

# Sindrom policističnih jajnika

Velimir Šimunić

Sindrom policističnih jajnika ( PCOS- od engl. skraćeno polycystic ovary syndrome ) je najčešći endokrinološki poremećaj-endokrinopatija u žena.

Naziv PCOS je nesretno odabran prije 70 godina, pa se i danas misli da se radi o cistama jajnika, što nije točno. Izgled policističnosti ( mikrocističnosti) jajnika daju brojni mali folikuli koji zbog endokrinološkog neskalada ne rastu do zrelosti. Znači radi se o malim (4-6mm) folikulima, koji su temeljna funkcionalna jedinica jajnika, a zaustavljeni su u zrijenju, što se naziva arest folikula.

Pozadina PCOS je poremećaj više gena i enzimatske aktivnosti što znanost još nije razjasnila.

Stoga je taj sindrom multisistemski reprodukcijnsko-metabolički poremećaj. Najčešći je razlog za kronične anovulacije. Sindrom PCO ima slijedeće pokazatelje:

- učestalost 15-20% u mlađoj dobi
- učestalost 8-10 % u perimenopauzi
- u 80-90 % pacijentica povezan je s
  - anovulacijama
  - oligomenorejom ( produžen ciklus )
  - akne i /ili dlakavost
- u 30% pacijentica postoji
  - amenoreja ( izostanak ciklusa )
  - poremećaj metabolizma glukoze
- visoka učestalost neplodnosti i spontanih pobačaja
- visoka učestalost patoloških promjena u trudnoći
- visoka povezanost s debljinom

\* Petrova bolnica i Poliklinika IVF njeguju tu djelatnost, organiziraju stručne sastanke, a prof. Šimunić je napisao i uredio jedinu knjigu iz tog područja i priznati je stručnjak tog područja

## Predispozicija za PCOS

Osim genetskih sklonosti ta je endokrinopatija češća u djece debelih majki, debele djece, djece niske porođajne težine, brzom debljanju u juvenilno doba, prijevremenom funkcioniranju nadbubrežne žlijezde ( pubična dlakavost prije 8. godine ).

Općenito, debljina i višak masnog tkiva okidač su za nastanak simptoma i poremećaja PCOS. Poremećaji hranjenja, apetita i neuroendokrinološke kontrole jajnika usko su povezani. Što je viši body mass index ( BMI ), točniji pokazatelj debljine, simptomi PCOS su jače izraženi.

## Patofiziologija PCOS

Iako je središte poremećaja u jajniku, PCOS ima niz disfunkcija i u drugim sustavima neuro-endokrino-metaboličke kontrole. To su :

### 1. Neuroendokrinološki poremećaji u mozgu i hipofizi

- kontrolori apetita i gladi
- pogrešni signali iz masnog tkiva i povišen inzulin
- prenaplašena kontrola i poticaj za hipofizu
- neravnoteža produkcije hormona koji kontroliraju jajnik ( povišen luteinizirajući hormon – LH, nizak folikulostimulirajući hormon – FSH )

### 2. Disfunkcija jajnika

- vanjski i unutrašnji modulatori funkcije jajnika -LH, FSH, Inzulin
- pojačana regrutacija malih antralnih folikula ( 25-70 folikula )
- izostanak sazrijevanja folikula – arest
- izostanak ovulacije
- nenormalana proizvodnja steroidnih hormona
- povišeni androgeni-hiperandrogenemija (Testosteron, Androstendion )
- povišen antiMüllerov hormon

### 3. Inzulinska rezistencija – osjetljivost stanica na inzulin slabija (IR)

- povišen inzulin negativno djeluje na mozak, jajnik, koagulaciju
- doprinos povišenju androgena, metaboličkim bolestima

### 4. Poremećena funkcija masnog tkiva, posebno trbušne masti (androidna debljina)

- pojačana produkcija hormona – adipokina
- pojačana produkcija testosterona, estrogena

### 5. Povišeni androgeni

- jajnik, masno tkivo, nadbubreg
- pojačavaju inzulinsku rezistenciju ( IR )
- disbalans lipida ( masti ) u krvi
- arest folikula
- hiperandrogenizam – seboreja, masna koža i kosa, pojačana dlakavost, opadanje kose

U ovom začaranom krugu, mnogo složenijem nego što je opisano, teško je utvrditi početak.

## Posljedice PCOS

Svakako ovise o dobi, izraženosti, te o kontroli te endokrinopatije. Zato su uvijek liječničke intervencije neophodne. Od rješavanja estetskih problema u adolescentica, liječenja neplodnosti, neurednih krvarenja do sprečavanja metaboličkih rizika.

Posljedice nastaju zbog promijenjenih odnosa hormona, poremećenog zgrušavanja krvi i debljine te IR. To su :

1. **Relativni hiperestrogenizam ( povišeni estrogeni ) i nedostatak progesterona**
  - menoragija ( obilna menstruacija ), hiperplazija i rak endometrija
2. **Hiperandrogenizam**
  - anovulacije, akne, hirsutizam, alopecija, centralna debljina, IR
3. **Neplodnost**
  - anovulacije, rani spontani pobačaji, patologija trudnoće
4. **Metabolički sindrom i ostalo**
  - dislipidemija, hipertenzija, šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti
  - apneja u spavanju
  - rizici za rak ovisan o hormonima

Većina žena s PCOS su debele ( 60-70 % ), a polovica ih ima androidnu ( visceralnu ) debljinu bez obzira na BMI.

Udruženi PCOS i debljina imaju dvostruko veći metabolički rizik od svakog stanja posebno. Tada je rizik za :

- metabolički sindrom 50-60 %
- intoleranciju glukoze 20-50 %
- tip 2 šećerne bolesti 20-30 %
- kardiovaskularne bolesti RR = 7-10 ( RR – relativni rizik )

Adipociti, temeljne jedinice masnog tkiva, proizvode neravnomjerno adipokine ( povišeni leptin i rezistin, a sniženi adiponektin ). Adipokini su uključeni u kontrolu ciklusa, inzulina, IR, steroidogeneze u jajniku. Također sudjeluju u oplodnji, ranom razvitku zametka i dojenju.

Valja ponovno istaknuti da već dugotrajne anovulacije, znači stanja djelovanja samo estrogena, bez oponirajućeg učinka progesterona, stvara rizik za sluznicu maternice. Od proliferacije do hiperplazije i raka endometrija.

## Dijagnoza PCOS

U Europi pa i kod nas naglašeni su slijedeći kriteriji za dijagnozu PCOS. Žena mora imati izražena 2 od 3 navedena simptoma – znaka:

1. **Oligo / anovulacije** → ovulacije rijetke ili izostaju
2. **Hiperandrogenizam – hiperandrogenemija**
  - povišena razina hormona – androgena
  - znakovi – akne, hirsutizam i drugo

Izražava se u bodovima.

3. **Policistični jajnici na ultrazvuku ( UZV )**
  - povećan volumen jajnika  $\geq 10$  ml
  - brojni sitni folikuli  $\geq 12$
  - i na samo jednom jajniku
  - debela stroma jajnika, folikuli poput ogrlice→sekundarno

Uvijek valja isključiti druge uzroke hiperandrogenizma ( 7-8 % ) kao što su tumori, teška IR, hipertekoza i neki lijekovi.

Zbog jednostavnosti i velikog tehnološkog napretka UZV dijagnostike čini se da je europski način dijagnoze najprihvatljiviji. Naravno uz UZV strojeve zadnje generacije. Neki navode i dijagnozu mikrocističnih jajnika gdje je UZV nalaz višefolikularnosti posljedica nekih drugih poremećaja, puberteta, tjelovježbe i sl.

Oko 60 % žena s PCOS su debele, a isto toliko ih ima IR.  
Znači da mršavost ne isključuje PCOS.

**Dodatna dijagnostika PCOS obuhvaća ( prema potrebi ):**

- analizu hormona – FSH, LH, androgeni, DHEAS, metaboliti hormona
- dinamički testovi hormona
- TSH, PRL, Kortizol
- Inzulin / GUK odnos – IR
- Testovi tolerancije glukoze ( GUK ) – OGTT, HbA1c
- Tjelesna težina i BMI
- Utvrđivanje metaboličkog rizika

## Liječenje PCOS

Intervencija liječnika i odabir lijekova neophodni su u svakoj dobi žene s PCOS, od adolescentne pa do postmenopauze ( upućujemo na postupnike za dijagnozu i liječenje u Šimunić i sur.: Sindrom policističnih jajnika ).

Najvažnije mjere za pacijentice s PCOS su :

- paziti da se djevojčice u peripubertalnom razdoblju ne debljaju
- zdrav način života i mršavljenje, jer gubitak tjelesne težine :
  - 5-10 % normalizira ciklus i ovulacije
  - $\geq 10$  % - gubi se 30% visceralne masti ( centralna debljina )
  - smanjuje se IR i hiperandrogenizam
  - povisuje se plodnost i lakše liječi neplodnost
- bez obzira na dob – ciklički primjenjivati gestagene

## Adolescentice

Prva linija liječenja PCOS u adolescentica i mladih žena koje ne žele rađati, a imaju znakove hiperandrogenizma ( akne, pojačana dlakavost) je :

- niskodozirana antiandrogena hormonska kontracepcija ( KOK )

Ovisno o izraženosti simptoma koriste se KOK s antiandrogenim gestagenima, a to su prema učinkovitosti Diane 35, Yaz, Yasmin, Cilest, Qlaira. Sve vrste kombinirane oralne kontracepcije djeluju antiandrogeno.

U drugoj liniji su :

- gestageni – Duphaston, Utrogestan
- antiandrogeni – Ciproteron acetat, flutamid, finasterid
- inzulin senzitivirajući lijekovi – metformin i slično

U trećoj liniji odabiremo kombinacije :

- hormonske kontracepcije uz dodatak niskih doza antiandrogena i/ili metformina

## Liječenje neplodnosti u žena s PCOS

Nakon cjelokupne obrade neplodnog para, za postizanje ovulacije u žena s PCOS služimo se:

- mršavljenje
- stimulacija ovulacija
- Clomiphene, Letrozol tabl.
- Gonadotropni hormoni – Gonal F, Menopur i sl.
- Glukokortikoidi – deksametason
- Metformin

Često se gore navedeni lijekovi i kombiniraju.

Stimulacija ovulacije u pacijentica s PCOS mora biti vrlo stručna i oprezna zbog visokog rizika za hiperstimulaciju jajnika. Kako jajnici s PCOS imaju veliku pričuvenu malih i osjetljivih folikula, viša doza fertilitetnih lijekova može izazvati pojačan odgovor.

Cilj indukcije ovulacije u PCOS pacijentica treba biti monoovulacija. Dobra priprema je određivanje razine AMH i AFC (broj antralnih folikula).

Kirurški princip liječenja ozbiljnog PCOS je smanjiti aktivno tkivo jajnika. To se danas postiže tzv. laparoskopskim drillingom jajnika.

Kada navedeno liječenje ostane neuspješno koristimo stimulaciju ovulacije uz intrauterinu inseminaciju, izvantjelesnu oplodnju, ili in vitro maturaciju.

Zbog čestih ranih spontanih pobačaja u neplodnih pacijentica s PCOS, mi i danas dodajemo selektivno metformin. U učinkovitost takvog odabira nisu svi uvjereni.

## Žene koje ne žele zanijeti a starije su od 35 godina

Za te žene dolaze u obzir sve mjere i lijekovi za kontrolu cikličnosti i smanjenja metaboličkog rizika.

To su: pilule, gestageni, metformin, hormonsko nadomjesno liječenje, Mirena.

I dalje na prvom mjestu ostaje normalizacija tjelesne težine.

Minimalna terapijska mjera je čuvanje patološke transformacije endometrija – gestagenima ili Mirenom.

Metabolički rizici rastu od 40. do 55. godine života.

**Literatura:**

Šimunić i sur.: Ginekologija, Ljevak 2001.

Šimunić i sur.: PCOS, Foto soft, 2006.

Šimunić: predavanja o PCOS i debljini, 2007.-2009.

Balen A.: Polycystic ovary syndrome, 2008.

Kovacs, G.T.: Polycystic ovary syndrome, 2000.