

DIJAGNOSTIKA POLICISTIČNOG OVARIJALNOG SINDROMA

SAŠA ŽIVIĆ, VESNA CVETKOVIĆ, SANDRA STANKOVIĆ, JELENA VUČIĆ, DEJAN MILOJEVIĆ*

Policistični ovarijalni sindrom (PCOs) je najčešća endokrinopatija žena u reproduktivnom periodu koji se tipično prezentira u tijeku adolescencije. Glavne kliničke karakteristike su menstrualne nepravilnosti (anovulacija), neželjena dlakavost i drugi znakovi hiperandrogenizma te morfološki uvećani policistični jajnici. Dijagnoza PCOs se postavlja na osnovu kronične anovulacije i hiperandrogenizma u odsustvu specifičnih hipofizarnih i/ili nadbubrežnih bolesti. Prema predloženim Rotterdamskim kriterijima dijagnozu bi trebalo postaviti na osnovu postojanja dva od tri slijedeća kriterija: oligo ili anovulacija, klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam i ultrazvučni policistični jajnici. Anovulacija se otkriva mjerenjem serumskog progesterona u sredini luteinske faze. Najšire prihvaćeni kriterij koji ukazuje na anovulaciju je progesteron manji od 30 nmol/l u 21. danu ciklusa. Hiperandrogenizam se klinički prezentira aknama, hirsutizmom ili androgenom alopecijom kao posljedicom stimulacije pilosebacealne jedinice androgenima. Najčešći klinički pokazatelji hiperandrogenizma su visoki LH i LH/FSH odnos. I pored toga što je inzulinska rezistencija posebno važna u patogenezi PCOs, hiperinzulinemija nije usvojeni dijagnostički kriterij. Od velike pomoći u terapiji može biti redukcija inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije redukcijom tjelesne mase i upotrebom inzulinskih senzitivajera. Farmakološki tretman podrazumijeva upotrebu antiandrogena i oralne kontracepcije.

Deskriptori: HIPERANDROGENIZM, ANOVULACIJA, PROGESTERON, INZULINSKA REZISTENCIJA, ORALNA KONTRACEPCIJA

Policistični ovarijalni sindrom (PCOs) je kompleksni entitet, nepotpuno jasne etiopatogeneze, varijabilne kliničke ekspresije, nedovoljno preciznih dijagnostičkih kriterija i brojnih, veoma različitih terapijskih protokola. Značajnu socijalnu dimenziju ovom sindromu daje njegova učestalost - to je najčešća endokrinopatija žena u reproduktivnom periodu čija se incidencija procjenjuje na čak 8-18% populacije (1).

DEFINICIJA

Pod PCOs podrazumijevamo stanje kronične hiperandrogenemije i anovulacije, onda kada su drugi uzroci isključeni (kongenitalna adrenalna hiperplazija,

hiperprolaktinemija, adrenalni ili ovarijalni tumori). Ovo je sindrom varijabilne udruženosti menstrualnih nepravilnosti, hirsutizma i gojaznosti: oko 66% ima menstrualne iregularnosti po tipu anovulacije (amenoreja, oligomenoreja, disfunkcionalna krvarenja), oko 66% ima hirsutizam ili ekvivalente hirsutizma (akne, seboreja, ženska alopecija, rjeđe klitoromegalija, atrofija grudi, muški habitus i boja glasa) i oko 50% je gojazno. Samo 33% njih ima punu kliničku sliku!

U adolescenciji je nekada teško razlikovati nezrelost hipotalamo-hipofizno-ovarijalne osi s očekivanom anovulacijom od anovulacije u PCOs. Ipak, brižljivom anamnezom i pregledom moguće je napraviti ovakvu distinkciju. Dijagnoza hirsutizma je subjektivna i često bazirana na primjeni nedovoljno preciznih kliničkih skorova, kakav je onaj po Ferriman-Gallwey-u. I dijagnoza akni je u pravilu neprecizna s obzirom da se one pojavljuju gotovo u svakog tinejdžera i da se značajan broj njih kvalificira "fiziološkim". Androgena alopecija u mladim je manje učestalosti (2).

ETIOLOGIJA

Evidentno je da brojni genetski čimbenici ali i čimbenici okoline imaju utjecaj na razvoj ovog sindroma.

Naslijeđe

Oko 50% sestara adolescentica s PCOs ima hiperandrogenemiju, sa ili bez anovulacije, što sugerira mogući autosomno dominantni način nasljeđivanja. Nastanak PCOs najvjerojatnije je u vezi sa: CYP 17 genima i genima inzulinskog receptora.

CYP 17 geni određuju aktivnost tekalnog enzima citokroma P450c17 koji ima 17 α -hidroksilaznu i 17,20-liaznu aktivnost. Genetske abnormalnosti u steroidogenezi pogađaju primarno gonade (teka stanice), ali i nadbubrež - zato u bolesnica s PCOs često postoji i povećan odgovor 17-ketosteroida na ACTH stimulaciju. Akcija inzulina je posredovana tirozin kinaznom aktivnošću inzulinskih receptora. Autofosforilacija tirozina uvećava aktivnost, dok serin fosforilacija smanjuje aktivnost inzulinskih receptora (3).

*Klinika za dječje interne bolesti
Kliničkog centra u Nišu

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. Saša Živić
Odjeljenje za endokrinologiju
Klinika za dječje interne bolesti
Kliničkog centra u Nišu
18000 Niš, Bulevar Z. Đinđića 48
E-mail: szivic@medianis.net

Osnovna genetska abnormalnost, kada su u pitanju obje grupe gena, vjerojatno je u vezi mutacije enzima serin-kinaze što uvjetuje povećanu serin fosforilaciju, a što dovodi do:

- fosforilacije enzima *citokroma P450c17*, što uvjetuje povećanu aktivnost kako 17 α -hidroksilaze, tako i 17,20-liaze uz konsekutivnu hiperandrogenemiju. Pokazano je da je količina i androstendiona (zbog aktivirane 17,20-liaze) ali i 17-OH progesterona (zbog aktivirane 17 α -hidroksilaze) u teka stanicama oboljelih od PCOs 20 puta veća od one u zdravih fertilnih žena (4);
- inhibicije aktivnosti *tirozin kinaze inzulinskih receptora*, što dovodi do prekida metaboličkih efekata inzulina i nastanka inzulinske rezistencije, tako karakteristične za PCOs.

Čimbenici okoline

Brojni čimbenici okoline mogu pogodovati nastanku PCOs.

Pretilost ostaje glavni permisivni faktor nastanka i održavanja ovog sindroma. Višak tjelesne mase praćen inzulinskom rezistencijom dovodi do povećane produkcije androgena na nekoliko načina. Inzulin preko vlastitih receptora na teka stanicama, putovima koji se razlikuju od onih metaboličkih, ima direktan stimulatívni efekt na P450c17 enzime, djelujući sinergistički s LH u stimulaciji teka stanica da prave androgene i ponašajući se kao "ko-gonadotropin". Inzulin također inhibira produkciju SHBG u jetri i time uvećava bioavijabilnost androgena (koncentracija SHBG može biti dobar marker inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije).

Intrauterina retardacija rasta u praviu nosi rizik za inzulinsku rezistenciju, hiperinzulinemiju, tip 2 dijabetesa, ovarijalnu hiperandrogenemiju i anovulaciju - značajan broj adolescentica s PCOs upravo se regrutira u grupi djece koja su bila nedostašćad (SGA). Što je niža porođajna masa to je izraženiji rizik za hiperinzulinemiju i hiperandrogenemiju. U SGA djece postoji fetalna adrenalna hipoplazija s niskim DHEA nivoima.

Međutim, nakon rađanja, a pogotovo u one djece koja naprave rani i izdašni fenomen "catch-up growth", akceleracija u produkciji adrenalnih androgena postaje dramatična, time i šansa za rano razvijanje sindroma policističnih jajnika (5).

PATOGENEZA

Ovarijalna hiperandrogenemija je posljedica autohtone - "intrizing" povećane steroidne aktivnosti teka stanica. Nedvosmisleno je dokazano da je u ovarijalnim teka stanicama oboljelih aktivnost enzima 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaze, koji androstendion poglavito prevodi u testosteron, nekoliko puta veća od one u jajnicima zdravih (6). Također, postoje dokazi da je i aktivnost 5 α -reduktaze nekoliko puta veća u adolescentica s PCOs (7).

Dakako, ovarijalna hiperandrogenemija je i gonadotropin ovisna - terapija spolnim steroidima negativnom povratnom spregom suprimira gonadotropine, primarno LH, što promptno normalizira nivo androgena u krvi (8). U preko 75% oboljelih postoje povećane serumske koncentracije LH, a čak u 95% uvećani LH/FSH odnos. LH regulira androgenu sintezu u teka stanicama a FSH produkciju estrogena u granulosa stanicama - kada god je LH relativno veći od FSH, jajnici poglavito stvaraju androgene. Što veći nivoi LH to je vjerojatniji rizik od anovulacije.

U ovom sindromu postoji značajna disregulacija pulsnog generatora gonadotropnog rilizing hormona (GnRH). Normalno, u folikularnoj fazi estrogeni ubrzavaju GnRH pulzacije što favorizira LH dominaciju neophodnu za kasniju ovulaciju. U luteinskoj fazi progesteron usporava GnRH pulzacije što obara LH a povećava FSH frekvenciju - neophodno za adekvatnu folikulogenezu u narednom ciklusu. U PCOs, uslijed nedostatka progesterona perzistiraju ubrzane pulsne frekvencije GnRH. Ubrzana frekvencija GnRH favorizira transkripciju β -subjedinice LH u odnosu na β -subjedinicu FSH što omogućava trajnu dominaciju LH i definitivno vodi u hiperandrogenemiju i poremećenu folikularnu maturaciju (9).

Dakle, iako nesporno gonadotropin ovisna hiperandrogenemija u PCOs je inicijalno uvjetovana intrizing defektom teka stanica i podstaknuta hiperinzulinemijom i inzulinskom rezistencijom! Logično da je najveća učestalost sindroma u onom uzrastu kada postoji najizraženija fiziološka inzulinska rezistencija - u adolescenciji.

Mada je nedvosmisleno da u PCOs postoji izražena ovarijalna hiperandrogenemija, doprinos adrenalne hiperandrogenemije može biti izražen, posebno ako je uzrast mlađi. Tako je poznato da maturaciono povećanje produkcije adrenalnih androgena rano u djevojčica može biti uzrok premturane pojave stidne dlakavosti (prematurna pubarha), što nosi kasniji rizik za instaliranje PCOs (10). Nedostašćad (SGA) ima veću učestalost premturnih pubarhi, a postoje dokazi povezanosti SGA i premturane pubarhe s pojavom hiperinzulinemije, dislipidemije i ovarijalne hiperandrogenemije i disfunkcije kasnije u adolescenciji, dakle sa sindromom policističnih jajnika (11). Ovo ujedno i inicira razmišljanje o povezanosti intrauterine izloženosti androgenima i posebnog "programinga" neuroendokrine osovine s premturnom pubarhom i policističnim sindromom jajnika, kao različitim uzrasnim manifestacijama u stvari jednog te istog patogenetskog arhetipa. Dakle, perinatalna izloženost neuroendokrine osovine androgenima može "programirati" neuroendokrini sistem da pretjerano stvara LH u pubertetu, što može rezultirati ovarijalnom hiperandrogenemijom i razvojem PCOs. Debljina majke u toku trudnoće, preko izloženosti fetusa povećanom utjecaju androgena može usloviti ovakav "programing" PCO fenotipa kćeri kasnije u životu.

Svaka hiperandrogenemija povezana je s kroničnom anovulacijom. Zbog visokih razina androgena intraovarijalno povećava se broj androgenih receptora na granulosa stanicama što potiče njihovu proliferaciju te postoji prekomjerna "regrutacija" u folikularnoj fazi (12). Paralelno ovom povećanje broja i afiniteta FSH receptora na granulosa stanicama omogućava i njihovu hiperstimulaciju. Obzirom na proliferaciju i hiperstimulaciju nema više cikličnosti u funkciji

granuloza stanica - više nema fiziološkog pada u aktivnosti granulosa stanica. Tako kontinuirana tonička produkcija estrogena, inhibina i folistatina stabilno apatira FSH te nema ni dobro poznate pulzativnosti u lučenju ovog gonadotropina - ovo ujedno objašnjava povoljni terapijski odgovor na rekombinantni FSH u PCOs.

Kao posljedica konstantno niskog FSH izostaje stvaranje jednog dominantnog folikula, već se stimulira stvaranje većeg broja folikula 2-18 mm promjera što čini prepoznatljivi ultrazvučni nalaz u PCOs. Skorašnje studije pokazuju da i smanjena produkcija "anti-Müllerovog hormona" (AMH) može biti odgovorna za nastanak policistizma. Produkcija ovog hormona koji ekskluzivno stvaraju granulosa stanice značajno je smanjena u PCOs. Obzirom da AMH inhibira prekomjernu folikularnu maturaciju, veza između smanjene produkcije ovog hormona i nastanka PCOs postaje logična i patogenetski održiva. Naizgled paradoksalno, serumske koncentracije AMH u PCOs su 2-3 puta veće no u zdravih - ovo je u stvari odraz i posljedica povećanog broja preantralnih i malih antralnih folikula u ovom sindromu (13).

KLINIČKA SLIKA

PCOs karakterizira široki i često nepredvidljivi spektar poremećaja normalnog menstrualnog ciklusa i manifestacije hiperandrogenemije na koži, rjeđe na drugim tkivima (14). Simptomi obično počnu oko menarhe, mada se ekvivalentom PCOs smatra i pojava premturane pubarhe u prvom desetljeću života. U principu ovaj sindrom može biti sumnjiv kod svake hirutne adolescentice ako je praćen menstrualnim iregularnostima ili debljinom. Čak akne refrakterne na uobičajenu terapiju valja razmatrati u svjetlu PCOs, baš kao i nagla debljina nastala paralelno menarhi - pogotovo ako je praćena znacima acantosis nigricans ili porodičnim opterećenjem za dijabetes tipa 2.

Iregularnosti menstrualnog ciklusa mogu se manifestirati bilo po tipu disfunkcionalnih krvarenja, bilo kao oligo ili amenoreja. Obzirom da je najveća incidenca menstrualnih abnormalnosti

u PCOs upravo u doba menarhe - onda kada po pravilu ciklusi i nisu ovulatorni, nekada je teško napraviti jasnu distinkciju između nezrelosti hipofizo-ovarijalne osovine i PCOs (15).

Hirzutizam podrazumijeva prisustvo terminalnih dlaka u androgen ovisnim zonama tijela. Terminalne su one dlake koje su dužine veće od 1 cm, deblje, pigmentirane, uvijene oko uzdužne osovine i grube. Njihova prisutnost boduje se po Ferriman-Gallwey skor na 9 mjesta na tijelu ocjenama od 0 do 4 u ovisnosti od ekstenzije, pri čemu se zbir veći od 8 smatra signifikantnim hirzutizmom. Dometi ovakvog kvantificiranja hirzutizma limitirani su njegovom arbitrarnošću i subjektivnošću. Hirzutizam valja razlikovati od hipertrihoze (maljavosti). Malje su dlake kraće od 1 cm, tanke i nepigmentirane, neuvijene oko uzdužne osovine i meke, van androgen ovisnih zona tijela. Hipertrihoza može biti familijarna ili udružena s anoreksijom, tiroidnom disfunkcijom ili korištenjem nekih medikamenata (ciklosporin, fenitoin, minoksidil). Nije svaka hiperandrogenemična adolescentica s PCOs obligatno i hirutna - postoji različita osjetljivost receptora pilosebacealnog aparata na androgene (zato se i hirzutizam javlja u PCOs s učestalošću od oko 66% a ne 100%). Analogno, nekada i one s normalnom koncentracijom cirkulirajućih androgena mogu biti hirutne - ovaj se entitet označava idiopatskim hirzutizmom! U tim slučajevima postoje normalni ciklusi i ovulacija, a pojačana dlakavost je posljedica ili povećane aktivnosti 5 α -reduktaze (što uvjetuje povećanje nivoa DHT u perifernim tkivima uz normalni serumski testosteron i slobodni testosteron) ili povećane osjetljivosti receptora pilosebacealnog aparata na normalne cirkulirajuće koncentracije androgena.

Ekvivalentom hirzutizma smatra se pojava akni ili drugih znakova seboreje, kakva je pojava intenzivnog mašćenja kose s alopecijom. Akne se u PCOs javljaju s manjom incidencom od hirzutizma, što se može objasniti razlikom u ekspresiji i tipu 5 α -reduktaze u folikulu dlake u odnosu na lojnu žlijezdu - dlaka eksprimira veću aktivnost 5 α -reduktaze tip 1, a lojna žlijezda manju i to tipa 2

ovog enzima (16). Ženska se alopecija razlikuje od muške - počinje u frontoparijetalnoj regiji i po pravilu je difuzna.

Ovaj sindrom ima i čitav niz drugih ozbiljnih implikacija na zdravlje - odavno je prepoznata udruženost intolerancije na glukozu i hiperandrogenemije. Rizik za razvoj metaboličkog sindroma i kardiovaskularne bolesti je evidentan. S vremenom postaje očigledno oštećenje strukture i funkcije miokarda, endotelna disfunkcija, lipidne abnormalnosti i upale. Svi rečeni problemi nastaju kao posljedica postojeće inzulinske rezistencije, mada će biti pojačani i samim androgenim ekscesom (17).

DIJAGNOZA

Dijagnoza ovog kompleksnog sindroma mijenjala se vremenom. Početkom 1990. godine NIH (National Institutes of Health) zahtijeva hiperandrogenemiju i ovarijalnu disfunkciju, kao kriterije za postavljanje dijagnoze. Nakon 13 godina lansira se Roterдам deklaracija za dijagnozu PCOs (18). Ova i danas važeća deklaracija upućuje da je za dijagnozu PCOs neophodno da budu ispunjena dva od slijedeća tri kriterija: anovulacija (amenoreja, oligomenoreja, disfunkcionalna krvarenja, infertilitet), klinički i/ili biokemijski znaci hiperandrogenemije (hirzutizam, akne, alopecija i/ili povećanje slobodnog testosterona ili LH odnosno LH/FSH odnosa) i ultrazvučna verifikacija policističnog jajnika. Prethodno je potrebno isključiti sve druge uzroke hiperandrogenemije - kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, adrenalne ili ovarijalne tumore, hiperprolaktinemiju, hipotiroidizam (19). Instaliranjem Roterдамskih kriterija kao važećih praktično su definirana 4 fenotipa sindroma policističnih jajnika (20):

- klinička i/ili biokemijska hiperandrogenemija i kronična anovulacija uz policistične jajnike - "klasični PCOs" (najteža i najčešća forma prisutna u preko 90%, obično udružena s preti-lošću);
- klinička i/ili biokemijska hiperandrogenemija i kronična anouovulacija ali uz normalne jajnike (relativno rijetka forma, klinički se prezentira kao "klasični PCOs");

- klinička i/ili biokemijska hiperandrogenemija i policistični jajnici ali uz ovulatorne cikluse - "ovulatorni PCOs" (klinički blaga forma sindroma, s manjim stupnjem inzulinske rezistencije i metaboličkih abnormalnosti);
- kronična anovulacija uz policistične jajnike ali bez kliničke i/ili biokemijske hiperandrogenemije (blaga forma, s lakim uvećanjem inzulinemije i LH/FSH u odnosu na zdrave).

Roterdamski kriteriji su mnogo inkluzivniji i povećavaju obuhvat pacijenata, obzirom da moguće čak ne zahtijevaju ni hiperandrogenemiju kao isključivi uvjet dijagnoze. U adolescentnom periodu ove kriterije kompromitira mala senzitivnost abdominalnog ultrazvuka u potvrđivanju ovarijalne morfologije.

Anovulaciju je moguće detektirati mjerenjem razine progesterona u sredini luteinske faze ciklusa, s obzirom da pik vrijednosti ovog hormona ostaje takav samo u kratkom periodu. Najčešće korišteni kriterij ovulacije je vrijednost progesterona veća od 30 nmol/l u 21. danu ciklusa (21).

Mada je hiperandrogenemija više nego dobro potvrđeni uzrok nastanka PCOs koja se otkriva s učestalošću 60-80%, često je lakše reći nego dokumentirati "povećani testosteron". "Normalne vrijednosti" su nerijetko arbitrarne i u pravilu jako široke. Najveći broj referentnih laboratorija smatra povećanim testosteron iznad 90 ng/dl (konverzija u nmol/l je ng/dl $\times$ 0,0347) i slobodni testosteron iznad 10 pg/ml (konverzija u nmol/l je pg/ml $\times$ 0,37). Najbolje vrijeme za uzimanje testosterona je jutro nekog od prvih 5 dana menstrualnog ciklusa. Bolji marker je svakako slobodni testosteron: njegovo povećanje se otkriva u PCOs duplo češće od onog testosterona. U 90% oboljelih postoji hipersekrecija LH, bazalno kao i stimulirano s GnRH, a u 50% povećani su i 17-ketosteroidi (adrenalni androgeni) na stimulaciju s ACTH. Signifikantna je inverzija FSH/LH odnosa od 1:3.

Ultrazvučnim pregledom otkriva se zadebljanje tunike i povećanje strome s generalno uvećanim volumenom jajnika

od preko 10 cm³. Vrlo upotrebljiva formula za preračunavanje volumena jajnika podrazumijeva množenje dužine, širine i debljine s brojem 0,5 (22). U voluminoznom jajniku detektira se 10 ili više folikula promjera 2-18 mm. Mali antralni folikuli ultrazvučno se prikazuju kao cistične strukture koje reflektiraju zaustavljene folikule u središnjoj fazi razvoja. Nakon zastoja u ovoj fazi dolazi do nakupljanja folikularne tekućine što rezultira ekspanzijom antruma. Kako se folikuli uvećavaju progresivno, degenerira sloj granulosa stanica što folikulu daje izgled ciste tankog zida. Cijela populacija folikula - i primarnih i sekundarnih i terci-jarnih - uvećava se 2-3 puta u odnosu na zdrave jajnike. Obzirom da je PCO funkcionalni poremećaj ovakav izgled jajnika nije neophodan za dijagnozu, baš kao što ni izolirano prisustvo policistizma ne znači PCOs (23). Uvećanje jajnika može se otkriti u 50% asimptomatskih postmenarhalnih adolescentica, najvjerojatnije kao razvojna faza postizanja maksimalne ovarijalne veličine i normalan je nalaz u ovih djevojaka. Dodatnu poteškoću u slikovnom prikazu jajnika u adolescentica predstavlja činjenica da je u njih ultrazvuk po pravilu nevaginalni, nego abdominalni - mnogo manje senzitivan i specifičan. Stoga serumske vrijednosti "anti-Müllerovog hormona" koji strogo koreliraju s brojem malih antralnih folikula mogu biti dobar surogat ili korisna dopuna abdominalnom ultrazvuku (24).

Mada očigledno ekstremno važna u patogenezi, inzulinska rezistencija nije dijagnostički kriterij PCOs (čak ni integralni dio njegove definicije), jer se teško laboratorijski dokazuje i numerički kvantificira. Pod inzulinskom rezistencijom podrazumijevamo biološki odgovor inzulina manji od normalnog. Može se mjeriti euglikemijskim hiperinzuline-mijskim clampom - zahtjevnom tehnikom potpuno neprikladnom za rutinsku dijagnostiku, ili određivanjem inzuline-mije na tašte - što ima manju informativnost i nedovoljnu senzitivnost. Koristan u detekciji hiperinzulinemije može biti HOMA indeks. Ovaj se indeks izračunava kao količnik proizvoda inzulinemije (u μ U/l) i glikemije (u mmol/l) s brojem 22,5. Na inzulinsku rezistenciju kod odraslih ukazuje HOMA indeks veći od

2,5, a u adolescenata veći od 3,2. U odnosu na zdrave, sve žene s PCOs su hiperinzulinemične, neovisno da li su gojazne ili ne - rezistencija postoji i u normalno uhranjenih s ovim sindromom (25). Preko 40% njih ima inzulinsku rezistenciju, preko 33% poremećenu toleranciju ugljikohidrata, a približno 10% dijabetes tipa 2. Općenito, adolescentice s PCOs imaju 5 do 10 puta veći rizik za nastanak dijabetesa tipa 2, a značajno veći rizik i za razvoj dislipidemije i hipertenzije - dakle, za nastanak metaboličkog sindroma. Američka asocijacija za dijabetes (ADA) prepoznaje PCOs kao rizični čimbenik koji opravdava skrining na dijabetes tipa 2, dok europsko i američko Udruženje za reproduktivnu medicinu (ESHRE/ASRM) nalažu test oralnog opterećenja glukozom u svih pretilih adolescentica s PCOs (26).

Najveći broj oboljelih ima i dislipidemiju, s visokim ukupnim i LDL kolesterolom, s niskom HDL i HDL₂ kolesterolskom frakcijom i visokim trigliceridima. Apolipoprotein A1 je nizak a apolipoprotein B je visok - jednako u pretilih i onih koji to nisu.

Globalna fibrinolitička aktivnost u ovom sindromu je često smanjena: inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) je u PCOs obično povišen - povećana sinteza PAI-1 u jetri posljedica je permanentne hiperinzulinemije. Povišeni PAI-1 reducira aktivnost tkivnog aktivatora plazminogena (tPA), time i pretvaranje plazminogena u plazmin. Također, postoji disfunkcija endotela - karakteristična je povećana aktivnost endotelina-1, markera endotelne disfunkcije i ozljede (27). Obzirom da je endotelin-1 moćan vazokonstriktorni peptid, njegovo povećanje je rani znak abnormalne vaskularne reaktivnosti, što s kasnijom disfunkcijom i dislipidemijom čini osnovu pokretanja ateroskleroze, tako karakteristične za ovaj sindrom.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Do dijagnoze sindroma policističnog jajnika u pravilu se dolazi metodom isključenja svih drugih uzroka postojeće hiperandrogenemije (28). Primarno PCOs valja razlučiti od kasne forme kongenitalne adrenalne hiperplazije (KAH).

Nivo 17-OHP mora se određivati samo u prvoj polovini ciklusa hirutnih žena obzirom da ga uvelike luči žuto tijelo. Normalnim smatramo jutarnje vrijednosti do 2 ng/ml, dok su vrijednosti iznad 4 ng/ml suspektne na KAH. Na stimulaciju s 250 μ g ACTH u KAH dolazi do skoka 17-OHP iznad 1000 ng/ml (30 nmol/l). Potrebno je razmotriti mogućnost postojanja i drugih ovarijalnih i adrenalnih enzimskih defekta mada su oni zaista rijetki. Adrenalne ili ovarijalne tumore karakterizira nagli početak hiperandrogenemije nezvan za menarhu, brza progresija hirutizma i progredirajuća virilizacija.

Uvijek je potrebno misliti i na hiperprolaktinemije, obzirom na njihovu visoku učestalost i dobro poznatu osobinu da remodeliraju aktivnost nadbubrega u smislu favoriziranja stvaranja androgena (aktiviraju 17,20-lize).

TERAPIJA

Liječenje PCOs je veoma složeno, dugotrajno i zahtijeva multidisciplinarni pristup. Na raspolaganju stoji ogroman broj medikamenata, različitih fizičkokemijskih manipulacija, čak i kirurških intervencija - liječenje mora biti strateški koncipirano i imati duboku logiku. Terapeutske kombinacije su mnogobrojne i moraju biti opredijeljene u odnosu na predominantnu simptomatologiju, uzrast, očekivanja koja imaju i pacijent i liječnik, te u odnosu na metabolički status (29). Postoje četiri osnovna terapijska cilja: liječiti hirutizam i njegove ekvivalente, liječiti anovulaciju, reducirati inzulinsku rezistenciju i moguće metaboličke sekvele te reducirati rizik od karcinoma endometrija.

Liječenje hirutizma i njegovih ekvivalenata

Ovakvo liječenje ima za cilj prekinuti stimulaciju i transfer velusa u terminalne androgene dlake na tri osnovna načina: smanjujući produkciju androgena, blokirajući androgene receptore i/ili smanjujući aktivnost 5 α -reduktaze (30). Ovakve efekte ostvaruju neke grupe lijekova i fizikalnih procedura.

Oralna kontracepcija (OKC)

Oralna kontracepcija dovodi do brzog i dugotrajnog pada u nivou cirkulirajućih androgena. Progesteron unutar OKC negativnom povratnom spregom inhibira sekreciju LH a time i snizuje produkciju androgena u teka stanicama, dok estrogen u OKC povećava sintezu nosećeg globulina za spolne hormone (SHBG) reducirajući time razine djelujućeg slobodnog testosterona.

Svaka OKC s niskom dozom estrogena (manje od 35 μ g etinil estradiola) je odličan izbor za pacijente s abnormalnim ciklusom i hirutizmom, ali nije najbolje rešenje za one koje imaju izolirani hirutizam! Mogućnost terapije OKC s više estrogena (50 μ g etinil estradiola) može se razmatrati kod adolescentica s velikom tjelesnom masom. Mada u principu treba birati OKC koje imaju progesterone bez androgenog djelovanja, priča o različitim androgenim potencijalima progesterona postaje dijelom i bespredmetna - kada se kombinira s etinil estradiolom poništavaju se razlike progesterona u odnosu na njihovu androgenost (31).

OKC može biti monofazna (sve tablete u pakiranju sadrže jednake doze estrogena i progesterona) i višefazna (u jednom pakiranju postoje dvije ili tri vrste tableta koje sadrže različite doze estrogena i progesterona). Od monofazne OKC u Hrvatskoj i Srbiji se najčešće koriste *Yasmin*® (30 μ g etinil estradiola i 3 mg drospirenona), *Yaz*® (24 tablete, 20 μ g etinil estradiola i 3 mg drospirenona), *Jeanine*® (30 μ g etinil estradiola i 3 mg dienogesta), *Diane35*® (35 μ g etinil estradiola i 2 mg cipoteron acetata), *Cilest*® (35 μ g etinil estradiola i 0,25 mg norgestimata). Tipična bifazna OKC je *Cyclo-progynova*® s dvije vrste tableta: prvih 11 s 2 mg estradiolvalerata i drugih 10 s 2 mg estradiolvalerata i 0,5 mg norgestrela. Progesteron norgestrel ima najjači supresivni učinak na LH iskazujući tako svoj antiandrogeni potencijal. Bilo kakav izbor da se napravi, terapija OKC mora trajati dovoljno dugo - najmanje do postizanja pune ginekološke zrelosti (5 godina poslije menarhe) ili do trenutka najvažnijeg gubitka u tjelesnoj masi (32).

Antiandrogeni (AA)

Veliki je broj preparata sa snažnim antiandrogenim efektima, bilo preko blokade sinteze androgena, bilo preko blokade njihovih receptora (33).

Kompetitivni antagonist DHT za vezivanje za receptore koji ima i slab progesteronski efekt je *Androcur*® (cyproterone acetate). Ipak, najpoznatiji kompetitivni antagonist za vezivanje za androgene receptore i aldosterona za aldosteronske receptore je svakako spironolakton *Aldactone*® (spironolakton). Sintezu androgena inhibira blokirajući aktivnost citokroma P450, a direktno inhibira i aktivnost 5 α -reduktaze, te tako ostvaruje kompletan i snažan antiandrogeni potencijal. Veće doze spironolaktona su potrebne za antiandrogene nego za diuretske (antimineralokortikoidne) učinke. Kao monoterapija može uzrokovati iregularne cikluse (zbog svojih "progesteron-like" osobina) te ga je potrebno kombinirati s OKC (34). Daleko najjači blokator androgenih receptora, a također i inhibitor 17 α -hidroksilaze i 17,20-liaze je *Flutamid*®. Daje se u dozi od 250 mg dnevno u trajanju ne kraćem od 6 mjeseci. Njegovu širu primjenu reducira njegova značajna hepatotoksičnost. Zato flutamid mora biti rezervni AA, onda kada drugi AA otkazu, uz brižljivi monitoring transaminaza.

Eflornithine (Vaniqa)

Jedini je lijek koji se direktno miješa u proces stvaranja dlake, a ne u metabolizam i djelovanje androgena. Za razliku od androgena koji stimuliraju, eflornitin inhibira enzim ornitin-dekarboksliazu koji je odgovoran za produkciju poliamina neophodnih u procesu diferencijacije dlake. Redukcijom poliamina se efikasno uklanja hirutizam. Koristi se kao 13,9% krema koja se nanosi iznad usana, ispod ušiju ili na bradu, dva puta dnevno s najmanjim trajanjem od 24 tjedna (35).

Agonisti gonadotropnog rilizing hormona (GnRH agonisti)

Dugodjelujući sintetski agonisti GnRH (dipherelin, leuprolid) suprimiraju produkciju androgena preko suprimiranja gonadotropinske (dakle i LH)

sekrecije. Ovo je značajan antiandrogeni mehanizam obzirom na činjenicu da je hiperandrogenemija u PCOs gonadotropin ovisna. U dozi od 3,75 mg Dipherelin se daje svakih 28 dana. Zbog dubokog hipoestrogenizma limitirano je trajanje ove terapije, a najbolji rezultati se postižu ako se GnRH agonisti kombiniraju s OKC (36).

Nemedikamentozna terapija
hirsutizma

Potrebna je jer se lijekovima dlake ne uklanjaju trenutno, već se samo sprječava njihov dalji rast. Najbrži, najjeftiniji i najneefikasniji način uklanjanja je izbrijavanje obzirom da naknadno inducira rast dlake iz telogene u anagenu fazu. Depilacija je brži i bezbolni način gdje efekti traju jedva nešto duže od izbrijavanja, a skuplji je i s potencijalnim nastankom iritativnih dermatitisa. Epilacija - čupanje ili vosak odstranjuju dlaku iz korijena ne utičući na trajanje dužine rasta dlake. Način permanentnog uklanjanja dlake uništenjem folikula strujom naziva se elektroliza - spora tehnika, te je upotreba ograničena na sasvim mala polja. Laser je odobren od FDA kao preferabilni i siguran način trajnog uklanjanja dlake (37). Ova je metoda bazirana na selektivnoj a ireverzibilnoj fototermolizi specifičnih targeta, takozvanih "kromofoba" - u stvari melanina. Preko 80%, adolescentica s tamnom dlakom (više melanina) povoljno reagiraju na ovu terapiju.

Liječenje anovulacije

Pristup u terapiji anovulacije mora biti postepen - od jednostavnijih ka kompleksnijim i kontroverznijim metodama. Debljina može kompromitirati uspjeh bilo kojeg farmakološkog načina liječenja, tako da gubitak u tjelesnoj masi ostaje glavni način pokušaja indukcije fertilitnosti. Prva linija terapije indukcije ovulacije u PCOs ostaje *Klomid®* (klomifen citrat), mada u posljednje vrijeme primat dijeli s metforminom. Terapija se počinje s 50 mg dnevno Klomida (1 tableta) počevši od petog dana ciklusa u trajanju od 5 dana. Metformin u dozi od 1500-1700 mg dnevno signifikantno uvećava postotak spontanih ovulacija. U oko

70% uspostavlja se ovulatornost ciklusa dok se skoro u 90% tretiranih uspostavlja regularnost menstrualnog ciklusa (38). Kombinacija metformina s klomifenom je superiorna u odnosu na monoterapiju klomifenom. U 95-100% klomifen rezistentnih adolescentica s PCOs ovulaciju induciraju humani gonadotropini, pri čemu rekombinirani FSH ima prednost nad menopauzalnim gonadotropinom (HMG). Niske doze (37,5-50,0 IU dnevno) superiorne su u odnosu na standardne jer se na taj način izbjegava hiperstimulacija (39).

Liječenje inzulinske rezistencije i
metaboličkih sekvela

Može biti dijetetski i medikamentozni. Redukcija tjelesne mase ostaje dokazano najbolji način uklanjanja inzulinske rezistencije, uspješniji čak i od metformina u redukciji progresije k dijabetesu tipa 2. Gubitak tjelesne mase od samo 10% može unaprediti menstrualne cikluse čak u 80-90% (40). Metformin uz povoljne metaboličke ima i povoljne reproduktivne efekte: uslijed gubitka u tjelesnoj masi smanjuje se aktivnost aromataze što reducira produkciju slobodnog testosterona. OKC unapređuje lipidni profil ali može dalje pogoršati toleranciju glukoze, posebno u pretilih s PCOs. U tim slučajevima prevencija dijabetesa tipa 2 je gubitak u tjelesnoj masi, a ne ukidanje terapije s OKC. Spironolakton i agonisti GnRH signifikantno popravljaju inzulinsku senzitivnost i reguliraju hiperlipidemiju.

Reduciranje rizika od karcinoma
endometrija

Iako samo 5% endometrijalnih karcinoma nastaje prije 40. godine života, gotovo sve oboljele u tom dobu imaju PCOs. Zbog anovulacije i izostanka stvaranja žutog tijela kronično nedostaju progesteroni te postoji dugotrajna hiperstimulacija estrogenima što povećava rizik za endometrijalnu hiperplaziju i karcinom endometrija. Progesteron inhibira proliferaciju i diferencijaciju endometrija te terapijom OKC reduciramo rizik od nastanka karcinoma endometrija. Obzirom da je inzulin jak mitogen povećane koncentracije inzulina u PCOs

su također udružene s povećanjem rizika od karcinoma endometrija. Metformini stoga, pored evidentnih povoljnih metaboličkih i efekata u indukciji ovulacije imaju i preventivni antikancerogeni efekt.

ZAKLJUČAK

Sindrom PCO je u ekspanziji. Glavni favorizirajući čimbenik nastanka i uvećanja učestalosti je alarmantno povećanje broja pretilih adolescentica. Skoro ¾ ženske neplodnosti posljedica je kronične anovulacije u sklopu PCOs. Zato ovaj sindrom ima i širu socijalnu, populacijsku i demografsku dimenziju i zahtjeva multidisciplinarnu strategiju u rješavanju. Također, adekvatnom i dugotrajnom terapijom značajno se smanjuje rizik od nastanka metaboličkog sindroma i dijabetesa, kao i ginekoloških karcinoma u kasnijoj dobi.

LITERATURA

1. Teede H, Deeks A, Moran A. PCOs: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Medicine 2010; 8: 41.
2. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. Clin Endo 2007; 67: 811-5.
3. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology 2004; 60: 1-17.
4. Mason H, Colao A, Blume-Peytavi U et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review. Clin Endocrin 2008; 69: 831-44.
5. Ibanez L, De Zegher F. Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third to fourth generation OC reduces body adiposity. Hum Reprod 2004; 19 (8): 1725-7.
6. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5925-33.
7. Barber TM, McCarthy MI, Wass JAH et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology 2006; 65: 137-45.
8. Shayya R, Chang RJ. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. BJOG 2010; 117: 150-5.

9. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S et al. Modulation of GnRH pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls implications for regulation of pubertal maturation. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2360-6.
10. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA et al. Diagnosis of the PCOs in adolescence. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13 (5): 1285-9.
11. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain and obesity. Arch Dis Child 2005; 90: 258-61.
12. Webber LJ, Stubbs S, Stark J et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. Lancet 2003; 362: 1017-21.
13. Wachs D, Coffler M, Malcom P et al. Serum anti-mullerian hormone concentrations are not affected by acute administration of FSH in PCOs. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1871-4.
14. Buggs C, Rosenfield R. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. Endocrinol Metab Clin N Am 2005; 34: 677-705.
15. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. Fertil Steril 2000; 74: 49-58.
16. Falsetti L, Gambera A, Andrico S et al. Acne and hirsutism in polycystic ovary disease: clinical, endocrine-metabolic and ultrasound differences. Gynaecol and Endo 2002; 16: 275-84.
17. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. Atherosclerosis 2006; 185: 227-39.
18. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81: 19.
19. Azziz R, Carmina E, Dewailly D and Androgen Excess Society: Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4237-45.
20. Motta AB. Report of the international symposium polycystic ovary syndrome: first Latin-American consensus. Int J Clin Pract 2010; 64 (5): 544-57.
21. Middle JG and UK NEQAS. Steroid Hormones Annual Review for Progesterone 2006. (Available from the author at UK NEQAS, PO Box 3909, Birmingham B15 2UE, UK).
22. Lam PM, Raine-Fenning N. Polycystic ovarian syndrome: a misnomer for an enigmatic disease. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 621-7.

23. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352 (12): 1223-33.
24. Pigny P, Jonard S, Robert Y et al. Serum anti-mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 941-5.
25. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3786-90.
26. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI et al. Glucose intolerance in PCOs - a position statement of the Androgen Excess Society. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4546-56.
27. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C et al. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. J Clin Endocrinol and Metab 2001; 86: 4666-73.
28. Sheehan MT. PCO: diagnosis and management. Clin Med Res 2004; 2 (1): 13-27.
29. Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. Drugs. 2006; 66 (7): 903-12.
30. Sedlecki K i sar. Kontracepcija i reproduktivno zdravlje. Vodič za kombinovanu hormonsku i intrauterinu kontracepciju, Beograd 2006.
31. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. N Engl J Med 2003; 349: 1443.
32. Adams Hillard PJ. Oral Contraceptives and the Management of Hyperandrogenism - Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. Endocrinol Metab Clin N Am 2005; 34: 707-23.
33. Salmi DJ, Zisser HC, Jovanovic L. Screening for and treatment of polycystic ovary syndrome in teenagers. Exp Biol Med (Maywood) 2004; 229 (5): 369-77.
34. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S et al. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. Clin Endocrinol 2000; 52: 587-94.
35. Wolf JE, Shander D, Huber F and Eflornithine HCI Study Group. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCI 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. Intern J Dermatology 2007; 46: 94-8.
36. Bruni V, Dei M, Pontello V et al. The management of polycystic ovary syndrome. Ann NY Acad Sci 2003; 997: 307-21.
37. Dierickx CC. Hair removal by lasers and intense pulsed light sources. Dermatol Clin 2002; 20: 135.
38. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2008; 111: 959-68.

39. Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2003; 18: 1626-31.
40. Moran LJ, Pasquali R, Teede H et al: Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Fertil Steril 2009; 92: 1966-82.

Summary

THE DIAGNOSIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

S. Živić, V. Cvetković, S. Stanković, J. Vučić, D. Milojević

Polycystic ovary syndrome (PCOs) is the most frequent endocrinopathy among reproductive-aged women, and it usually presents throughout adolescence. The major clinical features are menstrual irregularities (anovulation), excessive hair growth and other signs of hyperandrogenism and morphological enlarged polycystic ovaries. The diagnosis of PCOs is based on chronic anovulation and hyperandrogenism in the absence of specific pituitary and/or adrenal disease. The proposal agreed in Rotterdam was that PCOs should be diagnosed based on the presence of two out of the following three features: oligo or anovulation, clinical and/or biochemical hyperandrogenism and ultrasonographic polycystic ovaries. Anovulation is assessed by measuring the serum progesterone during the mid-luteal phase. The most widely used value to indicate anovulation is progesterone less than 30 nmol/l on day twenty-one. Clinical hyperandrogenism are represented with acne, hirsutism and androgenic alopecia, due to androgenic stimulation of the pilosebaceous unit. The most common biochemical findings of hyperandrogenism are higher LH and LH/FSH ratio. Despite the fact that inzulin resistance is particularly important in pathogenesis of PCOs, hyperinzulinemia are not established diagnostic criteria. Efforts to reduce inzulin resistance and hyperinzulinaemia such as weight reduction and inzulin sensitizers have been therapeutically beneficial. Pharmacological treatment considers use of antiandrogens and oral contraceptives.

Descriptors: HYPERANDROGENISM, ANOVULATION, PROGESTERONE, INZULIN RESISTANCE, ORAL CONTRACEPTIVES

Primljeno/Received: 11. 2. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 2. 4. 2012.