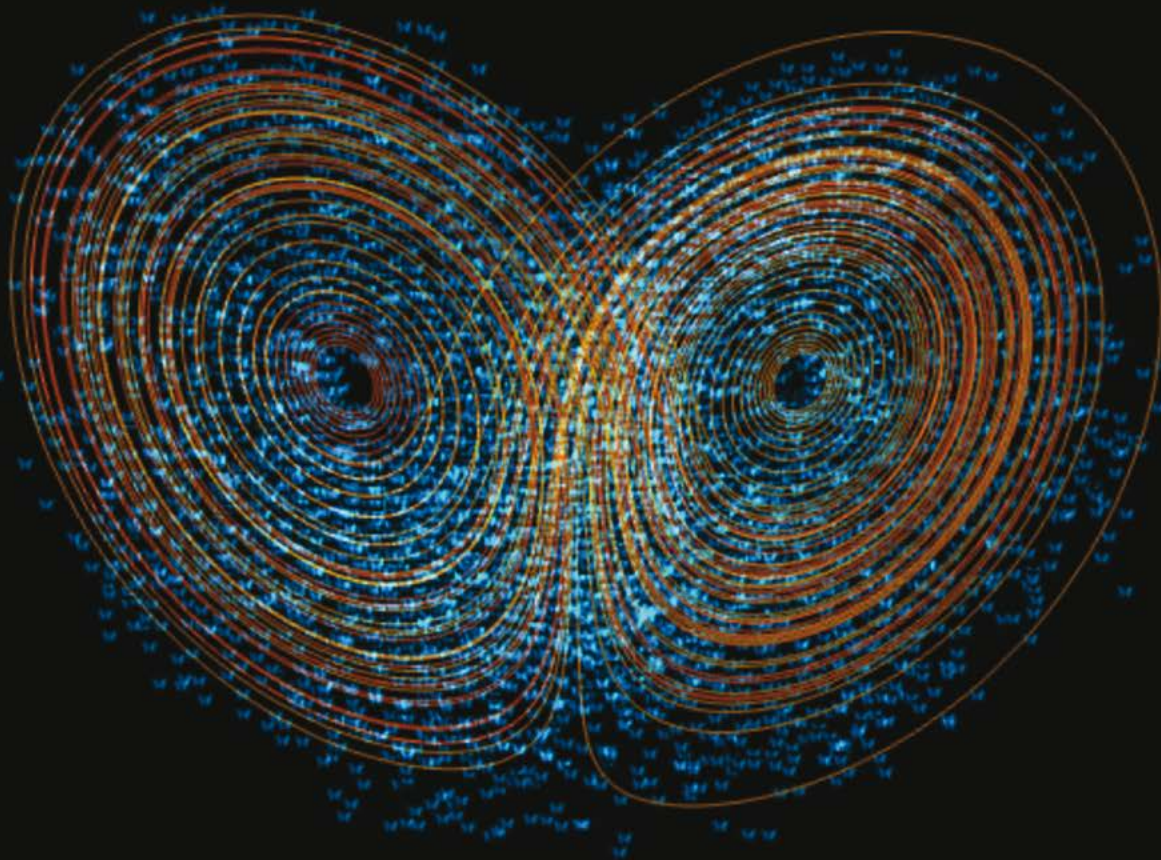


STROKOVNA PRIPOROČILA ZA DIAGNOSTIKO IN ZDRAVLJENJE SINDROMA POLICISTIČNIH JAJČNIKOV



**Mojca Jensterle Sever, Miodrag Janić, Tomaž Kocjan,
Primož Kotnik, Vilma Kovač, Danica Rotar Pavlič,
Matej Rakuša, Darija Mateja Strah, Vesna Šalamun,
Eda Vrtačnik Bokal in Andrej Janež**

Strokovna priporočila za diagnostiko in zdravljenje sindroma policističnih jajčnikov

Avtorji

izr. prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.

UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, UL Medicinska fakulteta

doc. dr. Miodrag Janić, dr. med.

UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, UL Medicinska fakulteta

prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.

UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, UL Medicinska fakulteta

izr. prof. dr. Primož Kotnik, dr. med.

UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, UL Medicinska fakulteta

doc. dr. Vilma Kovač, dr. med.

UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, UM Medicinska fakulteta

prof. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med.

Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana,

Galenia, d. o. o., Nova pot 5, 1351 Brezovica pri Ljubljani, UL Medicinska fakulteta

asist. dr. Matej Rakuša, dr. med.

UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, UL Medicinska fakulteta

prim. Darija Mateja Strah, dr. med.

Diagnostični PCOS center Strah, Slamnikarska cesta 3a, 1230 Domžale

asist. dr. Vesna Šalamun, dr. med.

UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, UL Medicinska fakulteta

prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med.

UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, UL Medicinska fakulteta

prof. dr. Andrej Janež, dr. med.

UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, UL Medicinska fakulteta

Sindrom policističnih jajčnikov (*angl. polycystic ovary syndrome* – PCOS) je najpogostejša hormonska motnja pri ženskah v rodnem obdobju. Ta kompleksni sindrom lahko prizadene reproduktivno zdravje, povzroči presnovne motnje in škodljivo vpliva na duševno zdravje ženske (Teede 2018). Kompleksnost etiologije PCOS in raznolikost njegovih posledic se ne odražata v trenutnem poimenovanju sindroma, zato že več let potekajo postopki za spremembo imena iz PCOS v »presnovno-reproduktivni sindrom«. Postopki vključujejo izdelavo in objave stališč različnih ekspertnih skupin ter analize rezultatov posvetovanj in anket zdravstvenega osebja in žensk s PCOS, sodelovanje z uredniki vodilnih revij o zdravju žensk zaradi načrtovanja spodbujanja uporabe novega imena po preimenovanju ter uveljavitev novega imena v posodobljenih mednarodnih smernicah. Če bo preime-novanje sindroma uspešno izpeljano, sledi še sprememba v diagnostičnem kodiranju.

Priporočila, navedena v pričujočem dokumentu, temeljijo na mednarodnih smernicah za diagnostiko in zdravljenje sindroma policističnih ovarijev ob upoštevanju značilnosti klinične prakse v Sloveniji.

Projekt slovenskih priporočil za diagnostiko in zdravljenje sindroma policističnih jajčnikov je nastal v delovni skupini, sestavljeni iz članov multidisciplinarnega tima pod vodstvom Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Priporočila so bila potrjena na Razširjenem strokovnem kolegiju internističnih strok 18. aprila 2023.

Kazalo

1	Opredelitev	5
2	Prevalenca	5
3	Patofiziologija	5
4	Klinična slika	6
5	Opredelitev metodologije in nivoja dokazov, ki podpirajo priporočila	6
6	Diagnoza PCOS in opredelitev sočasnih dejavnikov tveganja in bolezni ...	6
6.1	Diagnoza PCOS pri odraslih ženskah	6
6.1.1	Neredni menstruacijski ciklusi in motnje ovulacije	7
6.2	Diagnoza PCOS pri mladostnicah	9
6.3	Obdobje menopavze	9
6.4	Opredelitev s PCOS povezanih sočasnih tveganj in bolezni	9
6.4.1	Tveganje za debelost in srčno-žilne bolezni	9
6.4.2	Nosečnostna sladkorna bolezen, motena toleranca za glukozo in sladkorna bolezen tipa 2	11
6.4.3	Nealkoholna zamaščenost jeter	11
6.4.4	Obstruktivna apneja v spanju (OSA)	11
6.4.5	Rak endometrija	12
6.4.6	Duševno zdravje	12
6.4.7	Ocena neplodnosti	12
7	Zdravljenje PCOS	13
7.1	Zdrav življenjski slog	13
7.2	Farmakološko zdravljenje za indikacije, ki niso povezane s plodnostjo	13
7.2.1	Principi farmakološkega zdravljenja pri PCOS	13
7.2.2	Kombinirani oralni kontraceptivi kot samostojno zdravilo	13
7.2.3	Kombinirani oralni kontraceptivi v kombinaciji z drugimi zdravili	16
7.2.4	Metformin	16
7.2.5	Antiandrogeni	17
7.2.6	Zdravljenje debelosti pri PCOS	18
7.2.7	Inozitol	20
7.2.8	Statini	20
7.3	Zdravljenje neplodnosti	20
7.3.1	Ocena dejavnikov, ki lahko vplivajo na plodnost, odziv na zdravljenje ali izide nosečnosti	20
7.3.2	Načela spodbujanja ovulacije	21
7.3.3	Letrozol	21
7.3.4	Klomifen citrat	21
7.3.5	Metformin	22
7.3.6	Gonadotropini	22
7.3.7	Laparoskopsko navrtanje jajčnikov	23
7.3.8	Zunajtelesna oploditev (ZTO)	23
7.4	Obravnavna odraslih žensk s PCOS v družinski medicini	25
8	Literatura:	26

STROKOVNA PRIPOROČILA ZA DIAGNOSTIKO IN ZDRAVLJENJE SINDROMA POLICISTIČNIH JAJČNIKOV

1 Opredelitev

PCOS se lahko izraža z raznolikim naborom simptomov in znakov, kar je privedlo do različnih diagnostičnih meril za ta sindrom. Leta 2003 so v Rotterdamu sprejeli tako imenovana Rotterdamska merila, ki temeljijo na dogovoru med evropskim in ameriškim združenjem za reproduktivno medicino (European Society for Human Reproduction and Embryology – ESHRE, American Society for Reproductive Medicine – ASRM). Po teh merilih morata biti za diagnozo PCOS izpolnjena vsaj dva pogoja od treh (Tabela 1). Ob tem moramo izključiti druga bolezenska stanja, ki se kažejo s podobno klinično sliko (kot so kongenitalna adrenalna hiperplazija, Cushingov sindrom, tumorji, ki izločajo androgene, uporaba eksogenih androgenov, hipogonadotropni hipogonadizem, prezgodnja odpoved jajčnikov, hiperprolaktinemija, boleznj ščitnice) (ESHRE/ASRM 2004).

Tabela 1: Rotterdamska merila za diagnozo PCOS

Merila (izpolnjeni morata biti vsaj dve od treh)*
1. oligoovulacija ali anovulacija
2. klinični in/ali biokemični znaki hiperandrogenizma
3. ultrazvočna slika policistične morfologije jajčnikov

* Izključitev bolezenskih stanj s podobno klinično sliko

2 Prevalenca

Mednarodni podatki kažejo, da PCOS prizadene 8–13 % žensk v rodnem obdobju, ocena je odvisna od uporabljene definicije PCOS in preučevane populacije (Teede 2018). Prevalenca PCOS je povezana z indeksom telesne mase (ITM) preučevane ženske populacije. Pri ženskah z debelostjo je možnost za razvoj PCOS 2,8-krat višja v primerjavi z njihovimi vrstnicami, ki niso debele (Barber 2021). V večji raziskavi je bila prevalenca PCOS 3,4-odstotna pri ženskah z ITM pod 25 kg/m² in 14-odstotna pri ženskah z ITM nad

30 kg/m² (Teede 2013). Avstralska raziskava je pokazala, da do 70 % prizadetih žensk s PCOS ostane brez potrjene diagnoze (March 2010).

Podatkov o prevalenci PCOS v Sloveniji nimamo. Ob predpostavki, da je prevalenca PCOS 10-odstotna, bi morali imeti v Sloveniji med ženskami, starimi od 20 do 50 let, skoraj 40.000 žensk s PCOS (Statistični urad Republike Slovenije, 2022, <https://pxweb.stat.si:443/SiStatData/sq/15476>). Leta 2016 so bili v Sloveniji zabeleženi 403 primeri kodiranih diagnoz PCOS na 100.000 žensk, starih od 15 do 49 let, kar kaže na to, da tudi v Sloveniji mnogo žensk s PCOS ne dobi ustrezne diagnoze (Miazgowski 2021).

3 Patofiziologija

Pogostejše pojavljanje PCOS znotraj družin potrjuje genetsko pogojenost bolezni. Raziskave so pokazale, da je ženska izpostavljena 30- do 50-odstotnemu tveganju za razvoj PCOS, če je ta motnja prisotna pri njeni materi ali sestri. Gre za poligenetsko dedovanje, odkrili so več kandidativnih genov in epigenetskih sprememb, ki bi lahko bili odgovorni za nastanek PCOS (Azziz 2016). Nadaljnje raziskave obetajo vpogled v različne genetske dejavnike, vpletene v etiologijo PCOS, kar bi omogočilo razvoj tarčnega zdravljenja za to bolezen (Dapas 2022).

Patofiziologija PCOS je kompleksna in le delno pojasnjena. V osnovi gre za hormonsko neravnovesje, ki se kaže s povišano ravno androgenov in tudi insulina. K etiologiji PCOS prispevajo genetski in epigenetski dejavniki, življenjski slog, debelost ter motnje v delovanju ovarijev, hipotalamusa in hipofize. Povišana raven androgenov je prisotna pri 60–80 % žensk s PCOS, insulinska rezistenca, ki je pogostejša ob debelosti, pa pri 50–80 %. Insulinska rezistenca prispeva tako k presnovnim kot tudi reproduktivnim značilnostim sindroma (Teede 2010, Azziz 2016).

Zaradi insulinske rezistence se pri PCOS pojavi kompenzacijska hiperinsulinemija, ki s spodbujevalnimi učinki na postreceptorsko insulinsko pot pomembno prispeva k hiperandrogenizmu. Vpletenih je več patogenih poti. Insulin deluje neposredno kot gonadotropin v teka celicah

jajčnikov in tako spodbuja steroidogenezo. V teka celicah jajčnikov prihaja do sinergističnega učinka insulina z luteinizirajočim hormonom (LH) prek aktivacije citokroma P450 17 α , ključnega encima v biosintezi androgenov v jajčnikih. Biosintezo androgenov v jajčnikih pri PCOS lahko dodatno okrepi spremenjena raven serumskega adiponektina. Insulin spodbuja steroidogenezo androgenov tudi v skorji nadledvične žleze. Preko znižanja vezalne beljakovine za androgene insulinska rezistenca poveča biorazpoložljivost androgenov (Barber 2021).

Hiperinsulinemija pri PCOS prispeva k prezgodnji luteinizaciji granuloznih celic. To v kombinaciji s povečano produkcijo androgenov v jajčnikih povzroči zastoj proliferacije celic in rasti foliklov. Poleg tega imajo majhni antralni folikli pri PCOS povečano občutljivost na LH. Ti kompleksni mehanizmi vodijo v zastoj razvoja foliklov v predantralni fazi, kar se kaže z oligo- ali anovulacijo, oligo- ali amenorejo in zmanjšano plodnostjo (Barber 2021).

4 Klinična slika

Ženske s PCOS najpogosteje poiščejo zdravniško pomoč zaradi motenj menstruacijskega ciklusa, kliničnih znakov presežka androgenov ali neplodnosti. Med motnjami menstruacijskega ciklusa so najpogostejše oligomenoreja, amenoreja in podaljšane menstruacijske krvavitve. Le 30 % žensk s PCOS ima normalne menstruacije. Več kot 80 % žensk s kliničnimi znaki presežka androgenov ima PCOS. Hirsutizem (poraščenost moškega tipa) je prisoten pri 70 % žensk s PCOS, redkeje se kot klinični znak presežka androgenov pojavljajo akne (pri 15–30 %) in androgena alopecija (Sirmans 2013). Neplodnost prizadene približno 70 % žensk s PCOS (Azziz 2016). Kar 90–95 % žensk brez ovulacije, ki obiščejo centre za zdravljenje neplodnosti, ima PCOS. Oligoovulacija in anovulacija se lahko klinično kažejo kot oligomenoreja ali amenoreja. Ženske s PCOS imajo tudi povečano tveganje za spontani splav, za razvoj sladkorne bolezni v nosečnosti in preeklampsije (Sirmans 2013).

Klinična slika PCOS je torej zelo pestra in se spreminja s starostjo ženske. V najstniških letih so lahko v ospredju klinični znaki hiperandrogenizma in motnje menstruacijskega ciklusa, pri nekaterih dekletih je zgodnja adrenarha (rast sramnih dlak pred osmim letom starosti) prvi klinični znak PCOS (Ibáñez 2017). Nato se pojavi hirsutizem, aknavost, hidradenitis suppurativa, androgenetična alopecija. Pozneje se pogosto pojavijo prekomerna telesna masa, neplodnost, spontani splavi, sladkorna bolezen in drugi dejavniki za srčno-žilne bolezni ter psihične težave (Kovač 2016). Tveganje za pojav sladkorne bolezni tipa 2 se pri ženskah s PCOS in debelostjo poveča za 8-krat.

Novejši pogled na PCOS vključuje dva klinična fenotipa, ki temeljita na različnih genetskih dejavnikih in različnih patofizioloških mehanizmi. Pri reproduktivnem fenotipu ima večjo patofiziološko vlogo nevroendokrini sistem, pri presnovnem fenotipu pa ima ključno vlogo debelost, ki

hkrati negativno vpliva na reproduktivno funkcijo (Dapas 2022).

5 Opredelitev metodologije in nivoja dokazov, ki podpirajo priporočila

Pri pripravi priporočil je sodelovalo 5 internistov (3 endokrinologi in 2 diabetologa), 4 ginekologinje, pediatr in družinska zdravnica. Ocena strinjanja strokovnjakov za izbrane definicije in opredelitve sočasnih dejavnikov tveganja, pridruženih bolezni ter zdravljenja je 95–100 %. Izbira referenčne literature sloni na dogovoru sodelujočih strokovnjakov. Oznake nivoja dokazov sledijo opredelitvi v mednarodnih smernicah (Teede 2018).

Avtorji mednarodnih smernic so glede na razpoložljivost dokazov, ki podpirajo določeno priporočilo, uporabili naslednje kategorije priporočil:

- z dokazi podprta priporočila (EBR – *angl. Evidence-based recommendations*);
- klinična priporočila, sprejeta s soglasjem strokovnjakov ob pomanjkanju dokazov (CCR – *angl. Clinical consensus recommendation*);
- točke iz klinične prakse (CPP – *angl. Clinical practice points*) – izzivi, prepoznani med strokovno razpravo (Teede 2018).

Spodaj navedene stopnje priporočila (GRADE) upoštevajo zelene in neželene učinke, potrebne vire, stroškovno učinkovitost, sprejemljivost in izvedljivost priporočila:

- * pogojno priporočilo proti tej možnosti;
- ** pogojno priporočilo za to ali podobno možnost;
- *** pogojno priporočilo za to možnost;
- **** močno priporočilo za to možnost (Teede 2018).

6 Diagnoza PCOS in opredelitev sočasnih dejavnikov tveganja in bolezni

6.1 Diagnoza PCOS pri odraslih ženskah

Diagnozo PCOS pri odraslih postavimo na podlagi Rotterdamskih meril (Tabeli 2A in 2B) (ESHRE/ASRM 2004, Teede 2018).

Glede na prisotnost ali odsotnost posameznih značilnosti PCOS ločimo štiri fenotipe tega sindroma (Tabela 2A). Fenotipa A in B sta pogosteje povezana z insulinsko rezistenco kot fenotipa C in D (Dapas 2022).

6.1.1 Neredni menstruacijski ciklusi in motnje ovulacije

Neredni menstruacijski ciklusi so opredeljeni v Tabeli 3. Za normalen pojav veljajo v prvem letu po menarhi (prvi menstruaciji).

Tabela 2A: Štirje fenotipi PCOS (A–D), opredeljeni s prisotnostjo ali odsotnostjo posameznih značilnosti sindroma v skladu z Rotterdamskimi merili (Azziz 2016)

	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrogenizem in hirsutizem	+	+	+	-
Motnje ovulacije	+	+	-	+
Morfologija policističnih jajčnikov	+	-	+	+

Tabela 2B: Bolezni, ki jih je treba izključiti pred diagnozo PCOS

PCOS je diagnoza izključitve			
Vzroki amenoreje/oligomenoreje	Preiskave	Vzroki hiperandrogenizma	Preiskave
Nosečnost	β -hCG	kongenitalna adrenalna hiperplazija	17-OH-progesteron
Bolezni ščitnice	TSH	ostale motnje steroidogeneze	
Prolaktinom	prolaktin	tumor	slikovne preiskave (če je T ali DHEA-S močno povečan)
Primarna odpoved jajčnikov	FSH	Cushingov sindrom	preiskave niso rutinske
Hipotalamična amenoreja	FSH, LH anamneza	akromegalija	preiskave niso rutinske
Odsotnost maternice, obstrukcija iztoka	vaginalni ultrazvok		

17-OH-progesteron – 17-hidroksiprogesteron; β -hCG – β človeški horionski gonadotropin (angl. β -human chorionic gonadotropin); DHEAS – dehidroepiandrosteron sulfat; FSH – folitropin (angl. follicle stimulating hormone); LH – luteinizirajoči hormon (angl. luteinizing hormone); T – testosteron; TSH – tirotropin (angl. thyroid-stimulating hormone)

Tabela 3: Opredelitev menstruacijskih motenj

Primarna amenoreja
> 15 let starosti
> 3 leta po telarhi (začetku razvoja dojk)
Sekundarna amenoreja
sekundarna amenoreja je izostanek menstruacije > 3 mesece
Neredni menstruacijski ciklusi
>1 do < 3 leta po menarhi: < 21 dni ali > 45 dni
> 3 leta po menarhi do perimenopavze: < 21 dni ali > 35 dni ali < 8 ciklusov na leto
> 1 leto po menarhi: < 90 dni za katerikoli cikel

Če so prisotni neredni menstruacijski ciklusi, moramo izvesti diagnostične preiskave za PCOS v skladu s smernicami. (CCR, ****)

Motnje ovulacije se lahko pojavijo tudi ob redni menstruaciji. Če moramo v takšnem primeru potrditi anovulacijo, določimo serumsko raven progesterona v lutealni fazi, običajno med 20. in 24. dnevno menstruacijskega ciklusa. (CPP)

6.1.1.1 Klinični hiperandrogenizem

S celovito anamnezo in fizikalnim pregledom iščemo simptome in znake kliničnega hiperandrogenizma, kot so

hirsutizem, akne in alopecija, pri mladostnicah pa hude ali cistične akne in hirsutizem. (CCR, ****)

Zdravstveni delavci se morajo zavedati možnih negativnih psihosocialnih učinkov kliničnega hiperandrogenizma. Težave zaradi neželene prekomerne poraščenosti in/ali alopecije moramo jemati resno ne glede na klinično oceno izraženosti težav. (CCR, ****)

Pri ocenjevanju hirsutizma imajo prednost standardizirane vizualne lestvice, kot je modificirana Ferriman-Gallweyeva lestvica, pri kateri ocena > 4 do > 8 (odvisno od rase in etnične pripadnosti, npr. > 8 za kavkazijsko raso) kaže na hirsutizem. Ob tem se moramo zavedati, da samo-

zdravljenje, ki je pogosto, lahko moti klinično oceno. (CCR, ****)

Za ocenjevanje stopnje in porazdelitve alopecije ima prednost Ludwigova vizualna lestvica. (CCR, ****)

6.1.1.2 Biokemični hiperandrogenizem

Za oceno biokemičnega hiperandrogenizma v diagnostiki PCOS uporabimo izračunano raven prostega testosterona, indeks prostih androgenov (angl. *free androgen index* – FAI) ali izračunano raven biološko razpoložljivega testosterona. (EBR, ****)

Za čim natančnejšo oceno ravni celokupnega testosterona moramo uporabiti metodo visoke kakovosti, kot je na primer tekočinska kromatografija/masna spektrometrija. (EBR, ***)

Določitev ravni androstendiona in dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS) pride v poštev, če raven celokupnega ali prostega testosterona ni povišana, vendar ima ta podatek le omejeno dodatno vrednost v diagnostiki PCOS. (EBR, ***)

Bolje je, da za oceno biokemičnega hiperandrogenizma pri PCOS ne uporabljamo metod za neposredno določitev ravni prostega testosterona, kot so radiometrični ali encimski testi, ker so te pokazale slabo občutljivost, natančnost in točnost. (CCR)

Zanesljiva ocena biokemičnega hiperandrogenizma ni možna pri ženskah, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, in sicer zaradi njenih učinkov na spolne hormone vežočih globulin (SHBG) in spremenjene proizvodnje androgenov, odvisne od gonadotropinov. (CCP)

Če je pri ženskah, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, ocena biokemičnega hiperandrogenizma pomembna, je priporočena odtegnitev hormonskega zdravila tri mesece ali več pred meritvijo. V tem času je treba uporabiti alternativno kontracepcijsko metodo, ki ni hormonska. (CPP)

Ocena biokemičnega hiperandrogenizma je najkoristnejša pri postavitvi diagnoze PCOS in/ali njenega fenotipa, kadar so klinični znaki hiperandrogenizma (zlasti hirsutizma) nejasni ali odsotni. (CPP)

Ravni androgenov je treba tolmačiti na podlagi razponov referenčnih vrednosti določenega laboratorija ob upoštevanju dejstva, da se razponi referenčnih vrednosti za različne metode in različne laboratorije med seboj zelo razlikujejo. (CPP)

Če se ravni androgenov nahajajo izrazito nad laboratorijskimi referenčnimi razponi, moramo pomisliti na druge vzroke za biokemični hiperandrogenizem. Anamneza o prvem pojavu in hitrosti napredovanja simptomov je ključnega pomena pri ocenjevanju možnosti, ali gre za novotvorbo. Nekatere novotvorbe, ki izločajo androgene, lahko povzročijo le blago do zmerno izražen biokemični hiperandrogenizem. (CPP)

6.1.1.3 Anti-Müllerjev hormon (AMH)

Merjenja ravni AMH v serumu lahko pogojno uporabimo za določanje PCOM vendar le pri odraslih ženskah s PCOS (EBR, ***), pri adolescentkah ga ne v ta namen ne uporabljamo (EBR, ****).

Raven AMH v serumu določamo vedno v skladu z diagnostičnim algoritmom za PCOS in ne kot edini test za diagnozo PCOS, ob upoštevanju, da pri bolnicah z nerednimi menstruacijskimi cikli in hiperandrogenizmom raven AMH (ali ultrazvočna preiskava jajčnika) nista potrebni za diagnozo PCOS. (EBR, ****)

Za določanje PCOM pri odraslih ženskah uporabimo ultrazvočno preiskavo jajčnikov ali določimo raven AMH v serumu, obeh preiskav hkrati ni potrebno izvajati. (CPP)

Poznati moramo dejavnike, ki lahko vplivajo na raven AMH v serumu v splošni populaciji: starost, BMI, raba KHK, operacija jajčnikov, menstruacijski cikel. (CPP)

Laboratoriji, vključeni v meritve AMH pri ženskah, bi morali za določitev mejne vrednosti za PCOS uporabiti populacijske in specifične testne mejne vrednosti. (CPP) (Teede 2023)

V Tabeli 4 povzemamo priporočen nabor **hormonskih preiskav za postavitve diagnoze PCOS ob izključitvi nekaterih drugih bolezni**.

6.1.1.4 Ultrazvočna preiskava in morfologija policističnih jajčnikov

Morfologija policističnih jajčnikov (*angl. polycystic ovarian morphology* – PCOM) je bila leta 2003 vključena v

Tabela 4: Nabor priporočenih hormonskih preiskav za postavitev diagnoze PCOS ob izključitvi nekaterih drugih bolezni

Pri vseh ženskah	Pri izbranih ženskah
Celokupni testosteron	17-OHP (zmanjšana plodnost, neploidnost)
SHBG	1-miligramski deksametazonski test (klinični sum na Cushingov sindrom)
FAI	IGF-1 (klinični sum na akromegalijo)
Izračunan prosti testosteron	AMH se lahko uporablja za opredelitev morfologije policističnih jajčnikov pri odraslih
Androstendion	
DHEAS	
TSH	
PRL	
FSH, LH	

DHEAS – dehidroepiandrosteron sulfat; FAI – indeks prostih androgenov; FSH – folitropin; IGF-1 – insulinu podobni rastni faktor 1; LH – luteinizirajoči hormon; PRL – prolaktin; SHBG – spolne hormone vežočih globulin; TSH – tirotropin; 17-OHP – 17-hidroksiprogesteron; AMH – anti-Müllerjev hormon

diagnozo PCOS v Rotterdamskih merilih. Z ultrazvočnim pregledom ocenimo število antralnih foliklov, preiskava pa pripomore k diagnostiki prisotnosti ovulacij oziroma ovulatornih motenj in je pomembno orodje za presejanje druge patologije jajčnikov. Izraz »cistični« je zavajajoč, ker se nanaša na mirujoče folikle, ki niso ciste. Med puberteto in

PRIPOROČILA:

Ultrazvočno preiskavo odsvetujemo za postavitev diagnoze PCOS pri ženskah z ginekološko starostjo < 8 let (< 8 let po menarhi) zaradi velike pojavnosti številnih malih antralnih foliklov v jajčnikih in povečanega volumna jajčnikov v tem starostnem obdobju. (CCR, ****)

Mejne vrednosti, ki opredeljujejo PCOM, moramo redno preverjati z razvojem ultrazvočne tehnologije. Opredeliti je treba starostno specifične mejne vrednosti za PCOM. (CCR, ****)

V diagnostiki PCOS ima prednost transvaginalni ultrazvočni pristop, če je ženska spolno dejavna in če je tak pristop zanjo sprejemljiv. (CCR, ****)

Ob uporabi endovaginalne ultrazvočne sonde s pasovno širino, ki vključuje frekvenco 8 MHz, opredeljujejo PCOM naslednja merila: ≥ 20 malih antralnih foliklov v enem jajčniku in/ali volumen jajčnika ≥ 10 ml, ob čemer ne smejo biti prisotni rumena telesa, ciste ali vodilni folikel. (CCR, ***)

menopavzo pride do naravnih sprememb v številu antralnih foliklov in do 70 % mladostnic ima PCOM po prvotnih merilih.

Velikost jajčnikov se v življenju ženske spreminja. Jajčniki se začnejo večati med 9. in 11. letom starosti, največji so pri 20 letih. Korelacija med menstruacijsko funkcijo in morfologijo jajčnikov v adolescenci ni enoznačna, saj ima večina mladostnic PCOM v skladu z Rotterdamskimi merili, redke longitudinalne študije pa kažejo, da je 2 do 4 leta po menarhi PCOM pogost in ni povezan z reproduktivno disfunkcijo. Zaradi znatnega prekrivanja števila foliklov na jajčnik pri zdravih mladostnicah in tistih s PCOS meril za PCOM pri odraslih ne moremo uporabiti tudi za diagnozo PCOS v mladostništvu.

6.2 Diagnoza PCOS pri mladostnicah

Pri mladostnicah za potrditev diagnoze ultrazvočna preiskava prvih 8 ginekoloških let (< kot 8 let od menarhe) ni zanesljiva in zato ni indicirana (Teede 2018).

Svetujemo uporabo ostalih dveh kriterijev: oligo-ovulacija ali anovulacija in hiperandrogenizem (opredeljen biokemično in/ali klinično). Diagnozo lahko postavimo vsaj dve leti po menarhi (prvi menstruaciji) po izključitvi drugih vzrokov hiperandrogenizma. Hiperandrogenizem, povezan s PCOS, pri mladostnicah biokemično opredelimo z ugotovitvijo povečane ravni celokupnega ali izračunanega prostega testosterona, ki ju določimo z validirano laboratorijsko metodo. Tipične zgornje mejne vrednosti sicer ne obstajajo. Čezmerno izločanje androgenov se lahko pri mladostnicah klinično kaže kot izoliran zmeren do izrazit hirsutizem ali blažji hirsutizem z nerednim menstruacijskim ciklusom ali vztrajanje nerednega menstruacijskega ciklusa ali sekundarna amenoreja 2 leti po menarhi s klinično zaključeno puberteto. Izolirane akne in/ali alopecija nista klinična kriterija za PCOS pri mladostnicah. Pri zmernih do izrazitih aknah, ki so neodzivne na topično zdravljenje, svetujemo določitev androgenov v krvi (Ibanez 2017).

6.3 Obdobje menopavze

Vztrajanje PCOS po menopavzi lahko štejemo za verjetno, če so še vedno prisotni znaki hiperandrogenizma. (CCR, ***)

Diagnozo PCOS lahko uporabimo po menopavzi, če je bila ta diagnoza v preteklosti že postavljena ali obstaja anamneza o dolgotrajnem obdobju nerednih menstruacijskih ciklusov, hiperandrogenizmu in/ali PCOM v rodnem obdobju. (CCR, ***)

Če se pri ženskah po menopavzi hiperandrogenizem, vključno s hirsutizmom, pojavi na novo ali se poslabša, so potrebne nadaljnje preiskave za izključitev tumorjev, ki izločajo androgene, in hipertekoze jajčnikov (Teede 2018).

6.4 Opredelitev s PCOS povezanih sočasnih tveganj in bolezni

6.4.1 Tveganje za debelost in srčno-žilne bolezni

Metaanaliza 35 raziskav je potrdila, da so prekomerna telesna masa, debelost in centralna debelost pogostejše pri ženskah s PCOS kot pri ženskah brez te motnje (Lim 2012). Debelost je prisotna pri 50–80 % žensk s PCOS, njena prevalenca pa je odvisna od izbora preučevane populacije (Hoeger 2021). Debelost, zlasti njen centralni tip, okrepi insulinsko rezistenco in hiperandrogenizem, zato lahko prispeva k poslabšanju znakov PCOS. Pri ženskah s PCOS debelost dodatno poveča tveganje za nastanek presnovnega sindroma, motene tolerance za glukozo, sladkorne bolezni tipa 2 ter srčno-žilnih bolezni. Dokazano je, da izguba telesne mase privede do zmanjšanja insulinske rezistence in izboljšanja kliničnih znakov PCOS (Teede 2018).

Po individualnem pogovoru z žensko s PCOS ji moramo, če je to zanjo sprejemljivo, predlagati redno spremljanje telesne mase. Spremljanje telesne mase lahko izvaja ob vsakem obisku ali vsaj na 6 do 12 mesecev, pogostnost spremljanja naj bo načrtovana in v dogovoru z žensko. (CCR, ****)

Vedno izmerimo telesno maso in telesno višino, v idealnem primeru pa tudi obseg pasu in izračunamo ITM. Kategorije ITM in obsega pasu naj sledijo smernicam Svetovne zdravstvene organizacije. (CCR, ****)

Za oceno ogroženosti pri ženskah s PCOS, starejših od 40 let, je treba aktivno iskati dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni, to so družinska anamneza prezgodnje srčno-žilne bolezni, kajenje, pomanjkanje telesne dejavnosti, debelost, dislipidemija, arterijska hipertenzija in motena toleranca za glukozo. Glede na konstelacijo dejavnikov tveganja določimo stopnjo srčno-žilne ogroženosti s pomočjo tabel srčno-žilne ogroženosti SCORE2, ki velja za države s srednjim tveganjem, Evropskega kardiološkega združenja. (CCR, ****)

Ženskam s PCOS, ki imajo sladkorno bolezen ali znake metaboličnega sindroma, ne glede na starost, določimo ogroženost s pomočjo tabel ogroženosti za osebe s sladkorno boleznijo Evropskega kardiološkega združenja. (CCR, ****)

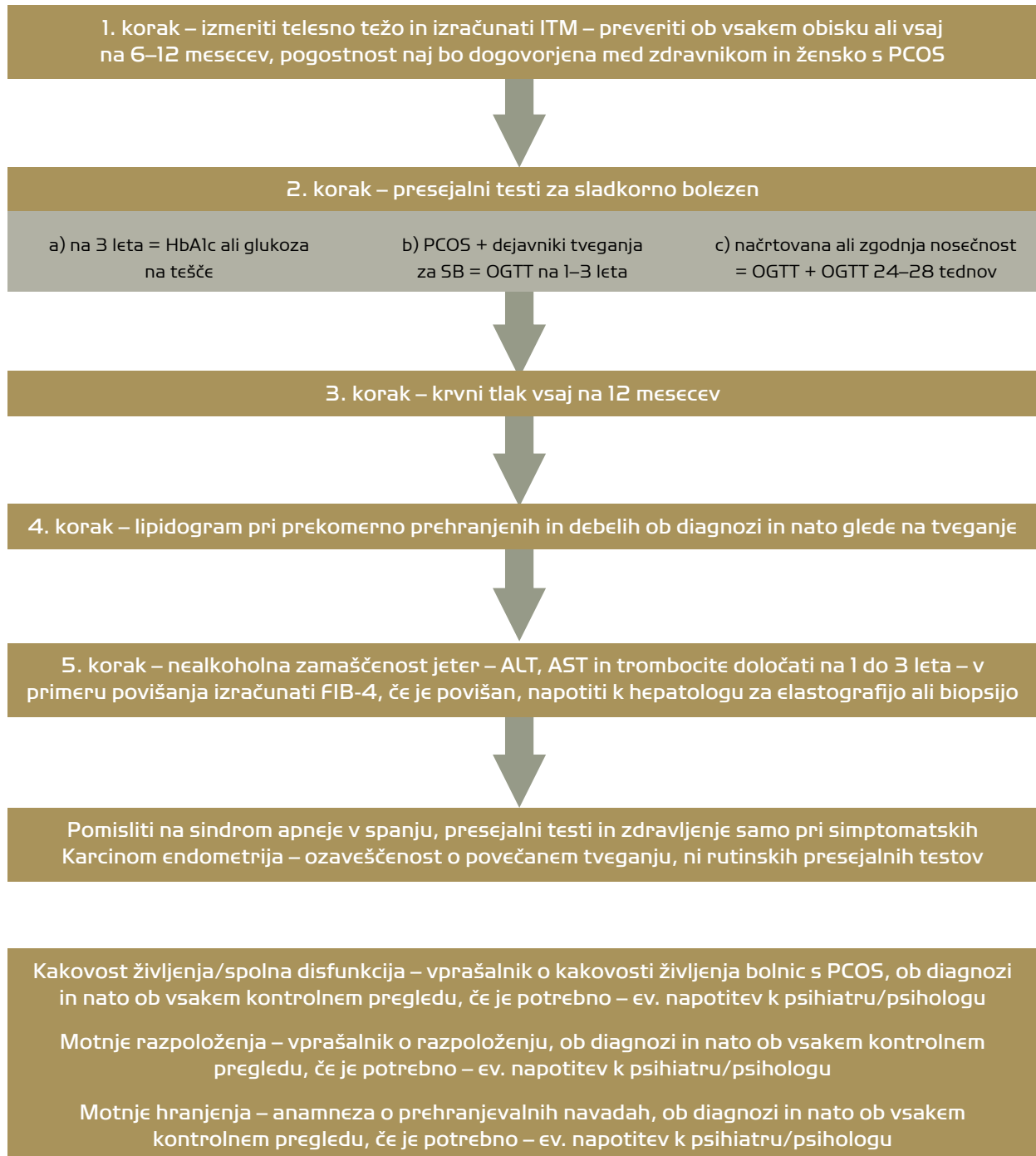
Ženskam s PCOS in prekomerno telesno maso ali debelostjo ob postavitvi diagnoze ne glede na njihovo starost določimo lipidogram na tešče (ravni celokupnega holesterola, holesterola LDL, holesterola HDL in trigliceridov). Pogostnost nadaljnjih meritev je odvisna od prisotnosti hiperlipidemije in celokupne srčno-žilne ogroženosti. (CCR, ****)

Vsem ženskam s PCOS izmerimo krvni tlak enkrat na leto ali pogosteje, odvisno od celokupne srčno-žilne ogroženosti. (CCR, ****)

Pri ženskah s PCOS in majhno do zmerno srčno-žilno ogroženostjo aterosklerotični plak, odkrit z ultrazvočnim pregledom vratnih arterij, ali določitev kalcijevega bremena

koronarnih arterij z računalniško tomografsko angiografijo srca spremeni stopnjo ter predstavlja modifikator srčno-žilne ogroženosti v okoliščinah, kjer se vrednosti dejavnikov tveganja gibajo okoli praga zdravljenja. (CCR, ***)

Rutinsko ultrazvočno presejanje asimptomatske karotidne aterosklerotične bolezni, z namenom zmanjšanja tveganja za možgansko kap, pri ženskah s PCOS ni priporočeno. (CCR, ****)



Slika 1: Shematski prikaz ocene sočasnih tveganj in zapletov

ALT – alanin aminotransferaza; AST – aspartat aminotransferaza; FIB-4 – indeks za izračun verjetnosti jetrne fibroze (Fibrosis-4); HbA1c – glikiran hemoglobin; ITM – indeks telesne mase; OGTT – oralni glukozni tolerančni test; PCOS – sindrom policističnih jajčnikov; SB – sladkorna bolezen

6.4.2 Nosečnostna sladkorna bolezen, motena toleranca za glukozo in sladkorna bolezen tipa 2

Zdravstveni delavci in ženske s PCOS bi se morali zavedati, da je pri PCOS pomembno povečana prevalenca nosečnostne sladkorne bolezni, motene tolerance za glukozo in sladkorne bolezni tipa 2 (v Evropi trikrat), ob čemer je to tveganje povečano neodvisno od debelosti, ga pa debelost še dodatno poveča. (CCR, ****)

Znani dejavniki tveganja za povečano presnovno ogroženost žensk s PCOS so: fenotip A ali B, družinska anamneza sladkorne bolezni tipa 2 v prvem kolenu, osebna anamneza nosečnostne sladkorne bolezni in ITM > 25 kg/m².

Ocena glikemičnega statusa je pri vseh ženskah s PCOS potrebna na začetku obravnave, nato pa na eno leto do tri leta, odvisno od prisotnosti drugih dejavnikov tveganja za sladkorno bolezen. (CCR, ****)

Za oceno glikemičnega statusa izvedemo oralni glukozni tolerančni test (OGTT), izmerimo raven glukoze v plazmi na tešče ali določimo delež glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}). Pri zelo ogroženih ženskah s PCOS (kar vključuje ITM > 25 kg/m², anamnistične podatke o povišani ravni glukoze na tešče, moteni toleranci za glukozo ali nosečnostni sladkorni bolezn, družinsko obremenitev s sladkorno boleznijo tipa 2, arterijsko hipertenzijo) je priporočen OGTT. (CCR, ****)

Ob načrtovanju nosečnosti vsem ženskam s PCOS pred zanositvijo ponudimo OGTT s 75 g glukoze zaradi velikega tveganja za hiperglikemijo in z njo povezane pridružene bolezni v nosečnosti. Če OGTT ni opravljen pred nosečnostjo, ga nosečnici ponudimo pred 20. tednom nosečnosti, vsem ženskam s PCOS pa OGTT ponudimo v 24. do 28. tednu nosečnosti.

6.4.3 Nealkoholna zamaščenost jeter

Ženske s PCOS imajo povečano tveganje za nealkoholno zamaščenost jeter (*angl. non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD). V retrospektivni raziskavi na populaciji s primarne ravni so primerjali 63.000 žensk s PCOS in skoraj 121.000 enako starih zdravih žensk, ki so bile izenačene glede na ITM (Kumarendran, 2018). Tveganje za NAFLD je bilo pri PCOS višje (HR, 2.23; 95 % CI 1.86–2.66). V retrospektivni analizi 102 biopsičnih vzorcev jeter, pri ženskah s histološko potrjenim NAFLD, so po prilagoditvi glede na starost in ITM ugotovili, da je PCOS povezan s stopnjo steatohepatitisa (OR, 3.4; 95 % CI 1.1–10.6; p=0.03) in napredovalostjo fibroze (OR, 7.1; 95 % CI 1.3–39; p=0.02) (Sarkar, 2020). Mehanizmi razvoja NAFLD pri PCOS so večfaktorski, glavni vzrok pa je insulinska rezistenca (Falzarano 2022). Ženske z androgenizacijo in PCOS imajo trikratno povišanje pogostnosti NAFLD, ki je močno povezano z insulinsko rezistenco (Vassilatou 2015, Wu 2018).

PRIPOROČILA:

Presejanje potrebujejo ženske z debelostjo in/ali metaboličnim sindromom, preddiabetesom, sladkorno boleznijo tipa 2 in potrjeno steatozo s slikovno preiskavo in/ali povišanimi transaminazami (več kot 6 mesecev), ker imajo visoko tveganje za NAFLD.

Za oceno tveganja NAFLD s fibrozo uporabljamo točkovanja za izračun verjetnosti fibroze. Priporočen test je fibrosis-4 index (FIB-4).

Določanje ALT pri mladostnicah s PCOS za presejanje na NAFLD.

Pri ženskah s povišanima AST in ALT uporabimo točkovnik FIB-4. Pri FIB-4 > 1,3 je svetovana napotitev na elastografijo; če je potrjena napredovala fibroza (F > 3), ženska potrebuje nadaljnjo hepatološko obravnavo.

6.4.4 Obstruktivna apneja v spanju (OSA)

Pri ženskah s PCOS pride v poštev presejanje za odkrivanje OSA z namenom prepoznavanja in ublažitve z OSA povezanih simptomov, kot so smrčanje, utrujenost po spanju, zaspanost podnevi in motnje razpoloženja, ki so lahko posledica utrujenosti. (CCR, ****)

PRIPOROČILA:

Optimalna metoda za preprečevanje hiperplazije in raka endometrija ni znana. Pristopi k obravnavi in zdravljenju motenj menstruacijskega ciklusa, kot so oligomenoreja, amenoreja in izvenciklične krvavitve, ki so posledica motene ovulacije in večajo tveganje za hiperplazijo in rak endometrija, lahko vključujejo zdravljenje s kombiniranimi oralnimi kontraceptivi (KOK) ali zdravljenje s progestogeni, ki je lahko ciklično ali kontinuirano, ali z rabo intrauterinega sistema z levonorgestrelom (Dumesic 2013). (CPP)

Čeprav novejša raziskava kažejo, da ima metformin zaščitni in celo terapevtski učinek na endometrij, še vedno ni dovolj tehtnih dokazov o varni klinični rabi metformina pri motnjah menstruacijskega ciklusa ter preprečevanju hiperplazije in raka endometrija pri pacientkah s PCOS (Shao 2014). Metformin je v primerjavi s KOK manj učinkovit pri izboljšanju rednosti menstruacijskih krvavitev, saj le pri 30–60 % žensk s PCOS vzpostavi redne menstruacije in ovulatorne cikle (Costello 2007, NICE 2013). Če ga predpišemo, moramo nadzorovati ovulatornost ciklusov z določanjem vrednosti serumskega progesterona v lutealni fazi 7 dni pred pričakovano menstruacijo ali z ultrazvočno preiskavo.

Pragmatičen pristop v klinični praksi bi lahko vključeval zdravljenje s KOK ali progestogeni pri ženskah s ciklusi, daljšimi od 90 dni. (CPP)

Uporabimo lahko preprost presejalni vprašalnik, po možnosti Berlinski vprašalnik. Če je rezultat pozitiven, pride v poštev napotitev k specialistu. (CCR, ***)

6.4.5 Rak endometrija

Kronična izpostavljenost endometrija neoponiranemu delovanju estrogenov zaradi redkih ali odsotnih ovulacij pri ženskah s PCOS 2,7-krat poveča tveganje za razvoj raka endometrija (Dumesic 2013, Harris 2016, Barry 2014). Dodatni dejavniki za razvoj hiperplazije endometrija in raka endometrija so debelost, SB tipa 2, dlje časa nezdravljena amenoreja in zadebeljen endometrij. (CPP).

Zdravstveni delavci in ženske s PCOS se morajo zavedati, da je PCOS povezan z dvakrat do šestkrat povečanim tveganjem za raka endometrija, ki se običajno pojavi pred menopavzo, vendar pa je absolutno tveganje za raka endometrija majhno in rutinsko presejanje ni priporočeno. (EBR, CPP, ***). Ženske s PCOS morajo biti seznanjene tudi s preventivnimi ukrepi kot so vzdrževanje normalne telesne mase, regulacija menstruacijskega ciklusa in redno jemanje progestagenske terapije. (CPP)

Za odkrivanje hiperplazije in raka endometrija pri ženskah s PCOS sta transvaginalna ultrazvočna preiskava in/ali biopsija endometrija priporočeni v primeru persistentno zadebeljenega endometrija in/ali prisotnosti dodatnih dejavnikov tveganja (dolgotrajna amenoreja, nenormalna krvavitev iz nožnice ali prevelika telesna masa. (CPP)

6.4.6 Duševno zdravje

Psihične težave, kot so depresija, anksioznost, motnje hranjenja in slaba samopodoba, so pri ženskah s PCOS pogostejše kot pri ženskah brez te motnje (Teede 2010, Teede 2018).

Kakovost življenja

Zdravstveni delavci in ženske s PCOS bi se morali zavedati negativnih učinkov PCOS na kakovost življenja. (CCR, ****)

Zdravstveni delavci bi morali zaznati in upoštevati dojemanje simptomov, njihov vpliv na kakovost življenja in osebne prioritete ženske s PCOS za izboljšanje izidov zdravljenja. (CCR, ****)

Vprašalnik o kakovosti življenja s PCOS (PCOSQ) ali modificirani PCOSQ je lahko klinično uporaben za izpostavitve značilnosti PCOS, ki povzročajo največjo stisko, in za oceno izidov zdravljenja, povezanih s subjektivnimi zdravstvenimi težavami žensk s PCOS. (CPP) Vprašalnik PCOSQ priporočajo mednarodne smernice (Teede 2018), a zaenkrat ni preveden in validiran v slovenskem jeziku.

Simptomi depresije in anksioznosti

Zdravstveni delavci bi se morali zavedati velike prevalen- ce simptomov zmerne do hude anksioznosti in depresije pri

odraslih ženskah s PCOS, verjetno pa je prevalenca teh simptomov povečana tudi pri mladostnicah s PCOS. (CCR, ****)

Simptome anksioznosti in depresije moramo s presejanjem rutinsko odkrivati pri vseh mladostnicah in ženskah s PCOS ob postavitvi diagnoze. Če so rezultati presejalnih testov za odkrivanje teh simptomov in/ali drugih vidikov čustvenega počutja pozitivni, naj ustrezno usposobljeni zdravstveni delavci v skladu z lokalnimi smernicami izvedejo nadaljnjo oceno in svetujejo ustrezno zdravljenje. (CCR, ****)

Če je potrebno zdravljenje, ženskam s PCOS ponudimo psihološko obravnavo in/ali zdravljenje z zdravili v skladu z lokalnimi smernicami. (CCR, ****)

Psihoseksualna funkcija in telesna samopodoba

Zdravstveni delavci bi se morali zavedati povečane prevalen- ce motene psihoseksualne funkcije pri ženskah s PCOS in raziskati, kako značilnosti PCOS, vključno s hirsutizmom in telesno samopodobo, vplivajo na spolno življenje in medsebojne odnose. (CCR, ****)

Če obstaja sum na moteno psihoseksualno funkcijo, lahko uporabimo vprašalnik, kot je Female Sexual Function Index. (CCR, ****)

Zdravstveni delavci in ženske s PCOS bi se morali zavedati, da značilnosti PCOS lahko vplivajo na telesno samopodobo. (CCR, ***)

Motnje hranjenja in moteno prehranjevanje

Zdravstveni delavci in ženske s PCOS bi se morali zavedati povečane prevalen- ce motenj hranjenja in motene- ga prehranjevanja pri ženskah s PCOS (CCR, **), izstopajo motnje prena- jedanja.

Če obstaja sum na motnje hranjenja ali moteno prehranjevanje, lahko ustrezno usposobljeni zdravstveni delavci v skladu z lokalnimi smernicami ženski ponudijo bolj poglobljeno oceno stanja, napotitev in zdravljenje, vključno s psihološkim zdravljenjem. (CCR, **)

6.4.7 Ocena neplodnosti

Ker predstavljajo ovulatorne motnje vzrok za neplodnost pri 80 % žensk s PCOS, je treba za obravnavo neplodnosti pri PCOS natančneje oceniti motnje menstruacijskega ciklusa in ovulacij. Ovulacijo ocenimo z ultrazvočno preiskavo in z merjenjem serumskega progesterona v srednji lutealni fazi. Najvišja vrednost progesterona vztraja le kratek čas, zato so pogoste lažno nizke vrednosti, če vzorec ni bil odvzet ob ustreznem času.

Idealni standard za določitev časa ovulacije predstavlja kombinacija ultrazvočnega spremljanja aktivnosti jajčnikov s potrditvijo razvoja dominantnega folikla in poznejšega razvoja rumenega telesca v kombinaciji z biokemičnim dokazom ovulacije s progesteronom (Balen 2016).

Merjenje gonadotropinov FSH in LH v zgodnji folikularni fazi (2. do 5. dan ciklusa) v kombinaciji z estradiolom pomaga pri opredelitvi motenj ovulacije. Če ima ženska

amenorejo ali oligomenorejo, je treba odvzeti naključni vzorec krvi in ga ponoviti čez teden dni, da dobimo vtis o osnovni patologiji. Nizki nivoji gonadotropinov in estradiola kažejo na hipotalamično ali hipofizno etiologijo. V tem primeru preverimo še ostale hipofizno-periferne osi, predvsem hipofizno-ščitnično os in prolaktin. Zelo uporabna in neposredna ocena učinkov estrogena je ultrazvočna meritev debeline endometrija.

Ravni AMH so povezane s številom foliklov v jajčniku in so dobro merilo za ovarijsko rezervo, ki je pri PCOS povišana. Meritev ni odvisna od faze menstruacijskega ciklusa (Dewailly 2011).

PRIPOROČILA:

- FSH, LH in estradiol merimo v zgodnji folikularni fazi (od 2. do 5. dneva ciklusa). Pri ženskah z amenorejo ali oligomenorejo lahko vrednosti merimo kadarkoli.
- Meritev progesterona v lutealni fazi lahko uporabimo za biokemično oceno ovulacije.
- Ultrazvočno spremljanje aktivnosti delovanja jajčnikov (rast dominantnega folikla in potrditev rumenega telesa) v kombinaciji z meritvijo progesterona v lutealni fazi ima dobro napovedno vrednost za določitev časa ovulacije.

7 Zdravljenje PCOS

Sočasne bolezni, povezane s PCOS, kot so debelost, SB tipa 2 in ostala stanja, povezana z metaboličnim sindromom in psihološko stisko, zdravimo v skladu z veljavnimi smernicami, ne glede na diagnozo PCOS. Ob tem velja opozoriti, da PCOS poveča tveganje za vse te bolezni vsaj za 2- do 3-krat (za duševno stisko celo do 5-krat), pri čemer se pojavijo nekaj let prej kot pri drugih ženskah (Hoeger 2021).

7.1 Zdrav življenjski slog

Ker debelost poslabša simptome PCOS, je uravnavanje telesne mase predlagano kot začetna strategija zdravljenja (Teede 2018). Med ukrepe za spremembo življenjskega sloga sodijo spremembe v prehranjevanju, telesna vadba in vedenjske strategije, namenjene izboljšanju telesne mase (Hren 2022). Ženske s PCOS in debelostjo napotimo v centre za krepitev zdravja v okviru pristojnih zdravstvenih institucij (Strah 2022, Govc Eržen 2017). Ženskam so glede na definirano vsebino dela centrov omogočene obravnava zdravstvene nege, fizioterapevtska, dietetska, psihološka, kineziološka obravnava in izobraževalne delavnice.

Zdrav življenjski slog, ki vključuje zdravo prehrano in redno telesno dejavnost, priporočimo vsem ženskam s

PCOS za doseganje in/ali ohranjanje zdrave telesne mase ter za optimizacijo hormonskih izidov, splošnega zdravja in kakovosti življenja skozi vse življenje. (CCR, ****)

Ukrepe za spremembo življenjskega sloga (ki vključujejo zdravo prehrano, redno telesno vadbo in vedenjske strategije) priporočimo vsem ženskam s PCOS, ki imajo preveliko telesno maso, in sicer za zmanjšanje telesne mase, centralne debelosti in insulinske rezistence. (EBR, ***)

Izguba telesne mase za 5–10 % pri ženskah s preveliko telesno maso privede do pomembnega kliničnega izboljšanja. Med hujšanjem in vzdrževanjem telesne mase je pomembno stalno spremljanje žensk s PCOS. (CPP)

7.2 Farmakološko zdravljenje za indikacije, ki niso povezane s plodnostjo

7.2.1 Principi farmakološkega zdravljenja pri PCOS

Pri izbiri farmakološkega zdravljenja moramo upoštevati osebne značilnosti, želje in vrednote posamezne ženske. (CPP)

Pri predpisovanju farmakološkega zdravljenja upoštevamo njegove koristi, neželene učinke in kontraindikacije ter se pred začetkom zdravljenja z žensko o tem pogovorimo. (CPP)

Kombinirani oralni kontraceptivi (KOK), metformin in druga zdravila večinoma niso formalno odobreni za uporabo pri PCOS. Ker njihova uporaba izven odobrenih indikacij pretežno temelji na dokazih, je v mnogih državah dovoljena. Kjer je takšna uporaba zdravila dovoljena, morajo zdravstveni delavci o neodobreni uporabi zdravila žensko obvestiti ter se z njo pogovoriti o dokazih, morebitnih zadržkih in neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem. (CPP)

7.2.2 Kombinirani oralni kontraceptivi kot samostojno zdravilo

Kombinirane oralne kontraceptive (KOK) pogosto predpisujemo odraslim ženskam in mladostnicam s PCOS. Jemanje KOK lahko pomembno zmanjša obseg kliničnih znakov in hormonskih motenj v okviru PCOS. Učinek KOK na motnje menstruacijskega ciklusa, hirsutizem, izgubo telesne mase, nivo testosterona, profil lipidov in nivo krvnega sladkorja je različen in je odvisen od vrste KOK, trajanja in rednosti jemanja KOK, fenotipa PCOS in drugih dejavnikov.

Pri predpisovanju KOK ženskam s PCOS se moramo zavedati omejenosti dokazov o učinkih KOK pri PCOS in ravnati v skladu s smernicami Svetovne zdravstvene organizacije o uporabi KOK v splošni populaciji ter v skladu s Slovenskimi smernicami za rabo kombinirane hormonske kontracepcije (Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth edition, WHO 2015, Pinter B et al. 2012), pri

čemer upoštevamo kriterije primernosti za varno rabo kontracepcije (WHO 2015).

PRIPOROČILA:

- Zdravljenje s KOK lahko priporočamo odraslim ženskam s PCOS, ki so v reproduktivnem obdobju, za zdravljenje hirsutizma in/ali nere-dnih menstruacijskih ciklusov. (EBR, ***)
- Zdravljenje s KOK pride v poštev pri adolescentkah s tveganjem za razvoj PCOS in pri tistih s potrjeno diagnozo PCOS za zdravljenje hirsutizma in/ali nerednih menstruacijskih ciklusov. (EBR, ***)
- Zdravstveni delavci lahko upoštevajo dejstvo, da za zdravljenje hirsutizma pri odraslih ženskah s PCOS preparati z višjimi odmerki etinil estradiola ($\geq 30 \mu\text{g}$) niso klinično bolj učinkoviti od preparatov z nižjimi odmerki etinil estradiola ($< 30 \mu\text{g}$) (EBR, ***)
- Za zaščito endometrija pridejo v poštev peroralni progestagenski kontraceptivi, katerih predpisovanje temelji na smernicah za splošno populacijo, saj so dokazi o njihovi rabi pri ženskah s PCOS še omejeni. (EBR, ***)
- Uporabe specifičnih vrst ali odmerkov progesteronov, estrogenov ali kombinacij KOK pri odraslih ženskah ali mladostnicah s PCOS trenutno ni mogoče priporočiti, zato ravnamo v skladu s smernicami za splošno populacijo. (EBR, ***)
- Kot zdravilo prvega izbora ne smemo uporabljati KOK, ki vsebuje $35 \mu\text{g}$ etinilestradiola in ciproteron acetat, in sicer zaradi neželenih učinkov, ki vključujejo povečano tveganje za venske tromboembolizme (VTE). (EBR, ***)

Čeprav raziskave ne potrjujejo, da je prisotnost PCOS neodvisni dejavnik tveganja za VTE ob jemanju KOK, je potrebna previdnost pri predpisovanju, redno spremljanje žensk in ustrezno svetovanje. Ženske s PCOS lahko jemljejo KOK enako kot ženske brez PCOS, upoštevati moramo relativne in absolutne kontraindikacije za rabo KOK (WHO 2015).

Pri predpisovanju KOK odraslim ženskam in mladostnicam s PCOS velja:

- Različni pripravki KOK so pri zdravljenju hirsutizma med seboj podobno učinkoviti, saj delujejo s podobnim mehanizmom. (FSHR Guideline, Combined Hormonal Contraception, 2019) Prednost imajo pripravki KOK z nižjimi odmerki estrogenov, kot je $20\text{--}30 \mu\text{g}$ etinilestradiola ali enakovredne učinkovine bolj naravnih estrogenov (estradiol valerat, estradiol, estetrol), pri čemer moramo upoštevati njihovo učinkovitost, presnovne učinke, neželene učinke, ceno in dostopnost.
- Možna je tudi raba transdermalne ali vaginalne oblike kombinirane hormonske kontracepcije, a je premalo raziskav o vplivu teh oblik na hirsutizem.

V Sloveniji dostopni preparati KOK, ki so primerni za zdravljenje hirsutizma, so povzeti v Tabeli 5.

Ženskam s PCOS predpišemo KOK v skladu z navodili v smernicah za predpisovanje kontracepcije v splošni populaciji (WHO 2015, Pintar 2012). Poleg upoštevanja relativnih in absolutnih kontraindikacij za rabo KOK, pacientke seznanimo z možnimi tveganji in neželenimi učinki in se o njih pogovorimo. Ženskam razložimo tudi, kakšen je možen vpliv KOK na telesno maso, na možnost pojava vmesnih krvavitev v prvih mesecih jemanja KOK, na pojav napetih dojk, slabosti in vpliva na spremembe razpoloženja. Pacientke z aknammi seznanimo tudi, da se izboljšanje aken pojavi šele po nekako treh do šestih mesecih zdravljenja.

PRIMERI:

- Ženskam s PCOS z $\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$ in dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja KOK ne predpišemo (MEC 3/4) (stanje, pri katerem so teoretična ali dokazana tveganja običajno večja od dobrobiti rabe metode, ali stanje, ki predstavlja nesprejemljivo zdravstveno tveganje ob rabi kontracepcijske metode). Npr. pri $\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$ in starosti > 40 let so tveganja za VTE višja, zato KOK ne predpišemo. (CPP)
- Enako velja za dislipidemijo z dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja, kjer KOK ne predpišemo (MEC 3/4).
- Pri arterijski hipertenziji in/ali metaboličnem sindromu pacientkam ne predpišemo KOK, saj so tveganja za zaplete višja od koristi jemanja (MEC 3/4).
- Enako velja pri prisotnih multiplih dejavnikih tveganja za arterijska srčno-žilna obolenja (višja starost, kajenje, arterijska hipertenzija, znana dislipidemija, sladkorna bolezen) (MEC 4) (WHO 2015).
- V primeru kontraindikacij za KOK ali če ženska ne želi jemati KOK, lahko predlagamo jemanje progestogenske oralne kontracepcije (POK). V Sloveniji je na voljo preparat z dezogestrelom v obliki tablet, ki ga ženska jemlje kontinuirano. POK ni povezana s povečanim tveganjem za VTE.
- V poštev pride tudi ciklično jemanje progesteronov $10\text{--}14$ dni za indukcijo prekinitvenih krvavitev mesečno ali vsaj na dva meseca (npr. didrogesteron, mikronizirani progesteron, noretisteron). Pacientke s PCOS opozorimo, da jemanje progesteronov ne nudi zaščite pred nezaželeno nosečnostjo.
- Za zaščito endometrija pred hiperplazijo in rakom ter kot oblika kontracepcije lahko pride v poštev tudi raba intrauterinega sistema z levonorgestrelom (IUS) ob upoštevanju kontraindikacij za rabo materničnih vložkov.
- Ženske s PCOS in hirsutizmom je treba seznaniti, da raba progesteronov in IUS ne zmanjšuje hirsutizma, zato lahko predlagamo sočasno jemanje antiandrogenov.

Tabela 5: Kombinirani oralni kontraceptivi, ki so na voljo v Sloveniji in so primerni za zdravljenje nerednih menstruacijskih ciklusov in/ali hiperandrogenizma pri pacientkah s PCOS.

Ime Lista	Oblika pakiranja Način jemanja	Sestava
LOGEST P	21 tbl 21 dni x 1 tbl 7 dni premora	0,02 mg EE2 0,075 mg gestoden
LINDYNETTE 20 P	21 tbl 21 dni x 1 tbl 7 dni premora	0,02 mg EE2 0,075 mg gestoden
MINULET P	21 tbl 21 dni x 1 tbl 7 dni premora	0,03 mg EE2 0,075 mg gestoden
LINDYNETTE 30 P	21 tbl 21 dni x 1 tbl 7 dni premora	0,03 mg EE2 0,075 mg gestoden
BELARA P	21 tbl 21 dni x 1 tbl 7 dni premora	0,03 mg EE2 2 mg klormadinonacetat
YASMINELLE P	21 tbl 21 dni x 1 tbl 7 dni premora	0,02 mg EE2 3 mg drospirenon
DAYLLA P	21 tbl 21 dni x 1 tbl 7 dni premora	0,02 mg EE2 3 mg drospirenon
YAZ P	28 (24/4) tbl 1 tbl dnevno kontinuirano po navodilih	0,02 mg EE2 3 mg drospirenon
DAYLETTE P	28 (24/4) tbl 1 tbl dnevno kontinuirano po navodilih	0,02 mg EE2 3 mg drospirenon
YARINA P	21 tbl 21 dni x 1 tbl 7 dni premora	0,03 mg EE2 3 mg drospirenon
DROVELIS	28 (24/4) tbl 1 tbl dnevno kontinuirano po navodilih	14,2 mg estetrol 3 mg drospirenon
QLAIRA P	28 (26/2) tbl 1 tbl dnevno kontinuirano po navodilih	<u>2 temno rumeni:</u> 3 mg EV <u>5 svetlo rdečih:</u> 2 mg EV, 2 mg dienogest <u>17 svetlo rumenih:</u> 2 mg EV, 3 mg dienogest <u>2 temno rdeči:</u> 1 mg EV <u>2 beli:</u> brez učinkovine
SIBILLA P	28 (21/7) tbl 1 tbl dnevno kontinuirano	0,03 EE2 2 mg dienogest

Legenda: EE2 = etinil estradiol; EV = estradiol valerat; P = pozitivna lista

Med progestogeni v KOK so za zdravljenje hirsutizma pri PCOS primerni tisti z nizkim tveganjem za VTE (gestoden, dezogestrel) ali antiandrogeni progestogeni (drospirenon, nomegestrol acetat, dienogest). Na začetku zdravljenja s KOK izberemo praviloma preparat z 20–30 µg etinilestradiola in z manj androgenim progestogenom. Ob tem moramo upoštevati paleto preparatov na slovenskem tržišču. O rabi kombinirane hormonske kontracepcije v obliki kožnega obliža (Evra) in vaginalnega obročka (NuvaRing) je v zvezi s hirsutizmom še premalo raziskav. Zdravila v enako obarvanih poljih so medsebojno primerljiva!

Pri predpisovanju KOK pacientkam s PCOS moramo upoštevati dejstvo, da imajo pogosto pridružena stanja ali obolenja, ki predstavljajo relativne ali absolutne kontraindikacije za jemanje KOK (npr. debelost, dislipidemija, arterijska hipertenzija, metabolični sindrom, sladkorna

bolezen tipa 2 in druge) (de Melo et al. 2017). (CPP) Na podlagi anamneze, usmerjenega fizikalnega pregleda in po potrebi določenih laboratorijskih preiskav razvrstimo pacientke s PCOS glede na njihovo stanje v eno od štirih kategorij primernosti rabe KOK in druge kontracepcije.

7.2.3 Kombinirani oralni kontraceptivi v kombinaciji z drugimi zdravili

Uporaba metformina v kombinaciji s KOK pride v poštev za zdravljenje presnovnih motenj pri ženskah s PCOS, če zdravljenje s KOK in spremembe življenjskega sloga ne privedejo do želenih ciljev. (EBR, ****)

Uporaba metformina v kombinaciji s KOK lahko pride v poštev pri mladostnicah s PCOS in $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$, če zdravljenje s KOK in spremembe življenjskega sloga ne privedejo do želenih ciljev. (EBR, ****)

Uporaba metformina v kombinaciji s KOK je lahko najkoristnejša pri presnovno zelo ogroženih ženskah, kot so na primer ženske z dejavniki tveganja za sladkorno bolezen ali prisotno moteno toleranco za glukozo. (CPP)

Uporaba antiandrogenov v kombinaciji s KOK pride v poštev pri ženskah s PCOS le za zdravljenje hirsutizma, če po šestih ali več mesecih zdravljenja s KOK in po kozmetičnem zdravljenju ni ustreznega izboljšanja simptomov. (EBR, **)

Uporaba antiandrogenov v kombinaciji s KOK pri ženskah s PCOS lahko pride v poštev za zdravljenje androgene alopecije. (CCR, **)

Antiandrogene moramo pri ženskah s PCOS uporabljati skupaj z učinkovito kontracepcijo, da bi se izognili pomanjkljivi virilizaciji moškega ploda. (CPP) (Teede 2018)

7.2.4 Metformin

Metformin lahko kot dodatek k ustreznemu življenjskemu slogu priporočamo odraslim ženskam s PCOS za obvladovanje telesne mase ter izboljšanje hormonskih in presnovnih izidov zdravljenja. (EBR, ***)

Zdravljenje z metforminom pri ženskah s PCOS in čezmerno telesno maso poveča verjetnost ovulacije, izboljša cikličnost menstruacijskih ciklusov in zniža raven serumskih androgenov. Učinki so posledica zmanjšanja odpornosti na insulin in posledičnega zmanjšanja vpliva prebitka insulina na celice jajčnika ter neposrednega delovanja metformina na celice teke in granuloze v jajčnikih, manjše oksidacije prostih maščobnih kislin in manjšega izločanja androgenov tako iz jajčnikov kot iz nadledvičnih žlez.

Metformin pride v poštev kot dodatek k ustreznemu življenjskemu slogu pri odraslih ženskah s PCOS in $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ za obvladovanje telesne mase ter izboljšanje presnovnih izidov zdravljenja. (EBR, ***)

Metformin lahko pride v poštev kot dodatek k ustreznemu življenjskemu slogu pri mladostnicah z jasno diagnozo PCOS ali simptomi PCOS pred postavitvijo diagnoze. (EBR, ***)

Metformin lahko koristi presnovno zelo ogroženim ženskam, z dejavniki tveganja za sladkorno bolezen ali prisotno moteno toleranco za glukozo. (CPP)

Pred predpisom metformina:

- Žensko se pogovorimo o neželenih učinkih, vključno na prebavilih, ki so običajno odvisni od odmerka in kratkotrajni. Neželene učinke je mogoče zmanjšati z majhnim začetnim odmerkom in postopnim večanjem odmerka za 500 mg na 1–2 tedna ter uporabo pripravkov s podaljšanim sproščanjem. Običajni ciljni odmerek pri ženskah s PCOS in $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ z normalnim delovanjem ledvic je 2 x 1000 mg dnevno. Največji priporočeni dnevni odmerek metformina je 3000 mg v treh deljenih odmerkih, vendar ga pri ženskah s PCOS praviloma ne uporabljamo.
 - Izmerimo serumsko koncentracijo kreatinina; če je serumska koncentracija kreatinina povišana, je treba prilagoditi odmerjanje in sledenje: metformin v odmerku 2 x 1000 mg/dan varno uporabljamo do oGF nad 45 ml/min/1,73m². S previdnostjo in v prilagojenem odmerku do 1000 mg dnevno ga uporabljamo pri oGF nad 30 in pod 45 ml/min/1,73m² ter takrat, kadar obstaja tveganje za nenadno poslabšanje ledvičnega delovanja, pri katerem pričakujemo znižanje oGF pod 45 ml/min/1,73m². Pri oGF 30 ali manj ml/min/1,73m² je metformin kontraindiciran (Tabela 6).
 - Ženska metformin vzame med obrokom ali po njem.
 - Zdravljenje prekinemo ob slabosti/bruhanju in v primeru akutnih obolenj, če obstaja tveganje hudega poslabšanja ledvične ali jetrne funkcije. Zdravljenje navadno prekinemo tudi pred predvidenimi radiološkimi preiskavami s kontrastnimi sredstvi in pred operativnimi posegi ter med njimi.
 - Ženske prejemajo metformin do potrditve nosečnosti. Ob načrtovanju nosečnosti vsem ženskam s PCOS pred zanositvijo ponudimo OGTT s 75 g glukoze. Če je imela ženska, pri kateri po potrditvi nosečnosti ukinjamo metformin, pred zanositvijo mejno bazalno glikemijo ali moteno toleranco za glukozo, jo moramo napotiti k diabetologu zaradi nadaljnjega vodenja. Če je imela v obdobju pred nosečnostjo normalen OGTT, se po ukinitvi metformina glukozno homeostazo spremlja po naslednjem protokolu: če OGTT ni bil opravljen pred nosečnostjo, ga nosečnici ponudimo pred 20. tednom nosečnosti, vsem ženskam s PCOS pa v 24. do 28. tednu nosečnosti. Če imajo ženske znano sladkorno bolezen tipa 2, morajo biti pri diabetologu vodene že od načrtovanja nosečnosti dalje.
- Dolgotrajna uporaba metformina je po trenutno dostopnih znanstvenih dokazih varna. Približno 10–15 % žensk poroča o gastrointestinalnih neželenih učinkih (napenjanje, driska, krči, slabost in bruhanje), ki so običajno prehodni in sčasoma izzvenijo. Za njihovo preprečevanje je ključno postopno uvajanje terapije. Če gastrointestinalni stranski učinki niso prisotni po 3–7 dneh, lahko začetni odmerek povečamo s 500 mg dnevno na 500 mg 2-krat dnevno. Na 3–7 dni nato odmerek postopno titriramo do ciljnega 2 x 1000 mg dnevno pri ženskah z $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ali več.

V primeru neželenih učinkov odmerek znižamo, po prenehanju težav pa ga lahko še enkrat poskusimo povečati. Znano je, da z uporabo formulacije metformina s podaljšanim sproščanjem (*angl. extended release – XR*) zmanjšamo pojavnost neželenih učinkov v prebavilih. V redkih primerih se lahko ob dolgotrajni uporabi pojavi pomanjkanje vitamina B12 in laktatna acidoza.

Zdravljenje z metforminom je treba spremljati. Serumsko koncentracijo kreatinina izmerimo pred začetkom zdravljenja, po uvedbi zdravila pa vsaj enkrat na leto pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic; če je serumska koncentracija kreatinina povišana, je treba prilagoditi odmerjanje in sledenje. Če je oGF 60 ali več ml/min/1,73m², zadošča kontrola ledvičnega delovanja enkrat letno, kadar je oGF 30–59 ml/min/1,73m², pa dva- do štirikrat letno. Na dve leti, zlasti v obdobju pred zanositvijo, je treba preverjati nivo B12.

V Sloveniji so registrirani naslednji pripravki metformina: Aglurab, Glucophage, Metfogamma in Siofor ter metformin v formulaciji s podaljšanim sproščanjem (Glucophage XR).

Uporaba metformina pri ženskah s PCOS ni formalno odobrena, v Sloveniji uporabljamo zdravilo skladno z mednarodnimi priporočili in smernicami v ta namen že več desetletij. Zdravstveni delavci morajo žensko obvestiti ter se z njo pogovoriti o dokazih, morebitnih zadržkih in neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem, ter izvajati laboratorijske kontrole po uvedbi zdravila (ledvična funkcija). (CPP) (Teede 2018)

Tabela 6: Odmerjanje metformina pri PCOS glede na ledvično delovanje in pogostnost kontrole ledvičnega delovanja

Ocena glomerulne filtracije (oGF) (ml/min/1,73m ²)	Odmerek metformina (mg)*	Kontrola ledvičnega delovanja**
> 90	2 x 1000 mg	enkrat letno
> 60–90	2 x 1000 mg	enkrat letno
> 45–60	2 x 1000 mg	dva- do štirikrat letno
> 30–45	1000 mg dnevno	dva- do štirikrat letno
30 ali manj	ne uporabljamo	

* največji odmerek pri ITM ≥ 25 kg/m²; ** pred uvedbo

7.2.5 Antiandrogeni

Kadar so KOK kontraindicirani ali jih ženske slabo prenašajo, lahko za zdravljenje hirsutizma in androgene alopecije ob uporabi drugih učinkovitih metod kontracepcije predpišemo antiandrogene. (EBR, ***) (Teede 2018)

Kot zdravilo prvega izbora jih v monoterapiji lahko enakovredno s KOK uporabimo pri ženskah s hirsutizmom, ki niso spolno aktivne, so sterilizirane ali pa uporabljajo dolgotrajno metodo reverzibilne kontracepcije. Izbira med antiandrogenom in KOK je v teh primerih odvisna od preferenc ženske, učinkovitosti, neželenih učinkov in cene. (EBR, *) (Martin 2018)

Specifičnih vrst ali odmerkov antiandrogenov zaradi nezadostnih podatkov o njihovi uporabi pri ženskah s PCOS trenutno ni mogoče priporočiti. (CPP) (Teede 2018) Odsvetovana je le raba flutamida zaradi njegove potencialne hepatotoksičnosti. (EBR, **) (Martin 2018)

Sistematični pregled raziskav je pokazal, da so antiandrogeni za zdravljenje hirsutizma pomembno učinkovitejši kot placebo, pri čemer med njimi ni bilo razlik v učinkovitosti. Na učinek zdravljenja moramo počakati vsaj 6 mesecev do enega leta.

V Sloveniji največ uporabljamo spironolakton (Aldactone). Gre za antagonist aldosterona, ki v višjih odmerkih poleg mineralokortikoidnega blokira tudi androgeni receptor in dodatno zavira delovanje 5-alfa reduktaze, ki je pomembna za pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron. Pred menopavzo spironolakton dajemo v odmerku 100 mg zjutraj tri tedne zapored z enotedenskim presledkom, po menopavzi pa vsak dan. Ni trdnih dokazov, da bi bil odmerek 2 x 100 mg učinkovitejši (Brown 2009), zato ga ne uporabljamo. Zdravilo ženske večinoma dobro prenašajo, opozorimo pa jih na možnost glavobola, omotice, utrujenosti, zmanjšanja libida, občutljivih dojk, ortostatske hipotenzije in blagega znižanja krvnega tlaka (povprečno za 5/2,6 mmHg). Če spironolaktona ne kombiniramo s KOK, lahko poruši menstruacijski cikel ali povzroči vmesne krvavitve, kar odpravimo z dodatkom progestogena, ki ga dodajamo od 12.–15. do 25. dneva ciklusa. Hiperkaliemija je teoretično najnevarnejši neželeni učinek spironolaktona, vendar pri sicer zdravih, mlajših ženskah klinično ni pomembna in ne zahteva spremljanja serumskega kalija med zdravljenjem. Serumski kalij določimo pred uvedbo in po štirih tednih zdravljenja pri kardioloških in ledvičnih bolnicah ter pri starejših od 45 let, še zlasti če zaradi spremljajočih bolezni jemljejo dodatna zdravila, ki vplivajo na kalij. Enako velja za ženske, ki jemljejo kombinacijo spironolaktona s KOK, ki vsebujejo drospirenon, ker ima blag mineralokortikoidni učinek (Kamangar 2012). Verjetnost hiperkaliemije narašča s slabšanjem ledvičnega delovanja (oGF pod 90 ml/min/1,73m²), še zlasti pri višjih odmerkih, ki jih običajno uporabljamo pri PCOS. V prilagojenem odmerku 25–50 mg, ki je učinkovit le v kombinaciji s KOK, spironolakton uporabljamo pri oGF nad 45 ml/min/1,73m² in pod 60 ml/min/1,73m², kot tudi takrat, kadar obstaja tveganje za nenadno poslabšanje ledvičnega delovanja, pri katerem pričakujemo znižanje oGF pod 60 ml/min/1,73m². Pri oGF 45 ali manj ml/min/1,73m² je spironolakton v glavnem kontraindiciran (Williams 2018) (Tabela 7).

Tabela 7: Odmerjanje spironolaktona pri PCOS glede na ledvično delovanje s priporočilom o potrebnosti kontrole kalija v serumu

Ocena glomerulne filtracije (oGF) (ml/min/1,73m ²)	Odmerek spironolaktona (mg)	Kontrola kalija v serumu*
> 90	100 mg	NE
> 60–90	50–100 mg**	DA
> 45–60	25–50 mg**	DA
45 ali manj	ne uporabljamo	

* pred uvedbo in po štirih tednih zdravljenja; ** prilagojeni odmerek 25–50 mg je učinkovit le v kombinaciji s kombiniranimi oralnimi kontraceptivi

POZOR: Velja le ob odsotnosti akutnih vzrokov za poslabšanje ledvičnega delovanja in brez upoštevanja učinka spremljajočih zdravil, ki lahko prispevajo k hiperkaliemiji, kot je npr. drospirenon v kombiniranih oralnih kontraceptivih.

Kot ostali antiandrogeni, lahko spironolakton v zgodnji nosečnosti povzroči pomanjkljivo virilizacijo moškega ploda, čeprav absolutno tveganje za ta zaplet ni znano (Martin 2018). Ob uvedbi spironolaktona zato opozorimo na uporabo zanesljivih metod kontracepcije. V prvi vrsti ob zdravljenju s spironolaktonom svetujemo KOK. Če so KOK kontraindicirani, jih ženske slabo prenašajo ali ne želijo prejemati, lahko svetujemo rabo materničnih vložkov z levonorgestrelom. Možna je tudi raba pregradne kontracepcije (kondom), a je za zanesljivost te metode potrebna pravilna in dosledna raba. Običajno svetujemo vsaj dvoletno zdravljenje s spironolaktonom, nato pa postopno ukinjanje, tako da odmerek vsake tri mesece razpolovimo. Ugodni antiandrogeni učinki spironolaktona se pri dobri polovici žensk ohranijo več kot leto in pol po zaključku zdravljenja (Sabaddin 2022).

Ciproteron acetat je antiandrogeni progestogen, ki blokira androgeni receptor in v manjši meri zavira 5-alfa reduktazo. Poleg tega zniža serumske koncentracije androgenov in gonadotropinov. Dajemo ga 50–100 mg dnevno od petega do petnajstega dne menstruacijskega ciklusa, in sicer izključno v kombinaciji s KOK (van der Spuy 2003, Martin 2018).

Redko uporabljamo še finasterid, ki deluje kot zaviralec 5-alfa reduktaze. Svetujemo 2,5–5 mg dnevno. Za sorodno zdravilo dutasterid pri ženskah zaenkrat ni kliničnih podatkov (Swiglo 2008, Martin 2018).

Za zdravljenje aken, hidradenitisa in akantozе poleg sistemskih androgenov uporabljamo še lokalno terapijo, ki je povzeta v Tabeli 8.

7.2.6 Zdravljenje debelosti pri PCOS

7.2.6.1 Življenjski slog

Zdravila proti debelosti lahko pridejo v poštev kot dodatek k ustreznemu življenjskemu slogu za zdravljenje

debelosti pri odraslih ženskah s PCOS, in sicer za ukrepi, povezanimi z življenjskim slogom, po priporočilih, ki veljajo za splošno populacijo. (CCR)

Pri ženskah s PCOS, ki imajo preveliko telesno maso, se z izgubo telesne mase zmanjša insulinska rezistenca, zniža raven androgenov, omili hirsutizem ter izboljša urejenost menstruacijskih ciklusov. Običajno se simptomi in znaki PCOS izboljšajo, ko se telesna masa zmanjša za 5–10 %. Priporočen je stopenjski pristop k zdravljenju debelosti, v katerem ima osrednjo vlogo sprememba življenjskega sloga (prilagoditev telesne dejavnosti, prehrane in vedenja), po potrebi vključimo tudi zdravljenje z zdravili in kirurško zdravljenje (Glueck 2019).

7.2.6.2 Metformin

Dokazano je, da uporaba **metformina** pri ženskah s PCOS in preveliko telesno maso, zlasti v kombinaciji s spremembo življenjskega sloga, privede do izgube telesne mase, manjše insulinske rezistence in boljše urejenosti menstruacijskih ciklusov (Hoeger 2021). V slovenski raziskavi je med desetletnim spremljanjem žensk s PCOS, ki so imele ob izhodišču ITM > 25 kg/m² ter normalno presnovo glukoze, ob zdravljenju z metforminom prišlo do zmanjšanja telesne mase (povprečno za 3,9 kg) in njene stabilizacije, pogostejših menstruacij in znižanja ravni androgenov, ob tem je bila pojavnost sladkorne bolezni zelo majhna. Žal pa vztrajanje žensk pri zdravljenju ni bilo zadovoljivo, saj jih je manj kot četrtnina jemala metformin več kot pet let (Jensterle 2020). Priporočamo, da ob vsaki kontroli ženskam, ki jih zdravimo z metforminom, namenimo nekaj vzpodbudnih besed in ponovimo namen zdravljenja, saj je pozitivna psihologija pomembna za adherenco. Rezultati nedavne raziskave so pokazali, da so pri ženskah s PCOS zvišane ravni androgenov v krvi in motnje menstruacijskega ciklusa najboljši napovedni dejavniki odzivnosti na metformin, manj pa je pri tem pomembna izhodiščna telesna masa (Garzia 2022).

Po smernicah za zdravljenje debelosti v splošni populaciji pride **bariatrično kirurško zdravljenje** pri ženskah s PCOS v poštev pri ITM ≥ 35 kg/m², saj v tem primeru štejejo, da je PCOS bolezen, pridružena debelosti (Durrer Schutz 2019). Z bariatričnim kirurškim posegom je mogoče znatno zmanjšati telesno maso in izboljšati simptome in znake PCOS (kot so neredni menstruacijski ciklusi, hirsutizem in neplodnost). Takšno zdravljenje ima lahko tudi neželene učinke, ki vključujejo okrnjeno absorpcijo hranil v črevesju. Po bariatrični operaciji moramo nosečnost odložiti vsaj za 12 mesecev (Teede 2018).

7.2.6.3 Agonisti receptorjev za glukagonu podobni peptid-1 (GLP-1)

Agonisti receptorjev za GLP-1 delujejo tako, da spodbujajo izločanje insulina, zavirajo izločanje glukagona, upočasnijo praznjenje želodca in preko vpliva na hipotalamus zavirajo apetit. Za zdravljenje sladkorne bolezni se ta

zdravila v obliki podkožnih injekcij uporabljajo že od leta 2005 (Nauck 2021). Za zdravljenje debelosti sta v Evropski uniji odobrena liraglutid in semaglutid.

Uporaba **liraglutida** v odmerku 3 mg na dan je ob spremembi življenjskega sloga pri bolnikih s prekomerno telesno maso ali debelostjo privedla do zmanjšanja telesne mase za povprečno 8 %, pri čemer je tretjina preiskovancev izgubila več kot 10 % telesne mase. Ob tem se je pokazal tudi ugoden vpliv zdravljenja na presnovo glukoze in maščob (Pi-Sunyer 2015). Podatki kažejo, da zdravljenje z liraglutidom pomembno zmanjša količino visceralnega maščevja (Neeland 2021).

Semaglutid v odmerku 2,4 mg enkrat na teden v obliki podkožnih injekcij je trenutno najučinkovitejše zdravilo za zdravljenje debelosti. V kliničnih raziskavah so ob uporabi semaglutida in ukrepih za spremembo življenjskega sloga pri bolnikih s prekomerno telesno maso ali debelostjo dosegli zmanjšanje telesne mase za povprečno 9,6–16 % (Wilding 2021, Davies 2021, Wadden 2021).

Agonisti receptorjev za GLP-1 ne povzročajo hipoglikemije in imajo ugoden varnostni profil. Med neželenimi učinki so najpogosteje opisane blage do zmerne prebavne težave (slabost, bruhanje, driska), ki se pojavijo pri približno 40 % zdravljenih, do prekinitve zdravljenja pa privedejo pri približno 5 % bolnikov. Te neželene učinke je mogoče omiliti s postopnim povečevanjem odmerka zdravila (Siamashvili 2021, Nauck 2021). Ob hujšanju se lahko pogosteje pojavijo žolčni kamni (Pi-Sunyer 2015, Wilding 2021).

Semaglutid in liraglutid se v zdravljenju debelosti uporabljata kot dodatno zdravljenje ob dieti z zmanjšanim vnosom kalorij in povečani telesni dejavnosti za obvladovanje telesne mase, vključno z izgubo telesne mase in vzdrževanjem telesne mase, pri odraslih z začetnim indeksom telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ali $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (prekomerna telesna masa), če imajo sočasno vsaj eno z debelostjo povezano bolezen. Pri ženskah s PCOS lahko **semaglutid in liraglutid uporabljamo skladno s priporočili za farmakološko zdravljenje debelosti v splošni populaciji** (Janež 2022, Elkind-Hirsch 2022).

Zadnji objavljeni farmakovigilancijski podatki baze FDA (Woronow 2022) kažejo na povečano tveganje za holecistitis. Glavni razlogi za to so hujšanje, zaviranje holecistokina in zmanjšano praznjenje žolčnika, zato je pri uvedbi te terapevtske skupine potrebna natančna anamneza, svetovanje o ustrezni prehrani in dobra klinična presoja. Rezultati kliničnih raziskav kažejo tudi na povečano tveganje za pankreatitis, zato jih bolnikom z večjim tveganjem za akutni pankreatitis odsvetujemo. Vzročne povezave za večje tveganje za rak trebušne slinavke, rak ščitnice, samopoškodovanje ali samomorilne misli pri zdravljenju z agonisti receptorjev za GLP-1 za zdaj niso potrjene. Absolutna kontraindikacija za uporabo zdravila sta medularni karcinom ščitnice in sindrom multiple endokrine neoplazije

tipa 2. Ves čas poteka kontinuirano spremljanje in zbiranje podatkov o varnosti agonistov receptorjev za GLP-1.

Dokazi iz vseh kliničnih raziskav kažejo, da je hujšanje s semaglutidom učinkovitejše skupaj s strokovnim svetovanjem pri uravnavanju telesne mase. Po priporočilih NICE 2022 zdravljenje s semaglutidom vodimo **le v specialistični ambulanti za uravnavanje telesne mase** in zaenkrat največ dve leti.

Priporočljivo je, da ženske v rodni dobi med zdravljenjem z liraglutidom ali semaglutidom uporabljajo kontracepcijo (povzetek glavnih značilnosti zdravila Saxenda, povzetek glavnih značilnosti zdravila Wegovy). Zaradi dolgega razpolovnega časa prenehamo s semaglutidom vsaj 2 meseca pred načrtovano nosečnostjo (povzetek glavnih značilnosti zdravila Wegovy). Čeprav so izsledki predkliničnih raziskav na spermatogenezo ugodni, o začasni prekinitvi zdravljenja z agonisti receptorjev GLP-1 zaradi pomanjkanja podatkov razmislimo tudi pri partnerjih žensk, ki načrtujejo nosečnost, v primeru, da se zdravijo z njimi zaradi debelosti ali sladkorne bolezni. V posvet o morebitni prekinitvi vedno vključimo specialista, ki je predpisal agoniste receptorjev GLP-1.

Številne raziskave so potrdile ugoden učinek agonistov receptorjev za GLP-1 na zmanjšanje telesne mase, presnovne parametre in znižanje ravni androgenov **pri ženskah s PCOS in prekomerno telesno maso ali debelostjo**. Največ podatkov o tem je na voljo za liraglutid kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z metforminom. Po 32 tednih zdravljenja žensk s PCOS se je v skupini z liraglutidom 3,0 mg v primerjavi s placebom značilno znižal indeks prostih androgenov, pogostost menstruacijskega ciklusa se je povečala. Liraglutid 3,0 mg je bil učinkovitejši pri spodbujanju izgube skupne telesne maščobne mase in odstotka skupne maščobne mase v primerjavi s placebom na podlagi meritve DXA in je pokazal izboljšanje glikemičnih parametrov – glukoze in občutljivosti na insulin (Elkind-Hirsch 2022). Pilotna raziskava je pokazala, da je kratkotrajno zdravljenje z majhnim odmerkom liraglutida v kombinaciji z metforminom v primerjavi s samim metforminom povečalo verjetnost zanositve po zunajtelesni oploditvi pri debelih ženskah s PCOS, čeprav je bilo zmanjšanje telesne mase v obeh skupinah med seboj primerljivo (Salamun 2018). Tudi druge raziskave so pokazale večji učinek agonistov receptorjev za GLP-1 v primerjavi z metforminom na zmanjšanje telesne mase in insulinske rezistence ter njihov pozitivni učinek na pogostnost menstruacij in naravnih zanositev (Cena 2020, Siamashvili 2021). Ti in drugi podatki kažejo, da pozitivni učinki agonistov receptorjev za GLP-1 na reproduktivno funkcijo presegajo njihov vpliv na zmanjšanje telesne mase. Anatomska porazdelitev receptorjev za GLP-1 v reproduktivnem sistemu in učinki GLP-1, opaženi v predkliničnih in kliničnih raziskavah, kažejo, da je GLP-1 morda pomemben dejavnik, ki povezuje uravnavanje reproduktivnega in presnovnega sistema (Jensterle 2019).

7.2.6.4 Metabolična kirurgija

Po smernicah za zdravljenje debelosti v splošni populaciji pride **bariatrično kirurško zdravljenje** pri ženskah s PCOS v poštev pri $ITM \geq 35 \text{ kg/m}^2$, saj v tem primeru štejemo, da je PCOS bolezen, pridružena debelosti (Durrer Schutz 2019). Z bariatričnim kirurškim posegom je mogoče znatno zmanjšati telesno maso ter izboljšati simptome in znake PCOS (kot so neredni menstruacijski ciklusi, hirsutizem in neplodnost). Takšno zdravljenje ima lahko tudi neželene učinke, ki vključujejo okrnjeno absorpcijo hranil v črevesju. Po bariatrični operaciji moramo nosečnost odložiti vsaj za 12 mesecev (Teede 2018).

7.2.7 Inozitol

Terapija s prehranskim dopolnilom inozitol v zdravljenju PCOS je glede na nivo dokazov trenutno prepoznana kot poskusno zdravljenje, vendar je vedno več podatkov o učinkovitosti in odlični prenosljivosti. Najpogostejša oblika inozitola je stereoizomera mio-inozitol (MI), druga pomembna stereoizomera je D-kiro-inozitol (DCI). MI in DCI imata vlogo sekundarnega obveščevalca insulinske signalne poti in lahko izboljšata občutljivost celic na insulin. MI deluje kot sekundarni obveščevalec v procesu prevzema glukoze in vpliva na sintezo insulina, FSH in TSH. DCI deluje kot sekundarni obveščevalec pri sintezi androgenov, ki nastajajo pod vplivom insulina.

Trenutni izsledki o učinkovitosti MI in DCI v zdravljenju PCOS niso enoznačni. Z dokazi podprta priporočila metaanalize raziskav uživanja mio-inozitola v primerjavi s placebom niso potrdila statistično pomembnega vpliva na indeks telesne mase, serumski testosteron, lipidni profil, glukozo in insulin na tešče (Tang, 2012). Novejše raziskave nakazujejo presnovne, hormonske in ovulatorne dobrobiti inozitola ter vpliv na izboljšanje menstruacijskega ciklusa (Pundir, 2018). Nekaj dokazov govori v prid zniževanju tveganja za nosečnostno sladkorno bolezen (Crawford, 2015). Uživanje v nosečnosti je varno, saj je inozitol primarna komponenta celičnih membran, kjer se nahaja v obliki inozitol fosfatidov. Večina prehranskih dopolnil vsebuje tudi folno kislino, ki je v času nosečnosti zaželena. Ker je inozitol široko dostopen, ima dober varnostni profil in izkazuje redke stranske učinke, ga lahko svetujemo kljub dokazom nizke kakovosti (Teede 2018). Zaželene so nadaljnje raziskave kakovosti, ki bodo dodatno opredelile njegovo vlogo dopolnilnega zdravljenja PCOS.

Ženske, ki jemljejo inozitol in druga komplementarna prehranska dopolnila, naj s tem seznanijo svojega zdravnika ali zdravstvenega delavca.

7.2.8 Statini

Statini so kompetitivni zaviralci encima HMG-CoA reduktaze, ki je ključen v sintetski poti holesterola. Izboljša-

jo lipidni profil preko zmanjšanja celokupnega in holesterola LDL, poleg tega pa imajo ugodne pleiotropne učinke.

Preko vseh učinkov pomembno zmanjšajo srčno-žilno obolevnost in smrtnost. Metaanaliza Cholesterol Treatment Trialists (CTT), ki je zajela več kot 170.000 oseb, je pokazala, da se srčno-žilna ogroženost zmanjša za 22 % z vsakim zmanjšanjem holesterola LDL za 1 mmol/l. Podanaliza populacije žensk, ki jih je bilo 27 %, je pokazala, da je zanj izkupiček enak kot za moške (CTT Collaboration 2015).

Pri ženskah s PCOS se je izkazalo, da lahko zdravljenje s statini pomembno zmanjša raven androgenov in izboljša kožne manifestacije hiperandrogenizma (Chen 2021). Druga metaanaliza je pokazala, da zdravljenje s statini pri ženskah s PCOS pomembno zmanjša koncentracijo celokupnega testosterona, prostega testosterona, androstendiona, DHEAS, LH, razmerja LH/FSH in prolaktina (Miao 2022). Raziskave tudi potrjujejo, da zdravljenje s statini pri ženskah s PCOS zmanjša vnetje in izboljša lipidni profil, medtem ko so si ugotovitve glede vpliva na koncentracijo glukoze na tešče in stopnjo insulinske rezistence nasprotujoče (Miao 2022, Sun 2015).

Trenutno ni dovolj trdnih dokazov za rutinsko zdravljenje s statini z namenom boljše hormonske urejenosti žensk s PCOS. Potrebne so dodatne raziskave, predvsem pri ženskah, ki nimajo velike srčno-žilne ogroženosti in niso že zato kandidatke za zdravljenje s statinom (Cassidy-Vu 2016, Newman 2020).

Zdravljenje s statini priporočamo ženskam s PCOS, starejšim od 40 let, ki imajo veliko ogroženost za srčno-žilne bolezni. Pri njih je ciljni LDL $< 1,8 \text{ mmol/l}$ ob sočasnem $\geq 50 \%$ znižanju LDL od izhodiščne vrednosti. Prav tako je zdravljenje s statini priporočeno ženskam s PCOS in sladkorno boleznijo ali metaboličnim sindromom, pri katerih zasledujemo ciljni LDL pri zmerno ogroženih $< 2,6 \text{ mmol/l}$, medtem ko je pri tistih z veliko ogroženostjo ciljni LDL $< 1,8 \text{ mmol/l}$ in $\geq 50 \%$ znižanje od izhodiščne vrednosti ter pri tistih z zelo veliko ogroženostjo ciljni LDL $< 1,4 \text{ mmol/l}$ in $\geq 50 \%$ znižanje od izhodiščne vrednosti (Visseren 2021, Newman 2020).

Zdravljenje s statini je odsvetovano pri ženskah v rodni dobi, ki načrtujejo nosečnost, kot tudi med nosečnostjo oziroma v času dojenja (Mach 2020, Visseren 2021). Pri ženskah, ki so zdravljene s statini, je priporočeno obdobje od prenehanja jemanja statina do zanositve vsaj 3 mesece (NICE).

7.3 Zdravljenje neplodnosti

7.3.1 Ocena dejavnikov, ki lahko vplivajo na plodnost, odziv na zdravljenje ali izide nosečnosti

Splošna priporočila v obravnavanju neplodnosti poudarjajo ključno vlogo zdravega načina življenja in optimizacijo dejavnikov tveganja, kot so znižanje telesne mase pri

ženskah na normalno, opuščanje kajenja in alkohola. Svetujejo uvedbo telesne aktivnosti in obvladovanje duševnih težav za optimizacijo reproduktivnih rezultatov, zlasti v skupinah z visokim tveganjem, kamor spadajo tudi ženske s PCOS. Pričakujemo, da bodo priporočila izboljšala učinkovitost zdravljenja in potencialno zmanjšala potrebo po postopkih zunajtelesne oploditve (ZTO).

PRIPOROČILA:

- Da bi izboljšali reproduktivne izide, moramo pri ženskah s PCOS v skladu s priporočili za splošno populacijo obvladovati dejavnike tveganja, kot so raven glukoze v krvi, telesna masa, krvni tlak, kajenje, uživanje alkohola, prehrana, telesna vadba, spanje ter duševno in spolno zdravje. (CPP)
- Ženske s PCOS je pomembno natančneje spremljati med nosečnostjo zaradi povečanega tveganja za neželene izide pri materi in otroku. (CPP)

7.3.2 Načela spodbujanja ovulacije

Pri zdravljenju neplodnosti najprej uporabimo manj invazivne postopke, kasneje pa vse invazivnejše – najprej zdravljenje z zdravili, kasneje laparoskopsko navrtanje jajčnikov, končno postopke ZTO. Prehod k invazivnejšim postopkom mora biti hiter, saj je jajčnik organ, ki se najhitreje stara (Cobo 2016).

Ker patologija jajcevodov prizadene približno 30 % neplodnih žensk, v primerih, ko je seme partnerja normalno in obstaja utemeljen sum na tubarno patologijo (prejšnja abdominalna ali medenična sepsa, predhodni kirurški posegi v medenici in/ali trebuhu, primeri ponavljajoče se akutne medenične bolečine, anamneza spolno prenosljivih

PRIPOROČILA:

- Pri neplodnih ženskah s PCOS z anovulatornimi cikli, ob normalnem izvidu analize semena, moramo ob sumu na tubarni vzrok neplodnosti pred spodbujanjem ovulacije preveriti prehodnost jajcevodov. (CCR, ***)
- Ker uporaba zdravil za spodbujanje ovulacije, vključno z letrozolom, metforminom in klomifen citratom, pri ženskah s PCOS ni formalno odobrena, moramo ženske o taki rabi obvestiti in se pogovoriti o dokazih, morebitnih pomislekih in neželenih učinkih. (CPP)
- Pred spodbujanjem ovulacije moramo izključiti nosečnost. (CPP)
- Dolgotrajni neuspešni uporabi zdravil za spodbujanje ovulacije se izogibamo; spodbujanje ovulacije brez zanositve naj ne traja več kot 6 mesecev. (CPP) (Teede 2018)

bolezni, medenične vnetne bolezni ali endometrioze), še pred spodbujanjem jajčnikov ocenjujemo prehodnost jajcevodov s histerosalpingografijo ali laparoskopijo (priporočilo SZO).

7.3.3 Letrozol

Letrozol uporabljamo kot zdravilo prvega izbora za spodbujanje ovulacij pri ženskah s PCOS in anovulatorno neplodnostjo. Sodi v skupino zaviralcev aromataze, ki preprečujejo konverzijo androgenov v estrogene in s tem spodbujajo izločanje FSH ter razvoj in dozorevanje dominantnega folikla. Ker ne deluje na estrogenske receptorje centralno ali v endometriju (Holzer 2006), ne povzroča neželenih antiestrogenskih učinkov kot klomifen citrat. Z ohranjenjo povratno informacijo med jajčnikom in hipofizo zmanjšuje tveganje za razvoj več foliklov v primerjavi s klomifen citratom (Homburg 2010).

Z metaanalizo, v katero je bilo vključenih več kot 6500 žensk, je bilo ugotovljeno, da je letrozol uspešnejši kot klomifen citrat glede števila ovulatornih menstruacijskih ciklusov na žensko, glede stopnje nosečnosti in stopnje živorojenih otrok. Stopnja sindroma ovarijske hiperstimulacije (OHSS), odstotek večplodnih nosečnosti in pogostost splavov so bili v obeh skupinah podobni (Franik 2022). Ob uporabi letrozola je verjetnost za živorojenega otroka za 40–60 % večja kot ob uporabi klomifen citrata (Teede 2018).

Najpogostejša neželena učinka zdravljenja z letrozolom sta utrujenost in omotičnost. Vročinski oblivi, ki so tipični neželeni učinki vseh antiestrogenov, so pri letrozolu manj pogosti. Zgodovinski pomisleki glede možnih teratogenih učinkov so bili na podlagi številnih raziskav ovrženi. Razširjenost razvojnih nepravilnosti pri uporabi letrozola ali klomifen citrata je pod 5 % (pričakovana stopnja v splošni populaciji je 5–8 %).

PRIPOROČILA:

- Letrozol je zdravilo prvega izbora za spodbujanje ovulacij pri neplodnih ženskah s PCOS z anovulatornimi cikli in brez drugih dejavnikov za neplodnost, z namenom izboljšanja stopnje ovulacij, nosečnosti in živorojenosti. (EBR, ****)
- Tveganje za večplodno nosečnost in splave je po zadnji metaanalizi ob uporabi letrozola enako kot pri klomifen citratu, zato moramo odzivnost jajčnikov spremljati z ultrazvokom. (CPP)

7.3.4 Klomifen citrat

Klomifen citrat je selektivni modulator estrogenskih receptorjev, ki ima tako estrogenske kot antiestrogenske učinke (Shelly 2008). Blokira estrogenske receptorje v hipotalamusu, kar povzroči spremembo frekvence pulzov

gonadoliberinov (GnRH) in posledično sproščanje FSH iz hipofize, kar spodbuja razvoj foliklov.

Čprav ovulacija nastopi pri 80 % žensk, pride do nosečnosti le pri ~35–40 % žensk, zdravljenih s klomifen citratom (Homburg 2010). Eden izmed negativnih dejavnikov je kronično povišan LH, ki se sprošča hkrati s FSH, ko zdravimo s klomifen citratom (Shoham 1990), drugi pa antiestrogenski učinek na endometriji in cervikalno sluz. Debelina endometrija < 8 mm je slab napovedni dejavnik za zanositev (Homburg 2010). Verjetnost za večplodno nosečnost je 5- do 7-odstotna. Metaanaliza, v katero je bilo vključenih 3377 žensk, je potrdila, da klomifen citrat izboljša stopnjo nosečnosti v primerjavi s placebom (Brown 2016). Ker je klomifen citrat povezan s povečanim tveganjem za večplodno nosečnost (Kousta 1997), je potrebno ultrazvočno spremljanje odziva jajčnikov. Približno 75 % nosečnosti po zdravljenju nastopi v prvih treh ciklikih (Kousta 1997, Homburg 2010).

Neželeni učinki klomifen citrata vključujejo motnje vida (zdravilo je treba takoj ukiniti), vročinske oblike, občutljivost dojk, omotico in slabost. Pri uporabi klomifen citrata 12 ciklusov ali več je ugotovljeno mejno povečano

PRIPOROČILA:

- Klomifen citrat lahko uporabljamo za spodbujanje ovulacij kot monoterapijo pri neplodnih, anovulatornih ženskah s PCOS, brez drugih dejavnikov za neplodnost. (EBR, ***)
- Klomifen citrat za spodbujanje ovulacije ima prednost pred metforminom pri anovulatornih ženskah s PCOS in z debelostjo (z ITM ≥ 30 kg/m²), brez drugih dejavnikov za neplodnost. (EBR, ***)
- Klomifen citrat za spodbujanje ovulacij lahko kombiniramo z metforminom pri ženskah s PCOS, ki so odporne na klomifen citrat v monoterapiji. (EBR, ***)
- Klomifen citrat poveča tveganje za večplodno nosečnost, zato moramo odzivnost jajčnikov spremljati z ultrazvokom. (CPP)

tveganje za tumorje jajčnikov.

7.3.5 Metformin

Prekomerna lokalna sinteza androgenov v jajčnikih, ki jo povzroča hiperinsulinemija pri PCOS, povzroči prezgodnjo atrezijo foliklov in anovulacijo (Costello 2003). Zaradi tega pri spodbujanju ovulacije uporabljamo tudi metformin, ki zmanjšuje odpornost na insulin. Metformin je pri ženskah s PCOS zelo raziskan in ima dober varnostni profil (Palomba 2009). Učinkovitost je bila najprej sporna predvsem zaradi slabo standardiziranih terapevtskih režimov in uporabe različnih odmerkov (Hoeger 2008).

Začetne raziskave uporabe metformina pri zdravljenju PCOS so nakazovale izboljšanje plodne sposobnosti in

možnost dolgoročnih koristi za zdravje. Metformin deluje neposredno v samem jajčniku in posredno na zmanjšanje sistemske ravni insulina (Diamanti-Kandarakis 2010). Kljub vsemu velike prospektivne, randomizirane študije niso pokazale pomembnih dodatnih koristi (Tang 2006, Costello 2017, Moll 2006). Ko so primerjali metformin in klomifen citrat v sistematičnem pregledu sedmih študij, ni bilo statistično pomembnih razlik v stopnji živorojenih otrok. Pri razvrščanju v podskupine glede na ITM je bil klomifen citrat v skupini z ITM > 30 kg/m² glede na število ovulacij, stopnjo nosečnosti in stopnjo živorojenosti učinkovitejši od metformina. Metformin je bil učinkovitejši v skupini z ITM < 30 kg/m² glede na stopnjo nosečnosti. Kombinacija metformina in klomifen citrata je bila glede števila ovulacij in stopnje nosečnosti učinkovitejša kot monoterapija s klomifen citratom ali metforminom. V podskupini žensk z ITM > 30 kg/m² je kombinacija metformina in klomifen citrata izboljšala stopnjo živorojenosti v primerjavi z monoterapijo s klomifen citratom.

PRIPOROČILA:

- Metformin lahko uporabljamo samostojno pri anovulatornih ženskah s PCOS brez drugih dejavnikov za neplodnost, z namenom izboljšanja stopnje ovulacije, nosečnosti in živorojenosti. Ženske je treba seznaniti, da obstajajo tudi učinkovitejša zdravila za spodbujanje ovulacije. (EBR, ***)
- Če uporabljamo metformin za spodbujanje ovulacije pri anovulatornih ženskah s PCOS z ITM ≥ 30 kg/m², brez drugih dejavnikov za neplodnost, lahko v zdravljenje dodamo klomifen citrat z namenom izboljšanja stopnje ovulacije, nosečnosti in živorojenosti. (EBR, ***)

7.3.6 Gonadotropini

Zdravljenje z gonadotropini uporabljamo pri anovulatornih ženskah s PCOS, pri katerih je spodbujanje ovulacije s peroralnimi zdravili neodzivno ali neuspešno. Za zdravljenje z gonadotropini so potrebne dnevne podkožne injekcije in spremljanje z ultrazvokom. V primerjavi s peroralnimi zdravili obstaja večje tveganje za večplodno nosečnost, tudi stroški zdravljenja so višji (Teede 2018).

Spodbujanje razvoja enega samega dominantnega folikla je zahtevno, ker je težko določiti primeren začetni odmerek gonadotropina. Pri relativno previsokem odmerku pride do prekomernega odziva in razvoja številnih dominantnih foliklov. Razvoj folikla spremljamo z ultrazvočnimi pregledi. Ovulacijo običajno sprožimo z enkratno injekcijo humanega horionskega gonadotropina (hCG), ko je prisoten en folikel z največjim premerom vsaj 17 mm. Da bi zmanjšali tveganje za večplodno nosečnost in OHSS, hCG ne dajemo, kadar se pojavijo vsaj trije folikli, ki presegajo

14 mm v premeru. V takem primeru ženski predstavimo tveganja in ji odsvetujemo spolne odnose brez pregradne kontracepcije ali pa dodamo v zdravljenje agoniste GnRH in izvedemo postopek ZTO.

PRIPOROČILA:

- Pri anovulatornih ženskah s PCOS brez drugih dejavnikov za neplodnost, ki so odporne na zdravljenje s peroralnimi zdravili, pride v poštev zdravljenje z gonadotropini ali laparoskopsko navrtanje jajčnikov, vendar šele po svetovanju o koristih in tveganjih, povezanih s takšnim zdravljenjem. (EBR, ****)
- Gonadotropine uporabimo kot zdravilo drugega izbora pri anovulatornih ženskah s PCOS brez drugih dejavnikov za neplodnost, pri katerih peroralna zdravila za spodbujanje ovulacije niso bila uspešna. (EBR, ***)
- Kjer so gonadotropini na voljo in so cenovno dostopni, bi morala imeti njihova uporaba za spodbujanje ovulacije prednost pred uporabo kombinacije klomifen citrata in metformina pri anovulatornih ženskah s PCOS brez drugih dejavnikov za neplodnost, ki so odporne na klomifen citrat, z namenom izboljšanja stopnje ovulacij, nosečnosti in živorojenosti. (EBR, ****)
- Uporaba gonadotropinov v kombinaciji z metforminom ima prednost pred samostojnim zdravljenjem z gonadotropini pri anovulatornih ženskah s PCOS, ki so odporne na klomifen citrat in so brez drugih dejavnikov za neplodnost, z namenom izboljšanja stopnje ovulacij, nosečnosti in živorojenosti. (EBR, ***) (Teede 2018)
- Gonadotropinsko inducirana ovulacija se sproži le, če so prisotni manj kot trije zreli folikli. Ženski svetujemo, naj se izogne nezaščitenim spolnim odnosom ob prisotnosti treh ali več foliklov ali pa dodamo v zdravljenje antagonist GnRH in izvedemo postopek ZTO.

7.3.7 Laparoskopsko navrtanje jajčnikov

Laparoskopsko navrtanje jajčnikov predstavlja alternativo zdravljenju z gonadotropini pri anovulatornih ženskah s PCOS, ki so odporne na zdravljenje s peroralnimi zdravili. Sodi med sekundarne metode zdravljenja. Poseg je koristen tudi pri anovulatornih ženskah s PCOS, ki potrebujejo operativni poseg zaradi drugih vzrokov neplodnosti (Teede 2018).

Poročajo o več metodoloških različicah, kot so laparoskopska elektrokavterizacija jajčnikov (LEKO), laserska vaporizacija, več biopsij jajčnika, vse pa naj bi imele podoben vpliv na endokrini profil. Tveganje za OHSS in večplodno nosečnost je manjše kot pri zdravljenju z zdravili (Balen 2016).

LEKO je invaziven kirurški poseg, pri katerem obstaja majhno tveganje za zmanjšanje rezerve jajčnikov ali izgubo njihove funkcije ter pridruženo tveganje za tvorbo zarastlin. Večja kot je poškodba površine jajčnika, večje je tveganje za nastanek periovarialnih adhezij in zmanjšanje ovarijske rezerve, zato je smiselno zmanjšati količino diatermije na najmanjši učinkovit odmerek, kot je npr. elektrokoagulacija s 40 W na 4 točkah jajčnika, ki traja 4 sekunde (Armar 1990). Po LEKO je stopnja večplodnih nosečnosti in OHSS v primerjavi z medikamentnim zdravljenjem nižja, obstaja pa manj zanesljiv dokaz tudi o nižji stopnji živorojenosti po operaciji (Bordewijk 2020).

PRIPOROČILA:

- Laparoskopsko navrtanje jajčnikov sodi med metode drugega izbora zdravljenja neplodnosti pri anovulatornih ženskah s PCOS brez drugih dejavnikov za neplodnost, ki so odporne na zdravljenje s peroralnimi zdravili. (EBR, ***)
- Laparoskopsko navrtanje jajčnikov je lahko izjema zdravljenje prve izbire pri anovulatornih ženskah s PCOS, če je laparoskopija indicirana iz drugih razlogov. (CCR, ***)
- Vsem ženskam s PCOS pred laparoskopskim navrtanjem jajčnikov moramo pojasniti tveganja, povezana s tem posegom (povečano tveganje med operacijo in po njej pri ženskah s prekomerno telesno maso ali debelostjo, pridruženo tveganje za zmanjšano rezervo jajčnikov ali njihovo odpoved ter pridruženo tveganje za tvorbo zarastlin). (CPP)

7.3.8 Zunajtelesna oploditev (ZTO)

Postopke ZTO izvajamo pri anovulatornih ženskah s PCOS, ki ne zanosijo po spodbujanju ovulacij z zdravili ali če obstajajo dodatni dejavniki neplodnosti, kot so npr. neprehodni jajcevodi ali moška neplodnost.

Stimulacija jajčnikov

Poleg zdravljenja neplodnosti je cilj različnih protokolov tudi znižanje tveganja za razvoj OHSS. Da bi se izognili razvoju OHSS, je najučinkovitejša kombinacija gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov ter zorenje jajčnih celic z agonisti gonadoliberinov namesto s hCG. Primerjava spodbujanja z gonadotropini v kombinaciji z agonisti ali antagonistami gonadoliberinov ni ugotovila statistično pomembnih razlik v stopnji nosečnosti, stopnji splavov, številu pridobljenih jajčnih celic, stopnji prekinjenih postopkov in stopnji večplodne nosečnosti (Teede 2018).

Gonadotropine, ki jih uporabljamo v postopkih ZTO, lahko pridobimo s postopki prečiščenja iz človeškega urina (humani menopavzalni gonadotropin – hMG) ali z DNK

rekombinantno tehnologijo (rFSH). Pripravki iz urina vsebujejo poleg FSH tudi LH. Teoretična verjetnost škodljivega delovanja LH v hMG pri spodbujanju sinteze androgenov se v praksi ni izkazala za pomembno, saj niso dokazali razlik med stopnjo živorojenih otrok in stopnjo OHSS. Klinična izbira gonadotropina je odvisna od razpoložljivosti, priročnosti in stroškov.

Dozorevanje jajčnih celic

Eden od pomembnih vzrokov za pojav OHSS v postopkih ZTO pri ženskah s PCOS je sprožitev ovulacije s hCG. Alternativa eksogenemu sprožanju hCG je uporaba agonistov gonadoliberinov pri spodbujanju jajčnikov z gonadotropini v kombinaciji z antagonisti gonadoliberinov. Enkratni bolusni odmerek agonista gonadoliberinov povzroči porast endogenega FSH in LH za končno zorenje jajčnih celic in oploditev. Na ta način znižamo stopnjo OHSS. Cochranov pregled 17 randomiziranih raziskav v splošni populaciji žensk ugotavlja manjšo pojavnost blagega, zmernega ali hudega OHSS pri sprožitvi ovulacije z agonistom GnRH v primerjavi s sprožitvijo s hCG v avtoloških ciklusih in ciklusih v darovalskih postopkih (Youssef 2014).

V primeru izrazito prekomernega odziva jajčnikov na spodbujanje z gonadotropini lahko vse zarodke zamrznemo za kasnejšo uporabo in tako pridobimo zelo visoko zbirno stopnjo živorojenih otrok (Teede 2018).

Dodatek metformina med spodbujanjem jajčnikov z gonadotropini lahko zmanjša raven estradiola v serumu in sintezo rastnega faktorja žilnega endotelija (Teede 2018). Oba sta pomembna dejavnika v patofiziologiji OHSS. Nekatere raziskave so pokazale, da postopki ZTO z dodatnim metforminom nižajo stopnjo OHSS in izboljšajo stopnjo nosečnosti ter živorojenih otrok (Kjotrod, Palomba 2011, Tang 2006).

PRIPOROČILA:

- Neplodnim anovulatornim ženskam s PCOS ponudimo postopke ZTO kot zdravljenje tretje izbire, če spodbujanje ovulacij z metodami prve in druge izbire ni bilo uspešno. (CCR, ***)
- Neplodnim anovulatornim ženskam s PCOS ponudimo postopke ZTO kot zdravljenje prvega izbora ob prisotnosti absolutnih indikacij za postopek ZTO (kot je npr. tubarni ali moški dejavnik).
- Za neplodne anovulatorne ženske s PCOS so postopki ZTO učinkovito zdravljenje, pri katerem je mogoče s selektivnim prenosom enega zarodka preprečiti večplodno nosečnost. (CPP)
- Pred začetkom postopkov ZTO se moramo z ženskami pogovoriti o povišanem tveganju za OHSS in možnosti zamrznitve vseh zarodkov za preprečevanje OHSS. (CPP)
- Pri ženskah s PCOS lahko za spodbujanje jajčnikov v postopkih ZTO uporabimo gonadotropine, pridoblje-

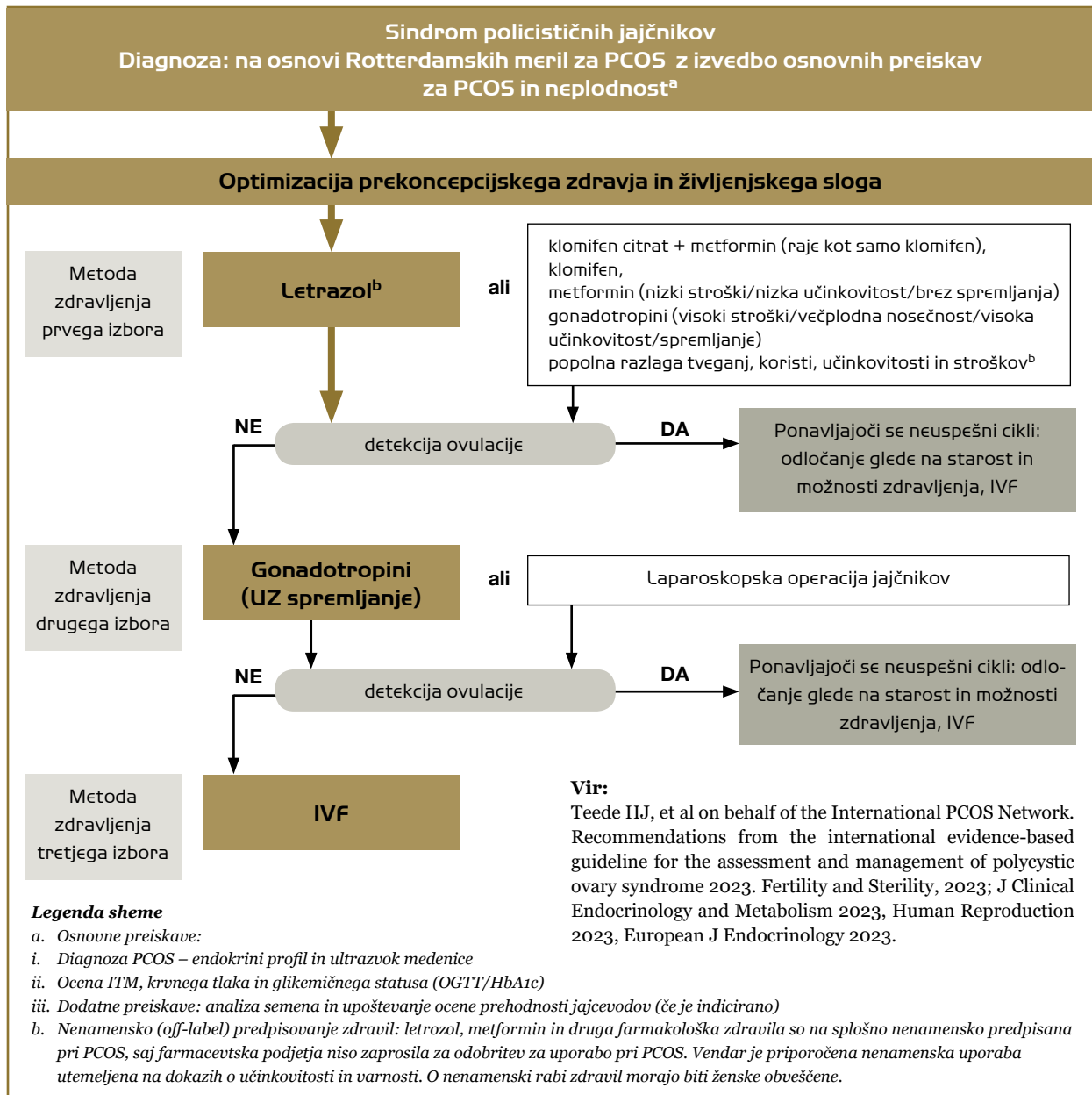
ne iz človeškega urina (hMG), ali rekombinantni FSH (rFSH). Za priporočeno uporabo določenega gonadotropina ni dovolj dokazov. (CCR; ***)

- Pri ženskah s PCOS rutinsko ne uporabljamo rekombinantnega luteinizirajočega hormona (rLH) v kombinaciji s FSH za spodbujanje jajčnikov v postopku ZTO. (CCR, ***)
- Pri ženskah s PCOS v postopku ZTO je spodbujanje jajčnikov z gonadotropini v kombinaciji z antagonisti gonadoliberinov uporabnejše kot spodbujanje s kombinacijo gonadotropinov in agonistov gonadoliberinov zaradi krajšega časa spodbujanja, manjšega celotnega odmerka gonadotropinov in manjše pojavnosti OHSS. (EBR, ***)
- Humani horionski gonadotropin (hCG) uporabimo za dozorevanje jajčnih celic pri ženskah s PCOS v postopku ZTO v najmanjšem odmerku, da zmanjšamo pojavnost OHSS. (CP)
- Dozorevanje jajčnih celic z agonisti gonadoliberinov in zamrzovanje vseh primernih zarodkov pride v poštev pri ženskah s PCOS v postopkih ZTO, pri katerih za spodbujanje jajčnikov uporabljamo kombinacijo gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov in ki imajo povečano tveganje za razvoj OHSS ali če prenos svežega zarodka ni načrtovan. (CPP)
- Ženskam s PCOS v postopku ZTO s povišanim tveganjem za OHSS je treba predlagati elektivno zamrznitev vseh zarodkov. (CPP)

Pri ženskah s PCOS je možno tudi zunajtelesno zorenje jajčnih celic (in vitro maturacija – IVM). Postopek vključuje pridobivanje nezrelih jajčnih celic iz nespodbujenih ali minimalno spodbujenih jajčnikov. Jajčna celica dozoreva v posebej pripravljenem gojišču od 24 do 48 ur in vitro. Nato jo oplodimo z metodo neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice, izbrane zarodke pa prenesemo v maternico 2–3 dni pozneje. Potencialna klinična prednost postopka je v tem, da ženske običajno potrebujejo manj nadzora in, kar je najpomembnejše, izognejo se tveganju OHSS. Retrospektivne raziskave kažejo, da se stopnja živorojenosti po prenosu odmrznjenih IVM-zarodkov po uspešnosti lahko primerja s prenosom svežih zarodkov po postopku IVF. Če pri IVM opravimo prenos svežih zarodkov, je stopnja nosečnosti manjša, stopnja spontanih splavov pa večja. Razvoj zarodkov po IVM je počasnejši, odstotek razvojno zaustavljenih zarodkov pa višji.

Poskusne metode zdravljenja neplodnosti

Med poskusne metode zdravljenja neplodnosti sodijo zdravila proti debelosti, inozitol in bariatrično kirurško zdravljenje. Podatki o vplivu na plodnost in o izidih nosečnosti niso zadostni, zato trenutno ne sodijo med klinično potrjene metode zdravljenja neplodnosti.



Slika 2: Stopenjsko zdravljenje neplodnosti pri anovulatornem PCOS (osrednja, z zlato označena pot sledi dokazom najboljše prakse in je prednostna).

7.4 Obravnava odraslih žensk s PCOS v družinski medicini

Zdravnik družinske medicine tvorno sodeluje v interdisciplinarni obravnavi odraslih žensk s PCOS. Ukvarja se z njihovimi sočasnimi telesnimi in duševnimi težavami. Vzame naj osnovno ginekološko anamnezo. Pozoren je na povečano pojavnost debelosti, OSA, moteno toleranco za glukozo, dislipidemije ter srčno-žilna in kožna obolenja, kot tudi na povečano tveganje za razvoj depresije, anksioznosti, bipolarne in obsesivno-kompulzivne motnje.

Pregled ženske s PCOS naj po možnosti vključuje antropološke meritve v skladu s priporočili. Pomembno je

zaznati klinične znake androgenizacije in insulinske rezistence ter pregledati ščitnico.

Zelo koristno je, če poleg tega zdravnik družinske medicine opravi osnovne laboratorijske biokemične preiskave, vključno z jetrnimi testi. Določi tudi glukozo, OGTT in lipidogram, če je to skladno s priporočili.

V sklopu diagnostično-terapevtske obravnave ženske s PCOS zdravnik družinske medicine tesno sodeluje z njenim izbranim ginekologom, po potrebi pa žensko glede na njeno vodilno težavo, želje in pričakovanja napoti tudi k drugim specialistom.

V Tabeli 8 povzemamo pristop k zdravljenju bolezenskih stanj, povezanih s PCOS.

Tabela 8: Pristop k zdravljenju bolezenskih stanj, povezanih s PCOS

Zaščita endometrija/kontracepcija <ul style="list-style-type: none"> – kombinirani hormonski kontraceptivi (tableta, kožni obliž, vaginalni obroček) – progesteron ciklično mesečno ali na 2 meseca[†] – intrauterini sistem (IUS) z levonorgestrelom – metformin (pogojno ob nadzoru ovulacij)[†] 	Debelost/povečevanje TM <ul style="list-style-type: none"> – sprememba prehrane – načrt telesne aktivnosti (ni znano, katera aktivnost je superiorna) – metformin – zdravila za zmanjšanje TM – izogibanje zdravil, ki povišajo TM – bariatrični poseg
Neplodnost <ul style="list-style-type: none"> – sprememba navad, hujšanje v primeru debelosti – letrozol – spodbujanje s FSH ali LEKO – oploditev »in vitro« – optimizacija presnovnih parametrov, še posebej glikemije v primeru SB 	Kožne spremembe <ul style="list-style-type: none"> – hirsutizem (kombinirani oralni kontraceptivi, spironolakton, lokalno eflornitin, laserska depilacija, elektroliza) – akne (kombinirani oralni kontraceptivi, spironolakton, benzoil peroksid, salicilna kislina, lokalni antibiotik, lokalni retinoid, oralni retinoid) – hidradenitis (klorheksidin glukonat, oralni minociklin/doksiciklin) – akantoza (losjon z mlečno kislino, metformin)
Zdravljenje pridruženih bolezni, kot so npr. SB, nealkoholna zamaščenost jeter, sindrom obstruktivne apneje v spanju, hipertenzija, hiperlipidemija, depresija ali anksioznost, naj sledi veljavnim kliničnim smernicam.	

* ne zniža testosterona in ne vpliva na kožne spremembe; † ni učinkovito kot kontracepcija; FSH – folitropin; SB – sladkorna bolezen; TM – telesna masa

Literatura:

- Armar NA, McGarrigle HH, Honour J, Holownia P, Jacobs HS, Lachelin GC. Laparoscopic ovarian diathermy in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries: endocrine changes and clinical outcome. *Fertil Steril* 1990;53:45–49.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057.
- Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, Stener-Victorin E, Fauser BC, Norman RJ, 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;22:687-708.
- Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95:531-41.
- Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovarysyndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20(5):748–58.
- Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, van Wely M. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2:CD001122.
- Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2):CD000194
- Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD002249.
- Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Sep.
- Cassidy-Vu L, Joe E, Kirk JK. Role of Statin Drugs for Polycystic Ovary Syndrome. *J Family Reprod Health*. 2016;10:165–75.
- Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e2695–709.

- Chen J, Huang C, Zhang T, et al. The effects of statins on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19:189.
- Cobo A, García-Velasco JA. Why all women should freeze their eggs. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28:206-10.
- Costello, M. and J. Eden, A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility & Sterility* 2003. 79: p. 1-13
- Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD005552.
- Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385:13971405.
- Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr Rev.* 2022 Jan 13;bnac001.
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397:971-84.
- De Mello AS, Reis RMD, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept* 2017;(2)8:13-23. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, Duhamel A, Catteau-Jonard S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011; 26:3123-9.
- Diamanti-Kandaraki E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162: 193-212.
- Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* 2013;78:782-5.
- Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019;12:40-66.
- Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril.* 2022;118(2):371-381.
- Falzarano C, Lofton T, Osei-Ntansah A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women and girls with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):258e272.
- Franik S, Le QK, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9:CD010287.
- FSRH Guideline Combined Hormonal Contraception 2019
- Garzia E, Galiano V, Marfia G, Navone S, Grossi E, Marconi AM. Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20:6.
- Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* 2019;92:108-20.
- Govc Eržen, Jana. Priročnik za zdravnike družinske medicine. Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2017.
- Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract* 2016; 5:2:14.
- Hoeger, K., et al., The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 2008. 93(11): p. 4299-306.
- Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106:e1071-83.
- Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006;85:277-84.
- Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005;20:2043-51.
- Homburg R. Choices in the treatment of anovulatory PCOS. In: Balen A, Franks S, Homburg R, eds. *Current Management of Polycystic Ovary Syndrome.* Proceedings of 59th RCOG Study Group, London: RCOG Press; 2010. p. 143-52.
- Hren I, Strah DM. Nefarmakološki ukrepi za zdravljenje simptomov pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov. In: Tušek-Bunc K, editor. 11. mariborski kongres družinske medicine. Zavod za razvoj družinske medicine; 2022. p. 189-201.

- Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88:371-95.
- International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Copyright Monash University, Melbourne Australia 2018.
- Janež A, Epšek M, Klen J, Kunst G, Marušič D, Rotar Pavlič D, Rakar A, Sentočnik T, Ziherl K, Jensterle Sever M. Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili, 2022; Isis
- Jensterle M, Janez A, Fliers E, DeVries JH, Vrtacnik-Bokal E, Siegelar SE. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Hum Reprod Update.* 2019;25:504-17.
- Jensterle M, Kravos NA, Ferjan S, Goricar K, Dolzan V, Janez A. Long-term efficacy of metformin in overweight-obese PCOS: longitudinal follow-up of retrospective cohort. *Endocr Connect.* 2020;9:44-54.
- Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol.* 2012;51(10):1162-74.
- Kjøtrod SB, von Düring V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod.* 2004 Jun;19(6):1315-22.
- Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update.* 1997;3:359-65.
- Kovač V, Geršak K. Sindrom policističnih jajčnikov. In: Takač I, Geršak K, ur. *Ginekologija in perinatologija.* 1. izd. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016. p. 42-8.
- Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002542.
- Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18:618-37.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25:544-51.
- Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1233-57.
- Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. World Health Organization
- Miao K, Zhou H. Effect of statins combined or not combined with metformin on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48: 1806-15.
- Miazgowski T, Martopullo I, Widecka J, Miazgowski B, Brodowska A. National and regional trends in the prevalence of polycystic ovary syndrome since 1990 within Europe: the modeled estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arch Med Sci.* 2021;17:343-51.
- Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ.* 2006;332:1485.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.
- Navodilo za uporabo zdravila Wegovy (semaglutid). U.S. Food and Drug Administration, junij 2021.
- Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, Lewis B, Oslica R, Francis W, Rodder S, Pandey A, Joshi PH. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:595-605.
- NICE priporočila 2022: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-new-drug-for-people-living-with-obesity>
- Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, et al. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:dga674.
- Palomba, S., et al., Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocrine Reviews,* 2009. 30(1): p. 1-50
- Palomba, S., et al., Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril,* 2011. 96(6): p. 1384-1390.e4
- Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T, Bizjak Ogrinc U. Slovenske smernice za rabo kombinirane hormonske kontracepcije. *Zdrav Vestn* 2012; 81:277-88.

- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373:11-22.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila Saxenda; 2.6. 2021
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila Wegovy;
- Pundir, J., et al., Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Bjog*, 2018. 125(3): p. 299-308.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
- Sabbadin C, Beggiao F, Keiko Vedolin C, Orlando G, Ragazzi E, Ceccato F, Barbot M, Bordin L, Donà G, Andrisani A, Belloni Fortina A, Scaroni C, Armanini D. Long-Lasting Effects of Spironolactone After its Withdrawal in Patients with Hyperandrogenic Skin Disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2022. Epub ahead of print.
- Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2018;179:1-11.
- Sarkar M, Terrault N, Chan W, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int.* 2020;40(2):355e359.
- Shao R, Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H. Direct effects of metformin in the endometrium: a hypothetical mechanism for the treatment of women with PCOS and endometrial carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33:41.
- Shelly W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB. Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63:163-81.
- Shoham Z, Borenstein R, Lunenfeld B, Pariente C. Hormonal profiles following clomiphene citrate therapy in conception and nonconception cycles. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33:271-8.
- Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art. No.: CD012378. Accessed 13 December 2022.
- Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14:1081-9.
- Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1-13.
- Sun J, Yuan Y, Cai R, et al. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2015;5:e007280.
- Statistični urad republike Slovenije. <https://pxweb.stat.si:443/SiStatData/sq/15476>
- Strah D, Hren Strah L. Multidisciplinarno celostno zdravljenje žensk s PCOS. In: Stepanović A, Šet V, eds. XXIV. Fajdigovi dnevi : zbornik predavanj, Družinska medicina, 20, Supplement, 3. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2022. 115-120.
- Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1153-60.
- Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21:80-89.
- Tang, T., et al., The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod*, 2006. 21(6): p. 1416-25
- Tang, T., et al., Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(5): p. CD003053.
- Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41.
- Teede HJ, Joham AE, Paul E, Moran LJ, Loxton D, Jolley D, Lombard C. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:1526-32.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33:1602-18.
- Unanyan A, Pivazyan L, Krylova E, Eskin A, Zakaryan A, Sarkisova A, Ishchenko A. Effectiveness of inositol, metformin and their combination in women with PCOS undergoing assisted reproduction: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38:1035-1046.
- US Preventive Services Task Force. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325:476-48
- Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003:CD001125.

- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–337.
- Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:1403–13.
- Vassilatou E, Vassiliadi DA, Salambasis K, et al. Increased prevalence of polycystic ovary syndrome in premenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):739e747.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384:989–1002.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953–2041.
- Woronow D, Chamerlain C, Niak A, Avigan M, Houstoun M, Kortepeter C. Acute Cholecystitis Associated With the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reported to the US Food and Drug Administration *JAMA Intern Med* 2022 Aug 29. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.3810. Online ahead of print
- Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health*. 2018;15(1):77.
- Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Versus HCG for Oocyte Triggering in Antagonist-Assisted Reproductive Technology. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) 10:CD008046.
- Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2019. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2021. Dostopno na <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2019>
- Zhang J, Xing C, Zhao H, He B. The effectiveness of coenzyme Q10, vitamin E, inositols, and vitamin D in improving the endocrine and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a network Meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37:1063–71.

Avgusta 2023 so izšle posodobljene Mednarodne smernice za obravnavo in zdravljenje sindroma policističnih jajčnikov.

Ključne posodobitve vključujejo:

- (i) nadaljnja izboljšava posameznih diagnostičnih meril, poenostavljen diagnostični algoritem in vključitev ravni anti-Müllerjevega hormona (AMH) kot alternative ultrazvoku samo pri odraslih;
- (ii) okrepljeno priznavanje širših značilnosti PCOS, vključno z dejavniki presnovnega tveganja, srčno-žilnimi boleznimi, apnejo v spanju, zelo visoko razširjenostjo psiholoških značilnosti in visokim tveganjem za neželene izide v nosečnosti;
- (iii) poudarjanje slabo prepoznanega, raznolikega bremena bolezni in potrebe po večjem izobraževanju zdravstvenih delavcev, z dokazi podprtih informacijah za bolnike, izboljšanih modelih oskrbe in skupnem odločanju za izboljšanje izkušenj bolnikov, skupaj z večjim obsegom raziskav;
- (iv) ohranitev poudarka na zdravem življenjskem slogu, čustvenem počutju in kakovosti življenja, z zavedanjem in upoštevanjem stigme zaradi telesne mase; in
- (v) poudarjanje z dokazi podprte medicinske terapije ter cenejšega in varnejšega upravljanja plodnosti.

Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE; International PCOS Network. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Aug 15;dgad463. Epub ahead of print.

Ključne posodobitve so že vključene v slovenska Strokovna priporočila za diagnostiko in zdravljenje sindroma policističnih jajčnikov.

Zahvala:

Za medicinsko tekstopisje se avtorji zahvaljujemo dr. Aleši Rakar, Medscripta, Aleša Rakar, s. p., Pod jelšami 8, 1000 Ljubljana.

Razkritje:

Podjetje Novonordisk je finančno podprlo postavitev smernic skupaj s pripravo naslovnice, tisk smernic, lektoriranje, vlaganje priloge, vložek v revijo Isis nad 20 g in poštnino. Podjetje Novonordisk ni vplivalo na vsebino dokumenta, ni sodelovalo pri načrtovanju, zbiranju, vrednotenju, interpretaciji podatkov in ne pri pregledu sporočil. Avtorji prevzemajo popolno odgovornost za vsebino dokumenta.

Izdajatelj in založnik: Slovensko osteološko društvo

Uredništvo: izr. prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med., prof. dr. Andrej Janež, dr. med.

Lektoriranje: Marta Brečko Vrhovnik

Fotografija na naslovnici: An Interactive Lorenz Attractor by Malin Christersson at
<http://www.malinc.se/m/Lorenz.php>

Računalniška postavitev in priprava za tisk: Stanislav Oražem

Tisk: Tiskarna Povše

Naklada: 9.600 izvodov

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

618.11-008.6(082)

STROKOVNA priporočila za diagnostiko in zdravljenje sindroma policističnih jajčnikov / Mojca Jensterle Sever ... [et al.] ; [uredništvo Mojca Jensterle Sever, Andrej Janež]. - Ljubljana : Slovensko osteološko društvo, 2023

ISBN 978-961-94020-9-2
COBISS.SI-ID 162651139

