

ENDOKRINOLOŠKI ASPEKTI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA

ENDOCRINE ASPECTS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

KLARA PULIĆ, SANJA KLOBUČAR MAJANOVIĆ*

Deskriptori: Sindrom policističnih jajnika – etiologija, komplikacije, patofiziologija, liječenje; Pretilost – komplikacije, metabolizam; Hiperinzulinizam – komplikacije, patofiziologija; Inzulinska rezistencija; Hiperandrogenizam – komplikacije, patofiziologija; Jajnici – patofiziologija; Metabolički sindrom – etiologija; Neplodnost kod žena – etiologija; Kardiovaskularne bolesti – etiologija; Oralni kontraceptivi – terapijska primjena; Metformin – terapijska primjena; Tiazolidindion – terapijska primjena

Sažetak. Sindrom policističnih jajnika, najčešći endokrinološki poremećaj u žena generativne dobi, rezultat je interakcije genetičkih svojstava jajnika i brojnih kongenitalnih i okolišnih faktora. Najvažniji postnatalni rizični čimbenik jest debljina, no osnovni je poremećaj u intraovarijskoj regulaciji steroidogeneze, obično udružen sa selektivnom inzulinskom rezistencijom. Kliničke su karakteristike sindroma oligo-amenoreja i menstrualna disfunkcija, povezane s neplodnošću, hiperandrogenizam te često prisutni udruženi rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti i šećernu bolest tipa 2, uključujući pretilost, hiperinzulinemiju, intoleranciju glukoze i dislipidemiju. Vrlo je bitno identificirati i redovito pratiti značajke metaboličkog sindroma te rizik od razvoja komplikacija. Prva terapijska opcija kod većine žena jest redukcija tjelesne težine koja je često dovoljna za uspostavu ovulatornih ciklusa uz povoljan utjecaj na metaboličke rizike, no katkad su potrebni i oralni kontraceptivi i antiandrogeni. U pacijentica s izraženom inzulinskom rezistencijom lijekovi koji povećavaju osjetljivost na inzulin poput metformina i tiazolidindiona važna su terapijska opcija.

* **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (Klara Pulić, dr. med.; doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Klobučar Majanović, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti,

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka; e-mail: sanja.klobucarm@gmail.com

Primljeno 16. ožujka 2017., prihvaćeno 25. rujna 2017.

Descriptors: Polycystic ovary syndrome – complications, etiology, physiopathology, therapy; Obesity – complications, metabolism; Hyperinsulinism – complications, physiopathology; Insulin resistance; Hyperandrogenism – complications, physiopathology; Ovary – physiopathology; Metabolic syndrome – etiology; Infertility, female – etiology; Cardiovascular diseases – etiology; Contraceptives, oral – therapeutic use; Metformin – therapeutic use; Thiazolidinediones – therapeutic use

Summary. Polycystic ovary syndrome, the most common endocrine disorder among women of reproductive age, is a result of interaction between ovarian genetic traits and many congenital and environmental factors. The most common postnatal contributor is obesity, but the fundamental disorder is in the intraovarian regulation of steroidogenesis, often accompanied by selective insulin resistance. The syndrome is clinically characterized by oligo-amenorrhea, menstrual dysfunction, infertility, hyperandrogenism, as well as the frequent presence of associated risk factors for cardiovascular disease and diabetes, including obesity, glucose intolerance and dyslipidemia. It is very important to identify and monitor the main features of metabolic syndrome and the risk for complications. Weight loss can restore ovulatory cycles and improve metabolic risk, so it is the first-line intervention for most women, but sometimes oral contraceptives and antiandrogens have to be added. In patients with insulin resistance and associated hyperinsulinemia insulin-sensitizing agents like metformin and thiazolidinediones have important role in its treatment.

Liječ Vjesn 2017;139:298–305

Sindrom policističnih jajnika heterogeni je endokrinološki poremećaj koji pogađa otprilike jednu od 15 žena diljem svijeta. Podatci o učestalosti ove dijagnoze razlikuju se ovisno o dijagnostičkim kriterijima, dobi i promatranoj populaciji, no prema epidemiološkim statistikama, posljednjih se godina bilježi znatan porast njegove incidencije i prevalencije. Prema podacima iz dostupne literature, prevalencija se kreće između 15 i 20% u žena reproduktivne dobi, a u razdoblju adolescencije nešto je viša te iznosi čak 25%, prema Europskim dijagnostičkim kriterijima. Važno je napomenuti da čak 20% žena generativne dobi ima policistične jajnike dijagnosticirane ultrazvukom, no ne zadovoljava i ostale kriterije za dijagnozu sindroma. Nakon 40. godine fiziološki se ublažava hiperandrogenemija i ovulacije postaju češće pa je tako i učestalost sindroma manja, oko 15%, odnosno 10% u razdoblju perimenopauze.^{1,2} Opis sindroma posljednjih se nekoliko desetljeća redovito mijenjao, da bi se 2003. godine u Rotterdamu, na zajedničkom sastanku radne skupine Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) te Američkog društva za reproduktivnu medicinu (ASRM), konačno postigao dogovor u pogledu definicije i dijagnostičkih kriterija koji vrijede još i danas.³ Važno je imati na umu da se radi o sindromu, a ne o bolesti, koji je odraz brojnih uzročnih čimbenika i posljedično varijabilne kliničke prezentacije.

Simptomi se obično počnu javljati kratko nakon menarhe te sporo progrediraju. Fenotip znatno varira ovisno o rasnoj i etničkoj pripadnosti, osobito ga je teško prepoznati i dijagnosticirati u perimenarhalnom i perimenopauzalnom razdoblju, a pogoršava se pod utjecajem debljine.¹ Najčešći je uzrok neplodnosti ili smanjene plodnosti u žena, ali i važan uzrok menstrualnih nepravilnosti, osobito anovulacije i povišenih androgena. Iako je uzrok sindroma nepoznat, studije su pokazale izraženu nasljednu, genetičku komponentu koja je dodatno potencirana gestacijskim okolišem, životnim stilom ili drugim vanjskim faktorima. Osnovni endokrinološki poremećaj jest povećana sekrecija ili aktivnost androgena, a kod velikog postotka pacijentica prisutna je i abnormalna inzulinska aktivnost, patogenetski također važan hormonski i metabolički poremećaj. U ovome su sindromu zahvaćeni brojni organski sustavi, što rezultira mnogim zdravstvenim komplikacijama, uključujući menstrualnu disfunkciju, neplodnost, hirsutizam, akne, pretilost i metabolički sindrom.^{4,5,6,7} Dijagnoza sindroma policističnih jajnika ima doživotne implikacije s povišenim rizikom od razvoja šećerne bolesti tipa 2, bolesti kardiovaskularnog sustava, ali i karcinoma endometrija.^{1,8} Još jedan važan as-

pekt ovog sindroma jest i njegov utjecaj na psihološko zdravlje pacijentica. U tom su smislu mnogo osjetljivije mlađe pacijentice, a nastup simptoma uobičajen je upravo za razdoblje kada se javlja i interes za uspostavljanje emocionalnih te širenje društvenih odnosa, stoga obilježja koja odstupaju od ženskog identiteta (u sklopu hiperandrogenizma), kao i debljina te posljedično nezadovoljstvo slikom vlastitog tijela izrazito negativno utječu na emocionalni i socijalni razvoj.⁹

Terapijski pristup pacijenticama redovito ovisi o najizraženijim tegobama, onima koje pacijenticu dovode k liječniku. S obzirom na složenost patogeneze i raznolikost kliničke slike, nuždan je multidisciplinarni pristup, no, nažalost, unatoč brojnim terapijskim mogućnostima u mnogih se pacijentica i dalje ne postižu zadovoljavajući rezultati.⁴

Svrha je ovog rada prikazati značajke sindroma policističnih jajnika, ne samo kao ginekološkog poremećaja već ponajprije sa stajališta endokrinologije, budući da su endokrinološke i metaboličke abnormalnosti osnova njegove patogeneze, a time i kliničke slike. Poseban je naglasak na mogućim ozbiljnim i dugoročnim rizicima i komplikacijama koje zahvaćaju brojne organske sustave.

Uzroci i rizični čimbenici

Uzrok sindroma policističnih jajnika jest nepoznat. Radi se o kompleksnom poremećaju čijoj fenotipskoj ekspresiji, koja obično nastupa u pubertetu, pridonose nasljedni i nenasljedni, intrauterini i ekstraterini čimbenici, od kojih su najvažniji inzulinska rezistencija i pretilost. Prevladava teorija prema kojoj je sindrom rezultat jednog od brojnih intrinzičnih genetičkih svojstava jajnika u interakciji s jednim ili više drugih kongenitalnih ili okolišnih faktora, što uzrokuje disregulaciju steroidogeneze. Prema ovakvom „modelu dvaju udarača“, potrebna je interakcija minimalno dvaju faktora kako bi se poremećaj manifestirao.¹⁰

Nasljedna svojstva identificirana kao mogući rizični čimbenici jesu: obiteljska anamneza policističnih jajnika, sindrom policističnih jajnika u majke, hiperandrogenemije te metabolički sindrom (inzulinske rezistencije i/ili pretilosti). Većina adolescentica sa sindromom policističnih jajnika i nalazom policističnog izgleda jajnika ima ili majku s policističnim jajnicima, uobičajeno asimptomatsku, ili oca s manifestacijama metaboličkog sindroma, što govori u prilog studijama koje su pretpostavile da se policistični izgled jajnika kao dio sindroma nasljeđuje autosomno dominantno.¹¹ Studijama testiranja gena kandidata te, u novije vrijeme,

Tablica 1. Učestalost pojedinačnih sastavnica metaboličkog sindroma u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika. Treba napomenuti da se, prema Međunarodnoj dijabetičkoj federaciji (engl. International diabetes federation – IDF), valjani kriteriji za pojedine sastavnice metaboličkog sindroma razlikuju od navedenih u tablici te iznose: opseg struka > 80 cm u žena, glukoza natašte $\geq 5,6$ mmol/L²⁵

Table 1. The frequency of the individual components of the metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. It should be mentioned that according to the International Diabetes Federation, IDF accepted criteria for individual components of the metabolic syndrome differ from those stated in this table and are: waist circumference > 80 cm in women, fasting plasma glucose ≥ 5.6 mmol/L²⁵

Sastavnice metaboličkog sindroma The components of the metabolic syndrome	Učestalost/ Frequency (%)
opseg struka/waist > 88 cm	80
HDL-kolesterol/HDL-cholesterol < 1,3 mmol/L	66
trigliceridi/triglycerides $\geq 1,7$ mmol/L	32
hipertenzija/hypertension $\geq 130/85$ mmHg	21
glukoza natašte/fasting plasma glucose $\geq 6,1$ mmol/L	5

(Izvor: Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jan;91(1):48–53.)

studijama GWAS (engl. *genome wide association studies*) otkrivena je cijela paleta genskih varijanata povezanih s razvojem sindroma.^{12,13} Intrauterina svojstva proučavana kao mogući rizični čimbenici za razvoj sindroma policističnih jajnika u odrasloj dobi jesu kongenitalna virilizacija te poremećaj fetalne nutricije.^{10,14} Smatra se da su postnatalni okolišni čimbenici rizika od razvoja sindroma policističnih jajnika zapravo precipitatori latentne, kongenitalno programirane podložnosti koja na taj način postaje manifestna. Sva su stanja inzulinske rezistencije povezana sa sindromom policističnih jajnika, a kompenzatorna hiperinzulinemija usko je povezana s anovulacijom. Danas smo svjedoci globalne epidemije pretilosti, najčešćeg uzroka inzulinske rezistencije, uključujući i onu u djece, što je jedan od razloga sve češćeg očitovanja sindroma policističnih jajnika već u razdoblju adolescencije. Moguće je i da prolazna fiziološka inzulinska rezistencija te kompenzatorna hiperinzulinemija, koje normalno dosežu vrhunac sredinom puberteta, pridonose anovulaciji i razvoju policističnih jajnika u adolescenciji. Još je jedan važan rizični čimbenik i postnatalni hiperandrogenizam, što je dokazano na određenim animalnim modelima, ali i u djevojčica sa slabo kontroliranim poremećajima kongenitalne adrenalne virilizacije. Preuranjena adrenalna također čini umjereni rizik (15 do 20%) te se smatra ranom manifestacijom steroidogene disregulacije.¹⁴ Precipitirajući su faktori i terapija valproatnom kiselinom, antiepileptikom koji povećava transkripciju ovarijskog citokroma P450c17 i ostalih steroidogenih enzima te endokrini disruptori, koji interferiraju s endokrinim sustavom poglavito djelujući kao agonisti estrogenskih receptora, a najpoznatiji među njima je bisfenol A. Od hrane koja se povezuje s nastankom sindroma policističnih jajnika najvažniji su mliječni proizvodi, i to osobito oni punomasni koji, između ostalog, sadržavaju i bisfenol A.¹⁵

Abnormalna steroidogeneza i abnormalno stanje metabolizma

Povijesno se smatralo da je sindrom policističnih jajnika rezultat poremećaja u lučenju gonadotropnog hormona hipofize, međutim, suvremeni, valjani dokazi upućuju na to da je primarno posljedica jedinstvene, intrinzične disfunkcije jajnika, karakterizirane abnormalnom steroidogenezom i folikulogenezom. Osim toga, istraživanja su pokazala da

je u dijela pacijentica s ovim sindromom disfunkcionalna steroidogeneza usko povezana s metaboličkim poremećajem, čija je ključna komponenta inzulinska rezistencija.^{10,16} Većina studija podupire teoriju da je temeljni poremećaj sindroma policističnih jajnika intrinzična ovarijska androgena disfunkcija, pod nazivom funkcionalni ovarijski hiperandrogenizam (FOH). Razine androgena u jajniku u ovih su pacijentica više nego u većine nadbubrežnih uzroka hiperandrogenemije te dovode do pretjeranog rasta malih folikula jajnika inhibirajući sazrijevanje i razvoj folikula u dominantni, što uz preuranjenu luteinizaciju folikula te tekalu, stromalnu i kortikalnu hiperplaziju, dovodi do anovulacije i policističnog izgleda jajnika. Osim navedenog, u sindromu policističnih jajnika često je prisutna i karakteristična adrenalna disfunkcija, nazvana funkcionalni adrenalni hiperandrogenizam (FAH), karakterizirana preosjetljivošću na adrenokortikotropni hormon (ACTH).^{8,16,17} Inzulinska rezistencija, obično proporcionalna stupnju pretilosti, te posljedični hiperinzulinizam važni su ekstrinzični čimbenici steroidogene disregulacije. Unatoč tkivnoselektivnoj rezistenciji na inzulinske učinke u metabolizmu glukoze, jajnici, paradoksalno, pokazuju osjetljivost na inzulin, što upućuje na ulogu hiperinzulinemije u ovarijskoj disfunkciji. Hiperandrogenemija ima minimalan učinak na inzulinsku rezistenciju, međutim, hiperinzulinemija dvostruko pospješuje hiperandrogenizam: izravno, stimulacijom biosinteze androgena u teka stanicama jajnika te neizravno, supresivnim učinkom na produkciju globulina koji veže spolne hormone (SHBG) u jetri, što rezultira povećanom frakcijom slobodnog, biološki aktivnog testosterona u serumu. Sustav inzulina i čimbenika rasta sličnog inzulinu (IGF) djeluje sinergistički s trofičkim hormonima, pridonoseći povećanju ovarijalne i adrenalne produkcije androgena aktivacijom brojnih steroidogenih enzima. Sinteza testosterona u steroidogenim stanicama, potaknuta inzulinom, posredovana je transkripcijskim faktorom koji sudjeluje u adipogenezi, što upućuje na povezanost hiperandrogenemije i pretilosti. U jajnicima inzulin djeluje sinergistički s luteinizirajućim hormonom (LH) na povećanje proizvodnje androgena i izostanak normalne negativne povratne sprege teka stanica u odgovoru na LH.^{16,18,19} Bitno je spomenuti i fiziološku ulogu vitamina D u reprodukciji, uključujući razvoj folikula u jajniku i luteinizaciju, putem povišenja razine anti-Müllerova hormona, osjetljivosti hormona koji stimulira folikul (FSH) te proizvodnje progesterona u granuloznim stanicama. S druge strane, vitamin D bitan je i u homeostazi glukoze. U čak 67 do 85% žena sa sindromom policističnih jajnika utvrđena je deficijencija vitamina D.²⁰

Integrirani model patogeneze

Patogenetska je osnova sindroma policističnih jajnika funkcionalni ovarijski hiperandrogenizam koji je odgovoran za glavnu kliničku značajku sindroma: policistični izgled jajnika, anovulaciju i kožne promjene. Hiperinzulinemija, prisutna u otprilike polovici slučajeva, djeluje selektivno na jajnike, unatoč rezistenciji na metaboličke učinke inzulina, na način da istodobno povećava produkciju androgena kao odgovor na LH te stimulira adipogenezu. Genetska predispozicija i povećana tjelesna masa međusobno su neovisni čimbenici koji mogu dovesti do hiperinzulinemije ili hiperandrogenemije ili, pak, oba stanja istodobno, što postaje novi čimbenik u razvoju bolesti.¹⁹ Posljedično se stvaraju dva „začarana kruga“ pozitivne povratne sprege. Umjereni hiperandrogenemija uzrokuje sekundarni porast razine LH, a u prisutnosti hiperinzulinemije povišeni LH

pogoršava disfunkciju jajnika. Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija potiču adipozitet, a on, u konačnici, pogoršava stanje inzulinske rezistencije.^{10,18}

Kliničke manifestacije i moguće komplikacije

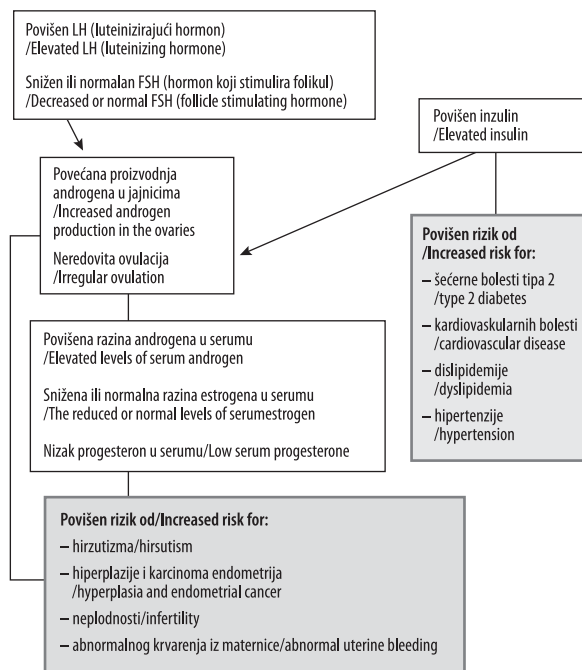
Iako su glavne kliničke značajke, a ujedno i najneugodnije tegobe adolescentica sa sindromom policističnih jajnika hirzutizam, akne ili druge kožne promjene, nepravilnosti menstrualnog ciklusa i pretilost, dijagnoza ovog sindroma redovito podrazumijeva prisutnost brojnih međusobno povezanih rizičnih faktora za znatno ozbiljnije komplikacije u budućnosti poput intolerancije glukoze, dislipidemije, kardiovaskularnih bolesti, opstruktivne apneje tijekom spavanja, masne promjene jetre, neplodnosti i karcinoma endometrija.²¹

Poremećaji reproduktivnog sustava

Menstrualna se disfunkcija obično očituje kao oligomenoreja (manje od 9 menstrualnih ciklusa na godinu), a rjeđe kao amenoreja (izostanak menstrualnih ciklusa tijekom 3 ili više uzastopnih mjeseci). Menstrualne nepravilnosti tipično započinju u peripubertetskom razdoblju te može ili ne mora doći do kašnjenja menarhe, nakon čega uslijede nepravilni ciklusi. Ove pacijentice zbog neredovitih ovulacija redovito imaju problema sa začećem, a mnoge su studije pokazale i povišenu incidenciju ranoga neželjenoga gubitka trudnoće, još nerazjašnjenog uzroka, ali najvjerojatnije povezanog s pretilošću.^{8,21} Kronična izloženost neoponiranom djelovanju estrogena može rezultirati povišenim rizikom od razvoja hiperplazije i karcinoma endometrija iako su epidemiološki dokazi ove povezanosti i dalje ograničeni. U većine žena sa sindromom policističnih jajnika prisutni su i biokemijski i klinički znakovi hiperandrogenizma, odnosno povišene serumske koncentracije androgena (hiperandrogenemija) uz akne, hirzutizam i gubitak kose prema muškom tipu.^{1,8}

Inzulinska rezistencija, metabolički sindrom i kardiovaskularni rizici

Iako ne spadaju u dijagnostičke kriterije, pretilost i kliničke manifestacije inzulinske rezistencije često su povezane sa sindromom policističnih jajnika.¹ Inzulinska rezistencija počinje se razvijati prije puberteta te prethodi razvoju sindroma policističnih jajnika, a čini se da je u razdoblju adolescencije već uspostavljena s obzirom na njezinu sličnu prevalenciju u adolescentica i odraslih žena sa sindromom, koja iznosi oko 45%. Uobičajene kliničke manifestacije inzulinske rezistencije uključuju crnu akantozu, metabolički sindrom, poremećaje disanja tijekom spavanja te nealkoholnu masnu bolest jetre.²² Pod poremećajima disanja tijekom spavanja najčešće razumijevamo opstruktivnu apneju čiji su najvažniji prediktori plazmatska koncentracija inzulina natašte te omjer glukoze i inzulina, a tolerancija glukoze izravno je povezana s težinom i ozbiljnošću poremećaja disanja tijekom spavanja.²³ Nealkoholna masna bolest jetre povezana je s inzulinskom rezistencijom i dislipidemijom te je njezina prevalencija, uključujući i nealkoholni steatohepatitis, povišena u žena sa sindromom policističnih jajnika: masna promjena jetre prisutna je u 6,7% prehranjenih adolescentica s dijagnozom sindroma, a čak 30% pacijentica ima povišenu vrijednost jetrenog enzima alanin aminotransferaze (ALT) u serumu.^{21,22} Adolescentice sa sindromom policističnih jajnika imaju povišen rizik od razvoja

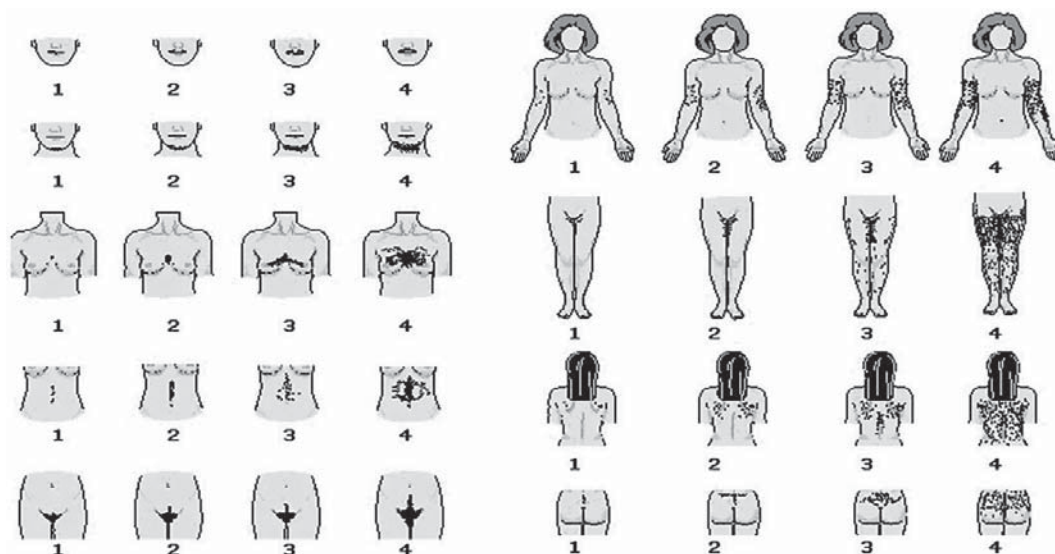


(Izvor: Hirsutism and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). A Guide for Patients. American Society for Reproductive Medicine. Dostupno na: https://www.asrm.org/BOOKLET_Hirsutism_and_Polycystic_Ovary_Syndrome_PCOS/. Pristupljeno: 10. 5. 2016.)

Slika 1. Potencijalne posljedice sindroma policističnih jajnika
Figure 1. The potential consequences of polycystic ovary syndrome

intolerancije glukoze. Tolerancija glukoze s vremenom se progresivno pogoršava te čak 35% žena sa sindromom policističnih jajnika do 40. godine života oboli od poremećene tolerancije glukoze, a otprilike 10% njih udovoljava kriterijima za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti tipa 2, na temelju nalaza oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT). Važno je napomenuti i da žene sa sindromom policističnih jajnika, ako uspiju zanijeti, imaju povišen rizik od razvoja gestacijskog dijabetesa.²⁴

Otprilike polovica (35 do 80%) pacijentica sa sindromom policističnih jajnika prehranjena je ili pretila u usporedbi s kontrolnim skupinama žena jednake dobi.²⁵ Pojavnost metaboličkog sindroma posljedica je interakcije inzulinske rezistencije, povećane tjelesne mase i dobi pacijentice. Prisutan je u otprilike 25% adolescentica te 40 do 50% odraslih žena sa sindromom policističnih jajnika, dok je njegova prevalencija u zdravih žena iste dobi znatno niža (10 do 20%). Podrazumijeva se prisutnost abdominalne pretilosti, hipertenzije i poremećaja metabolizma glukoze i lipida (povišena glukoza i trigliceridi, a snižen HDL-kolesterol), koji zajedno tvore metaboličke rizične čimbenike za razvoj šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti.²⁶ Većina studija na ženama sa sindromom policističnih jajnika pokazala je povišenu razinu ukupnog kolesterola (35% pacijentica), povišenu razinu triglicerida (16% pacijentica), povišene vrijednosti lipoproteina male gustoće, LDL-a (31% pacijentica) te snižene vrijednosti lipoproteina velike gustoće, HDL-a (15% pacijentica). Osim toga, pacijentice pokazuju porast lipoproteinskih čestica vrlo malene gustoće, VLDL-a, koje su najuže povezane s povišenim rizikom od koronarne srčane bolesti.²¹ U više od polovice pacijentica sa sindromom policističnih jajnika utvrđena je snižena koncentracija vitamina D u serumu, ispod 50 nmol/L, što se



(Izvor: Džepina M, Čavlek T, Posavec M. Rano otkrivanje sindroma policističnih jajnika u djevojčica i adolescentica. *Medix* 2009;XV(80/81):230–33.)

Slika 2. Fizikalni pregled za znakove hirsutizma: Ferriman-Gallweyeva skala (uredan je nalaz do 8 bodova)
Figure 2. Physical examination for signs of hirsutism: Ferriman-Gallwey scale (normal findings is up to 8 points)

povezuje s metaboličkim sindromom, odnosno egzacerbacijom mnogih značajka sindroma, uključujući inzulinsku rezistenciju, oligo-anovulaciju, menstrualne nepravilnosti, neplodnost, hiperandrogenizam, pretilost i povišen kardiovaskularni rizik.^{20,27}

Prisutnost pretilosti, inzulinske rezistencije, poremećene tolerancije glukoze ili šećerne bolesti te dislipidemije u žena sa sindromom policističnih jajnika stvara predispoziciju za razvoj koronarne srčane bolesti. Na temelju retrospektivnih analiza čini se da je C-reaktivni protein (CRP), biokemijski prediktor kardiovaskularnih događaja, često povišen u žena sa sindromom policističnih jajnika.^{28,29} Sindrom policističnih jajnika sam po sebi, kao i oralni hormonski kontraceptivi koji čine osnovu njegove terapije, stvaraju dodatni rizik od pojave venske tromboembolije, najvjerojatnije zbog prisutnosti pretilosti i ostalih komorbiditeta.^{21,30}

Ostale fenotipske specifičnosti

Istraživanja su pokazala da je sindrom policističnih jajnika povezan s poremećajima raspoloženja, uključujući depresivne i anksiozne poremećaje, zatim poremećajima hranjenja, posebice prejedanjem i bulimijom nervozom, smanjenom kvalitetom života te povećanim emocionalnim stresom.²¹ Pojedine prospektivne studije pokazale su visoku učestalost poremećaja štitnjače, posebice hipotireoze i autoimunskog tiroiditisa, u mladih žena sa sindromom policističnih jajnika, a s obzirom na to da brojne autoimunsne tiroidne abnormalnosti mogu znatno utjecati na reproduktivno zdravlje, preporučuje se njihov probir u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika.³¹ Nekoliko manjih studija utvrdilo je povišenu prevalenciju sindroma policističnih jajnika i simptoma hiperandrogenizma u žena sa šećernom bolešću tipa 1. Ispitanice su se razlikovale u dobi, rasi i etničkoj pripadnosti, a prevalencije su iznosile 24% za sindrom policističnih jajnika, 25% za hiperandrogenemiju i hirsutizam te 24% za menstrualnu disfunkciju, što je znatno više nego u općoj populaciji bez šećerne bolesti.³²

Dijagnostički kriteriji i endokrinološka obrada

Za postavljanje dijagnoze sindroma policističnih jajnika potrebno je ispuniti 2 od ova 3 kriterija: oligoovulacija i/ili anovulacija, klinički i/ili biokemijski znakovi hiperandrogenizma te nalaz policističnih jajnika na ultrazvuku. Osim toga, potrebno je isključiti ostala stanja koja oponašaju sindrom policističnih jajnika.³³

Sumnja na sindrom policističnih jajnika postoji u adolescentica s jednom ili više ovih karakteristika: hirsutizam ili neki drugi znak hiperandrogenemije koji slabo odgovara na lokalnu terapiju, menstrualne abnormalnosti (perzistentna amenoreja ili oligomenoreja ili teško, abnormalno, anovulatorno krvarenje) te pretilost udružena s bilo kojom drugom značajkom sindroma. U takvih djevojaka i žena postoji indikacija za stupnjevitu dijagnostičku procjenu.³⁴ Pri anamnezi i povijesti bolesti bitno je pitati o uzimanju lijekova koji mogu maskirati (npr., oralna hormonska kontracepcija, topička ili sistemska primjena lijekova za akne) ili, pak, uzrokovati (npr., androgeni steroidi, antiepileptici) navedene simptome. Zatim se provjeravaju klinički znakovi, odnosno kožne manifestacije hiperandrogenizma te utvrđuje abnormalni, nepravilni uzorak menstrualnih ciklusa koji upućuje na oligoovulaciju ili anovulaciju. Kliničke nalaze hiperandrogenizma svakako je potrebno potvrditi biokemijski, određivanjem serumske koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona, s obzirom na to da je samo polovica slučajeva umjerenog hirsutizma povezana s hiperandrogenemijom, a za akne i druge kožne manifestacije taj je postotak još manji. Daljnja procjena pacijentice s hiperandrogenizmom uključuje probir na ostale moguće uzroke porasta androgena koji oponašaju kliničku sliku sindroma policističnih jajnika: kongenitalna adrenalna hiperplazija (nedostatak 21-hidroksilaze), virilizirajući tumori nadbubrežnih žlijezda ili jajnika (tumori koji secerniraju androgen, ovarijaska hipertekozna), Cushingov sindrom, hiperprolaktinemija, disfunkcija štitnjače, akromegalija, poremećaji vezani uz inzulinsku rezistenciju, rijetki uzroci poput poremećaja razvoja spola ili portohepatičkih *shuntova* u sklopu portalne

hipertenzije te idiopatski hiperandrogenizam, najčešće povezan s pretilošću.^{1,34} Tek nakon njihova isključenja može se postaviti dijagnoza sindroma policističnih jajnika, koja se potvrđuje ultrazvukom jajnika, po mogućnosti transvaginalnim, radije nego transabdominalnim.^{3,33}

Nakon što se postavi dijagnoza sindroma policističnih jajnika, treba misliti na kvalitetu života pacijentice i imati na umu rizik od razvoja svih potencijalnih komplikacija. Različita endokrinološka i ginekološka društva u Europi i svijetu preporučuju daljnju evaluaciju kardiometaboličkog rizika, inzulinske rezistencije te probir za poremećaje raspoloženja i spavanja. Predlaže se ovo: mjerenje krvnog tlaka i određivanje indeksa tjelesne mase pri postavljanju dijagnoze, ali i poslije redovito, određivanje lipidnog profila natašte te određivanje vrijednosti glukoze natašte i 2 sata nakon oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT). OGTT se preferira kao najosjetljivija i najsPECIFICNIJA mjera tolerancije glukoze, sa sposobnošću detekcije najranije faze šećerne bolesti tipa 2, međutim, u kontinuiranom praćenju određuje se i hemoglobin A1c. Još nema pouzdanih rutinskih kliničkih testova za mjerenje inzulinske rezistencije. Novi marker za procjenu rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti, za koji je još proveden relativno malen broj studija, ali se u njima pokazao kao izrazito dobar i pouzdan, jest produkt akumulacije lipida, koji je uz to prilično jednostavan i praktičan za izvedbu te cijenom pristupačan.^{24,29} Najbliže rođakinje pacijentica s dijagnostičiranim sindromom policističnih jajnika također bi mogle imati koristi od testova probira na ove poremećaje, osobito uz prisutnost debljine ili nekoga drugog rizičnog faktora.^{1,3}

Liječenje

Općenito, ciljevi liječenja u žena sa sindromom policističnih jajnika jesu: poboljšanje, odnosno ublažavanje hiperandrogenih simptoma, kontrola i upravljanje podležećim metaboličkim abnormalnostima i rizičnim čimbenicima za razvoj šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularne bolesti, prevencija hiperplazije i karcinoma endometrija, kontracepcija za žene koje još ne planiraju trudnoću (s obzirom na to da žene s oligomenorejom povremeno ovuliraju pa postoji mogućnost neželjenog začeća) te indukcija ovulacije u žena koje žele zatrudnjeti.^{33,35}

Kombinirana oralna hormonska kontracepcija koja sadržava estrogensku i progestinsku komponentu (najbolje progestin koji posjeduje i antiandrogenu aktivnost) prva je linija terapije za menstrualnu disfunkciju i zaštitu endometrija od razvoja hiperplazije i karcinoma zbog kronične anovulacije. Ova kombinacija ima brojne povoljne učinke: progestin antagonizira učinak estrogena koji potiče proliferaciju endometrija, žene su zaštićene od neželjene trudnoće, ublažavaju se kožne manifestacije hiperandrogenizma, a studije su pokazale da oralni kontraceptivi povoljno utječu i na osjetljivost na inzulini te metabolizam ugljikohidrata i lipida.^{35,36} U preuhranjenih i pretilih žena sa sindromom policističnih jajnika redukcija tjelesne težine uvijek bi trebala biti prvi korak radi poticanja ovulacije jer većina njih upravo na taj način uspije i zatrudnjeti.³⁷ Ako se ova metoda pokaže neuspješnom, pristupa se indukciji ovulacije lijekovima, pri čemu je prvi izbor klomifen citrat jer se pokazao izrazito uspješnim, osobito u nepretih pacijentica (ITM < 30 kg/m²), kod kojih u čak 80% slučajeva izazove ovulaciju, a 50% i zatrudni.^{36,38} Kombinirana estrogensko-progestinska kontracepcija prvi je terapijski izbor i za terapiju hirzutizma. Ako odgovor na tu terapiju ne zadovoljava, dodaje se antiandrogen. Uz hirzutizam suzbijaju se i akne i gubitak kose

(androgena alopecija). Iako su transdermalni preparati i vaginalni prstenovi potencijalne opcije, nisu još dovoljno istraženi u suzbijanju hirzutizma. Od antiandrogena najčešće se primjenjuje spironolakton (50 do 100 mg 2 puta na dan), a ostale su opcije finasterid, ciproteron acetat i flutamid. U moguću terapiju hirzutizma ubrajaju se i agonisti hormona koji oslobađa gonadotropin, mehanički načini odstranjenja dlaka (britvice, vosak, depilatori, elektroliza, laser) te kreme koje sadržavaju eflornitin hidroklorid koji inhibira rast novih dlaka (npr., krema Vaniqa).³⁵

S obzirom na to da u dijela pacijentica inzulinska rezistencija i pretilost imaju važnu ulogu u etiopatogenezi i progresiji sindroma policističnih jajnika te njegovih potencijalnih metaboličkih i kardiovaskularnih komplikacija, redukcija tjelesne težine i/ili primjena lijekova koji povećavaju osjetljivost na inzulini važna su terapijska opcija. Pokazalo se da umjeren gubitak tjelesne težine (5 do 10%), postignut redovitom tjelovježbom i niskokalorijskom uravnoteženom prehranom, rezultira povratkom ovulacije i povećanjem osjetljivosti na inzulini u relativno kratkom vremenu, no još nema dovoljno randomiziranih kliničkih pokusa ni podataka o dugoročnim reproduktivnim i metaboličkim učincima. Radi smanjenja tjelesne težine primjenjuju se i različiti endoskopski i barijatrijski kirurški zahvati.^{18,37} Od lijekova su najvažniji oni koji smanjuju inzulinsku rezistenciju, poput bigvanida (metformin) i tiazolidindiona (pioglitazon). Osim što preveniraju razvoj šećerne bolesti tipa 2, također smanjuju proizvodnju androgena u jajnicima, koncentraciju slobodnog testosterona u serumu te obnavljaju pravilnost menstrualnih ciklusa.^{35,39} Važno je da ne postoje dokazi kako terapija metforminom u neplodnih žena s PCOS-om povećava broj živorođene djece, već samo broj ovulacija.⁴⁰ Dodatak vitamina D terapiji metforminom može povoljno utjecati na regulaciju ciklusa i ovulacije, a vitamin D posebno snižava abnormalno povišene serumske razine anti-Müllerova hormona te povećava serumski topljivi protuupalni receptor za završne produkte glikacije. Međutim, prije uvrštavanja u terapijske smjernice potrebno je provesti daljnja istraživanja visokokvalitetnim randomiziranim, kontroliranim kliničkim pokusima kako bi se potvrdili povoljni učinci dodatka vitamina D na ublažavanje značajka sindroma.²⁰ Za terapiju dislipidemije u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika primjenjuju se jednake metode kao i u ostalih pacijenata: ponajprije tjelesna aktivnost i gubitak tjelesne težine, a zatim, prema potrebi, i farmakoterapija statinima.

Rasprava i zaključci

Sindrom policističnih jajnika dijagnoza je s kojom se danas bori velik broj žena, različite dobi, diljem svijeta te je zbog svojih dugoročnih posljedica i mogućih teških komplikacija važan zdravstveni problem. Normalna funkcija ženskoga reproduktivnog sustava usko je povezana s homeostazom energije te su fiziološke promjene u životu žene (pubertet, trudnoća, menopauza), ali i pojedina patološka stanja poput preuranjene adrenarhe, gestacijskog dijabetesa i sindroma policističnih jajnika, povezane s promjenama u energetske homeostazi i razinama gonadalnih steroidnih hormona, što je popraćeno povećanjem udjela tjelesne masti i inzulinske rezistencije, važnih komponenata metaboličkog sindroma.²⁶ Izloženost učincima nalik na estrogenske, ponajprije zbog njihove prisutnosti u različitoj hrani, ali i okolišu općenito, te prekomjerno dobivanje na tjelesnoj težini mogu, barem djelomično, objasniti zašto pubertet nastupa u sve mlađoj dobi, a preuranjeni pubertet može također biti znak sindroma policističnih jajnika.⁴¹ Stu-

dije dugoročnog praćenja i procjenjivanja iste populacije žena u različitim životnim razdobljima dovest će do boljeg razumijevanja interakcija između okolišnih, genetičkih i intrauterinih faktora razvoja sindroma policističnih jajnika te njegovih komorbiditeta tijekom životnog vijeka.¹⁴

Smatra se da se sindrom nasljeđuje, i to najvjerojatnije prema autosomno dominantnom obrascu, međutim, velik je broj gena koji pridonose metaboličkim i hormonalnim obilježjima bolesti, a izražavanje tih karakteristika uvjetovano je dodatnim faktorima u koje, između ostalog, spadaju i prehrana i tjelesna aktivnost žene, koje nikako ne smijemo zanemariti tijekom prevencije i terapije. Mogućnost da mlada djevojka razvije sindrom policističnih jajnika treba osobito razmotriti kada njezina majka ima sindrom ili jednostavno policistične jajnike, ili kada bilo koji od roditelja boluje od pretilosti, šećerne bolesti ili nekih drugih manifestacija inzulinske rezistencije.

Iako je sindrom primarno karakteriziran ovulatornom disfunkcijom i hiperandrogenizmom, njegova je važna značajka klinička i biokemijska heterogenost – osnovne komponente sindroma različite su kombinacije stanja čija se patogeneza međusobno isprepleće te im se ne može pronaći drugi, siguran uzrok.^{6,7} Osim estetskih i reproduktivnih problema, tijekom duljeg razdoblja javljaju se brojni morbiditeti: disfunkcijska krvarenja iz maternice, anemija, kasnija menopauza, češći spontani pobačaji, povišen rizik od karcinoma endometrija i jajnika, češće histerektomije, arterijska hipertenzija te već spomenuti metabolički poremećaji.^{5,21} Na temelju studija u kojima se određivala i uspo-ređivala razina upalnih parametara (CRP, IL-6, TNF- α , omjer neutrofila i limfocita, neopterin) u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika i kontrolnih skupina, zaključeno je da je u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika povećana upalna aktivnost, što vodi k povišenom riziku od ateroskleroze i kardiovaskularnih događaja općenito.^{28,29}

Od brojnih terapijskih opcija bitno je odabrati one što najbolje liječe tegobe koje pacijentici zadaju najveći problem, ne zaboravljajući pritom da se znatan napredak može postići već i samom promjenom životnog stila. Tradicionalni pristup usredotočen na posljedice (akne, hirzutizam, neplodnost) danas se sve više zamjenjuje djelovanjem na hiperinzulinemiju redukcijom tjelesne težine i lijekovima koji povećavaju osjetljivost na inzulin. Većina pacijentica sa sindromom policističnih jajnika ima povećanu tjelesnu masu, no postoji određeni manji postotak pacijentica koji odstupa od uobičajenog fenotipa te se buduća istraživanja moraju usredotočiti i na tu podgrupu, razumijevanje njihove podležice patofiziologije i terapijskih opcija.^{18,38} Unatoč individualnom i multidisciplinarnom pristupu te razvoju raznovrsnih metoda liječenja, u mnogih se pacijentica i dalje ne postižu zadovoljavajući rezultati te u budućnosti treba raditi na istraživanju patogenetskih mehanizama i otkrivanju genetskih poremećaja u podlozi sindroma policističnih jajnika kako bi se razvila efikasnija, ciljana, genski usmjerena terapija. Tek će daljnje obiteljske i etničke studije pridonijeti razjašnjenju kompleksne etiologije, a time i učinkovitijem liječenju ovog sindroma.

Napomena

Rad je nastao na temelju istoimenog diplomskog rada.

LITERATURA

- Rosenfield RL. Definition, clinical features and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Dostupno na: [http://www.uptodate.com/contents/definition-clinical-features-and-differential-diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents?source=search](http://www.uptodate.com/contents/definition-clinical-features-and-differential-diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents?source=search_result&search=polycystic+ovarian+syndrome&selectedTitle=4-145)

- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E i sur. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014;171(4):1-29.
- Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?source=search_result&search=polycystic+ovarian+syndrome&selectedTitle=2-145. Pristupljeno: 6. 5. 2016.
- Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
- Pavičić Baldani D. Sindrom policističnih jajnika (PCOS). *Medix* 2013; 19(104/105):124-30.
- Harrison TR. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19. izd. McGraw Hill Education; 2015.
- Pentz I. Sindrom policističnih jajnika. *Medicus* 2010;19(1):5-11.
- Šimunić V i sur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
- Džepina M, Čavlek T, Posavec M. Rano otkrivanje sindroma policističnih jajnika u djevojčica i adolescentica. *Medix* 2009;XV(80/81): 230-33.
- Rosenfield RL. Pathophysiology and etiology of polycystic ovary syndrome in adolescents. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-the-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?source=search_result&search=polycystic+ovarian+syndrome&selectedTitle=8-145. Pristupljeno: 6. 5. 2016.
- Leibel N, Baumann E, Kocherginsky M, Rosenfield R. Relationship of Adolescent Polycystic Ovary Syndrome to Parental Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1275-83.
- Salilew-Wondim D, Wang Q, Tesfaye D i sur. Polycystic ovarian syndrome is accompanied by repression of gene signatures associated with biosynthesis and metabolism of steroids, cholesterol and lipids. *J Ovarian Res* 2015;8(1):24.
- Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM, Davidson SM. Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease. *J Endocrinol* 2016;228(2):57-71.
- de Melo AS, Dias SV, Cavalli Rde C i sur. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction* 2015;150(1):11-24.
- Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S i sur. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3):480-84.
- Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
- Damjanov I, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
- Rojas J, Chávez M, Olivar L i sur. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *Int J Reprod Med* 2014;2014(10):1-17.
- Čolak B, Jukić P, Kljajić K, Čolak Z. Metabolička inzulinska rezistencija u sindromu policističnih jajnika. *Medicus* 2004;13(2):77-83.
- Lin MW, Wu MH. The role of vitamin D in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res* 2015;142(3):238-40.
- Barbieri RL, Ehrmann DA. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?source=search_result&search=polycystic+ovarian+syndrome&selectedTitle=6-145. Pristupljeno: 6. 5. 2016.
- DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83(5):1454-60.
- Ygontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos G. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness: Role of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):418-19.
- Odsater IH, Asberg A, Vanky E, Carlsen SM. HbA1C as screening for gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *BMC Endocr Disord* 2015;15(1):38.
- Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(1):7-12.
- Vryonidou A, Paschou SA, Muscogiuri G, Orio F, Goulis DG. Metabolic syndrome through the female life cycle. *Euro J Endocrinol* 2015; 173(5):153-63.
- Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C i sur. Mechanisms in Endocrinology: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Euro J Endocrinol* 2014;171(3):101-10.
- Agacayak E, Gul T. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci Monit* 2015;21:2446-55.
- Nascimento J, Chein M, de Sousa R, Ferreira A, Navarro P, Brito L. Importance of lipid accumulation product index as a marker of CVD risk in PCOS women. *Lipids Health Dis* 2015;14(1):62.

30. *Sathyapalan T, Atkin SL.* Recent advances in cardiovascular aspects of polycystic ovary syndrome. *Euro J Endocrinol* 2012;166(4):575–83.
31. *Calvar CE, Bengolea SV, Deutsch SI, Hermes R, Ramos G, Loyato M.* Alta frecuencia de trastornos tiroideos en el síndrome de ovario poliquístico. *Medicina (Buenos Aires)* 2015;75(4):213–17.
32. *Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB.* Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2016;39(4):639–48.
33. *Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA i sur.* Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4565–92.
34. *Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA.* The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstetr Gynecol* 2010;203(3):201.e1–201.e5.
35. *Barbieri RL, Ehrmann DA.* Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?source=search_result&search=polycystic+ovarian+syndrome&selectedTitle=3~145. Pristupljeno: 6. 5. 2016.
36. *de Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA.* Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics* 2015;70(11):765–69.
37. *Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ.* Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; Feb 16;(2):CD007506.
38. *Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E i sur.* European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire. *Euro J Endocrinol* 2014;171(4):489–98.
39. *Sun X, Wu X, Zhou Y, Yu X, Zhang W.* Evaluation of Apelin and Insulin Resistance in Patients with PCOS and Therapeutic Effect of Drospirenone-Ethinylestradiol Plus Metformin. *Med Sci Monit* 2015;21:2547–52.
40. *Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH.* Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD003053.
41. *Tsikouras P, Spyros L, Manav B i sur.* Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. *J Med Life* 2015;8(3):291–296.

