

Prijevremena insuficijencija jajnika: Preporuke Međunarodnoga društva za menopauzu

Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujović S, Webber L, Wolfman W

Prijevremena insuficijencija jajnika: Preporuke Međunarodnoga društva za menopauzu

Panay N,¹ Anderson RA,² Nappi RE,³ Vincent AJ,^{4,5} Vujović S,⁶ Webber L,⁷ Wolfman W⁸

¹Queen Charlotte's & Chelsea and Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College, London, UK; ²MRC Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, UK; ³Research Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, Obstetrics and Gynecology Unit, IRCCS S. Matteo Foundation, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ⁴Department of Endocrinology, Monash Health, Clayton, Victoria, Australia; ⁵Monash Centre for Health Research and Implementation, School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University, Clayton, Victoria, Australia; ⁶Faculty of Medicine, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Center of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ⁷St. Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; ⁸Department of Obstetrics and Gynaecology, Mt. Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

SAŽETAK Cilj ovoga preglednoga članka Međunarodnoga društva za menopauzu o prijevremenoj insuficijenciji jajnika (engl. Premature ovarian insufficiency, POI) jest pružiti najnovije informacije i preporuke o tom zdravstvenom stanju. Dalekosežne posljedice POI-ja narušuju kvalitetu života (poglavito psihološku i domenu seksualnosti) i plodnost, koštani ekvilibrij te kardiovaskularno i kognitivno zdravlje. Napredak u razumijevanju etiologije, dijagnostike i liječenja, usporen je zbog složenosti same stanja i neujednačenosti u znanstvenim istraživanjima. Recentni rezultati iz područja genetike i epidemiologije POI-ja donose nove spoznaje, a planiranim randomiziranim kontroliranim istraživanjima očekuju se usmjerenja k uspješnijim strategijama za očuvanje zdravlja. Međunarodno društvo za menopauzu okupilo je skupinu stručnjaka raznih specijalnosti s ciljem oblikovanja suvremenih smjernica dijagnostike i liječenja ovoga stanja te preporuka za daljnja istraživanja. Tom se inicijativom želi potaknuti međunarodna i regionalna društva koja se bave zdravljem žene, da usmjere svoje aktivnosti na stvaranje globalnoga registra POI-ja prikupljanjem podataka i njihovom znanstvenom analizom.

KLJUČNE RIJEČI donacija oocita; fertilitet; hormonsko liječenje; kardiometaboličko zdravlje; koštano zdravlje; kognitivno zdravlje; prijevremena insuficijencija jajnika; reproduktivno zdravlje

Prerana insuficijencija jajnika u mlade žene pokreće cijeli niz promjena koje utječu na njezino tjelesno zdravlje i emocionalni profil. Stoga iznenađuje tek neznatno ulaganje u istraživanja kojima bi se prevenirale posljedice preranoga gašenja funkcije jajnika. Uz to, još je uvijek neujednačena nomenklatura koja opisuje to stanje. Endokrinolog s Harvarda, Fuller Albright prvi je opisao to stanje kao „primarnu ovarijsku insuficijenciju“ s naglaskom na to da proces kreće iz jajnika. Međunarodno društvo za menopauzu smatra da je ispravno rabiti sintagmu „prerana insuficijencija jajnika“, iako mnogi i dalje rabe izraze „primarna insuficijencija jajnika (primary ovarian insufficiency)“, „prerano zatajenje jajnika (premature ovarian failure)“ i „prerana menopauza“. Pojam „prerana insuficijencija jajnika“ (premature ovarian insufficiency, POI) jasniji je jer „prerana“ uključuje oba moguća uzroka – spontano događanje ili iatrogene uzroke, dok „insuficijencija“ bolje od „zatajenja“, uključuje mogućnost povremene aktivnosti jajnika, koja može rezultirati ovulacijom pa čak i trudnoćom. Kontroverzije postoje i oko preciznoga dijagnostičkoga kriterija kojim bi se osiguralo pravodobno liječenje. Sve navedeno utječe na odgodu ispravne dijagnoze i efektivnoga liječenja POI-ja. Zato je Međunarodno društvo za menopauzu okupilo skupinu međunarodnih stručnjaka sa zadaćom da definiraju smjernice za dijagnostiku i liječenje POI-ja te oblikuju strategiju budućih istraživanja.

Poglavlja su: Demografija i etiologija; Patofiziologija i uzroci nastanka; Klinička slika i dijagnostika; Psihoseksualno i psihosocijalno zdravlje; Kardiometaboličko zdravlje; Zdravlje kostiju; Kognitivno zdravlje; Reprodukcijsko zdravlje; Savjeti za praksu; POI-registar; Sažetak, Zaključak

Demografija i etiologija prerane insuficijencije jajnika

POI, ili hipergonadotropni hipogonadizam odnosi se na gubitak funkcije jajnika prije četrdesete godine života, a rezultira izostankom krvarenja i hipoestrinizmom. Aktivnost jajnika povremeno se može obnoviti u 25% žena.¹ Granica od 40 godina primjenjuje se zato jer označuje dvije standardne devijacije niže od prosječne dobi za uobičajenu menopauzu. Procjenjuje se da POI zahvaća oko 1% ženske populacije², ali postoje teritorijalne razlike. Primjerice u Švedskoj je pojavnost 1,9%, od čega je 0,2% zbog ijatrogenih intervencija.³ Nedavno istraživanje o POI-ju i preuranjenoj menopauzi pokazuje da je globalna rasprostranjenost POI-ja 3,7% (95% raspon pouzdanosti (*confidence interval*, CI) 3,1–4,3) i da je prevalencija viša u zemljama sa srednjim ili niskim tzv., *Human development indeksom*.^{4*} POI se pojavljuje u 1/1000 žena mlađih od 30, odnosno 1/20.000 mlađih od 20 godina.⁵ Etiologija je nepoznata u 70 do 90% žena⁶, a manji dio poznatih uzroka uključuje genske (greške na autosomalnim i X kromosomu), autoimunosne, infekcije, metaboličke, toksične i ijatrogene, koji uključuju kemoterapiju, radioterapiju i kirurške zahvate.^{7,8}

Patofiziologija prerane insuficijencije jajnika

Žena se rađa sa 700.000 do 1.000.000 jajnih stanica u primordijalnim folikulima. Reprodukcijski prozor određen je njihovim preživljenjem tijekom oko 400 ovulacijskih ciklusa. POI je posljedica preranoga gubitka folikula te dovodi do infertiliteta i hipoestrinizma. Razlozi tomu mogu biti ubrzana folikularna atrezija ili destrukcija te problemi u trofičkoj potpori ili ubrzanome starenju primordijalnih folikula. Proces mogu ubrzati genski čimbenici, konzumacija rekreativnih droga, autoimunosne bolesti, kirurški zahvati u maloj zdjelici ili kemoterapija/izloženost kemikalijama.⁹ „Sindrom rezistentnoga jajnika“ rijedak je poremećaj karakteriziran povišenim vrijednostima folikulostimulirajućega hormona (FSH) i luteinizirajućega hormona (LH), unatoč normalnoj razini anti-Müllerovih hormona (AMH) i broju antralnih folikula. Takvi su jajnici rezistentni i na egzogenu FSH-stimulaciju zbog genske ili imunostne inaktivacije receptora za FSH i LH (opisano u poglavlju Genski čimbenici).¹⁰

U nekih žena sam proces starenja dovodi do POI-ja. Sve je više dokaza da epigenetičko starenje u fetalnim organima može započeti već nekoliko tjedana nakon zanošenja.¹¹ Zato se na prerano starenje organizma, nekoć pripisivano isključivo hormonskoj deprivaciji u žena s POI-jem, može tek u manjoj mjeri utjecati hormonskim liječenjem. Posljedice POI-ja su i jedan od vodećih javnozdravstvenih problema s obzirom na dugotrajne posljedice (osteoporoza, kardiovaskularne bolesti, demencija). Još više zabrinutosti pobuđuju rezultati nedavnog australskog istraživanja na 11.000 žena. Naime, one u kojih je nastupio POI, bile su u tripud većem riziku za pobol od više istodobnih bolesti u šezdesetim godinama života. Procjena je prilagođena prema broju kroničnih bolesti i čimbenicima osobnoga rizika u trenutku ulaska u istraživanje.¹²

Stoga epigenetičko starenje jajnika, kao i ostali patofiziološki mehanizmi nastanka POI-ja, zahtijevaju opsežnija forenzična istraživanja.

Genski čimbenici

Idiopatski POI pojavljuje se u 30% žena s obiteljskom poviješću POI-ja ili rane menopauze, što sugerira hereditarnu/gensku etiologiju.¹³ U 21% žena s primarnom amenorejom postoji abnormalnost kariotipa, za razliku od 11% u onih sa sekundarnom amenorejom.¹⁴ Još je više mutacija otkriveno zahvaljujući sekvenciranju cijeloga genoma.¹⁵ Geni odgovorni za kariotipsku abnormalnost vezani su mahom za kromosom X, iako su pronađene i rijetke autosomalne varijacije koje se mogu povezati s POI-jem. Navedene su abnormalnosti odgovorne za disfunkciju gonada, greškama u replikaciji DNA i mejozi te narušenim imunostnim i metaboličkim procesima.¹⁶

Abnormalnosti X kromosoma

Turnerov sindrom. Turnerov se sindrom pojavljuje u 1 na 2500 novorođenčadi, a karakterizira ga potpuni ili djelomični manjak jednoga kromosoma X (delecija, translokacija, inverzija, izokromosomija i ponekad mozaicizam).¹⁷ Manjak gena koji formiraju kromosom X rezultira nedovoljnom proizvodnjom RNA-e i proteina karakterističnih za kromosom X.¹⁸ Žene s Turnerovim sindromom rađaju se s uobičajenim brojem primordijalnih folikula, ali je njihova atrezija ubrzana.¹⁹ U nekih žena s primarnom amenorejom, posebno u onih čiji kariotip sadržava djeliće Y-materijala, jajnici su prisutni tek kao tračci tkiva, dok se u žena s X-mozaicizmom pojavljuju već ubrzo nakon menarhe.²⁰ Njihove su fenotipske karakteristike nizak stas, limfedemi i *pterygium colli*, zatim oslabljen vid, strabizam, česte upale srednjeg uha, visokolučno nepce (uska maksila), razmaknute bradavice, štitasta prsa, brojni madeži, *cubitus valgus*, kraća 4. metakarpalna kost, koarktacija aorte i abnormalnosti urotrakta. Žene s Turnerovim sindromom zahtijevaju multidisciplinarni nadzor i liječenje zbog potencijalnoga komorbiditeta: rizične trudnoće,

*2019 Human Development Index svrstava Republiku Hrvatsku na 46. mjesto (1.-11 – High human development) <http://hdr.undp.org/en/content/2019-human-development-index-ranking>.

oslabljen sluh, poteškoće u učenju, dijabetes, celijakija, hipotireoidizam, hepatična disfunkcija, dislipidemija, koronarna i cerebrovaskularna bolest.²¹ Ako su prisutni djelici kromosoma Y preporučuje se gonadektomija.²²

Fragilni X sindrom. Permutacija gena fragilne X-mentalne retardacije I (*fragile X mental retardation I gene*, FMR-I) bilježi se u jedne od 250 žena, a karakterizira ju multiplo kopiranje CGC-trinukleotida na poziciji 5' kromosoma X.²³ U normalnim okolnostima GCG-trinukleotidi ponavljaju se 5 do 45 puta. U muškaraca s mentalnom problematikom ili autizmom, zabilježeno je više od 200 ponavljanja. U žena u kojih je permutacija prisutna 55 do 200 puta, rizik za POI je 20%, a 8 do 16% njih nosi povišen rizik za razvoj ataksije tijekom života.²⁴ Ako je u muškoga novorođenčeta dokazana permutacija, preporučuje se genetičko testiranje u obitelji, a ako je dijete ženskoga spola vrijedno je uz to razmisliti i o pohrani jajnih stanica.²⁵

Ostale autosomalne mutacije vezane uz kromosom X. Rijetki uzroci POI-ja mogu biti genske mutacije u kromosomu X (BMP-12 i DIAPH-2) i autosomalni defekti u genima, kao što su GDF9, ESR 1, NOBOX, FSHR, LHR, FSH, inhibin A, GALT, AIRE, NOGGIN, POLG (bolest mitohondrija), CYP19A1, FOXL2 (povezanih s blefarofimozom, ptozom vjeđa i epikantusom), FOXO3 i čimbenik steroidogeneze I. Neke rijetke mutacije mogu biti povezane s neurološkom problematikom i povišenim rizikom za maligne bolesti. Primjer je ataksija/teleangiektazija (povezana s teleangiektazijama, cerebelarnom degeneracijom, okulomotornom disfunkcijom i imunodeficijencijom), Bloomovim sindromom (nizak stas, osip kože i prerano starenje) te Perraultov sindrom (oslabljen sluh, ovarijska disgeneza).¹⁸ Ako je uz opisane fenotipske abnormalnosti prisutan i POI, potrebna je detaljna genetička analiza.¹⁸

Hipogonadotropni hipogonadizam rijetko može biti temeljen i na genskim mutacijama gonadotropinskih receptora. Inaktivni oblik LH-gena i defekti steroidogenih enzima (StA R, CYP17 i aromataza) sprječavaju stvaranje estradiola, odnosno umanjuju razinu estrogena i povisuju razinu FSH-a, iako može biti prisutna umjerena folikulogeneza.

Autoimunosni uzroci/povezanost

Spontani POI može u 4 do 30% slučajeva biti povezan s autoimunosnim bolestima: Hashimotoov tireoiditis, dijabetes tipa I, Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis, upalne bolesti crijeva, multipla skleroza, celijakija, *myasthenia gravis* i ćelavost. Ipak, nema dokaza da su autoimunosne bolesti koje se pojavljuju uz POI, povezane s ubrzanom destrukcijom jajnih stanica. POI se može pojaviti i u nasljednih autoimunosnih bolesti, kao što su tip I (AIRE-mutacija) i tip II poliglandularnog autoimunosnoga sindroma. Sindrom autoimunosne poliendokrinopatije tipa I, već se u djetinjstvu očituje kroničnom mukokutanom kandidijazom, Addisonovom bolešću i hipoparatiroidizmom. Sindrom je posljedica mutacije autoregulatornog AIRE-gena na kromosomu 21. Steroidna protutijela mogu izazvati limfocitni ooforitis koji je uzrok POI-ja u 60% slučajeva. Tip II poliglandularnog autoimunosnoga sindroma vodi do adrenalne insuficijencije, dijabetesa tipa I, hipotireoidizma, Gravesove bolesti, a rijetko do POI-ja.¹⁷

Oko 4% žena s POI-jem nosi auto-protutijela za adrenalnu 21-hidroksilazu. Potičući citokine, B-stanice i T-stanice, ova protutijela uzrokuju imunosnu reakciju limfocitnom infiltracijom, u početku povećane cistične jajnike, zatim ooforitis i konačnu destrukciju folikula.²⁶ POI se može pojaviti i prije adrenalne insuficijencije pa je potrebno konzultirati endokrinologa, ako su adrenalna protutijela povišena.^{27,28}

Infekcija

Rijetko POI može biti posljedica mumpsa²⁹, infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili antiviralne terapije³⁰, kao i tuberkuloze, malarije, citomegalovirusa te varicele.

Toksini

POI se povezuje s pušenjem, odnosno inhalacijom policikličkog aromatskoga hidrokarbonata.^{31,32} Također se povezuje s izloženošću ftalatima i A-bisfenolu iz plastike.³³

Metabolički uzroci

Galaktozemija je autosomalni genski defekt koji je posljedica manjka enzima galaktoza-I-fosfat uridilotransferaze (GALT) u jetrima, bubrezima, jajnicima i srcu, organima u kojima je aktivnost GALT-a inače najizraženija. Visoke vrijednosti galaktoze mogu uzrokovati POI.³⁴

Ijatrogeni uzroci

Kemoterapija, radioterapija i kirurški zahvati u maloj zdjelici, mogu uzrokovati POI. Utjecaj kemoterapije ovisi o prethodnoj ovarijskoj rezervi te vrsti, dozi i putu primjene kemoterapije.^{35,36} Najpotentniji su ciklofosfamidi, cisplatin i doksorubicin.³⁷ Za zaštitu jajnika istodobno s kemoterapijom mogu se primjenjivati analozi gonadotropin

opuštajućega hormona (GnRH). Ipak, ishodi su dvojbeni.³⁸ Visok rizik za POI (>90%) nosi liječenje antraciklinima i alkilirajućim agensima, a najveći je rizik u žena koje su izložene alogeničkoj transplantaciji matičnih stanica. Iradijacije u dozi već od 1 Gy, a primjenjuju se u liječenju malignih bolesti dječje dobi, administrirane bilo lokalno ili izvana, mogu također uzrokovati POI.⁴⁰ Prerana insuficijencija jajnika česta je posljedica embolizacije uterinih arterija i kirurških zahvata u maloj zdjelici u svrhu liječenja torzije adneksa, endometrioma, cisti jajnika, malignih procesa, ili elektivnih adnektomija u nositeljica BRC-antigena.

Klinička slika i dijagnostika prerane insuficijencije jajnika

Anamneza

Osobna i obiteljska anamneza mora biti vrlo precizna. Nedavno objavljene preporuke savjetuju postavljanje ciljanih pitanja usmjerenih otkrivanju najčešćih pretkazatelja POI-ja (posebno one navedene kosim slovima):

- genske abnormalnosti
- obiteljska povijest prerane ili rane menopauze
- višeploidne trudnoće
- rana menarhe
- nuliparitet/niski paritet
- pušenje (ovisno o dozi)
- pothranjenost.

Simptomi i biobiljezi

Kliničkom slikom POI-ja dominira sekundarna amenoreja ili oligomenoreja, subfertilnost i simptomi estrogenske deficijencije. Ipak, simptomatologija spontanoga POI-ja može višestruko varirati jer, osim različitih stupnjeva amenoreje, ne mora biti ostalih simptoma. Mnogi čimbenici mogu utjecati na simptome i uzroke POI-ja, simptomima mogu biti različitih intenziteta i kvalitete, npr. psihosocijalni i psihoseksualni efekti ijatrogenog uzrokovanoga POI-ja.⁴²⁻⁴⁴ Simptomatologija može biti izraženija u artifično izazvanoga POI-ja nego u naravne menopauze.

Iako simptomi mogu varirati, zbog povremene produkcije hormona jajnika, ovarijska je rezerva u konstantnome padu, a posljedica je oligomenoreja ili amenoreja. Većinom je preporuka da nisku ovarijsku rezervu dokazuju povišene vrijednosti FSH-a u dva navrata s razmakom od 4 do 6 tjedana.^{5,45-47} Najčešće se preporučuje indikativna vrijednost FSH-a >40 i.j./L, iako *National Institute for Health and Care Excellence* sugerira vrijednost >30 i.j./L, a *European Society of Human Reproduction and Embryology* granicu od 25 i.j./L.⁵ Ako su krvarenja još prisutna, onda krv treba vaditi 2. do 3. dana ciklusa. Naravno da je važno ne pretjerati i dijagnosticirati POI u žena s regularnim ciklusima bez relevantnih diskrazija.

Smatra se da je najvjerodostojniji dokaz oslabljene ovarijske rezerve AMH-a, koji izlučuju antralni folikuli, posebno danas kad se izvode visoko senzitivni laboratorijski testovi. Ipak, iako AMH može poduprijeti dijagnozu POI-ja, i dalje nije precizirana donja granična vrijednost jer AMH može biti nemjerljiv čak do 5 godina prije konačne i trajne amenoreje. Dodatna nedostupnost testa, pogotovo u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i visoka cijena, znatno umanjuju mogućnost rutinske primjene.

Iako se smatralo da se testiranjem AMH-a može predvidjeti spontani POI ili naravna menopauza, za pretkazivanje POI-ja još nema potvrde o vjerodostojnosti.⁴⁷ Istodobno, postoje dokazi koji indiciraju da je AMH dobar pretkazatelj gubitka funkcije jajnika nakon ijatrogenih intervencija, npr. kemoterapije kod raka dojke.⁴⁸ Transvaginalni ultrazvuk je dobar pribor ne samo za procjenu anatomskih abnormalnosti, već i volumena jajnika te prebrojavanje antralnih folikula (*antral follicle count*, AFC). Kod POI-ja je AFC obično snižen i dobro korelira s vrijednostima AMH-a⁴⁹, iako se ponekad primjećuje nizak AMH uz potpuno uredan broj antralnih folikula. S druge strane, AMH je bolji pretkazatelj odgovora jajnika na gonadotropinsku stimulaciju, u okvirima potpomognute oplodnje nego što je AFC⁵⁰ pa bi se taj odnos ekstrapolacijom mogao primijeniti i kod POI-ja. Naravno, potrebna su dodatna istraživanja koja bi potvrdila ovu tezu.

Ostali dijagnostički testovi

Ako je dijagnoza POI-ja vrlo vjerojatna, onda je preporuka učiniti kariotipizaciju uz analizu permutacije gena FMR1. Žene s vrlo ranim POI-jem (<30 godina), s obiteljskom anamnezom POI-ja i poteškoćama u učenju imaju prioritet za gensko testiranje. Sekvenciranjem genoma možda će se identificirati još neotkriveni čimbenici i omogućiti napredak u razumijevanju genskih uzroka POI-ja.

S obzirom na uznapređovalu pojavnost autoimunskih bolesti u kombinaciji s POI-jem, preporučuje se analiza protutijela sukladno osobnoj i obiteljskoj anamnezi. Najčešća autoimunska bolest povezana s POI-jem jest adrenalna insuficijencija; u 2,5 do 20% žena s POI-jem prisutna su adrenalna protutijela uz istodobnu hi-

stološku sliku autoimunskog ooforitisa, a POI se pojavljuje i u 10 do 20% bolesnica s Addisonovom bolešću.⁵¹ S obzirom na visoku osjetljivost, analiza protutijela za 21-hidroksilazu u perifernoj krvi preporučuje se u svih žena s dijagnozom POI-ja. Ako su protutijela prisutna, potrebno je dijagnostiku proširiti analizom ostalih parametara adrenalne funkcije. Istodobno je potrebno testirati funkciju štitnjače i protutijela na peroksidazu, s obzirom na čestu koegzistenciju autoimunskih bolesti štitnjače. Testiranje protutijela za jajnik nije potrebno jer je korelacija s kliničkim simptomima i ostalim biobiljezima minimalna, uz visoku stopu lažno pozitivnih rezultata.⁵¹

Opći zdravstveni probir

S obzirom na visoku povezanost POI-ja s kardiometaboličkim bolestima i slabljenjem kvalitete kostiju, vrijedno je istražiti inzulinsku rezistenciju (HbA1c) i lipidni profil te predložiti denzitometriju (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA). Učestalost tih pretraga ovisi o dostupnosti dijagnostičkih sredstava te osobnom i obiteljskom opterećenju. Iako nema potvrde o zdravstveno-ekonomskoj isplativosti, godišnje kontrole kardiovaskularnih biljega rizika su logične, iako je procjena prema dobi i ostalim čimbenicima rizika dostatna. Učestalost DXA ovisi o ostalim čimbenicima rizika za prijelom te rezultatima bazalne denzitometrije (opisano u poglavlju Zdravlje kostiju).

Psihoseksualno i psihosocijalno zdravlje u žena s primarnom insuficijencijom jajnika

POI nosi visoki rizik za psihoseksualne i psihosocijalne poremećaje.⁵² Hipoestrinizam utječe na središnje i periferne komponente seksualnosti, rezultirajući hipoaktivnim poremećajem seksualne želje (engl. *hypoactive sexual desire disorder*, HSDD) i vulvovaginalnom atrofijom (VVA), odnosno genitourinarnim sindromom menopauze (*genitourinary syndrome of menopause*, GSM).⁵³ U žene s POI-jem znatno je narušeno samopouzdanje zbog infertiliteta i potencijalno već započetoga procesa starenja.⁵⁴ Zanimljivo je da, kao zaseban entitet, niske vrijednosti androgena ne utječu na seksualnu disfunkciju, seksualno zadovoljstvo ni osjećaj blagostanja.⁵⁵ Ipak, manjak androgena može utjecati na manju učestalost seksualnih fantazija, masturbacije i seksualnog uzbuđenja uz slabiju lubrikaciju i dispareuniju.⁵⁶ Manjak estrogena vodi do 2,8 puta povećanoga rizika za seksualnu disfunkciju u žene s POI-jem.^{57,58} Ipak, sustavno hormonsko liječenje samo estrogenom (HT) neće u potpunosti razriješiti seksualnu simptomatologiju u žene s POI-jem⁵⁹ jer je za opći seksualni ekvilibrij (mozak-genitourinarna fiziologija) potrebna sinergija pa tako i terapijska nadoknada androgena i estrogena.^{60,61}

Dijagnoza POI-ja izaziva stres i posljedičnu depresiju, umanjuje samopouzdanje^{62,63}, žena osjeća gubitak socijalne potpore⁶⁴, a seksualna disfunkcija izaziva osjećaj općega nezadovoljstva.⁶⁵ Uz to narušeni su raspoloženje, izgled i samouvjerenost.^{43,66} Ipak, ženu s POI-jem najviše uznemiruje nemogućnost zanošenja.⁴⁴ Poremećeno je i psihosocijalno funkcioniranje, što dodatno umanjuje kvalitetu života. U usporedbi sa ženom koja je ušla u uobičajenu naravnu menopauzu, žena s POI-jem emocionalno je praznija, manje živahna i lošijega je mentalnoga zdravlja.⁶⁷ Psihosocijalna funkcija žene s POI-jem ovisi o dobi u kojoj je nastao POI i intenzitetu vazomotorne simptomatologije.

Nedavno objavljeno istraživanje zaključuje da je bilateralna ooforektomija⁶⁸ pa čak i histerektomija bez adneksotomije⁶⁹, ako je učinjena prije očekivane naravne menopauze, usko povezana s rizikom za depresiju i anksioznost.

Optimiziranje psihoseksualnoga i psihosocijalnoga zdravlja

Zbog brojnih tjelesnih i psihičkih implikacija, ženama s POI-jem subspecialistička bi mreža trebala biti lako dostupna i učinkovita. Temeljne konzultacije su ključ uspjeha u liječenju seksualnih poremećaja u postmenopausalne žene⁷⁰, što je u mlađoj dobi posebno stresno⁴⁴ jer je dijagnoza neočekivana pa je poželjan dobro planirani strukturirani pristup kako bi se prevenirale brojne moguće posljedice.^{71,72}

Bez obzira na indikaciju, sveobuhvatne konzultacije poželjne su i prije i poslije kirurških zahvata čija je posljedica sterilnost. Dobar je primjer kombinacija kognitivne bihevoralne terapije i seksualne edukacije, što se pokazalo vrlo učinkovitim u žena koje su adneksotomirane zbog preventivnih razloga⁷³, pa bi takvu intervenciju trebalo primijeniti i u žena sa spontanom POI-jem.

Kompleksnost psihosocijalne i psihoseksualne simptomatologije POI-ja zahtijeva maksimalni znanstveno-istraživački angažman, s ciljem formiranja jasnijih smjernica za dugotrajnije hormonsko i nehormonsko liječenje.^{53,74} Androgenu deficijenciju treba liječiti transdermalnim putem, gdje je to moguće⁵³ te izabrati učinkovite doze estradiola⁷⁵, a testosteron propisivati u koncentraciji koja je fiziološka za premenopausalnu dob.^{76,77} Svi ostali farmakološki i nefarmakološki postupci identični su onima koji se rutinski primjenjuju u perimenopausalnoj medicini, dok kognitivno bihevoralno i seksualno liječenje treba prilagoditi specifičnim potrebama žene s POI-jem.⁵³

Kardiometaboličko zdravlje u žena s prijevremenom insuficijencijom jajnika

Suvremeni dokazi govore da je POI čvrsto povezan s povišenom pojavnnošću kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti pa su čak i bazalne vrijednosti FSH-a >7 i.j./L povezane s umnožavanjem biljega za kardiovaskularni rizik.⁷⁸ Tao i sur.,⁷⁹ detektirali su 48% povišenih rizika za ishemijsku srčanu bolest u žena s POI-jem u komparaciji s onima čija je menopauza nastupila s 50 godina. Metaanaliza koja je obuhvatila 10 opservacijskih istraživanja (1966. do 2012.) sa 190.588 ispitanica i 9440 registriranih incidenata, istaknula je POI kao neovisni čimbenik rizika za ishemijsku i koronarnu bolest srca.⁸⁰ Dokazana je i viša stopa smrtnosti u žena s POI-jem, koje nisu adekvatno pravodobno liječene.⁸¹⁻⁸³ *The Shanghai Women's Health Study* na 1003 bolesnica s POI-jem pokazala je rizik za smrtnost od 1,29 (95% CI 1,08–1,54),⁸⁴ Do sada najveća metaanaliza obuhvatila je 15 opservacijskih istraživanja i analizirala podatke 302.438 žena iz pet država.⁸⁵ U usporedbi sa ženama koje su ušle u naravnu menopauzu (50 do 51 godina) one s POI-jem imale su znatno viši kardiovaskularni rizik (*hazard ratio* [HR] 1,55, 95% CI 1,38–1,73; $p < 0,0001$) u gotovo linearnoj korelaciji. Svakom godinom ranijega ulaska u menopauzu rizik za kardiovaskularnu bolest bio je viši za 3%.⁸⁵

Razlike između spontane i kirurške prijevremene insuficijencije jajnika u odnosu na kardiovaskularni rizik

Nedavno istraživanje o spontanome i kirurškomu POI-ju potvrdilo je znatnu povezanost dobi menopauze s primarnim ishodom koronarne bolesti, aortalne stenozе, mitralne regurgitacije, atrijske fibrilacije, ishemijskim moždanim udarom, perifernim arterijskim bolestima i venskom tromboembolijom (VTE).⁸⁶ Od 144.260 ispitanica uključenih u istraživanje, 4904 (3,4%) imalo je spontani, a 644 (0,4%) kirurški POI. Navedeni primarni ishodi nastupili su u 292 (6,0%) žena sa spontanom (8,78/1000 godina života žene) i 49 (7,6%) s kirurškim POI-jem (11,27/1000 godina života žene) u usporedbi s 5415 (3,9%) žena bez POI-ja (5,7/1000 godina života žene). U odnosu na primarni ishod (incident), a nakon usklađivanja čimbenika kardiovaskularnih rizika i hormonskoga liječenja, spontani i kirurški POI pokazale su HR od 1,36 (95% CI 1,19–1,56; $p < 0,001$), odnosno 1,87 (95% CI 1,36–2,58; $p < 0,001$). Dvije su metaanalize^{86,87} istraživale razliku u zastupljenosti rizika između spontanoga i kirurškoga POI-ja. Prva nije dokazala da postoji znatna razlika u kardiovaskularnim rizicima za ta dva entiteta.⁸⁷ Moguće je da razlike i nema ili su ograničenja broja ispitanica i metodologije razlog lažno-negativnoga rezultata. Zaključak je druge metaanalize da je, zbog maloga broja istraživanja koja su dostupna analizi, bilo nemoguće procijeniti u kojoj mjeri tip menopauze utječe na kardiovaskularnu bolest.⁸⁸

Utjecaj hormonskoga liječenja na spontanu i ijtrogenu preranu insuficijenciju jajnika

Hipoestrogenizam inducira niz događaja: lipidni profil, inzulinsku rezistenciju, debljinu, upalu, hipertenziju, vazokonstrikciju, endotelnu disfunkciju, disfunkciju autonomnoga živčanoga sustava i ravnotežu dušikova oksida, uz narušenu dilatacijsku sposobnost krvožilja.⁸⁹ Dobrobit ranog uključivanja hormonskoga liječenja dokazana je nizom metaanaliza koje su istraživale utjecaj HT-a kod naravne i kirurške menopauze. Doza i vrsta hormonskoga liječenja pri inicijaciji, ključne su za prevenciju rizika za koronarne bolesti.⁹⁰ U žena s POI-jem, metaanalize su pokazale da su one koje su primjenjivale HT dulje od 10 godina, znatno nižega rizika za kardiovaskularnu bolest od onih koje ju nisu primjenjivale.^{85,91}

Estrogen snizuje razinu kolesterola, povisuje lipoprotein visoke gustoće i apolipoprotein A1, snizuje lipoproteine niske gustoće (LDL) i trigliceride te regulira receptor apolipoproteina B₁₀₀. Pod utjecajem se estrogena mali djelići LDL-a, koji su skloni oksidativnome stresu, mehanizmom čišćenja ugrađuju u subendotelni prostor. Peroralni HT, posebno drospirenon, i transdermalni HT reduciraju aktivnost angiotenzina i snizuju krvni tlak.⁹² Estrogen djeluje antioksidativno stimulirajući sintezu endotelna dušikova oksida i reducira endotelin I regulirajući krvni tlak, funkciju trombocita, proliferaciju vaskularnoga glatkoga mišićja i kontrolira adhezivne procese. Inhibirajući kalcijске kanale, 17 β -estradiol djeluje antiaritmički.⁹³ U istraživanju koje je proučavalo endotelnu funkciju⁹⁴, 18 je žena s POI-jem analizirano prije i nakon 6 mjeseci primjene HT-a. Rezultati su uspoređeni s kontrolnom skupinom 20 premenopausalnih ispitanica s urednim ciklusima. Kontrolna je skupina pokazala znatno bolji stupanj dilatacije brahijalne arterije nego ispitanice s POI-jem prije intervencije. Šest mjeseci nakon uvođenja HT-a u skupini žena s POI-jem u potpunosti se restaurirala sposobnost dilatacije i odgovarala je onoj zabilježenoj u kontrolnoj skupini. Rezultati drugoga istraživanja pokazali su pozitivan učinak rastućih doza estradiola (1, 2 i 4 mg) na redukciju debljine intima-medija.⁹⁵

Vrsta estrogena utječe na vrstu i intenzitet kardiovaskularnih incidenata. Jedno je istraživanje okupilo ispitanice s POI-jem u dvije skupine. Prva je primjenjivala transdermalni estradiol u kombinaciji s vaginalnim ili peroralnim progesteronom, a druga kombinirani oralni kontraceptiv (combined oral contraceptive, COC) s 30 μ g etinilestradiola. Srednji sistolički (razlika među skupinama je bila 7,3 mm Hg-a uz CI 2,5 do 12,00 mm Hg-a) i dijastolički (7,4 mm Hg-a, 95% CI 2,5 do 12,00 mm Hg-a) krvni tlak, angiotenzin plazme II i serumski kreatinin, bili su znatno niži u skupini s HT-om no u skupini s COC-om nakon 12-mjesečnoga liječenja.⁹⁶

Iako su neka istraživanja pokazala da HT u žena s POI-jem, posebno ako je uziman dulje od 10 godina, umanjuje kardiovaskularni rizik, druga istraživanja taj povoljni efekt nisu uočila.⁸⁶⁻⁸⁸ Potpuni odnos kardiovaskularnoga rizika u ispitanica s POI-jem koje uzimaju HT, nije jednostavno istražiti u kohortnim istraživanjima zato jer najčešće nisu istoga dizajna u odnosu na vrijeme koje je proteklo od dijagnoze POI-ja do početka liječenja, doze, vrste i trajanja HT-a. Zato je potrebno ustrojiti dugotrajno prospektivno randomizirano istraživanje ili, u izostanku toga, barem ustrojiti globalni registar koji bi zasigurno vrvio vrijednim informacijama.^{71,72}

Metaboličke promjene

Estradiol regulira mnoge ključne enzime koji su involvirani u bioenergetiku mitohondrija, kao što su prijenosnici glukoze bez kojih je unos šećera u stanicu nemoguć. Hipoestrinizam potiče centripetalni adipozitet, upalu masnih stanica i steatozu jetra te umanjuju unos glukoze iz cirkulacije, bez utjecaja na de novo sintezu slobodnih masnih kiselina. Kuyuksizoglu, et al., potvrdili su inzulinsku rezistenciju u bolesnica s POI-jem i s hipoestrinizmom.⁹⁷ Estrogen povoljno djeluje na metabolizam glukoze i inzulina poboljšavajući njegovu senzitivnost.⁹¹ Dok razni stresori povišuju vrijednosti inzulina i kortizola⁹⁸, metformin povoljno djeluje na inzulinsku rezistenciju, glukoneogenezu i imunost sustav.⁹⁹⁻¹⁰¹ Nasumično otvoreno (unblinded, randomized) istraživanje 17 žena s Turnerovim 102 sindromom, koje su uzimale 0,625 mg konjugiranih estrogena ili 30 µg etinilestradiola uz gestagen, 6 mjeseci, hiperinzulinemija je uspješno korigirana u objema skupinama.

Kost i prerana insuficijencija jajnika

Žene s POI-jem najčešće su zabrinute zbog napredovanja osteoporoze.^{43,44} Prevalencija osteoporoze, s obzirom na mineralnu gustoću kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) i rizik za prijelome te uzrok POI-ja, iznosi 8% do 27%.^{12,103-105} U žena s POI-jem zabilježen je izrazito nizak BMD¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ te povišen rizik za osteoporozu u odnosu na žene s uobičajenim nastupom menopauze (OR 2,54; 95% CI 1,63–3,96)¹², posebno u žena mlađih od 70 godina.^{12,105} Mehanizmi nastanka osteoporoze uključuju: nedovoljni prirast koštane mase, ubranu resorpciju kostiju povezanu s deficijencijom estrogena, komorbiditet koji također povišuje rizik za osteoporozu te ostale manjkavosti vezane uz uzroke POI-ja.¹⁰⁷

Uz opće poznate uzroke niskoga denziteta kostiju, za žene sa spontanom POI-jem i urednim kariotipom specifični su: dob niža od 20 godina, dijagnoza koja nije prepoznana dulje od 1 godine, niske koncentracije serumskoga vitamina D, nizak unos kalcija, neredovita primjena HT-a i tjelesna neaktivnost.¹⁰³⁻¹⁰⁶ Žene s Turnerovim sindromom dodatno imaju i genski uvjetovanu krhkost kostiju, povišen rizik za celijakiju i rizik za pad, zbog naglušnosti i oslabljena vida.¹⁰⁷ Celijakija je, također, povezana s autoimunostim uzrokom POI-ja. Nažalost, FRAX, jedan od pribora za procjenu uzroka za prijelom, nije validiran za primjenu u žena mlađih od 40 godina života.

Ukratko, briga za zdravlje kostiju u žena s POI-jem uključuje kliničku procjenu, biokemijske biljege, DXA, hitno uvođenje HT-a (osim kod kontraindikacija), tjelesnu aktivnost, edukaciju i stalni nadzor (slika 1). Ipak, mnogi čimbenici mogu osujetiti adekvatan pristup u kontroli zdravlja kostiju u žena s POI-jem: nerazumijevanje bolesnice, nedovoljno educirani medicinar, nedostatna dijagnostika, nedovoljno jasna definicija osteoporoze u mlađih osoba te odgođeno ili neredovito liječenje.^{97,108-112} Nažalost, u žena s POI-jem primijećena je niska razina znanja o osteoporozi, što utječe na ignoriranje javnih akcija probira i neadekvatne prehranbene navike (unos kalcija)¹¹⁰, a kost nije u fokusu ni svim obiteljskim liječnicima, ginekolozima i endokrinolozima koji su uključeni u zdravstvenu skrb o ženama s POI-jem.^{111,112}

Dijagnostika osteoporoze u žena mlađih od 40 godina nije jednostavna, s obzirom na to da se denzitometrijski parametri (*T-score*) ne mogu primjenjivati prije no što se postigne vršna vrijednost koštane mase.¹¹³ Uz to, BMD se lako može podcijeniti u osoba nižega rasta, kao što su žene s Turnerovim sindromom.¹⁰⁷ Mjerenje trabekularne makroarhitekture lumbalnih kralježaka, nova je metoda za bolju procjenu kvalitete kostiju.¹¹⁴ Međunarodno Društvo za kliničku denzitometriju (*International Society for Clinical Densitometry*, 2019.) preporučuje Z-vrijednost (gustoća kostiju koja je 2 standardne devijacije (SD) niža od prosječne vrijednosti prema dobi) manju od –2 kao dobar parametar za procjenu niske koštane mase u premenopausalnih žena, nažalost ne i za one s POI-jem.¹¹⁵ U preglednome članku koji obrađuje osteoporozu u mlađoj dobi, koji je objavila *International Osteoporosis Foundation*, sugerira se da se vrijednost $Z < -2$ može rabiti kao biljeg niske koštane mase i u mlađih osoba koje još nisu postigle njezinu vršnu vrijednost. Pojam „osteopenija“ trebalo bi izbjegavati. Ipak, preporučuje se, u skladu s definicijom Svjetske zdravstvene organizacije¹¹³, zadržati dosadašnju praksu uporabe vrijednosti $T < 2,5$ (gustoća kostiju 2,5 SD niža od prosječne vrijednosti koštane mase za osobu mlađe dobi) za dijagnozu osteoporoze u mlađih osoba koje boluju od kroničnih bolesti koje narušuju metabolizam kostiju, uključujući hipogonadizam, odnosno POI. Zaključno, dijagnoza osteoporoze u mlađe se žene s POI-jem postavlja ako su kosti lako lomljive i pri minimalnoj traumi (*fragility fracture*), posebno vertebralni kralješci, i/ili je vrijednost $T < -2,5$ (osim ako rast nije završen).

Sistematska procjena različitih kliničkih smjernica za dijagnostiku i liječenje osteoporoze u žena s POI-jem pokazuje da smjernice variraju u kvaliteti zbog manjka čvrstih dokaza koji bi poduprijeli određene preporuke.¹¹⁶

SLIKA 1. Postupnik za kontrolu zdravlja kostiju u žena s preranom insuficijencijom jajnika (POI). Preuzeto uz dopuštenje iz Maturitas 2019;128:70–80.¹¹⁶ (Elsevier, 2019). HT – hormonsko liječenje; COC – kombinirana oralna kontracepcija; BMD – mineralna gustoća kostiju; DXA – dual X-ray absorptiometry; MGUS – monoklonalna gamopatija nerazjašnjenoga značenja; CMP – kalcij, magnezij, fosfati; UEC – ureja, elektroliti, kreatinin; LFT – hepatogram; TSH – hormone koji stimulira štitnjaču.

POSTUPNIK ZA OČUVANJE ZDRAVLJA KOSTIJU U ŽENA S PRERANOM INSUFICIJENCIJOM JAJNIKA (POI)			
Žene s dijagnosticiranom preranom insuficijencijom jajnika			
↓			
Inicijalni postupci			
<p>Potencijalni čimbenici rizika za nizak BMD u žena s POI-jem</p> <ul style="list-style-type: none"> • primarna amenoreja • dugotrajni POI • >1 godina nakon dijagnoze • dob <20 godina pri pojavi neregularnih krvarenja • žene koje su preboljele malignu bolest u djetinjstvu 	<p>Opći rizici za nizak BMD* Nije moguće utjecati</p> <ul style="list-style-type: none"> • dob • prethodni fragilni lomovi kostiju • obiteljska anamneza osteoporoze • lomovi kostiju u roditelja <p>Moguće utjecati, životni stil</p> <ul style="list-style-type: none"> • sklonost padovima • slaba tjelesna aktivnost ili imobilnost • niska tjelesna masa • slabost i niska masa mišića • teško održavanje ravnoteže • manjak vitamina D • manjak bjelančevina i kalcija • pušenje • alkohol >2 standardne doze na dan 	<p>Bolesti povezane s niskim BMD-om +/- POI-jem</p> <ul style="list-style-type: none"> • reumatoidni artritis • hipertireoidizam • hiperparatireoidizam • kronična bolest bubrega • celiakija ili malapsorpcija • dijabetes melitus • mijelom ili MGUS • transplantacija organa • transplantacija koštane srži • infekcija HIV-om • depresija <p>Lijekovi povezani s niskim BMD-om</p> <ul style="list-style-type: none"> • glukokortikoidi • nedostatna nadoknada hormona štitnjače • inhibitori aromataze 	
<p>Laboratorijska obrada</p> <ul style="list-style-type: none"> • serum UEC, CMP, LFT, TSH, 25–hidroksi vitamin D • biljezi koštane pregradnje: za sada se ne preporučuju rutinski • ako je koštana masa niska, u obzir dolazi: serumski PTH, serologija celijakije, Ca iz 24–satnoga urina 	<p>Radiološka dijagnostika</p> <ul style="list-style-type: none"> • DXA: obvezno kad je dijagnoza POI-ja sigurna Niska koštana masa (Z-score < -2) bolji je naziv umjesto osteopenije. T-score < -2,5 definira osteoporozu** • RTG kralježnice: sumnja na frakturu kralježaka (gubitak tjelesne visine, bol u lumbalnome dijelu, kronične bolesti povezane s niskim BMD-om, sadašnje ili prethodno liječenje glukokortikoidima) 		
↓			
Postupak***			
<p>Održati zdrav životni stil</p> <ul style="list-style-type: none"> • vježbe opterećenja • prestanak pušenja • održavanje normalne tjelesne težine • uravnotežena prehrana s pravilnim unosom kalcija i vitamina D (ostali suplementi ako nedostaju) • umjereno uživanje alkohola 	<p>Hormonsko liječenje</p> <ul style="list-style-type: none"> • propisati hormonsko liječenje estrogenom svim ženama s POI-jem, osim ako postoje kontraindikacije • HT i hormonska kontracepcija (COC) jednako su prikladni, ali COC će manje pridonijeti koštanoj gustoći. Za nadoknadu estrogena poželjno je primijeniti 17β-estradiol • žene s intaktnom maternicom primjenjuju kombinirano liječenje progesteronom/ progestagenom • slijediti preferencije bolesnice s obzirom na put primjene i potrebe za kontracepcijom • hormonska je nadoknada potrebna barem do dobi u kojoj uobičajeno nastupa menopauza (50–51 godina). Razmotriti nastavak HT-a i nakon navedene dobi 	<p>Antiresorptivno liječenje</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostale farmakološke mogućnosti, uključujući bisfosfonate, razmotriti u konzultaciji sa stručnjakom za osteoporozu 	<p>Edukacija</p> <ul style="list-style-type: none"> • pravodobno informirati • dostupnost besplatnih brošura
↓			
Praćenje			
<p>Konstantna kontrola koštane ravnoteže</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ako je BMD normalan, a žena uzima adekvatne doze estrogena, nije potrebna sustavna DXA-analiza. • Ako je dijagnosticirana niska koštana masa, a nadoknada estrogenom (ili drugo liječenje) adekvatna, ordinirati DXA svake 2 do 3 godine. 		<p>Konzultacije</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativan trend BMD-a na uzastopnim DXA-prikazima (gubitak koštane mase > 5% i/ili > 0,05 g/cm²) zahtijeva provjeru adekvatnosti estrogenskoga liječenja ili detekcija ostalih potencijalnih čimbenika. Preporučuje se konzultirati stručnjaka za osteoporozu. • Uzastopni prijelomi su razlog za konzultaciju sa stručnjakom za osteoporozu. 	

*Kalkulatori za rizik prijeloma (FRAX i Garvan) nisu primjenjivi za žene mlađe od 40 godina.

**Kontroverzije oko dijagnosticiranja niskoga BMD-a u žena s POI-jem: *International Society for Clinical Bone Densitometry* preporučuje primjenu Z-zbroja < 2,0 za definiciju niske koštane mase u odnosu na dob žene starije od 50 godina.¹⁶ Druge smjernice i dalje primjenjuju T-zbroj < -2,5 za dijagnozu osteoporoze.^{14,26}

***Postupak je temeljen na postojećim dokazima koji su niske do srednje kvalitete.

<https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/research/themes/womens-and-childrens-public-health/early-menopause-research>

Smjernice su sukladne u preporukama da se HT mora uključiti čim prije i uzimati barem do dobi uobičajene menopauze, ali se razlikuju u preporukama za dijagnostiku i oblik hormonskoga liječenja. Iako ograničeni manjim brojem ispitanica, heterogenim populacijama, neusklađenom metodologijom i različitim etiologijama POI-ja, u svim sistematskim preglednim člancima zaključak je isti: hormonsko liječenje održava ili povećava gustoću kostiju u odnosu na pad koštane gustoće u žena koje ne uzimaju lijekove.^{117,118} Ipak, na koštanu masu (BMD) znatno utječu etiologija POI-ja i vrsta hormonskoga liječenja. Rezultati randomiziranih kontroliranih istraživanja (engl. *randomized controlled trial*, RCT) pokazuju da liječenje fiziološkim dozama od 150 do 150 µg transdermalnim ili 2 mg estradiola oralnim putem, može biti učinkovitije (prirast BMD-a u kralježnici, dobar odgovor koštanih biljega) nego liječenje s 30 µg etinilestradiola.^{119,120} Do sada nisu provedena istraživanja BMD-a u žena s POI-jem, u kojima je uziman oralni kontraceptiv s estradiolom, a petogodišnja RCT-istraživanja 20 žena s Turnerovim sindromom nisu pokazala poboljšanje mineralne gustoće kostiju u ispitanica koje su uzimale 2 ili 4 mg estradiola, iako je BMD pri višoj dozi bio tek neznatno povećan.¹²¹ Istraživanje 60 žena s POI-jem, kao posljedicom transplantacije matičnih stanica iz koštane srži¹²², pokazalo je nakon jednogodišnjega praćenja, da je BMD u onih koje su se koristile suplementacijom kalcij/vitamin D, znatno smanjen, bez znatnoga povećanja u korisnica 2 mg estradiola peroralno, a signifikantno je bilo povećanje BMD-a u skupini koja se je koristila risedronatom ili zoledronatom u tjednoj dozi od 35 mg.

Liječenje testosteronom pokazalo je različite rezultate. Dobri učinci na BMD registrirani su u pilot-istraživanju 14 žena s Turnerovim sindromom, koje su uzimale 1,5 mg metiltestosterona¹²³, a bez učinka je bilo liječenje transdermalnim testosteronom u RCT-u 145 žena s idiopatskim POI-jem.¹²⁴

U žena s POI-jem u kojih je HT kontraindiciran (rak dojke), u obzir dolazi liječenje bisfosfonatima ili denosumabom.⁵

U okviru 5 godina nakon početka liječenja preporučuje se učestalo kontrolirati BMD⁵, iako nema preporuka o najboljoj metodi, odnosno frekvenciji praćenja. Istraživanja variraju i u procjeni elevacije serumskih biljega koštane pregradnje, koji bi dokazivali dobar odgovor na liječenje.^{119,124,125} Zato su potrebna dodatna istraživanja prije preporuke za rutinsku uporabu biljega u tu svrhu.

Kognitivno zdravlje u žena s prijeвременom insuficijencijom jajnika

Žene koje su u stanju dugotrajnoga hipoestrinizma zbog POI-ja riskiraju kognitivnu disfunkciju, moždani udar i Parkinsonovu bolest. Ipak, većina podataka za takav zaključak crpljena je iz istraživanja koja su obrađivala žene s kirurškim POI-jem.¹²⁶⁻¹²⁹ Pravodobno započeto adekvatno hormonsko liječenje povoljno utječe na kogniciju.

Koristeći se podacima iz *Mayo Clinic Study* koja je promatrala utjecaj ooforektomije na proces starenja, Rocca, et al.¹²⁶ istražili su posljedice dugotrajnoga hipoestrinizma na kognitivnu funkciju/demenciju. Obradeno je 813 žena s unilateralnom ooforektomijom, 676 s bilateralnom ooforektomijom i 1472 žena u kontrolnoj skupini. Ispitanice koje su operirane prije nastupa menopauze, imale su povišeni rizik za kognitivnu problematiku ili demenciju u usporedbi s kontrolnom skupinom (HR 1,46; 95% CI 1,13–1,90), a mlađa dob pri ooforektomiji nosila je viši rizik ($p < 0,0001$).

Rocca, et al.¹²⁷ su, analizirajući rezultate triju opservacijskih istraživanja, izvijestili o povišenome riziku za ishemijski moždani udar u žena s bilateralnom ooforektomijom, u usporedbi sa ženama koje su očuvale svoje jajnike prije 50. godine života. Jedno je istraživanje pokazalo da estrogenska supstitucija umanjuje rizik za moždani udar.

Dva longitudinalna istraživanja koja su ispitivala kognitivne poremećaje (engl. *Religious Orders Study* i *Rush Memory and Aging Project*) potvrđuju povezanost dobi kirurške menopauze s kognitivnim propadanjem i neuropatologijom Alzheimerove bolesti.¹²⁹ Mlađa dob pri kirurškoj menopauzi povezana je s bržim općim kognitivnim padom ($p = 0,0007$), uključujući epizodnu ($p = 0,0003$) i semantičku ($p = 0,002$) memoriju. Preuranjena menopauza povezana je i s neuropatologijom Alzheimerove bolesti ($p = 0,038$), posebno ubrzanijim stvaranjem neuritičkih plakova ($p = 0,013$). Hormonsko liječenje tijekom najmanje 10 godina, ako je započelo barem 5 godina nakon perimenopauze, znatno usporuje kognitivno propadanje.

Reproduktivno zdravlje u žena s preranom insuficijencijom jajnika

Neploidnost je najznačajnija posljedica POI-ja, koja narušuje psihosocijalno zdravlje žene, a u nekim sredinama kompromitira njezin socijalni status i utječe na ekonomsku stabilnost.⁵ Osim mutacijama gonadotropinskih receptora, uzrok infertiliteta u POI-ju jest vrlo malome broju oocita koji teško napreduju k ovulaciji, unatoč visokim razinama gonadotropina. Ipak, aktivnost jajnika zabilježena je u 25% žena s POI-jem, uz stopu zanošenja od 5%.¹³⁰ Većina zanese u okviru jedne godine nakon dijagnoze, iako se trudnoća može dogoditi i godinama poslije.¹³¹ Pozitivan pretkazateljski čimbenik za moguću spontanu trudnoću, jest ovarijska aktivnost zabilježena pri dijagnozi POI-ja.¹²³

Liječenje

Dva sistematska pregledna članka^{132,133}, s razmakom od 20 godina, donose iste zaključke – ne postoji dokazano liječenje kojim bi se povisila stopa trudnoća iz bazena autolognih oocita. Objavljena su samo tri manja RCT-

istraživanja koja su istraživala terapijske mogućnosti. U dvama je primjenjivan estrogen sa svrhom sniženja razine endogenoga FSH-a, kako bi se senzibilizirali FSH-receptori koji su inaktivirani tijekom kroničnog izlaganja visokim FSH-vrijednostima. U jednome *cross-over* istraživanju nasumično je izabrano 37 žena s POI-jem. Jedna je skupina liječena s 2 mg estradiola peroralno tijekom 6 mjeseci, dok je druga dobivala placebo. Iako nije bilo znatnog učinka estradiola, 46% žena je ovuliralo barem jednom, a zabilježene su dvije trudnoće.¹³⁴ U druga dva uključena je gonadotropinska stimulacija. U jednome je 50 žena s POI-jem uzimalo etinilestradiol tijekom dvaju tjedana prije gonadotropinske stimulacije. U drugome je 58 žena s POI-jem uzimalo 6 mg deksametazona peroralno/na dan ili placebo tijekom 28 dana, uz supresiju jajnika GnRH-analozima, prije stimulacije gonadotropinima.¹³⁶ Iako su zabilježene 4 trudnoće u skupini koja je uzimala etinilestradiol, a dvije u skupini s deksametazonom (ni jedna u placebo-skupinama), razlike nisu bile statistički značajne. Uz to, trudnoća nije postavljena kao primarni cilj, a stope ovulacija u intervencijskim su skupinama bile su znatno različite.

Dehidroepiandrosteron

Cochraneov sistematski pregledni članak zaključuje da dehidroepiandrosteron (DHEA) i njegov derivat testosteron mogu poboljšati stopu živorođenih u žena koje liječe neplodnost, u kojih je odgovor na terapiju slab (*poor responders*), iako, kad se isključe istraživanja s visokim rizikom za pristranost (*bias*), učinak se gubi.¹³⁷ Smatra se da androgeni, uz gonadotropine, stimuliraju zrenje folikula u preantralnome stadiju. U opservacijskom istraživanju 38 je žena s POI-jem tijekom 12 mjeseci uzimalo 25 mg DHEA-e tri puta na dan. Istraživanje je dovršilo 31 ispitanica, ali bez efekta na biljege ovarijske rezerve i obrasce krvarenja.¹³⁸

Procjena

Zbog maloga broja ispitanica u analiziranim istraživanjima, navedene stope trudnoća moraju se uzeti s oprezom. Nerealna očekivanja bolesnice s POI-jem i izražena želja subspcijalističkoga tima za humanu reprodukciju da im se pomogne, moraju biti usklađeni i postavljeni u stvarne okvire. Ta je etička dvojba dobro obrađena u uvodnome članku nedavno objavljenome u *New England Journal of Medicine*, gdje je vodeća tema bila priprema endometrija za implantaciju (*endometrial scratching*).¹³⁹ Iako popularna intervencija, uvedena nakon obećavajućih rezultata iz nekoliko manjih istraživanja, veliko multicentrično RCT-istraživanje nije pokazalo da je „grebanje“ endometrija uspješna intervencija u okviru metoda potpomognute oplodnje.

Zaleđivanje i donacija oocita

Donacija oocita priznata je metoda u liječenju neplodnosti u žena s POI-jem. Postupak se znatno razlikuje od onih u kojima se primjenjuju autologne oocite i nije prihvatljiv za svaku ženu. Prikladni su donori rijetko dostupni, postupak je vrlo skup, a zakonska regulativa često je restriktivna.

Zamrzavanje oocita nije metoda prikladna za žene s POI-jem, iako su mnoge trudnoće realizirane iz jajnih stanica koje su pohranjene prije ijatrogenoga gubitka plodnosti. Kad bi se, drugim uzrocima izazvan, POI mogao predvidjeti, onda bi metoda krioprezervacije bila izrazito učinkovita. Dobra je mogućnost i *in vitro* maturacija aspiracijom izuzetih jajnih stanica iz antralnih folikula. Sve to upućuje na potrebu za daljnjim istraživanjem etiologije POI-ja.

Nove metode za poboljšanje reproduktivnog potencijala u žena s POI-jem

Potencijal matičnih stanica možda navješćuju četiri trudnoće nakon transplantacija iz koštane srži ili krvi¹⁴⁰, a više je animalnih modela pokazalo dobro obnavljanje funkcije jajnika nakon transfuzije matičnih stanica mezenhimalnoga podrijetla.¹⁴¹ U svrhu bolje *in vitro* maturacije primordijalnih i primarnih folikula, iskorištena je plazma bogata trombocitima (*platelet-rich plasma*, PRP).¹⁴² Prikazan je slučaj živorođenih blizanaca nakon intraovarijske injekcije PRP-a u kombinaciji s gonadotropinom nakon čega su uslijedila dva ciklusa ovarijske stimulacije transvaginalnim putem.¹⁴³

Aktivacija primordijalnih folikula još je jedna inovativna metoda koja se istražuje. Ključno je istraživanje koje je obuhvatilo 37 žena s POI-jem, a u 20 njih su preostali neaktivni folikuli dokazani u histološkim uzorcima. Uklonjeni jajnici obrađeni su fosfatazom i inhibitorom tensinovitih homologa pa ponovno usađeni u blizini jajovoda. U devet od dvadeset žena primijećeno je zrenje folikula, tri su zanijele, a dvije uredno rodile.¹⁴⁴ Sigurnost i reproducibilnost te metode, potrebno je dodatno istražiti.¹⁴⁵

Krioprezervacija tkiva jajnika

Krioprezervacija tkiva jajnika (*ovarian tissue cryopreservation*, OTC) rutinski se primjenjuje s ciljem ublažavanja gonadotoksičnih posljedica liječenja malignih bolesti, gubitka plodnosti zbog ijatrogenoga POI-ja. Nakon

prvih izvještaja u devedesetima i prvoga živorođenoga djeteta nakon transplantacije 2004. godine, ta se metoda proširila diljem svijeta i do sada rezultirala uspješnim porođajima oko 200 zdrave djece.^{146,147} Precizan je broj teško dokučiti zbog još neustanovljenoga međunarodnoga registra, ali je zasigurno u stalnome porastu. Preciznu stopu uspješnosti te metode teško je izračunati. Izvještaji iz većih centara govore o stopi od 25 do 30% te o boljoj uspješnosti ako se tkivo prezervira u ranijoj životnoj dobi.

Ova se metoda najčešće primjenjuje u djevojaka i mladih žena koje su suočene s predviđenim gonadotoksičnim postupcima zbog maligne bolesti, ali je dobro došla i za žene s naznačenim rizikom za POI. Godinama se primjenjuje u žena s Turnerovim sindromom, ali još uvijek nema izvještaja o uspješnim trudnoćama i porođajima nakon transplantacije tkiva jajnika. U nedavno objavljenome članku sugerira se da bi metoda možda bila uspješnija u žena s mozaicizmom kromosoma X, iako ni tada nije sigurno da bi histološki nalaz jajnika bio povoljan.¹⁴⁸ U manjega broja mladih žena moguće je pronaći potpuno urednu populaciju zdravih folikula, no u većine je ta količina zanemariva u odnosu na velik broj abnormalnih. Nažalost, ni endokrinološkom obradom niti ultrazvukom, nije moguće predvidjeti ishod histoloških analiza. Stoga je prije odluke o krioprezervaciji potrebna dobra procjena zdravstvenoga stanja, posebno sposobnosti da se uspješno iznese trudnoća, što je najveći rizik za ženu s Turnerovim sindromom.

Daljnja će istraživanja zasigurno širiti indikacije. Primjerice, vjerojatno bi dobra kandidatkinja bila žena s genskom predispozicijom za POI, kao što je FOXL2-genska mutacija, povezana s blefarofimozom, ptozom i *epicanthus inversus* sindromom. Iako u tih žena nema kontaminacije tkiva malignim stanicama, kao što je to slučaj, primjerice, kod leukemije, ostaje pitanje jesu li ta stanja, u kojima patologija zahvaća jajnik, odgovarajući pokazatelj za uspješnu primjenu krioprezervacije tkiva jajnika.

Daljnja će istraživanja pokazati je li OTC i dalje eksperimentalna ili postaje standardna metoda. U tome je smislu važan zaključak Američkoga društva za reproduktivnu medicinu, koji navodi da je krioprezervacija tkiva jajnika „dokazani medicinski postupak s ograničenom učinkovitošću, koji se može preporučiti pomno odabranim pacijenticama“.¹⁴⁹

Važno je napomenuti da su podatci nedostatni za djevojčice u predpubertetskomu razdoblju, sa samo dva slučaja u svjetskoj literaturi o uspješnoj trudnoći u pacijentica kojima je tkivo uzeto prije ili u ranoj fazi puberteta. Obje su imale benigne hematološke bolesti. Ti su uspjesi važan napredak koji omogućuje širu primjenu OTC-a, s obzirom na to da je cijena postupka do sada bila ograničavajući čimbenik.

Očuvanje plodnosti primarna je namjena OTC-a. Međutim, logično je zaključiti da bi se prezervacijom tkiva mogao kroz neko vrijeme zadržati i endokrinološki potencijal jajnika. Ipak, nema objektivnih podataka o obnavljanju hormonske ravnoteže ni utjecaja, primjerice na mineralnu gustoću kostiju nakon transplantacije tkiva prethodno zamrznutoga jajnika. Dakle, za sada je ovaj postupak namijenjen isključivo onima u kojih je primarna indikacija obnova plodnosti, a zahvat je možda primjenjiv u endokrinološkome smislu tek kad fertilitet nije na prvome mjestu. Uz to, laparoskopsko uklanjanje jajnika i njegovo vraćanje kirurškim putem, nosi moguće rizike, dok pohrana jajnika zahtijeva visoko specifične uvjete koje zadovoljava tek manji broj centara za humanu reprodukciju.

Matične stanice

Jedna od glavnih razlika reproduktivnih sustava jest gotovo trajna gametogeneza u muškaraca za razliku od oplodnoga potencijala u žena, koji nije samo ograničena trajanja, već je narušen gubitkom kvalitete jajnih stanica tijekom vremena. Za tu su razliku zaslužne matične stanice za spermatogonije, koje se u testisima nejednako dijele na spermatogonije i na stanice kćeri, koje zadržavaju karakteristike matičnih stanica. Suprotno tome, u žena se sve jajne stanice stvaraju u fetalnoj fazi, valovima mejoze krajem prvoga i početkom drugoga trimestra trudnoće. Sve oogonije zastaju u profazi mejoze, stvarajući primordijalne folikule koji čine cjelokupnu ovarijsku rezervu.

Postojanje germinalnih matičnih stanica u jajniku značilo bi veliku pomoć u prevenciji i liječenju POI-ja. Mogući pronalazak tih stanica u postnatalnome tkivu jajnika sisavaca, sugeriraju kontroverzni podatci objavljeni 2004. i 2012. godine.¹⁵⁰⁻¹⁵² Naknadno su brojna istraživanja dokazala da stanice nazvane „oogonijskim matičnim stanicama“ („*oogonial stem cells*“, OSCs) doista postoje u jajnicima brojnih sisavaca pa i ljudske vrste.^{153,154}

Većina je istraživanja koja su ispitivala funkcionalni kapacitet navedenih stanica izveden na miševima, vrlo malo na ostalim vrstama. Istraživači su ih uspjeli u izolirati u glodavaca, umnožiti ih i ponovno injektirati u tkivo jajnika, koje je prethodno bilo izloženo kemoterapiji. Posebnom *cell-labeling* tehnologijom, dokazana je aktivnost transformiranih jajnih stanica, obnovljen je oplodni potencijal te je uslijedio normalni okot.¹⁵⁵ Preliminarna su istraživanja pokazala da postoje tragovi subpopulacija stanica koje pokazuju različite stadije maturacije u tkivu jajnika žena¹⁵⁶, ali nema dokaza da te stanice sudjeluju u normalnoj reprodukciji, odnosno da mogu aktivirati regeneraciju folikula.

Neka istraživanja sugeriraju da u miševa, OSCs doista potpomaže umnažanju folikula, ali ta sposobnost kopni s napredovanjem dobi.¹⁵⁷ Matične stanice koje se izoliraju iz vremenih jajnika, nemaju više potencijal za stvaranje folikula. Drugi su eksperimenti pokazali da se, nakon osiromašenja ovarijske rezerve kemoterapijom, sposobnost OSCs-a da stvara nove folikule smanjuje proporcionalno s vremenom koje je proteklo nakon kemoterapije.¹⁵⁸ To nije posljedica promjena u matičnim stanicama, već promjena u njihovu okruženju, koje kompromitiraju njihov

endogeni razvojni potencijal. Ipak, potrebno je naglasiti da su ti eksperimentalni modeli nedostatni da bi se transponirali na kliničke aplikacije u ljudi.¹⁵⁹

Smjernice za dijagnostiku i liječenje prerane insuficijencije jajnika

Općenito

S obzirom na to da POI inducira duboke psihičke i emocionalne promjene, potreban je multidisciplinarni pristup s timovima koji uključuju stručnjake iz područja menopauzalne medicine, reproduktivne medicine i psihologije, prema mogućnosti dostupne u jednome centru koji je dobro povezan s mrežom endokrinologa, ginekologa, onkologa, hematologa, farmakologa, dijetetičara i udrugama pacijenata. Primjer je *The Daisy Network* (<https://www.daisynetwork.org>). Idealna skrb o bolesnicama s POI-jem provodi se u centrima koji su specijalizirani za tu problematiku, a ako oni ne postoje u zdravstvenoj mreži, onda u specijalističkim ordinacijama i to barem do dobi kad nastupa naravna menopauza.

U okviru očuvanja zdravlja, ženama s POI-jem treba savjetovati dobro uravnotežene dijetalne režime, redovitu tjelovježbu, održavanje primjerene tjelesne mase, uz zabranu pušenja i ograničenje unosa alkohola. Iako suplementacija kalcija nije potrebna do trenutka dokazane deficijencije, dobar je savjet dnevna suplementacija s 800 do 1000 i.j. vitamina D3 te prehrane koja sadržava visoke količine kalcija i vitamina D. Takav će pristup, u kombinaciji s odgovarajućim hormonskim liječenjem, umanjiti rizik za kardiovaskularne bolesti i osteoporozu, iako i ovdje nedostaju specifična klinička istraživanja koja bi to potvrdila.

Hormonsko liječenje

Značenje HT-a u POI-ju je multifaktorsko. Ono omogućuje razvoj sekundarnih spolnih osobina (uključujući rast maternice) u djevojčica s primarnom amenorejom. Kao drugo, HT uspješno uklanja tipične vazomotorne tegobe, kao što su valovi vrućine i znojenje te urogenitalnu problematiku kao posljedicu vulvovaginalne i atrofije mokraćnoga mjehura – suhoću rodnice, dispareuniju, urgenciju i rekurentne infekcije urinarnoga trakta. Treće, HT donosi povoljne učinke na ostalu simptomatologiju koja narušuje kvalitetu života – kognitivnu problematiku, manjak energije i muskuloskeletalni bol. Četvrto, HT stvara povoljno hormonalno okruženje koje omogućuje nidaciju i poboljšava uvjete za naravno zanošenje. Konačno, HT umanjuje dugotrajne posljedice POI-ja, kao što su kardiovaskularne bolesti i osteoporoza.¹⁶⁰

Načela hormonskoga liječenja u preranoj insuficijenciji jajnika

Načela hormonskoga liječenja s ciljem obnove fiziološke hormonske ravnoteže u POI-ju, uz maksimiziranje povoljnih učinaka i minimiziranje rizika, su sljedeća:

1. Hormoni koji se nadoknađuju moraju biti identični onima koji nedostaju.
2. Neoralna primjena estrogena umanjit će rizike prvoga prolaska kroz jetru i umanjiti protrombotičke učinke oralne primjene.
3. Doze estrogena moraju biti više no što su one koje se nalaze u naravnoj menopauzi.

Sistematički pristup hormonskome liječenju u POI-ju

Aktualna se praksa razlikuje od centra do centra zbog sljedećih razloga:

1. Tek rijetki podatci iz RCT-a potvrđuju dobrobit HT-a u liječenju simptoma i poboljšavanju kvalitete života u ispitanica s POI-jem.
2. I dalje postoji kontroverzija oko doze progesterona, koja bi zaštitila endometrij uz visoke doze estrogena koje se primjenjuju u POI-ju.
3. Dostupnost i cijena HT-a variraju od države do države (čak i unutar jedne zemlje).
4. Sklonost bolesnice k primjeni lijekova koje percipiraju učinkovitima, a manje škodljivima (oralna kontracepcija u odnosu na hormonsko liječenje u perimenopauzi).

Zbog navedenih je razloga sistematički pristup HT-u u POI-ju iznimno važan, osiguravajući učinkovito, a sigurno liječenje. Nedavni pregledni članak⁷¹ sugerira integrirani, detaljni individualni pristup ženi s POI-jem, kontinuirano od puberteta do kasne reproduktivne dobi. Tek će ustanovljenje globalnoga POI-registra, koji analizira ishode različitih terapijskih modaliteta, donijeti smjernice za optimalan pristup.^{71,72}

Estrogen

Tipična „fiziološka“ primjena estrogena sastoji se od aplikacije 75 do 100 µg estradiola u obliku naljepaka ili estragela od 0,75 mg (tablica 1). Oralna primjena estradiola od 2 do 4 mg na dan može biti sigurna, ako je primjenjuju žene koje nisu pretile i nemaju povišen rizik za trombozu. Navedene doze postižu relativno fiziološke razine

estradiola od 200 do 400 pmol/L. Iako je objavljeno malo istraživanja o odnosu doza HT-a u POI-ju, razlog za preporuku viših doza estradiola leži, osim obuzdavanja vazomotorne simptomatologije, u postizanju kardiovaskularnoga zdravlja i koštanog ekvilibrija.^{95,96,119,121} (opisano u poglavljima „Kardiometaboličko zdravlje“ i „Zdravlje kostiju“). Iako su više doze estrogena fiziološke u mlađoj dobi, neke ne mogu tolerirati usputne pojave, kao što su mastalgija i migrena pa tada doza mora biti individualizirana i pažljivo uravnotežena u smislu dobrobiti, rizika i usputnih pojava. U praksi, nižim se dozama kreće u početku liječenja kako bi se testirao stupanj tolerancije, a poslije se dodaje koncentracija prema potrebi i prihvatljivosti. Stalno nadziranje razine estrogena nije potrebno, ali je dobrodošlo u procjeni utjecaja na simptome ili pojave neželjenih usputnih pojava. Transdermalna primjena ne zahtijeva stalni nadzor zbog stabilne farmakokinetike.

Ako perzistiraju simptomi vulvovaginalne atrofije, koji uzrokuju dispareuniju, tada se može dodati lokalni estrogen ili prasteron, bez bojazni od predoziranja ili neželjenih pojava. VVA može biti posebno izražena u mlađih žena s POI-jem koje uzimaju inhibitore aromataze u liječenju raka dojke, kad je kontraindicirana čak i ultraniska doza estrogena. Iako nije u indikacijskomu spektru, u žena koje uzimaju tamoksifen, estrogenski su receptori

TABLICA 1. Mogućnosti hormonske terapije (HT): standardna i kod prerane insuficijencija jajnika (POI)				
Vrsta HT-a	Sekvencijska kombinirana hormonska terapija		Kontinuirana kombinirana hormonska terapija	
	Niske/standardne doze	Više „POI“ doze	Niske/standardne doze	Više „POI“ doze
Vrsta estradiola				
Naljepak (transdermalno, µg)	25–50	75–100	25–50	75–100
Gel u tubi (transdermal, mg)	0.5–1.0	1.5–2.0	0.5–1.0	1.5–2.0
Gel u pumpici (1 istisak doze = 0.75 mg)	1–2	3–4	1–2	3–4
Oralno (mg)	1.0–2.0	3.0–4.0	1.0–2.0	3.0–4.0
Progesteron/progestagen				
Mikronizirani progesteron (oralno/vaginalno, mg)	100–200	≥ 200 (e.g. 300–400)	100	≥ 200
Didrogesteron (oralno, mg)	10	20	5.0	10
Medroksiprogesteron acetat (oralno, mg)	5.0	10	2.5	5.0
Noretisteron acetat (oralno, mg)	2.5–5.0	2.5–10	1.25–2.5*	5.0
E2/progesteron kombinirano liječenje				
E2/mikronizirani progesteron (oralno, mg)	1.0–2.0/100–200	> 2.0/> 200	1.0–2.0/100–200	3.0–4.0/300–400
E2/noretisteron acetat (transdermalno) µg/24 h	25–50/85–170	75–100/255–340	25–50/85–170	75–100/255–340
E2/didrogesteron (oralno, mg)	1.0–2.0/10	3.0–4.0/20	0.5–1.0/2.5–5.0	3.0–4.0/7.5–10
E2/noretisteron acetat (oralno, mg)	1.0–2.0/1.0	3.0–4.0/2.0–4.0	0.5–2.0/0.1–1.0	3.0–4.0/1.5–2.0
Intrauterini sistem s levonorgestrelom	Nema podataka	Nema podataka	20 µg/dan, dovoljno i pri višim POI dozama	

Komentari:

- U POI se uobičajeno primjenjuju više doze estradiola, u slučaju izraženijih usputnih pojava liječenje početi nižim dozama.
- Percepcija doze (niska/srednja/visoka) razlikuje se diljem svijeta (npr. u Sjevernoj Americi je 0,5 mg E2 niska doza, 1 mg E2 standardna, a 2 mg E2 visoka doza).
- U svrhu zaštite endometrija sekvencijski režim zahtijeva 12-dnevno uzimanje progesterona/progestagena u jednom ciklusu. Ponekad je potrebna modifikacija zbog netolerancije.
- Ako se koristi manje od pet godina, zaštita endometrija mikroniziranim progesteronom je nešto slabija.
- Prikazane su minimalne doze progesterona/progesterona koje uspješno štite endometrij.
- Nedostaju podaci o minimalnim učinkovitim dozama progesterona/progesterona koje štite endometrij u slučaju viših doza estrogena.
- Doza od 1 mg noretisteron acetata je dostatna za standardno hormonsko liječenje, ali lijek nije dostupan kao zasebna tableta pa je potrebno prilagoditi uobičajene doze 1,25–2,5 mg (četvrtina ili polovica tablete od 0,5 mg).

Tablica ne prikazuje u potpunosti sve opcije koje se globalno koriste. Licencirana HT (barem u jednoj državi) po vrsti/dozama/režimima je prikazana debljim tiskom; ostale su *off-label* primjene – prepolovljeni / udvostručeni / kombinirani režimi.

blokirani pa je moguće propisati estrogen lokalno.¹⁶³ Estrogen se izvan indikacijskoga spektra primjenjuje lokalno i u žena s poviješću drugih malignih bolesti, ali samo u onih koje nisu pozitivne na estrogenski receptor. Prasteron do sada nije istražen u primjeni kod malignih bolesti, tako da smjernice u tome smislu ne postoje.

Neestrogenski modaliteti liječenja VVA-e bioadhezivni su hidrofilni rehidracijski ovlaživači rodnice. Oni djeluju više fiziološki no vaginalni lubrikanti kao što je KY (marka proizvoda u USA). Lubrikanti i ovlaživači moraju imitirati isti pH i osmolalnost, koji su prisutni u sekretu zdrave rodnice.¹⁶⁴ Ostali nehormonalni postupci VVA-e, kao što su ospemifen i laser nisu formalno evaluirani, ali mogu poslužiti kao alternativa u žena s POI-jem.

Progesteron/progestini

Fiziološka zaštita endometrija postiže se s 200 mg mikroniziranoga progesterona oralno ili vaginalno, tijekom 12 dana ciklički (tablica 1). Mikronizirani progesteron u kombiniranome liječenju u žena s naravnim menopauzom održava metaboličku dobrobit estrogena, kombinacija nije protrombotička i čini se da snizuje rizik za rak dojke.¹⁶⁵ Ipak, progesteron u standardnim dozama nedovoljan je za dugotrajnu protekciju endometrija.¹⁶¹ Zato je potrebno propisati doze progesterona više od 200 mg, posebno zato što se u žena s POI-jem preporučuju više doze estrogena. Didrogesteron ima slične metaboličke značajke i sličan utjecaj na dojku, opet s naglaskom na to da su navedene značajke tipične za primjenu u naravnoj menopauzi i zahtijevaju potvrdu u žena s POI-jem.¹⁶⁵

Androgeni gestageni noretisteron-acetat i medroksiprogesteron-acetat¹⁶² u adekvatnim dozama i adekvatnom trajanju, također dobro zaštićuju endometrij. Tipični načini primjene prikazani su u tablici 1. Iako se čini da je HT s mikroniziranim progesteronom metabolički prihvatljiviji od androgenih progestagena, moguće je da se metabolička dobrobit ne umanjuje primjenom androgenih progestagena jer se u žena s POI-jem propisuju više doze estrogena. Uskoro se očekuju rezultati istraživanja u kojemu je uspoređivan efekt progesterona s učinkom medroksiprogesteron-acetata u žena s POI-jem, iako u kombinaciji sa standardnom dozom transdermalnoga estradiola.¹⁶⁷

Nakon nekoliko godina sekvencijskoga liječenja, žene s POI-jem mogu prijeći na kontinuirano kombinirano liječenje, ili krenuti s tim režimom ako su više od godinu dana amenoroične. Iako je kontinuirano kombinirano liječenje povezano s boljom zaštitom endometrija, sekvencijsko umanjuje rizik za rak dojke.¹⁶⁸ Za žene koje planiraju trudnoću ili su u programu donacije oocita, preporučuje se sekvencijsko liječenje. Kod kontinuiranoga kombiniranoga liječenja s višim koncentracijama estrogena preporučuje se progesteron u dozi višoj od 100 mg. U slučaju da je endometrij zadebljan nakon prijelomnoga krvarenja pri sekvencijskom režimu ili u bilo koje vrijeme tijekom primjene kontinuiranoga kombiniranoga liječenja, posebno ako se primjenjuje niža doza progesterona zbog intolerancije ili su prisutna nepravilna krvarenja, tada je potrebno evaluirati endometrij ultrazvučnom analizom ili histeroskopijom s biopsijom ili bez biopsije. Ako postoji potreba za kontracepcijom ili postoji problematika neurednih krvarenja, dobra je opcija intrauterini sustav s otpuštanjem 20 µg levonorgestrela na dan, uz transdermalnu aplikaciju estradiola, osiguravajući 5-godišnju protekciju endometrija, čak i uz više doze estrogena. U žena koje loše podnose progesteron, može se primijeniti intrauterini sustav s nižom dozom levonorgestrela, iako izvan indikacijskoga spektra.

Kombinirana oralna kontracepcija (combined oral contraceptive, COC) kao mogućnost hormonskoga liječenja

COC s etinilestradiolom već se dulje vremena primjenjuje za indukciju puberteta u djevojčica s POI-jem. To je relativno jeftina i lako dostupna terapija koja je jednostavna za primjenu, a ovdje može poslužiti i u kontracepcijske svrhe te je prihvatljiva mlađim ženama s POI-jem, kojima je potrebna hormonska potpora. Međutim, njezina široka primjena više je posljedica praktičnosti nego što je znanstveno utemeljena.¹⁶⁹ Etinilestradiol je vrlo potentan estrogen s produljenim vremenom poluraspada, čak i kad se primjenjuje transdermalno pa su izgledni protrombotički i hipertenzivni neželjeni učinci. Iako potentna, primjena etinilestradiola nije polučila optimalan rast i razvoj dojki i maternice. Stoga ga se ne preporučuje za indukciju puberteta u osoba s POI-jem.⁵ Također, u žena s POI-jem ne utječe dovoljno u smislu primarne prevencije, odnosno na željeni metabolički profil ni koštano pregradnju^{102,119,120} (opisano u poglavljima „Kardiometaboličko zdravlje“ i „Zdravlje kostiju“). Uz to, ako se primjenjuje u konvencionalnome 21/7 ili 24/4 režimu, simptomi se mogu pojavljivati tijekom razdoblja bez terapije te tako umanjiti razinu željene prevencije. Dobro su došli moderni COC-pripravci u kontinuiranome ili skraćenomu *pill-free* režimu. Iako logična, novija COC-kombinacija sa 17β-estradiolom za ženu s POI-jem nije još testirana, ali je vjerojatno neadekvatna s obzirom na nižu dozu. Kontinuirano kombinirano liječenje moguće je i s pomoću kontracepcijskoga vaginalnoga prstena.

Sve se navedene mogućnosti u žena s POI-jem primjenjuju izvan indikacijskoga spektra, osim kad je primarni cilj kontracepcija. U svrhu prikupljanja i analize kvalitetnijih podataka, National Institute of Health u Ujedinjenome Kraljevstvu pokrenuo je veliko prospektivno multicentrično istraživanje o učincima COC-a i HT-a u žena s POI-jem (engl. *Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness of hormonal therapy*, POISE). Preliminarna se izvješća očekuju krajem 2020. godine. Iako je mineralna gustoća kostiju na prvome mjestu, istražiti će se i tjelesni i emocionalni aspekti kvalitete života te biljezi kardiovaskularnoga rizika. Nakon 5 godina, istraživanje će prijeći u dugotrajni opservacijski oblik koji će donijeti vrijedne podatke o stopama prijeloma kostiju, kardiovaskularne bolesti i raka dojke.

Kontracepcija

Dijagnozom POI-ja ne umanjuje se mogućnost povremene aktivnosti jajnika pa i ovulacija, s 5%-tnom vjerojatnošću naravnoga zanošenja. Hormonsko liječenje zapravo može i povisiti mogućnost zanošenja jer će blago suprimirati povišene razine FSH-a i LH-a te umanjiti preranu luteinizaciju folikula i tako omogućiti ovulaciju preostalih oocita.^{170,171} Zato je, ako ne postoji želja za zanošenjem, potrebno razmišljati o kontracepciji. Kao što je već navedeno, dobar kontraceptivni učinak može se postići COC-om ili estrogenom uz levonorgestrelski intrauterini sustav. U konačnici, COC se može zamijeniti HT-om kad rizik za trudnoću postane minimalan, obično >2 godine nakon postavljanja dijagnoze.

Trajanje liječenja

Aktualne smjernice^{5,41,45-47} sugeriraju da se liječenje POI-ja HT-om propisuje do prosječne dobi za menopauzu (51 godina). Za razliku od hormonske potpore tipične za postmenopauzu, u žena s POI-jem do 51. godine potrebna je nadoknada u dozama tipičnim za generativnu dob prosječne zdrave žene. Već je naglašeno da su žene s POI-jem u visokome riziku za kardiovaskularnu bolest, osteoporozu i kognitivne smetnje ako ne primjenjuju HT ili ga primjenjuju prekratko.

Rizici primjne HT-a

Rak dojke. Opservacijska su istraživanja pokazala da je rizik za rak dojke mnogo niži u žena s POI-jem, vjerojatno zbog kraće izloženosti estrogenu. Wu, et al. analizirali su ishode u 1003 žene s POI-jem u kohorti od 36.402 žene. Pojavnost raka dojke bila je znatno niža u žena s POI-jem nego u preostale kohorte (OR 0,59; 95% CI 0,38–0,91)⁸⁴, a rizik za rak dojke u žena s POI-jem, koje su primale HT nije nimalo viši od rizika za ženu iz opće populacije iste dobne skupne.^{84,172} Žene s POI-jem koje su uzimale starije formule HT-a imaju veći rizik za rak dojke od onih koje nisu uzimale HT.¹⁶⁸ Rezultati bi bili vjerodostojniji da je kao kontrola sudjelovala skupina premenopausalnih žena iste dobne skupine. Bez obzira na metodološke propuste¹⁷³, ovo istraživanje sugerira da dobiti HT-a u žena s POI-jem u smislu poboljšanja kvalitete života, zdravlja kostiju, kardiovaskularnoga profila i kognicije, znatno nadmašuju rizike, barem u okvirima liječenja koje se provodi do prosječne dobi naravne menopauze.

HT ne povisuje rizik za rak dojke ni u žena koje su zbog pozitivnih gena BRCA1 i BRCA2 učinile bilateralnu adnektomiju, osim u slučaju kad se radi o osobi u koje je već prije dijagnosticiran na receptor-pozitivan rak dojke.¹⁷⁴ Rizik za rak dojke niži je u onih žena koje uzimaju samo estrogen u odnosu na one koje uzimaju kombiniranu terapiju. Odluka o nastavljanju hormonskoga liječenja nakon granice naravne menopauze, ovisi o individualiziranoj dobiti ili rizicima, uzevši u obzir čimbenike kao što su kvaliteta života, zdravlje kostiju, kardiovaskularni profil, kogniciju i rizik za rak dojke.

Venska tromboembolija (VTE). Tek oskudni podatci govore o mogućoj povezanosti oralnoga HT-a koji se primjenjuje u POI-ju i u kasnijoj postmenopauzi s povišenim rizikom za VTE. Canonico, et al.¹⁷⁵ izvijestili su o tzv. U-povezanosti između dobi menopauze i rizika za VTE. Povezanost je prisutna i nakon multivarijabilne analize ($p < 0,01$). U usporedbi sa ženama koje su imale menopauzu u dobi 40 do 49 godina, one s ranom (<40 godina) i kasnom (>55 godina) menopauzom imaju znatno viši rizik za VTE (HR 1,8; 95% CI 1,2–2,7, odnosno HR 1,5; 95% CI 1,0–2,4, *respectively*). Zato je važno u žena s rizikom, estrogen primijeniti transdermalno jer je velik broj opservacijskih istraživanja pokazao da estrogen nema učinak na rizik za VTE, ako je izbjegnuta učinak prvoga prolaska kroz jetru, iako samo u istraživanjima žena s naravnim menopauzom.¹⁷⁶

Liječenje androgenima

Uz liječenje estrogen-progesteron/progestagenskim pripravcima, dodatak androgena može u žena s POI-jem donijeti dodatnu dobit. Naime, žene s POI-jem imaju nižu razinu estrogena no žene iste dobi iz opće populacije. Taj manjak može umanjiti seksualnu želju, uzbuđenje i orgazam te produbiti daljnju problematiku u smislu kroničnoga umora, gubitka snage, osteopenije i sarkopenije. Sistematski pregled i metaanaliza¹⁷⁷, razina testosterona u 259 žena s različitim tipovima POI-ja i 319 žena iz kontrolne skupine, pokazali su znatno nižu razinu testosterona u žena s POI-jem (ijatrogenim ili spontanim) nego u kontrolnoj skupini (prosječna razlika [95% CI] –0,38 (–0,55 do –0,22) nmol/L, odnosno –0,9 [–0,39 do –0,18] nmol/L). Nažalost, osim podataka dobivenih iz istraživanja na ženama koje su ušle u ranu kiruršku menopauzu, do sada nisu objavljeni RCT-i koji bi obradili utjecaj nadoknade testosterona na seksualnost žena s POI-jem. Profesorica Susan Davis, predsjednica Međunarodnoga društva za menopauzu, planira sa suradnicima pokrenuti tzv. „*T-bone*“ istraživanje u kojemu će, osim utjecaja testosterona na mineralnu gustoću kostiju, naglasak biti i na utjecaju testosterona na seksualnost i kvalitetu života.

Nedavno objavljeni *Global Consensus Statement*⁷⁶ koji je koordiniralo Međunarodno društvo za menopauzu, a baziran je poglavito na podacima sistematskih pregleda, metaanaliza i RCT-a⁷⁷, zaključuje da ženi u kirurškoj ili naravnoj menopauzi testosteron u fiziološkoj dozi može znatno poboljšati seksualnu želju, bez ikakvih neželjenih posljedica, osim možda pojačane dlakavosti ili akni. Problem je što u svijetu nedostaje pripravak testosterona namijenjen isključivo ženama, u fiziološkoj dozi od 5 mg/dan (u muškaraca je fiziološka doza 50 mg/dan). Za sada se *off-label* primjenjuju lijekovi namijenjeni muškarcima ili *Androfeme*-gel namijenjen ženama, ali dostupan

samo u Australiji, oba u dozi 0,5 mL/dan. Za sada ne postoji dovoljno podataka koji bi sugerirali da peroralno liječenje DHEA-om poboljšava seksualnu želju u žena.⁷⁶

Komplementarno liječenje

Za sada ne postoje podatci o učinkovitosti komplementarnoga liječenja u POI-ju. HT je primarna opcija u liječenju, osim ako ne postoje kontraindikacije. U preporukama koje je izdao britanski Nacionalni institut za zdravlje i zdravstvenu skrb (engl. *The National Institute for Health and Care Excellence*, NICE UK) spominje se trava sv. Ivana (*St John's Wort*) i neki izoflavoni, kao moguća alternativa u liječenju valova vrućine u slučaju naravne menopauze. Ipak, potrebna su dodatna istraživanja koja bi potvrdila njihovu učinkovitost i sigurnost.⁴⁷ Također, nema podataka ni o mogućem utjecaju na kardiovaskularni sustav, kost i endometrij.

Farmakološke alternative

Nehormonske farmakološke opcije u liječenju valova vrućine jesu antidepresivi paroksetin i venlafaksin, gabapentin, oksibutinin i klonidin. Razumno ih je propisati samo u slučajevima kad je HT kontraindiciran (npr. na receptor-pozitivni rak dojke) ili nevoljkosti za uzimanje HT-a, naravno, nakon pažljivih konzultacija o dobrobiti i rizicima.^{178,179}

Bisfosfonati se za mlađu populaciju ne preporučuju rutinski zbog moguće želje za zanošenjem, odnosno negativnog utjecaja na koštanu pregradnju pri dugotrajnoj primjeni. Ipak, bisfosfonati su dobrodošli u situacijama kad je HT kontraindiciran ili se BMD ne popravlja unatoč višim dozama HT-a.

Registri prerane insuficijencije jajnika

Za bolje razumijevanje problematike POI-ja potrebno je ustanoviti globalno dostupan registar s bazom podataka, koji će se rabiti u daljnjim istraživanjima.^{71,72} Podatci iz registra mogu poslužiti za istraživanja genetike i različitih varijanti POI-ja, posebno u analizi onih rijetkih, kad je dugotrajan RCT teško izvediv, npr. ijatrogeno izazvan POI, kao način liječenja malignih bolesti. Istraživači iz *Imperial College London* već su ustanovili početnu bazu dostupnu na <https://poiregistry.net>. Do sada su prikupljeni podatci više od 1000 bolesnica s POI-jem, a tomu su znatno pridonijeli kolege iz pekinškoga *Capital Medical University*. Suradnjom radnih skupina diljem svijeta, u sljedećih pet godina planira se dosegnuti količinu podataka, koja će biti dovoljna za formuliranje dobrih smjernica za poboljšanje kliničke prakse u liječenju POI-ja.

Ključni zaključci

Demografija/etiologija/patofiziologija prerane insuficijencije jajnika

- U svrhu bolje dijagnostike, potrebno je standardizirati terminologiju i dijagnostičke kriterije.
- Glavni poznati genski uzroci spontanoga POI-ja jesu Turnerov sindrom i sindrom fragilnoga X kromosoma, a idiopatski ostaju i dalje najveća kategorija.
- Proporcija ijatrogenoga POI-ja u stalnom je porastu, kao posljedica boljih prognoza i preživljenja nakon liječenja malignih bolesti u mlađoj dobi.
- Globalni će registar omogućiti bolje razumijevanje etiologije i patofiziologije te omogućiti bolju dijagnostiku i liječenje POI-ja.
- Buduća istraživanja treba usmjeriti k analizama globalnih, etničkih i kulturoloških varijacija u rasprostranjenosti i kliničkim slikama POI-ja.

Dijagnostika prerane insuficijencije jajnika

- Iscrpna anamneza ključna je za postavljanje dijagnoze.
- Samo jedno mjerenje FSH-a nije dostatno za postavljanje dijagnoze.
- U slučaju nesigurne dijagnoze treba istražiti ovarijsku rezervu (AMH).
- Kod spontanoga POI-ja treba provesti genetičko testiranje (kariotip, fragilni X i protutijela nadbubrežne žlijezde).
- U svih je žena nakon dijagnoze POI-ja, potrebno učiniti bazalnu denzitometriju.

Psihoseksualne i psihosocijalne posljedice prerane insuficijencije jajnika

- U žena s POI-jem zabilježena je učestalija pojava psihoseksualne i psihosocijalne problematike.
- Za konzultacije u području psihoseksualne i psihosocijalne problematike, potrebno je ustanoviti specijalizirane multidisciplinarne timove.

- Anamnestička pitanja o VVA-problematiki i GSM-problematiki moraju biti jasna i izravna.
- Kad je seksualna želja na niskoj razini, valja razmisliti o androgenskoj nadoknadi.

Kardiometaboličko zdravlje kod prerane insuficijencije jajnika

- Ženu s dijagnozom POI-ja potrebno je iscrpno informirati o rizicima za kardiovaskularnu bolest, važnost zdravoga životnoga stila (prestanak pušenja, regulacija tjelesne mase, smanjenje unosa alkohola, itd.).
- Ciljanu dijagnostiku treba usmjeriti prema estrogenskoj deficijenciji, lipidnoj i inzulinskoj rezistenciji te pravodobno započeti s liječenjem.
- S ciljem kardiovaskularne protekcije, HT treba propisati u trajnome režimu, odnosno barem do prosječne dobi nastupa menopauze.

Zdravlje kostiju kod prerane insuficijencije jajnika

- Žena s POI-jem u visokom je riziku za osteoporozu.
- Preporučuju se sveobuhvatna procjena rizika, dobra edukacija i hormonsko liječenje.
- Posebna je pozornost potrebna prema ženama u kojih je HT kontraindiciran ili u kojih se lomovi kostiju nastavljaju unatoč HT-u.
- Budućim je istraživanjima potrebno razjasniti optimalne načine liječenja osteoporoze i postaviti smjernice za praćenje ishoda liječenja i prevencije lomova.

Kognitivno zdravlje i demencija kod prerane insuficijencije jajnika

- Važno je istaknuti da se zaključci istraživanja kognicije na starijoj populaciji žena, kao što je Women's Health Initiative, ne smiju ekstrapolirati na žene s POI-jem.
- Kako za prevenciju kardiovaskularne bolesti, tako je i za kognitivnu dobrobit potrebno pravodobno uključiti hormonsko liječenje.
- Ishodi liječenja mogu biti različiti u žena sa spontanim, odnosno kirurškim POI-jem.
- Mala je vjerojatnost da će se pokrenuti prospektivni RCT koji bi istraživao rizik za demenciju u žena s POI-jem jer zahtijevaju regrutaciju velikoga broja ispitanica u dugome vremenskomu slijedu.

Plodnost kod prerane insuficijencije jajnika

- Neplodnost je jedan od najneugodnijih aspekata POI-ja, jer ne postoje dokazani postupci kojima bi se poboljšala stopa zanošenja vlastitim oocitama.
- Pri konzultacijama o plodnosti, ženama s POI-jem najvažnije je pružiti potpunu informaciju koja će pomoći u donošenju odluke bazirane na dokazano učinkovitim postupcima.
- Trenutačno je donacija oocita metoda koja nosi najveću vjerojatnost za zanošenje u žena s POI-jem.
- Metode liječenja matičnim stanicama, plazmom bogatom trombocitima i aktivacijom primordijalnih folikula, još uvijek zahtijevaju dodatnu potvrdu uspješnosti i sigurnosti.
- Ženu treba dodatno uputiti na mogućnosti krioprezervacije oocita, embrija i tkiva jajnika prije planiranih gonadotoksičnih postupaka.

Pristup i liječenje kod prerane insuficijencije jajnika

- Pristup ženi s POI-jem mora biti multidisciplinaran.
- U osnutak protokola moraju se uključiti i udruge pacijenata.
- Ključno je uskladiti životni stil, tjelesnu masu, prehranu i tjelesnu aktivnost.
- Ako nije kontraindicirano, hormonsko liječenje treba propisati barem do uobičajene dobi nastupa naravne menopauze.
- Za žene s POI-jem nema dovoljno dokaza o uspješnosti liječenja alternativnim i komplementarnim metodama kao ni nehormonskim lijekovima za održavanje koštane mase.
- Oralni kontraceptivi mogu biti inicijalni postupak, ako je potrebna zaštita od neželjene trudnoće, ali u nastavku treba prijeći na hormonsko liječenje da bi se očuvalo metaboličko zdravlje i zdravlje kostiju.

Ključni prioriteti u istraživanju prerane insuficijencije jajnika

- Globalna suradnja pri osnutku POI-registra.
- Istraživanje etiologije i genetike POI-ja.
- Otkrivanje vjerodostojnih biobiljega za pretkazivanje i dijagnostiku POI-ja.

- Utjecaj raznih oblika hormonskoga liječenja (HT vs. COC, vrste HT/COC) na kvalitetu života, psihoseksualne/psihosocijalne aspekte, kardiovaskularno, kognitivno i zdravlje kostiju.
- Definirati adekvatne doze progesterona za zaštitu endometrija pri visokim dozama estrogena.
- Uloga suplementacije androgenima u poboljšanju kvalitete života, kognitivnoga, kardiovaskularnoga i zdravlja kostiju te plodnosti.
- Razlikovati utjecaj na zdravlje i postupnik kod ijatrogenoga i spontanoga POI-ja.
- POI kao dio procesa starenja, u odnosu na starenje koje slijedi POI zbog hormonske deficijencije.
- Potvrditi efikasnost i sigurnost metoda za poboljšanje plodnosti.
- Razjasniti ulogu i potencijal oogonijskih matičnih stanica.

Zaključak

POI je stanje koje zabrinjava zbog više razloga. Žene sa spontanim i kirurškim POI-jem, zbog preuranjene se menopauze nalaze u znatno višem riziku za kardiovaskularnu bolest, osteoporozu, kognitivnu nestabilnost i ostale kronične bolesti nego žene u kojih menopauza nastupa oko 51. godine života. U istom su riziku djevojčice i žene mlađe dobi koje, zbog gonadotoksičnih liječenja maligne bolesti, više od pola života žive s POI-jem. Zbog svih navedenih zdravstvenih rizika, POI je jedan od važnijih javnozdravstvenih prioriteta. Žene s POI-jem zahtijevaju pravodobnu informaciju i potporu zdravstvenih službi koje će pružiti adekvatnu edukaciju i resurse za identifikaciju, liječenje i istraživanje u najranijoj fazi, odnosno od ranoga djetinjstva ili čak rođenja. Preventivne mjere, kao što su optimiziranje životnoga stila, prehrane i tjelesne aktivnosti te savjeti koji se odnose na potrebu za dugotrajnim hormonskim liječenjem, barem do dobi kad uobičajeno nastupa menopauza, bit će najuspješnije ako ih se pokrene u najranijemu mogućem trenutku.

Podatci o mogućem sukobu interesa. Nick Panay nastupio je kao predavač ili je bio član savjetodavnih tijela za Abbott, Besins, Lawley, Mithra, Mylan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, SeCur, Shionogi and Theramex. Richard Anderson je konzultant za Merck, IBSA, Roche Diagnostics, KaNDY Therapeutics, Sojournix Inc. Rossella Nappi nekoć je primila honorare (predavač, članica savjetodavnih tijela, konzultantica) od Boehringer Ingelheim, Ely Lilly, Endoceutics, Gedeon Richter, HRA Pharma, Procter & Gamble Co, TEVA Women's Health Inc, i Zambon SpA. Trenutačno surađuje s tvrtkama Astellas, Bayer HealthCare AG, Excelsis, Fidia, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Palatin Technologies, Pfizer Inc, Shionogi Limited i Theramex. Amanda Vincent primila je potporu, honorare i financiranje su joj putovanja tvrtke Besins, Amgen i Merck. Svetlana Vujović nije prijavila sukob interesa vezan za taj članak. Lisa Webber nije prijavila sukob interesa vezan za taj članak. Wendy Wolfman bila je članica savjetodavnih tijela za Pfizer, Searchlight i BioSyent.

Izrada ovoga članka nije financirana ni iz kojega izvora.

Članak prihvaćen 23. srpnja 2020., objavljen on-line 8 rujna 2020.;
<https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547>.

Preveo i obradio doc. dr. sc. prim. Ivan Fistončić, dr. med., Institut za žensko zdravlje, Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; znanstveni savjetnik Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu/Translated and adapted by Ivan Fistončić, MD, PhD

Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper

Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Weber L, Wolfman W.

SUMMARY *The aim of this International Menopause Society White Paper on premature ovarian insufficiency (POI) is to provide the latest information regarding this distressing condition. The impact of POI has far-reaching consequences due to its impact on general, psychological, and sexual quality of life, fertility prospects, and long-term bone, cardiovascular, and cognitive health. Progress in fully understanding the etiology, diagnosis, and optimal management options has been slow thus far due to the complexity of the condition and fragmented research. Recent advances in epidemiological and genetic research have improved our understanding of this condition and randomized prospective trials are being planned to determine the intervention strategies, which will optimize quality of life and long-term well-being. The International Menopause Society has commissioned a number of experts at the forefront of their specialty to define the state of the art in the understanding of this condition, to advise on practical management strategies, and to propose future research strategies. It is hoped that a global task force will subsequently be convened in order to formulate a consensus statement across key societies, to accelerate data collection and analysis of a global POI registry, and to facilitate progress in the key defined areas of research.*

KEY WORDS *premature ovarian insufficiency; hormone therapy; cardiometabolic health; bone health; cognitive health; reproductive health; fertility; oocyte donation*

LITERATURA

1. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86:223-8.
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1986;67:604-6.
3. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, et al. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Health Women's*. 2018;18:175.
4. Golezar S, Ramezani Tehrani F, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22:403-11.
5. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31:926-37.
6. Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360:606-14.
7. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1355-63.
8. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int*. 2009;15:72-5.
9. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, et al. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction*. 2020;159:R15-R29.
10. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:561-76.
11. Hoshino A, Horvath S, Sridhar A, et al. Synchrony and asynchrony between an epigenetic clock and developmental timing. *Sci Rep*. 2019;9:3770.
12. Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod*. 2020;35:203-11.
13. Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, et al. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod*. 1999;14:2455-9.
14. Jiao X, Qin C, Li J, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2012;27:2201-7.
15. Heddar A, Dessen P, Flatters D, et al. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics*. 2019;294:1527-34.
16. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, et al. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocrine Rev*. 2016;37:609-35.
17. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, et al. Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002;111:328-33.
18. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, et al. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet*. 2017;91:183-98.
19. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec*. 1966;155:369.
20. Castonovo C, Rossetti R, Rusconi D, et al. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod*. 2014;29:368-79.
21. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:G1-G70.
22. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, et al. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod*. 2014;29:1413-19.
23. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, et al. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene—and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet*. 1995;57:1006-18.
24. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;97:189-94.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1483-5.
26. Hoek A, Shoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev*. 1997;18:107-34.
27. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;84:958-65.
28. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev*. 2014;13:427-30.
29. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, et al. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril*. 1975;26:655-9.
30. Tariq S, Anderson J, Burns F, et al. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research. *J Virus Erod*. 2016;2:114-16.
31. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril*. 2011;5:54-65.
32. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight and menopause. *Am J Epidemiol*. 1983;117:651-8.
33. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health*. 2017;16:37.
34. Thakur M, Feldman G, Puschek E. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *Assist Reprod Genet*. 2018;35:3-16.
35. Oktem O, Okay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer*. 2007;110:2222-9.
36. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update*. 2019;25:673-93.
37. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, et al. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod*. 2019;25:433-44.
38. Chen H, Xiao L, Li J, et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD008018.
39. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, et al. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res*. 2016;9:72.
40. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:890-6.
41. Mishra GD, Chung HF, Cano A, et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas*. 2019;123:82-8.
42. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, et al. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:386-405.
43. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, et al. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric*. 2011;14:565-72.
44. Singer D, Mann E, Hunter MS, et al. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric*. 2011;14:428-37.
45. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010;67:91-3.
46. Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109-50.
47. NICE Guideline[NG23]: Menopause diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> (accessed 13.04.20).
48. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, et al. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2017;87:58-64.
49. Nyström A, Mörse H, Nordlöf H, et al. Anti-Müllerian hormone compared with other ovarian markers after childhood cancer treatment. *Acta Oncol*. 2019;58:218-24.
50. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril*. 2015;103:923-30.
51. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity – an update appraisal. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36:2207-15.
52. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Women's Health (Lond)*. 2015;11:169-82.
53. Nappi RE, Cucinella L, Martini E, et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2019;22:289-95.
54. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:254-61.
55. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2008;15:23-31.
56. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause*. 2004;11:766-77.
57. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med*. 2009;6:603-16.
58. De Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2011;18:262-6.
59. Paccello PC, Yela DA, Rabelo S, et al. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric*. 2014;17:342-7.
60. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause*. 2018;25:837-47.
61. Simon JA, Davis SR, Althoff SE, et al. Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2018;21:415-27.
62. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2000;21:167-74.
63. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, et al. Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E278-87.
64. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, et al. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril*. 2009;92:688-93.
65. Ventura JL, Fitzgerald OR, Koziol DE, et al. Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2007;87:584-90.
66. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, et al. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA*. 2006;295:1374-6.
67. Mann E, Singer D, Pitkin J, et al. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric*. 2012;15:481-9.
68. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2018;25:1275-85.
69. Laughlin-Tommaso SK, Satish A, Khan Z, et al. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause*. 2020;27:33-42.
70. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, et al. Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric*. 2010;13:103-20.
71. Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: working towards an international database.

- Climacteric. 2012;15:295-6.
72. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, et al. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2011;95:1890-7.
73. Bober SL, Recklitis CJ, Bakan J, et al. Addressing sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy: effects of a brief, psychosexual intervention. *J Sex Med*. 2015;12:189-97.
74. Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, et al. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas*. 2019;130:21-31.
75. Fruzzetti F, Falla G, Gambacciani M, et al. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2020;23:3-8.
76. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric*. 2019;22:429-34.
77. Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:754-66.
78. Chu MC, Rath KM, Huie J, et al. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum Reprod*. 2003;18:1570-3.
79. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, et al. Effects of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19:27-36.
80. Roeters van Lennep JE, Heida KV, Bots ML, et al. Cardiovascular disease in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:178-86.
81. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, et al. Age at menopause and mortality in Japan. The Jichi Medical School Cohort study. *J Epidemiol*. 2006;16:161-8.
82. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, et al. Reproductive history and mortality from cardiovascular diseases among women textile workers in Shanghai, China. *Int J Epidemiol*. 2011;40:1510-18.
83. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G, et al. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37 year follow up of 19 731 Norwegian women. *Am J Epidemiol*. 2003;157:923-984.
84. Wu X, Cai H, Kallianpur A, et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One*. 2014;9:e89597.
85. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019;4:e553-e564.
86. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragom K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA*. 2019 Nov.
87. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6;pii: e006713.
88. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1:767-76.
89. Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. The long-term risks of premature ovarian insufficiency. In: Genazzani AR, Tarlatzis B. (ed.) *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, vol 3. Ovarian Function and Reproduction - from need to possibilities. Switzerland: Springer, 2016;61-6.
90. Gerval MO, Stevenson J. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clin Pharm*. 2017;5:7-24.
91. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17:604-9.
92. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double blind multicenter trial. *Menopause* 2005;12:716-27.
93. Canpolat U, Tokgözoğlu L, Yorgun H. The association of premature ovarian failure with ventricular repolarization dynamics evaluated by QT dynamicity. *Europace*. 2013;15:1657-63.
94. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3907-13.
95. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, et al. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:557-64.
96. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53:805-11.
97. Kuyulaksizoglu M, Ipeka S, Kebapçilar L, et al. Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol Trace Elem Res*. 2013;154:312.
98. Slijepčević D, Stožinić S, Vujović S. Stres i somatizacija. Stručna knjiga. Vlahović Z. (ur.) Beograd, 1994.
99. Pernicova I, Korbonits M. Metformin - mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:143-56.
100. Pearce EL. Enhancing CD-8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature*. 2009;460:103-7.
101. Marina LV, Ivović M, Tančić-Gajić M, et al. Luteinizing hormone and insulin resistance in menopausal patients with adrenal incidentalomas. The cause-effect relationship? *Clin Endocrinol*. 2018;88:541-8.
102. Guttmann H, Weiner Z, Nikolski E, et al. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:159-64.
103. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, et al. Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One*. 2016;11:e0164638.
104. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, et al. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause*. 2017;24:371-8.
105. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*. 2007;14:567-71.
106. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2277-83.
107. Shah S, Nguyen HH, Vincent AJ. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric*. 2018;21:428-36.
108. Mittal M, Kreatsa M, Narvekar N, et al. Fertility desires, choice of hormone replacement and the effect of length of time since menopause on bone density in women with premature ovarian insufficiency: a review of 223 consecutive new referrals to a tertiary centre. *Post Reprod Health*. 2014;20:104-11.
109. Vincent AJ, Nguyen HH, Ranasinha S, et al. Increased detection of co-morbidities with evaluation at a dedicated adult Turner syndrome clinic. *Climacteric*. 2017;20:442-7.
110. Goh M, Nguyen HH, Khan NN, et al. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: A mixed-methods study. *Clin Endocrinol*. 2019;91:498-507.
111. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, et al. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. *Climacteric*. 2017;20:348-55.
112. Richardson A, Haridass S, Ward E, et al. Investigation and treatment of premature ovarian insufficiency: A multi-disciplinary review of practice. *Post Reprod Health*. 2018;24:155-62.
113. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int*. 2012;23:2735-48.
114. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, et al. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3792-800.
115. 2019 International Society for Clinical Densitometry position statement. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult> (accessed 7 February 2020).
116. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, et al. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: Systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas*. 2019;128:70-80.
117. Burgos N, Cintron D, Latorrue-Albino P, et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine*. 2017;58:413-25.
118. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55:366-75.
119. Crofton PM, Evans N, Bath LE, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:707-14.
120. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, et al. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3497-505.
121. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, et al. Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:233-42.
122. Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, et al. Effects of various anti-resorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2006;37:81-8.
123. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, et al. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4820-7.
124. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3418-26.
125. Kurtoglu-Aksoy N, Akhan SE, Bastu E, et al. Implications of premature ovarian failure on bone turnover markers and bone mineral density. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41:149-53.
126. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69:1074-83.
127. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, et al. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause*. 2012;19:272-7.
128. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, et al. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord*. 2001;16:830-7.
129. Bove R, Secor E, Chibnik LB, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology*. 2014;82:222-9.
130. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3864-72.
131. Sauer MV. Spontaneous pregnancy in women awaiting oocyte donation. *J Reprod Med*. 1995;40:630-2.
132. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1999;5:483-92.
133. Fraison E, Crawford G, Casper G, et al. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467-76.
134. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, et al. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615-21.
135. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian

- stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2007;87:858–61.
136. **Badawy A, Goda H, Ragab A.** Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007;15:215–19.
137. **Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, et al.** Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009749.
138. **Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, et al.** The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35:857–62.
139. **Mol BW, Barnhart KT.** Scratching the endometrium in vitro fertilization – time to stop. *N Engl J Med*. 2019;380:391–2.
140. **Hershlag A, Schuster MW.** Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril*. 2002;77:419–21.
141. **Li J, Yu Q, Huang H, et al.** Human chorionic plate-derived mesenchymal stem cells transplantation restores ovarian function in a chemotherapy-induced mouse model of premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9:81.
142. **Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, et al.** Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online*. 2017;35:343–50.
143. **Hsu CC, Hsu L, Hsu I, et al.** Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in combination with gonadotropin: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:50.
144. **Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, et al.** Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2015;30:608–15.
145. **Lee HN, Chang EM.** Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med*. 2019;46:43–9.
146. **Donnez J, Dolmans MM.** Fertility preservation in women. *N Engl J Med*. 2017;377:1657–65.
147. **Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, et al.** Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35:561–70.
148. **Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, et al.** Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril*. 2019;111:1217–25.
149. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.** Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112:1022–33.
150. **Johnson J, Canning J, Kaneko T, et al.** Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*. 2004;428:145–50.
151. **White YA, Woods DC, Takai Y, et al.** Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med*. 2012;18:413–21.
152. **Telfer EE, Gosden RG, Byskov AG, et al.** On regenerating the ovary and generating controversy. *Cell*. 2005;122:821–2.
153. **Martin JJ, Woods DC, Tilly JL.** Implications and current limitations of oogenesis from female germline or oogonial stem cells in adult mammalian ovaries. *Cells*. 2019;8:93.
154. **Telfer EE, Anderson RA.** The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary. *Climacteric*. 2019;22:22–6.
155. **Zou K, Yuan Z, Yang Z, et al.** Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol*. 2009;11:631–6.
156. **Clarkson YL, McLaughlin M, et al.** Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Sci Rep*. 2018;8:6953.
157. **Wang N, Satirapod C, Ohguchi Y, et al.** Genetic studies in mice directly link oocytes produced during adulthood to ovarian function and natural fertility. *Sci Rep*. 2017;7:10011.
158. **Xiong J, Lu Z, Wu M, et al.** Intraovarian transplantation of female germline stem cells rescue ovarian function in chemotherapy-injured ovaries. *PLoS One*. 2015;10:e0139824.
159. **Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al.** Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*. 2016;539:299–303.
160. **Webber L, Anderson RA, Davies M, et al.** HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open*. 2017;(2):hox007.
161. **Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al.** Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. *Am J Epidemiol*. 2014;180:508–17.
162. **Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al.** Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD000402.
163. **Sturdee DW, Panay N.** International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13:509–22.
164. **Edwards D, Panay N.** Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19:151–61.
165. **Panay N.** Medical Advisory Council of the British Menopause Society. BMS – Consensus statement: Bioidentical HRT. *Post Reprod Health*. 2019;25:61–3.
166. **Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al.** The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas*. 1997;27:261–74.
167. **Mittal M, Savvas M, Arya R, et al.** A randomised controlled trial comparing the effects of micronized progesterone to medroxyprogesterone acetate on cardiovascular health, lipid metabolism and the coagulation cascade in women with premature ovarian insufficiency: study protocol and review of the literature. *Menopause Int*. 2013;19:127–32.
168. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394:1159–68.
169. **Conway GS, Davies M, Merry A.** Treatment of Turner's syndrome. *Lancet*. 1996;348(9041):1590–1.
170. **Ben-Nagi J, Panay N.** Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric*. 2014;17:242–6.
171. **Dragojević Dikić S, Vasiljević M, Jovanović A, et al.** Premature ovarian insufficiency – novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36:162–5.
172. **Bosze P, Toth A, Torok M.** Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2006;355:2599–600.
173. **Stevenson JC, Farmer RDT.** HRT and breast cancer: a million women ride again. *Climacteric*. 2020;23:226–8.
174. **Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, et al.** Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol*. 2019;153:192–200.
175. **Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, et al.** Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause*. 2014;21:214–20.
176. **Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J.** Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810.
177. **Janse F, Tanahatov SJ, Eijkemans MJ, et al.** Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:405–19.
178. **Sassarini J, Lumsden MA.** Non-hormonal management of vasomotor symptoms. *Climacteric*. 2013;16(Suppl 1):31–6.
179. **Szabo RA, Marino JL, Hickey M.** Managing menopausal symptoms after cancer. *Climacteric*. 2019;22:572–8.
180. **Panay N, Fenton A.** Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric*. 2016;19:1–2.

Medix *Specijalizirani
medicinski
dvomjesečnik*

Prijevremena insuficijencija jajnika: Preporuke Međunarodnoga društva za menopauzu realizirane su kao prilog časopisa Medix br. 144/145, listopad/studeni 2020.

Izjava o stručnoj i ekonomskoj neovisnosti: Doprinos ovim stručnim preporukama je isključivo volonterski. Autori nisu primili nikakav honorar, niti bilo kakvu drugu nagradu.

