

Slovensko društvo za reproduktivno medicino

KO za reprodukcijo

Ginekološka klinika UKC Ljubljana

XIII. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-
Jeras

Motnje ovulacije in zdravljenje

Ljubljana

29. november 2019

Zbornik

XIII. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras

Motnje ovulacije in zdravljenje

Ljubljana, november 2019

Urednika: Andrej Vogler, Nina Jančar

Lektorica: Barbara Frelih

Oblikovanje: Ivan Verdenik

Izdajatelj: Slovensko društvo za reproduktivno medicino

Tisk: Tiskarna Bori

Število izvodov: 200

Strokovni odbor: Doc. dr. Nina Jančar, dr. med. (predsednica), prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., doc. dr. Helena Ban-Frangež, dr. med., Sašo Drobnič, dr. med., prof. dr. Milan Reljič, dr. med., doc. dr. Andrej Vogler, dr. med., Vesna Šalamun, dr. med.

Organizacijski odbor: Doc. dr. Andrej Vogler, dr. med. (predsednik), doc. dr. Sara Korošec, dr. med., dr. Barbara Požlep, dr. med., dr. Tanja Burnik Papler, dr. med., Martina Pečlin, prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., doc. dr. Ivan Verdenik, dipl. ing.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.111(082)

SPOMINSKI sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras (13 ; 2019 ; Ljubljana)

Motnje ovulacije in zdravljenje : zbornik / XIII. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras, Ljubljana, 29. november 2019 ; [urednika Andrej Vogler, Nina Jančar]. - Ljubljana : Slovensko društvo za reproduktivno medicino, 2019

ISBN 978-961-6721-14-1

1. Gl. stv. nasl. 2. Vogler, Andrej

COBISS.SI-ID 302828544

Vsebina

Avtorji prispevkov.....	VII
Fiziologija ovulacije <i>Sara Korošec</i>	1
Patofiziologija motenj ovulacije in razvrstitev <i>Ksenija Geršak</i>	8
Diagnostični postopki za ugotavljanje motenj ovulacije <i>Vesna Šalamun</i>	14
Incidenca in zapleti anovulacije <i>Sašo Drobnič</i>	19
Etiologija in patofiziologija PCOS <i>Vilma Kovač</i>	23
Sindrom policističnih jajčnikov s stališča ginekologa <i>Eda Vrtačnik Bokal</i>	28
PCOS s stališča endokrinologa <i>Matej Rakuša</i>	36
Kirurško zdravljenje PCOS <i>Helena Ban Frangež</i>	40
Mednarodne smernice za obravnavo žensk s PCOS <i>Bojana Pinter</i>	45
Hiperprolaktinemija <i>Mojca Jensterle Sever</i>	55

Prezgodnje popuščanje delovanja jajčnikov, prezgodnja menopavza <i>Andrej Vogler</i>	63
Manj pogosti vzroki motenj ovulacije: motnje hranjenja, telesna vadba, stres – funkcionalna hipotalamična amenoreja <i>Tanja Burnik Papler</i>	68
Zdravljenje motenj ovulacije in želja po zanositvi <i>Nina Jančar</i>	72
Zdravljenje motenj ovulacije pri ženskah, ki ne želijo zanositi <i>Milan Reljič</i>	77
Sponzorji srečanja.....	81

Avtorji prispevkov

Doc. dr. Helena Ban Frangež, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Dr. Tanja Burnik Papler, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Sašo Drobnič, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Enota za raziskovanje, izobraževanje in informatiko s knjižnico (ERRIK), Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Doc. dr. Nina Jančar, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Doc. dr. Mojca Jensterle Sever, spec. internistka endokrinologinja, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Doc. dr. Sara Korošec, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Doc. dr. Vilma Kovač, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Izr. prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Matej Rakuša, dr. med. spec. interne medicine, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Izr. prof. dr. Milan Reljič, spec. ginekologije in porodništva, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Vesna Šalamun, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Doc. dr. Andrej Vogler, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Izvleček

Sprostitev zrele jajčne celice je posledica sosledja dogodkov, ki jih poleg hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi nadzorujejo še številni sistemski, lokalni in genetski dejavniki. Od razvoja zarodka naprej se na celični ravni zgodijo spremembe, ki vodijo do razvoja foliklov z receptorji za gonadotropine. Šele v obdobju spolne zrelosti pa pride do cikličnega dozorevanja foliklov in ovulacij. Hipotalamični gonadotropine sproščujoči hormon (GnRH) spodbuja izločanje gonadotropinov iz hipofize (folikle stimulirajoči hormon – FSH in luteinizirajoči hormon – LH). V folikularni fazi se pod vplivom FSH vzpodbudi skupina foliklov, ki dozorevajo in izločajo estrogen. Zaradi povratnega zaviralnega delovanja le-tega dozori po navadi le en folikel. Zorenje tega predovulatornega folikla se konča v času porasta LH, ki mu sledi ovulacija. Takrat se zorenje oocita nadaljuje samo z oploditvijo, prazen folikel pa se spremeni v rumeno telesce, ki izloča pretežno progesteron. Le-ta povratno zavira izločanje gonadotropinov. Z upadanjem delovanja rumenega telesca ob pomanjkanju LH pa se ponovno vzpostavijo razmere, primerne za porast FSH in nov ovulatorni cikel, če ne pride do implantacije.

Ključne besede: ovulacija, menstruacijski cikel, oocit, spolni hormoni, gonadotropini

Uvod

Jajčnik je dinamičen organ z veliko sposobnostjo remodelacije, rasti in celjenja. Z rastjo foliklov, ovulacijo in luteinizacijo proizvaja spolne hormone, cilj ovulacije pa je sprostitve zrele jajčne celice, sposobne oploditve. Zaradi dobre prekrvavitve je hitro odziven na zunanje dražljaje, pomembno vlogo v zapletenem mehanizmu ovulacije pa igrajo tudi lokalni dejavniki.

Folikulogeneza

Folikulogeneza in oogeneza se začneta že v embrionalnih skupkih zarodnih celic, ki tvorijo gnezda t. i. **oogonijev** in migrirajo v tkiva bodočih ovarijev ploda (6–7 milijonov). Ti se posamično obdajo s ploščatoceličnim epitelijem, s tem pa nastanejo **primordialni folikli**. Skupki le-teh začno pot dozorevanja v ovulacijo ali atrezijo. Ta del razvoja foliklov v jajčnikih poteka **neodvisno od gonadotropinov** in pod vplivom pretežno **lokalnih rastnih faktorjev**: IGF, TGF, EGF, AMH, GDF... Primordialni folikli dozoriijo v **primarne** folikle, ki imajo že kubičen krovni epitelij, in pod vplivom raznih lokalnih dejavnikov, ki jih izloča oocit in/ali somatske celice folikla, dozoriijo v **sekundarne** folikle z večplastnim epitelijem.

Preantralni folikli imajo že diferencirane somatske celice in **razvite receptorje za gonadotropine**. Tej fazi sledi folikularni razvoj, ki je odvisen od gonadotropinov in se dogaja v času spolne zrelosti. Tako nastali **antralni** folikli z diferenciranimi celicami teke in granulose imajo antrum, izpolnjen s tekočino, razvita je zona pelucida in merijo povprečno 3–5 mm, zaradi česar so vidni tudi ob ultrazvočnem pregledu. Njihovo število napoveduje ovarijsko rezervo in kohorto, ki bo vstopila v ovulacijski cikel.

Ovulacija

Ovulacijski cikel delimo na **folikularno** fazo, **ovulacijo** in **lutealno** fazo. Povprečna ženska v reproduktivnem obdobju doseže 400–500 ovulacij.

Folikularna faza in ovulacija

Osnovni zunanji nadzor ovulacije poteka prek poznane **hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi**, ki deluje po načelu negativne povratne zanke, kratke in dolge, z eno izjemo v predovulatornem obdobju. Pulznemu izločanju peptidnega **GnRH** (več o njem bo povedano v naslednjem poglavju z naslovom *Motnje ovulacije*) sledi izločanje **gonadotropinov** iz adenohipofize. Portalni obtok hipofiznega peclja je velik, razpolovna doba GnRH pa zelo kratka, zato ga v periferni cirkulaciji težko zaznamo. Tako je omogočeno, da GnRH uravnava delovanje hipofize v obliki »pulzov«, ki se razlikujejo po svoji frekvenci in amplitudi, v hipofizi pa se ti signali pretvorijo v izločanje gonadotropinov. Tako gonadotropini kot tudi spolni hormoni prek negativne povratne zveze zavirajo tvorbo gonadotropinov v hipofizi (kratka zanka) in tvorbo GnRH v hipotalamičnih nevronih (dolga zanka).

Delovanje FSH in LH na celice folikla enostavno ponazorimo z **dvocelično dvogonadotropinsko** teorijo. Holesterol iz obtoka privzemajo celice teka, bližje površini, pod vplivom LH. V njih se sintetizirajo progesteron in androgeni (DHEA, androstenedion, testosteron). Slednja dva androgena privzemajo celice granulose pod vplivom delovanja FSH, v njih pa se z encimom aromataze tvori estron in estradiol. Torej velja: LH-teka-androgeni in FSH-granuloza-estrogeni.

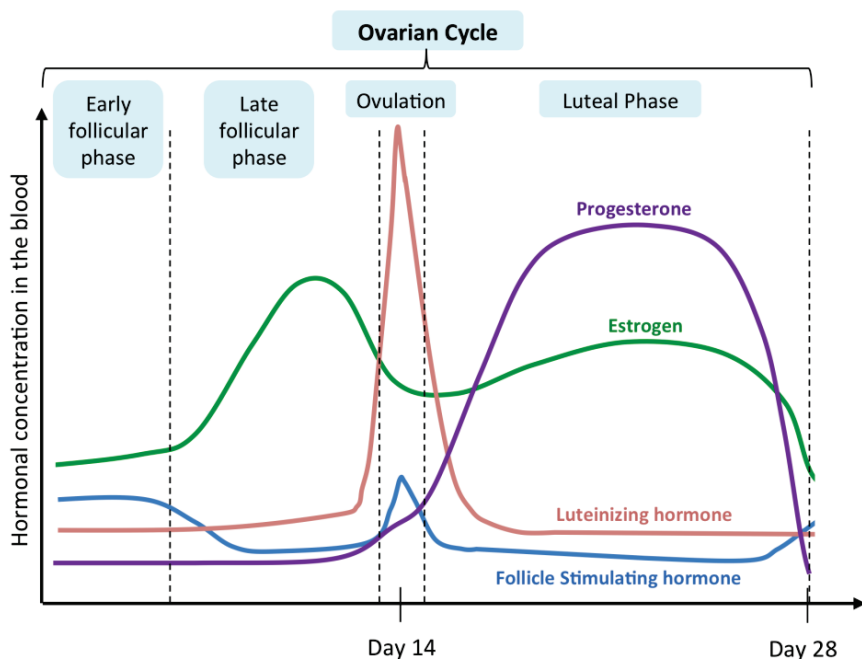
Receptorji **FSH** se nahajajo na membrani celic granulose v foliklu, kjer stimulirajo rast in zorenje foliklov v **folikularni fazi**. Izločanje FSH povzroči rast skupine (kohorte) foliklov (faza rekrutacije) in sintezo spolnih hormonov iz holesterola (slika 1). Rast foliklov (faza rasti) ima za posledico višanje ravni estrogena, ki spodbuja rast granulose foliklov ter posledično večjo odzivnost foliklov na FSH. Sočasno se z rastjo ravni estradiola inducira tudi več receptorjev za LH, nujnih za pospešeno sintezo spolnih hormonov in poznejšo ovulacijo. Vrednosti FSH so najvišje v času od drugega do petega dne ciklusa. Zaradi naraščanja koncentracije estradiola, ki deluje povratno zaviralno na izločanje FSH, se raven FSH postopoma niža, njegova koncentracija pa zadostuje le še za rast največjega folikla z največ receptorji (faza prerivanja in dominance, v času po petem oziroma sedmem dnevu ciklusa) ter končno do nastanka **predovulatornega (Graafovega) folikla**. Velik porast estrogena iz predovulatornega folikla (ko je dosežena njegova t. i. prazna koncentracija) ima za posledico stimulacijo izločanja GnRH iz hipotalamusa, to je izjemoma pozitivna povratna zveza, ter sproženje **predovulatornega porasta LH** in manj pomembnega porasta FSH. Poleg genetskega zorenja oocita (slika 2) pride do kaskadne aktivacije plasminogena, kolagenaz, prostaglandinov in proteinaz, ki vodijo v rupturo folikla. Ovulacija se pojavi 24–36 ur po začetku LH-vrha, največkrat 34–36 ur po njem. LH-vrh običajno traja dva dni, kolikor je potrebno za zorenje oocita. LH-vrh se pojavi povprečno okoli tretje ure zjutraj, pozimi večkrat zvečer, spomladi pa pogosteje zjutraj. Spremembe ravni gonadotropinov in spolnih hormonov prikazuje slika 1.

Folikularna faza je tista, ki ima spreminjajočo se dolžino, po 30 letu se postopoma krajša (od tri do pet dni). Folikularna faza je krajša pri ovulatornih ženskah z višjim FSH, starejših ali tistih z manjšo rezervo, ker zaradi višjega FSH folikli hitreje začnejo rekrutacijo in rast, ki vodi do ovulacije.

V ovarijih se med enim ciklusom dejansko aktivira več kohort foliklov. Večina žensk ima dva taka vala, prvega na začetku folikularne faze, ta vodi v

ovulacijo, drugi pa se pojavi v času ovulacije, vendar nadaljevanja zorenja foliklov ni zaradi neugodnih razmer. Ta fenomen lahko izkoristimo v postopkih zaporednega spodbujanja jajčnikov za namen zunajtelesne oploditve.

Slika 1: Spreminjanje serumskih ravni gonadotropinov in spolnih hormonov med menstruacijskim ciklusom



Vir slike: www.thecalgaryguard.com

Poleg GnRH, gonadotropinov in spolnih hormonov na ovulacijo vplivajo še številni dejavniki, sistemski in lokalni. Pomembnejša **lokalno delujoča peptida**, ki ju izloča granulosa pod vplivom FSH in sodelujeta pri uravnavi ciklusa, sta tudi aktivin in inhibin B.

Aktivin doseže vrh izločanja v prvih petih dneh ciklusa in **pospešuje sproščanje in delovanje FSH** ter rast foliklov ter zavira delovanje LH. Tako ustvarja bogato estrogensko okolje, pomembno za preživetje in rast vseh foliklov v kohorti.

V drugi polovici folikularne faze prevlada folikel, ki v prvi preneha izločati aktivin in preide na izločanje **inhibina B** (5.–14. dan ciklusa). Le-ta **zavira izločanje FSH in njegovo delovanje** ter pospešuje delovanje LH na folikle. Tako povzroči apoptozo in atrezijo sosednjih manjših foliklov, ki zapadejo.

Sočasno z zorenjem foliklov poteka tudi zorenje oocita prek prve mejotske delitve do druge mejotske delitve, ki se konča samo po oploditvi. Faze oogeneze s sočasnim razvojem foliklov prikazuje slika 2.

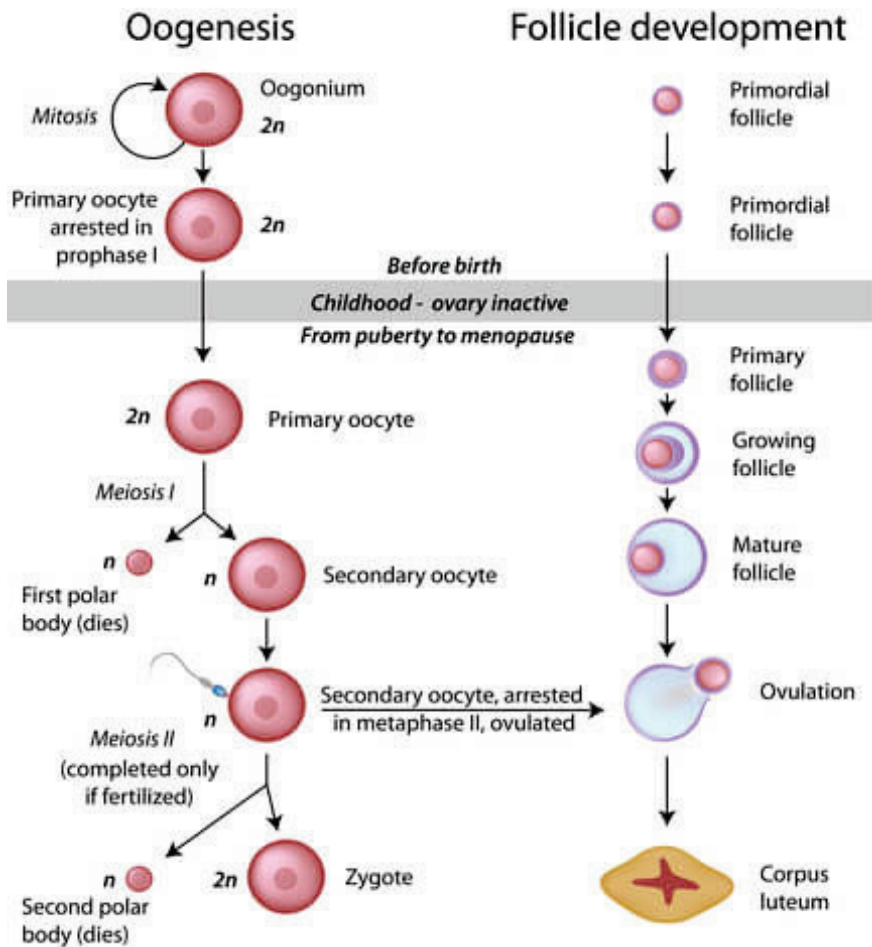
Lutealna faza

Lutealna faza je dolga 14 dni. Po ovulaciji se sprosti oocit s priležnimi celicami granulose (kumulus oophorus), preostanek folikla pa zalije kri (corpus rubrum). Zatem se pretvori v **rumeno telesce** (corpus luteum) s številnimi receptorji za LH. Sestavljajo ga **lutealne celice teka** in **lutealne celice granulosa**. Predovulacijski LH-vrh vnaprej skrbi za kratkoročno ohranjanje delovanja rumenega telesca v lutealni fazi ciklusa. LH prek svojega delovanja na **pospešeno sintezo progesterona** (sočasno tudi manj pomembno sintezo estradiola) pripravlja endometrij na implantacijo. Kontinuiran porast sinteze progesterona posledično prek negativne povratne zveze postopoma **zavira izločanje gonadotropinov**, predvsem LH, ter povzroči **regresijo korpus luteuma**. Ko rumeno telesce regradira, za njim ostane nekaj brazgotinskega tkiva na skorji jajčnika (corpus albicans). Ker v drugi polovici lutealne faze upade sinteza progesterona, je omogočena ponovna postopna rast izločanja FSH, le-ta pa spodbudi novo skupino foliklov, ki vstopijo v ovulacijski cikel.

Tudi v lutealni fazi prepoznavamo pomembno delovanje lokalnih faktorjev. **Inhibin A** izloča rumeno telesce, njegovo delovanje pa je tudi nasprotno delovanju aktivina. Tako **zavira izločanje in delovanje FSH, pospešuje delovanje LH** ter preprečuje rast novih foliklov, ustvarja z androgeni bogato okolje in vzdržuje rumeno telesce.

Če pride do implantacije zarodka, **horijski gonadotropin** s svojim delovanjem, podobnim delovanju LH, ohranja celično maso in delovanje rumenega telesca.

Slika 2: Oogeneza in razvoj foliklov



Vir: <https://stock.adobe.com/>

Literatura

Speroff L, Fritz MA. Regulation of menstrual cycle. V: Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincot Williams and Wilkins, 7. izdaja; 2005: 187–232.

Binelli M, Murphy BD. Coordinated regulation of follicle development by germ and somatic cells. Reprod Fertil Dev. 2010;22(1):1–12.

Geršak K. Fiziologija menstruacijskega ciklusa ter značilne fiziološke spremembe ciklusa skozi rodno obdobje. V : VI. Spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andoljšek-Jeras: Nepravilne krvavitve iz maternice v rodnem obdobju. Zbornik, november 2010; 5–11.

Zafeiriou S, Loutradis D , Michala S. The role of gonadotropins in follicular development and their use in ovulation induction protocols for assisted reproduction. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2000;5:157–167.

Izvleček

Anovulacija je stanje, ko se med menstruacijskim ciklusom iz jajčnika ne izloči jajčna celica. Vzroki anovulacije so motnje nastajanja in izločanja gonadotropinov, sindrom policističnih jajčnikov, hiperprolaktinemija in neodzivnost jajčnika na gonadotropine in lokalne regulatorne faktorje. Vzročni dejavniki se vpletajo v delovanje hipotalamo-hipofizno-gonadne osi in s spodbujevalno in/ali inhibitorno aktivnostjo spreminjajo ravnovesje med povratnimi zankami.

Ključne besede: anovulacija, nevroendokrinologija, hipotalamo-hipofizno-gonadna os

Uvod

Ovulacija je del menstruacijskega ciklusa, za katerega so potrebni energija, usklajena priprava in ravnovesje med številnimi nevropeptidi in hormoni. Odvisna je od delovanja hipotalamo-hipofizno-gonadne osi, ki prek povratnih zank uravnava sproščanje hipotalamičnega sproščevalnega hormona gonadotropinov (GnRH, gonadoliberin), gonadotropinov in ovarijskih steroidnih hormonov. Motnje v regulaciji vodijo v anovulacijo.

Patofiziologija motenj ovulacije

Sodobna delitev anovulatornih stanj temelji na njihovih vzrokih:

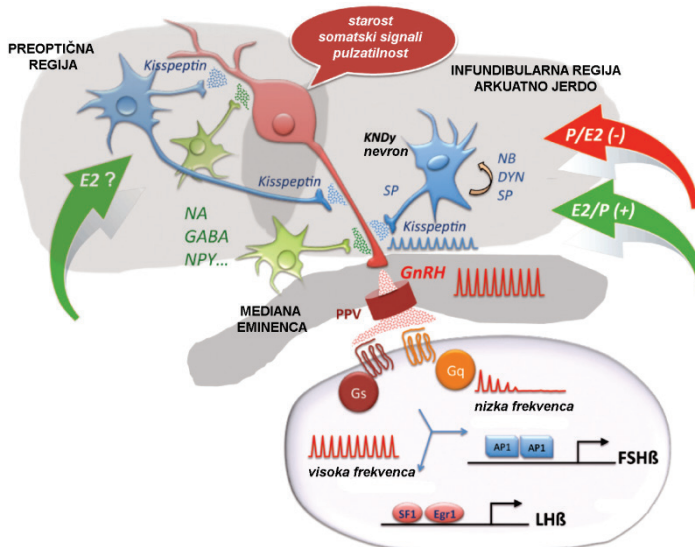
- motnje nastajanja in/ali izločanja gonadotropinov,
- sindrom policističnih jajčnikov,
- hiperprolaktinemija,
- neodzivnosti jajčnika na gonadotropine ali lokalne regulatorne faktorje (skupaj s prezgodnjo ovarijsko insuficienco).

Deka-peptid **GnRH** nastaja v povprečno 1500 nevronskih celicah v predelu arkuatnega jedra in rostralne preoptične regije hipotalamusa. Njegov razpolovni čas je kratek (2–4 minute), zato je regulacija menstruacijskega ciklusa, predvsem biosinteza in sproščanje obeh gonadotropinov FSH in LH, neposredno odvisna od stalnega izločanja GnRH v hipofizni portalni krvni obtok.

Neprekinjeno pulzno izločanje omogočata intrinzična aktivnost GnRH-nevronov zaradi lastne električne pulzatilnosti ter GnRH-nevronska mreža, ki zajema širši predel anteriornega periventrikularnega jedra in preoptično regijo. Med glavne generatorje pulzatilnosti uvrščamo neuropeptide kisspeptin, nevrokinin B in substanco P.

Na osnovno pulzatilnost vplivajo številne povratne zanke, v katere so vključeni tudi višji centri iz centralnega živčnega sistema prek različnih nevrottransmiterjev, dopamina, adrenalina in noradrenalina, endorfinov, serotonina in melatonina (slika 1).

Slika 1: Izločanje GnRH v portalni krvni obtok (PPV) uravnavajo steroidni hormoni in nevrottransmiterji. Frekvenca in amplituda GnRH-pulzov oscilira dnevno in znotraj menstruacijskega ciklusa pod vplivom povratnih zank ter številnih notranjih in zunanjih dejavnikov, ki vplivajo na sintezo in sproščanje gonadotropinov



P – progesteron, E2 – estradiol, NA – noradrenalin, GABA – gama aminobutanojska kislina, NPY – neuropeptid Y, NB – nevrokinin B, DYN – dinorfin, SP – substanca P, Gs – alfa podenota, Gq – Gq/11 z G-proteinom povezani receptorski kompleks, FSH β – beta podenota FSH, LH β – beta podenota LH (prilagojeno po Meggi et al).

Hipotalamična anovulacija je lahko primarna ali sekundarna.

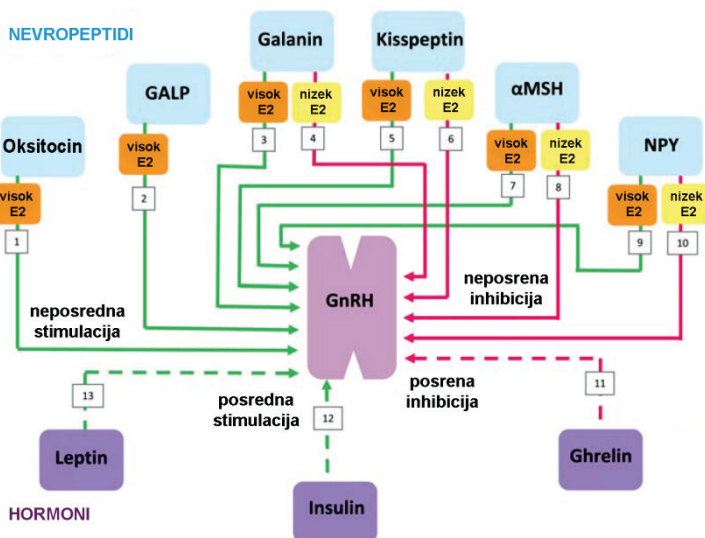
Do zdaj je poznanih približno 30 vzrokov, ki so povezani s spremembami v različnih genih za uravnavanje primarnega delovanja GnRH-nevronov.

Kallmannov sindrom z zmanjšanim ali odsotnim vohom je posledica motenj migracije nevronov. Gen *KAL1* je lokaliziran na X-kromosomu in s svojo ekspresijo v času embrionalnega razvoja uravnava migracijo GnRH in olfaktornih nevronov iz bulbusa v hipotalamus. Podobno vplivajo na migracijo tudi geni za nekatere receptorske komplekse (primer: *FGF8/HS6ST1*, *PROK2* in *PROK2R* za njegov receptor).

Hipotalamična anovulacija z normalnim vohom pa nastane zaradi sprememb v genih, ki uravnavajo sintezo GnRH in njegovega receptorja (primer: *GnRH*, *GnRHR*) ali pa neposredno vplivajo na samo delovanje GnRH-nevronov (primer: *KISS1* za protein in *KISS1R* za njegov receptor, *TAC3/TAC3R*).

Sekundarni vzroki za spremenjeni pulzni vzorec sproščanja GnRH so premajhen energetski vnos hrane v telo glede na fizično aktivnost, debelost in inzulinska rezistenca, stres ter motnje cirkadianega ritma. Vpliv na vzorec je lahko neposreden (prek številnih neuropeptidov, npr. galanin, galaninu podoben protein GALP, kisspepsin, neuropeptid Y) ali posreden (prek hormonov, npr. leptin, inzulin, grelin) (slika 2).

Slika 2: Vpliv estrogenskega statusa, delovanja neuropeptidov in hormonov na GnRH-nevrone pri uravnavanju ovulacije in plodnosti glede na vnos hrane v telo.



Zelene puščice kažejo na stimulatorno in rdeče na inhibitorno aktivnost. αMSH – alfa melanocitni stimulirajoči hormon, GALP – galaninu podoben peptid, NPY – neuropeptid Y (prilagojeno po Evans et al).

Pri **sindromu policističnih jajčnikov** je značilno povečana pulzna frekvenca in amplituda sproščanja GnRH, kar vodi v presežek nastajanja LH. Nekateri GnRH-nevroni imajo na površini androgene receptorje, ki omogočajo neposredno delovanje testosterona na sintezo in izločanje GnRH. Ekspresija androgenih receptorjev je prisotna tudi na KNDy-nevronih, ki posredno sodelujejo pri regulaciji povratnih zank (slika 1). Presežek serumskih koncentracij androgenov moti negativno povratno zanko med estrogeni, progesteronom in GnRH ter dodatno stimulira izločanje LH.

Prolaktin moti delovanje hipotalamo-hipofizno-gonadne osi na več ravneh. Neposredno zavira nastajanje in pulzno izločanje GnRH iz hipotalamusa, predvsem iz GT1 hipotalamičnih nevronov, ki vsebujejo receptorje za prolaktin. Hiperprolaktinemija zmanjša število GnRH-receptorjev na gonadotropnih celicah adenohipofize. Izgubi se povratna zanka med estrogenom in izločanjem FSH in LH, hkrati se spremni tudi vzorec cikličnega sproščanja.

Lokalno v jajčniku zaradi hiperprolaktinemije naraste koncentracija prolaktina v folikularni tekočini, v njej se zniža koncentracija FSH in estrogenov in zmanjša se absolutno število granuloznih celic. Neustrezno ravnoesje vodi

skupaj s centralnim učinkom v različne stopnje motenj menstruacijskega ciklusa, od skrajšane lutealne faze prek anovulacije do amenoreje.

Izolirano pomanjkanje **gonadotropinov** je zelo redko. Povezano je s spremembami v genih za specifično beta podenoto FSH ali LH (*FSHB*, *LHB*), napak v genu za alfa podenoto pa še ne poznamo. Do zdaj znane mutacije v *FSHB* preprečijo nastanek ustrezne konformacijske spremembe molekule FSH, ki zato ostane neaktivna, posledica pa je neustrezen nastop pubertete s primarno amenorejo, hipogonadizmom in seveda anovulacijo. Nasprotno pa spremembe v *LHB* zvečajo bioaktivnost LH-molekule in skrajšajo njen razpolovni čas v krvi, zato povzročijo predvsem motnje ovulacije brez hipogonadizma.

Na ravni FSH-receptorja poznamo genetske spremembe, ki vodijo v njihovo inaktivacijo in obratno, v njihovo zvečano aktivacijo (sindrom ovarijske hiperstimulacije pri zdravljenju z majhnimi odmerki FSH). Spremembe v drugih genih so redke in jih najdemo v manj kot enem odstotku primerov motenj menstruacijskega ciklusa z anovulacijo ali le sporadično (primer: mutacije v *FOXL2*, *BMP15*, *GALT*, *NOBOX*, *FIGLA*, *LARS*).

Zaključek

Anovulacija je najpogostejša motnja folikulogeneze. Anovulatorni cikel je lahko luteiniziran (sindrom luteiniziranega nerupturiranega folikla) ali brez luteinizacije, iregularen in glede na frekvenco opredeljen kot oligomenoreja, polimenoreja ali amenoreja. Anovulacija je hkrati pomemben vzrok neplodnosti in v razvitem svetu obremenjuje 25 odstotkov neplodnih parov. Zahteva multidisciplinarni diagnostični pristop in različne kombinacije medikamentoznega in operativnega zdravljenja ter spremembe življenjskega sloga.

Literatura

Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2010.

Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, Andrè V, Marzagalli M, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. Hum Reprod Update. 2016;22(3):358-81.

Geršak K. Genetika ženske neplodnosti = Genetica dell'infertilità femminile. V: Peterlin B et al. Genetika v ginekologiji = La genetica in ginecologia. 1. izd. Ljubljana: Klinični inštitut za medicinsko genetiko, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, 2014. p. 108-21.

Evans MC, Anderson GM. Balancing ovulation and anovulation: integration of the reproductive and energy balance axes by neuropeptides. Hum Reprod Update. 2012;18:313–32.

Macut D, Pfeifer M, Yildiz BO, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome. Novel insights into causes and therapy. Basel: Karger, 2013.

Diagnostični postopki za ugotavljanje motenj ovulacije

Vesna Šalamun

Izvleček

Ovulatorne motnje so vzrok za neplodnost v 15 odstotkih. Kažejo se v obliki motenj menstrualnega ciklusa. Obstaja več različnih testov, ki kažejo na motnje ovulacije, od preproste anamneze menstrualnega ciklusa, meritve bazalne telesne teže (ki ni klinično uporabna), določanja ravni serumskega progesterona, določanja LH-vrha, ultrazvočnega spremljanja ovulacije do histološkega določanja stopnje menstruacijskega ciklusa. S temi metodami lahko ugotovimo, ali gre pri bolnici za ovulatorne motnje in tudi čas ovulacije.

Ključne besede: ovulacija, anovulacija, testi za ugotavljanje motenj ovulacije

Uvod

Ovulatorne motnje so vzrok za neplodnost v 15 odstotkih. Lahko so vzrok za neplodnost (anovulacije) ali pa le prispevajo del k celotni sliki neplodnosti (oligoovulacije). Na voljo imamo več različnih testov, ki neposredno ali posredno ugotavljajo prisotnost ovulacije glede na hormonsko dogajanje, ki je osnova normalnega menstrualnega ciklusa. Teste izvajamo z različnimi nameni, včasih poskušamo ugotoviti, ali ima bolnica ovulatorne cikle, včasih pa poskušamo določiti čas ovulacije.

Z anamnestičnimi podatki o dolžini in pogostosti menstrualnega ciklusa, merjenjem bazalne telesne temperature in ravni progesterona v krvi lahko ugotovimo, ali ima bolnica ovulatorne cikle ali ne, medtem ko z ultrazvočnimi meritvami velikosti foliklov in dokumentacijo rupture dominantnega folikla ter določanjem LH-vrha v serumu ali urinu ugotavljamo tudi čas ovulacije.

Anamneza menstrualnega ciklusa

To je najpreprostejši in najcenejši način diagnosticiranja anovulatornih ciklusov. Menstrualni ciklusi, ki so redni, predvidljivi, trajajo med 25 in 35 dni. Tisti, pri katerih sta volumen in trajanje menstrualne krvavitve podobna skozi cikle, so večinoma ovulatorni. Pogosto so jim pridruženi še predmenstrualni simptomi, kot so razdražljivost, retencija vode, boleče prsi, bolečine v spodnjem delu trebuha in vlecljiv cervikalni izcedek v času predvidene ovulacije.

Krajši ciklusi so lahko posledica krajše folikularne (pri starejših ženskah) ali krajše (nepopolne) lutealne faze, ki ne omogoči optimalne priprave endometrija za vgnezditev zarodka.

Drugače od ovulatornih so anovulatorni ciklusi neredni, nepredvidljivi, variirajo v količini krvavitve in niso povezani s PMS-simptomi. Bolnice, ki imajo tak tip menstrualnih ciklusov, lahko ovulirajo, vendar so njihove ovulacije neredne in redkejšje.

Merjenje bazalne telesne temperature

Bazalna telesna temperatura je temperatura telesa v bazalnih razmerah med počitkom. Do povišanja pride zaradi termogenih učinkov progesterona na hipotalamus. Podoben termogeni učinek imajo tudi sintetična progesteronska zdravila.

Telesna temperatura se meri vsako jutro v postelji v bazalnih razmerah z ustnim termometrom. Čeprav telesna temperatura dnevno variira, pride dan ali dva po LH-vrhu do dviga telesne temperature za 0,4–0,8 stopinje. V normalnem ciklusu ta dvig traja 10 dni. Pri ovulatornih ciklusi vidimo tipično bifazno dogajanje, ki ga je najlažje opaziti z grafom. Ker gre za dogodek, ki je posledica dviga progesterona in ne LH-vrha, se lahko le-ta določi retrogradno, za načrtovanje spolnega odnosa pa je po navadi prepozno. Padec telesne temperature napoveduje začetek menstruacije. V primeru nosečnosti pride do izostanka menstruacije in telesna temperatura ostaja povišana. Sam test je za klinično rabo neuporaben.

Določanje ravni serumskega progesterona

To je preprost test merjenja ravni progesterona v krvi v srednjem delu lutealne faze, med 18. in 24. dnem menstrualnega ciklusa (ko je višina progesterona najvišja) oziroma sedem dni pred predvidenim začetkom naslednje

menstruacije. Normalne vrednosti progesterona so v folikularni fazi pod 1 ng/mL, v srednji lutealni fazi pa so med 6 in 25 ng/mL. Če je raven progesterona nizka (npr. 2 ng/mL), se test ponovi čez dva ali tri dni. Če ne pride do dviga, je to pogosto vzrok za stanje nerupturiranega luteiniziranega folikla. Tak folikel je le delno luteiniziran in nima zadostnega števila celic ali sposobnosti proizvodnje zadostne količine progesterona za vzdrževanje lutealne faze. Zaradi precejšnje variabilnosti v določanju ravni progesterona v krvi ni mogoče diagnosticirati nepravilne lutealne faze le iz enega samega odvzema, vendar pa načeloma velja, da je raven 6 ng/mL zadostna za diagnozo normalne lutealne funkcije.

Gre za preprost, zanesljiv, minimalno invaziven, dostopen in relativno poceni test za ugotavljanje ovulacij. Pri oceni kakovosti rumenega telesca pa trenutno še ni soglasja o spodnjih mejah progesterona in številu meritev.

Določanje časa ovulacije

Po znanih podatkih je največja možnost za zanositev v času enega ali dveh dni pred ovulacijo. Z določitvijo plodnega obdobja lahko povečamo možnost para za zanositev. Prav tako je določanje časa ovulacije pomembno pri vračanju zamrznjenih zarodkov v maternico v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo ali pri intrauterini inseminaciji.

Določanje LH

LH-vrh je relativno kratek dogodek, ki traja 48–50 ur. Šestintrideset ur po LH-vrhu pride do sprostitve jajčne celice iz jajčnika v jajcevod. LH-vrh lahko določamo iz urina ali seruma. Urinski LH-testi so komercialno dostopni in uporabni za domačo rabo. V urinu je LH zaznaven 12 ur po vrhu v serumu, večinoma pa ga s testi zaznavamo en dan. Ko je test enkrat pozitiven, ga ni treba ponavljati. Testi se opravljajo dnevno, začnejo se dva oziroma tri dni pred predvidenim LH-vrhom. Rezultati so občutljivi za volumen popite tekočine in čas določanja. Zaradi popite tekočine bi bil idealen čas za test zaradi koncentracije urina zjutraj, vendar pa je večina LH-vrhov v zgodnjih jutranjih urah in so vidni v urinu šele po 12 urah, zato je najboljši čas med 16. in 20. uro. Do ovulacije pride večinoma 14–26 ur po pozitivnem LH-testu, skoraj vedno pa v 48 urah. Po študijah je najbolj optimalni čas za spolni odnos dan po pozitivnem testu.

Z urinskimi testi lahko predvidimo ovulacijo dokaj natančno. Primerni so predvsem za ženske z že dokazanimi ovulatornimi cikli, ki imajo neredne

spolne odnose, ali pri IUI. Stanja z zvišanim LH (npr. PCOS, primarna ovarijska insuficienca ali menopavza) lahko povzročijo lažno pozitivne rezultate.

Določanje serumskega LH se uporablja pri postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo, vendar mora biti osebe seznanjeno z normalnimi vrednostmi LH, večjimi variabilnostmi določanja LH glede na tehnike in velikimi urnimi variabilnostmi LH v času LH-vrha.

Ultrazvočno spremljanje dominantnega folikla

Ultrazvočni pregled rodil nam omogoča pregled jajčnikov, določanje števila dominantnih foliklov in njihove velikosti, ugotavljanje njihove rasti in rupture ter debeline in videza endometrija; je dobro orodje pri določanju ovulacije v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo.

Monitoring se izvaja transvaginalno, vsakodnevno, dokler folikel ne ropturira. Pri tem opazujemo dominantni folikel – okroglo cistično strukturo, ki doseže velikost 16–30 mm, večinoma pa pred rupturiranjem meri 20–25 mm. Ko folikel počí, se zmanjša, meje postanejo manj očitne, gostota notranje vsebine se poveča in vidi se lahko nekaj proste tekočine v Douglasovem prostoru. Folikel se lahko razvija tudi nepravilno – lahko počí, ko je še majhen, ali raste še dolgo časa po LH-vrhu (luteiniziran nerupturirni folikel).

Enkratna meritev folikla je nezadosten dokaz za ovulatorni cikel. Za dokaz ciklusa moramo imeti predhoden ultrazvok, narejen en teden prej, pri katerem na jajčnikih ni videti dominantnega folikla z določenim estradiolom, ki ustreza velikosti trenutnega folikla, ali pa kontrolni ultrazvok, pri katerem ni več videti dominantnega folikla, temveč kolabirani folikel z videzom rumelega telesca.

Videz endometrija nam pomaga pri ugotavljanju funkcionalnosti folikla. Debel proliferativni endometrij je posledica aktivne sekrecije estradiola, medtem ko je svetel ehogeni endometrij (zaradi sprememb v žlezah endometrija) posledica zadovoljive progesteronske proizvodnje v lutealni fazi.

Histološko določanje faze endometrija

Gre za določanje ovulacije na podlagi histoloških sprememb endometrija zaradi delovanja progesterona. Med folikularno menstrualno fazo je endometrij zaradi delovanja estrogena proliferativno spremenjen. Med lutealno fazo povzroči progesteron lutealnega telesca sekretorno transformacijo

endometrija. Anovulatorne ženske imajo endometrijo vedno v proliferativni fazi, včasih pa je tudi že hiperplastičen.

Biopsija endometrija je relativno enostaven ambulantni poseg, pri katerem s plastično pipelo vstopimo v CK in pridobimo biopsijski material iz kavitata uterusa.

Včasih je bila biopsija endometrija del osnovne preiskave neplodnosti z namenom ugotavljanja deficience lutealne faze. Ker pa gre za invazivno, občasno neprijetno in cenovno manj ugodno metodo, ki ne prinese več informacij, kot jih pridobimo z drugimi prej opisanimi metodami, jo danes izvajamo v posebnih primerih, npr. pri kronični anovulaciji za diagnozo ali izključitev hiperplazije endometrija, karcinoma ali pri sumu na endometritis.

Zaključek

Testi motenj ovulacije nam omogočajo zanesljivo določanje pristnosti le-te. Nekateri omogočajo določitev natančnega časa ovulacije, kar nam pomaga pri postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo.

Literatura

Female Infertility. In: Speroff L, Fritz MA ur. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1014-1037.

Stanford JB, White GL, Hatasaka H. Timing intercourse to achieve pregnancy: current evidence. Obstet Gynecol 2002; 100:1333.

Taylor AE, Khoury RH, Crowley WF Jr. A comparison of 13 different immunometric assay kits for gonadotropins: implications for clinical investigation. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:240.

Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42:629.

Izvleček

Anovulacija je razmeroma pogosta zdravstvena težava žensk v rodnem obdobju in je eden najpomembnejših vzrokov za neplodnost para. Svetovna zdravstvena organizacija je anovulacijo razdelila v tri skupine: hipogonadotropno, normogonadotropno in hipergonadotropno. Skupine se med seboj razlikujejo v pojavnosti, zapletih in načinih zdravljenja. Pravilna opredelitev vzrokov anovulacije je ključna za pravilno zdravljenje neplodnosti in preprečitev zdravstvenih zapletov pri pacientkah s tovrstnimi težavami.

Ključne besede: anovulacija, incidenca, zapleti, endometrijska hiperplazija

Uvod

Ovulacija je fiziološki proces, ki se začne v hipotalamično-hipofizni osi in se prek nevroendokrine kaskade konča z ovulacijo – ekspulzijo zrele jajčne celice iz folikla jajčnika. Spremembe kjerkoli na tej osi lahko povzročijo anovulacijo, ki se kaže na različne načine – kot lutealna insuficienca in vse do oligo- oziroma amenoreje. Občasno se lahko pojavi pri ženskah, ki tovrstnih težav sicer nimajo, ali kot kronična anovulacija pri 6–15 odstotkih žensk v rodnem obdobju. Pojavnost anovulacije se nekoliko razlikuje med rasami (pri belkah je pogostejša kot pri temnopoltih). Anovulacija ni bolezen, je simptom različnih stanj oziroma bolezni, ki imajo različne klinične znake in zaplete ter jih različno tudi zdravimo. Zapleti anovulacije so različni, od neplodnosti, metaboličnih in drugih motenj, ki jih povzročajo z anovulacijo povezana stanja, do posledic in zapletov zdravljenja. Podlaga za ustrezno zdravljenje in preprečitev zapletov anovulacije je temeljita diagnostika vzrokov njenega nastanka.

Etiogeneza in zapleti pri anovulaciji

SZO je razdelila motnje ovulacije v tri skupine: skupina I – hipogonadotropna in hipoestrogena anovulacija, skupina II – normogonadotropna in normoestrogena anovulacija, skupina III – hipergonadotropna in hipoestrogena anovulacija. Če sta diagnostika in terapija prve in tretje skupine zaradi znane etiogeneze razmeroma preprosti, zapleti pa redki in manj pomembni, sta diagnostika in terapija pri drugi skupini zaradi različnih endokrinih in drugih vzrokov nastanka težavnejši.

Anovulacija je pred menarho in po menopavzi fiziološka, v rodnem obdobju pa se njena pojavnost spreminja – največja je prvi dve leti po menarhi (do 50 odstotkov) in zadnja leta pred menopavzo (tretjina pri 50 letih), najmanjša pa (manj kot tri odstotke) v tridesetih letih. V rodnem obdobju se anovulacija pojavlja pri 6–15 odstotkih in je v približno 30 odstotkih vzrok za neplodnost.

Skupina I (hipogonadotropni hipogonadizem)

V to skupino spadajo pacientke z nedelujočo hipotalamično-hipofizno osjo in prepoznamo jo pri približno 10 odstotkih vseh pacientk z anovulacijo. Tipični zanje so primarna ali sekundarna amenoreja, nizka koncentracija gonadotropinov in znaki pomanjkanja estrogenov.

Primarna (prirojena hipogonadotropna amenoreja) se pojavlja v pribl. 1/10.000–100.000 rojstev. Razmerje med moškimi in ženskami je pribl. 4:1, tj. pribl. 1/30.000–40.000 rojstev pri ženskah. Delimo jo na anozmično (Kallmann sy., pribl. dve tretjini vseh) in normozmično.

Sekundarna (pridobljena amenoreja) je najpogostejše posledica čezmernega hujšanja (npr. pri anoreksiji, pribl. 5/100.000 os. let, intenzivnem športu), tumorjev hipofize (kraniofaringeomi, adenomi), krvavitve v hipofizo, avtoimunih vnetij ter poškodb in kirurških posegov.

Hiperprolaktinemija je hormonska motnja, ki se pojavlja v manj kot 0,5 odstotka populacije, pogostejša je med ženskami s težavami pri zanositvi (pri okoli petih odstotkih). V populaciji žensk s PCOS je pojavnost hiperprolaktinemije pribl. 17-odstotna. V 50 odstotkih so vzrok hiperprolaktinemije tumorji hipofize, razmeroma pogosta je tudi idiopatska, drugi razlogi pa so še poškodbe glave in posledice kirurških posegov, nekatere sistemske bolezni ter jemanje nekaterih zdravil. Klinično pomembna povečana koncentracija PRL v serumu moti sekrecijo GnRH in povzroči hipogonadotropni hipogo-

nadizem ter anovulacijo. Hiperprolaktinemijo zdravimo z agonisti dopamina (bromkriptin) in zdravljenjem osnovne bolezni, ki je privedla do hiperprolaktinemije.

Zapleti, poleg vzrokov hipogonadotropnega hipogonadizma, so posledica pomanjkanja estrogenov, motnje v razvoju sekundarnih spolnih znakov (amenoreja, razvoj prsi) pri primarni, osteopenija in osteoporoza ter tipični znaki hipoestrogenizma pri sekundarni hipogonadotropni amenoreji ter neplodnost. Zaplete preprečimo s primerno kombinirano estrogensko-progesteronsko terapijo. Pri zdravljenju neplodnosti teh pacientk vedno uporabljamo kombinirane preparate FSH-LH za stimulacijo ovulacije.

Skupina II (normogonadotropna anovulacija)

V tej skupini najdemo ženske z motnjami v funkciji hipotalamično-hipofizno-ovarijske osi. V to skupino spada pribl. 85 odstotkov vseh žensk z anovulacijo. Najpogostejši razlog zanjo je sindrom policističnih ovarijev (PCOS), ki se pojavlja pri pribl. 91 odstotkih žensk v tej skupini in pri 5–10 odstotkih vseh žensk v splošni populaciji. Pacientke v tej skupini nimajo simptomov hipoestrogenizma, zdravstveni zapleti v tej skupini pa so posledica pomanjkanja progesterona za sekretorno preobrazbo endometrija (hiperplazija endometrija). Večina teh pacientk ni amenoroična, krvavitve pri njih so neredne, praviloma redkejša in brez prepoznavnega vzorca (disfunkcionalne). Pacientke v tej skupini so pogostejše subfertilne, čas do prve zanositve je podaljšan. Drugi zapleti vključujejo metabolične motnje (motnje metabolizma ogljikovih hidratov in maščob) in njihove posledice ter kožne spremembe (akne, alopecija, hirsutizem), povezane s povečano koncentracijo androgenov v serumu. Neplodnost teh pacientk zdravimo predvsem z indukcijo ovulacije in z njo povezanimi postopki, metabolične zaplete z ustrežno dieto in zdravili za znižanje ravni glukoze v serumu, kožne pa z zdravili, ki imajo antiandrogene učinke.

Ocene pogostnosti anovulacije pri ženskah z rednimi menstrualnimi cikli se razlikujejo glede na uporabljene algoritme (LH-vrh, koncentracija progesterona). Študije pogostnosti anovulacij pri teh ženskah ocenjujejo na 8–37 odstotkov vseh ciklusov. Zdravstvenih zapletov kot posledice anovulacij v tej skupini praktično ni.

Skupina III (hipergonadotropna amenoreja)

Pri približno petih odstotkih vseh žensk z anovulacijo v serumu najdemo povišane koncentracije gonadotropinov in nizke koncentracije estradiola in AMH. V to skupino spadajo ženske s t. i. prezgodnjo ovarijsko odpovedjo. Razlogi zanjo so genetski (Turnerjev sindrom, na X-kromosom vezane spremembe, npr. fragilni X-kromosom), pridobljeni (imunološki, drugi) in iatrogeni, po operacijah, obsevanjih in kemoterapiji. Zapleti teh stanj so predvsem posledica hipoestrogenizma (prezgodnja menopavza), ki ga zdravimo s hormonskim nadomestnim zdravljenjem.

Pacientkam z visokim tveganjem za prezgodnjo ovarijsko odpoved ponudimo pravočasno zamrzovanje jajčnih celic za poznejše zdravljenje neplodnosti, pacientkam z odpovedjo pa le darovalske postopke.

Literatura

Lynch KE, Mumford SL, Schliep KC, et al. Assessment of anovulation in eumenorrheic women: comparison of ovulation detection algorithms. *Fertil Steril.* Aug 2014;102(2):511-518.

Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* Jul 2013;6(3):168-175.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems NICE Clinical Guidelines; 2013 (cited 2019 Oct 29) Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/evidence/full-guideline-pdf-188539453>.

Skiba MA, Islam RM, Bell RJ, Davis SR. Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* Nov 1 2018;24(6):694-709.

Etiologija in patofiziologija PCOS

Vilma Kovač

Izvleček

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) je najpogostejša endokrinopatija pri ženskah v reproduktivnem obdobju s prevalenco od devet do 18 odstotkov. Je kompleksna motnja ne povsem znane etiologije, pri kateri patofiziološki mehanizmi spreminjajo ne le ginekološko in reproduktivno, ampak tudi metabolično funkcijo pri ženskah.

PCOS, ki je v 90 odstotkih vzrok za anovulatorno neplodnost, ima heterogeno klinično sliko, ki se z leti spreminja in lahko vključuje motnje menstrualnega ciklusa, akne, hirsutizem, debelost in povečano tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2.

Raziskave kažejo, da ima PCOS multifaktorialni in poligenski izvor ter da imajo pomembno vlogo pri nastanku in klinični sliki vplivi iz okolja, kot so izpostavljenost androgenim hormonom in utero, IUGR, nizka porodna teža, način življenja ter debelost.

Patofiziološki procesi, odgovorni za PCOS, vključujejo disfunkcijo jajčnikov, ki je lahko pod vplivom povečane sekrecije LH in hiperinzulinemije, kar vodi v povečano produkcijo androgenov v jajčniku in spremenjeno folikulogenezo.

Ključne besede: PCOS, hiperandrogenemija, inzulinska rezistenca, motnje ovulacije

Uvod

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) je najpogostejša endokrinopatija pri ženskah v reproduktivnem obdobju s prevalenco od devet do 18 odstotkov. Ta je odvisna od vrste diagnostičnih kriterijev, ki jih upoštevamo, in popula-

cije, ki jo analiziramo. Glede na Rotterdamske kriterije in zadnje spremembe ter ob izključitvi drugih bolezenskih stanj s podobno klinično sliko morata biti za diagnozo PCOS prisotna vsaj dva klinična kriterija od treh, in sicer:

- anovulacija ali oligoovulacija,
- klinični in/ali biokemični hiperandrogenizem,
- ultrazvočna slika policističnih jajčnikov (> 19 foliklov, velikih 2–9 mm) in/ali povečan volumen jajčnikov (> 10 ml).

Etiologija PCOS

PCOS je poligenska in multifaktorialna motnja. Raziskave kažejo, da se sindrom pogosteje pojavlja znotraj določenih družin, saj je prevalenca sindroma od pet- do šestkrat višja pri sorodnikih v prvem kolenu v primerjavi s splošno populacijo. Znano je tudi, da imajo ženske s PCOS pogosteje hčerke s PCOS, če jih primerjamo z drugimi ženskami. Možni mehanizmi maternalnega vpliva na potomce so hiperandrogenizem, metabolična disfunkcija, povišane vrednosti AMH in dejavniki posteljice.

V nizozemski raziskavi, ki je analizirala podobnost med dvojčki, so s statističnim modelom ocenili, da lahko z genetskimi dejavniki pojasnimo kar 70 odstotkov variance v patogenezi PCOS, kar je bila podlaga za raziskave o kandidatnih genih, ki pa niso povsem pojasnile genetskih vzrokov za PCOS. Raziskave GWAS (Genome Wide Association Studies) so identificirale nove povezave med enojnimi nukleotidnimi polimorfizmi ali SNPi (angl. single nucleotide polymorphism) kandidatnih genov in PCOS. Z metaanalizo so odkrili enake alele genotipov v genih *DENND1A* in *THADA* pri evropski in azijski populaciji žensk s PCOS, kar lahko nakazuje, da je PCOS prastara motnja.

Na razvoj PCOS vplivajo tudi epigenetske spremembe in drugi zunanji dejavniki. PCOS je genetsko determinirana primarna ovarijska motnja s povečano sintezo androgenov, ki se začne že v fetalnem obdobju. Izpostavljenost ploda visokim koncentracijam androgenov in utero lahko programira ekspresijo fetalnih genov za razvoj policističnih jajčnikov, hiperandrogenizma in inzulinske rezistence pozneje v življenju. Glede na to, da testosteron, ki je vezan na SHBG, ne prehaja skozi posteljico in da ima posteljica visoko vsebnost aromataze, ki konvertira testosteron v estrogen, se zastavlja vprašanje, od kod izvira presežek androgenov in utero. Obstaja možnost, da materine visoke vrednosti AMH zmanjšajo aktivnost aromataze P450 v posteljici. Zmanjšana aromatazna aktivnost v posteljici in visoke vrednosti materinega

cirkulirajočega testosterona omogočajo prehod le-tega skozi posteljico in izpostavljenost ploda androgenom.

PCOS predstavlja evolucijski paradoks, saj se je kot motnja ohranjal skozi generacije, čeprav je povezan z neplodnostjo. Po klasični teoriji se je PCOS razvil z naravno selekcijo kot spekter neodvisnih genetskih prilagoditev v obdobjih pomanjkanja hrane. Med lastnosti, ki so bile pomembne za preživetje in so se ohranile med evolucijo, spadajo subfertilnost in oligoovulacija, ki sta pogojevali večji razmik med porodi in s tem večje preživetje žensk in otrok, asertivno vedenje zaradi povečane sekrecije androgenov in inzulinska rezistenca kot varčevalni metabolični mehanizem. V zadnjih stoletjih je dostop do hrane v večini držav postal neomejen in tako so defenzivni mehanizmi postali nepotrební. Zvišala se je pojavnost debelosti, sladkorne bolezni in kardiovaskularnih obolenj.

Patofiziologija PCOS

PCOS je endokrinološko-metabolična motnja, pri kateri se prepletajo nepravilne morfološke in funkcionalne značilnosti jajčnikov s povečano sintezo androgenov, inzulinska rezistenca s hiperinzulinemijo in nevroendokrinološka motnja s spremenjeno sekrecijo gonadotropinov.

Eden od vzrokov za hiperandrogenizem je intrinzična napaka v celicah teka, ki sintetizirajo večje količine androgenov. To vpliva tudi na granulozne celice, ki sintetizirajo štirikrat večje koncentracije AMH v primerjavi z ženskami, ki nimajo PCOS. Glavni vzrok za nenormalno ovarijsko morfologijo je verjetno presežek androgenov, ki pospešeno spodbuja razvoj primarnih foliklov v preantralne in male antralne folikle ter v granuloznih celicah le-teh inducira ekspresijo receptorjev za FSH in ekspresijo aromataz. Rastoči folikli so izpostavljeni atipičnemu okolju s povišanimi koncentracijami LH, inzulina, androgenov, AMH in pomankanjem FSH, pomembno vlogo v patoloških procesih igrata tudi spremenjena žilna funkcija in imunski odziv. Vzroki za folikularni arest niso natančno pojasnjeni, verjetno nastane tudi zaradi izločanja lokalnih inhibitornih dejavnikov za FSH, od katerih je AMH najpomembnejši.

Osnovna metabolična motnja pri ženskah s PCOS je intrinzična inzulinska rezistenca, ki je prisotna pri 50–70 odstotkih žensk in je neodvisna od stopnje debelosti ter višine koncentracije androgenov. Za PCOS je značilno, da so jetra, skeletne mišice in maščobno tkivo rezistentni na inzulin, tkiva, ki proizvajajo steroidne hormone, in hipofiza pa so občutljiva na inzulin. Povi-

šana vrednost inzulina neposredno vpliva na celice teke (encim P450 c17 α) in spodbuja proizvodnjo androgenov, vpliva na hipofizo in zvišuje aktivnost LH ter v jetrih znižuje sintezo SHBG in IGFBP, kar še dodatno poslabša hiperandrogenemijo. Čeprav je hiperinzulinemija povezana s hiperandrogenizmom, inzulinska rezistenca sama ni dovolj za razvoj PCOS, kar kaže na to, da mora biti v osnovi prisotna določena genetska predispozicija.

Temeljna nevroendokrinološka motnja je spremenjena aktivnost gonadotropinov, predvsem LH. Povišano koncentracijo serumskega LH odkrijemo pri kar 40–50 odstotkih žensk s PCOS. Pogosteje je povišana pri suhih ženskah, redkeje pri ženskah s prekomerno telesno težo. Vse ženske s PCOS imajo povišano frekvenco, samo določene pa tudi amplitudo pulzov LH. Učinek LH na jajčnike je pri PCOS okrepljen zaradi večjega števila receptorjev za LH v celicah teke in granulose. Povečano razmerje med LH in FSH okrepi hipersekrecijo androgenov v celicah teke, kar povzroči zastoj v razvoju foliklov in zmanjša fiziološko inhibicijo izločanja GnRH s stani progesterona.

Razvoj klinične slike PCOS se začne v zgodnji puberteti, ko se začne tudi aktivacija pulznega generatorja GnRH, čemur sledi povečana sekrecija gonadotropinov. Hipotalamični nevroni, ki izločajo kisspeptin, neurokinin B in dynorfin (KDNY nevroni) so najpomembnejši kandidati za pulzni generator GnRH, saj imajo pomembno vlogo pri pulznem sproščanju GnRH. Povišana pulzna frekvenca GnRH poviša pulzno frekvenco LH, a zniža pulzno frekvenco FSH.

Zaključek

PCOS je heterogena motnja, za katero sta značilna hiperandrogenizem in kronična anovulacija. Raziskave kažejo, da na nastanek PCOS vplivajo številni genetski dejavniki, ki še niso popolnoma prepoznani, ter dejavniki iz okolja, med katerimi je izpostavljenost visokim koncentracijam androgenov in utero zelo pomembna. Patofiziološki mehanizmi PCOS vključujejo funkcionalni hiperandrogenizem jajčnikov, inzulinsko rezistenco s hiperinzulinemijo in povečano izločanje LH.

Literatura

Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, Stener-Victorin E, Fauser BCJM, Norman RJ and Teede H. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016; 22(6); 687-709.

El Hayek, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FH and Daoud G. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol* 2016; 7:124.

Raperport C and Homburg R. The Source of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2019;13:1-6.

Feldman Witchel S, Oberfield SE, Pena AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *Journal Endocrin Soc* 2019;3(8):1545-73.

Escobar -Morreale FH. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews* 2018;14: 270-84.

Sindrom policističnih jajčnikov s stališča ginekologa

Eda Vrtačnik Bokal

Izvleček

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) je najpogostejše endokrinološko obolenje v reproduktivnem obdobju žensk. Obravnavanje je odvisno od starosti ženske s PCOS in želje po zanositvi. Pri mladostnicah je zaradi nedozorele hipotalamično-hipofizne osi diagnoza PCOS problematična, kljub temu pa je treba zdraviti simptome bolezni. Enako ravnamo tudi pri mladih odraslih ženskah in ženskah v reproduktivnem obdobju, ki še ne želijo zanositi. Pri neplodnih ženskah z anovulatornimi menstruacijskimi cikli so prva izbira za spodbujanje ovulacije aromatazni inhibitorji, druga gonadotropini in laparoskopsko navrtanje jajčnikov, tretja pa postopki zunajtelesne oploditve. Spodbujanje jajčnikov je treba nadzorovati z ultrazvočno preiskavo.

Ključne besede: sindrom policističnih jajčnikov, hiperandrogenizem, anovulatorni menstruacijski cikli, ultrazvočni videz policističnih jajčnikov, aromatazni inhibitorji, metformin, oralna hormonska kontracepcija

Uvod

Sindrom policistični jajčnikov (PCOS) je pogosta endokrinološka bolezen žensk, ki jo določajo nenormalni menstruacijski cikli, povezani z anovulatornimi ali redko ovulatornimi menstruacijskimi cikli, hiperandrogenizmom in tipičnim videzom policističnih jajčnikov pri ultrazvočni preiskavi. Poleg težav z zanositvijo je PCOS povezan tudi s številnimi kardiovaskularnimi in metaboličnimi zapleti.

Obravnavanje pacientk s PCOS razdelimo glede na starostno obdobje: na mladostnice, mlade odrasle ženske in ženske v reproduktivnem obdobju. Nadalje pa jih delimo na tiste, pri katerih je težava neplodnost, oziroma na

tiste, pri katerih so težava klinični znaki bolezni z možnimi kroničnimi posledicami in zapleti.

PCOS pri mladostnicah in mladih odraslih ženskah

Natančna prevalenca PCOS pri mladostnicah ni znana, v novejši študiji pa ocenjujejo, da je takšnih pacientk med 15. in 19. letom 1,14 odstotka.

Mladostniško obdobje je stanje fizičnega in psihičnega razvoja v času med puberteto in odraslostjo. V tem času pride do funkcionalnih sprememb v hipotalamično-hipofizno-ovarijski osi in posledično do sprememb v sintezi reproduktivnih hormonov in menstruacijskega ciklusa. Zaradi nedozorele osi hipotalamus-hipofiza-ovarij lahko pride do navideznega PCOS, kar otežuje diagnozo pri mladostnicah, saj se znaki in simptomi PCOS prekrivajo s fiziološkimi spremembami v puberteti. Maturacija hipotalamično-hipofizno-ovarijske osi lahko traja tudi do pet let po menarhi, medtem ko se običajno redni menstruacijski ciklusi vzpostavijo v obdobju 6-12 mesecev po menarhi. Pomembno je, da prepoznamo klinične znake, ni pa nujno, da postavimo diagnozo. To nam omogoča optimizacijo obravnavanja in preprečevanja spremljajočih dolgoročnih metaboličnih in kardiovaskularnih zapletov.

Diagnostični kriteriji

Rotterdamski kriteriji (nenormalni menstruacijski ciklusi, hiperandrogenizem in tipičen videz policističnih jajčnikov pri ultrazvočni preiskavi (UZ)) so najpogostejše uporabljena merila za postavitev diagnoze PCOS pri odraslih. Pri mladostnicah je predvsem UZ-kriterij problematičen, saj vključuje 12 (20) ali več foliklov velikosti 2-9 mm in volumen, večji od 10 cm³. Takšen videz jajčnikov ima kar 70 odstotkov mladostnic. Klinični znak aknavosti ni nujno povezan s PCOS, prav tako ne nepravilni menstruacijski ciklusi. Zaradi prekrivanja navedenega z normalnimi fiziološkimi spremembami za mladostnice veljajo posebna priporočila, prav tako pa morajo biti upoštevani vsi trije kriteriji Rotterdamske klasifikacije, ne samo dva.

Za ovulatorno disfunkcijo veljajo strogi kriteriji, ki vključujejo:

- zaporedne menstruacijske intervale, daljše od 90 dni v obdobju enega leta po menarhi,
- menstruacijske intervale, krajše od 21 ali daljše od 45 dni v prvih dveh ali več letih po menarhi,

- odsotnost menstruacije do 15. leta starosti ali dve oziroma tri leta po telarhi.

Nadalje, izoliran hiperandrogenizem je lahko normalno stanje v pomenarnem obdobju. To pa ne velja za zmerne in hude oblike hiperandrogenizma in persistentno aknavost, ki traja več kot šest mesecev in je neodzivna na lokalno zdravljenje. Prav tako lahko debelost vpliva na zvišan prosti androgeni indeks (FAI) zaradi znižane sinteze globulina, ki veže spolne hormone (SHBG).

Diagnostični postopki

Vključujejo meritve hormonskih in metaboličnih parametrov: folikle stimulirajočega hormona (FSH), luteinizirajočega hormona (LH), celokupnega testosterona, prostega testosterona, SHBG, DHEAS, 17-OH progesterona, TSH, prolaktina, glukoze in inzulina na tešče ter lipidnega profila (celokupni holesterol, trigliceridi, HDL, LDL).

V diferencialni diagnostiki moramo izključiti kongenitalno adrenalno hiperplazijo, hipotiroidizem in hiperprolaktinemijo.

Tveganje nepravilne diagnoze PCOS pri mladostnicah

Čeprav pravočasna diagnoza PCOS pri mladostnicah pomembno prispeva k preventivnim ukrepom zmanjševanja kroničnih bolezni, povezanih s PCOS, lahko nepravilna diagnoza vodi k nepravilnim diagnostičnim ukrepom in posledično nepotrebnemu zdravljenju. Prav tako lahko vzpodbuja anksioznost glede neplodnosti v prihodnosti.

Zdravljenje

Najpogostejše zdravljenje je nadzorovanje nepravilnih menstruacijskih ciklov in hirzutizma. Večina pacientk s PCOS ima pridruženo debelost, zato je prvi izbor zdravljenja **zdrav način življenja** z manjšim vnosom hrane in povečano fizično aktivnostjo.

Uporaba **metformina** je primerna za pacientke s PCOS z motnjo glukozne tolerance. Uporablja se lahko samostojno ali v kombinaciji z oralno hormonsko kontracepcijo ali antiandrogeni. To zdravilo ureja menstruacijske cikle in znižuje hiperandrogenemijo z izboljšanjem inzulinske občutljivosti. Pri suhih mladostnicah zadošča odmerek 850 mg na dan. Pri debelih in prekomerno težkih je priporočen odmerek med 1,5 in 2,5 g na dan.

Pri večini mladostnic s PCOS je sredstvo prvega izbora **oralna hormonska kontracepcija (OHK)**, posebno pri tistih z izraženim hirsutizmom. Jemanje OHK izboljša tako biokemične kot klinične znake hiperandrogenizma. Različne oblike OHK imajo praktično enak učinek na hormonski profil pacientke, na hirsutizem pa ima največji pozitiven učinek zdravljenja OHK, ki vsebuje ciproteron acetat.

Zdravljenje z **antiandrogeni** se priporoča, če po šest- oziroma devetmesečnem jemanju oralne hormonske kontracepcije ni izboljšanja. Antiandrogena zdravila izboljšajo hirsutizem z zniževanjem sinteze androgenov in vezavo na androgenske receptorje v tarčnih tkivih. Uporabljata se dva tipa: zaviralci androgenih receptorjev, kot je spironolakton, in zaviralci 5 α -reduktaze, kot je finasterid. Pri mladostnicah se najpogosteje uporablja spironolakton v odmerku od 50 do 200 mg dnevno. Ker je teratotoksičen, se priporoča uporaba skupaj z OHK. Prav tako se kombinira z OHK v primeru nepravilnih menstruacijskih ciklusov.

Namen **kombiniranega zdravljenja** je, da izboljša znake PCOS z dodanim in sinergističnim učinkom različnih učinkovin. Kombinacijo metformina, OHK in zdravega življenjskega sloga pri debelih priporočamo, ko samo z zdravim življenjskim slogom ne dosežemo želenih ciljev. Kombinacijo OHK in antiandrogenov priporočamo pri pacientkah z alopecijo in pri tistih, pri katerih po več kot šestih mesecih jemanja OHK in kozmetični terapiji ne pride do izboljšanja hirsutizma. Pri spolno aktivnih pacientkah dodajamo OHK za preprečitev nosečnosti.

PCOS in neplodnost

Preverjanje prehodnosti jajcevodov

Preverjanje prehodnosti jajcevodov je treba opraviti pri pacientkah s PCOS v primeru pričakovanega tubarnega vzroka neplodnosti (vnetje rodil, spolno prenosljive okužbe, predhodne abdominalne operacije, pelvična bolečina, endometrioza, znana septična stanja zaradi abdominalnih ali medeničnih bolezni), odločitev pa je prepuščena individualni presoji zdravnika.

Načela spodbujanja ovulacije

Za spodbujanje ovulacije se zelo pogosto uporabljajo letrozol, metformin in kломifen citrat (KC). Te učinkovine so v večini držav v »*off label*« uporabni,

zato moramo pacientkam predstaviti uspešnost uporabe, možne pomisleke in stranske učinke zdravil. Pomembno je, da začnemo ovulacijo vzpodbujati čim prej, da ovulacijo potrdimo z ultrazvočno preiskavo in da se hitro pomikamo od manj uspešnih obravnavanj k uspešnejšim. Izogibati se moramo dolgotrajni uporabi posameznih zdravil za spodbujanje ovulacije zaradi znane nizke uspešnosti ponovitev.

Prva raven zdravljenja

Aromatazni inhibitorji (AI) so trenutno prva izbira zdravljenja za spodbujanje ovulacije pri pacientkah s PCOS. Najpogosteje se uporablja letrozol, ki preprečuje konverzijo androgenov v estrogene. Po vsej verjetnosti deluje na ovulacijo tako, da vpliva na povečano sintezo folikle stimulirajočega hormona (FSH), ta pa na razvoj dominantnega folikla in njegovo maturacijo.

Ženske s PCOS po zdravljenju z AI pogosteje ovulirajo v primerjavi z uporabo KC, ki je dolgo veljal za prvo izbiro zdravljenja. Prav tako je stopnja nosečnosti in živorojenih otrok 40–60 odstotkov višja pri uporabi letrozola v primerjavi s KC, verjetno zaradi odsotnosti antiestrogenkega učinka na endometrij in cervikalno sluz. Nadalje je rezistenca na letrozol v primerjavi s klomifenom nižja. Praviloma gre za monofolikolurni odziv, zato je tudi stopnja večplodne nosečnosti zelo nizka. Suma, da bi letrozol vplival na večjo pojavnost kongenitalnih anomalij, niso potrdili.

Vročinski valovi, ki so posledica zdravljenja z antiestrogeni, so pri uporabi letrozola manj izraženi. Pogosto pa zdravljenje z letrozolom spremljata utrujenost in omotičnost.

Klomifen citrat in/ali metformin

Klomifen citrat je selektivni modulator estrogenskih receptorjev z estrogenimi in antiestrogenimi lastnostmi ter je dolgo veljal za prvi izbor zdravljenja. Zaradi dobro dokumentirane KC-rezistence in neskladja med visoko stopnjo ovulacij po vzpodbujanju in nizko stopnjo nosečnosti zaradi antiestrogenkega učinka na endometrij in cervikalno sluz ima v sodobnih priporočilih omejeno uporabo.

KC se lahko uporablja pri pacientkah s PCOS z anovulatornimi cikli brez drugih vzrokov neplodnosti (predvsem tam, kjer ni na voljo letrozola). Isto velja tudi za **metformin**, vendar je treba pacientkam povedati, da obstajajo učinkovitejša zdravila za spodbujanje ovulacije.

Če je metformin predpisan za spodbujanje ovulacije pri ženskah s PCOS, ki imajo ITM večji od 30 kg/m² in anovulatorne cikle brez drugih pridruženih vzrokov neplodnosti, je treba dodati KC za izboljšanje spodbujanja ovulacije in posledično zviševanja stopnje nosečnosti in rojstev.

Prav tako je treba KC kombinirati z metforminom pri rezistenci na KC.

Pri uporabi KC je večja možnost multiplih nosečnosti.

Drugi izbor zdravljenja

Gonadotropini

Gonadotropini se uporabljajo kot drugi izbor zdravljenja, če s sredstvi prvega izbora za spodbujanje jajčnikov nismo bili uspešni. Za preprečevanje prekomernega odziva se priporoča uporaba majhnega odmerka, ki ga po potrebi zvišujemo. Cilj je monofolikularni odziv, kar pa je težko zagotoviti. Spodbujanje je treba nadzorovati in opustiti postopek, če z ultrazvočno preiskavo prikažemo več kot tri dominante folikle, večje od 14 mm v premeru. Stopnja nosečnosti in rojstev je višja v primerjavi z antiestrogenskimi učinkovinami.

Laparoskopsko kirurško zdravljenje

Laparoskopsko navrtanje jajčnikov je drugi izbor zdravljenja pri pacientkah z anovulatornimi menstruacijskimi cikli brez drugih vzrokov neplodnosti in ob rezistenci na KC. Izjemoma je lahko tudi prvi izbor, če se operacija izvaja zaradi kakšnega drugega ginekološkega obolenja.

Pred posegom moramo pacientke seznaniti s kirurškimi tveganji in zapleti pri anesteziji. Izjemoma lahko pride do pooperativnih zarastlin in zmanjšane ovarijske rezerve ali celo odpovedi delovanja jajčnika.

Tretji izbor zdravljenja

Pacientke s PCOS napotimo na **postopke zunajtelesne oploditve (ZTO)**, če ne pride do nosečnosti z učinkovinami prvega in drugega izbora tudi takrat, ko ni drugega vzroka neplodnosti. Prednost tega zdravljenja je višja kumulativna stopnja nosečnosti in rojstev, tudi na račun uspešnega zamrzovanja nadštevilnih zarodkov s postopkom vitrifikacije. S selektivnim prenosom enega zarodka preprečimo večplodne nosečnosti.

Pacientke moramo seznaniti z možnostjo razvoja sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS) in z načini, kako ta tveganja zmanjšujemo. Za spodbujanje jajčnikov je treba uporabljati kombinacijo antagonistov gonadoliberinov in gonadotropinov, za zorenje jajčnih celic pa agoniste gonadoliberinov namesto humanega horionskega gonadotropina. Pri pacientkah s PCOS je že v začetni fazi spodbujanja treba uporabiti velike odmerke gonadotropinov kljub pričakovanemu prekomernemu odzivu zaradi relativne rezistence na vzpodbujanje in posledično mogočega monofolikularnega odziva ob majhnih odmerkih.

V številnih raziskavah so poskušali pojasniti, ali **metformin** pred in/ali med postopkom ZTO pozitivno vpliva na izid nosečnosti in zmanjševanje OHSS. Metformin zmanjšuje inzulinsko rezistenco, predvideva pa se, da vpliva tudi na zmanjšano sintezo estradiola in rastnega faktorja žilnega endotelija (VEGF) med spodbujanjem jajčnikov v postopku ZTO, ki vplivajo na razvoj OHSS. Pozitivne vloge na izid nosečnosti po postopkih ZTO do zdaj niso zanesljivo potrdili.

Zaključek

Čeprav zgodnje odkrivanje in zdravljenje mladostnic z znaki PCOS lahko prepreči poznejše zaplete, morajo biti zdravniki previdni pri diagnozi in je niti ni treba postaviti, predvsem zaradi možnosti podobnih stanj, kot so pri PCOS. Tako se izognemo prepogosti oziroma nepravilni diagnozi. Upoštevati je treba stroga merila, priporočena za to starostno obdobje.

Novost pri zdravljenju neplodnih, anovulatornih pacientk s PCOS je uvedba letrozola kot prvega izbora zdravljenja, čeprav je cena zdravila višja. Pomembno je vedeti, da cene postopka ne določa samo cena zdravila, ampak tudi stroški dela z ultrazvočnimi preiskavami in izgubljeni čas pacientke. Najdražja in najmanj uspešna je dolgotrajna obravnava s številnimi ponovitvami. Dodatno tveganje je tudi staranje pacientke. Vsako spodbujanje jajčnikov moramo nadzorovati z ultrazvočno preiskavo. Pri pacientkah s PCOS in anovulatornimi cikli začnemo zdravljenje takoj, ko izrazijo željo po zanositvi.

Pacientke s PCOS moramo hitro premikati od manj uspešnega k uspešnejšemu zdravljenju. Pri vključitvi v postopke ZTO so različni gonadotropini enako uspešni glede stopnje zanositve in rojstev ter je izbira odvisna zgolj od cene in razpoložljivosti zdravil.

Literatura

International evidence- based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Copyright Monash University, Melbourne Australia. 2018.

Deans R. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. Med Sci 2019; 101: 2-8.

Ramezani Tehrani F and Amiri M. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Challenges in Diagnosis and Treatment. Int J Endocrinol Metab 2019; 17: e91554.

Izvleček

Sindrom policističnih jajčnikov ima heterogeno klinično sliko. Prizadene od štiri do osem odstotkov žensk v plodni dobi. Pomemben ni samo kot vzrok ženske neplodnosti, ampak tudi zaradi presnovnih zapletov, ki so pogosti in lahko vodijo v povečano obolevnost za srčno-žilnimi boleznimi in večjo umrljivost. Za zdravljenje presnovnih zapletov je pomembno zmanjšanje inzulinske rezistence, kar dosežemo z znižanjem telesne teže in zdravlili.

Ključne besede: inzulinska rezistenca, presnovni zapleti, metformin

Uvod

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) je najpogostejši vzrok anovulatorne neplodnosti. Za diagnozo obolenja uporabljamo različna diagnostična merila. Endokrinologi uporabljamo kriterije NIH (National Institutes of Health), s katerimi opredelimo posameznice, ki imajo več presnovnih zapletov. Po definiciji NIH opredelimo PCOS z naslednjimi kriteriji: (1) kožni znaki androgenizacije (hirsutizem, androgenična alopecija in/ali aknavost) in/ali laboratorijski znaki androgenizacije (povečana serumska koncentracija testosterona, androstendiona in/ali dehidroepiandrosteron-sulfata); (2) kronična anovulacija z anovulatornimi simptomi (oligomenoreja, primarna ali sekundarna amenoreja, redkeje polimenoreja, metroragija, odsotnost napestosti dojk med menstruacijo); (3) izključitev drugih bolezni, ki bi lahko povzročale sliko sekundarnega PCOS, vključno s policističnim videzom jajčnikov (Cushingov sindrom, hiperprolaktinemija, pozno nastala kongenitalna adrenalna hiperplazija, androgenizirajoči tumorji). Pogostnost PCOS v populaciji žensk v rodni dobi glede na kriterije NIH je od štiri- do osem odstotna. Pri debelih ženskah, ki potrebujejo pomoč pri hujšanju, je 28,3-odstotna. V prispevku bom opredelil presnovne zaplete (inzulinsko rezistenca, debelost, metabolični sindrom, moten metabolizem glukoze, dislipidemi-

jo, arterijsko hipertenzijo (AH) in srčno-žilne bolezni (SŽB)), ki so povezani s PCOS, in možnosti zdravljenja.

Presnovni zapleti

Debelost, še posebej visceralno, poslabša presnovne motnje in zmanjša plodnost žensk s PCOS. Maščobno tkivo ima spremenjeno strukturo in delovanje. Androgeni spremenijo encime za presnovo maščob in ogljikovih hidratov, kar vodi v hipertrofijo adipocitov. Prekrvavitev visceralnega maščevja je slabša, hipoksija povzroča lokalno vnetno stanje s povečanim nastajanjem citokinov, kemokinov in adipokinov. Vse to še povečuje odpornost proti inzulinu. Metabolični sindrom imenujemo skupek kliničnih in presnovnih znakov pri ljudeh z obilo trebušne maščobe. Po IDF (International Diabetes Federation) ga opredelimo pri ljudeh, ki ob visceralni debelosti ($OP \geq 80$ cm za ženske) izpolnjujejo še dva kriterija: zvišani trigliceridi ($\geq 1,7$ mmol/l) ali so zdravljeni, znižan HDL-holesterol ($< 1,03$ mmol/l pri moških in $< 1,29$ mmol/l pri ženskah), povišan krvni tlak (sistolični ≥ 130 mmHg, diastolični ≥ 85 mmHg) ali so zdravljeni, zvišana koncentracija glukoze v krvi ($\geq 5,6$ mmol/l) ali že znana sladkorna bolezen tipa 2 (SB2). Tveganje za metabolični sindrom je pri PCOS dvakrat večje.

Pogostnost inzulinske rezistence pri PCOS je od 50- do 70-odstotna in je prisotna tudi pri bolnicah z normalno telesno težo. Na ravni tkiv je inzulinska rezistenca prisotna v jetrih, maščevju in mišičju. Posledična hiperinzulinemija vodi v povečano tvorbo androgenov. Meritve inzulina v klinični praksi ne izvajamo. Približno 30–40 odstotkov žensk s PCOS ima moteno toleranco na glukozo in 7,5–10 odstotkov teh žensk ima SB2. Tveganje se povečuje z višjim ITM in je še posebej veliko, če je ITM nad 30 kg/m^2 . S 75-gramskim oralnim glukoznim tolerančnim testom (OGTT) bolje opredelimo motnje v metabolizmu glukoze kot z meritvami krvnega sladkorja na tešče. Opravimo ga pri debelih, starejših od 40 let, z anamnezo nosečnosti sladkorne bolezni in družinsko anamnezo SB2.

Dislipidemija je prisotna pri 70 odstotkih žensk s PCOS. V večini primerov gre za aterogeno dislipidemijo, ki je povezana z inzulinsko rezistenco. Značilni so povišani trigliceridi, znižan HDL-holesterol, LDL-holesterol pa je sestavljen iz manjših, gostejših in bolj aterogenih delcev. Na lipide vpliva več dejavnikov: androgeni, inzulinska rezistenca, okolje in genetika. AH je pomemben dejavnik za srčno-žilne bolezni (SŽB). Pogostnost AH v populaciji žensk s PCOS je 28,1-odstotna, v primerjavi z 11-odstotno v populaciji

brez PCOS. Odsoten je tudi fiziološki padec krvnega tlaka ponoči. Debelost ima velik vpliv na AH. Drugi mehanizmi, ki vplivajo na povišan KT, so še povečana aktivnost simpatičnega živčevja, povečana koncentracija androgenov in zastoj natrija v telesu zaradi inzulinske rezistence. Dokazi o povezanosti PCOS z dejansko obolenostjo za SŽB so skromni, obstaja pa več posrednih dokazov. Prisotna je endotelijska disfunkcija in zadebeljena intima karotidnih arterij, kar sta zgodnja pokazatelja ateroskleroze. Pri odraslih bolnicah s PCOS so ugotavljali pogosto apnejo v spanju, ki poslabša AH in poveča tveganje za SŽB, tudi zaradi povečanega nastajanja vnetnih in trombogenih dejavnikov. Tudi populacijske raziskave govorijo v prid povezanosti PCOS in SŽB. Analiza danskega nacionalnega registra, v kateri je bilo zajetih 18.112 žensk s PCOS, je pokazala večjo pojavnost SŽB, arterijske hipertenzije in dislipidemije v primerjavi z ženskami brez PCOS. Dejavniki tveganja, ki so bili povezani s SŽB, so bili debelost, SB2, neplodnost in prejetje kontraceptivov v preteklosti. Raziskava na tajvanski populaciji, pri kateri so opredelili 8.048 bolnic s PCOS, starih od 15 do 49 let, je pokazala, da je koronarna bolezen prisotna pri 63 odstotkih. Pojavnost je še višja pri tistih s presnovnimi motnjami.

Zdravljenje

Prvi pregled pri endokrinologu si zaslužijo vse bolnice z nerednimi menstrualnimi cikli. Pregled potrebujejo tudi bolnice, ki imajo presnovne zaplete, hiter nastanek kožnih znakov androgenizacije in bolnice z močno izraženimi znaki androgenizacije. Osnova zdravljenja je uravnotežena, zdrava, nizkokalorična prehrana in povečana načrtovana vsakodnevna telesna aktivnost. Zmanjšanje telesne teže za 7–10 odstotkov pomembno izboljša pojavnost spontanov ovulacij, plodnost in metabolične kazalce bolnic s PCOS. Zdravljenje z metforminom povečuje občutljivost za inzulin v perifernih tkivih in zmanjšuje glukoneogenezo v jetrih. Zaradi teh posrednih in neposrednih učinkov na steroidogenezo v jajčnikih znižuje koncentracijo androgenov. Metformin izboljša urejenost menstrualnih ciklov, vzpostavi ovulatorne cikle in nekoliko pomaga k zmanjšanju telesne teže. Nove terapijske možnosti se odpirajo z zdravili iz skupine analogov, glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1). Za zdaj so indicirani za zdravljenje SB2, v nekaterih državah tudi za zdravljenje debelosti. Raziskave na bolnicah s PCOS so bile narejene z zdraviloma eksanatid in liraglutid. Liraglutid učinkovito zniža telesno težo in ima aditivni učinek na zmanjšanje telesne teže v kombinaciji z metforminom. Bariatrična kirurgija je zelo uspešen način zdravljenja prekomer-

ne telesne teže pri bolnicah z ITM več kot 35 kg/m². S hujšanjem se znižata tudi koncentraciji celokupnega in prostega testosterona, izboljšajo se presnovni parametri, zmanjša se poraščenost in povrne normalen menstruacijski cikel. Izboljšanje klinične slike je prisotno v 96 odstotkih. Podatki o dolgoročnem vplivu na preprečevanje SŽB niso znani.

Zaključek

PCOS je sindrom s heterogeno klinično sliko. Presnovni zapleti so pogosti, obstajajo tudi posredni dokazi o večji obolevnosti zaradi SŽB. Obravnava bolnic mora biti večstopenjska. Ob ureditvi menstruacijskih ciklusov in zmanjšanju poraščenosti mora vključevati tudi oceno in zdravljenje presnovnih zapletov.

Literatura

Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2013;18:1-13.

Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:4565-92.

Bajuk Studen K, Pfeifer M. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. Endocr Connect. 2018;7:238-51.

Bajuk Studen K, Jensterle Sever M, Pfeifer M. Cardiovascular risk and sub-clinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. Front Horm Res. 2013;40:64-82.

Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. Eur J Endocrinol. 2014;170:451-9.

Izvleček

Laparoskopska elektrokoagulacija jajčnikov (LEKO) je kirurška metoda za indukcijo ovulacije pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov, kadar indukcija s klomifen citratom ni učinkovita. Običajno z monopolarno iglo napravimo v vsak jajčnik štiri ali pet vbodov in elektrokoaguliramo približno štiri oziroma pet sekund s 30–40 W. Učinki so zmanjšanje LH, razmerja LH/FSH in testosterona, pri uporabi večje skupne energije pa tudi zmanjšanje FSH in AMH. Ob primerno izbranih pacientkah in pravilno izvedeni LEKO je pričakovati od 50 do 60 odstotkov zanositev v letu dni.

Ključne besede: laparoskopska elektrokoagulacija jajčnikov, LEKO, sindrom policističnih jajčnikov

Uvod

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) je najpogostejši vzrok nerednih in anovulatornih ciklusov. Pri ženskah, ki želijo zanositi, v prvi vrsti poskušamo vzpodbuditi ovulacijo z zdravili ter zdravim načinom življenja (z gibanjem in redukcijo telesne teže). Če ne dosežemo primerne odziva jajčnikov na klomifen citrat (v treh mesecih oziroma po nekaterih avtorjih po šestih mesecih) je druga metoda izbora laparoskopska elektrokoagulacija jajčnikov (LEKO). Nekateri avtorji soglašajo, da je LEKO lahko tudi prva metoda izbora, kadar so prisotne še druge indikacije za laparoskopijo.

Tehnika laparoskopske elektrokoagulacije jajčnikov

Sama tehnična izvedba LEKO je relativno enostavna. Z monopolarno iglo napravimo štiri ali pet vbodov v vsak jajčnik. Vbode naredimo na antemezo-varijski strani, da se izognemo poškodbi žil jajčnika. Najtežji del je primerno določiti čas in jakost elektrokoagulacije. Premajhna jakost elektrokoagulacije ne izzove zelenega učinka, prevelika pa ima za posledico preveliko poškodbo

jajčnika in s tem tudi zmanjšanje rezerve jajčnika. V literaturi pravzaprav avtorji redko natančno opišejo tehniko in energijo, ki ju uporabljajo za LEKO. Kamal je opisal, da napravi pet lukenj v vsak jajčnik s 30 W in časom štiri sekunde (skupna energija za oba jajčnika je torej 1200 J). Podobno je navedel Langgar, in sicer štiri luknje po 40 W s trajanjem štiri sekunde (skupno 1280 J). Na KO za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani smo pred 15 leti še napravili po devet lukenj v vsak jajčnik, pozneje pa smo število lukenj zmanjševali, tako da jih zdaj naredimo štiri ali pet na vsakem jajčniku s 30 W in trajanjem pet sekund, kar je približno 1350 J. Po opravljenem LEKO se priporoča izpiranje jajčnikov in male medenice s fiziološko raztopino v izogib nastanku adhezij.

Laparoskopska elektrokoagulacija z monopolarno iglo pa ni edini način za kirurško zdravljenje PCOS. V literaturi navajajo tudi LEKO z uporabo bipolarne prijemalke, harmoničnega skalpela in laserja. Nekateri so zagovorniki elektrokoagulacije ob transvaginalni hidrolaparoskopiji, saj po njihovem mnenju povzroča manj adhezij in se lahko opravi brez splošne anestezije.

Učinki LEKO na hormonske vrednosti

Številne raziskave so ugotavljale učinke LEKO na hormone.

Androgeni so pri ženskah s PCOS povišani. Testosteron se zniža že prvi pooperativni dan, doseže najnižjo raven približno tri dni po LEKO, nakar se začne spet počasi dvigovati, vendar ne doseže začetne vrednosti. Vpliv LEKO na krvne vrednosti testosterona je bil enak pri ženskah, ki so po LEKO imele ovulacijo, kot tudi pri tistih, pri katerih LEKO ni izzval ovulacije. Androstendion je pokazal podobno dinamiko po LEKO kot testosteron. Edina opazna razlika je bila, da so po LEKO imele več ovulacij pacientke, ki so imele pred posegom nižje vrednosti androstendiona.

Estradiol proizvajajo celice granuloze in pri večini pacientk s PCOS je relativno konstanten. Večina raziskav poroča, da po LEKO vrednost estradiola le minimalno pade ali pa se celo nič ne spremeni. Temu sledi rahel porast estradiola po približno treh tednih.

Anto-Müllerjev hormon (AMH) – to je hormon, ki nastaja v jajčniku in je marker rezerve jajčnih celic v jajčniku ter tudi lokalni inhibitor delovanja FSH. Pri ženskah s PCOS je običajno povišan. V zadnjih letih se pojavljajo raziskave, ki potrjujejo pomembno zmanjšanje vrednosti AMH po LEKO, morebiten vpliv na vzpostavitev ovulacije pa še ni znan.

Luteinizirajoči hormon (LH) – stimulira nastajanje androstendiona v celicah teka v jajčniku in je odgovoren tako za ovulacijo kot tudi za luteinizacijo folikla. V večini raziskav poročajo, da se je vrednost LH prvi dan po LEKO povišala, nakar je začela počasi upadati in je ostala nizka še tedne in leta po posegu (z izjemo preovulatornih vrhov LH). Pri ženskah, ki so po LEKO imele ovulacijo, je bil padec LH še večji kot pri tistih z neuspešno LEKO.

Folikel stimulirajoči hormon (FSH) – to je hormon, ki stimulira nastanek estrogena, inhibina B in GnSAF (gonadotropin stimulirajoči faktor). Vrednosti FSH so se po LEKO povišale, še posebej pri ženskah, ki so se na LEKO odzvale z ovulacijo. Vrednost FSH se je v enem oziroma dveh tednih po LEKO počasi vrnila v prvotno stanje in je ostala stabilna z enakim pulznim ritmom izločanja.

Prolaktin se je po LEKO za kratek čas povišal, nato pa se je vrnil na osnovne vrednosti.

Dehidroepiandrosteron (DHEA) in DHEA-sulfat sta prekurzorja steroidov, ki ju izloča nadledvičnica. V perifernih tkivih se spremenita v androgene. Vpliv LEKO na DHEA in DHEAS ni jasn, saj nekatere raziskave poročajo o znižanju vrednosti, medtem ko druge navajajo nespremenjene vrednosti. Vsekakor pa so ugotovitve skladne, da tedne po LEKO ni (več) razlik med pred- in postoperativnimi vrednostmi DHEA in DHEAS.

Kako deluje

Zakaj ima uničenje dela tkiva jajčnika za posledico ponovno vzpostavitev ovulacije, ni natančno jasno.

Ena od teorij je, da je mehanizem učinka LEKO enak kot pri klinasti eksciziji jajčnika – v obeh primerih se zmanjša tkivo, ki proizvaja androgene, posledično pa se manj androgenov v perifernih tkivih spremeni v estrogene. Padec androgenov in LH v krvi ima za posledico dvig FSH. FSH ima tudi večji učinek na jajčnik, v katerem se namesto pretežno androgenega okolja vzpostavi pretežno estrogensko okolje, ki na stimulacijo s FSH primerno odgovori z ovulacijo. Predvideva se, da je mehanizem vzpostavitve ovulacije z LEKO posledica tako lokalnih učinkov v jajčniku kot tudi sistemskih učinkov zaradi spremenjenih razmerij med hormoni.

Druge teorije vključujejo (a) GnSAF/GnSIF (faktor, ki ga izloča jajčnik in vpliva na izločanje gonadotropinov), (b) vpliv na IGF-I (angl. insulin like growth factor I), ki skupaj s FSH vpliva na razvoj foliklov, (c) zmanjšanje

inhibina, kar posledično poveča FSH, (d) vpliv na AMH (AMH je produkt jajčnika in na parakrini ravni zavira učinek FSH na jajčnik). LEKO z uničenjem tkiva jajčnika zmanjša produkcijo AMH, kar ima za posledico večjo učinkovitost FSH.

Pri katerih pacientkah lahko pričakujemo dober učinek LEKO

Več raziskav je poskušalo ugotoviti, pri katerih pacientkah lahko pričakujemo pojav ovulacije po LEKO. Van Wely s sodelavci je z multivariatno analizo na 38 pacientkah po LEKO sklenil, da so najugodnejše pacientke tiste z razmerjem LH/FSH več kot 2, ki so imele menarho po trinajstem letu in z vrednostjo glukoze na tešče več kot 4,5 mmol/l. Hayashi s sodelavci pa je ugotovil, da je najpomembnejši dejavnik vrednost LH. Pri ženskah z vrednostjo LH manj kot 7,5 IU/l je LEKO ne samo neučinkovita, temveč lahko tudi pomembno zmanjša rezervo jajčnika.

Zanositev po LEKO

Večina avtorjev poroča o stopnji zanositve po LEKO med 50 in 60 odstotki, kar je v skladu z našimi izkušnjami.

Zaključek

LEKO je kirurška metoda za indukcijo ovulacije pri ženskah s PCOS, če je bila predhodna medikamentozna terapija neučinkovita. V nekaterih primerih, kadar je iz drugih razlogov potrebno operativno zdravljenje, jo lahko napravimo že kot metodo prvega izbora. Zaradi možnosti zmanjšanja rezerve jajčnika, ki je trajna, je treba pravilno indicirati poseg in spoštovati okvirne priporočljive energije.

Literatura

Van Wely M, Bayram N, van der Veen F, Bossuyt PM. Predictors for treatment failure after laparoscopic electrocautery of the ovaries in women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2005;20:900-5.

Elnaggar EA, Elwan YA, Ibrahim SA, Abdalla MM. Hormonal Changes After Laparoscopic Ovarian Diathermy in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. J Obstet Gynaecol India. 2016;66:528-33.

Kamal N, Sanad Z, Elkelani O, Rezk M, Shawky M, Sharaf AE. Changes in ovarian reserve and ovarian blood flow in patients with polycystic ovary syndrome following laparoscopic.

Artini PG, Obino MER, Sergiampietri C, Pinelli S, Papini F, Casarosa E, Cela V. PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018;13:87-98.

Hendriks ML, Ket JC, Hompes PG, Homburg R, Lambalk CB. Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into the endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2007;13:249-64.

Mednarodne smernice za obravnavo žensk s PCOS

Bojana Pinter

Izvleček

Mednarodne z dokazi podprte smernice za obravnavo žensk s PCOS so oblikovala mednarodna strokovna združenja skupaj z združenji žensk s PCOS leta 2018. Cilj smernic je na podlagi dokazov optimizirati zdravstveno obravnavo, ki ustreza potrebam in izboljšuje kakovost življenja žensk s PCOS. Smernice obravnavajo najpomembnejša vprašanja zdravstvene obravnave žensk s PCOS z multidisciplinarnega vidika in prinašajo 166 priporočil za klinično prakso. To so naslednje ključne izboljšave: (i) bistveno natančnejše določanje posameznih diagnostičnih meril s poudarkom na izboljšanju natančnosti diagnoze; (ii) zmanjšanje nepotrebnega testiranja; (iii) povečanje osredotočenosti na izobraževanje, življenjski slog, čustveno dobrobit in kakovost življenja; in (iv) poudarjanje zdravljenja, podprtega z dokazi, ter cenejšega in varnejšega zdravljenja neplodnosti.

Ključne besede: življenjski slog, čustvena dobrobit, kakovost življenja, metformin, letrozol

Uvod

Prejšnje smernice za obravnavo žensk s PCOS niso sledile strogim postopkom priprave na dokazih temelječih smernic, niso vključevale žensk s PCOS in/ali mednarodne multidisciplinarne perspektive ali pa so bile zastarele, potrebe žensk s PCOS pa niso bile zadostno zadovoljene. Zato se je oblikovala mednarodna skupina za razvoj mednarodnih smernic za obravnavo žensk s PCOS, ki jo je vodil avstralski svet za zdravstvo in raziskave v zdravstvu Australian National Health and Medical Research Council of Australia (NHMRC) ob podpori European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in American College of Obstetricians and

Gynecologists (ACOG) ter ob sodelovanju združenj žensk s PCOS. Cilj smernic je na podlagi dokazov optimizirati zdravstveno obravnavo, ki ustreza potrebam in izboljšuje kakovost življenja žensk s PCOS, s poudarkom na partnerstvu v obravnavi in opolnomočenju žensk s PCOS ter z upoštevanjem osebnih lastnosti, preferenc, kulture in vrednot. V multidisciplinarnih odborih so sodelovali strokovnjaki s področja pediatrije, endokrinologije, ginekologije, družinske medicine, zdravstvene nege, reproduktivne endokrinologije, porodništva, psihiatrije, psihologije, dietetike, športne vzgoje, javnega zdravja in drugi strokovnjaki, vključno z ženskami s PCOS. Skupaj je sodelovalo 37 društev in organizacij iz 71 držav. Dokazi o obravnavi PCOS so na splošno nizke oziroma zmerne kakovosti, tako smernice vsebujejo 31 priporočil na podlagi dokazov, 59 priporočil na podlagi kliničnega soglasja in 76 priporočil iz dobre klinične prakse. Smernice so bile objavljene leta 2018.

Odkrivanje PCOS, diagnostična ocena, ocena tveganja in življenjska obdobja

- Oprelitev nerednih menstruacijskih ciklusov in ovulacijske disfunkcije: pri mladostnicah se priporoča ocena ob polni reproduktivni zrelosti, osem let po menarhi, pred tem govorimo o povečanem tveganju za PCOS.
- Biokemični hiperandrogenizem: prosti testosteron (in indeks prostih androgenov – FAI) je glavni marker, manj informacij podata androstendion in DHEAS. Pri uporabnicah hormonske kontracepcije se priporoča meritev hormonov po trimesečni ali daljši prekinitvi uporabe.
- Klinični hiperandrogenizem: akne, alopecija, hirsutizem, uporaba standardiziranih vizualnih lestvic. Prepoznati potencialno negativen psihosocialni pomen kliničnega hiperandrogenizma.
- UZ in morfolologija PCO (PCOM): UZ-ocena PCOS se ne uporablja pri ginekološki starosti manj kot osem let (MFO ima lahko videz PCO). PCOM, če je ≥ 20 foliklov velikosti 2–9 mm na ovarij in/ali volumen ovarija ≥ 10 ml.
- Anti-Müllerjev hormon (AMH): AMH naj se ne uporablja kot alternativa oceni PCOM ali edini test za PCOS.
- Etnične variacije: blago izražen fenotip pri belkah, bolj izražen hirsutizem pri ženskah z Bližnjega vzhoda, Sredozemlja, hispankah...

- Menopavza: anamneza PCOS pred menopavzo, hirsutizem.
- Tveganje za srčno-žilne bolezni (SŽB): ženskam moramo ponuditi obdobjno spremljanje TT, ITM, RR na 6–12 mesecev. Vse ženske s PCOS moramo oceniti za tveganja za SŽB (debelost, kajenje, dislipidemija, hipertenzija, zmanjšana toleranca za glukozo, telesna nedejavnost). Pri ženskah s prekomerno težo in debelostjo je treba narediti analizo lipidov na tešče.
- Nosečniška sladkorna bolezen zmanjšana toleranca za glukozo, sladkorna bolezen tipa 2: pri vseh ženskah s PCOS je treba narediti glukozo na tešče ali OGTT ali HbA1c na 1–3 leta, 75 g OGTT pred zanositvijo ali pred 20. tednom nosečnosti in v 24.–28. tednu nosečnosti.
- Obstruktivna apneja med spanjem (OSA): odkrivanje smotrno le, če se pojavljajo pridruženi simptomi, kot sta smrčanje, zaspanost čez dan.
- Rak endometrija: potreben je nizek prag za preiskavne metode, kot sta UZ in biopsija endometrija, ob dejavnikih tveganja (zadebeljen endometrij, prolongirana amenoreja, nepravilne krvavitve, debelost). Preprečevanje raka endometrija lahko vključuje zdravljenje s kombinirano oralno kontracepcijo (KOK) ali progestogeni pri ciklusih, daljših od 90 dni.

Prevalenca, odkrivanje, diagnostična ocena in obravnava čustvene dobrobiti

- Kakovost življenja: treba se je zavedati možnosti poslabšanja kakovosti življenja zaradi PCOS. Uporaba orodij za oceno (npr. PCOSQ).
- Simptomi depresije in tesnobe, odkrivanje in zdravljenje: pogosti simptomi. Potrebno je rutinsko obdobjno odkrivanje in po potrebi posebna strokovna obravnava, psihološko ali farmakološko zdravljenje.
- Psihoseksualna funkcija: razmisliti je treba o odkrivanju morebitnih vplivov PCOS na spolno življenje in odnose.
- Telesna samopodoba: odkrivanje in strokovna obravnava negativne samopodobe je smotrna.

- Motnje hranjenja in neurejeno prehranjevanje: ob PCOS več motenj hranjenja in neurejenega prehranjevanja. Ob sumu se lahko ponudi nadaljnja strokovna obravnava, tudi psihoterapija.
- Viri informacij, modeli oskrbe, kulturni in jezikovni vidiki: informacije naj bodo prilagojene kulturi in jeziku uporabnic, visokokakovostne, podane s spoštovanjem in empatijo, s spodbujanjem skrbi zase in podporo vrstniških skupin. Informiranje in izobraževanje zdravstvenih delavcev naj spodbuja rabo priporočenih diagnostičnih kriterijev, odkrivanje spremljajočih bolezni ter učinkovito obravnavo življenjskega sloga in farmakološkega zdravljenja. Primarna zdravstvena raven je primerna za koordiniranje interdisciplinarne obravnave. Pomembno je širjenje smernic prek vseh deležnikov.

Življenjski slog

- Učinkovitost sprememb življenjskega sloga: treba je priporočiti zdrav življenjski slog z zdravim prehranjevanjem, redno telesno dejavnostjo in vedenjskimi strategijami za doseganje in/ali vzdrževanje zdrave teže skozi celo življenje, še posebej pri tistih s čezmerno težo, centralno debelostjo in inzulinsko rezistenco. Dosegljivi cilji, npr. izguba 5–10 odstotkov telesne teže v šestih mesecih, prinašajo pomembno klinično izboljšanje. Pomembno je spremljanje ves čas hujšanja in vzdrževanja teže. Uporaba postavljanja ciljev SMART (angl. Specific, Measurable, Achievable, Realistic and Timely). Pristop strokovnjakov mora biti spoštljiv, osredotočen na pacientko in upoštevajoč individualne preference, kulturne, socialnoekonomske in etnične razlike ter morebitno občutljivost in stigmatizacijo zaradi povečane teže.
- Vedenjske strategije: lahko vsebujejo postavljanje ciljev, samonadzor, nadzor nad dražljaji, reševanje problemov, trening asertivnosti, počasnejše prehranjevanje, krepitev sprememb in preprečevanje relapsa. Po potrebi se lahko uporabijo ustrezne kognitivno-vedenjske metode.
- Prehranjevanje: uravnotežena prehrana je priporočljiva za vse ženske s PCOS za celo življenjsko obdobje, enako kot v splošni populaciji. Za izgubo čezmerne teže se priporoča energetski primanjkljaj za 30 odstotkov dnevno oziroma 500–750 kcal/dan (vnos 1200–1500 kcal/dan), s fleksibilnim in individualnim pristopom.

- Telesna dejavnost: za preprečevanje porasta teže in vzdrževanje zdravja se za odrasle, stare 18–64 let, priporoča najmanj 150 min/teden zmerne ali 75 min/teden visokointenzivne aerobne telesne dejavnosti ali ustrezne kombinacije obojega in vsaj dvakrat tedensko vaje za mišično moč. Za mladostnike se priporoča vsaj 60 min zmerne oziroma visokointenzivne telesne dejavnosti vsak dan v tednu, vsaj trikrat tedensko mora telesna dejavnost zajemati tudi vaje za mišično moč in zdravje kosti. Telesna dejavnost naj se izvaja v vsaj 10-minutnih serijah ali približno 1000 korakih, katerih cilj je doseči vsaj 30 min dnevne dejavnosti večino dni. Za zmerno izgubo telesne teže, vzdrževanje izgube telesne teže in večjo korist za zdravje se priporoča najmanj 250 min/teden zmerne ali 150 min/teden visokointenzivne aerobne telesne dejavnosti ali ustrezne kombinacije obojega in vsaj dvakrat tedensko vaje za mišično moč in zmanjšati čas sedenja. Telesna dejavnost vključuje dejavnosti v prostem času, hojo ali kolesarjenje za prevoz, delo v službi, domača opravila, igre, šport ali načrtovano vadbo. Idealno je narediti 10.000 korakov dnevno, vključno z vsakodnevnimi opravili in 30 minutami strukturirane telesne dejavnosti ali okoli 3.000 korakov. Realna fizična dejavnost (SMART) lahko vključuje 10-minutne serije dejavnosti in postopno povečevanje telesne dejavnosti za pet odstotkov tedensko, do ravni priporočil in čez. Samonadzor, vključno z uporabo pripomočkov za sledenje zmogljivosti, štetje korakov in intenzivnost vadbe se lahko uporabljajo kot podpora za spodbujanje aktivnega življenjskega sloga ter zmanjšanje sedenja.
- Debelost in obravnava telesne teže: ženske s PCOS se pogosteje redijo in imajo čezmerno težo, kar je za njih velika skrb, vpliva na njihovo zdravje in čustveno dobrobit, zato je jasna potreba po preprečevanju. Treba je zagotoviti redno spremljanje teže. Obravnava mora biti zaradi stigme in/ali nizke samopodobe spoštljiva in preudarna.

Farmakološko zdravljenje stanj, ki niso neplodnost

- Principi farmakološkega zdravljenja pri PCOS: upoštevati značilnosti, vrednote in preference posameznice. KOK, metformin in druga zdravila se pri PCOS uporabljajo na neregistriran način, ki pa je večinoma z dokazi podprt in dovoljen v večini držav. Celosten pristop k zdravljenju poleg farmakološkega zdravljenja zajema tudi izob-

raževanje, življenjski slog in drugo, npr. kozmetični postopki, svetovanje.

- KOK: se priporoča pri odraslih ženskah s PCOS za zdravljenje hiperandrogenizma in/ali nerednih menstruacijskih ciklusov, lahko pa se uporablja tudi pri mladostnicah »s tveganjem« za PCOS za iste indikacije. Pripravek s 35 µg ethinilestradiola in ciproteronacetatom ne sme biti prva izbira pri PCOS zaradi povečanega tveganja za VTE. Priporočajo so pripravki z najmanjšimi učinkovitimi odmerki estrogenov (20–30 µg etinilestradiola ali ekivalent) in pripravki z naravnimi estrogeni. Upoštevati je treba absolutne in relativne kontraindikacije in stranske učinke ter dejavnike tveganja, kot so visok ITM, hiperlipidemija, hipertenzija.
- KOK v kombinaciji z metforminom in/ali antiandrogeni: metformin s KOK se priporoča za zdravljenje presnovnih motenj, če KOK in spremembe življenjskega sloga niso dosegle cilja. Metformin s KOK se lahko predpiše mladostnicam s PCOS in ITM, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, če KOK in spremembe življenjskega sloga niso dosegle cilja. Metformin v kombinaciji s KOK morda najboljše koristi visokotveganim skupinam (tveganje za sladkorno bolezen, zmanjšana toleranca za glukozo, visokotvegane etnične skupine). Antiandrogeni v kombinaciji s KOK se lahko uporabljajo za zdravljenje hirsutizma samo v primeru, če šestmesečno ali daljše zdravljenje s KOK in kozmetični postopki niso ustrezno izboljšali simptomov; kombinacija se lahko uporablja za zdravljenje alopecije pri PCOS. Antiandrogeni se morajo vedno uporabljati z učinkovito kontracepcijo, da se prepreči nezadostna virilizacija ploda moškega spola. Previdnost je potrebna zaradi morebitne toksičnosti za jetra.
- Metformin: se lahko ob zdravem življenjskem slogu priporoča odraslim ženskam s PCOS za zdravljenje čezmerne teže (ITM $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), hormonskih in presnovnih motenj. Lahko se uporablja tudi pri mladostnicah z jasno diagnozo PCOS ali s simptomi PCOS, preden se postavi diagnoza. Metformin morda najboljše koristi visokotveganim skupinam (tveganje za sladkorno bolezen, zmanjšana toleranca za glukozo, visokotvegane etnične skupine). Individualno je treba nasloviti stranske učinke, ki večinoma korelirajo z odmerkom, uvažanje metformina naj bo postopno, s povečanjem odmerka 500 mg na teden ali dva. Dolgotrajna uporaba je varna, lahko se pojavi pomanjkanje vitamina B₁₂.

- Zdravila proti debelosti: lahko se uporabijo skupaj s spremembo življenjskega sloga ob upoštevanju vseh omejitev teh zdravil.
- Antiandrogena zdravila: če ženska slabo prenaša KOK ali je le-ta kontraindicirana, se ob zanesljivi kontracepciji lahko jemljejo antiandrogeni za zdravljenje hirsutizma in z androgeni pogojene alopecije.
- Inozitol: je trenutno še eksperimentalno zdravljenje, ki je morebiti učinkovito, a so potrebne še nadaljnje raziskave.

Opredelitev in zdravljenje neplodnosti

- Opredelitev vzrokov neplodnosti, odziv na zdravljenje in izid nosečnosti: treba je optimizirati dejavnike, kot so krvni sladkor, teža, krvni tlak, kajenje, alkohol, prehrana, spanje, duševno, čustveno in spolno zdravje, za izboljšanje reproduktivnih in porodniških izidov, s stalnim spremljanjem. Pri ženskah z motnjami ovulacije in normalnim spermiogramom partnerja, pri katerih predvidevamo tubarni vzrok neplodnosti, je smotrno pred indukcijo ovulacije preveriti prehodnosti jajcevodov, odločitev naj bo individualizirana.
- Načela indukcije ovulacije: raba induktorjev ovulacije, kot so letrozol, metformin in klomifen citrat, je neregistrirana v številnih državah. Če je raba dovoljena, je ženske treba informirati o dokazih in morebitnih stranskih učinkih.
- Letrozol: naj bo zdravilo prvega izbora za indukcijo ovulacije pri ženskah s PCOS z anovulacijo in brez drugih vzrokov neplodnosti. Tveganje za večplodno nosečnost je pri letrozolu manjše kot pri klomifen citratu.
- Klomifen citrat in metformin: klomifen citrat in metformin se lahko uporabljata vsak zase pri ženskah s PCOS z anovulacijo in brez drugih vzrokov neplodnosti. Pri debelih ženskah ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$) naj ima prednost klomifen citrat; če se pri debelih ženskah uporablja metformin, naj se za večjo uspešnost doda klomifen citrat. Kombinacija klomifen citrata in metformina se lahko uporablja pri ženskah s PCOS, ki so odporne proti klomifen citratu. Zaradi večjega tveganja za večplodne nosečnosti je smotrno spremljati odziv.
- Gonadotropini: so lahko zdravila drugega izbora za indukcijo ovulacije pri ženskah s PCOS z anovulacijo in brez drugih vzrokov neplodnosti. Gonadotropini so lahko zdravilo prvega izbora ob UZ-spremljanju in upoštevanju tveganja za večplodno nosečnost. Gona-

dotropini naj imajo prednost pred kombinacijo klomifen citrata in metformina pri ženskah s PCOS, ki so odporne proti klomifen citratu; v teh primerih naj se raje uporablja kombinacija gonadotropinov z metforminom kot sami gonadotropini. Pri ženskah, odpornih proti klomifen citratu, se lahko uporabljajo ali gonadotropini ali laparoskopska kirurgija jajčnikov. Uporaba gonadotropinov naj bo smotrna, upoštevajoč vse vidike uporabe (npr. UZ-spremljanje, nizkoodmerni protokoli...). Indukcija ovulacije po gonadotropinih je upravičena pri manj kot treh zrelih foliklih; če sta prisotna več kot dva zrela folikla, se postopek prekine in odsvetujejo se nezaščiteni odnosi.

- Zdravila proti debelosti: naj bodo kot eksperimentalna zdravila s preveč negotovim razmerjem med tveganjem in koristmi, da bi jih priporočili za zdravljenje neplodnosti.
- Laparoskopska kirurgija: lahko je zdravljenje drugega izbora za ženske s PCOS, ki so odporne proti klomifen citratu, z anovulacijo in brez drugih vzrokov neplodnosti. Laparoskopska kirurgija jajčnikov je potencialno lahko zdravljenje prvega izbora, če je laparoskopija indicirana iz drugih razlogov. Uporaba laparoskopije naj bo smotrna, upoštevajoč vse vidike uporabe (npr. operativno tveganje je večje pri pretežkih in debelih ženskah, tveganje zmanjšanja ovarijske rezerve, tvorba adhezij...).
- Bariatrična kirurgija: naj bo kot eksperimentalno zdravljenje s preveč negotovim razmerjem med tveganjem in koristmi, da bi jo priporočili za zdravljenje neplodnosti. Uporaba bariatrične kirurgije naj bo smotrna, upoštevajoč vse vidike uporabe (npr. večje perinatalno tveganje, priporočilo, da ženska ne zanosi najmanj 12 mesecev po bariatrični operaciji in v času hitrega hujšanja z uporabo učinkovite kontracepcije, ustrezna obravnava pomanjkanja hranil, nadzor ploda v nosečnosti ...).
- Zunajtelesna oploditev (ZTO): če ni absolutne indikacije za IVF ± ICSI, lahko ženskam s PCOS in anovulacijsko neplodnostjo ponudimo ZTO kot zdravljenje tretje izbire; ZTO je učinkovito zdravljenje, s prenosom enega zarodka lahko zmanjšamo tveganje večplodne nosečnosti. Ženskam s PCOS, ki bodo imele ZTO, je treba pojasniti vse vidike ZTO. Za stimulacijo jajčnikov se lahko uporabljajo urinarni ali rekombinantni gonadotropini; ni zadostnih dokazov, da bi priporočili specifične hormonske pripravke. Eksogeni

rekombinantni LH se ne smejo rutinsko uporabljati v kombinaciji s FSH pri ženskah s PCOS v postopkih ZTO. Zaželeno je, da se uporablja protokol z agonisti GnRH, ne dolgi protokol z agonisti GnRH, da se skrajša trajanje stimulacije, celokupni odmerek gonadotropinov in incidenca sindroma hiperstimulacije ovarijev (OHSS). Za končno dozorevanje oocitov je najbolje uporabiti HCG v najmanjših odmerkih. Sprožitev končnega dozorevanja oocitov z GnRH agonisti in zamrzovanje vseh primernih zarodkov je smotno pri kratkem protokolu, če je povečano tveganje za OHSS ali če prenos svežih zarodkov ni načrtovan. Smotno je tudi elektivno zamrzovanje vseh zarodkov. Pred in/ali ob stimulaciji v postopku ZTO z GnRH agonisti se lahko uporabi tudi adjuvantno zdravljenje z metforminom za zvečanje stopnje zanositev in zmanjšanje tveganja za OHSS; ob tem je treba upoštevati vse vidike rabe metformina v takem postopku (odmerek 1000–2550 mg/dan od začetka zdravljenja z GnRH agonisti, jemanje do potrjene nosečnosti, menstruacije...). Pri »in vitro maturaciji« (IVM) gre za in vitro dozorevanje nezrelih kumulusnih oocitnih kompleksov, pridobljenih iz antralnih foliklov. Centri z zadostnimi izkušnjami z IVM lahko ponudijo to metodo ženskam s PCOS brez tveganja za OHSS.

Zaključek

Avtorji smernic pričakujejo, da bodo smernice izboljšale obravnavo žensk s PCOS z zagotavljanjem pravočasne in natančne diagnoze, z dostopnostjo informacij, ki temeljijo na dokazih, in izboljšano multidisciplinarno podporo. Navsezadnje je lahko ta pobuda kot primer multidisciplinarnega mednarodnega sodelovanja z vplivom na zdravje.

Literatura

Teede H, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256.

Monash University. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Melbourne: Monash University; 2018 [cited 2019 Nov 3]. Available from: https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf

Povzetek

Nastajanje in izločanje prolaktina v laktotropnih celicah hipofize je pod toničnim zaviranjem dopamina. O hiperprolaktinemiji govorimo, kadar je koncentracija prolaktina v krvi povišana. Hiperprolaktinemija je fiziološka v nosečnosti, med dojenjem, telesno vadbo, spanjem, stresom in spolnim odnosom. Nefiziološka hiperprolaktinemija je posledica poškodbe hipofiznega peclja, hipofize, sistemskih bolezni ali zdravil. Klinična slika je posledica hiperprolaktinemije in posledičnega hipogonadotropnega hipogonadizma. Zdravljenje je odvisno od vzroka. Prolaktinome najpogosteje zdravimo z dopaminskimi agonisti. Po zanositvi pri večini bolnic lahko dopaminske agoniste ukineмо.

Ključne besede: prolaktin, prolaktinom, dopaminski agonist

Uvod

Tvorba in izločanje prolaktina iz laktotropnih celic hipofize sta pod toničnim zaviranjem dopamina iz hipotalamičnega portalnega venskega sistema, ki deluje na D2-receptorje laktotropnih celic. Na tvorbo prolaktina vplivajo estrogen, TRH, epidermalni rastni faktor in antagonisti dopaminskih receptorjev.

Opredelitev

Hiperprolaktinemija je povišana koncentracija prolaktina (PRL). Za postavitve diagnoze priporočamo določitev zbira PRL (angl. pool PRL), pri katerem po vstavitvi venile trikrat v razmiku 15 minut odvzamemo kri.

Lažno pozitivni izvidi so mogoči, če v diagnostičnem postopku ni bila opravljena določitev z zbirom PRL, pač pa enkratni odvzemi in je bolnik venepunkcijo doživel kot stres, ali če gre za t. i. makroprolaktinemijo.

Če sumimo, da je koncentracija prolaktina lažno povišana zaradi stresa ob enkratni venepunkciji, odvzem krvi ponovimo s 15-minutnimi razmiki in določimo skupno koncentracijo iz vseh (praviloma treh) vzorcev (angl. pool PRL).

Tabela 1: Koncentracija prolaktina znotraj referenčnih vrednosti (Laboratorij Klinike za nuklearno medicino UKC Ljubljana)

Populacija	Referenčne vrednosti
Ženske v rodnem obdobju	1,9–25 µg/L
Ženske po menopavzi	2,5–17 µg/L
Moški	2,5–17 µg/L

Pri bolnikih s povišanim prolaktinom brez kliničnih znakov hiperprolaktinemije določimo še makroprolaktin. **Makroprolaktinemija** je pojav, pri katerem se molekule prolaktina zlepljajo v makroprolaktinske skupke, ki so biološko manj aktivni in ne povzročajo tipičnih simptomov in znakov hiperprolaktinemije. Precipitacija vzorca seruma s polietilen glikolom (PEG) je poceni način, s katerim lahko zaznamo prisotnost makroprolaktina. Ko bolnikov serum obdelamo s PEG, se skupki makroprolaktina razpustijo in se koncentracija prolaktina, izmerjena na ta način, po navadi vrne v normalno območje. O makroprolaktinemiji govorimo, ko je razmerje koncentracij PEG-prolaktina in prolaktina pod 0,3.

Klinična slika

Hiperprolaktinemija lahko povzroča hipogonadotropni hipogonadizem zaradi vpliva na izločanje GnRH prek KINDy-nevronov, kompresije morfološkega substrata, ob katerem se pojavi hiperprolaktinemija na LH/FSH-celice hipofize, ali pa povišanja intraselarne pritiska kot posledice morfološkega substrata, ki je vzrok za hiperprolaktinemijo.

Pri ženskah hiperprolaktinemija in posledični hipogonadizem povzroča oligomenorejo ali amenorejo, neplodnost, galaktorejo in izgubo libida. Pri moških hiperprolaktinemija vodi v izgubo libida, erektilno disfunkcijo in oligozoospermijo. Tako hiperprolaktinemija kot posledični hipogonadizem lahko pri obeh spolih povzročata čustveno nestabilnost, depresijo, anksioznost in utrujenost ter izgubo kostne gostote. Če je hiperprolaktinemija posledica bolezni v hipotalamo-hipofiznem predelu, se lahko pojavljajo lokalni

simptomi kompresije, kot so glavobol, motnje vida, pareze možganskih živcev, hidrocefalus in celo epilepsija.

Koncentracijo prolaktina je treba določiti pri:

- vseh bolnicah z oligomenorejo ali amenorejo, ki je posledica hipogonadotropnega hipogonadizma ali sindroma policističnih ovarijev (PCOS),
- bolnicah z galaktorejo, ki ni povezana z dojenjem ali nosečnostjo,
- bolnikih z ginekomastijo,
- bolnikih s hipogonadotropnim hipogonadizmom,
- vseh bolnicah in bolnikih s tumorjem hipofize in
- bolnikih z znano akromegalijo (zaradi pogostega sočasnega izločanja prolaktina in ravnega hormona iz tovrstnih tumorjev).

Etiologija

Hiperprolaktinemija je fiziološka v nosečnosti, med dojenjem, telesno vadbo, spanjem, stresom in spolnim odnosom. Vzroke za nefiziološko hiperprolaktinemijo navajamo v tabeli 2.

Tabela 2: Vzroki nefiziološke hiperprolaktinemije

Poškodba hipofiznega peclja (indirektna hiperprolaktinemija)	Poškodba hipofiznega peclja zaradi: • granulomov, • infiltracije, • obsevanja, • Rathkejeve ciste ali tumorja: kraniofaringeoma, germinoma, meningeoma, metastaz v hipotalamusu, supraselarnih tumorjev, • travme: pretrganje peclja ali nevrokirurškega posega v supraselarnem prostoru.
Bolezni hipofize	Prolaktinom, akromegalija, limfocitni hipofizitis, makroadenom (z vtiskanjem hipofiznega peclja), hipofizni tumor, ki izloča več hormonov hipofize.
Sistemske bolezni	Obsevanje glave, epilepsija, PCOS, jetrna ciroza, nezdravljena hipotiroza, kronična ledvična bolezen, travma prsnega koša, operacija prsnega koša, herpes zoster na prsnem košu, lažna nosečnost.
Farmakološki vzroki	Glej tabelo 3.

Tabela 3: Preglednica zdravil, ki povzročajo iatrogeno hiperprolaktinemijo glede na pogostnost

Pogostnost hiperprolaktinemije	Visoka	Srednja	Nizka
Antipsihotiki prve generacije	flufenazin, haloperidol	loksapin, perfenazin, trifluoperazin, klorpromazin	
Antipsihotiki druge generacije	risperidon, paliperidon	asenapin	olanzapin, kvetiapin, aripiprazol, klozapin, lurasidon, ziprasidon
Antidepresivi – ciklični	klomipramin		amitriptilin, desipramin
SSRI antidepresivi – redki primeri			citalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin
Antiemetiki	metoklopramid, domperidon		proklorperazin
Antihipertenzivi		metildopa	verapamil
Opiati		prehodno povečanje koncentracije PRL nekaj ur po odmerku metadona, morfija, kokaina ipd.	
Antihistaminiki (H ₂)			
Estrogeni			

(povzeto po Mlekuš Kozamernik, Jensterle Sever: Hiperprolaktinemija; poglavje v Klinični endokrinologiji (ur. Jensterle), priročniku za delo v endokrinološki ambulanti, v delu))

Dodatna diagnostika

MR glave opravimo po izključitvi fiziološke hiperprolaktinemije, farmakološkega vzroka ali kronične bolezni kot vzroka za hiperprolaktinemijo. Z MR glave moramo namreč potrditi prisotnost tumorja in opredeliti, ali gre za direktno ali indirektno hiperprolaktinemijo.

Pri bolnikih, pri katerih potrdimo patološko dogajanje v hipotalamo-hipofiznem predelu kot vzrok za hiperprolaktinemijo, napravimo še:

- preostala hormonska testiranja po protokolu za obravnavo tumorjev hipotalamo-hipofiznega predela,
- pregled vidnega polja po Goldmanu (nujno v primeru suma ali pritiska tumorja na križišče vidnih živcev) in

- meritev mineralne kostne gostote z DXA pri bolnikih s hipogonadizmom ali povečanim tveganjem za zlom kosti ali dolgotrajno hiperprolaktinemijo.

Zdravljenje

Asimptomatska hiperprolaktinemija

Bolnikov z asimptomatsko hiperprolaktinemijo, ki jo povzročajo zdravila, ni treba zdraviti. Občasno se za spremljanje brez zdravljenja odločimo tudi pri asimptomatskih bolnicah z majhnim mikroprolaktinomom in le blago povišanim prolaktinom, ki so evgonadne in ne želijo zanositi.

Simptomatska hiperprolaktinemija

Medikamentozno povzročena hiperprolaktinemija

Pri bolnikih s simptomatsko hiperprolaktinemijo, ki je posledica zdravljenja z zdravili, svetujemo zdravilo, ki povzroča hiperprolaktinemijo, po predhodnem posvetu z izbranim specialistom previdno ukiniti ali zamenjati za drugo vrsto zdravila, ki ne povzroča hiperprolaktinemije. Če to ni mogoče, je smiselno poskusiti s previdno uvedbo dopaminskega agonista po posvetu z bolnikovim zdravnikom. Zavedati se moramo, da pri bolnikih, ki se zdravijo z antipsihotiki, uvedba dopaminskega agonista lahko vodi v poslabšanje psihoze z vsemi pridruženimi tveganji. Bolnike z dolgotrajnim hipogonadizmom in/ali zapleti (npr. nizko mineralno kostno gostoto), ki je posledica z zdravili sprožene hiperprolaktinemije, lahko zdravimo z nadomeščanjem spolnih hormonov.

Indirektna hiperprolaktinemija

Če je hiperprolaktinemija posledica hipofiznega makroadenoma, ki vtiska hipofizni pecelj (in to ni makroprolaktinom), ali druge vrste hipofiznega tumorja oziroma ciste, ki ni prolaktinom, svetujemo nevrokirurško zdravljenje oziroma obsevanje (npr. stereotaktično) pri invazivnih tumorjih. Pri indirektni hiperprolaktinemiji zaradi vtiskanja hipofiznega peclja koncentracija PRL praviloma ne presega 100 µg/L, vendar zelo jasne meje ni.

Prolaktinomi

Za zdaj kot terapijo prvega izbora priporočamo zdravljenje z dopaminskimi agonisti (DA). Cilji zdravljenja so biokemična normalizacija prolaktina, blažitev simptomov hiperprolaktinemije in hipogonadizma ter nadzor nad rastjo prolaktinoma.

Kot prvo zdravilo pri nas uvedemo **bromergokriptin**, ki pa ga v primeru neučinkovitosti ali slabega prenašanja zamenjamo za **kabergolin**. Deloma je večja učinkovitost kabergolina verjetno posledica višje vezalne afinitete za vezavna mesta na receptorju za dopamin. Prav tako manjši odstotek bolnikov razvije odpornost proti zdravljenju s kabergolinom in zdravljenju z bromergokriptinom. V raziskavah so dokazali tudi nižjo incidenco neželenih učinkov zdravljenja s kabergolinom v primerjavi z bromergokriptinom, zato je po navadi sodelovanje bolnika boljše pri zdravljenju s kabergolinom.

DA uvedemo sprva v majhnem odmerku, ki ga nato postopoma, glede na bolnikovo prenašanje zdravila, povečujemo v tedenskih intervalih. Po uvedbi DA smo pozorni na omotice ali vrtoglavice oziroma slabost in bruhanje. Bolnik mora uživati dovolj tekočine ter počasi vstajati, da se izogne posturalni hipotenziji oziroma sinkopi. Kot neželeni učinek se ob uvedbi dopaminskega agonista lahko pojavita tudi občutek kongestije nosu in rinoreja, pri večjih odmerkih pa so opisali tudi hiperseksualnost in kompulzivno vedenje.

Rezistentni ali maligni prolaktinomi

Simptomatske bolnike, pri katerih ob zdravljenju z običajnimi odmerki kabergolina ne dosežemo normalizacije prolaktina in pomembnega zmanjšanja tumorja, zdravimo z maksimalnimi odmerki kabergolina, ki jih bolnik še prenaša (včasih tudi do 11 mg kabergolina tedensko). Tako veliki odmerki so včasih nujni, da presežemo odpornost tumorja proti zdravljenju, jih pa lahko omejujejo neželeni učinki zdravljenja (omotice, vrtoglavice, slabosti). Pri bolnikih, ki prejemajo najmanj 3 mg kabergolina tedensko ali pa se z dopaminskim agonistom zdravijo več let, svetujemo UZ srca za izključevanje valvulopatije, ki jo povzročijo veliki odmerki dopaminskih agonistov. V terapiji drugega izbora lahko uporabimo tudi analoge somatostatinske receptorje.

Zdravljenje prolaktinoma s transsfenoidalno operacijo

Če je tudi zdravljenje z velikimi odmerki brez uspeha ali bolnik ne prenaša medikamentoznega zdravljenja, ga napotimo na transsfenoidalno operacijo.

Zdravljenje prolaktinoma z radioterapijo

Če nevrokirurško zdravljenje prolaktinoma, odpornega proti zdravljenju z dopaminskimi agonisti, ni uspešno ali gre za maligni tumor oziroma recidiv, bolniku svetujemo radioterapijo.

Zdravljenje malignih prolaktinomov

Pri zdravljenju malignih prolaktinomov z zasevki lahko uporabimo temozolomid. To zdravljenje je običajno uspešno, če tumor ne izraža metilgvanin-DNA metiltransferaze. Ob zdravljenju s temozolomidom lahko pričakujemo znižanje koncentracije prolaktina in nadzor nad rastjo tumorja.

Od šest do dvanajst mesecev po začetku zdravljenja mikroprolaktinoma z DA svetujemo kontrolni MRI hipofize za oceno zmanjšanja tumorske mase. Pri bolnikih, pri katerih hipofizni tumor ogroža križišče vidnih živcev, med sledenjem opravljamo tudi kontrolne preglede vidnega polja.

Če smo bolnike z DA skrbno zdravili in spremljali vsaj dve leti in je prolaktin v normalnem območju za spol ter na MRI hipofize ni več vidnega ostanka tumorja, je mogoče zdravljenje postopno opustiti. Če po letu dni od prekinitve zdravljenja prolaktin ostane v normalnem območju, lahko opravljamo kontrolne določitve prolaktina enkrat letno.

Pri ženskah z mikroprolaktinomi lahko zdravljenje z DA opustimo ob menopavzi. Kljub temu moramo tumor redno spremljati z morfološkimi preiskavami (po navadi MRI hipofize) zaradi ocene morebitne rasti tumorja. Nadomestno hormonsko zdravljenje ni kontraindicirano.

Zdravljenje prolaktinomov med nosečnostjo

Bolnice dopaminske agoniste prejemajo do potrditve nosečnosti. Pri mikroprolaktinomih in infra- ali paraselarno segajočih makroprolaktinomih zdravljenje z DA po potrditvi nosečnosti prekinemo. Pri makroprolaktinomih, ki segajo supraselarno do kiazme, se odločamo individualno. Glede na najnovejša priporočila se pri takšnih makroprolaktinomih pred zanositvijo lahko odločimo za protektivno predkonceptijsko transsfenoidalno operacijo.

Med nosečnostjo pričakujemo linearno rast prolaktinoma do 0,08 mm/teden. Tveganje za klinično zaznavno pomembno povečanje mikroprolaktinoma med nosečnostjo je minimalno, tveganje za povečanje makroprolaktinoma pa je od 20- do 30-odstotno. Med nosečnostjo se pri vseh bolnicah priporoča klinično spremljanje v vsakem trimesečju nosečnosti brez določanja prolaktina. Dojenja ne odsvetujemo. Po nosečnosti se pri do 25 odstotkih bolnic s prolaktinomi doseže dolgotrajna remisija brez ponovne uvedbe DA po porodu.

Zaključek

Pri opredelitvi hiperprolaktinemije je potrebna dosledna laboratorijska diagnostika, ki mora v primeru asimptomatske hiperprolaktinemije obsegati tudi določitev makroprolaktina. Ločiti moramo med fiziološko, z zdravili povzročeno hiperprolaktinemijo in hiperprolaktinemijo, ki je posledica sistemskih bolezni ali bolezni hipotalamo-hipofiznega predela. Prolaktinome, ki so najpogostejši hormonsko aktivni tumorji hipofize, večinoma uspešno zdravimo z dopaminskimi agonisti. Normalizacija prolaktina je pomembna pri zdravljenju neplodnosti, po potrditvi nosečnosti pa lahko dopaminske agoniste pri večini bolnic opustimo.

Literatura

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JAH. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:273-88.

O'Sullivan SM, Farrant MT, Ogilvie CM, Gunn AJ, Milsom SR. An observational study of pregnancy and post-partum outcomes in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019 Oct 3. [Epub ahead of print]

Souteiro P, Belo S, Carvalho D. Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw? *Pituitary.* 2019 Sep 25. [Epub ahead of print]

Prezgodnje popuščanje delovanja jajčnikov, prezgodnja menopavza

Andrej Vogler

Izvleček

Prezgodnje popuščanje delovanja jajčnikov (POI) in prezgodnja menopavza (PM) prizadeneta približno en odstotek žensk, mlajših od 40 let. Najpogostejši vzrok za primarno POI/PM so verjetno avtoimunske motnje, za sekundarno pa kirurška odstranitev jajčnikov, kemoterapija in obsevanje male medenice. Osnovna diagnoza POI/PM temelji na anamnezi in določitvi vrednosti FSH v štiritedenskem razmiku. Zdravljenje je okvirno sestavljeno iz treh sklopov: nadomeščanja hormonov jajčnikov, obravnave neplodnosti in psihološke podpore.

Ključne besede: prezgodnja menopavza, vzroki, diagnostika, zdravljenje

Uvod

Menopavza je zadnja menstruacija v življenju zaradi naravnega prenehanja delovanja jajčnikov med 45. in 55. letom starosti. Mediana starost žensk ob menopavzi v zahodnem svetu je približno 51 let. O zgodnji menopavzi, ki se pojavi pri približno petih odstotkih žensk, govorimo, če je zadnja menstruacija v življenju med 40. in 45. letom.

Prezgodnja menopavza (PM) je spontano prenehanje menstruacij zaradi popolnega prenehanja hormonskega in gametogenega delovanja jajčnikov pri mlajših od 40 let, kar prizadene približno en odstotek žensk. Pri ženskah s PM gre za hipergonadotropno, hipoestrogeno stanje z značilnimi menopavznimi simptomi.

Za prezgodnje popuščanje delovanja jajčnikov (angl. premature ovarian insufficiency, POI), ki pri večini vodi v PM, so značilna obdobja delovanja in nedelovanja jajčnikov z značilnimi hormonskimi nihanji, kar je sicer normalno pri ženskah v menopavznem prehodu po 40. letu starosti. POI

lahko traja tudi desetletje ali več, nekatere ženske pa v tem času tudi zanosi-
jo. PM in POI spadata v tretjo skupino funkcionalne razvrstitve amenoreje
in anovulacije glede na delitev Svetovne zdravstvene organizacije.

Etiologija

Trije možni mehanizmi so lahko povezani z nastankom POI/PM:

- prirojeno zmanjšanje primordialnih foliklov,
- pospešena folikularna atrezija in
- nesposobnost rekrutiranja primordialnih foliklov.

Glede na etiopatogenezo lahko PM razvrstimo v dve glavni skupini: primar-
no spontano PM in sekundarno inducirano oziroma iatrogeno PM. Vzroki
za primarno PM so lahko zelo različni, čeprav jih pri večini ne odkrijemo.
Danes vemo, da je čas, ko nastopi menopavza, genetsko programiran in da
imajo geni pomembno vlogo pri nastanku PM. Med redkimi genetskimi in
kromosomskimi vzroki za primarno PM so družinska predispozicija, mutaci-
ja receptorjev za folikel stimulirajoči hormon (FSH), galaktozemija, poma-
njkanje 17α -hidroksilaze, spremenjena zgradba ali delovanje gonadotropinov
in strukturne spremembe X-kromosoma, med katerimi je najpogostejša
permutacija fragilnega X-kromosoma. Najpogostejši vzrok za spontano
POI/PM so avtoimunske motnje, saj pri približno 50 odstotkih žensk s
spontano POI/PM odkrijemo protiovarijska protitelesa, vendar pa so ta
protitelesa prisotna tudi pri približno 30 odstotkih žensk brez PM. PM lah-
ko nastane tudi zaradi okoljskih vplivov, kot so virusne okužbe in toksini.

Sekundarna PM nastane najpogosteje zaradi operacij jajčnikov, zdravljenja s
citostatskimi zdravili in obsevanjem.

Diagnoza

Zanesljivega diagnostičnega algoritma za potrditev POI/PM žal še nimamo.
Skupina za razvijanje smernic pri ESHRE priporoča osnovni diagnostični
kriterij, ki temelji na najmanj štiri mesece trajajoči oligo-/amenoreji in na
dveh povišanih vrednostih FSH ($> 25,0$ E/L) v presledku štirih tednov.

Za bolj zanesljivo diagnozo, razjasnitev vzrokov in diagnozo drugih bolezni,
ki so pogostejše pri ženskah s POI/PM, lahko opravimo nabor treh skupin
preiskav:

- Hormonske preiskave: β HCG za izključitev nosečnosti, FSH, LH in estradiol. Vaginalna ultrazvočna preiskava je lahko koristna predvsem, če ugotovimo, da gre za multifolikularne jajčnike, kar je lahko znak avtoimunega ooforitisa ali pomanjkanja 17-20 dezmolaze.
- Analiza kariotipa in glede na izvid genetsko svetovanje spadata med rutinske preiskave po potrditvi diagnoze POI/PM, saj so morebitne genetske nepravilnosti pomembne za sorodnice in bodoče nosečnosti. Za diagnozo avtoimune POI/PM, kot verjetno najpogostejšega etiološkega dejavnika, ni zanesljivih testov oziroma so le-ti premalo občutljivi in specifični. Pri približno 50 odstotkih žensk s spontano POI/PM odkrijemo protiovarijska protitelesa, vendar pa so ta protitelesa prisotna tudi pri približno 30 odstotkih žensk brez POI/PM.
- Preiskave za insuficienco nadledvične žleze pri steroidogeno celični avtoimunski POI/PM. Ker ima 14–27 odstotkov žensk s POI/PM tudi avtoimunsko obolenje ščitnice, najpogosteje Hashimotov tiroiditis, jim moramo določiti raven TSH in morebitno prisotnost protiteles proti tiroidni peroksidazi.

Zdravljenje

Pacientke s POI/PM moramo ustrezno podrobno informirati in jim svetovati o njihovem stanju. Zdravljenje je okvirno sestavljeno iz treh sklopov:

- nadomeščanje hormonov jajčnikov,
- obravnava neplodnosti in
- psihološka podpora.

Nadomeščanje hormonov jajčnikov

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je ključno za omilitev značilnih menopavznih simptomov in preprečevanje zgodnejše obolevnosti ter umrljivosti zaradi dolgotrajnega pomanjkanja estrogenov.

Raziskav o optimalnem HNZ pri ženskah s POI/PM je zelo malo. Načelno se HNZ pri teh ženskah ne razlikuje pomembno od HNZ pri ženskah v naravni menopavzi.

Neplodnost

Za veliko žensk je neplodnost najtežje sprejemljiva posledica POI/PM, čeprav spontano zanosi 5–10 odstotkov žensk z diagnozo primarne POI/PM.

Do sedaj še ni bila razvita metoda zdravljenja, s katero bi lahko učinkovito povečali plodnost pri ženskah s POI/PM. Raziskave matičnih celic jajčnika, iz katerih bi lahko kultivirali funkcionalne jajčne celice, so zelo intenzivne, vendar bo preteklo še nekaj časa do morebitne uspešne klinične uporabe. Edino dokazano uspešno zdravljenje pri teh pacientkah je oploditev z darovano jajčno celico. Stopnja zanositev na ciklus oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) z darovano jajčno celico je 40–50 odstotkov in ni odvisna od starosti ženske.

Mlajšim onkološkim bolnicam pred kemoterapijo, obsevanjem ali odstranitvijo jajčnikov in tudi tistim, ki imajo obremenilno družinsko anamnezo POI/PM, lahko omogočimo ohranitev plodnosti. Načini ohranjanja plodnosti so transpozicija jajčnikov zunaj obsevalnega polja, zamrzovanje jajčnih celic ali zarodkov in zamrzovanje tkiva jajčnikov s poznejšo transplantacijo ter kombinacija naštetih načinov.

Psihološka podpora

Diagnoza POI/PM je psihološko izjemno obremenjujoča. Nekatere pacientke razvijejo resne depresivne motnje, lahko imajo nizko samopodobo in motnje spolnosti. Zato moramo v obravnavo pogosto vključiti tudi kliničnega psihologa ali celo psihiatra.

Zaključek

Za ženske s POI/PM je verjetno najtežje sprejemljiva posledica neplodnost oziroma zelo majhna možnost za zanositev in imeti genetsko lastnega otroka. Obravnava žensk s POI/PM je zahtevna, pogosto multidisciplinarna in mora biti prilagojena vsaki posameznici glede na starost, počutje, zdravstveno stanje in morebitno željo po nosečnosti.

Literatura

Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Menopause Rev* 2016; 15(4): 210–4.

Lew R. Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019; 55: 2–13.

The ESHRE Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31 (5): 926–37.

Virant-Klun I, and Vogler A. In vitro maturation of oocytes from excised ovarian tissue in a patient with autoimmune ovarian insufficiency possibly associated with Epstein-Barr virus infection. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(33): 1–8.

Virant-Klun I, Skutella T, Hren M, Gruden K, Cvjeticanin B, Vogler A, and Sinkovec J. Isolation of Small SSEA-4-Positive Putative Stem Cells from the Ovarian Surface Epithelium of Adult Human Ovaries by Two Different Methods. *BioMed Research International* 2013; 2013: 1–15.

Manj pogosti vzroki motenj ovulacije: motnje hranjenja, telesna vadba, stres – funkcionalna hipotalamična amenoreja

Tanja Burnik Papler

Izvleček

Funkcionalna hipotalamična amenoreja (FHA) je amenoreja, ki nima organskega vzroka in je vzrok za 25–35 odstotkov sekundarne amenoreje. Vzroki zanjo so najpogostejše motnje hranjenja s prenizkim kaloričnim vnosom, prekomerna telesna vadba in stres. Diagnozo FHA postavimo, potem ko smo izključili druge vzroke amenoreje. Zdravljenje je multidisciplinarno; bolnice spodbujamo k zadostnemu kaloričnemu vnosu, zmanjšanju telesne vadbe in stresa – terapija je običajno kognitivno-vedenjska. Hormonska terapija z estradiolom in cikličnim progestinom je potrebna, kadar po 6–12 mesecih optimalnega kaloričnega vnosa in načina življenja ni menstruacij.

Ključne besede: motnje hranjenja, prekomerna telovadba, stres, funkcionalna hipotalamična amenoreja

Uvod

Stres, motnje hranjenja z nizkim kaloričnim vnosom, prekomerna telesna vadba ali kombinacija vseh treh dejavnikov so relativno pogosti vzroki hipogonadotropnega gonadizma, ki vodi v kronično anovulacijo in posledično amenorejo pri ženskah. Izraz, ki opisuje amenorejo, ki je posledica teh dejavnikov, je funkcionalna hipotalamična amenoreja (FHA) in je, kot že ime pove, amenoreja, ki nima organskega vzroka. Ocenjuje se, da je FHA vzrok za tri odstotke primarne in 25–35 odstotkov sekundarne amenoreje. Incidenca FHA je višja pri športnicah; 50 odstotkov žensk, ki redno vadijo, ima motnje menstrualnega ciklusa, 30 odstotkov pa amenorejo.

Patogeneza

FHA je posledica nepravilnosti v delovanju osi hipotalamus-hipofiza-ovarij (HHO). Pulzno izločanje gonadoliberina (GnRH) iz hipotalamusa je zmanjšano, to pa vodi v zmanjšano pulzno izločanje in posledično nizke serumske vrednosti gonadotropinov (FSH, LH), moten razvoj foliklov, anovulacijo ter nizke serumske vrednosti estradiola. Zmanjšano izločanje GnRH naj bi bilo posledica **relativne hiperkortizolemije**, do katere pridejo stresna stanja (motnje hranjenja z nizkim kaloričnim vnosom, prekomerna telesna vadba, stres). Hipoenergetska stanja organizma so povezana tudi s spremembami drugih hormonov, ki nadzirajo reproduktivno funkcijo, apetit in sitost. **Grelin**, hormon, ki spodbuja apetit, pri ljudeh in živalih moti izločanje FSH in LH. Vrednosti grelina so zvišane ob nizki telesni teži in prekomerni telesni vadbi. **Leptin** je adipokin, ki ga izločajo maščobne celice in zmanjšuje apetit. V hipokaloričnih stanjih in stanjih prekomerne telesne vadbe so njegove vrednosti znižane. Dokazali so, da terapija z eksogenim leptinom ponovno vzpostavi menstruacijo. Prav tako se menstruacije, skupaj z višjimi vrednostmi leptina, povrnejo ob pridobitvi telesne teže in s tem povečanjem deleža telesnega maščevja. To dokazuje, da je za normalen menstrualni cikel potreben določen delež telesnega maščevja in da nizka telesna teža sama po sebi ni dovolj za nastanek FHA. Zato imajo ženske s podobnimi BMI lahko različne statute menstruacije. Do FHA lahko pridejo tudi stanja **ekstremno zvišanega bazalnega metabolizma**, ki zavrejo os HHO (okužbe, opekline, transplantacija organov, hipertiroza).

Klinična slika

Amenoreja in simptomi ter znaki **hipoestrogenizma** (suha nožnica, atrofija dojk, zmanjšana mineralna kostna gostota, neplodnost) so značilni za FHA. Vročinski oblivi kot posledica pomanjkanja estrogena so redki, zato ob letih pomislimo na drug vzrok amenoreje (prezgodnja ovarijska odpoved). **Atletska triada** je izraz, ki ga uporabljajo za športnice z motnjami hranjenja, amenorejo in osteoporozo. **Osteoporoza** poveča tveganje za stresne frakture, ki so pogostejše pri amenoroičnih športnicah. **Motnje hranjenja in razpoloženja** so prav tako pogosto prisotne pri ženskah s FHA, zato je potrebno, da nanje pomislimo in ob njihovi prisotnosti ustrezno ukrepamo. Ker ima estrogen kardioprotektiven učinek, imajo ženske s FHA povečano tveganje za **kardiovaskularna obolenja** zaradi endotelne disfunkcije in pospešene ateroskleroze. Pri ženskah s FHA, ki je posledica prekomerne telesne vadbe,

so našli povišane vrednosti LDL in celokupnega holesterola, trigliceridov in apolipoproteina B; povečano je tveganje za nastanek sladkorne bolezni.

Diagnoza

Ameriško endokrinološko združenje je leta 2017 objavilo smernice za obravnavo žensk s FHA; diagnozo FHA lahko postavimo šele, ko izključimo endokrinološke in organske vzroke amenoreje. Amenoreja, nizke serumske vrednosti gonadotropinov in estradiola (hipogonadotropni hipogonadizem) v kombinaciji z intenzivno telesno vadbo, nizko telesno težo oziroma stresom v anamnezi so tisti, ki vodijo do prave diagnoze.

Ključna je natančna **anamneza**. Zanima nas, ali so v zadnjem času shujšale, koliko ur tedensko so telesno aktivne, za kakšne vrste telesne vadbe so se odločile, stresni dogodki v preteklosti, psihično počutje. **Klinični pregled z ultrazvočno preiskavo**: v primerih primarne FHA iščemo nepravilnosti pri razvoju rodil, pri sekundarni FHA pa najdemo predvsem znake hipoestrogenizma. **Laboratorijske preiskave**: določimo β HCG, hemogram, elektrolite, jetrne teste, FSH, LH, E2, AMH, TSH, T3, T4, prolaktin, testosteron in DHEA-S v primeru kliničnih znakov hiperandrogenizma ter 17- hidroksiprogesteron v primeru suma na kongenitalno adrenalno hiperplazijo. V primeru glavobolov, nevroloških izpadov, povišanih vrednosti prolaktina napravimo **MRI** slikanje glave. Potrebna je tudi **psihološka ocena**.

Zdravljenje

V skladu s smernicami iz leta 2017 je pri zdravljenju žensk s FHA potreben multidisciplinarni pristop. Zdravimo vzrok, ki je privedel do FHA (motnje hranjenja, prekomerna telesna vadba, stres), ter posledice FHA (amenoreja z anovulatorno neplodnostjo, zmanjšana mineralna kostna gostota, simptomi pomanjkanja estrogena).

Prvi korak pri zdravljenju je vzpostavitev energijskega (kaloričnega) ravnovesja, saj se tako povrne funkcija osi HHO. Bolnice je treba spodbujati k opuščanju prekomerne telesne vadbe, zadostnemu vnosu kalorij in povečanju indeksa telesne mase. Da bi to dosegli, največkrat potrebujejo kognitivno-vedenjsko terapijo.

Uporaba kombinirane hormonske kontracepcije za vzpostavitev menstruacij se odsvetuje.

Pri bolnicah, pri katerih se kljub ustrezni prehrani, telesni aktivnosti ter psihološki obravnavi po 6–12 mesecih menstruacije ne povrnejo, se priporoča uporaba estradiola v kombinaciji s cikličnimi progestini.

Če bolnica s FHA želi zanositi, se svetuje, da se zdravila za indukcijo ovulacije uporabijo šele, ko je njen ITM višji od 18,5 kg/m² in je njeno psihično stanje stabilno. Pri ženskah s FHA namreč obstaja povečano tveganje za spontani splav, prezgodnji porod, intrauterini zastoj rasti ploda ter porod s carskim rezom. Za indukcijo ovulacije lahko uporabimo klomifen citrat ali gonadotropine.

Ob amenoreji, ki traja šest mesecev ali več, je treba določiti **mineralno kostno gostoto hrbtenice**. Ustrezen kalorični vnos in dvig ITM sta tudi najboljše terapija za povečanje mineralne kostne gostote. Povečanje ITM vodi v ponovno vzpostavitev menstruacij, zaradi česar se poveča mineralna kostna gostota v hrbtenici. Sam dvig telesne teže pa poveča mineralno kostno gostoto v drugih delih telesa. Bolnicam z več kot šest mesecev trajajočo amenorejo predpišemo kalcij (1200–1500 mg dnevno) ter vitamin D.

Literatura

Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest*. 2014;37: 1049–1056.

Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NF, Warren MP. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1413–1439.

Shen ZQ, Xu JJ, Lin JF. Resumption of menstruation and pituitary response to gonadotropin-releasing hormone infunctional hypothalamic amenorrhea subjects undertaking estrogen replacement therapy. *J Endocrinol Invest* 2013;36:812–815.

Zdravljenje motenj ovulacije in želja po zanositvi

Nina Jančar

Izvleček

Ocenjujejo, da ima 25–30 odstotkov neplodnih žensk nepravilnosti menstrualnega ciklusa in posledično tudi motnje ovulacije. Razdelimo jih glede na to, na kateri ravni osi hipotalamus-hipofiza-jajčnik je prisotna motnja. Najpogostejši vzrok motenj ovulacije je sindrom policističnih jajčnikov. Redkeje so to hipogonadotropni hipogonadizem, druge endokrine motnje ali pa prezgodnja odpoved jajčnikov. Za prvo skupino motenj ovulacije imamo na voljo zdravila za peroralno uporabo (klomifen citrat in inhibitorje aromataze), pri preostalih motnjah pa običajno uporabimo gonadotropine v obliki podkožnih injekcij.

Ključne besede: motnje ovulacije, klomifen citrat, inhibitor aromataze, gonadotropini

Uvod

Pri 25–30 odstotkih parov, ki se zdravijo zaradi neplodnosti, imajo ženske motnje ovulacije. Vzroki za motnje ovulacije so zelo različni – glede na to, na kateri ravni osi hipotalamus-hipofiza-jajčnik je nastala motnja. Od tega je odvisen tudi način zdravljenja. Cilj zdravljenja pri ženskah, ki bi želele zanositi, je enoten: vzpostaviti ovulacijo in s tem omogočiti zanositev. Potrebna pogoja za zanositev sta še normalen izvid semenskega izliva partnerja in prehodna jajcevoda, kar ugotovimo z ustreznimi preiskavami pred začetkom zdravljenja.

Zdravljenje motenj ovulacije pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov

V prvi vrsti moramo pri prekomerno prehranjenih ženskah svetovati spremembo življenjskega sloga, in sicer zmanjšanje dnevnega vnosa kalorij s

hrano in pijačo in spodbujanje gibanja ter športne aktivnosti. Znano je, da lahko izguba od pet do deset odstotkov telesne teže pri prekomerno prehranjenih ženskah vodi do ponovne vzpostavitve normalnih ovulacij, znižanja inzulinske rezistence in serumske koncentracije androgenov.

Če kljub spremembi življenjskega sloga še vedno ni ovulacij, imamo pri ženskah, ki imajo motnje ovulacije zaradi sindroma policističnih jajčnikov, na voljo zdravila za peroralno uporabo. Najstarejše zdravilo, ki je v uporabi že več kot 50 let (sintetizirano leta 1956), je **klomifen citrat**. To zdravilo je kemijsko sorodno dietilstilbestrolu in deluje kot selektivni modulator estrogenskih receptorjev s pretežno centralnim delovanjem, vpliva pa tudi na endometriji. Je kompetitivni antagonist in agonist na estrogenskih receptorjih v centralnem živčnem sistemu, kjer deluje predvsem zaviralno. Klomifen citrat ima večjo afiniteto za estrogenske receptorje kot endogeni estradiol in se veže na estrogenske receptorje v hipotalamusu. S tem spremeni pulzatilno sproščanje GnRH in posledično poveča sproščanje FSH ter LH iz hipofize. Ker zasede tudi estrogenske receptorje v endometriju, lahko povzroči, da sluznica ostane tanka, kar je povezano z manjšo stopnjo zanositve kljub uspešni spodbudi ovulacije. Za vzpodbujanje ovulacije najprej uporabimo 50 mg dnevno, običajno od tretjega do sedmega dne menstrualnega ciklusa. Dnevni odmerek lahko povečamo na 100 ali 150 mg. Ovulacija običajno nastopi od pet do deset dni po zadnjem odmerku klomifen citrata, zato je pomembno, da uspešnost zdravljenja ocenjujemo z ultrazvočno preiskavo tudi pozneje, kot v naravnem ciklusu, pri katerem do ovulacije običajno pride okoli dvanajstega dne ciklusa. Za zorenje jajčne celice lahko uporabimo enkratni odmerek rekombinantnega humanega horionskega gonadotropina – rHCG (6.500 I.E.), ko folikel doseže velikost 18–20 mm. S tem povečamo stopnjo ovulacije in stopnjo zanositve.

Od leta 2001 se za spodbujanje ovulacije pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov in preostalih ženskah z motnjami ovulacije uporabljajo **inhibitorji aromataze**, predvsem **letrozol**. Inhibitorji aromataze so sicer registrirani za zniževanje serumske koncentracije estradiola pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom dojke. Medtem ko klomifen citrat deluje v centralnem živčnem sistemu, deluje letrozol v perifernih tkivih. Je zelo selektiven zaviralec encima aromataza in prepreči pretvorbo androgenov v estrogene v dojki, maščobnem tkivu in jajčnikih. Posledica je znižana serumska koncentracija estradiola, ki prek povratne zanke poveča pulzatilno izločanje GnRH iz hipotalamusa in poveča izločanje FSH in LH iz hipofize. Drugi mehanizem delovanja letrozola naj bi bil tudi na lokalni ravni v jajčniku, saj prehodno

povečana koncentracija androgenov v jajčniku zviša občutljivost receptorjev za FSH. Po podatkih randomiziranih raziskav se je letrozol izkazal za učinkovitejše zdravilo za spodbujanje ovulacije pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov kot klomifen citrat in nekateri ga že priporočajo kot zdravilo prvega izbora. Ker ne deluje na estrogenske receptorje, nima negativnega vpliva na endometrij. Poročajo o višji kumulativni stopnji ovulacije (61,7 % proti 48,3 %), o višji stopnji živorojenih otrok (27,5 % proti 19,1 %) in o manjši stopnji dvoplojnih nosečnosti pri zdravljenju z letrozolom v primerjavah s klomifen citratom. Ugotovili so primerljivo stopnjo prirojenih nepravilnosti in primerljivo stopnjo zapletov v nosečnosti. Zdravljenje z letrozolom začnemo običajno tretji dan ciklusa in traja pet dni. Odmerjamo po 2,5 mg ali dvakrat 2,5 mg dnevno od tretjega do sedmega dne menstrualnega ciklusa. Ultrazvočno preiskavo običajno opravimo dvanajsti dan ciklusa in jo po potrebi tudi ponovimo. Prav tako lahko za zorenje jajčne celice uporabimo enkratni odmerek rHCG (6.500 I.E.), ko folikel doseže velikost 18–20 mm. Opozarjamo, da letrozol za spodbujanje ovulacije še ni registriran in da so potrebne še dodatne raziskave o vplivu zdravila na prirojene nepravilnosti.

Če zdravljenje z zgoraj omenjenimi zdravili ni uspešno, imamo na voljo še spodbujanje ovulacije z **gonadotropini**. Spodbujamo z majhnimi dnevnimi odmerki gonadotropinov, običajno začnemo s 75 I.E. Pri večjih odmerkih je nevarnost za razvoj sindroma hiperstimulacije jajčnikov in večplodno nosečnost, zato jih uporabimo le, če nameravamo izvesti postopek zunajtelesne oploditve. Glede na trenutne smernice za stimulacijo jajčnikov ESHRE v postopkih IVF/ICSI je standardni dnevni odmerek za spodbujanje jajčnikov žensk s pričakovano dobro rezervo jajčnikov 150 I.E.

Zdravljenje motenj ovulacije pri ženskah s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Pri teh ženskah gre za primarno ali sekundarno amenorejo, ki je posledica motenj na ravni hipotalamusa in hipofize. Vzroki za te motnje so različni. Lahko gre za nizko telesno težo, izgubo telesne teže, intenzivno ukvarjanje s športom, redkeje pa hipopituitarizem ali Kallmannov sindrom. Pri ženskah s prenizko telesno težo oziroma prenizkim ITM lahko že normalizacija ITM vzpostavi menstrualni ciklus in ovulacije. Zaradi nizkih vrednosti FSH in LH se ženske s to obliko motnje ovulacije ne odzovejo na zdravljenje s klomifen citratom ali letrozolom. Ovulacijo spodbudimo z gonadotropini v obliki podkožnih injekcij. Tako zdravljenje je dražje in zahtevnejše, zato ga običajno izvajamo na sekundarni in terciarni ravni. Optimalno zdravljenje

pri ženskah s hipogonadotropnim hipogonadizmom je s pripravki, ki vsebujejo FSH in LH. Običajen začetni dnevni odmerek je 75 I.E prečiščenega humanega menopavzalnega gonadotropina (hMG). Za zorenje jajčne celice uporabimo enkratni odmerek rHCG (6.500 I.E.), ko folikel doseže velikost 16–20 mm. Večje odmerke običajno uporabimo le, če nameravamo izvesti postopek zunajtelesne oploditve, saj je pri večjih dnevni odmerkih nevarnost za razvoj sindroma hiperstimulacije jajčnikov in večplodno nosečnost. Glede na trenutne smernice za stimulacijo jajčnikov ESHRE v postopkih IVF/ICSI je standardni dnevni odmerek za spodbujanje jajčnikov žensk z normalno rezervo jajčnikov 150–225 I.E. Tudi pri ženskah z znižano rezervo jajčnikov ne svetujejo odmerkov, višjih od 300 I.E., saj ne povečajo števila pridobljenih jajčnih celic.

Zaključek

Pri ženskah z motnjami ovulacije in željo po zanositvi moramo najprej opredeliti, za katero vrsto motnje gre. Pri nekaterih oblikah motnje lahko dosežemo normalen menstrualni cikel z ovulacijo že s spremembo življenjskega sloga, ukinitvijo zdravljen ali zdravljenjem morebitnih drugih bolezni, ki lahko motijo ovulacijo. Če ima partner normalen izvid semenskega izliva in če imamo podatek o prehodnih jajcevodih, poskusimo spodbuditi ovulacijo z ustreznimi zdravili. Če na ta način ne pride do zanositve, par vključimo v postopek zunajtelesne oploditve.

Literatura

Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305–309.

Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Krassas G. Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. *Fertil Steril* 2008; 89(4): 899–906.

Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 119–29.

Von Hofe J, Bates GW. Ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42(1): 27–37.

Lensen SF, Wilkinson J, Mol BWJ, La MA, Torrance H, Broekmans FJ. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing IVF/ICSI Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. John Wiley & Sons, Ltd.

Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019 Oct 23.

ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. Ovarian stimulation for IVF/ISCI. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. October 2019. Dostopno na: www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI

Zdravljenje motenj ovulacije pri ženskah, ki ne želijo zanositi

Milan Reljić

Izvleček

Motnje ovulacije so pogosta težava v reproduktivnem obdobju žensk. Povzročajo nepravilnosti menstruacijskega ciklusa, neplodnost in povečajo tveganje za razvoj raka maternične sluznice. Če so anovulatorni ciklusi povezani s hipoestrogenim stanjem, lahko privedejo do težav, značilnih za menopavzo. Kronične motnje ovulacije so znak patološkega dogajanja v organizmu, zato jih je treba resno obravnavati, odkriti vzrok in ga odpraviti. Če nam to ne uspe, se je mogoče odločiti za simptomatsko zdravljenje. To temelji na dodajanju manjkajočih hormonov, in sicer progesteronskih preparatov ter kombiniranih hormonskih kontraceptivov. S takšnim zdravljenjem vzpostavimo rednost menstruacijskega ciklusa in zmanjšamo tveganja, ki jih prinašajo motnje ovulacije.

Ključne besede: motnje menstruacijskega ciklusa, amenoreja, progesteronska terapija, kombinirani hormonski kontraceptivi

Uvod

Motnje ovulacije ima do 15 odstotkov žensk in so pogostejše na začetku in koncu reproduktivnega obdobja. Še dve oziroma tri leta po menarhi lahko pripisujemo anovulatorne cikle dozorevanju osi hipotalamus-hipofiza-ovarij, popuščanje v delovanju te osi pa je razlog za občasne motnje ovulacije tudi do osem let pred menopavzo. V obeh primerih gre za funkcionalne motnje in zdravljenje praviloma ni potrebno. Kronične motnje ovulacije so praviloma posledica patološkega dogajanja v organizmu in povzročajo težave ter imajo dolgoročne posledice, zato jih je treba skrbno obravnavati.

Klinična slika in posledice anovulacij so odvisne od hormonskega stanja. Ker ni ovulacije in rumenega telesca, ostanejo vrednosti progesterona vedno

nizke, medtem ko so vrednosti estrogenov lahko zelo nizke, normalne ali celo povišane. Čeprav so motnje ovulacije ugotovili tudi pri 5–25 odstotkih žensk z normalnim menstruacijskim ciklusom, pa so te praviloma povezane z njegovimi nepravilnostmi, in sicer oligomenorejo, zunajcikličnimi krvavitvami ter amenorejo. Povzročajo tudi neplodnost in povečajo tveganje za razvoj raka maternične sluznice. Če je amenoreja prisotna zaradi hipoestrogenega stanja, lahko pričakujemo tudi težave, ki so značilne za prezgodnjo menopavzo.

Vzročno zdravljenje

Zdravljenje motenj ovulacije je v prvi vrsti vzročno, saj si vedno prizadevamo odkriti vzrok in ga odpraviti. Anovulacije so lahko povezane s sindromom policističnih jajčnikov, hiperprolaktinemijo, ne uravnano sladkorno boleznijo, prenizko ali previsoko telesno težo, hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, jemanjem nekaterih zdravil (triciklični antidepresivi, antipsihotiki, opiodi itd.), prezgodnjo insuficienco jajčnikov in drugimi stanji, ki privedejo do hipergonadotropnega ali hipogonadotropnega hipogonadizma.

Pri sindromu policističnih jajčnikov (PCOS), ki je najpogostejši vzrok za motnje ovulacije, je patofiziologija heterogena in ni v celoti pojasnjena. Pomembno vlogo pripisujejo povečani sintezi androgenov v jajčnikih, ki je posledica večje občutljivosti celic teke za LH. Moteno je tudi izločanje GnRH in dozorevanje foliklov, kar onemogoča ovulacije in povzroča motnje menstruacijskega ciklusa. Poleg hiperandrogenizma je pogosto povečana inzulinska rezistenca, kar povezuje PCOS s prekomerno telesno težo. Večina žensk s to hormonsko motnjo je debelih in ravno debelost poslabša simptome PCOS, zato svetujemo zdrav življenjski slog, zmerno telesno aktivnost in redukcijo telesne teže. Če nam s temi ukrepi ne uspe doseči normalne telesne teže in ovulatornosti ciklusa, svetujemo jemanje metformina in hormonsko terapijo. Pri hormonski terapiji, pred gestageni, dajemo prednost oralnim kontraceptivom, ki zmanjšujejo znake hiperandrogenizma in uredijo menstruacijski cikel.

Pri hiperprolaktinemiji, ki je tudi pogost vzrok za motnje ovulacije, je v ospredju hipoestrogeno stanje zaradi motnje v delovanju osi hipotalamus-hipofiza-ovarij. Pri obravnavi je treba izključiti tumorje v predelu hipotalamusa in hipofize. Za zdravljenje hiperprolaktinemije imamo na voljo učinkovito zdravilo, agoniste dopamine (bromokriptin, kabergolin), ki zavrejo

izločanje prolaktina in vzpostavijo rednost in ovulatornost menstruacijskih ciklusov.

Kot pomemben vzrok motenj menstruacijskega ciklusa navajajo funkcionalno hipotalamično amenorejo (FHA). Pri FHA so motnje v delovanju hipotalamusa in hipoeestrogeno stanje posledica dolgotrajnega psihičnega stresa, podhranjenosti, pretirane telesne aktivnosti in kroničnih bolezni. FTA se pogosto pojavi pri mladih aktivnih športnicah, kot del ženske atletske triade, za katero sta poleg amenoreje značilna nezadosten energijski vnos in nižja kostna gostota ali osteoporoza. Pogosto so temu pridružene motnje hranjenja, kot sta bulimija in anoreksija nervosa. Pri zdravljenju si prizadevamo zmanjšati stres, povečati kalorični vnos, normalizirati telesno težo in zmanjšati telesno aktivnost. Menstruacijski cikel se praviloma vzpostavi v šestih mesecih po odpravi vzroka. Z nadomeščanjem spolnih hormonov lahko vzpostavimo menstruacijski cikel, ne izboljšamo pa kostne gostote. To lahko dosežemo le z odpravo vzroka in dodatki kalcija ter vitamina D.

Tudi številne druge endokrinološke in kronične bolezni povzročijo motnje ovulacije. Njihovo uspešno zdravljenje pa se odraža tudi v vzpostavitvi rednega ovulatornega menstruacijskega ciklusa.

Simptomatsko zdravljenje

Če vzroka ne ugotovimo ali odpravimo, uvedemo simptomatsko zdravljenje, ki je odvisno od hormonskega stanja. V primeru anovulatornih daljših ciklusov z izločanjem estrogenov se endometrij prekomerno zadebeli, poveča se njegova prekrvavitev in delež žlez v primerjavi s stromalnim tkivom. Takšen endometrij je krhek in lahko spontano ali po padcu estrogenov zakrvari, kar privede do disfunkcionalnih krvavitev. Zaradi podaljšane proliferacije endometrija se lahko razvije hiperplazija endometrija, ki preide v atipično hiperplazijo oziroma raka maternične sluznice. Ocenjujejo, da se kar pri 14 odstotkih premenopavzalnih žensk s ponavljajočimi anovulatornimi cikli razvije endometrijski karcinom ali atipična hiperplazija endometrija. Osnova zdravljenja je dodajanje manjkajočih hormonov, v prvi vrsti progesterona, kajti v ciklih brez ovulacije so njegove serumske vrednosti ves čas nizke. Dodani progesteron zavre mitotični učinek estrogena in povzroči sekretorne spremembe endometrija, kar po njegovi odtegnitvi privede do normalne menstruacijske krvavitve. Pri ženskah, ki nimajo menstruacij, jih je treba sprožiti vsaj vsake tri mesece z od 10- do 14-dnevnim dodajanjem progesterona ali progestagenov. Pri ženskah z nerednimi menstruacijami ali zunajci-

kličnimi krvavitvami se priporoča redna uporaba teh preparatov v drugi polovici menstruacijskega ciklusa ali jemanje kombiniranih hormonskih kontraceptivov z vsakomesečno sedemdnevno prekinitvijo. Zaščitni učinek na maternično sluznico ima tudi maternični vložek z levonorgestrelom.

Motnje ovulacije se lahko kažejo tudi kot sekundarna amenoreja s hipoes-trogenim stanjem. Z zmanjšano serumsko koncentracijo estrogenov se spre-meni metabolizem kosti, zmanjša se kostna gostota in poveča tveganje za osteoporozo. Pri ženskah s prezgodnjo ovarijsko insuficienco je povečano tudi tveganje za srčno-žilne bolezni. Pri vseh hipoeestrogenih stanjih se zato svetuje jemanje hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ), saj pomembno zmanjšuje omenjena tveganja. Način jemanja je treba individu-alno prilagoditi in dati prednost cikličnemu nadomeščanju estradiola in progesterona. Pri mlajših ženskah je priporočljivo tudi jemanje kombinira-nih hormonskih kontraceptivov, čeprav je njihov vpliv na kostno gostoto v primerjavi s HNZ manj ugoden. Opozoriti jih je smiselno tudi na zdrav način življenja in zadosten vnos vitaminov ter mineralov, kar dodatno pris-peva k zmanjšanju teh tveganj.

Zaključek

Številna bolezenska stanja lahko privedejo do motenj ovulacije, zato je obra-vnava takšnih bolnic zahtevna in terja široko znanje ter pogosto tudi multi-disciplinarni pristop. Pomembno je odpraviti vzrok ali vsaj uvesti simpto-matsko terapijo, ki odpravi težave in prepreči dolgoročne posledice motenj ovulacije.

Literatura

Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:812-2.

Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Robert L. Rosenfield. Adolescent Anovulation: Maturational Mechanisms and Implications. J Clin Endocrinol Metab, September 2013; 98:3572–3583.

Matthews ML. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstet Gynecol Clin North Am 2015;42:103-15.

Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. BMJ 2003;6:546-9.

Sponzorji srečanja



GEDEON RICHTER





Reproductive Medicine & Maternal Health products

[Learn more](#)

CHORAGON®

(u-hCG)

BREVACTID®

FERTILITY

GONAPEPTYL®

(triptorelin acetate)

DECAPEPTYL® daily

FERTILITY

LUTINUS®

(progesterone)

ENDOMETRIN®

FERTILITY

LUTREPULSE®

(gonadorelin acetate)

LUTRELEF®

FERTILITY

MENOPUR®

(hP-hMG)

*MENOGON®
REPRONEX®*

FERTILITY

NORPROLAC®

(quinagolide hydrochloride)

FERTILITY

PABAL®

(carbetocin)

*DURATOCIN®
LONACTENE®
DURATOBAL®*

OBSTETRICS

PROPESS®

(dinoprostone)

CERVIDIL®

OBSTETRICS

REKOVELLE®

(follitropin delta)

FERTILITY

TRACTOCILE®

(atosiban)

OBSTETRICS



FERRING

REPRODUCTIVE HEALTH

With you every step of the way

BISTVENI PODATKI IZ POZVETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA - ESMYA® 5mg tablete
Sestava zdravila: Ena tableta vsebuje 5 mg ulipristalacetata. **Indikacije:** Ulipristalacetat je indiciran za en cikel predpopravnega zdravljenja žensk od hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah v rodni dobi. Ulipristalacetat je indiciran za intermitentno zdravljenje žensk od hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah v rodni dobi, ki niso primarne ali ne želijo na operacijo. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Esmya morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju materničnih leiomiomov. **Odmerjanje:** Bolnica jemlje eno 5-miligramsko tableto enkrat dnevno v ciklu zdravljenja, ki traja do 3 mesece. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Čaki se smejo začeti samo ob nastopu menstruacije: prvi cikel zdravljenja se mora začeti v prvem tednu menstruacije, ponovna zdravljenja se lahko začnejo šele v prvem tednu druge menstruacije po zaključenem prejšnjem ciklu zdravljenja. Lečbi zdravnik mora bolnici povedati, zakaj potrebuje obdobja brez zdravljenja. Pri ponavljanjem se intermitentnem zdravljenju so preuščili 4 intermitentne cikle zdravljenja. Če bolnica pozabi vzeti odmerek, mora vzeti ulipristalacetat čim prej. Če je odmerek zamudila za več kot 12 ur, se ne sme vzeti izpuščenega odmerka, ampak mora preprosto nadaljevati običajni raspored odmerjanja. **Obsežna populacija: Ledvična okvara:** Pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. **Specifičnih študij** niso opravili, zato uporaba ulipristalacetata pri bolnicah s hudo ledvično okvaro ni priporočljiva, razen če bolnico pozorno spremljate. **Pediatrska populacija:** Ulipristalacetat ni primeren za uporabo pri pediatrski populaciji. Varnost in učinkovitost ulipristalacetata so ugotovili samo pri ženskah, starih 18 let ali več. **Nadci uporabe:** Tablete je treba pogotovo iz vodo. **Kontraindikacije:** Preobutljivost na učinkovino ali kateri koli pomožni snov, nosenost in dojenje, krvavitve iz spolov in znanostni odlogi ali krvavitve, kateri vaski vzrok niso maternični leiomiomi, rak maternice, materničnega vratu, jajčnikov ali dojke, ciroza, bolezen jeter. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ulipristalacetat se sme predpisati samo po skrbni diagnozi. Pred zdravljenjem je treba izključiti nosenost. Če pred začetkom novega cikla zdravljenja obstaja sum na nosenost, je treba opraviti test za ugotavljanje nosenosti. **Kontraindikacije:** Sočasna uporaba tablet, ki vsebujejo samo progesteragen, materničnega vložka, ki sproščajo progesteragen ali kombinirani peroralni kontracepcijski tablet in priporočila. Pri večini žensk, ki jemljejo terapevtske odmerke ulipristalacetata, ovulacija zоста- ja, kljub temu pa je med zdravljenjem priporočljivo uporabljati nehormonsko kontracepcijsko metodo. **Spremembe na endometriju:** Pri bolnicah, ki prejmejo ulipristalacetat, se lahko pojavijo histološke spremembe endometrija. Po koncu zdravljenja so te spremembe reverzibilne. Te histološke spremembe se imenujejo »spremembe endometrija, povezane z modulatorji progesteronskih receptorjev« in jih ne smemo zamenjati za hiperplazijo endometrija. Poleg tega se lahko med zdravljenjem pojavi reverzibilna odobitev endometrija. V primeru ponavljajočega se intermitentnega zdravljenja se priporoča redno

spremljanje stanja endometrija. To vključuje letni pregled z ultrazvokom po ponovnem pojavu menstruacije v obdobju brez zdravljenja. Če opazimo odobitev endometrija, ki ne izgine po ponovnem pojavu menstruacije v obdobju brez zdravljenja ali v več kot treh mesecih po koncu ciklov zdravljenja, vtiati če se vzorec krvavitel spremeni, bo to morda treba razskriti. V primeru hiperplazije endometrija (brez atipičnosti) se priporoča spremljanje skladno z običajno klinično prakso. V primeru atipične hiperplazije je treba uvesti preiskave in zdravljenje kot pri običajni klinični praksi. Čaki zdravljenja ne smejo trajati več kot 3 mesece, saj je bivanje za nečleni vpliv na endometriji pri nadaljnjem zdravljenju brez prekinitev nez- nano. **Vzorec krvavitel:** Bolnice je treba obvestiti, da ulipristalacetat v prvih 10 dneh zdravljenja ponavadi povzroči bistveno zmanjšanje menstrualnih krvavitel ali amenoreje. Če čezmerne krvavitve ne preneha- jo, morajo bolnice obvestiti svojega zdravnika. Menstruacije se praviloma ponovno pojavijo v 4 tednih po koncu vsakega cikla zdravljenja. Ugotovili so, da po ponavljanju se ciklusi zdravljenja postanejo menstru- acije manj obilne. Če se med ponavljanjem se intermitentnim zdravljenjem po začetnem zmanjšanju krvavitel ali amenoreji pojavi trajno spreminjanje ali nepravilno vzorec krvavitel, kot so vmesne kva- vitive, bo morda potreben pregled endometrija, vključno z biopsijo, za izključitev drugih bolezni, tudi ma- lighih sprememb endometrija. Pri ponavljanjem se intermitentnem zdravljenju so preuščili do 4 intermi- tentne cikle zdravljenja. **Ledvična okvara:** Ni pričakovati, da bi ledvična okvara bistveno spremenila izo- čanje ulipristalacetata. Specifičnih študij niso opravili, zato uporaba ulipristalacetata pri bolnicah s hudo ledvično okvaro ni priporočljiva, razen če bolnico pozorno spremljate. **Jetna okvara:** Pri začetku zdravljenja so poročali o primerih okvare in odgovori jeter. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti preiskave delovanja jeter. Zdravljenje se ne sme uvesti, če vrednost transaminaz (alanin transaminaze (ALT) ali as- partat aminotransferaze (AST)) preseže 2 x ULN (sane ali v kombinaciji z bilirubinom) > 2 x ULN. Med zdravljenjem je v prvih dveh ciklih zdravljenja treba najmanj enkrat mesečno opraviti preiskave delovanja jeter, pri nadaljnjih ciklih zdravljenja, pa pred vsakim novim ciklom zdravljenja in kadar za to obstajajo klinične indikacije. Če bolnica kaže znake ali simptome, ki nakazujejo okvaro jeter (utrujenost, astenija, navzea, bruhanje, bolečina v desnem hipohondriju, anoreksija, zlatenica), je treba zdravljenje prekiniti, bolnico pa nemudoma prenesti in opraviti preiskave delovanja jeter. Bolnice, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo koncentracije transaminaz (ALT ali AST) > 3-krat višje od zgoraj meje normalnih vrednosti, morajo prenehati z zdravljenjem in jih je treba pozorno spremljati. Priporočljivo je opraviti pre- iskave jeter od 2 do 4 tedne po prenehanju zdravljenja. **Študijske:** Za ženske s hudo obliko astme, ki je ne- ustrežno nadzorovana s peroralnimi glukokortikoidi, uporaba zdravila ni priporočljiva. **Mesečno do- lovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Možnost vpliva drugih zdravil na ulipristalacetat. **Hormonske kontracepcijske sredstva:** Sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo progesteragen, ni priporočljiva. **Zaviralci CYP3A4:** Pri bolnicah, ki sočasno prejemajo ulipristalacetat in blage zaviralce CYP3A4, odmerka

ni treba prilagajati. Sočasna uporaba zmernih (npr. eritromicin, sok grenivke, peramitil) ali močnih (npr. ketokonazol, rifonaz, nefazodon, itakonazol, telitromicin, klaritromicin) zaviralcev CYP3A4 in ulipristala- cetata ni priporočljiva. **Zaviralci CYP3A4:** Sočasna uporaba ulipristalacetata in močnih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital, fenobarbi- tal, primidon, fenilglutetimid, efavirenz, nevirapin, dolgotrajna uporaba ritonavirja ni priporočljiva. **Možnost vpliva ulipristalacetata na druga zdravila:** **Hormonske kontracepcijske sredstva:** Ulipristalacetat lahko vpliva na delovanje hormonskih kontracepcijskih sredstev, ki vsebujejo samo progesteragen, vložkov, ki sproščajo progesteragen ali kombinirani peroralni kontracepcijskih tablet in progesteragen, ki se uporablja zaradi drugih razlogov. Zato sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo progesteragen, ni priporočljiva. **Zdravil, ki vsebujejo progesteragen, bolnice ne smejo jemati 12 dni po prenehanju zdravljenja z ulipristala- cetatom. Substrati P-gp:** Podatki in vitro kažejo, da ulipristalacetat pri klinično pomembnih koncentracijah lahko zavira P-gp v steni prebavil med absorpcijo. Sočasne uporabe ulipristalacetata in substrata P-gp niso raziskali, tako da interakcije ni mogoče izključiti. Pri sočasni uporabi ulipristalacetata in substratov P-gp (dabigatran etekselat, digoksin, fexofenadin) priporoča vsaj 1,5-urni razmik. **Pločnost, nosenost in dojenje:** **Nosenost:** Ulipristalacetat je med nosenostjo kontraindiciran. **Dojenje:** Ulipristalacetat je med dojenjem kontraindiciran. **Pločnost:** Pri večini žensk, ki jemljejo terapevtske odmerke ulipristalace- tata, se pojavi ovulacija, vendar stopnje plodnosti pri jemanju večkratnih odmerkov ulipristalacetata niso raziskovali. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ulipristalacetat ima lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, saj so pri začetku ulipristalacetata opazili blago omotico, **Neneleni učinki:** **Zelo pogosti:** amenoreja, odobitev endometrija. **Pogosti:** glavobol, vertigo, bolečina v trebuhu, navzea, driska, bolečina v mišicah in sklepih, vročina, vnetje, bolečina v medenični cisti na jajčni- kih, občutljive dojke/bolečina v dojkah, utrujenost, povečanje telesne mase. **Občasno:** preobutljivost na zdravilo, tesnoba, čustvene motnje, omotica, suha usta, obstipacija, alopecija, suha koža, hiperhidroza, bolečina v hrbtu, urinarna inkontinenca, krvavitve v maternici, metroragija, izloček iz spolov, neprijeten občutek v dojkah, edem, astenija, povečan holersterol v krvi, bledje, epistaksa, dispneja, flatulenca, počna cista na jajčnikih, otekanje dojk. **Pogostost neznanja:** odgovori jeter, angio- edem. **Način izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Gedeon Richter Plc., Győrűny 01 19-21, 1103 Budapest, Madžarska. **Matemat. datum revizije besedila:** 26/07/2018 **Dodatne informacije:** Gedeon Richter (d.o.o.), Vročkova ulica 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01 430 50 50, telefaks: 08 205 68 75; e-naslov: info@richter.si. Pred predpisovanjem se seznaniš s celotnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Esmya
2. Dones J, et al. Fertil Steril 2016; 105:165-73.64.

ESMYA® ŠE NAPREJ SPREMINJA ZDRAVLJENJE MIOMOV



ESMYA® je prvo zdravilo za dolgoročno zdravljenje simptomskega miomov.¹

- o indicirano za dolgotrajno zdravljenje¹
- o hiter, zanesljiv in dolgotrajen nadzor nad krvavitvami²
- o bistveno in dolgotrajno zmanjšanje velikosti miomov²
- o izboljšanje kakovosti življenja²
- o dobro prenašanje terapije²