitamin D. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9).
105. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D Increases Serum Levels of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Women With PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(5).
106. Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(6).
107. Sustar K, Rozen G, Agresta F, Polyakov A. Use of intracytoplasmic sperm injection ( ICSI ) in normospermic men may result in lower clinical pregnancy and live birth rates. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;59(5).
108. van de Vijver A, Drakopoulos P, van Landuyt L, Vaiarelli A, Blockeel C, Santos-Ribeiro S, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates following frozen-thawed embryo transfer: a prospective cohort study. *Human Reproduction*. 2016;31(8).
109. Asadi M, Matin N, Frootan M, Mohamadpour J, Qorbani M, Tanha FD. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014;289(4).
110. Fatemi F, Mohammadzadeh A, Sadeghi MR, Akhondi MM, Mohammadmoradi S, Kamali K, et al. Role of vitamin E and D 3 supplementation in Intra-Cytoplasmic Sperm Injection outcomes of women with polycystic ovarian syndrome: A double blinded randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017;18.

111. Yao P, Lu L, Hu Y, Liu G, Chen X, Sun L, et al. A dose–response study of vitamin D3 supplementation in healthy Chinese: a 5-arm randomized, placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition*. 2016;55(1).
112. Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1).
113. Sawant S, Bhide P. Fertility Treatment Options for Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*. 2019;13.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. siječnja 1997. godine u Novoj Biljoj, općina Travnik. Završila sam osnovnu školu u Osnovnoj školi „Vitez“ u Vitezu, gimnaziju u Srednjoj školi „Novi Travnik“ u Novom Travniku, te Osnovnu glazbenu školu „Jakova Gotovca“ – područni odjel u Vitezu i Srednju glazbenu školu "Jakova Gotovca" u Novom Travniku. Sve navedene škole sam završila sa odličnim, 5.0 prosjekom, a sudjelovala sam i u raznim izvannastavnim aktivnostima kao što su natjecanja iz matematike, natjecanja iz klavira i pjevačkih zborova glazbenih škola, košarka i tečaj engleskog jezika.

Medicinski fakultet sam upisala 2015./2016. godine na Sveučilištu u Mostaru, a 2017./2018. godine sam nastavila studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom 2015./2016. sam bila demonstrator na kolegiju Histologija i embriologija na studiju medicine i na studiju dentalne medicine.

Također, bila sam aktivni član BoHeMSA-e u Mostaru, te sudjelovala u organizaciji internacionalnih razmjena. Od 2017./2018. sam aktivni član udruge CroMSIC i sudjelovala sam u raznim projektima, a jedan od njih je projekt „Budi Mrak!“ u sklopu kojeg sam kao edukator držala radionice učenicima srednjih škola o HPV-u. Aktivni sam član studentskih sekcija za pedijatriju i anesteziologiju, a sudjelovala sam i na brojnim radionicama sekcija za ortopediju, kirurgiju i kardiologiju.

Također, aktivni sam član organizacije EMSA Zagreb, studentske udruge, u sklopu koje sam sudjelovala u organizaciji studentskog kongresa ZIMS u Zagrebu, ljetne škole hitne medicine u Zadru i brojnih drugih aktivnosti. Sudjelovala sam na dva studentska kongresa kao aktivni član sa prezentacijom sažetaka i bila sam u organizaciji stručnog kongresa ECYG – European conference of Young Gastroenterologists u Zagrebu 2018. godine. Sudjelovala sam i na 37. Hrvatskoj pedijatrijskoj školi Split u travnju 2021.godine.

Kao članica sekcije za Anesteziologiju sam volontirala na trijaži KB Sv. Duh. Također, volontirala sam u Pozivnom centru Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za praćenje kontakata i oboljelih od COVID-a i u Pozivnom centru za onkološke bolesnike Ministarstva zdravstva Vlade Republike Hrvatske u Zagrebu. Tečno govorim i pišem engleski, a služim se i osnovama njemačkog jezika.