

PREGLEDNI ČLANAK

Prijevremena insuficijencija jajnika: stajalište Međunarodnog društva za menopauzu

N. Panay^a, R. A. Anderson^b, R. E. Nappi^c, A. J. Vincent^{d,e}, S. Vujovic^f, L. Webber^g and W. Wolfman^h

^aQueen Charlotte's & Chelsea and Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College, London, UK; ^bMRC Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, UK; ^cResearch 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; ^dDepartment of Endocrinology, Monash Health, Clayton, Victoria, Australia; ^eMonash Centre for Health Research and Implementation, School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University, Clayton, Victoria, Australia; ^fFaculty of Medicine, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Center of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ^gSt. Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; ^hDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Mt. Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

KONTAKT

Nick Panay, Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Du Cane Road, London W12 0HS, UK;
email: nickpanay@msn.com

KLJUČNE RIJEČI

Prijevremena insuficijencija jajnika; hormonsko liječenje; kardiometaboličko zdravlje; koštano zdravlje; kognitivno zdravlje; reprodukcijsko zdravlje; fertilitet; donacija oocita

Preveo i obradio doc.dr.sc.prim. Ivan Fističić, Institut za žensko zdravlje, Zagreb;
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; znanstveni savjetnik Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK

Cilj ovog preglednog članka Međunarodnog društva za menopauzu o prijevremenoj insuficijenciji jajnika (*Premature ovarian insufficiency, POI*) je pružiti najnovije informacije i preporuke. Dalekosežne posljedice POI narušuju kvalitetu života (poglavito psihološku i domenu seksualnosti) i plodnost, koštani ekvilibrij te kardiovaskularno i kognitivno zdravlje. Napredak u razumijevanju etiologije, dijagnostike i liječenja je usporen zbog složenosti samog stanja i neujednačenosti u znanstvenim istraživanjima. Recentni rezultati iz područja genetike i epidemiologije POI donose nova saznanja, a kroz planirane randomizirane kontrolirane studije očekuju se usmjerenja ka uspješnijim strategijama za očuvanje zdravlja. Međunarodno društvo za menopauzu je okupilo grupu eksperata raznih specijalnosti s ciljem formiranja suvremenih smjernica dijagnostike i liječenja ovog stanja te preporuka za daljnja istraživanja. Ovom se inicijativom želi potaći međunarodna i regionalna društva koja se bave zdravljem žene da usmjere svoje aktivnosti na stvaranju globalnog registra POI kroz prikupljanje podataka i njihovu znanstvenu analizu.

Uvod

Prerana insuficijencija jajnika u mlade žene pokreće cijeli niz promjena koje utječu na njeno tjelesno zdravlje i emocionalni profil. Stoga iznenađuje tek neznatno ulaganje u istraživanja kojima bi se prevenirale posljedice preranog gašenja funkcije jajnika. Uz to, još je uvijek neujednačena nomenklatura koja opisuje ovo stanje. Endokrinolog s Harvarda, Fuller Albright prvi je opisao ovo stanje kao „primarnu ovarijsku insuficijenciju“ s naglaskom da proces kreće iz jajnika. Međunarodno društvo za menopauzu smatra da je ispravno koristiti sintagmu „prerana insuficijencija jajnika“, iako mnogi i dalje koriste termine „primarna insuficijencija jajnika (*primary ovarian insufficiency*)“, „prerano zatajenje jajnika (*premature ovarian failure*)“ i „prerana menopauza“. Termin „prerana insuficijencija jajnika“ (*premature ovarian insufficiency, POI*) je jasniji 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. Kontroverze postoje i oko preciznog dijagnostičkog kriterija kojim bi se osiguralo pravovremeno liječenje. Sve navedeno utječe na odgodu ispravne dijagnoze i efektivnog tretmana POI. Zato je Međunarodno

društvo za menopauzu okupilo grupu međunarodnih eksperata sa zadaćom da definiraju smjernice za dijagnostiku i liječenje POI te formira 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 se odnosi na gubitak funkcije jajnika prije četrdesete godine života, a rezultira izostankom krvarenja i hipoestrinizmom. Aktivnost jajnika se povremeno može obnoviti u 25% žena¹. Granica od 40 godine se koristi zato jer predstavlja dvije standardne devijacije ispod 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 iatrogenih intervencija³. Nedavno istraživanje o POI i ranoj menopauzi pokazuje da je globalna rasprostranjenost POI 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 javlja u 1/1000 žena ispod 30, odnosno 1/20.000 ispod 20 godina⁵. Etiologija je nepoznata u 70-90% žena⁶, a manji dio poznatih uzroka uključuje genetske (greške na autosomalnim i X kromosomu), autoimune, infekcije, metaboličke, toksične i iatrogene koji uključuju kemoterapiju, radioterapiju i kirurške zahvate^{7,8}.

Patofiziologija prerane insuficijencije jajnika

Žena se rađa sa 700.000-1.000.000 jajnih stanica u primordijalnim foliklima. Reprodukcijski prozor je determiniran njihovim preživljenjem kroz oko 400 ovulacijskih ciklusa. POI je posljedica preranog gubitka folikla je infertilitet i hipoestrinizam. Razlozi za to mogu biti ubrzana folikularna atrezija ili destrukcija te problemi u trofičkoj potpori ili ubrzanom starenju primordijalnih folikla. Proces mogu ubrzati genetski činitelji, konzumacija rekreativnih droga, autoimune bolesti kirurški zahvati u maloj zdjelici ili kemoterapija/izloženost kemikalijama⁹. „Sindrom rezistentnog jajnika“ je rijetki poremećaj karakteriziran povišenim vrijednostima

folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) usprkos normalnoj razini anti-Müllerian hormona (AMH) i broju antralnih folikla. Takvi su jajnici rezistentni i na egzogenu FSH stimulaciju zbog genetičke ili imunološke inaktivacije FSH i LH receptora (opisano u poglavlju Genetski uzroci)¹⁰.

U nekih žena sam proces starenja dovodi do POI. Sve je više dokaza za epigenetičko starenje u fetalnim organima može započeti već nekoliko tjedana nakon zanošenja¹¹. Zato se na prerano starenje organizma, ranije pripisivano isključivo hormonskoj deprivaciji u žena s POI, može tek u manjoj mjeri utjecati hormonskim liječenjem. Posljedice POI su i jedan od vodećih javnozdravstvenih problema obzirom na dugotrajne posljedice (osteoporoza, kardiovaskularne bolesti, demencija). Još više zabrinutosti pobuđuju rezultati nedavne australske studije na 11.000 žena. Naime, one u kojih je nastupila POI bile su u tri puta većem riziku za pobol od više istovremenih bolesti u šezdesetim godinama života. Procjena je podešena prema broju kroničnih bolesti i činiteljima osobnog rizika u trenutku ulaska u studiju¹².

*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>

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

Genetski činitelji

Idiopatska POI se javlja u 30% žena s obiteljskom poviješću POI ili rane menopauze, što sugerira hereditarnu/genetsku etiologiju¹³. U 21% žena s primarnom amenorejom postoji abnormalnost kariotipa, za razliku od 11% u onih sa sekundarnom amenorejom¹⁴. Još je više mutacija otkriveno zahvaljujući sekvenciranju cijelog genoma¹⁵. Geni odgovorni za kariotipsku abnormalnost vezani su mahom za X kromosom iako su pronađene i rijetke autosomalne varijacije koje se mogu povezati s POI. Navedene su abnormalnosti odgovorne za disfunkciju gonada kroz greške u DNA replikaciji i mejozi te kroz narušene imune i metaboličke procese¹⁶.

Abnormalnosti X kromosoma

Turnerov sindrom Turnerov se sindrom javlja u 1 na 2.500 novorođenčadi, a karakterizira ga potpuni ili djelomični nedostatak jednog X kromosoma (delecija, translokacija, inverzija, izokromosomija i ponekad mozaicizam)¹⁷. Nedostatak gena koji formiraju X kromosom

rezultira nedovoljnom proizvodnjom RNA i proteina karakterističnih za X kromosom¹⁸. Žene s Turnerovim sindromom se rađaju s uobičajenom brojem primordijalnih folikla ali je njihova atrezija ubrzana¹⁹. U nekih žena s primarnom amenorejom, posebno u onih čiji kariotip sadrži djeliće Y materijala, jajnici su prisutni tek kao tračci tkiva, dok se žene s X mozaicizmom javljaju već ubrzo nakon menarhe²⁰. 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 tretman zbog potencijalnog komorbiditeta: rizične trudnoće, oslabljen sluh, poteškoće u učenju, dijabetes, celijakija, hipotireoidizam, hepatička disfunkcija, dislipidemija, koronarna i cerebrovaskularna bolest²¹. Ako su prisutni djelići Y kromosoma preporuča se gonadektomija²².

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 je multiplo kopiranje CGC trinukleotida na poziciji 5' kromosoma X²³. U normalnim okolnostima GCG trinukleotidi se ponavljaju 5-45 puta. U muškaraca s mentalnom problematikom ili autizmom zabilježeno je više od 200 ponavljanja. U žena u kojih je permutacija prisutna 55-200 puta, rizik za POI je 20%, a 8-16% njih nosi povišen rizik za razvoj ataksije tijekom života²⁴. Ako je u muškog novorođenčeta dokazana permutacija, preporuča se genetsko testiranje u obitelji, a ako je dijete ženskog spola vrijedno je uz to razmisliti i o pohrani jajnih stanica²⁵.

Ostale autosomalne mutacije vezane uz X kromosom Rijetki uzroci POI mogu biti genetske mutacije u X kromosomu (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 kapaka i epikantusom), FOXO3 i faktor 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), Bloom-ovim sindromom (nizak stas, osip kože i prerano starenje) te Perrault-ov sindrom (oslabljen sluh, ovarijska disgeneza)¹⁸. Ako je uz opisane fenotipske abnormalnosti prisutan i POI, potrebna je minuciozna genetska analiza¹⁸.

Hipogonadotropni hipogonadizam može rijetko biti temeljen i na genetskim mutacijama gonadotropinskih receptora. Inaktivni oblik LH gena i defekti steroidogenih enzima (StA R,

CYP17 i aromataza) sprječavaju stvaranje estradiola, odnosno umanjuju nivo estrogena i povisuju nivo FSH, iako može biti prisutna umjerena folikulogeneza.

Autoimuni uzroci/povezanost

Spontana POI može u 4-30% slučajeva biti povezana s autoimunim bolestima: Hashimotov tireoiditis, dijabetes tip I, Sjögren-ov sindrom, reumatoidni artritis, upalne bolesti crijeva, multipla skleroza, celijakija, mijastenija gravis i ćelavost. Ipak, nema dokaza da su autoimune bolesti koje se javljaju uz POI povezane s ubrzanom destrukcijom jajnih stanica. POI se može javiti i u nasljednih autoimunih bolesti kao što su tip I (AIRE mutacija) i tip II poliglandularnog autoimunog sindroma. Sindrom autoimune poliendokrinopatije tipa I već se u djetinjstvu prezentira kroničnom mukokutanealnom kandidijazom, Addison-ovom bolešću i hipoparatiroidizmom. Sindrom je posljedica mutacije autoregulatornog AIRE gena na kromosomu 21. Steroidna antitijela mogu izazvati limfocitni ooforitis koji je uzrok POI u 60% slučajeva. Tip II poliglandularnog autoimunog sindroma vodi do adrenalne insuficijencije, dijabetesa tipa I, hipotireoidizma, Graves-ove bolesti, a rijetko do POI¹⁷.

Oko 4% žena s POI nosi auto-antitijela za adrenalnu 21-hidroksilazu. Potičući citokine, B i T stanice ova antitijela uzrokuju imunu reakciju kroz limfocitnu infiltraciju, u početku povećane cistične jajnike, zatim ooforitis i konačnu destrukciju folikla²⁶. POI se može javiti i prije adrenalne insuficijencije, pa je potrebno konzultirati endokrinologa ako su adrenalna antitijela povišena^{27,28}.

Infekcija

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

Toksini

POI se povezuje s pušenjem, odnosno inhalacijom policikličkog aromatskog hidrokarbonata^{31,32}. Također se povezuje s izloženošću ftalatima i A-bisfenolu iz plastike³³.

Metabolički uzroci

Galaktozemija je autosomalni genetički defekt koji je posljedica nedostatka enzima galaktoza-I-fosfat uridiltransferaze (GALT) u jetrima, bubrezima, jajnicima i srcu, organima u kojima je GALT aktivnost inače najizraženija. Visoke vrijednosti galaktoze mogu uzrokovati POI³⁴.

Iatrogeni 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, cisplatina i doksorubicin³⁷. Za zaštitu jajnika se istovremeno s kemoterapijom mogu koristiti analozi gonadotropin opuštajućega hormona (GnRH). Ipak, ishodi su dvojbeni³⁸. Visok rizik za POI (>90%) nosi liječenje antraciklinima i alkilirajućim agensima, a najveći je rizik u žena koje su izložene alogeničkoj transplantaciji matičnim stanicama. Iradijacije u dozi već od 1 Gy, a koriste se u liječenju malignih bolesti dječje dobi, administrirane bilo lokalno ili izvana, mogu također uzrokovati POI⁴⁰. Prerana insuficijencija jajnika je česta 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 usmjerena otkrivanju najčešćih prediktora POI (posebno one navedene u *italiku*):

- *Genetske abnormalnosti*
- *Obiteljska povijest prerane ili rane menopauze*
- Višeploidne trudnoće
- Rana menarha
- Nuliparitet/niski paritet
- Pušenje (ovisno o dozi)
- Pothranjenost

Simptomi i biomarkeri

Kliničkom slikom POI dominira sekundarna amenoreja ili oligomenoreja, subfertilitet i simptomi estrogenske deficijencije. Ipak, simptomatologija spontane POI može višestruko

varirati jer, osim različitih stupnjeva amenoreje, ne mora biti ostalih simptoma. Mnogi činitelji mogu utjecati na simptome i uzroke POI, simptomi mogu biti različit intenziteta i kvalitete, npr. psihosocijalni i psihoseksualni efekti iatrogeno uzrokovane POI⁴²⁻⁴⁴. Simptomatologija može biti izraženija u artificijelno izazvane POI no u prirodne menopauze.

Iako simptomi mogu varirati, zbog povremene produkcije hormona jajnika, ovarijska je rezerva u konstantnom padu, a posljedica je oligomenoreja ili amenoreja. Većinom je preporuka da nisku ovarijsku rezervu dokazuju povišene FSH vrijednosti u dva navrata s razmakom od 4-6 tjedana^{5,45-47}. Najčešće se preporuča indikativna vrijednost FSH >40IU/l iako National Institute for Health and Care Excellence sugerira vrijednost >30 UI/l, a European Society of Human Reproduction and Embryology granicu od 25 IU/l⁵. Ako su krvarenja još prisutna, onda krv treba vaditi 2-3 dana ciklusa. Naravno da je važno ne pretjerati i dijagnosticirati POI u žena s regularnim ciklusima bez relevantnih diskrazija.

Smatra se da je najvjerođostojniji dokaz oslabljene ovarijske rezerve AMH, kojeg izlučuju antralni folikli, posebno danas kada se koriste visoko senzitivni laboratorijski testovi. Ipak, iako AMH može poduprijeti dijagnozu POI, 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, značajno umanjuju mogućnost rutinske primjene.

Iako se smatralo da se AMH testiranjem može predvidjeti spontana POI ili naturalna menopauza, za predikciju POI još nema potvrde o vjerođostojnosti⁴⁷. Istovremeno, postoje dokazi koji indiciraju da je AMH dobar prediktor gubitka funkcije jajnika nakon iatrogenih intervencija, npr. kemoterapije kod raka dojke⁴⁸. Transvaginalni ultrazvuk je dobar alat ne samo za procjenu anatomskih abnormalnosti, već i volumena jajnika te prebrojavanje antralnih folikla (*antral follicle count, AFC*). Kod POI je AFC obično snižen i dobro korelira s vrijednostima AMH⁴⁹, iako se ponekad primjećuje nizak AMH uz potpuno uredan broj antralnih folikla. S druge strane, AMH je bolji prediktor odgovora jajnika na gonadotropinsku stimulaciju, u okvirima potpomognute oplodnje no što je AFC⁵⁰, pa bi se taj odnos ekstrapolacijom mogao primijeniti i kod POI. Naravno, potrebna su dodatna istraživanja koja bi potvrdila ovu tezu.

Ostali dijagnostički testovi

Ako je dijagnoza POI vrlo vjerođatna onda je preporuka učiniti kariotipizaciju uz analizu permutacije FMR1 gena. Žene s vrlo ranom POI (<30 godina), s obiteljskom anamnezom POI

i poteškoćama u učenju imaju prioritet za gensko testiranje. Sekvenciranjem genoma će se možda identificirati još neotkriveni činitelji i omogućiti napredak u razumijevanju genetskih uzroka POI.

Obzirom na uznapređivalu pojavnost autoimunih bolesti u kombinaciji s POI, preporuča se analiza antitijela sukladno osobnoj i obiteljskoj anamnezi. Najčešća autoimuna bolest povezana s POI je adrenalna insuficijencija; u 2,5-20% žena s POI su prisutna adrenalna antitijela uz istovremenu histološku sliku autoimunog ooforitisa, a POI se javlja i u 10-20% pacijentica s Addison-ovom bolešću⁵¹. Obzirom na visoku osjetljivost, analiza antitijela za 21-hidroksilazu u perifernoj krvi preporuča se u svih žena s dijagnozom POI. Ako su antitijela prisutna potrebno je dijagnostiku proširiti analizom ostalih parametara adrenalne funkcije. Istovremeno je potrebno testirati funkciju štitnjače i antitijela na peroksidazu, obzirom na čestu koegzistenciju autoimunih bolesti štitnjače. Testiranje antitijela za jajnik nije potrebno jer je korelacija s kliničkim simptomima i ostalim biomarkerima minimalna, uz visoku stopu lažno pozitivnih rezultata⁵¹.

Opći zdravstveni probir

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

Psihoseksualno i psihosocijalno zdravlje u žena s primanom insuficijencijom jajnika

POI nosi visoki rizik psihoseksualne i psihosocijalne poremećaje⁵². Hipoestrinizam utječe na centralne i periferne komponente seksualnosti rezultirajući hipoaktivnim poremećajem seksualne želje (*hypoactive sexual desire disorder, HSDD*) i vulvovaginalnom atrofijom (VVA), odnosno genitourinarnim sindromom menopauze (*genitourinary syndrome of menopause, GSM*)⁵³. U žene s POI značajno je narušeno samopouzdanje zbog infertiliteta i potencijalno ranije započetog procesa starenja⁵⁴. Zanimljivo je da, kao zaseban entitet, niske vrijednosti androgena ne utječu na seksualnu disfunkciju, seksualno zadovoljstvo niti osjećaj blagostanja⁵⁵.

Ipak, manjak androgena može ipak utjecati na manju učestalost seksualnih fantazija, masturbacije i seksualnog uzbuđenja uz slabiju lubrikaciju i dispareuniju⁵⁶. Nedostatak estrogena vodi do 2,8 puta povećanog rizika za seksualnu disfunkciju u žene s POI^{57,58}. Ipak, sistemsko hormonsko liječenje samo estrogenom (HT) neće u potpunosti razriješiti seksualnu simptomatologiju u žene s POI⁵⁹ jer je za opći seksualni ekvilibrij (mozak-genitourinarna fiziologija) potrebna sinergija pa tako i terapijska nadoknada androgenom i estrogenom^{60,61}.

Dijagnoza POI izaziva stres i posljedičnu depresiju, umanjuje samopouzdanje^{62,63}, žena osjeća gubitak socijalne potpore⁶⁴, a seksualna disfunkcija izaziva osjećaj općeg nezadovoljstva⁶⁵. Uz to je narušeno raspoloženje, imidž i samouvjerenost^{43,66}. Ipak, ženu s POI najviše uznemiruje nemogućnost zanošenja⁴⁴. Poremećeno je i psihosocijalno funkcioniranje, što dodatno umanjuje kvalitetu života. U usporedbi sa ženom koja je ušla u uobičajenu naturalnu menopauzu, žena s POI je emocionalno praznija, manje živahna i lošijeg je mentalnog zdravlja⁶⁷. Psihosocijalna funkcija žene s POI ovisi o dobi u kojoj je nastala POI i intenzitetu vazomotorne simptomatologije.

Nedavno objavljena studija zaključuje da je bilateralna ooforektomija⁶⁸, pa čak i histerektomija bez adnektomije⁶⁹, ako je učinjena prije očekivane prirodne menopauze, usko povezana s rizikom za depresiju i anksioznost.

Optimiziranje psihoseksualnog i psihosocijalnog zdravlja

Zbog brojnih tjelesnih i psiholoških implikacija, ženama s POI subspecijalistička mreža bi trebala biti lako dostupna i učinkovita. Temeljne konzultacije su ključ uspjeha u liječenju seksualnih poremećaja u postmenopauzalne žene⁷⁰, koji su u mlađoj dobi posebno stresni⁴⁴ 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 su poželjne i prije i poslije kirurških zahvata čija je posljedica sterilitet. Dobar je primjer kombinacija kognitivne bihejvoralne terapije i seksualne edukacije, koja se pokazala vrlo učinkovitom u žena koje su adnektomirane zbog preventivnih razloga⁷³, pa bi takvu intervenciju trebalo primijeniti i u žena sa spontanom POI.

Kompleksnost psihosocijalne i psihoseksualne simptomatologije POI zahtijeva maksimalni znanstveno-istraživački angažman s ciljem formiranja jasnijih smjernica za dugotrajnije hormonsko i ne-hormonsko 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 premenopauzalnu dob^{76,77}. Svi ostali farmakološki i nefarmakološki tretmani su identični onima koji se rutinski koriste u perimenopauzalnoj medicini, dok kognitivnu bihejvoralnu i seksualnu terapiju treba podesiti specifičnim potrebama žene s POI⁵³.

Kardiometaboličko zdravlje u žena s prijevremenom insuficijencijom jajnika

Suvremeni dokazi govore da je POI čvrsto povezana s povišenom pojavnosću kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, pa su čak i bazalne vrijednosti FSH >7 IU/l povezane s umnožavanjem markera za kardiovaskularni rizik⁷⁸. Tao i sur.⁷⁹ su detektirali 48% povišeni rizika za ishemičku srčanu bolest u žena s POI u komparaciji s onima čija je menopauza nastupila sa 50 godina. Meta-analiza koja je obuhvatila 10 opservacijskih studija (1966-2012) sa 190.588 ispitanica sa 9440 registriranih incidenata, istaknula je POI kao neovisni činitelj rizika za ishemičku i koronarnu bolest srca⁸⁰. Dokazana je i viša stopa smrtnosti u žena s POI koje nisu adekvatno pravovremeno liječene⁸¹⁻⁸³. The Shanghai Women's Health Study na 1003 POI pacijentica pokazala je rizik za smrtnost od 1,29 (95% CI 1,08–1,54)⁸⁴. Do sada najveća meta-analiza je obuhvatila 15 opservacijskih studija i analizirala podatke 302.438 žena iz pet država⁸⁵. U usporedbi sa ženama koje su ušle u prirodnu menopauzu (50-51 godina) one s POI su imale značajno viši kardiovaskularni rizik (hazard ratio [HR] 1,55, 95% CI 1,38–1,73; $p < 0,0001$) u skoro linearnoj korelaciji. Svakom godinom ranijeg 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

Nedavna studija o spontanoj i kirurškoj POI potvrdila je značajnu povezanost dobi menopauze s primarnim ishodima koronarne bolesti, aortalne stenoze, mitralne regurgitacije, atrijske fibrilacije, ishemičkim moždanim udarom, perifernim arterijskim bolestima i venskom tromboembolijom (VTE)⁸⁶. Od 144.260 ispitanica uključenih u studiju, 4904 (3,4%) je imalo spontanu, a 644 (0,4%) kiruršku POI. Navedeni primarni ishodi su nastupili u 292 (6,0%) žena sa spontanom (8,78/1000 godina života žene) i 49 (7,6%) s kirurškom POI (11,27/1000 godina života žene) u usporedbi sa 5415 (3,9%) žena bez POI (5,7/1000 godina života žene). U odnosu na primarni ishod (incident), a nakon usklađivanja činitelja kardiovaskularnih rizika i hormonskog liječenja, spontana i kirurška POI su pokazale 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 meta-analize^{86,87} istraživale

razliku u zastupljenosti rizika između spontane i kirurške POI. Prva nije dokazala da postoji značajna razlika u kardiovaskularnim rizicima za ova dva entiteta⁸⁷. Moguće je da razlike niti nema ili su ograničenja broja ispitanica i metodologije razlog lažno-negativnog rezultata. Zaključak druge je meta-analize da je, zbog malog broja studija koje su dostupne analizi, bilo nemoguće procijeniti u kojoj mjeri tip menopauze utječe na kardiovaskularnu bolest⁸⁸.

Utjecaj hormonskog liječenja na spontanu i iatrogeno preranu insuficijenciju jajnika

Hipoestrogenizam inducira niz događaja: lipidni profil, inzulinsku rezistenciju, debljinu, upalu, hipertenziju, vazokonstrikciju, endotelijalnu disfunkciju, disfunkciju autonomnog živčanog sustava i ravnotežu dušičnog oksida uz narušenu dilatacijsku sposobnost krvožilja⁸⁹. Dobrobit ranog uključivanja hormonskog liječenja je dokazana nizom meta-analiza koje su istraživale utjecaj HT kod prirodne i kirurške menopauze. Doza i vrsta hormonskog liječenja pri inicijaciji, ključne su za prevenciju rizika koronarne bolesti⁹⁰. Kod žena s POI, meta-analize su pokazale da su one koje su koristile HT duže od 10 godina značajno nižeg rizika za kardiovaskularnu bolest od onih koje ju nisu koristile^{85,91}.

Estrogen snizuje nivo 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 dijeleći LDL, koji su skloni oksidativnom stresu, mehanizmom čišćenja ugrađuju u subendotelijalni prostor. Peroralna HT, posebno drospirenon, i transdermalna HT reduciraju aktivnost angiotenzina i snizuju krvni tlak⁹². Estrogen djeluje antioksidativno stimulirajući sintezu endotelijalnog dušičnog oksida i reducira endotelin 1 regulirajući krvni tlak, funkciju trombocita, proliferaciju vaskularnog glatkog mišićja i kontrolira adhezivne procese. Inhibirajući kalcijeve kanale, 17β-estradiol djeluje antiaritnički⁹³. U studiji koja je proučavala endotelijalnu funkciju⁹⁴, 18 je žena s POI analizirano prije i nakon 6 mjeseci korištenja HT. Rezultati su uspoređeni s kontrolnom grupom 20 premenopausalnih ispitanica s urednim ciklusima. Kontrolna je grupa pokazala značajno bolji stupanj dilatacije brahijalne arterije no ispitanice s POI prije intervencije. Šest mjeseci nakon uvođenja HT u POI grupi se u potpunosti restaurirala sposobnost dilatacije i odgovarala je onoj zabilježenoj u kontrolnoj grupi. Rezultati druge studije su pokazali pozitivan učinak rastućih doza estradiola (1, 2 i 4 mg) na redukciju debljine intima-medija⁹⁵.

Vrsta estrogena utječe na vrstu i intenzitet kardiovaskularnih incidenata. Jedna je studija grupirala ispitanice s POI u dvije grupe. Prva je koristila transdermalni estradiol u kombinaciji s vaginalnim ili peroralnim progesteronom, a druga kombinirani oralni kontraceptiv (*combined oral contraceptive, COC*) sa 30 µg etinilestradiola. Srednji sistolički (razlika među grupama je

bila 7,3 mmHg uz CI 2,5–12,00 mmHg) i dijastolički (7,4 mmHg, 95% CI 2,5–12,00 mmHg) krvni tlak, angiotenzin plazme II i serumski kreatinin su bili značajno niži u grupi HT no u COC grupi nakon 12-mjesečnog liječenja⁹⁶.

Iako su neka istraživanja pokazala da HT u POI žena, posebno ako je korištena duže od 10 godina, umanjuje kardiovaskularni rizik, druge studije taj povoljni efekt nisu uočile⁸⁶⁻⁸⁸. Potpuni odnos kardiovaskularnog rizika u POI ispitanica koje koriste HT nije jednostavno istražiti u kohortnim studijama zato jer najčešće nisu istog dizajna u odnosu na vrijeme koje je proteklo od dijagnoze POI do početka liječenja, doze, vrste i trajanja HT. Zato je potrebno formirati dugotrajno prospektivno randomizirano istraživanje ili, u nedostatku 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. Kuylaksizoglu *et al.* su potvrdili inzulinsku rezistenciju u POI pacijentica s hipoestrinizmom⁹⁷. Estrogen povoljno djeluje na metabolizam glukoze i inzulina poboljšavajući njegovu senzitivnost⁹¹. Dok razni stresori povisuju vrijednosti inzulina i kortizola⁹⁸, metformin povoljno djeluje na inzulinsku rezistenciju, glukoneogenezu i imuni sustav⁹⁹⁻¹⁰¹. Nasumična otvorena (*unblinded, randomized*) studija 17 žena s Turner-ovim¹⁰² sindromom koje su uzimale 0,625 mg konjugiranih estrogena ili 30 µg etinilestradiola uz gestagen, 6 mjeseci, hiperinzulinemija je uspješno korigirana u obje grupe.

Kost i prerana insuficijencija jajnika

Žene s POI su najčešće zabrinute zbog napredovanja osteoporoze^{43,44}. Prevalencija osteoporoze, obzirom na mineralnu gustoću kostiju (*bone mineral density, BMD*) i rizik za prijelome te uzrok POI, iznosi 8%-27%^{12,103-105}. U žena s POI zabilježena je izrazito niska 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, komobirditet koji također povisuje rizik za osteoporozu te ostale manjkavosti vezane uz uzroke POI¹⁰⁷.

Uz opće poznate uzroke niskog denziteta kostiju, za žene sa spontanom POI i urednim kariotipom specifični su: dob manja od 20 godina, dijagnoza koja nije prepoznata duže od 1 godine, niske koncentracije serumskog D vitamina, niski unos kalcija, neredovito korištenje HT i tjelesna neaktivnost¹⁰³⁻¹⁰⁶. Žena sa Turner-ovim sindromom dodatno imaju i genetski uvjetovanu krhkost kostiju, povišen rizik za celijakiju i rizik za pad zbog naglušnosti i oslabljena vida¹⁰⁷. Celijakija je također povezana s autoimunim uzrokom POI. Nažalost, FRAX, jedan od alata za procjenu uzroka za prijelom, nije validiran za korištenje kod žena ispod 40 godina života.

Ukratko, briga za zdravlje kosti u žena s POI uključuje kliničku procjenu, biokemijske markere, DXA, hitno uvođenje HT (osim kod kontraindikacija), tjelesnu aktivnost, edukaciju i stalni monitoring (Slika 1). Ipak, mnogi činitelji mogu osujetiti adekvatni pristup u kontroli zdravlja kostiju u žena s POI: nerazumijevanje pacijentice, 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 je primijećen nizak nivo znanja o osteoporozi što utječe će se odraziti na ignoriranje javnih akcija probira i neadekvatne prehrabene navike (unos kalcija)¹¹⁰, a kost nije u fokusu niti svim obiteljskim liječnicima, ginekolozima i endokrinolozima koji su uključeni u zdravstvenu skrb žene s POI^{111,112}.

Dijagnostika osteoporoze u žena ispod 40 godina nije jednostavna, obzirom da se denzitometrijski parametri (T-score) ne mogu koristiti prije no što se postigne vršna vrijednost koštane mase¹¹³. Uz to, BMD se lako može podcijeniti u osoba nižeg rasta kao što su žene s Turner-ovim sindromom¹⁰⁷. Mjerenje trabekularne makroarhitekture lumbalnih kralježaka nova je metoda za bolju procjenu kvalitete kostiju¹¹⁴. Međunarodno Društvo za kliničku denzitometriju (*International Society for Clinical Densitometry, 2019*) preporuča Z vrijednost (gustoća kostiju koja je 2 standardne devijacije (SD) ispod prosječne vrijednosti po dobi) manju od -2 kao dobar parametar za procjenu niske koštane mase u premenopauzalnih žena, nažalost ne i za one s POI¹¹⁵. U preglednom članku koji obrađuje osteoporozu u mlađoj dobi, kojeg je objavila International Osteoporosis Foundation, sugerira da se Z-skor <-2 može koristiti kao marker niske koštane mase i u mlađih osoba koje još nisu postigle njenu vršnu vrijednost. Termin „osteopenija“ bi trebalo izbjegavati. Ipak, preporuča se, u skladu s definicijom Svjetske zdravstvene organizacije¹¹³, zadržati dosadašnja praksa korištenja T-skora <2,5 (gustoća kostiju 2,5 SD ispod 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 se u mlađe žene s

POI postavlja ako su kosti lako lomljive i pri minimalnoj traumi (*fragility fracture*), posebno vertebralni kralješci, i/ili je T-score <-2,5 (osim ako rast nije završen).

Sistematska procjena različitih kliničkih smjernica za dijagnostiku i liječenje osteoporoze u žena s POI pokazuje da smjernice variraju u kvaliteti zbog nedostatka čvrstih dokaza koji bi poduprijeli određene preporuke¹¹⁶.

Smjernice su sukladne u preporukama da se HT mora uključiti čim ranije i uzimati barem do dobi uobičajene menopauze, ali se razlikuju u preporukama za dijagnostiku i formu hormonskog liječenja. Iako ograničeni manjim brojem ispitanica, heterogenim populacijama, neusklađenom metodologijom i različitim etiologijama POI, 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 koriste terapiju^{117,118}. Ipak, na koštanu masu (BMD) značajno utječu etiologija POI i vrsta hormonskog liječenja. Rezultati randomiziranih kontroliranih studija (RCT) ukazuju da je liječenje fiziološkim dozama od 150-150 µg transdermalnim ili 2 mg estradiola oralnim putem, može biti učinkovitije (prirast BMD u kralježnici, dobar odgovor koštanih markera) nego liječenje sa 30 µg etinilestradiola^{119,120}. Do sada nisu provedene BMD studije žena s POI u kojima je korišten oralni kontraceptiv s estradiolom, a petogodišnja RCT studija 20 žena s Turner-ovim sindromom nije pokazala poboljšanje mineralne gustoće kostiju u ispitanica koje su koristile 2 ili 4 mg estradiola, iako je BMD pri višoj dozi bio tek neznatno povećan¹²¹. Studija 60 žena s POI, kao posljedicom transplantacije matičnih stanica iz koštane srži¹²², pokazala je nakon jednogodišnjeg praćenja, da je BMD u onih koje su koristile suplementaciju kalcij/vitamin D značajno smanjena, bez značajnog povećanja u korisnica 2 mg estradiola peroralno, a signifikantno je bilo povećanje BMD u grupi koja je koristila risedronat ili zoledronat u tjednoj dozi od 35 mg.

Liječenje testosteronom je pokazalo različite rezultate. Dobri efekti na BMD su registrirani u pilot studiji 14 žena s Turner-ovim sindromom koje su koristile 1,5 mg metiltestosterona¹²³, a bez učinka je bilo liječenje transdermalnim testosteronom u RCT 145 žena sa idiopatskom POI¹²⁴.

U žena s POI u kojih je HT kontraindicirano (rak dojke), u obzir dolazi liječenje bisfosfonatima ili denosumabom⁵.

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

Kognitivno zdravlje u žena s prijevremenom insuficijencijom jajnika

Žene koje su u stanju dugotrajnog hipoestrinizma zbog POI riskiraju kognitivnu disfunkciju, moždani udar i Parkinson-ovu bolest. Ipak, većina podataka za ovakav zaključak crpljena je iz studija koje su obrađivale žene s kirurškom POI¹²⁶⁻¹²⁹. Pravovremeno započeto adekvatno hormonsko liječenje povoljno utječe na kogniciju.

Koristeći podatke iz Mayo Clinic Study koja je promatrala utjecaj ooforektomije na proces starenja, Rocca *et al.*¹²⁶ su istražili posljedice dugotrajnog 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 je nosila viši rizik ($p < 0,0001$).

Rocca *et al.*¹²⁷ su, analizirajući rezultate triju opservacijskih studija, izvijestili o povišenom riziku za ishemijski moždani udar u žena sa bilateralnom ooforektomijom u usporedbi sa ženama koje su sačuvale svoje jajnike prije 50. godine života. Jedna je studija pokazala da estrogenska supstitucija umanjuje rizik za moždani udar.

Dvije longitudinalne studije koje su istraživale kognitivne poremećaje (Religious Orders Study and Rush Memory i Aging Project) potvrđuju povezanost dobi kirurške menopauze s kognitivnim propadanjem i neuropatologijom Alzheimer-ove bolesti¹²⁹. Ranija dob kirurške menopauze je povezana s bržim općim kognitivnim padom ($p = 0,0007$) uključujući epizodnu ($p = 0,0003$) i semantičku ($p = 0,002$) memoriju. Ranija menopauza je povezana i s neuropatologijom Alzheimer-ove bolesti ($p = 0,038$), posebno ubrzanijim stvaranjem neuritičkih plakova ($p = 0,013$). Hormonsko liječenje kroz najmanje 10 godina, ako je započela barem 5 godina od perimenopauze, značajno usporava kognitivno propadanje.

Reproduktivno zdravlje u žena s preranom insuficijencijom jajnika

Neplodnost je najznačajnija posljedica POI koja narušava psihosocijalno zdravlje žene, a u nekim sredinama kompromitira njen socijalni status i utječe na ekonomsku stabilnost⁵. Osim mutacijama gonadotropinskih receptora, uzrok infertiliteta u POI je vrlo malom broju oocita koji teško napreduju ka ovulaciji usprkos visokim razinama gonadotropina. Ipak, aktivnost jajnika zabilježena je u 25% žena s POI, uz stopu zanošenja od 5%¹³⁰. Većina zanese u okviru jedne godine od dijagnoze, iako se trudnoća može dogoditi i godinama kasnije¹³¹. Pozitivni

prediktivni činitelj za moguću spontanu trudnoću je ovarijska aktivnost zabilježena pri dijagnozi POI¹²³.

Liječenje

Dva sistematska pregledna članka^{132,133}, s razmakom od 20 godina, donose iste zaključke – ne postoji dokazani tretman kojim bi se povisila stopa trudnoća iz bazena autolognih oocita. Objavljene su samo tri manje RCT studije koje su istraživale terapijske mogućnosti. U dvjema je korišten estrogen s ciljem sniženja razine endogenog FSH kako bi se senzibilizirali FSH receptori koji su inaktivirani tijekom kroničnog izlaganja visokim FSH vrijednostima. U jednoj je cross-over studiji nasumično izabrano 37 žena s POI. Jedna je grupa tretirana s 2 mg estradiola peroralno kroz 6 mjeseci, dok je druga dobivala placebo. Iako nije bilo značajnog učinka estradiola, 46% žena je ovuliralo barem jednom, a zabilježene su dvije trudnoće¹³⁴. druge dvije je uključena gonadotropinska stimulacija. U jednoj je 50 žena s POI koristilo etinilestradiol tijekom dva tjedna prije gonadotropinske stimulacije. U drugoj je 58 žena s POI uzimalo 6 mg deksametazona peroralno/dnevno ili placebo kroz 28 dana, tijekom supresije jajnika s GnRH analogima, prije stimulacije gonadotropinima¹³⁶. Iako su zabilježene 4 trudnoće u grupi koja je uzimala etinilestradiol, a dvije u grupi s deksametazonom (niti jedna u placebo grupama), razlike nisu bile statistički značajne. Uz to, trudnoća nije postavljena kao primarni cilj, a stope ovulacija u intervencijskim su grupama bile su značajno različite.

Dehidroepiandrosteron

Cochrane sistematski pregledni članak zaključuje da dehidroepiandrosteron (DHEA) i njegov derivat testosteron mogu poboljšati stopu živorođenih u žena koje liječe neplodnost kod kojih je odgovor na terapiju slab (*poor responders*), iako, kada se isključe studije s visokim rizikom za pristranost (*bias*), učinak se gubi¹³⁷. Smatra se da androgeni, uz gonadotropine, stimuliraju zrenje folikla u preantralnom stadiju. U opservacijskoj studiji 38 je žena s POI je kroz 12 mjeseci uzimalo 25 mg DHEA tri puta dnevno. Studiju je dovršila 31 ispitanica, ali bez efekta na markere ovarijske rezerve i obrasce krvarenja¹³⁸.

Procjena

Zbog malog broja ispitanica u analiziranim studijama, navedene stope trudnoća moraju se uzeti s oprezom. Nerealna očekivanja pacijentice s POI i izražena želja subspecijalističkog tima za humanu reprodukciju da im se pomogne, moraju biti usklađeni i postavljeni u stvarne okvire. Ova je etička dilema dobro obrađena u uvodnom članku nedavno objavljenom u *New England*

Journal od Medicine gdje je vodeća tema bila priprema endometrija za implantaciju (*endoemtril scratching*)¹³⁹. Iako popularna intervencija, uvedena nakon obećavajućih rezultata iz nekoliko manjih studija, velika multicentrična RCT nije pokazala da je „grebanje“ endometrija uspješna intervencija u okviru metoda potpomognute oplodnje.

Zaleđivanje i donacija oocita

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

Zamrzavanje oocita nije prikladna metoda za žene s POI, iako su mnoge trudnoće realizirane iz jajnih stanica koje su pohranjene prije iatrogenog gubitka plodnosti. Kada bi se, drugim uzrocima izazvana, POI mogla predvidjeti, onda bi metoda krioprezervacije bila izrazito učinkovita. Dobra je mogućnost i *in vitro* maturacija aspiracijom izuzetih jajnih stanica iz antralnih folikla. Sve ovo ukazuje na potrebu za daljnjim istraživanjem etiologije POI.

Nove metode za poboljšanje reproduktivnog potencijala žena s POI

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 mezenhimalnog podrijetla¹⁴¹. U svrhu bolje *in vitro* maturacije primordijalnih i primarnih folikla korištena je plazma bogata trombocitima (*platelet-rich plasma, PRP*)¹⁴². Prikazan je slučaj živorođenih blizanaca nakon intraovarijske injekcije PRP u kombinaciji s gonadotropinom nakon čega su uslijedila dva ciklusa ovarijske stimulacije transvaginalnim putem¹⁴³.

Aktivacija primordijalnih folikla još je jedna inovativna metoda koja se istražuje. Ključna je studija koja je obuhvatila 37 žena s POI, a u 20 njih su preostali neaktivni folikli dokazani u histološkim uzorcima. Odstranjeni jajnici su tretirani fosfatazom i inhibitorom tensin homologa pa ponovno usađeni u blizini jajovoda. U devet od dvadeset žena primijećeno je zrenje folikla, tri su zanijele, a dvije uredno rodile¹⁴⁴. Sigurnost i reproducibilnost ove metode potrebno je dodatno istražiti¹⁴⁵.

Krioprezervacija tkiva jajnika

Krioprezervacija tkiva jajnika (*ovarian tissue cryopreservation, OTC*) se rutinski koristi s ciljem ublažavanja gonadotoksičnih posljedica terapija malignih bolesti, gubitka plodnosti zbog iatrogene POI. Nakon prvih izvještaja u devedesetima i prvog živorođenog djeteta nakon

transplantacije 2004. godine, ova se metoda proširila diljem svijeta i do sada rezultirala uspješnim porođajima oko 200 zdrave djece^{146,147}. Precizan je broj teško dokučiti zbog još neoformljenog međunarodnog registra, ali je zasigurno u stalnom porastu. Preciznu stopu uspješnosti ove metode je teško izračunati. Izvještaji iz većih centara govore o stopi od 25-30% te o boljoj uspješnosti ako se tkivo prezervira u ranijoj životnoj dobi.

Ova se metoda najčešće koristi u djevojaka i mlađih 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 Turner-ovim sindromom, ali još uvijek nema izvještaja o uspješnim trudnoćama i porođajima nakon transplantacije tkiva jajnika. U nedavno objavljenom članku se sugerira da bi metoda možda bila uspješnija u žena s mozaicizmom X kromosoma, iako niti tada nije sigurno da bi histološki nalaz jajnika bio povoljan¹⁴⁸. U manjeg broja mlađih žena moguće je pronaći potpuno urednu populaciju zdravih folikla, no u većine je ta količina zanemariva u odnosu na velik broj abnormalnih. Na žalost, ni endokrinološkom obradom niti ultrazvukom nije moguće predvidjeti ishod histoloških analiza. Stoga je prije odluke o krioprezervaciji potrebna dobra procjena zdravstvenog stanja, posebno sposobnosti da se uspješno iznese trudnoća, što je najveći rizik za ženu s Turner-ovim sindromom.

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

Daljnja će istraživanja pokazati je li OTC i dalje eksperimentalna ili postaje standardna metoda. U tom je smislu važan zaključak Američkog 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 podaci nedostadni za djevojčice u predpubertetskom 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. Ovi su uspjesi važan napredak koji omogućava širu uporabu OTC, obzirom da je cijena postupka do sada bila ograničavajući činitelj.

Očuvanje plodnosti je primarna namjena OTC. Međutim, logično je zaključiti da bi se prezervacijom tkiva zadržao kroz neko vrijeme i endokrinološki potencijal jajnika. Ipak, nema

objektivnih podataka o obnavljanju hormonske ravnoteže niti utjecaja, primjerice na mineralnu gustoću kostiju nakon transplantacije tkiva prethodno zamrznutog jajnika. Dakle, za sada je ovaj postupak namijenjen isključivo onima u kojih je primarna indikacija obnova plodnosti, a zahvat je možda primjenjiv u endokrinološkom smislu tek kada fertilitet nije na prvom mjestu. Uz to, laparoskopsko odstranjivanje jajnika i njegovo vraćanje kirurškim putem nosi moguće rizike, dok pohrana jajnika zahtijeva visoko specifične uvjete koje zadovoljava tek manji dio centara za humanu reprodukciju.

Matične stanice

Jedna od glavnih razlika reprodukcijских sustava je skoro trajna gametogeneza u muškaraca za razliku od oplodnog potencijala u žena koji nije samo ograničena trajanja, već je narušen gubitkom kvalitete jajnih stanica tijekom vremena. Za ovu 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 formiraju u fetalnoj fazi kroz valove mejoze krajem prvog i početkom drugog trimestra trudnoće. Sve oogonije zastaju u profazi mejoze stvarajući primordijane folikle koji predstavljaju cjelokupnu ovarijsku rezervu.

Postojanje germinalnih matičnih stanica u jajniku značio bi veliku pomoć u prevenciji i liječenju POI. Mogući pronalazak tih stanica u postnatalnom tkivu jajnika sisavaca sugeriraju kontroverzni podaci objavljeni 2004. i 2012. godine¹⁵⁰⁻¹⁵². 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 studija koje su istraživale 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 je dokazana aktivnost transformiranih jajnih stanica, obnovljen je oplodni potencijal te je uslijedio normalni okot¹⁵⁵. Preliminarna istraživanja su 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 folikla.

Neke studije sugeriraju da u miševa *OSCs* doista potpomažu umnažanju folikla, ali ta sposobnost kopni napredovanjem dobi¹⁵⁷. Matične stanice koje se izoliraju iz vremešnih jajnika nemaju više potencijal za stvaranje folikla. Drugi su eksperimenti pokazali da se, nakon osiromašenja ovarijske rezerve kemoterapijom, sposobnost *OSCs* da formiraju nove folikle

smanjuje proporcionalno s vremenom koje je proteklo nakon kemoterapije¹⁵⁸. To nije posljedica promjena u matičnim stanicama, već promjena u njihovom okruženju, koje kompromitiranju njihov endogeni razvojni potencijal. Ipak, potrebno je naglasiti da su ovi eksperimentalni modeli nedostatni da bi se transponirali na kliničke aplikacije u ljudi¹⁵⁹.

Smjernice za dijagnostiku i liječenje prerane insuficijencije jajnika

Općenito

Obzirom da POI inducira duboke psihološke i emocionalne promjene, potreban je multidisciplinarni pristup s timovima koji uključuju stručnjake iz područja menopauzalne medicine, reproduktivne medicine i psihologije, po mogućnosti dostupne u jednom 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 pacijentica s POI 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 kada nastupa prirodna menopauza.

O okviru očuvanja zdravlja, ženama s POI treba savjetovati dobro balansirane dijetalne režime redovitu tjelovježbu, održavanje primjerene tjelesne težine uz zabranu pušenja i minimiziranje unosa alkohola. Iako suplementacija kalcijem nije potrebna do trenutka dokazane deficijencije, dobar je savjet dnevna suplementacija 800-1000 IU vitamina D₃ te prehrane koja sadrži visoke količine kalcija i vitamina D. Takav će pristup, u kombinaciji s adekvatnim hormonskim liječenjem, umanjiti rizik kardiovaskularnih bolesti i osteoporoze, iako i ovdje nedostaju specifična klinička istraživanja koja bi to potvrdila.

Hormonsko liječenje

Značenje HT u POI je multifaktorijalno. Ono omogućava razvoj sekundarnih spolnih osobina (uključujući rast maternice) u djevojčica s primarnom amenorejom. Kao drugo, HT uspješno uklanja tipične vazomotorne smetnje kao što su valovi vrućine i znojenje te urogenitalnu problematiku kao posljedicu vulvovaginalne i atrofije mokraćnog mjehura – suhoću rodnice, dispareuniju, urgenciju i rekurentne infekcije urinarnog trakta. Treće, HT donosi povoljne učinke na ostalu simptomatologiju koja narušava kvalitetu života – kognitivnu problematiku, nedostatak energije i muskuloskeletalnu bol. Četvrto, HT stvara povoljno hormonalno okruženje koje omogućava nidaciju i poboljšava uvjete za prirodno zanošenje. Konačno, HT umanjuje dugotrajne posljedice POI kao što su kardiovaskularne bolesti i osteoporoza¹⁶⁰.

Načela hormonskog liječenja u preranoj insuficijenciji jajnika

Principi hormonskog liječenja s ciljem obnove fiziološkog hormonskog balansa u POI, uz maksimiziranje povoljnih učinaka i minimiziranje rizika, su slijedeći:

- (1) Hormoni koji se nadoknađuju moraju biti identični onima koji nedostaju.
- (2) Ne-oralna primjena estrogena će umanjiti rizike prvog prolaza kroz jetru i umanjiti protrombotičke učinke oralne primjene.
- (3) Doze estrogena moraju biti više no što su one koje se koriste u prirodnoj menopauzi.

Sistematički pristup hormonskom liječenju u POI

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

- (1) Tek rijetki podaci iz RCT potvrđuju dobrobit HT u liječenju simptoma i poboljšavanju kvalitete života u ispitanica s POI.
- (2) I dalje postoji kontroverza oko doze progesterona koja bi zaštitila endometrij uz visoke doze estrogena koje se koriste u POI.
- (3) Dostupnost i cijena HT variraju od države do države (čak i unutar jedne zemlje).
- (4) Sklonost pacijentice ka korištenju lijekova koje percipiraju učinkovitim, a manje škodljivim (oralna kontracepcija u odnosu na hormonsko liječenje u perimenopauzi).

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

Estrogen

Tipična „fiziološka“ primjena estrogena sastoji se od aplikacije 75-100 µg estradiola u obliku naljepaka ili estragela od 0,75 mg (Tablica 1). Oralna primjena estradiola od 2-4 mg dnevno može biti sigurna ako je koriste žene koje nisu pretile i nemaju povišen rizik za trombozu. Navedene doze postižu relativno fiziološke razine estradiola od 200-400 pmol/l. Iako je objavljeno malo studija o odnosu doza HT u POI, Razlog za preporuku viših doza estradiola leži, osim obuzdavanja vazomotorne simptomatologije, u postizanju kardiovaskularnog zdravlja i koštanog ekvilibrija^{95,96,119,121} (opisano u „Kardiometaboličkom zdravlju“ i „Zdravlju 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 balansirana u smislu dobrobiti, rizika i usputnih pojava. U praksi, nižim dozama se kreće u početku liječenja kako bi se testirao stupanj tolerancije, a kasnije se dodaje koncentracija po

potrebi i prihvatljivosti. Stalno monitoriranje nivoa 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 lokani estrogen ili prasteron, bez bojazni od predoziranja ili neželjenih pojava. VVA može biti posebno izražena u mlađih žena s POI koje koriste inhibitore aromataze u liječenju raka dojke, gdje je kontraindicirana čak i ultra-niska doza estrogena. Iako nije u indikacijskom spektru, u žena koje koriste tamoksifen estrogenski su receptori blokirani pa je moguće propisati estrogen lokalno¹⁶³. Estrogen se izvan indikacijskog spektra koristi lokalno i u žena s poviješću drugih malignih bolesti, ali samo kod onih koje nisu estrogen-receptor pozitivne. Prasteron do sada nije istražen u primjeni kod malignih bolesti, tako da smjernice u tom smislu ne postoje.

Ne-estrogenski modaliteti liječenja VVA su bio-adhezivni 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 osmolalitet koji je prisutan u sekretu zdrave rodnice¹⁶⁴. Ostali ne-hormonalni tretmani VVA kao što su ospemifen i laser nisu formalno evaluirani, ali mogu poslužiti kao alternativa u žena s POI.

Progesteron/progestini

Fiziološka zaštita endometrija se postiže sa 200 mg mikroniziranoga progesterona oralno ili vaginalno kroz 12 dana ciklički (Tablica 1). Mikronizirani progesteron u kombiniranom liječenju kod žena s prirodnom menopauzom održava metaboličku dobrobit estrogena, kombinacija nije protrombotička i čini se da snižava rizik za rak dojke¹⁶⁵. Ipak, progesteron u standardnim dozama je nedovoljan za dugotrajnu protekciju endometrija¹⁶¹. Zato je potrebno propisati doze progesterona više od 200 mg, posebno iz razloga što se kod žena s POI preporučaju više doze estrogena. Didrogesteron posjeduje slične metaboličke karakteristike i sličan utjecaj na dojku, opet s naglaskom da su navedene karakteristike tipične za primjenu u prirodnoj menopauzi i zahtijevaju potvrdu u žena s POI¹⁶⁵.

Androgeni gestageni noretisteron acetat i medroksiprogesteron acetat¹⁶² u adekvatnim dozama i adekvatnom trajanju također dobro zaštićuju endometriju. Tipični načini primjene prikazani su u Tablici 1. Iako se čini da je HT s mikroniziranim progesteronom metabolički prihvatljivija od androgenih progestagena, moguće je da se metabolička dobrobit ne umanjuje primjenom androgenih progestagena jer se u žena s POI propisuju više doze estrogena. Uskoro se očekuju

rezultati studije u kojoj je uspoređivan efekt progesterona s učinkom medroksiprogesteron acetata u žena s POI, iako u kombinaciji sa standardnom dozom transdermalnog estradiola¹⁶⁷. Nakon nekoliko godina sekvencijskog liječenja, žene s POI mogu prijeći na kontinuirano kombinirano liječenje, ili krenuti tim režimom ako su više od godine dana amenoroične. Iako je kontinuirano kombinirano liječenje povezano s boljom zaštitom endometrija, sekvencijsko umanjuje rizik za rak dojke¹⁶⁸. Za žene koje planiraju trudnoću ili su u programu donacije oocita preporuča se sekvencijsko liječenje. Kod kontinuiranog kombiniranog liječenja s višim koncentracijama estrogena preporuča se progesteron u dozi višoj od 100 mg. U slučaju da je endometrij zadebljan nakon prijelomnog krvarenja pri sekvencijskom režimu ili u bilo koje vrijeme tijekom korištenja kontinuiranog kombiniranog liječenja, posebno ako se primjenjuje niža doza progesterona zbog intolerancije ili su prisutna nepravilna krvarenja, tada je potrebno evaluirati endometrij ultrazvučnom analizom ili histeroskopijom sa ili bez biopsije. Ako postoji potreba za kontracepcijom ili postoji problematika neurednih krvarenja, dobra je opcija intrauterini sistem s otpuštanjem 20 µg levonorgestrela dnevno uz transdermalnu aplikaciju estradiola, osiguravajući 5-godišnju protekciju endometrija čak i uz više doze estrogena. Kod žena koje loše toleriraju progesteron, može se koristiti intrauterini sistem s nižom dozom levonorgestrela, iako izvan indikacijskog spektra.

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

COC s etinilestradiolom već se duže vremena koristi za indukciju puberteta u djevojčica s POI. To je relativno jeftina i lako dostupna terapija koja je jednostavna za korištenje, a ovdje može poslužiti i u kontracepcijskom smislu te je prihvatljiva mlađim ženama s POI kojima je potrebna hormonska potpora. Međutim, njena je široka primjena više posljedica praktičnosti nego što je znanstveno utemeljena¹⁶⁹. Etinilestradiol je vrlo potentan estrogen s produženim poluvremenom raspada čak i kada se koristi transdermalnim putem pa su izgledni protrombotički i hipertenzivni neželjeni učinci. Iako potentan, primjena etinilestradiola nije polučila optimalan rast i razvoj dojki i maternice. Stoga ga se ne preporuča za indukciju puberteta u POI⁵. Također, kod žena s POI ne utječe dovoljno u smislu primarne prevencije, odnosno na željeni metabolički profil niti koštano pregradnju^{102,119,120} (opisano u poglavljima „Kariometaboličko zdravlje“ i „Zdravlje kosti“). Uz to, ako se koristi u konvencionalnom 21/7 ili 24/4 režimu, simptomi se mogu javljati tijekom perioda bez terapije te tako umanjiti razinu željene prevencije. Dobro su došli moderni COC pripravci u kontinuiranom ili skraćenom *pill-free* režimu. Iako logična, novija COC kombinacija sa 17β-estradiolom za ženu s POI još nijr

testirana, ali je vjerojatno neadekvatna obzirom na nižu dozu. Kontinuirano kombinirano liječenje je moguće i pomoću kontracepcijskog vaginalnog prstena.

Sve se navedene mogućnosti u žena s POI koriste izvan indikacijskog spektra, osim kada je primarni cilj kontracepcija. U svrhu prikupljanja i analize kvalitetnijih podataka, National Institute of Health u Ujedinjenom kraljevstvu je pokrenuo veliku prospektivnu multicentričnu studiju o učincima COC i HT u žena s POI (*Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness of hormonal therapy, POISE*). Preliminarna se izvješća očekuju krajem 2020. Iako je mineralna gustoća kostiju na prvom mjestu, istražiti će se i tjelesni i emocionalni aspekti kvalitete života te markeri kardiovaskularnog rizika. Nakon 5 godina studija će prijeći u dugotrajnu opservacijsku formu koja će donijeti vrijedne podatke o stopama prijeloma kostiju, kardiovaskularne bolesti i raka dojke.

Kontracepcija

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

Trajanje liječenja

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

Rizici korištenja HT

Rak dojke Opservacijske su studije pokazale da je rizik za rak dojke mnogo niži u žena s POI, vjerojatno zbog kraće izloženosti estrogenu. Wu *et al.* su analizirali ishode 1003 žene s POI u kohorti od 36.402 žene. Pojavnost raka dojke je bio značajno niži u žena s POI no preostale kohorte (OR 0,59; 95% CI 0,38–0,91)⁸⁴, a rizik za rak dojke u žena s POI koje su koristile HT nije nimalo viši od rizika za ženu iz opće populacije iste dobne skupne^{84,172}. Žene

s POI koje su koristile starije formule HT imaju veći rizik za rak dojke od onih koje nisu uzimale HT¹⁶⁸. Rezultati bi bili vjerodostojniji da je kao kontrola sudjelovala grupa premenopausalnih žena iste dobne skupine. Bez obzira na metodološke propuste¹⁷³, ova studija sugerira da dobiti HT u žena s POI u smislu poboljšanja kvalitete života, zdravlja kostiju, kardiovaskularnog profila i kognicije, značajno nadmašuju rizike, barem u okvirima liječenja koje se provodi do prosječne dobi prirodne menopauze.

HT ne povisuje rizik za rak dojke niti u žena koje su zbog pozitivnih BRCA1 i BRCA2 gena učinile bilateralnu adnektomiju, osim u slučaju kada se radi o osobi kod koje je već ranije dijagnosticiran receptor-pozitivan rak dojke¹⁷⁴. Rizik za rak dojke je niži u onih žena koje koriste samo estrogen u odnosu na one koje uzimaju kombiniranu terapiju. Odluka o nastavljanju hormonskog liječenja iza granice prirodne menopauze ovisi o individualiziranoj dobiti ili rizicima uzevši u obzir činitelje kao što su kvaliteta života, zdravlje kostiju, kardiovaskularni profil, kogniciju i rizik za rak dojke.

Venska tromboembolija (VTE) Tek oskudni podaci govore o mogućoj povezanosti oralne HT koja se koristi u POI i u kasnijoj postmenopauzi s povišenim rizikom za VTE. Canonico *et al.*¹⁷⁵ su izvijestili o tzv. U-povezanosti između dobi menopauze i rizika za VTE. Povezanost je prisutna i nakon multivariabilne analize ($p < 0,01$). U usporedbi sa ženama koje su imale menopauzu u dobi 40-49 godina, one s ranom (<40 godina) i kasnom (>55 godina) menopauzom imaju značajno 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 primjeniti transdermalnim putem, jer je velik broj opservacijskih studija pokazao da estrogen nema učinak na rizik za VTE ako je izbjegnuto učinak prvog prolaza kroz jetra, iako samo u studijama žena s prirodnom menopauzom¹⁷⁶.

Liječenje androgenima

Uz liječenje estrogen-progesteron/progestagenskim pripravcima, dodatak androgene može u žena s POI donijeti dodatnu dobit. Naime, žene s POI imaju nižu razinu estrogene nego žene iste dobi iz opće populacije. Taj nedostatak može umanjiti seksualnu želju, uzbuđenje i orgazam te produbiti daljnju problematiku u smislu kroničnog umora, gubitka snage, osteopenije i sarkopenije. Sistematski pregled i meta-analiza¹⁷⁷ razina testosterona u 259 žena s različitim tipovima POI i 319 žena iz kontrolne skupine, pokazala je znatno nižu razinu testosterona u žena s POI (iatogenom ili spontanom) nego u kontrolnoj grupi (prosječna razlika [95% CI] -0,38 (-0,55 to -0,22) nmol/l, odnosno -0,9 [-0,39 to -0,18] nmol/l). Na žalost, osim podataka

dobivenih iz studija na ženama koje su ušle u ranu kiruršku menopauzu, do sada nisu objavljene RCT koje bi obradile utjecaj nadoknade testosterona na seksualnost žena s POI. Profesorica Susan Davis, predsjednica Međunarodnog društva za menopauzu, planira sa suradnicima pokrenuti tzv. „T-bone“ studiju u kojoj će, osim utjecaja testosterona na mineralnu gustoću kostiju, naglasak biti i na utjecaju testosterona na seksualnost i kvalitetu života.

Nedavno objavljeni Global Consensus Statement⁷⁶ kojeg je koordiniralo Međunarodno društvo za menopauzu, a bazirano je poglavito na podacima sistematskih pregleda, meta-analiza i RCT⁷⁷, zaključuje da ženi u kirurškoj ili prirodnoj menopauzi testosteron u fiziološkoj dozi može značajno 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 5mg/dan (u muškaraca je fiziološka doza 50 mg/dan). Za sada se *off-label* koriste 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 s DHEA poboljšava seksualnu želju u žena⁷⁶.

Komplementarno liječenje

Za sada ne postoje podaci o učinkovitosti komplementarnog liječenja u POI. HT je primarna opcija u liječenju osim ako ne postoje kontraindikacije. U preporukama koje je izdao britanski Nacionalni institut za zdravstvo i zdravstvenu skrb (*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 prirodne menopauze. Ipak, potrebna su dodatna istraživanja koja bi potvrdila njihovu učinkovitost i sigurnost⁴⁷. Također, nema podataka niti o mogućem utjecaju na kardiovaskularni sustav, kost i endometriju.

Farmakološke alternative

Ne-hormonske farmakološke opcije u liječenju valova vrućine su antidepresivi paroksetin i venlafaksin, gabapentin, oksibutinin i klonidin. Razumno ih je propisati samo u slučajevima kada je HT kontraindicirana (npr. receptor-pozitivni rak dojke) ili nevoljkosti za uzimanje HT. Naravno, nakon pažljivih konzultacija o dobrobiti i rizicima^{178,179}.

Bisfosfonati se za mlađu populaciju rutinski ne preporučaju zbog moguće želje za zanošenjem, odnosno negativnog utjecaja na koštanu pregradnju pri dugotrajnom korištenju. Ipak, bisfosfonati su dobrodošli u situacijama kada je HT kontraindicirana ili se BMD ne popravlja usprkos višim dozama HT.

Registri prerane insuficijencije jajnika

Za bolje razumijevanje problematike POI potrebno je oformiti globalno dostupan registar s bazom podataka koji će se koristiti u daljnjim istraživanjima^{71,72}. Podaci iz registra mogu poslužiti za studije genetike i različitih varijanti POI, posebno u analizi onih rijetkih gdje su dugotrajne RCT teško izvedive, npr. iatrogeno izazvana 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 podaci više od 1000 POI pacijentica, a u su značajno doprinijeli kolege iz pekinškog Capital Medical University. Suradnjom radnih skupina diljem svijeta u slijedećih se pet godina planira doseći količinu podataka koja će biti dovoljna za formuliranje dobrih smjernica za poboljšanje kliničke prakse u liječenju POI.

Ključni zaključci

Demografija/etiologija/patofiziologija prerane insuficijencije jajnika

- U svrhu bolje dijagnostike potrebno je standardizirati terminologiju i dijagnostičke kriterije.
- Glavni poznati genetski uzroci spontane POI su Turner-ov sindrom i sindrom fragilnog X kromosoma, a idiopatski ostaju i dalje najveća kategorija.
- Poporcija iatrogene POI je u stalnom porastu kao posljedica boljih prognoza i preživljenja nakon liječenja malignih bolesti u mlađoj dobi.
- Globalni registar će omogućiti bolje razumijevanje etiologije i patofiziologije te omogućiti bolju dijagnostiku i liječenje POI.
- Buduća istraživanja treba usmjeriti ka analizama globalnih, etničkih i kulturoloških varijacije u rasprostranjenosti i kliničkim slikama POI.

Dijagnostika prerane insuficijencije jajnika

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

Psihoseksualne i psihosocijalne posljedice prerane insuficijencije jajnika

- U žena s POI je zabilježena učestalija pojavnost psihoseksualne i psihosocijalne problematike.

- Za konzultacije u području psihoseksualne i psihosocijalne problematike potrebno je oformiti specijalizirane multidisciplinarnе timove.
- Anamnestička pitanja o VVA i GSM problematici moraju biti jasna i izravna.
- Kada je seksualna želja na niskom nivou valja razmisliti o androgenskoj nadoknadi.

Kardiometaboličko zdravlje kod prerane insuficijencije jajnika

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

Zdravlje kosti kod prerane insuficijencije jajnika

- Žena s POI je u visokom riziku za osteoporozu.
- Preporuča se sveobuhvatna procjena rizika, dobra edukacija i hormonsko liječenje.
- Posebna je pozornost potrebna za žene u kojih je HT kontraindicirana ili u kojih se lomovi kostiju nastavljaju usprkos HT.
- Budućim je istraživanjima potrebno razjasniti optimalne načine liječenja osteoporoze, smjernice za praćenje ishoda liječenja i prevencije lomova.

Kognitivno zdravlje i demencija kod prerane insuficijencije jajnika

- Važno je istaknuti da se zaključci studija kognicije na starijoj populaciji žena, kao što je Women's Health Initiative, ne smiju ekstrapolirati na žene s POI.
- Kako za prevenciju kardiovaskularne bolesti, tako je i za kognitivnu dobrobit potrebno pravovremeno uključiti hormonsko liječenje.
- Ishodi liječenja mogu biti različiti u žena sa spontanom, odnosno kirurškom POI.
- Mala je vjerojatnost da će se pokrenuti prospektivne RCT koje bi istraživale rizik za demenciju žena s POI jer zahtijevaju regrutaciju velikog broja ispitanica u dugom vremenskom slijedu.

Plodnost kod prerane insuficijencije jajnika

- Neplodnost je jedan od najneugodnijih aspekata POI jer ne postoje dokazani postupci kojima bi se poboljšala stopa zanošenja vlastitim oocitama.
- Pri konzultacijama o plodnosti, žena s POI je najvažnije 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.
- Metode liječenja matičnim stanicama, plazmom bogatom trombocitima i aktivacijom primordijanih folikla još uvijek zahtijevaju dodatnu potvrdu uspješnosti i sigurnosti.
- Ženu treba dodatno uputiti u mogućnosti krioprezervacije oocita, embrija i tkiva jajnika prije planiranih gonadotoksičnih postupaka.

Pristup i liječenje kod prerane insuficijencije jajnika

- Pristup ženi s POI mora biti multidisciplinaran.
- U formiranje protokola se moraju uključiti i druge pacijenta.
- Ključno je uskladiti životni stil, tjelesnu težinu, prehranu i tjelesnu aktivnost.
- Ako nije kontraindicirano, hormonsko liječenje treba propisati barem do uobičajene dobi nastupa prirodne menopauze.
- Za žene s POI nema dovoljno dokaza o uspješnosti liječenja alternativnim i komplementarnim metodama kao niti ne-hormonskim 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 kako bi se sačuvalo metaboličko i zdravlje kostiju.

Ključni prioriteti u istraživanju prerane insuficijencije jajnika

- Globalna suradnja na formiranju POI registra.
- Istraživanje etiologije i genetike POI.
- Otkrivanje vjerodostojnih biomarkera za predikciju i dijagnostiku POI.
- Utjecaj raznih oblika hormonskog liječenja (HT vs. COC, vrste HT/COC) na kvalitetu života, psihoseksualne/psihosocijalne aspekte, kardiovaskularno, kognitivno i zdravlje kosti.
- Definirati adekvatne doze progesterona za zaštitu endometrija pri visokim dozama estrogena.
- Uloga suplementacije androgenima poboljšanju kvalitete života, kognitivnog, kardiovaskularnog i zdravlja kostiju te plodnosti.
- Razlikovati utjecaj na zdravlje i postupnik kod iatrogene i spontane POI.
- 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 oogenijskih matičnih stanica.

Zaključak

POI je stanje koje zabrinjava zbog više razloga. Žene sa spontanom i kirurškom POI zbog rane se menopauze nalaze u značajno većem riziku za kardiovaskularnu bolest, osteoporozu, kognitivnu nestabilnost i ostale kronične bolesti nego žena u koje menopauza nastupa oko 51. godine života. U istom su riziku djevojčice i žene mlađe dobi koje, zbog gonadotoksičnih tretmana maligne bolesti, više od pola života žive s POI¹⁸⁰. Zbog svih navedenih zdravstvenih rizika, POI je jedan od važnijih javno-zdravstvenih prioriteta. Žene s POI zahtijevaju pravovremenu informaciju i potporu zdravstvenih službi koje će pružiti adekvatnu edukaciju i resurse za identifikaciju, liječenje i istraživanje u najranijoj fazi, odnosno od ranog djetinjstva ili čak rođenja. Preventivne mjere, kao što su optimiziranje životnog stila, prehrane i tjelesne aktivnosti te savjeti koji se odnose na potrebu za dugotrajnim hormonskim liječenjem, barem do dobi kada uobičajeno nastupa menopauza, biti će najuspješnije ako ih se pokrene u najranijem mogućem trenutku.

Podaci o mogućem sukobu interesa Nick Panay je nastupio 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 je ranije 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, and Zambon SpA. Trenutačno surađuje s tvrtkama Astellas, Bayer HealthCare AG, Exceltis, Fidia, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Palatin Technologies, Pfizer Inc, Shionogi Limited and Theramex. Amanda Vincent je primila potporu, honorare i financirana su joj putovanja od tvrtki Besins, Amgen and Merck. Svetlana Vujovic nije prijavila sukob interesa vezan za ovaj članak. Lisa Webber nije prijavila sukob interesa vezan za ovaj članak. Wendy Wolfman bila članica savjetodavnih tijela za Pfizer, Searchlight and BioSyent.

Izvori financiranja izrade ovog članka Izrada ovog članka nije financirana ni iz kojeg izvora.

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, Bladh M, Sydsjö G. 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, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. 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, McLaughlin EA, Sutherland JM. 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, Chitsazan A, Reh TA. 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, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. 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, Misrahi M. 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, Touraine P, Sinclair AH. 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, Persani L. 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, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655–9
30. Tariq S, Anderson J, Burns F, Delpech V, Gilson R, Sabin C. 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, Puscheck 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, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. 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, Cui L, Huang W. 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, Giudice V, Orio F, Selleri C. 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, Stanton 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, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric* 2011;14:565–72
44. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. 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, Adamson DJA, Leonard RCF. 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 antimüllerian 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. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. 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, Althof 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, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. 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, Panay N, Hunter MS. 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, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. 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, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. 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, Garber JE, Patenaude AF. 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, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas* 2019;130:21–31
75. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. 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, Page MJ, Davis SR. 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, Taylor HS. 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, Tao FB. 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, Hoek A. 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, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. 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, Aragam K, *et al.* Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019 Nov 18. doi: 10.1001/jama.2019.19191
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, Tarlatszis 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, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. 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. Kuylaksizoglu M, Ipeka S, Kebapcilar L, *et al.* Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol Trace Elem Rep* 2013;154:312
98. Slijepcevic D, Stozinic S, Vujovic S. Stres i somatizacija. Strucna knjiga. Ur: Vlahovic Z. 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, Iovic M, Tancic-Gajic 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, Thomson CA, Howard BV. 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, Savvas M, Hamoda H. 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, Vollenhoven B. 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, Milat F, Boyle JA, Vincent AJ. 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, Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. *Climacteric* 2017;20:348–55
112. Richardson A, Haridass S, Ward E, Ayres J, Baskind N. 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, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. 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, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. 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, Latortue-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, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. 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, Fogelman I, Rymer J. 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, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4820–7
124. Papat 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, Shuster LT, Brown RD Jr. 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, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467–76

134. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. 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, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. 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, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD009749
138. Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JKY, Li HWR, Ng EHY. 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 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, Chiu YJ, Dorjee S. 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, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. 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 e1213
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, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145–50
151. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. 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, Park ES, Woods DC, Tilly JL 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, Janse F, Vermeulen N. 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, Lethaby A. 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, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. 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, Tanahatoc SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. 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

POSTUPNIK ZA OČUVANJE ZDRAVLJA KOSTIJU KOD ŽENA S PRERANOM INSUFICIJENCIJOM JAJNIKA (POI)

Žene s dijagnosticiranom preranom insuficijencijom jajnika

Inicijalni postupci

<p><u>Potencijalni činitelji rizika za nisku BMD u žena s POI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primarna amenoreja • Dugotrajna POI • >1 godina od dijagnoze • Dob <20 godina pri pojavi neregularnih krvarenja • Žene koje su preboljele malignu bolest u djetinjstvu 	<p><u>Opći rizici za nisku BMD†</u></p> <p><i>Nije moguće utjecati</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dob • Prethodni fragilni lomovi kostiju • Obiteljska anamneza osteoporozе • Lomovi kostiju u roditelja <p><i>Moguće utjecati, životni stil</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sklonost padovima • Slaba tjelesna aktivnost ili imobilnost • Niska tjelesna težina • Slabost i niska masa mišića • Teško održavanje ravnoteže • Nedostatak vitamin D • Nedostatak bjelančevina i kalcija • Pušenje • Alkohol >2 standardne doze dnevno 	<p><u>Bolesti povezane s niskom BMD +/- POI</u></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 • HIV infekcija • Depresija <p><u>Lijekovi povezani s niskom BMD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoidi • Nedostatna nadoknada hormonima štitnjače • Inhibitori aromataze
<p><u>Laboratorijska obrada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum UEC, CMP, LFT, TSH, 25-hydroxy vitamin D • Markeri koštane pregradnje: za sada se ne preporuča rutinski • Ako je koštana masa niska u obzir dolazi: serumski PTH, serologija celijakije, Ca iz 24-satnog urina 	<p><u>Radiološka dijagnostika</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DXA: Obavezno kada je dijagnoza POI sigurna 'Niska koštana masa' (Z score < -2) je bolji termin umjesto osteopenije. T score < -2,5 definira osteoporozu[§] • RTG kralježnice: Sumnja na frakturu kralježaka (Gubitak tjelesne visine, bol u lumbalnom dijelu, kronične bolesti povezane s niskom BMD, sadašnje ili prethodno liječenje glukokortikoidima) 	

Postupak*

<p><u>Održati zdrav životni stil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vježbe opterećenja • Prestanak pušenja • Održavanje normalne tjelesne težine • Balansirana prehrana s pravilnim unosom kalcija i vitamin D (ostali suplementi ako nedostaju) • Umjereno uživanje alkohola 	<p><u>Hormonsko liječenje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Propisati hormonsko liječenje estrogenom svim ženama s POI, osim ako postoje kontraindikacije • HT i hormonska kontracepcija (COC) su jednako prikladni, ali COC će manje doprinijeti koštanoj gustoći. Za nadoknadu estrogena je poželjno koristiti 17β-estradiol • Žene s intaktnom maternicom koriste kombinirano liječenje s progesteronom/progestagenom • Slijediti preferencije pacijentice obzirom na put primjene i potrebe za kontracepcijom • Hormonska je nadoknada potrebna barem do dobi u kojoj uobičajeno nastupa menopauza (50-51 g). Razmotriti nastavak HT i iza navedene dobi 	<p><u>Antiresorptivno liječenje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ostale farmakološke mogućnosti, uključujući bisfosfonate, razmotriti u konzultaciji sa stručnjakom za osteoporozu 	<p><u>Edukacija</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pravovremeno informirati • Dostupnost besplatnih brošura
---	--	--	--

Praćenje

<p><u>Konstantna kontrola koštanog balansa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ako je BMD normalna, a žena koristi adekvatne doze estrogena, nije potrebna sustavna DXA analiza • Ako je dijagnosticirana niska koštana masa, a nadoknada estrogenom (ili drugo liječenje) adekvatna, ordinirati DXA svake 2-3 godine 	<p><u>Konzultacije</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativan trend BMD na uzastopnim DXA prikazima (gubitak koštane mase >5% i/ili >0,05g/cm²) zahtijeva provjeru adekvatnosti estrogenskog liječenja ili detekcija ostalih potencijalnih činitelja. Preporuča se konzultirati stručnjaka za osteoporozu. • Uzastopni prijelomi su razlog za konzultaciju stručnjaka za osteoporozu.
---	---

Slika 1. Postupnik za kontrolu zdravlja kostiju kod žena s preranom insuficijencijom jajnika (POI). Preuzeto uz dozvolu iz *Maturitas* 2019;128:70–80¹¹⁶ (©Elsevier, 2019). HT, hormonsko liječenje; COC kombinirana oralna kontracepcija; BMD, mineralna gustoća kostiju; DXA, dual X-ray absorptiometry; MGUS, monoklonalna gamopatija nerazjašnjenog značenja; CMPkalcij, magnezij, fosfati; UEC, urea, elektroliti, kreatinin; LFT, hepatogram; TSH, hormone koji stimulira štitnjaču.

†Kalkulatori za rizik prijeloma (FRAX i Garvan) nisu primjenjivi za žene ispod 40 godina

§Kontroverze oko dijagnosticiranja niske BMD u žena s POI: International Society for Clinical Bone Densitometry preporuča korištenje Z-skora <-2,0 za definiciju niske koštane mase u odnosu na dob žene starije od 50 godina¹⁶. Druge smjernice i dalje koriste T-skor <-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>.

Tablica 1. Mogućnosti hormonske terapije (HT): standardna i kod prerane insuficijencija jajnika (POI)

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.

Komentari:

- U POI se uobičajeno primjenjuju više doze estradiola, u slučaju izraženijih usputnih pojava liječenje započeti nižim dozama.
- Percepcija doze (niska/srednja/visoka) se razlikuje diljem svijeta (npr. u Sjevernoj Americi je 0,5 mg E2 niska doza, 1 mg E2 standardna doza, 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 5 godina, zaštita endometrija mikroniziranim progesteronom je nešto slabija¹⁶¹.
- Prikazane su minimalne doze progesterona/progesterona koje uspješno štite endometrij¹⁶².
- Nedostaju podaci o minimalnim učinkovitim dozama progesterona/progestagena 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 od 1,25-2,5 mg (četvrtina ili polovica tablete od 0,5 mg).

Vrsta HT	Sekvencijska kombinirana HT		Kontinuirana kombinirana HT	
	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 dose = 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 system s levonorgestrelom	Nema podataka	Nema podataka	20 µg/dan , dovoljno i pri višim POI dozama	