

# Dodaci prehrani i nefarmakološke mjere u liječenju sindroma policističnih jajnika

---

**Kuzmić, Dora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:771253>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-09**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Dora Kuzmić**

**Dodaci prehrani i nefarmakološke mjere u  
liječenju sindroma policističnih jajnika**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

*Ovaj diplomski rad prijavljen je na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen je na Zavodu za prehranu i dijetoterapiju pod stručnim vodstvom dr. sc. Kristine Radić, mag.pharm.*

*Zahvaljujem se svojoj mentorici dr. sc. Kristini Radić, mag.pharm. na pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji koja mi je omogućila školovanje i pružila potporu tijekom istog.*

*Zahvaljujem se svim prijateljima koji su bili uz mene i uljepšali moje studentske dane.*

*Za kraj, zahvaljujem se Marku na beskonačnom strpljenju i razumijevanju te na svakodnevnoj potpori tijekom mog studiranja.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Patofiziologija i etiologija PCOS-a .....	1
1.2. Dijagnostika, klinička slika i liječenje PCOS-a .....	4
1.3. Utjecaj prehrambenih navika na nastanak PCOS-a.....	6
1.4. Dodaci prehrani i nefarmakološke mjere u liječenju PCOS-a .....	8
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	9
3. MATERIJALI I METODE.....	10
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	11
4.1. Inozitoli .....	20
4.1.1. Mehanizam djelovanja inozitola .....	20
4.1.2. Učinkovitost suplementacije inozitolom kod PCOS-a.....	22
4.1.3. Interakcije i nuspojave kod suplementacije inozitolom .....	23
4.2. Berberin.....	23
4.2.1. Mehanizam djelovanja berberina .....	24
4.2.2. Učinkovitost suplementacije berberinom kod PCOS-a.....	27
4.2.3. Interakcije i nuspojave kod suplementacije berberinom .....	28
4.3. L-karnitin.....	29
4.3.1. Mehanizam djelovanja L-karnitina .....	29
4.3.2. Učinkovitost suplementacije L-karnitinom kod PCOS-a.....	30
4.3.2.1. Učinkovitost koplesimentacije L-karnitina i kroma .....	33
4.3.3. Interakcije i nuspojave kod suplementacije L-karnitinom .....	34
4.4. Alfa lipoična kiselina (ALA).....	35
4.4.1. Mehanizam djelovanja alfa lipoične kiseline .....	36
4.4.2. Učinkovitost suplementacije alfa lipoičnom kiselinom kod PCOS-a .....	37
4.4.3. Interakcije i nuspojave kod suplementacije alfa lipoičnom kiselinom.....	39

4.5.	Nefarmakološke mjere kao pomoć u liječenju PCOS-a.....	40
4.5.1.	Povremeni post.....	40
4.5.2.	Probiotici .....	40
4.5.3.	Ostali antioksidansi .....	42
4.5.3.1.	Resveratrol .....	42
4.5.3.2.	N-acetil-cistein (NAC) .....	43
4.5.3.3.	Selen (Se) .....	44
4.5.3.4.	Koenzim Q10 .....	44
4.5.3.5.	Vitamin E.....	45
4.5.4.	Vitamin D.....	46
4.5.5.	Yoga .....	47
5.	ZAKLJUČAK.....	49
6.	POPIS KRATICA .....	50
7.	SAŽETAK / SUMMARY .....	53
8.	LITERATURA.....	55

## 1. UVOD

Sindrom policističnih jajnika – PCOS (engl. *Polycystic ovary syndrome*) opisuje se kao jedan od najčešćih metaboličko-endokrinoloških poremećaja dijagnosticiranih u žena reproduktivne dobi. Odlikuje se s tri glavne karakteristike: policistična morfologija jajnika, hiperandrogenizam (HA) te neredoviti menstrualni ciklusi, a brojni simptomi PCOS-a utječu na kvalitetu života od rane mladosti pa sve do postmenopauzalnih godina (Islam i sur., 2022). Globalno gledajući, prevalencija PCOS-a dijagnosticiranog prema Roterdamskim kriterijima je visoka i iznosi od 10–13% (Teede i sur., 2023).

Osim smanjenja kvalitete života, postoje brojne naznake da PCOS povećava rizik od nastanka bolesti kao što su dijabetes melitus tip 2 (DMT2), kardiovaskularne bolesti, dislipidemija, pretilost te komplikacije tijekom trudnoće (Stener-Victorin i sur., 2020).

Ovaj sindrom zahvaća nekoliko organskih sustava, uključuje genetsku i epigenetsku predispoziciju, a njegova etiologija nije još u potpunosti razjašnjena unatoč desetljećima istraživanja (Ibáñez i sur., 2017).

### 1.1. Patofiziologija i etiologija PCOS-a

Zamršenu mrežu patofizioloških procesa PCOS-a čini nekoliko karika. Međutim, smatra se da hiperandrogenizam (HA) ima vodeću ulogu u nastanku sindroma, a proteinskim je interakcijama povezan s ostalim ključnim faktorima koji utječu na sam sindrom poput: povišenog omjera koncentracije luteinizirajućeg hormona (LH) naspram koncentraciji folikul stimulirajućeg hormona (FSH), povišene koncentracije estrona, nakupljanja lipida, hiperinzulinemije i inzulinske rezistencije (IR) (Li i sur., 2019).

HA je karakterističan simptom PCOS-a, a odlikuje ga povišena koncentracija testosterona u plazmi pacijentica koje ne boluju od adrenalne hiperplazije ni od neke druge endokrine bolesti. HA uzrokuje anovulatorne cikluse putem nekoliko mehanizama. Sam povišeni testosteron direktno utječe na folikul jajnika sprečavajući njegov razvoj i sazrijevanje. Također, suvišak testosterona u adipoznom se tkivu prevodi u estron čime se povećava koncentracija estrona naspram estradiola što direktno smanjuje razvoj folikula, a potiče i

povećanje koncentracije LH naspram FSH što uzrokuje poremećaj ovulacije (Sadeghi i sur., 2022).

Jedna od važnijih patofizioloških karakteristika u PCOS-u je povećana osjetljivost hipofize, koja izlučuje LH, na povećani GnRH (gonadotropin oslobađajući hormon, engl. *gonadotropin-releasing hormone*) hipotalamusa koji stimulira izlučivanje LH. Za razliku od zdravih žena, u žena oboljelih od PCOS-a poremećena je negativna povratna sprega kojom bi se smanjilo pulsiranje GnRH, a posljedično izregulirala amplituda i frekvencija izlučivanja LH (Stener-Victorin i sur., 2020). Povećani LH potiče teka stanice jajnika na proizvodnju androgena, a kako je koncentracija FSH i estradiola smanjena, ne dolazi do selekcije dominantnog folikula te se posljedično javljaju anovulatorni ciklusi (Ibáñez i sur., 2017).

Povećana koncentracija androgena doprinosi poremećaju osi hipotalamus – hipofiza – jajnici. Također, globulin koji veže spolne hormone (SHBG – engl. *sex hormone binding globulin*), poznat kao biomarker PCOS-a, veže testosteron i time smanjuje njegovu koncentraciju u krvi. S obzirom na to da je ekspresija SHBG-a smanjena kod PCOS-a, to doprinosi razvoju HA (Li i sur., 2019).

Sam HA potiče razvoj IR-a i hiperinzulinemije koje imaju vrlo važnu ulogu u patofiziologiji PCOS-a (Li i sur., 2019). IR se odnosi na smanjenu osjetljivost stanica na inzulin te samim time smanjen ulazak glukoze u stanice, dok hiperinzulinemija označava povišenu koncentraciju inzulina u krvi, a javljaju se kod pacijentica neovisno o udjelu i rasporedu masnog tkiva. IR je tkivno selektivna i primarno se odnosi na jetru, masno tkivo i skeletne mišiće dok jajnici i adrenalna žlijezda ostaju osjetljivi na inzulin (Ibáñez i sur., 2017).

Naime, povišena koncentracija testosterona dovodi do povećane proizvodnje skeletnih mišićnih vlakana (IIB) sa smanjenom osjetljivošću na inzulin, smanjuje razgradnju inzulina u jetri te smanjuje ekspresiju GLUT4 transportera koji služe za inzulinom potpomognut ulazak glukoze u stanice. Također, HA povećava redistribuciju abdominalne masti što se može smatrati i jednim od mehanizama nastanka IR (Li i sur., 2019). S druge strane, inzulin može direktno stimulirati androgenu steroidogenezu u jajnicima preko CYP enzima te smanjiti hepatičku proizvodnju SHBG. Imajući na umu sve navedeno, vidljivo je da u patofiziologiji PCOS-a postoji začarani krug u kojem androgeni stimuliraju proizvodnju inzulina dok inzulin također stimulira androgene (Ibáñez i sur., 2017).

Hiperinzulinemija doprinosi i povećanoj amplitudi i frekvenciji izlučivanja GnRH i LH jer direktno povećava neuronalnu aktivnost GnRH, a IR ima učinak i na masno tkivo i na upalu

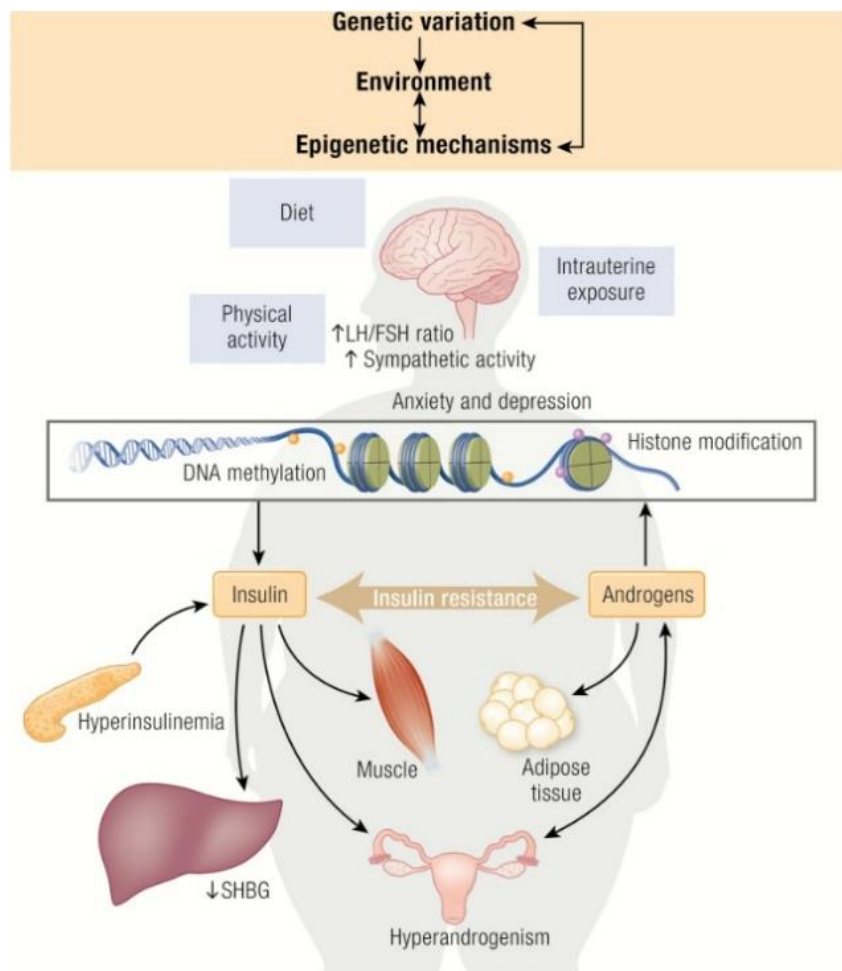
što čini ključne stavke u samoj patofiziologiji sindroma. U normalnim fiziološkim uvjetima inzulin omogućuje pohranu masti na način da stimulira adipogenezu i lipogenezu, a inhibira lipolizu. Kod IR dolazi do povećane koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi koje negativno utječu na jetru i masno tkivo te povećavaju produkciju androgena u žena (Sadeghi i sur., 2022).

Ustanovljeno je da blaga kronična upala ima ulogu u patofiziologiji PCOS-a. IR i hiperinzulinemija uzročnici su upale u kojoj je povećana proizvodnja proinflammatoryh citokina poput TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alpha*), IL-1 $\beta$  (interleukina 1-beta) i IL-6 (interleukina 6) koji promoviraju apoptozu stanica i pridonose kroničnoj anovulaciji. Poznato je da TNF- $\alpha$  smanjuje ekspresiju GLUT-4 transportera čime se smanjuje unos glukoze u stanice i promovira IR. Moguće je da IL-1 $\beta$  aktivira NF- $\kappa$ B (nuklearni faktor kapa B) koji smanjuje hepatsku produkciju SHBG što doprinosi HA. Zaključno, organizam u ovakvom upalnom stanju nije adekvatan za trudnoću te se folikuli jajnika spremaju kao ciste za iduću ovulaciju u kojoj su ostvareni povoljniji uvjeti (Li i sur., 2019).

Smatra se da i genetika igra ulogu u etiologiji sindroma policističnih jajnika te je demonstrirana povezanost između nekoliko genetskih varijanti i patofizioloških procesa PCOS-a. Također, istraživanja na životinjama pokazala su da epigenetske promjene, uzrokovane *in utero* učincima iz okoliša, doprinose razvoju određenih fenotipova sindroma koji se prenose na iduće generacije (Dapas i Dunaif, 2022). Sam pojam epigenetike označava nenasljedne promjene u genomu i genskoj ekspresiji bez promjena u DNA sekvenci. Takve se promjene mogu očitovati kao acetilacija histona, metilacije DNA te druge promjene u strukturi kromatina (Sadeghi i sur., 2022). Istraživanja su pokazala da hipo/hipermetilacije gena potencijalno mogu dovesti do poremećaja ekspresije tih gena te mogu potaknuti biosintezu hormona poput androgena (Li i sur., 2019).

Iako ne postoji puno informacija o fizičkom i emocionalnom stresu kao uzročniku PCOS-a, sam učinak stresa na organizam blisko je povezan s patofiziološkim procesima ovog sindroma. Stres potiče oslobađanje proinflammatoryh citokina poput TNF- $\alpha$  i IL-6 što doprinosi upalnom stanju te smanjenju udjela antioksidansa. Stres uzrokuje oslobađanje kortizola koji stimulira lipolizu, glukoneogenezu i akumulaciju visceralne masnoće te dovodi do povećanja koncentracije inzulina. Stoga se može zaključiti da kronični stres doprinosi razvoju IR (Sadeghi i sur., 2022).





Slika 1. Utjecaj genetike, epigenetike i okolišnih faktora na patofiziologiju PCOS-a (preuzeto iz Stener-Victorin i sur., 2020).

## 1.2. Dijagnostika, klinička slika i liječenje PCOS-a

Prema trenutnim smjernicama PCOS se dijagnosticira prema Roterdamskim kriterijima na način da moraju biti prisutne dvije od navedenih triju karakteristika: 1) klinički ili biokemijski HA, 2) prisutnost iregularnih ciklusa / anovulacije ili oligoovulacije, 3) policistična morfologija jajnika vidljiva na ultrazvuku (Christ i Cedars, 2023).

Biokemijski se HA definira kao povišena koncentracija ukupnog ili slobodnog testosterona u krvi dok se klinički HA odnosi na pojavu hirsutizma (pojačana dlakavost kod žena), akni te gubitka kose (Christ i Cedars, 2023).

Anovulacija označava potpuni izostanak ovulacije dok se oligoovulacija odnosi na nefrekventne i neredovite ovulacije, a definira se kao 8 ili manje ciklusa godišnje. U prvoj

godini nakon menarhe nepravilni ciklusi su normalni dok se za djevojke od godine dana do tri godine nakon menarhe iregularni ciklusi definiraju onima kraćim od 21 dan i dužim od 45 dana. Za tri godine nakon menarhe pa sve do perimenopauze nepravilni ciklusi su oni kraći od 21 dana i duži od 35 dana (Teede i sur., 2023.).

Transabdominalnim ili intra-vaginalnim ultrazvukom utvrđuje se policistična morfologija jajnika – PCOM (engl. *polycystic ovarian morphology*) koja se definira kao  $\geq 20$  folikula po jajniku i/ili volumen jajnika  $\geq 10 \text{ cm}^3$ . Ovi se parametri mogu odnositi i na samo jedan jajnik (Christ i Cedars, 2023).

Prema smjernicama za liječenje PCOS-a, promjena životnog stila vodi se kao intervencija bazirana na dokazima s visokom razinom preporuke. Ona uključuje tjelovježbu samu ili u kombinaciji s promjenom prehrane i bihevioralnom terapijom. Ova intervencija dovodi do poboljšanja generalnog zdravlja, metaboličkih parametara i kvalitete života pacijentica, a glavni joj je cilj održavanje normalne tjelesne težine (Teede i sur., 2023).

Farmakološko liječenje PCOS-a zasniva se na *off label* lijekovima što podrazumijeva propisivanje i uporabu lijekova izvan okvira, utvrđenih od strane regulatornog tijela, koji se nalaze u važećem sažetku opisa svojstava lijeka. Prema smjernicama, najčešće farmakološke opcije jesu kombinirana oralna kontracepcija i metformin, dok su rjeđe primjenjivani antiandrogeni te lijekovi za liječenje pretilosti (Teede i sur., 2023).

Kombinirana oralna kontracepcija preporučena je terapijska opcija u liječenju hormonalnog disbalansa i kliničkog HA. Zbog prisutnosti oralne kontracepcije s različitim kombinacijama estrogena i progesterona, javljaju se različiti terapijski odgovori, ali i različite nuspojave. Kod žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od venskih i arterijskih trombotskih i tromboembolijskih događaja te je bitno napomenuti apsolutnu kontraindiciranost oralne kontracepcije kod pacijentica koje u svojoj povijesti imaju: migrene s aurom, duboku vensku trombozu / plućnu emboliju, visokorizične faktore za razvoj kardiovaskularne bolesti, rak dojke, neuropatiju te tešku cirozu jetre (Teede i sur., 2023). Iako se oralna kontracepcija smatra efektivnom u poboljšanju simptoma PCOS-a, kod odabira terapije potrebno je u obzir uzeti česte nuspojave ove farmakološke opcije. Neke od najčešćih nuspojava jesu: mučnina, glavobolja, emocionalna nestabilnost i bol u dojkama. Kao manje česta nuspojava navodi se povećanje tjelesne težine zbog čega često dolazi do prekida terapije (Dragoman, 2014).

Nadalje, metformin se kao inzulinski senzitizer primjenjuje u liječenju PCOS-a samostalno, ali i u kombinaciji s kombiniranom oralnom kontracepcijom. Preporučeno je kod pacijentica s BMI vrijednosti  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  u svrhu poboljšanja metaboličkih karakteristika koje uključuju IR, glikemijske i lipidne parametre. Limitirana je razina dokaza kod samostalne primjene metformina u svrhu poboljšanja menstrualne regularnosti. Kod propisivanja metformina u obzir se moraju uzeti povećani rizik od smanjenja koncentracije vitamina B12 te česte neželjene gastrointestinalne nuspojave koje uključuju: mučninu, povraćanje, proljev, bol u abdomenu te gubitak apetita (Teede i sur., 2023).

### **1.3. Utjecaj prehrambenih navika na nastanak PCOS-a**

Jedan od ključnih ali i dalje nedovoljno istraženih okolišnih faktora koji se isprepliće s genetikom i epigenetikom u etiologiji PCOS-a jest neadekvatna prehrana. Kao takva, ona može dovesti do pretilosti, IR-a te u konačnici do nekontrolirane proizvodnje androgena. Brojne *case-control* studije pokazale su povezanost između određenih obrazaca prehrane i prevalencije te progresije PCOS-a (Shahdadian i sur., 2019).

Iz *case-control* studije rađene u Poljskoj, sa 122 žene oboljele od PCOS-a i 116 zdravih žena sparenih prema socio-ekonomskom statusu i godinama, proizlazi da je preko 40% žena oboljelih od PCOS-a prekomjerne tjelesne težine ili pretilo te da je u tih žena manja incidencija konzumacije hrane s niskim glikemijskim indeksom poput: leguminoza, kruha, žitarica i tjestenine od cjelovitog zrna te povrća, odnosno hrane koja se deklarira kao zdrava. Međutim, u tih je žena povećana preferencija hrane bogate šećerima te je 30% veća učestalost konzumacije brze hrane u usporedbi s kontrolnom skupinom. Također, u testnoj je skupini više žena koje konzumiraju duhanske proizvode (Bykowska-Derda i sur., 2021).

Iako cijela mreža patofizioloških procesa PCOS-a može doprinijeti prekomjernoj tjelesnoj težini i pretilosti, sama neadekvatna prehrana ključan je faktor u njihovom razvoju. Smatra se da je prevalencija kliničkog HA i neregularnih mjesečnica povećana u pretilih žena. Također, pretila žena su u većem riziku od razvoja DM2 i hiperplazije endometrija od žena oboljelih od PCOS-a s normalnom tjelesnom težinom (Majumdar i Singh, 2009).

Iz jedne iranske *case-control* studije izvedene na 281 oboljelih i 472 zdravih žena proizlazi da je kod žena s PCOS-om značajno veća srednja vrijednost konzumacije ugljikohidrata, rafiniranih žitarica i hrane većeg glikemijskog indeksa. Ovi se rezultati slažu s nekolicinom

drugih studija iz čega proizlazi da prehrana s visokim glikemijskim indeksom pojačava metaboličke aberacije u PCOS-u na način da dolazi do promjena u trošenju metaboličke energije, poticanja anaboličkog učinka inzulina i s njime povezanog povećanja masnog tkiva što dalje dovodi do pretilosti i začaranog kruga IR-a. Suprotno navedenom, smatra se da prehrana bogata vlaknima, a niskog glikemijskog indeksa može prevenirati sam nastanak ili napredak začaranog kruga na način da doprinosi smanjenju IR-a (Eslamian i sur., 2017).

U *case-control* studiji u kojoj su testna (142 ispitanice) i kontrolna skupina (140 ispitanica) sparene po godinama i BMI vrijednostima, vidljivo je da između te dvije skupine nema razlike u energetske unosu i unosu makronutrijenata. No, također proizlazi da je kod PCOS žena značajno veći unos hrane visokog glikemijskog indeksa i jaja te da je smanjen unos leguminoza i povrća. U testnoj je skupini također vidljiv i značajno veći unos soli te polinezasićenih masnih kiselina. Smatra se da povišeni unos soli potiče masno tkivo na produkciju glukokortikoida te na taj način doprinosi metaboličkom sindromu (Shishehgar i sur., 2016).

*Case-control* studija koja se bavila usporedbom obrazaca prehrane zdravih i žena oboljelih od PCOS-a u Iranu pokazala je povezanost između adherencije prema zapadnjačkoj prehrani i rizika od PCOS-a. Studija se sastojala od 225 oboljelih i 345 zdravih žena sparenih po godinama i BMI vrijednostima. Spomenuta zapadnjačka prehrana bogata je: procesiranim i crvenim mesom, mliječnim punomasnim proizvodima, sokovima, brzom hranom, solju i šećerom. U takvoj su prehrani primarno zastupljeni jednostavni šećeri, trans-masti i zasićene masne kiseline čiji je unos povezan s pretilošću i IR-om. Zanimljivo je da je ustanovljena pozitivna korelacija između prehrane bazirane na voću i povrću, s najvećim udjelom vlakana, i prevalencije PCOS-a. Ova korelacija mogla bi biti objašnjena prisutnošću pesticida u voću i povrću koji u većim koncentracijama mogu dovesti do hormonalnog disbalansa (Shahdadian i sur., 2019).

Animalna studija iz 2015. također govori da povećana konzumacija voća i povrća može promovirati nastanak metaboličkog sindroma, a samim time i nastanak PCOS-a. Naime, voće i povrće sadrži visok udio ugljikohidrata poput fruktoze, sukroze i glukoze. Na miševima tretiranim visokom koncentracijom fruktoze, uočene su karakteristike upale, IR, pretilosti te DMT2 u vidu: hiperlipidemije, hiperinzulinemije, aktivacije NF- $\kappa$ B te smanjene ekspresije GLUT-4 i GLUT-5 transportera (Das, 2015).

#### **1.4. Dodaci prehrani i nefarmakološke mjere u liječenju PCOS-a**

S obzirom na već spomenutu povezanost između određenih obrazaca prehrane i prevalencije / progresije PCOS-a te na postojeće nuspojave vezane za farmakološke terapije PCOS-a ne čudi da je sve više dokaza o učinkovitosti pojedinih dodatka prehrani i nefarmakoloških mjera u liječenju PCOS-a (Arentz i sur., 2017). Upravo zbog ključne uloge prehrane kao okolišnog faktora u procesu nastanka ovog sindroma, dodaci prehrani mogli bi predstavljati potencijalnu terapijsku strategiju, a suplementacija određenim dodacima prehrani mogla bi, preko interakcije s patofiziološkim putevima sindroma, dovesti do poboljšanja ishoda liječenja te do prevencije nastanka PCOS-a. Tome u prilog ide i činjenica da je kod oboljelih žena često prisutna i deficijencija određenih nutrijenata koje nalazimo u dodacima prehrani te bi se stoga njihovom suplementacijom, i u obliku adjuvantne terapije, pacijenticama mogao pružiti dodatan pozitivan učinak na ublažavanje simptoma bolesti (Alesi i sur., 2022).

Ministarstvo zdravstva definira dodatke prehrani kao pripravke proizvedene iz koncentriranih izvora hranjivih tvari (minerali i vitamini) ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom čija je svrha dopuniti uobičajenu prehranu. Dodaci prehrani na tržište dolaze u doziranom obliku pojedinačno ili u kombinaciji ([www.zdravlje.gov.hr](http://www.zdravlje.gov.hr)). Pacijentice se okreću upravo dodacima prehrani zbog mogućnosti planiranja trudnoće i izbjegavanja čestih nuspojava konvencionalne terapije PCOS-a, a do sada je više supstancija pokazalo obećavajući učinak u liječenju PCOS-a uz minimalno prisustvo nuspojava (Kiani i sur., 2022).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

U prosjeku, svaka deseta žena reproduktivne dobi dijagnosticirana je PCOS-om. Ovaj sindrom značajno povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, pretilosti, DMT2, neplodnosti, te anksioznosti i depresije. Unatoč visokoj prevalenciji, područje PCOS-a je nedovoljno istraženo i vrlo kompleksno. Pored genetske predispozicije, smatra se da okolišni faktori, poput neadekvatne prehrane i stresnog načina života, također doprinose razvoju ovog sindroma.

Terapijske opcije za liječenje PCOS-a su ograničene. Najčešće se propisuje hormonska kontracepcija kao antiandrogena terapija koja ublažava simptome PCOS-a i sprječava formiranje novih cista na jajnicima. Međutim, zbog niza nuspojava te neadekvatnosti kod planiranja trudnoće, hormonska terapija nije uvijek optimalno rješenje.

No, sve više je dokaza da pojedini dodaci prehrani i nefarmakološke mjere mogu imati povoljan učinak u liječenju PCOS-a. S obzirom na složenost bolesti, potencijalno neadekvatne terapije i potrebe za poboljšanjem kvalitete života, postoji potreba za edukacijom pacijentica od strane ljekarničkog tima o dostupnim OTC terapijskim opcijama i nefarmakološkim mjerama za koje postoje visoke razine dokaza o učinkovitosti u liječenju PCOS-a.

Cilj ovog diplomskog rada je sustavno pregledati i analizirati učinkovitost, mehanizam djelovanja, doziranje, interakcije i moguće nuspojave dodataka prehrani te učinkovitost nefarmakoloških mjera s višom razinom dokaza u liječenju PCOS-a. Fokus je pritom na relevantnim istraživanjima (kvalitetnim opservacijskim i intervencijskim istraživanjima te dostupnim sustavnim preglednim radovima i meta analizama) kako bi se pružile jasne smjernice za pacijentice i zdravstvene djelatnike o učinkovitim opcijama kojima se mogu poboljšati ishodi liječenja i kvaliteta života žena s PCOS-om.

### 3. MATERIJALI I METODE

U svrhu izrade ovog diplomskog rada napravljen je pregled dostupne stručne i znanstvene literature u dostupnim bibliografskim bazama podataka (PubMed, Cochrane Library, Science Direct, EBSCO Information Services, NatMed Pro). Baze podataka pretraživane su prema ključnim riječima: *PCOS*, *polycystic ovary syndrome*, *PCOS pathophysiology*, *PCOS causes*, *guidelines for PCOS treatment*, *PCOS management*, *herbal medicine for PCOS*, *treatment options for PCOS*. Za izradu ovog diplomskog rada korišteni su programi Microsoft Office Word i Mendeley Cite.

#### 4. REZULTATI I RASPRAVA

Glavni su ciljevi liječenja PCOS-a uspostava normalne tjelesne težine, normalizacija hormonalnih i reproduktivnih funkcija, sprečavanje nastanka metaboličkog sindroma i drugih komplikacija te povećanje kvalitete života (Shishehgar i sur., 2016).

Od najčešće propisivane terapije, oralna kontracepcija sa sobom nosi brojne moguće nuspojave, kontraindikacije i potencijalne rizike uz nemogućnost planiranja trudnoće. Slično, propisivani hipoglikemijski agensi povezani su s neželjenim gastrointestinalnim nuspojavama. Evidentno je da oba konvencionalna terapijska pristupa rezultiraju smanjenjem kvalitete života. Stoga pacijentice oboljele od PCOS-a sve više posežu za alternativnim opcijama liječenja koje uključuju dodatke prehrani i ostale nefarmakološke mjere kojima bi poboljšale opće stanje, vlastito zdravlje i povećale vjerojatnost za trudnoću (Arentz i sur., 2017).

Prema internacionalnim smjernicama fokus liječenja PCOS-a je na promjeni životnog stila u vidu zdrave prehrane kombinirane s tjelovježbom s ciljem optimiranja tjelesne težine i poboljšanja metaboličkog zdravlja. Naime, upravo kod žena dijagnosticiranih s povišenom tjelesnom težinom, normalizacija tjelesne težine dovodi do značajnih kliničkih poboljšanja (Teede i sur., 2023).

Liječenje PCOS-a je otežano zbog: kompleksnosti samog sindroma, zamršenosti patofiziološke pozadine, potencijalnog rizika od razvoja drugih bolesti i zbog različitog opsega simptoma od kojih pacijentice mogu bolovati (Islam i sur., 2022). Dodaci prehrani i nefarmakološke mjere mogu pomoći u smanjenju simptoma PCOS-a samostalno, u međusobnoj kombinaciji te kao adjuvantna terapija konvencionalnom liječenju (Kiani i sur., 2022). Upravo stoga, a svrhu pružanja jasnog pregleda različitih metoda liječenja, u ovoj raspravi bit će prikazane tri tablice u kojima se sistematski navode učinci:

- dodataka prehrani/nefarmakoloških mjera (Tablica 1)
- kombinacija dodataka prehrani/nefarmakoloških mjera (Tablica 2)
- kombinacija dodataka prehrani i konvencionalne terapije (Tablica 3)

Potom su u raspravi za svaki dodatak prehrani/nefarmakološku mjeru u detalje objašnjeni učinkovitost, mehanizam djelovanja, doziranje, interakcije i moguće nuspojave dodataka prehrani te učinkovitost nefarmakoloških mjera liječenja.



Sistematskim pregledom će se omogućiti preglednost svih učinaka različitih terapijskih pristupa s višom razinom dokaza u liječenju PCOS-a te olakšati savjetovanje u skladu s pojedinačnim simptomima od kojih pate pacijentice. Također, olakšat će se savjetovanje pacijentica s već uključenom farmakoterapijom. Na ovaj način može se unaprijediti personalizirani pristup liječenju PCOS-a, prilagođavajući terapiju specifičnim potrebama svake pacijentice.

Tablica 1: Učinak dodataka prehrani i nefarmakoloških mjera na liječenje PCOS-a

Dodatak prehrani/ nefarmakološka mjera	Učinak		Referenca
<b>BERBERIN</b>	↓ tjelesna težina ↓ slobodni testosteron ↓ akne i hirsutizam ↓ morfološke abnormalnosti jajnika	+ normalizacija menstrualnog ciklusa	Di Piero i sur., 2023
	↓ glukoza ↓ inzulin ↓ WHR ↓ LDL ↓ ukupni kolesterol ↓ ukupni trigliceridi	↑ SHBG ↑ HDL	Mishra, Verma i Jadaun, 2022
<b>INOZITOLI (MIOINOZITOL + D-KIRO- INOZITOL)</b>		↑ stopa ovulacije ↑ učestalost trudnoće + simptomi HA	Arentz i sur., 2017
<b>L-KARNITIN</b>	↓ BMI ↓ LDL ↓ trigliceridi ↓ IR ↓ glukoza ↓ inzulin	↑ HDL ↑ pravilnost menstrualnih ciklusa	Salehpour i sur., 2019; Gong i sur., 2023
<b>ALFA LIPOIČNA KISELINA</b>	↓ glukoza natašte ↓ IR		Abu-Zaid i sur., 2024
	↓ glukoza natašte ↓ inzulin natašte ↓ BMI		Genazzani i sur., 2018

Tablica 1 (nastavak)

<b>POVREMENI POST</b>	↓ IR ↓ androgeni ↓ oksidativni stres	↑ SHBG	Cienfuegos i sur., 2022
	↓ BMI ↓ IR ↓ CRP		Kalsekar, Abdelrahim i Faris, 2024
<b>PROBIOTICI</b>	↓ IR ↓ glukoza		Talebi, Zeraattalab- Motlagh, i sur., 2023
<b>RESVERATROL</b>	↓ ukupni testosteron ↓ inzulin ↓ stres endoplazmatskog retikuluma	↑ kvaliteta oocite ↑ kvaliteta embrija	Shojaei-Zarghani i Rafraf, 2022
	↓ gubitak kose	↑ menstrualne pravilnosti	Mansour i sur., 2021
<b>N-ACETIL CISTEIN</b>	↓ BMI ↓ ukupni testosteron		Song i sur., 2020
<b>SELEN</b>	↓ glukoza ↓ inzulin ↓ MDA	↑ inzulinska osjetljivost	Zadeh, Modarres, Asemi i Heidar, 2022
<b>KOENZIM Q10</b>	↓ simptomi depresije ↓ simptomi anksioznosti ↓ MDA ↓ CRP ↓ ukupni testosteron	↑ SHBG	Karamali i Gholizadeh, 2022
	↓ ukupni testosteron ↓ LDL ↓ ukupni kolesterol ↓ ukupni trigliceridi	↑ FSH ↑ HDL	Zhang i sur., 2023

Tablica 1 (nastavak)

<b>VITAMIN D</b>	↓ LH	↑ pravilnost menstrualnih ciklusa	Han i sur., 2023
	↓ LH ↓ FSH ↓ ukupni testosteron	↑ stopa ovulacije ↑ stopa trudnoće	Yang i sur., 2023
	↓ MDA	↑ ukupni antioksidacijski potencijal	Zhao, Li i Zhang, 2021
	↓ glukoza natašte ↓ ukupni kolesterol		Wang i sur., 2021
<b>YOGA</b>	↓ hirzutizam ↓ opseg struka ↓ opseg bokova		Thakur i sur., 2021
	↓ hirzutizam ↓ glukoza ↓ inzulin ↓ BMI	↑ pravilnost menstrualnih ciklusa ↑ osjetljivost na inzulin	Verma, Upadhyay i Saxena, 2023
	↓ simptomi stresa ↓ simptomi anksioznosti		Thakur i sur., 2021

\* ↓ označava smanjenje; ↑ označava povećanje; + označava poboljšanje parametra/simptoma

Tablica 2: Učinak kombinacija dodataka prehrani/nefarmakoloških mjera na liječenje PCOS-a

Kombinacija dodataka prehrani/nefarmakoloških mjera	Učinak		Referenca
<b>MIOINOZITOL</b> + <b>D-KIRO-INOZITOL</b> + <b>FOLNA KISELINA</b>	↑ stopa ovulacije + lipidni parametri + glikemijski parametri		Arentz i sur., 2017; Pizzo i sur., 2014
<b>MIOINOZITOL</b> + <b>FOLNA KISELINA</b>	↓ IR ↓ BMI	↑ pravilnost menstrualnih ciklusa	Fruzzetti i sur., 2017
<b>MIOINOZITOL</b> + <b>ALFA LIPOIČNA KISELINA</b>	↓ BMI	↑ pravilnost menstrualnih ciklusa	Fruzzetti i sur., 2020
	↓ IR ↓ FSH	↑ estrogen	Fruzzetti, Benelli i sur., 2020
<b>D-KIRO-INOZITOL</b> + <b>ALFA LIPOIČNA KISELINA</b>	↓ BMI ↓ IR ↓ broj cista na jajniku	↑ pravilnost menstrualnih ciklusa	Cianci i sur., 2015
<b>L-KARNITIN</b> + <b>KROM</b>	↓ BMI ↓ IR	+ lipidni profil	Jamilian i sur., 2020
	↓ ukupni testosteron ↓ MDA ↓ IL-6	↑ parametri mentalnog zdravlja	Jamilian i sur., 2019

Tablica 2 (nastavak)

<p><b>PROBIOTICI</b> + <b>PROMJENA PREHRANE I ŽIVOTNOG STILA</b></p>	<p>↓ LH ↓ testosteron ↓ BMI ↓ plazmatska koncentracija lipopolisaharida ↓ IR</p>	<p>↑ pravilnost menstrualnih ciklusa</p>	<p>Kaur i sur., 2022</p>
<p><b>PROBIOTICI</b> + <b>SELEN</b></p>	<p>↓ testosteron ↓ hirzutizam ↓ CRP ↓ MDA</p>	<p>↑ ukupni glutation</p>	<p>Jamilian i sur., 2018</p>
<p><b>VITAMIN E</b> + <b>OMEGA-3 MASNE KISELINE</b> + <b>MAGNEZIJ OKSID</b></p>	<p>↓ glukoza natašte ↓ inzulina natašte ↓ IR ↓ ukupni testosteron ↓ ukupni kolesterol ↓ LDL ↓ trigliceridi</p>	<p>↑ SHBG</p>	<p>Yalle-Vásquez i sur., 2022</p>
<p>+ <b>VITAMIN D</b></p>	<p>↓ hirzutizam ↓ CRP</p>		<p>Heidari, Hajhashemy i Saneei, 2022</p>

\* ↓ označava smanjenje; ↑ označava povećanje; + označava poboljšanje parametra/simptoma

Tablica 3: Učinak kombinacije dodataka prehrani i konvencionalne terapije na liječenje PCOS-a

<b>Konvencionalna terapija</b>	<b>Dodatak prehrani</b>	<b>Učinak</b>		<b>Referenca</b>
<b>CIPROTERON ACETAT</b>	<b>BERBERIN</b>	+↓ IR +↓ testosteron +↓ LH +↓ glikolipidni parametri	+↑ SHBG	Li, Zhou i Li, 2018
<b>KLOMIFEN CITRAT</b>	<b>L-KARNITIN</b>	+↓ inzulin +↓ IR		Sangouni i sur., 2022
<b>METFORMIN</b>	<b>BERBERIN</b>	+↓ LH +↓ ukupni testosteron	+↑ stope ovulacije	Li, Zhou i Li, 2018
<b>METFORMIN</b>	<b>L-KARNITIN</b>	+↓ BMI +↓ IR +↓ glukoza +↓ inzulin		Samimi i sur., 2016
<b>METFORMIN + KLOMIFEN CITRAT</b>	<b>L-KARNITIN</b>	+↓ slobodni testosteron +↓ LDL +↓ kolesterol +↓ trigliceridi	+↑ menstrualne pravilnosti +↑ stope ovulacije +↑ stope trudnoće	Mohd Shukri i sur., 2022
<b>METFORMIN + PIOGLITAZON</b>	<b>L-KARNITIN</b>	+↓ BMI +↓ glukoza +↓ LH	+↑ menstrualne pravilnosti	Tauqir i sur., 2021
<b>METFORMIN</b>	<b>ALFA LIPOIČNA KISELINA</b>	+↓ inzulin +↓ LH +↓ MDA	+↑ broj zrelih oocita** +↑ kvaliteta embrija**	Jannatifar i sur., 2022

Tablica 3 (nastavak)

<b>METFORMIN</b>	<b>PROBIOTICI</b>		+↑ pravilnost menstrualnih ciklusa +↑ stopa ovulacije	Ji i sur., 2022
<b>PIOGLITAZON</b>	<b>ALFA LIPOIČNA KISELINA</b>	+↓ BMI +↓ slobodni testosteron +↓ LDL +↓ ukupni kolesterol +↓ LH	+↑ pravilnost menstrualnih ciklusa ++ glikemijski parametri	Pei i sur., 2023

\* +↓ označava veće smanjenje parametra/simptoma u usporedbi s konvencionalnom terapijom; +↑ označava veće povećanje parametra/simptoma u usporedbi s konvencionalnom terapijom; ++ označava veće poboljšanje parametra/simptoma u usporedbi s konvencionalnom terapijom

\*\* kod ispitanica podvrgnutih intracitoplazmatskoj injekciji spermija



## 4.1. Inozitoli

Inozitol se deklarira kao šećerni alkohol prisutan u leguminozama, citrusnom voću, žitaricama i mesu. Proizvodi se u ljudskom organizmu te ga se smatra pseudovitaminom dok se donedavno smatralo da pripada skupini vitamina B-kompleksa. Uz mioinozitol i D-kiroinozitol, koji su najznačajniji u suplementaciji, postoji još sedam različitih stereoizomera inozitola (Bizzarri i Carlomango, 2014).

### 4.1.1. Mehanizam djelovanja inozitola

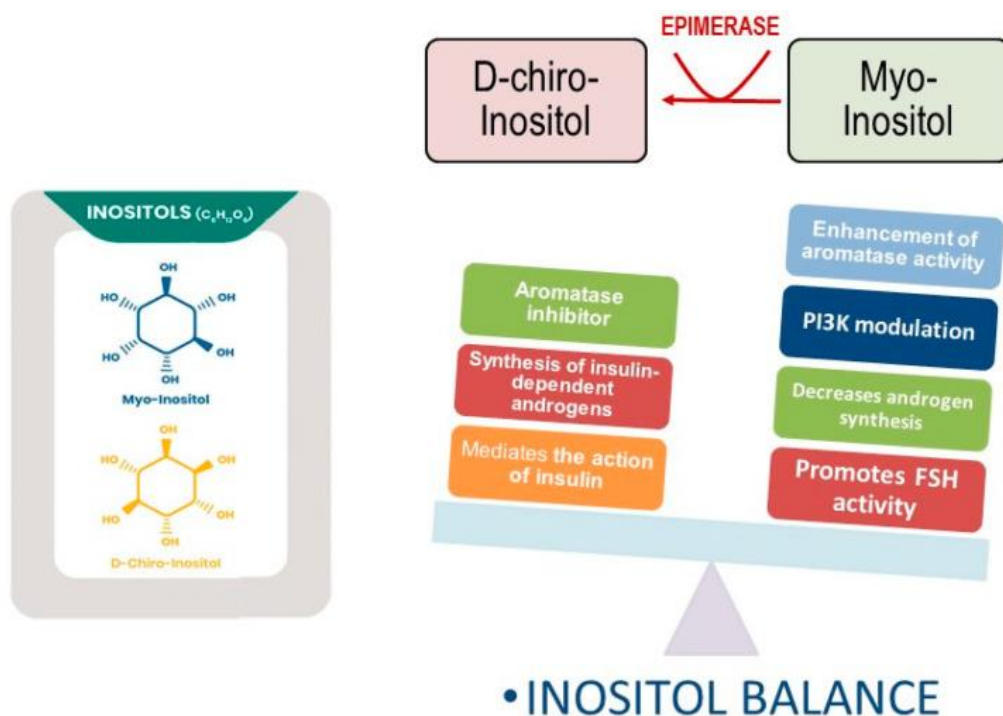
Mioinozitol ima gradivnu ulogu u nekoliko kompleksnih makromolekula, derivata inozitol fosfata, poput fosfatidil inozitola, fosfatidil inozitol fosfata (PIP) te glikozilfosfatidilinozitolnih (GPI) sidra lokaliziranih na staničnoj membrani. Uloga njihove strukture i signalne mreže jest prilagođavanje stanica uvjetima iz okoliša. Sam inozitolski prsten može biti fosforiliran, pomoću enzima kinaza, u 7 različitih kombinacija što dovodi do najznačajnijih fosfoinozitida poput: PIP1, PIP2 i PIP3. Značajnu ulogu ima PIP2 (fosfatidilinozitol-4,5-fosfat) koji se pomoću fosfolipaze C razlaže na diacilglicerol i inozitol-trifosfat (InsP3) koji pak omogućuje izlazak kalcija iz endoplazmatskog retikuluma (Bizzarri i sur., 2023).

Dokazana je ključna regulatorna uloga inozitol-pirofosfata u metabolizmu glukoze i fosfata preko podešavanja ravnoteže između procesa oksidativne fosforilacije i glikolize. Naime, najčešći mehanizam stanične signalizacije temelji se na procesima fosforilacije i defosforilacije koji su povezani s aktivacijom, tj. deaktivacijom određenih signalnih puteva. Balans između ovih procesa reguliran je koncentracijom enzima, supstrata i kofaktora. Na temelju toga, spomenuta reakcija kidanja PIP2 na InsP3 predstavlja mehanizam preko kojega molekule moduliraju prijenos signala između stanice i stanične membrane te citosola i nukleusa. Ključnu ulogu u regulaciji signalizacije ima upravo PIP2 (Bizzarri i sur., 2023).

S druge strane, D-kiroinozitol ne ulazi u mrežu spomenutih signalnih puteva već on djeluje preko derivata fosfoglikana (IPG) čineći bazu GPI sidra. I sam mioinozitol može biti u istoj funkciji. No, na odgovor inzulinske stimulacije dolazi do otpuštanja IPG koji sudjeluju u regulaciji metabolizma glukoze te posjeduju djelovanja slična inzulinu poput translokacije

GLUT4 transportera i povećanja ekspresije proteina IRS-a (engl. *insulin receptor substrate*) te na taj način smanjuju potrebu za inzulinom (Bizzarri i sur., 2023).

Međutim, pokazalo se da u jajnicima mioinozitol i D-kiro-inozitol obavljaju suprotne funkcije. U teka stanicama D-kiro-inozitol stimulira biosintezu testosterona, dok u granulosa stanicama smanjuje sintezu enzima aromataze te samim time smanjuje koncentraciju estrogena. Suprotno tome, mioinozitol povećava sintezu aromataze te FSH receptora što dovodi do smanjenja omjera LH/FSH u plazmi. Sama je epimerizacija mioinozitola u D-kiro inozitol potaknuta inzulinskom stimulacijom te ovisi o metaboličkim potrebama tkiva i tkivnoj osjetljivosti na inzulin. No, IR dovodi do smanjene sinteze D-kiro-inozitola u organima osjetljivim na inzulin te do poremećaja u omjeru ova dva stereoizomera inozitola. Naime, analiza folikularne tekućine kod žena s PCOS-om utvrdila je značajno smanjenje omjera mioinozitola i D-kiro-inozitola koji u normalnim uvjetima iznosi približno 100:1 (Bizzarri i sur., 2023).



Slika 2. Prikaz djelovanja D-kiro-inozitola i mioinozitola u jajnicima (preuzeto iz Bizzarri i sur., 2023).

#### **4.1.2. Učinkovitost suplementacije inozitolom kod PCOS-a**

Pokazalo se da oralna suplementacija inozitolom u dozi od 1 do 4 g/dnevno, često u kombinaciji s folnom kiselinom od 200 do 400 mcg/dnevno, povećava stope ovulacije te poboljšava lipidne i glikemijske parametre u žena oboljelih od PCOS-a (Arentz i sur., 2017; Pizzo i sur., 2014). Kao najefektivniji omjer doza mioinozitola i D-kiro inozitola u suplementaciji pokazao se 40:1 koji odgovara fiziološkom omjeru stereoizomera inozitola u krvi (Bizzarri i sur., 2023).

Smatra se da je defekt u metabolizmu ili dostupnosti inozitola jedan od mogućih uzroka IR-a. Sukladno tome, opažena je povezanost između IR i poremećaja u omjeru mioinozitol : D-kiro-inozitol. Suplementacija inozitolom u usporedbi s kontrolom povećava inzulinsku osjetljivost te dovodi do poboljšanja metaboličkih parametara poput: smanjenja ukupne koncentracije testosterona, povećanja koncentracije SHBG, smanjenja vrijednosti glukoze i inzulina natašte te smanjenje triglicerida i ukupnog kolesterola (Fruzzetti i sur., 2017; Nestler i sur., 1999.).

Nadalje, prema meta analizi, koja obuhvaća klinička istraživanja napravljena na pacijenticama s PCOS-om, dokazano je poboljšanje reproduktivnih karakteristika i simptoma HA prilikom uzimanja kombinacije mioinozitola i D-kiro-inozitola u usporedbi s placebom i kontrolnom skupinom. Naime, broj ovulacija pokazao se značajno većim u žena testne skupine sa suplementacijom inozitolom. Također, u tih je žena pokazna veća učestalost trudnoće (Arentz i sur., 2017).

Zatim, randomizirano, kontrolirano kliničko ispitivanje sa 50 testnih PCOS i 30 zdravih žena uspoređivalo je učinak metformina i mioinozitola na promjenu kliničkih i metaboličkih profila PCOS-a tijekom perioda od 6 mjeseci. Mioinozitol je od 4 g/dnevno u kombinaciji s folnom kiselinom od 400 mcg/dnevno pokazao učinak sličan metforminu od 1500 mg/dnevno u poboljšanju osjetljivosti na inzulin. Također, značajnu razliku nisu pokazali u poboljšanju regularnosti menstrualnih ciklusa te u uspostavljanju normalne BMI vrijednosti što se odvija kao posljedica poboljšanja metaboličkih parametara. Međutim, inozitol se pokazao podnošljivijim od metformina koji je u pacijenata ispoljavao izražene gastrointestinalne nuspojave (Fruzzetti i sur., 2017).

### 4.1.3. Interakcije i nuspojave kod suplementacije inozitolom

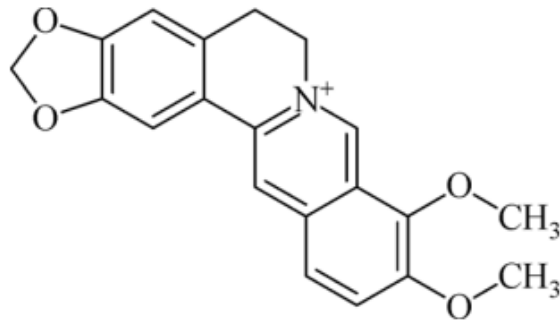
Inozitol se u oralnoj primjeni pokazao sigurnim u visokim dozama od 6 grama dnevno tijekom 10 tjedana (Leppink i sur., 2017). Sigurnost primjene mioinozitola istražena je i na trudnicama te je utvrđena njegova sigurnost tijekom cijelog perioda trudnoće u dozama do 4 grama dnevno (Matarrelli i sur., 2013).

Od lijekova, interakcije su prisutne kod kombinacije inozitola s antidijabeticima. Naime, potreban je oprez kod kombinacije inozitola i antidijabetičkih lijekova jer je tada teorijski povećan rizik od hipoglikemije (Zheng i sur., 2015; Maurizi i sur., 2017). Također, zabilježene su nuspojave kod kombinacije inozitola s omega-3 masnim kiselinama koje se očituju u vidu simptoma gripe i alergije, mišičnih nuspojava te povećanog osjećaja žeđi (Wozniak i sur., 2015).

Generalno, inozitol primijenjen oralno dobro je podnošljiv. Gastrointestinalne nuspojave prijavljene su kao najčešće, a to su: mučnina, proljev i vjetrovi. Inozitol može uzrokovati i neurološke nuspojave u koje spadaju: nemir, umor, nesanica, glavobolja i vrtoglavica (Wozniak i sur., 2015; Leppink i sur., 2017; Fruzzetti i sur., 2017).

## 4.2. Berberin

Berberin je po svom kemijskom sastavu izokinolinski alkaloid. Žute je boje te se prvotno koristio kao boja za kožu i drvo. Izoliran je iz biljaka tradicionalne kineske medicine, a nalazi se u korijenu, gomolju i stabljici brojnih biljaka poput: obične žutike (*Berberis vulgaris*), rosopasa (*Chelidonium majus*), oštroolisne mahonije (*Mahonia aquifolium*) te indijske žutike (*Berberis aristata*) (Abascal i Yarnell, 2010). Zbog interakcije s metama uključenih u patofiziologiju brojnih bolesti, primjena berberina u medicini još se istražuje. No, neki od glavnih terapijskih učinaka berberina jesu: antimikrobno, protuupalno, antioksidativno, antipiretičko, hipoglikemijsko, neuroprotektivno te hipotenzivno djelovanje. Kao začim za hranu, u svakodnevnom se životu koristi kurkuma koja sadrži berberin (Ionescu i sur., 2023).



Slika 3. Kemijska struktura berberina (preuzeto iz Song, Hao i Fan, 2020).

#### 4.2.1. Mehanizam djelovanja berberina

Berberin stupa u interakciju s patofiziološkim procesima PCOS-a putem nekoliko različitih mehanizama djelujući na različite mete. Neke od važnijih niša berberina jesu: smanjenje IR, poboljšanje metabolizma lipida te smanjenje serumske koncentracije androgena (Zhang i sur., 2021).

Smatra se da berberin aktivira signalne puteve inzulina na način da inhibira katalizu proteina tirozin kinaza 1B te stoga potiče fosforilaciju, a samim time i aktivaciju, inzulinskog receptora i IRS-1 u adipocitima. Dodatno, berberin je pokazao svoju aktivnost u povećanju ekspresije ključnih proteina koji sudjeluju u signalnom putu inzulina PI3K-Akt-GSK-3 $\beta$  (Zhang i sur., 2021). Uz to, berberin potiče ekspresiju mRNA inzulinskog receptora. Također, smatra se da posjeduje učinak poticanja sekrecije inzulina na način da povećava sekreciju GLP-1 (peptid 1 sličan glukagonu, engl. *glucagon-like peptide-1*), hormona crijeva, koji stimulira sekreciju inzulina te proliferaciju  $\beta$ -stanica gušterače. U miševa, berberin potiče sekreciju inzulina aktivacijom UCP2 (engl. *uncoupling protein 2*), proteina koji regulira inzulinsku sekreciju stimuliranu glukozom. U duodenomu štakora, berberin smanjuje ekspresiju  $\alpha$ -glukozidaze, intestinalnog enzima koji razgrađuje ugljikohidrate na njihove monomere. Njegovom inhibicijom, smanjuju se razgradnja i apsorpcija ugljikohidrata (Ionescu i sur., 2023). Također, na miševima je pokazano da berberin povećava ekspresiju PPAR- $\gamma$  (peroksisom proliferator aktivirajući receptor gama) receptora te samim time povećava metabolizam glukoze. Nadalje, berberin može potaknuti prijenos glukoze i njezinu potrošnju u adipocitima. Istraživanja su pokazala da promovira ulazak glukoze u stanice na način da potiče ubikvitinizaciju glavne mitohondrijske deacetilaze, SIRT3 (Sirtuin 3), što dovodi do nakupljanja AMP-a i aktivacije

AMPK rezultirajući ulaskom glukoze u stanice masnog i mišićnog tkiva. Slično, berberin smanjuje ekspresiju glukoza-6-fosfataze, fosfoenolpiruvat karboksikinaze i gena koji su ključni za glukoneogenezu u jetri. Također, pokazan je utjecaj berberina na povećanje ekspresije inzulinske osjetljivih GLUT4 transportera u skeletnim mišićima i masnom tkivu preko PI3K/AKT i MAPK signalnog puta (Zhang i sur., 2021). Na životinjskom modelu pokazano je da berberin inducira produkciju i sekreciju faktora rasta fibroblasta 21, jetrenog hormona s važnom ulogom u metabolizmu glukoze. Na taj način regulira metabolizam glukoze u organizmu te promovira prijelaz bijelog u smeđe masno tkivo. Berberin ovim mehanizmima povećava ulazak i iskorištenje glukoze u perifernim tkivima, smanjuje glukoneogenezu u jetri te poboljšava inzulinsku osjetljivost (Ionescu i sur., 2023).

Nadalje, na miševima i ženama oboljelim od PCOS-a pokazano je da berberin smanjuje serumske koncentracije androgena. Smatra se da putem nekoliko mehanizama dovodi do interferencije s ovom ključnom patofiziološkom karikom PCOS-a. Prvotno, dokazano je da berberin povećava koncentraciju SHBG koji veže slobodne androgene te se na taj način smanjuje serumska koncentracija slobodnih androgena. Nadalje, antiandrogeni učinak berberina ispoljava se suprimiranjem signalizacije androgenog receptora u jajnicima na način da potiče degradaciju proteina androgenog receptora. Pretpostavlja se da je degradacija inducirana aktivacijom AMP – ovisne protein kinaze od strane berberina. Istraživanja su pokazala da berberin interferira sa sintezom androgena putem utjecaja na steroidogeni protein te na gensku ekspresiju. StAR protein (engl. *steroidogenetic acute regulatory protein*) nalazi se na staničnoj membrani teka stanica jajnika. O njemu ovisi brzina sinteze androgena jer omogućuje transport kolesterola sa vanjske strane mitohondrijske membrane do unutrašnje membrane. Pokazano je da berberin smanjuje gustoću StAR proteina. Također se smatra da bi berberin mogao smanjiti aktivnost enzima aldo-keto reduktaze 1C3 koji katalizira pretvorbu androstendiona i androsterona kao manje aktivnih hormona u visoko aktivni testosteron i dihidrotestosteron. Što se tiče utjecaja na gensku ekspresiju, smatra se da bi berberin mogao povećati ekspresiju CYP19a1 gena, a smanjiti ekspresiju CYP17a1 u jajnicima. CYP17a1 kodira za nužan enzim u sintezi androgena – citokrom P450c17 dok CYP19a1 kodira za aromatazu, enzim koji katalizira pretvorbu androgena u estrogene. Pomoću navedenih mehanizama, berberin smanjuje serumske koncentracije androgena te povećava koncentraciju estrogena smanjujući na taj način znakove HA (Zhang i sur., 2021).

Berberin se također pokazao učinkovitim u poboljšanju metabolizma lipida. Jedan od mehanizama jest smanjenje sinteze triglicerida preko aktivacije AMPK signalnog puta.

Dokazano je da berberin inhibira sintezu lipida u hepatocitima te time smanjuje lipidno skladištenje u jetri. Također, potvrđeno je da preko PPAR signalnog puta smanjuje lipidni udio u adipocitima inhibirajući diferencijaciju preadipocita u zrele adipocite. Uz to, otkriveno je da berberin povećava sam metabolizam lipida. Naime, berberin preko aktivacije ERK (engl. *extracellular regulated kinase*) signalnog puta potiče transkripciju mRNA za LDL receptor. Povećanjem ekspresije LDL receptor proteina, povećan je i stanični unos i metabolizam lipoproteina zbog povećanog afiniteta vezanja lipoproteina na receptor. Također, istraživanja su pokazala da berberin preko AMPK signalnog puta povećava koncentraciju aktivnog adiponektina. Sam adiponektin smanjuje glukoneogenezu, a potiče glikolizu te oksidaciju masnih kiselina u jetri te se time doprinosi smanjenju IR. Putem ovih mehanizama berberin poboljšava lipidni profil PCOS pacijentica na način da smanjuje sintezu te povećava metabolizam lipida uz to poboljšavajući osjetljivost organizma na inzulin (Zhang i sur., 2021).

Zanimljivo je da berberin također ima utjecaj na kroničnu upalu koja u pozadini tinja kod pacijentica s PCOS-om kako u jajnicima tako i u perifernim tkivima. Naime berberin smanjuje ekspresiju proupalnih faktora poput: TNF $\alpha$ , IL-6 i CRP-a. Također, inhibira aktivnost NF $\kappa$ B te indukciju makrofaga. Time se smanjuje otpuštanje proupalnih čimbenika. Berberin preko kinaznih signalnih puteva smanjuje koncentraciju prostaglandina E2 u lokalnim tkivima te posljedično smanjuje medijaciju upale od strane prostaglandina E2. Na ove načine berberin smanjuje sintezu i otpuštanje proupalnih molekula (Zhang i sur., 2021).

Pokazalo se da berberin ima utjecaj na smanjenje oksidativnog stresa. Preko AMPK/PI3K/Akt signalnog puta berberin povećava aktivnost antioksidativnih enzima poput glutation peroksidaze i superoksid dizmutaze. Spomenuti antioksidansi sprečavaju oštećenje bioloških membrana od strane slobodnih radikala (Zhang i sur., 2021).

Uz sve navedeno, smatra se da berberin poboljšava prijemljivost endometrija za blastocistu preko modulacije gena ključnih u implantaciji endometrija, no točan mehanizam ovog djelovanja još uvijek nije u potpunosti razjašnjen (Ionescu i sur., 2023).

Potrebno je napomenuti da berberin ima nisku oralnu bioraspoloživost te nakon oralne administracije većina berberina ostaje u gastrointestinalnom traktu te se zatim izlučuje putem fecesa. No, prema objavljenim studijama, zbog širokog raspona bioloških aktivnosti, berberin se smatra perspektivnom molekulom u liječenju PCOS-a unatoč svojoj niskoj peroralnoj bioraspoloživosti (Ionescu i sur., 2023).

#### 4.2.2. Učinkovitost suplementacije berberinom kod PCOS-a

Kontrolirano, randomizirano kliničko istraživanje demonstriralo je da relativno kratkotrajna suplementacija fitosomalnim oblikom berberina može dovesti do značajnih promjena koje poboljšavaju manifestacije HA, ovarijalnu morfologiju i menstrualne nepravilnosti. Naime, u testnoj skupini 51 PCOS žena suplementirana je sa fitosomalnim oblikom berberina 550 mg dva puta dnevno tijekom 90 dana. Berberin je u fitosomalnom obliku kombiniran s fosfolipidima, oligomerima izoliranim iz sjemena grožđa te proteinima graška s ciljem povećanja gastrointestinalne apsorpcije i smanjenja neželjenih nuspojava. Rezultati su u testnoj skupini pokazali: veći postotak smanjenja tjelesne težine, smanjenje slobodnog testosterona za 23,5%, značajno smanjenje akni i hirsutizma, normalizaciju menstrualnog ciklusa u 70% ispitanica, smanjenje morfoloških abnormalnosti jajnika za 63% u odnosu na kontrolnu skupinu (Di Pierro i sur., 2023).

Prema meta analizi kojom se napravila usporedba berberina s metforminom i ciproteron acetatom (CPA) proizlazi da berberin ima učinak sličan metforminu u smanjenju: triglicerida, ukupnog kolesterola, LDL-a, BMI vrijednosti te IR-a. Međutim, kombinacija berberina i metformina se nije pokazala superiornijom u smanjenju ovih parametara od samog metformina. Također, iz analize proizlazi da je kombinacija CPA i berberina uspješnija od samog CPA u poboljšanju glikolipidnih parametara i IR-a. Kombinacija metformina i berberina je bila učinkovitija u smanjenju LH i ukupnog testosterona od samog metformina. Slični rezultati proizlaze iz kombinacije CPA i berberina koja se pokazala učinkovitijom u smanjenju testosterona, LH te povećanju SHBG od samog CPA. Suplementacija berberinom od 300 mg 3 puta dnevno kroz 3 mjeseca značajno je povećala stopu ovulacije i to za 41%. Također, razlika u poboljšanju ovulacije je uočena kod kombinacije berberina i metformina u usporedbi sa samim metforminom (Li, Zhou i Li, 2018).

Nadalje, u randomiziranom istraživanju sa 135 žena oboljelih od PCOS-a testna skupina sastojala se od 45 ispitanica koje su suplementirane s 500 mg berberin hidroklorida dva puta dnevno tijekom 3 mjeseca. Glikemijski, lipidni i hormonalni parametri su uspoređivani s dvjema kontrolnim skupinama koje su se sastojale od po 45 PCOS žena koje su u prvoj kontrolnoj skupini koristile metformin 500 mg 2 puta dnevno, a u drugoj mioinozitol 1000 mg dva puta dnevno. Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje opsega struka, BMI vrijednosti te WHR (engl. *waist to hip ratio*) u svim trima grupama. Međutim, najveće smanjenje opsega struka te WHR primijećeno je u testnoj skupini. U svim grupama uočena su



značajna poboljšanja glikemijskih i metaboličkih parametara poput vrijednosti glukoze u krvi i slobodnog inzulina. Također, u svim grupama suplementacija je rezultirala poboljšanjem hormonalnih parametara poput smanjenja ukupnog testosterona i povećanja SHBG, no povećanje SHGB i smanjenje FAI (engl. *free androgen index*) u testnoj je skupini bilo najveće. Uz to, u svim grupama zamijećeno je značajno smanjenje LDL-a, ukupnog kolesterola i triglicerida te povećanje HDL-a. No, suplementacija berberinom pokazala je najveće poboljšanje lipidnog profila (Mishra, Verma i Jadaun, 2022).

#### **4.2.3. Interakcije i nuspojave kod suplementacije berberinom**

Kod oralne primjene berberin se pokazao sigurnim u dozama do 1,5 g dnevno kroz 6 mjeseci (Zhang i sur., 2008; Zeng i sur., 2003). Doza koja se najčešće koristi kod liječenja PCOS-a iznosi 500–550 mg dva do tri puta dnevno tijekom tri do šest mjeseci (Wei i sur., 2012; Rondanelli i sur., 2021). Berberin može stupiti u interakciju s većim brojem lijekova. Na interakciju s ciklosporinom i ostalim CYP3A4 supstratima, poput midazolama, upućuju dokazi najviše razine te se njihova kombinacija ne preporučuje, odnosno potreban je oprez uz primjenu. Naime, berberin se pokazao kao inhibitor CYP3A4 enzima te stoga smanjuje metabolizam supstrata CYP3A4 te povisuje njihove serumske koncentracije što može dovesti do neželjenih učinaka. Nadalje, berberin može inhibirati i aktivnost enzima CYP2C9 i CYP2D6 te se zbog toga javlja umjerena interakcija kod kombinacije sa supstratima ovih enzima poput dekstrometrofana koji se metabolizira putem CYP2D6 i losartana koji se preko CYP2C9 prevodi u aktivni oblik (Guo i sur., 2012; Xin i sur., 2006). *In vivo* i *in vitro* studije pokazale su da berberin može inhibirati agregaciju trombocita zbog čega u kombinaciji s antikoagulansima može povećati rizik od krvarenja (Tripathi i Shukla, 1996). Zbog svog hipoglikemijskog učinka, u umjerenu interakciju može stupiti i s antidijabeticima i povećati rizik od hipoglikemije (Wei i sur., 2012). Također, istraživanja na životinjama pokazala su hipotenzivni učinak berberina što može uzrokovati aditivni efekt uz istovremeno uzimanje antihipertenziva (Lan i sur., 2015). U umjerenu interakciju stupa i s depresorima središnjeg živčanog sustava obzirom na rezultate animalnih studija koji ukazuju na sedativni učinak berberina što bi u kombinaciji moglo dovesti do aditivnog učinka i povećanja nuspojava lijekova (Imanshahidi i Hosseinzadeh, 2008).

Važno je napomenuti da se suplementacija berberinom ne preporuča kod trudnoće i laktacije. Naime, berberin prolazi placentarnu barijeru i može naštetiti fetusu s obzirom na to da uzrokuje kontrakcije maternice. Kod dojenja prelazi u majčino mlijeko i tim putem dolazi do novorođenčadi kod kojih su zabilježeni slučajevi kernikterusa (oštećenja mozga izazvanog odlaganjem nekonjugiranog bilirubina u bazalne ganglije i jezgre moždanog debla) (Chan, 1993; Abascal i Yarnell, 2010).

Generalno gledajući, berberin primijenjen oralnim putem dobro je podnošljiv. Najčešće nuspojave su one gastrointestinalne koje uključuju: konstipaciju, proljev, nadutost, dijareju, mučninu, povraćanje te abdominalnu bol. Od ostalih ozbiljnih, ali rijetkih nuspojava navode se hipoglikemija, porast jetrenih transaminaza te glavobolja (Blais i sur., 2023).

### **4.3. L-karnitin**

L-karnitin spada u derivate aminokiselina. Prirodno se proizvodi iz aminokiselina lizina i metionina u ljudskom mozgu, jetri i bubrezima. Skladišti se u: mozgu, srcu, muskulatnom sustavu te u spermi. Većina dnevnih potreba za L-karnitinom se može zadovoljiti unosom određenih namirnica poput crvenog mesa, određenih vrsta riba i zelenog lisnatog povrća (Kalhori i sur., 2019). Smatra se da spolni hormoni utječu na koncentraciju ove molekule u organizmu. Kod žena, niske vrijednosti L-karnitina u serumu uzrokovane su IR-om i HA, neovisno o BMI vrijednosti, koji se povezuju sa PCOS-om kao jednim od glavnih patofizioloških uzroka (Jamilian i sur., 2019).

#### **4.3.1. Mehanizam djelovanja L-karnitina**

L-karnitin je važan kofaktor u metabolizmu masti u kojem potiče  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina na način da olakšava transport dugolančanih slobodnih masnih kiselina iz citosola do mitohondrijskog matriksa čineći ih raspoloživim za metabolizam omogućavajući oslobađanje energije iz skladištene masti. Za normalan tijek odvijanja oksidacije masnih kiselina, L-karnitin je nužan za sva tkiva koja koriste masne kiseline kao izvor energije. Na taj način L-karnitin povećava potrošnju energije što bi za posljedicu moglo imati smanjenje tjelesne težine. Također, sudjeluje u regulaciji metabolizma glukoze na način da acetilne skupine prenosi s unutrašnje do vanjske strane mitohondrijske membrane u skladu s razinom stanične

energije. Uključen je i u intramitohondrijsko prebacivanje te oksidaciju alfa-ketoacida. Uz to regulira omjer acil-CoA/CoA unutar mitohondrija (Di Emidio i sur., 2020). L-karnitin kao antiapoptotički faktor eksprimira protuupalno i antioksidativno djelovanje. Naime, povećava aktivnost antioksidativnih enzima poput superoksid dizmutaze i katalaze, a sam inhibira superoksidne i peroksidne radikale. Također smanjuje koncentraciju proupalnih citokina IL-6 i TNF- $\alpha$  te malondialdehida (MDA) kao markera oksidativnog stresa. Opisanim djelovanjem smanjuje upalu i oksidativni stres kao ključne pozadinske tinjajuće karike PCOS-a (Kalhori i sur., 2019). Zbog navedenih učinaka, suplementacija L-karnitinom kod žena oboljelih od PCOS-a pokazala se učinkovitom u poboljšanju metaboličkih i hormonalnih parametara, smanjenju lipida i tjelesne težine (Di Emidio i sur., 2020).

L-karnitin posjeduje kompleksna farmakokinetička svojstva. Intestinalna bioraspoloživost i apsorpcija jesu slabe, u tkiva ulazi preko transportera visokog afiniteta te je renalni klirens vrlo visok (Zhang i sur., 2014).

Smatra se da L-karnitin smanjuje IR na način da potiče metabolizam glukoze preko povećanja oksidacije acil-koenzima A, modulacije aktivnosti piruvat dehidrogenaze te stimulacijom inzulinske i kaskade IGF-1 (faktor rasta 1 sličan inzulinu, engl. *insuline like growth factor-1*). Također se smatra da smanjuje IR regulacijom genske ekspresije enzima koji sudjeluju u glikolizi i glukoneogenezi (Sangouni i sur., 2022).

#### **4.3.2. Učinkovitost suplementacije L-karnitinom kod PCOS-a**

Istraživanje na miševima u kojima je PCOS induciran pokazalo je učinak L-karnitina na histološke promjene tkiva jajnika te na biokemijske faktore uključene u folikulogenezu. Testna skupina PCOS miševa suplementirana je sa 500 mg/kg L-karnitina svaki drugi dan tijekom 28 dana. Rezultati su kod skupine miševa tretirane L-karnitinom pokazali povećan broj antralnih folikula uz vidljivost žutog tijela te povećanje ukupnog volumena jajnika u usporedbi s PCOS skupinom miševa. Ove pozitivne promjene upućuju na prisutnost ovulacije i sazrijevanje većeg broja folikula. Kod testne je skupine uočeno značajno smanjenje koncentracije testosterona u usporedbi s kontrolom koje je dovelo do smanjenog broja primarnih i preantralnih folikula koje ekspimiraju androgene receptore. U kontrolnoj PCOS skupini vidljivo je smanjenje volumena oocita. Prijašnje su studije pokazale da se kod PCOS-a ekspresija inzulinskih receptora na oocitama povećava iz čega se može naslutiti da

hiperinzulinemija ima ulogu u smanjenju volumena oocita. Kod testne je skupine volumen oocite značajno veći što bi moglo ukazivati na ulogu L-karnitina u smanjenju IR-a. Nadalje, u grupi PCOS miševa je uočeno značajno smanjenje debljine zone pelucide (debele glikoproteinske ovojnice oocite koja se u stadiju sekundarnoga jajnog folikula pojavljuje kao lučevina i oocite i folikulskih stanica koje je okružuju) u usporedbi s drugim skupinama. Kao mogući uzrok te pojave navodi se oksidativni stres uslijed kojeg dolazi do apoptoze granulosa stanica koje sačinjavaju zonu pelucidu. U suplementiranoj je skupini miševa uočeno povećanje debljine zone pelucide što bi išlo u prilog antioksidativnim svojstvima L-karnitina. Također, u istoj je skupini miševa došlo do smanjenja koncentracije LH u usporedbi s kontrolom te je u suplementiranoj skupini miševa uočeno značajno smanjenje koncentracije MDA, IL-6 i TNF $\alpha$  što upućuje na protuupalna i antioksidativna svojstva L-karnitina (Kalhori i sur., 2019).

Brojna istraživanja pokazala su promjene u karnitinskom sustavu kod žena oboljelih od PCOS-a te se smatra da navedeno smanjenje koncentracije utječe na metabolizam energije koji se odvija na folikularnoj razini rezultirajući sa smanjenom kvalitetom oocite. Istraživanje koje je provedeno na miševima s induciranim PCOS-om uočilo je povećanu ekspresiju Cpt1 (karnitin palmitoiltransferaza 1) enzima kod blage prooksidativne okoline oocite. Cpt1 sudjeluje u karnitinskom sustavu  $\beta$ -oksidacije te je enzim koji određuje brzinu same reakcije. Ovime je potvrđeno da kod stanja oksidativnog stresa oocita aktivira sustav za prijenos masnih kiselina u mitohondrij pomoću karnitina. Istraživanjem se također pokazala najveća učinkovitost sinergije niskih koncentracija L-karnitina, acil-L-karnitina te propionil-L-karnitina u poboljšanju sazrijevanja oocite nakon izlaganja oksidativnom stresu. Rezultati ovog istraživanja govore u prilog suplementaciji L-karnitina kod PCOS-a upravo zbog potkrepljenja povećane potrebe za  $\beta$ -oksidacijom uzrokovane oksidativnim stresom (Placidi i sur., 2023).

U kliničkom istraživanju s 80 žena dijagnosticiranih s PCOS-om su glikemijski, lipidni i endokrini parametri prije i nakon suplementacije s 3 g L-karnitina dnevno tijekom 3 mjeseca. Tijekom istraživanja ispitanice nisu mijenjale prehranu ni životni stil. Rezultati ovog istraživanja, nakon 3 mjeseca suplementacije, pokazali su značajno smanjenje: BMI vrijednosti, koncentracije LDL-a, triglicerida, serumskog inzulina te glukoze u krvi. S druge strane, došlo je do značajnog povećanja koncentracije HDL-a. Također, nakon suplementacije, pravilnost menstrualnih ciklusa povećala se za 12,5%. Rezultati ovog kliničkog istraživanja

pokazuju veliki potencijal suplementacije L-karnitinom u poboljšanju metaboličkih i hormonalnih parametara PCOS-a (Salehpour i sur., 2019).

Prema meta analizi koja obuhvaća sedam studija s umjerenom do visokom kvalitetom u kojima je ukupno sudjelovalo 839 pacijentica pokazalo se da suplementacija L-karnitinom pozitivno utječe na neke od kliničkih simptoma PCOS-a. Doziranje je pritom variralo od 250, 1000 do 3000 mg dnevno, a provođeno je tijekom tri mjeseca. Pokazano je da karnitin u usporedbi s placebom značajno povećava stope trudnoće te ovulacije kod neplodnih žena oboljelih od PCOS-a. Uz to, suplementacije su dovele do značajnog smanjenja BMI vrijednosti te smanjenja IR-a. Dodatno, studija zaključuje da L-karnitin ima veći utjecaj na BMI u dozama manjim od 250 mg dnevno. Međutim, u kontrastu s teorijskim mehanizmom djelovanja, studija zaključuje da suplementacija L-karnitinom nema odgovarajući učinak na poboljšanje lipidnog profila (Gong i sur., 2023).

Brojna istraživanja pokazala su prednosti uključivanja L-karnitina u standardnu terapiju PCOS-a. U kontroliranom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom istraživanju istraživao se učinak dodatka 1000 mg L-karnitina dnevno klomifen citratu pretilim ženama oboljelim od PCOS-a u razdoblju od tri mjeseca. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje u smanjenju koncentracije inzulina te IR-a u usporedbi s kontrolnom skupinom, a bez značajnih učinaka na lipidne i hormonalne parametre (Sangouni i sur., 2022).

Nadalje, povoljan učinak L-karnitina pokazan je i kod dodatka terapiji 150 mg klomifena dnevno s 850 mg metformina dnevno u dozi od 3 g tijekom 3 mjeseca. Prema rezultatima ovog dvostruko slijepog, kontroliranog, randomiziranog istraživanja dodatak L-karnitina navedenoj terapiji pozitivno je djelovao na menstrualne nepravilnosti, stope ovulacije i postotak trudnoće. Uočeno je i značajno smanjenje slobodnog testosterona, LDL-a, ukupnog kolesterola te triglicerida u usporedbi s kontrolom (El Sharkwy i Sharaf El-Din, 2019). Rezultati ovog istraživanja slažu se s meta analizom prema kojoj dodatak L-karnitina navedenoj terapiji doprinosi poboljšanju glikemijskih i lipidnih vrijednosti te koncentraciji LH i FSH (Mohd Shukri i sur., 2022).

Zatim, efekt dodatka 250 mg L-karnitina metforminu od 500 mg s povećanjem do 1500 mg pratio se kontroliranim, randomiziranim, dvostruko slijepim kliničkim istraživanjem tijekom 3 mjeseca. Rezultati su pokazali: značajno smanjenje tjelesne težine, BMI vrijednosti, smanjenje koncentracije glukoze i inzulina u serumu te poboljšanje osjetljivosti na inzulin u

usporedbi s kontrolnom skupinom. No, značajni učinci na lipidni i hormonalni profil nisu bili vidljivi (Samimi i sur., 2016).

Također, dvostruko slijepim, randomiziranim, kontroliranim kliničkim istraživanjem ispitivan je utjecaj dodatka acetil-L-karnitina od 1500 mg dva puta dnevno standardnoj terapiji metformina od 500 mg dva puta dnevno i pioglitazona 15 mg dva puta dnevno tijekom 3 mjeseca kod PCOS pacijentica. U testnoj je skupini, s dodatkom acetil-L-karnitina, uočeno značajno smanjenje tjelesne težine, opsega struka i BMI vrijednosti. Također, značajno je smanjenje koncentracije glukoze i LH zamijećeno u testnoj skupini u usporedbi s kontrolnom. Uz to, suplementacija karnitinom uzrokovala je značajno smanjenje menstrualne iregularnosti kod 97,2% ispitanica. Smanjenje serumske koncentracije testosterona nije bilo uočeno ni u jednoj skupini dok je smanjenje koncentracije inzulina vidljivo u jednakom razmjeru u obje skupine (Tauqir i sur., 2021).

#### **4.3.2.1. Učinkovitost kosuplementacije L-karnitina i kroma**

Učinkovitost L-karnitina u liječenju PCOS-a se ispitivala u kombinaciji s pojedinim analitima. Pritom je obećavajući učinak kod kosuplementacije s L-karnitinom pokazao krom i to u koncentraciji od 200 mcg dnevno u obliku pikolinata. Naime, na 54 pretilih žena oboljelih od PCOS-a odvijalo se kontrolirano, randomizirano, dvostruko slijepo kliničko istraživanje u kojem se ispitivala sinergija kosuplementacije kroma i 1000 mg L-karnitina tijekom 12 tjedana. Rezultati su u testnoj skupini pokazali značajno smanjenje tjelesne težine i BMI vrijednosti. Smatra se da tome pridodaje krom na način da stimulira termogenezu, djelujući kao inzulinski senzitizer te da suprimira apetit preko glukoreceptora u mozgu osjetljivim na inzulin. U skupini s navedenom kosuplementacijskom terapijom uočen je pozitivan učinak na glikemijski status te učinak na smanjenje IR-a. Također je uočena povećana genska ekspresija PPAR  $\gamma$  eksprimiranog u adipoznom tkivu koji sudjeluje u modifikaciji metabolizma glukoze i pohrane lipida te je odgovoran za smanjenje IR. Nadalje, kosuplementacija je rezultirala poboljšanjem lipidnog profila bez utjecaja na vrijednosti HDL-a te je uočeno povećanje ekspresije LDL-receptora u testnoj skupini. Smatra se da krom djeluje na lipidne parametre putem inhibicije transkripcije enzima koji određuju brzinu sinteze masti poput acetil-CoA-karboksilaze i sintetaze masnih kiselina. Također, smatra se da modificira aktivnost lipoprotein lipaze (Jamilian i sur., 2020).

Dodatno, učinak kosuplementacije 200 mcg kroma i 1000 mg L-karnitina dnevno na mentalno zdravlje, hormonalne parametre te na oksidativni stres i upalu ispitivalo se u kontroliranoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj kliničkoj studiji na 54 PCOS žena tijekom 12 tjedana. Rezultati iz kosuplementacijske skupine pokazali su poboljšanje parametara mentalnog zdravlja koji su se ispitivali na početku i na kraju istraživanja. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja L-karnitina na mentalno zdravlje uključuje: povećanje oslobađanja dopamina, povećanje glutamata i BDNF-a (engl. *brain derived neurotrophic factor*) te antioksidativni učinak. Smatra se da krom ispoljava antidepresivni učinak preko povećanja iskorištenja glukoze i smanjenja IR-a što bi moglo dovesti do povećane sinteze noradrenalina i serotonina. Nadalje, u testnoj je skupini uočeno značajno smanjenje ukupnog testosterona. Krom bi mogao pokazati povoljne učinke na HA preko inhibicije steroidogenih enzima adipoznog tkiva uz poboljšanje inzulinske osjetljivosti. Uz sve navedeno, u testnoj je skupini također uočeno značajno smanjenje koncentracije IL-6 i MDA uz smanjenje genske ekspresije TNF- $\alpha$ . Pretpostavlja se da krom djeluje na upalu aktivacijom antioksidativnih enzima, inhibicijom lipidne peroksidacije te glikozilacije proteina (Jamilian i sur., 2019).

#### **4.3.3. Interakcije i nuspojave kod suplementacije L-karnitinom**

Uobičajeno doziranje kod suplementacije L-karnitinom iznosi od 1 do 4 g dnevno, najčešće u podijeljenim dozama te se takvo doziranje pokazalo sigurnim do godine dana korištenja (Sato i sur., 2020; Kraft i sur., 2012). Potrebno je napomenuti da se ova vrsta suplementacije ne preporuča tijekom trudnoće zbog nedovoljne količine dokaza o sigurnosti primjene kod trudnica. L-karnitin se izlučuje u majčino mlijeko te se u mlijeku nalazi kao fiziološka sastavnica. Smatra se da suplementacijske doze tijekom dojenja ne uzrokuju štetne učinke u dojenčadi. Međutim, zbog nedostatka dokaza, suplementacija L-karnitinom tijekom dojenja opravdana je samo uz preporuku zdravstvenog stručnjaka (Studinski i sur., 2010).

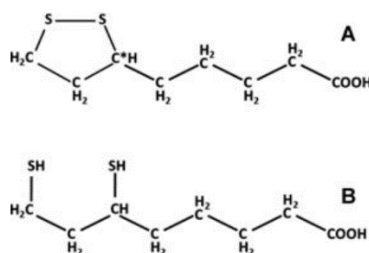
L-karnitin stupa u interakciju s tiroidnim hormonima. Ovo je interakcija umjerenog intenziteta te je potreban oprez kod njihove kombinacije. Naime, L-karnitin može smanjiti učinak tiroidnih hormona zbog mogućeg antagonističkog djelovanja inhibicijom ulaska hormona u jezgru stanice (Benvenga i sur., 2004). Teoretski, L-karnitin može pogoršati simptome hipotireoze. Nadalje, L-karnitin može povećati antikoagulantni učinak acenokumarina, oralnog antikoagulansa sličnog varfarinu (L-karnitin bi mogao povećati rizik od krvarenja i

kod terapije varfarinom, no o ovoj interakciji nema dovoljno podataka) (Bachmann i Hoffmann, 2004 ).

Generalno gledajući, oralno primijenjen L-karnitin dobro je podnošljiv. Najčešće nuspojave uključuju: proljev, gastritis, abdominalnu bol i grčeve, mučninu, smanjenje apetita i povraćanje. Zabilježeni su i slučajevi neželjenog mirisa tijela. Naime, metabolit L-karnitina, trimetilamin N-oksid, može uzrokovati riblji miris mokraće, znoja i daha (Madsen i sur., 2013).

#### 4.4. Alfa lipoična kiselina (ALA)

ALA ili tioktična kiselina endogena je molekula s nekoliko različitih biokemijskih funkcija. Ambifilna je molekula koja se dobro apsorbira u tkiva te prelazi i krvno-moždanu barijeru. Smatra se da nastaje u mitohondriju stanice sisavaca. U visokim koncentracijama nalazi se u biljnim i životinjskim izvorima u tkivima s najvećom metaboličkom aktivnošću. Najbogatiji životinjski izvor jesu srce, bubrezi i jetra svinjetine i teletine dok od povrća ALA u većim koncentracijama sadrže: špinat, brokula, rajčica, grašak i prokulice. Često je bioraspoloživost ALA iz hrane manja zbog R-enantiomera ALA koji često ostaje kovalentno vezan na ostatke lizina. ALA djeluje kao modulator određenih signalnih puteva, kao kelator metala te eksplicira antioksidativnu ulogu uz regeneraciju endogenih antioksidansa poput vitamina E i C. Uz to, ima potencijalnu ulogu u regulaciji metabolizma glukoze uključujući učinak na izlučivanje inzulina i inzulinsku osjetljivost te djelovanje na status lipida. Široko je primjenjivana u stanjima IR-a poput PCOS-a, metaboličkog sindroma i pretilosti te kod DMT1 i DMT2. Također, ispoljava svoj učinak i kod dijabetičke neuropatije (Capece i sur., 2022).



Slika 4. Struktura A) ALA B) dihidrolipoične kiseline-reduciranog oblika ALA (preuzeto iz Rochette i sur., 2013).



#### 4.4.1. Mehanizam djelovanja alfa lipoične kiseline

ALA u svojem oksidiranom i reduciranom (DHLLA – dihidro lipoična kiselina) obliku posjeduje antioksidativna svojstva. Djeluje kao direktni antioksidans gaseći reaktivne kisikove specije (ROS, engl. *reactive oxygen species*) i smanjujući lipidnu peroksidaciju. Uz to, ALA i DHLLA keliraju redoks aktivne metale. ALA tvori stabilne komplekse s dvovalentnim kationima poput:  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  i  $Zn^{2+}$ . Na taj način inhibira liposomalnu peroksidaciju te povećava unutarstaničnu koncentraciju glutationa i askorbata što povećava antioksidativni kapacitet stanice. Također, smatra se da DHLLA kelira prijelazne metale s redoks aktivnošću. Uz to, ALA obavlja svoju ulogu kao kofaktor piruvat-dehidrogenaze koja prevodi piruvat iz glikolize u acetil-CoA koji dalje ulazi u Krebsov ciklus čiji je krajnji produkt ATP – energetska jedinica stanice (Rochette i sur., 2013).

Brojna istraživanja su potvrdila ulogu ALA u poticanju staničnog unosa glukoze. Smatra se da navedeno djelovanje ispoljava preko nekoliko različitih puteva. Jedan od njih je aktivacija kaskade inzulinskog receptora. Naime, ALA stimulira PI3K na fosforilaciju IRS-1 u određenim vrstama adipocita. Ta fosforilacija dovodi do aktivacije unutarstaničnih signala koji rezultiraju translokacijom GLUT-4 receptora na površinu stanice te posljedičnim ulaskom glukoze u stanicu. Otkriveno je i mjesto vezanja ALA na inzulinski receptor. Zbog navedenog mehanizma, ALA se može smatrati inzulino - mimetičkim agensom. Nadalje, osim stimulacije PI3K, ALA može stimulirati i AKT te MAPK aktivnost koje isto rezultiraju aktivacijom GLUT-4. Uz to ALA ispoljava druge učinke povezane s metabolizmom glukoze. Smatra se da stimulira aktivnost endoplazmatskog retikuluma na način da povećava ekspresiju šaperona DNAJB3 koji je u vezi sa smanjenjem IR-a te smanjenjem metaboličkog stresa. Također smatra se da ALA potiče ekspresiju PPAR $\gamma$ . Nadalje, smatra se da ALA, osim učinka na perifernu inzulinsku senzitivaciju, ispoljava svoje djelovanje i na  $\beta$ -stanicama gušterače. Nekoliko istraživanja ukazuje da ALA poništava toksični učinak tvari koje smanjuju sekreciju inzulina te tvari koje uzrokuju atrofiju Langerhansovih otočića gušterače poput ciklosporina i valproične kiseline. *In vitro* studije pokazale su da ALA kod kronično primjenjivanih visokih koncentracija glukoze smanjuje sekreciju inzulina stimuliranu od strane glukoze što se može očitati kao protektivni učinak u kojem se smanjuje sekrecija inzulina, povećava inzulinska osjetljivost, a  $\beta$ -stanice gušterače čuvaju od preopterećenja. Također, smatra se da ALA ima protektivni učinak u smislu inhibicije fibrilne agregacije amilina koji se u obliku granula

fiziološki nalazi u  $\beta$ -stanicama. Zbog navedene inhibicije, ALA bi mogla spriječiti preopterećenje  $\beta$ -stanica (Capece i sur., 2022).

#### **4.4.2. Učinkovitost suplementacije alfa lipoičnom kiselinom kod PCOS-a**

Prema navedenim mehanizmima djelovanja, ALA bi mogla zauzeti perspektivno mjestu u terapiji/adjuvantnoj terapiji PCOS-a. Prema sistemskom pregledu i meta analizi pet randomiziranih, kontroliranih kliničkih istraživanja iščitani su rezultati monosuplementacije ALA od 600 do 1800 mg dnevno u trajanju od prosječno 15 tjedana kod žena prekomjerne tjelesne težine oboljele od PCOS-a. Rezultati ukazuju na učinkovitost ALA u značajnom smanjenju koncentracije glukoze natašte te u smanjenju IR uz moguće smanjenje koncentracije inzulina. Međutim, nije uočen učinak ALA na tjelesnu težinu te na hormonalne parametre poput: koncentracije estrogena, testosterona, LH i FSH. Također nije vidljiv učinak na lipidni profil (Abu-Zaid i sur., 2024).

Zatim, kontrolirano kliničko istraživanje na štakorima s PCOS-om i IR-om pratilo je učinak ALA na folikulogenezu te na ekspresiju IRS-1 i GLUT-4 transportera. Uočeno je značajno povećanje ekspresije IRS-1 u poprečno-prugastim mišićima i jajnicima te povećanje ekspresije mišićnih GLUT-4 transportera u testnoj skupini u usporedbi s pozitivnom kontrolom (suplementacija placebo) i negativnom kontrolom (bez ikakve suplementacije). Također, pokazano je značajno povećanje Graafovih folikula i broja žutog tijela u testnoj skupini te je uočena povezanost između ekspresije GLUT-4 i IRS-1 i njihovog utjecaja na folikulogenezu, a posebno na broj Graafovih folikula (Budi Santoso, Rusnaldi i Widjiati, 2020).

Nadalje, kliničko istraživanje provedeno na 32 žene s PCOS-om prekomjerne tjelesne težine s 400 mg ALA dnevno tijekom 3 mjeseca zaključuje da ALA u niskoj koncentraciji djeluje na poboljšanje glikemijskog profila – smanjenje koncentracije glukoze i inzulina, smanjenje BMI vrijednosti te moguće smanjenje IR-a uz smanjenje inzulinskog odgovora na fluks glukoze. Također, ALA u ovom istraživanju nije pokazala učinak na promjenu hormonalnih parametara (Genazzani i sur., 2018).

Brojne studije istraživale su učinak kosisuplementacije ALA i inozitola. Studija koja se bavila učinkom 2000 mg mioinozitola s 800 mg ALA dnevno tijekom najmanje 6 mjeseci pokazala

je obećavajuće rezultate. Naime, u 86% pacijentica terapija je dovela do normalizacije menstrualnih ciklusa. Također, u navedenih 6 mjeseci BMI vrijednosti su smanjene kod 75% pacijentica. Međutim, promjene nisu uočene kod kliničkih znakova HA i koncentracija inzulina (Fruzzetti i sur., 2020). Do sličnih je rezultata u poboljšanju menstrualnih ciklusa i BMI vrijednosti došlo i drugo istraživanje, uz primjenu mioinozitola od 2000 mg dnevno i ALA od 800 mg dnevno. Također, kod žena s PCOS-om, a bez IR, kosuplementacija je dovela i do smanjenja FSH te povećanja koncentracije estrogena dok je kod žena s IR kosuplementacija u 80% slučajeva uzrokovala poboljšanje osjetljivosti na inzulin (Fruzzetti, Benelli, i sur., 2020). Nadalje, istraživanje koje se bavilo učinkom kosuplementacije ALA 600 mg dnevno i D-kiro-inozitola 1000 mg dnevno tijekom šest mjeseci došlo je do sličnih rezultata kao i istraživanja koja su uključivala mioinozitol. Pritom je uočena normalizacija menstrualnog ciklusa u 69%, smanjenje BMI vrijednosti u 68%, poboljšanje IR u 70% te smanjenje broja cista na jajniku kod 72% ispitanica (Cianci i sur., 2015). Stoga se može zaključiti da ALA doprinosi pozitivnom učinku inozitola u obnovi fiziološkog okruženja jajnika. Također, pokazano je da sinergizam dvaju prethodno spomenutih inzulinskih senzitivatora s različitim mehanizmima djelovanja uzrokuje poboljšanje metaboličkih i endokrinih parametara PCOS-a (Fruzzetti, Fidecicchi, i sur, 2020).

Nadalje, randomizirano jednostruko slijepo kliničko istraživanje bavilo se učinkom dodatka 600 mg ALA tri puta dnevno na terapiju metforminom od 500 mg tri puta dnevno u trajanju od 6 tjedana. Rezultati kosuplementacije pokazali su značajno smanjenje koncentracije inzulina, LH te omjera LH/FSH dok sama terapija metforminom nije utjecala na promjenu LH. Kosuplementacija se pokazala efektivnom u smanjenju koncentracije MDA kao pokazatelja oksidativnog stresa. Također, dodatak ALA metforminskoj terapiji uzrokovao je povećanje broja zrelih oocita u usporedbi sa samom metforminskom skupinom. Posljedično tome kosuplementacija je, u usporedbi s monosuplementacijom metforminom, povećala i kvalitetu embrija u ispitanica podvrgnutih intracitoplazmatskoj injekciji spermija, no između spomenutih dviju grupa stupanj trudnoća se nije razlikovao (Jannatifar i sur., 2022).

Zatim, učinak dodatka ALA terapiji pioglitazonom kod PCOS-a istraživano je u kontroliranom, randomiziranom, jednostruko slijepom kliničkom istraživanju. 120 pacijentica podijeljeno je u tri grupe. U prvoj je 40 ispitanica suplementirano s 30 mg pioglitazona dnevno dok su u drugoj grupi suplementirane s 0,6 g ALA dnevno. Treća se grupa sastojala od kombinacije 0,6 g ALA i 30 mg pioglitazona dnevno. Istraživanje se provodilo kroz tri mjeseca nakon čega je uočeno značajno smanjenje BMI vrijednosti u sve 3 grupe.

Kombinirana i pioglitazonska terapija uspjele su bez značajnih razlika poboljšati glikemijske parametre, skratiti duljinu menstrualnih ciklusa te smanjiti koncentraciju slobodnog testosterona. Međutim, kombinirana se terapija pokazala uspješnijom u smanjenju vrijednosti LDL-a i ukupnog kolesterola te u smanjenju koncentracije LH nakon 3 mjeseca terapije. Iz navedenog se može zaključiti da kombinirana terapija ispoljava bolje učinke od monoterapija zasebnih supstanca (Pei i sur., 2023).

#### **4.4.3. Interakcije i nuspojave kod suplementacije alfa lipoičnom kiselinom**

Kao najčešće nuspojave ALA navode se mučnina i kožni osip, a zbog nedostatka dokaza ne preporučuje se korištenje ALA kod trudnoće i dojenja. Nadalje, ALA bi zbog svog inzulino-mimetičkog djelovanja teoretski mogla potaknuti hipoglikemijski učinak inzulina i oralnih antidijabetičkih lijekova te je kod njihove kombinacije potreban oprez ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)). Suplementacija ALA pokazala se sigurnom u dozi do 2400 mg dnevno, dok uobičajeno doziranje iznosi od 600 do 1800 mg dnevno tijekom tri mjeseca (Nguyen, Pellegrini i Gupta, 2024).

U literaturi je navedeno nekoliko slučajeva inzulinskog autoimunog sindroma induciranog s korištenjem ALA u genetski predisponiranih osoba. Sam sindrom karakteriziran je prisutnošću visoke koncentracije protutijela usmjerenih na inzulini i proinzulin. Kod njihovog vezanja, javlja se prolazna hiperglikemija i povećana aktivnost gušterače u vidu povećane proizvodnje inzulina. Nakon disocijacije protutijela vezanih na inzulini, javlja se opasna hipoglikemija. Točan mehanizam djelovanja ALA u nastanku navedenog sindroma nije u potpunosti poznat, no smatra se da sulfhidrilne skupine ALA stupaju u reakciju  $\alpha$ -lancem inzulina otkrivajući na taj način aminokiseline nepoznate imunološkom sustavu na koje on samo u genetski predisponiranih osoba stvara protutijela. Zbog svega navedenog, ne preporuča se primjena ALA kod osoba prethodno oboljelih od kožne autoimune bolesti – *Pemfigus vulgaris*. Također, kod pacijenata na terapiji ALA, bilo koji od simptoma hipoglikemije (tresavica, bljedilo kože, vrtoglavica, znojenje, mučnina ili glad, slabost, nemogućnost koncentracije) treba uputiti sumnju na inzulinski autoimuni sindrom što zahtjeva hitan prekid terapije (Capece i sur., 2022).

## **4.5. Nefarmakološke mjere kao pomoć u liječenju PCOS-a**

### **4.5.1. Povremeni post**

Povremeni post (engl. *intermittent fasting* - IF) dijetetski je režim posta u koji spadaju tri različita obrazaca dijete: alternirajući post, 5:2 dijeta i vremenski ograničena prehrana. Kod alternirajućeg posta izmjenjuju se jedan dan hranjenja s jednim danom posta dok se 5:2 dijeta sastoji od 5 dana hranjenja i 2 dana posta tijekom sedam dana. Vremenski ograničeno hranjenje pak podrazumijeva uzimanje hrane tijekom specificiranog broja sati u jednom danu, obično od 4 do 10 h, a ostatak dana se posti. Istraživanja su pokazala da različiti oblici posta imaju pozitivan učinak na krvni tlak, markere oksidativnog stresa te na IR. Dodatno, uočeno je smanjenje koncentracije androgena i povećanje koncentracije SHBG kod prakticiranja povremenog posta u žena. Međutim, takvi rezultati vidljivi su kod limitiranja uzimanja hrane u ranijim dijelovima dana, najčešće od 8 do 16 h. No, režim posta nije pokazao učinak na druge hormonske parametre poput estrogena, prolaktina i gonadotropina (Cienfuegos i sur., 2022).

Ograničeni broj kliničkih istraživanja daje rezultate prema kojima IF ima pozitivan učinak na značajno smanjenje BMI vrijednosti, poboljšanje glikemijskih parametara (IR, HbA1c), markera upale (CRP) te oksidativnog stresa (Kalsekar, Abdelrahim i Faris, 2024).

Smatra se da povremeni post djeluje na hormonski status putem poboljšanja u usklađivanju cirkadijanog ritma. Naime, dnevno hranjenje i stanje posta utječe na cirkadijani ritam koji djelomično kontrolira proizvodnju i oslobađanje hormona. Nadalje, istraživanja su pokazala da povremeni post poboljšava raznolikost crijevne mikroflore. Tijekom posta, pripadnici crijevne mikrobiote mogu iskoristiti endogene supstrate koje pretvaraju u metabolite korisne za domaćina poput: acetata, butirata i stimulansa mucina. Zbog navedenog smatra se da povremeni post može imati utjecaj na spolne hormone preko promjena koje ispoljava na crijevnoj mikroflori (Cienfuegos i sur., 2022).

### **4.5.2. Probiotici**

Mikrobiološka hipoteza predlaže da ključnu ulogu u patofiziologiji PCOS-a ima mikrobiološka kompozicija crijeva. Istraživanja su pokazala poveznicu između disbioze

crijevne mikrobiote i morfoloških promjena na jajnicima uz promjenu koncentracija spolnih hormona. Također, sama je spomenuta disbioza povezana s upalnim stanjima, pretilošću i IR-om. Probiotici bi mogli biti indicirani kao suportivna terapija PCOS-a u svrhu smanjenja upale, IR-a i poboljšanja hormonalnog statusa. Baktetabolicarijski sojevi iz rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* predloženi su kao najefektivniji u ovoj indikaciji. *Lactobacillus* spojevi posjeduju enzim beta-glukuronidazu koji omogućuje crijevnu pretvorbu konjugiranog estrogena u dekonjugirani aktivni oblik. Također, spomenuti sojevi sudjeluju u proizvodnji SCFA (kratkolančanih masnih kiselina, engl. *short chain fatty acids*), nusprodukata fermentacije u lumenu crijeva, koji smanjuju upalu i IR, a moguće i moduliraju koncentracije androgena. Također se smatra da SCFA preko regulacije sekrecije crijevnih peptida, peptida YY i GLP-1, imaju ulogu u regulaciji homeostaze glukoze u krvi (Talebi i sur., 2023).

Znanstveni rad koji sažima meta analize napravljene na temu uporabe probiotika u PCOS-u zaključuje s umjerenom razinom sigurnosti da probiotici mogu značajno poboljšati glikemijske parametre poput IR i koncentracije glukoze natašte (Talebi, Zeraattalab-Motlagh, i sur., 2023).

Prema dvostruko slijepom, randomiziranom, kontroliranom kliničkom istraživanju 6-mjesečna suplementacija probioticima uz promjenu prehrane i životnog stila, kod žena oboljelih od PCOS-a, dovela je do značajnih poboljšanja hormonalnih i metaboličkih parametara u vidu: smanjenja koncentracije LH, testosterona, smanjenja BMI vrijednosti, plazmatske koncentracije lipopolisaharida, IR i poboljšanja regularnosti menstrualnih ciklusa. Međutim, određena poboljšanja uočena su i u placebo grupi poput smanjena LH i BMI vrijednosti što upućuje na utjecaj prehrane i tjelovježbe čega su se pridržavali i ispitanici u placebo grupi. Može se zaključiti da bi probiotici mogli pomoći u poboljšanju metaboličkih i endokrinih simptoma PCOS-a (Kaur i sur., 2022).

Kontrolirano, randomizirano kliničko istraživanje ispitalo je učinak dodatka probiotika metforminskoj terapiji kod pacijentica s PCOS-om u uspoređivanju s monoterapijama probioticima i metforminom. Rezultati su pokazali najveće poboljšanje regularnosti menstrualnih ciklusa i stopa ovulacije kod pacijentica na kombiniranoj terapiji. Također, korištenje probiotika smanjilo je neželjene gastrointestinalne nuspojave metforminske terapije (Ji i sur., 2022).

Nadalje, pozitivne učinke na simptome PCOS-a pokazala je i koesuplementacija probiotika sa selenom. U dvostruko slijepom, randomiziranom, kontroliranom, kliničkom istraživanju

testna je grupa suplementirana sa  $8 \times 10^9$  CFU (engl. *colony forming units*) smjesom probiotika dnevno uz 200 mcg selena tijekom 12 tjedana. Smjesa se sastojala od probiotičkih sojeva: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus fermentum* i *Bifidobacterium bifidum*. Rezultati istraživanja su pokazali značajan učinak navedene kosuplementacije, u usporedbi s placebo, na: smanjenje koncentracije testosterona, smanjenje hirzutizma, CRP-a i koncentracije MDA, uz povećanje koncentracije ukupnog glutationa (Jamilian i sur., 2018).

### 4.5.3. Ostali antioksidansi

U patofiziološkoj pozadini PCOS-a nalazi se i oksidativni stres. Oksidativni stres uključuje brojne štetne učinke koji rezultiraju povišenom koncentracijom ROS-ova i reaktivnih dušikovih specija (RNS, engl. *reactive nitrogen species*) te disbalansom i sniženom koncentracijom antioksidansa. Naime, u serumu žena oboljelih od PCOS-a pronađene su povišene koncentracije markera oksidativnog stresa poput MDA. Također, uočene su povišene koncentracije proteinskih karbonilnih skupina što upućuje na oksidaciju proteina ROS-ovima. Kako u oboljelih žena antioksidativna zaštita pada, dolazi do neželjenog učinka oksidativnog stresa na reproduktivne i metaboličke parametre. Primjena antioksidansa mogla bi dovesti do smanjenja oksidativnog stresa i pozitivno djelovati na simptome PCOS-a. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja za preporuku i doziranje određenih antioksidansa u ovoj indikaciji iako su često dodani dodacima prehrani s visokom razinom dokaza u liječenju PCOS-a. Također, kod primjene antioksidansa potreban je dodatan oprez i individualan pristup pojedinačnom pacijentu s obzirom na njegove ostale bolesti (Cheng i He, 2022).

#### 4.5.3.1. Resveratrol

Resveratrol je po kemijskoj strukturi neflavonoidni polifenol. Prirodno se nalazi u bobičastom voću, kikirikiju i kožnatom dijelu crvenog grožđa. Svojim mehanizmom djelovanja inhibira nastanak ROS-ova i proupalnih medijatora i to preko nekoliko signalnih puteva koji uključuju: MAPK, NF- $\kappa$ B i put arahidonske kiseline. Smatra se da djeluje kao snažan antioksidans s protuupalnim, *anti-ageing* i antikoagulantnim svojstvima (Meng i sur., 2021).

Prema preglednom radu koji sažima tri randomizirana klinička istraživanja suplementacija resveratrolom, s limitiranim dokazima, rezultira: smanjenjem ukupnog testosterona i

koncentracije inzulina, povećanjem kvalitete oocite i embrija te smanjenjem stresa endoplazmatskog retikuluma. U studijama je korišten mikronizirani resveratrol u koncentracijama 800–1500 mg dnevno tijekom 40–90 dana (Shojaei-Zarghani i Rafraf, 2022).

Nadalje, kontrolirano, randomizirano kliničko istraživanje na 78 PCOS pacijentica suplementiranih s 1000 mg resveratrola dnevno tijekom tri mjeseca daje rezultate o povećanju menstrualne regularnosti i smanjenju gubitka kose u usporedbi s kontrolnom skupinom. U istraživanju resveratrol nije imao utjecaja na koncentracije androgena (Mansour i sur., 2021).

#### **4.5.3.2. N-acetil-cistein (NAC)**

NAC je sigurna molekula široko primjenjivana kao mukolitički agens s antioksidativnim potencijalom. Acetilirani je oblik neesencijalne aminokiseline L-cisteina koji pospješuje sintezu reduciranog oblika glutaciona (GSH). Uloga GSH jest direktna neutralizacija ROS uz očuvanje antioksidacijskog potencijala drugih egzogenih antioksidansa. Također, štiteći inzulinske receptore od oksidativnog stresa, NAC sudjeluje u očuvanju inzulinske osjetljivosti (Devi i sur., 2021).

Meta analiza koja sažima 15 randomiziranih kliničkih istraživanja iz područja učinkovitosti NAC-a kao adjuvantne terapije kod neplodnosti žena oboljelih od PCOS-a zaključuje da se dodatak NAC-a terapiji neplodnosti povezuje s povećanjem stopa ovulacije za tri puta i stopa trudnoće za dva puta u usporedbi s placeboom uz smanjenje stopa pobačaja što nije statistički značajno. Međutim, u usporedbi s metforminskom terapijom, NAC je pokazao povećanje stopa ovulacija i trudnoća, no ta povećanja nisu statistički značajna (Devi i sur., 2021).

Nadalje, meta analiza koja uspoređuje učinak NAC-a i metformina u liječenju PCOS-a daje rezultate prema kojima NAC značajno smanjuje BMI vrijednosti i koncentraciju ukupnog testosterona u usporedbi s metforminom. Nadalje, NAC i metformin ne ispoljavaju značajnu razliku u rezultirajućim stopama trudnoće. Također, metformin je uzrokovao gastrointestinalne nuspojave, koje su rezultirale i prekidom terapije kod određenog broja pacijenata, dok se NAC pokazao kao dobro podnošljiva alternativa (Song i sur., 2020).



#### **4.5.3.3. Selen (Se)**

Se djeluje kao esencijalni mineral u tragovima koji svoje biološke funkcije ispoljava u sklopu selenoproteina čija je uloga sudjelovanje u redoks reakcijama organizma te zbog toga posjeduju važne antioksidativne i protuupalne funkcije. Selenoproteini sudjeluju u važnim staničnim procesima koji uključuju: gašenje ROS i RNS, sintezu DNA, metabolizam tiroidnih hormona te smatanje proteina (Qazi i sur., 2018). Smatra se da bi suplementacija Se mogla imati benefícije kod PCOS-a. Naime, smanjenje oksidativnog stresa moglo bi dovesti do poboljšanja HA i inzulinske osjetljivosti. Međutim, potreban je oprez kod suplementacije Se zbog uskog raspona između njegove deficijencije i toksičnosti (Hajizadeh-Sharafabad i sur., 2019).

Dvostruko slijepo, randomizirano, kontrolirano kliničko istraživanje ispitalo je učinak 200 mcg Se dnevno kod pacijentica oboljelih od PCOS-a u periodu od 8 tjedna. Rezultati su pokazali značajne benefícije suplementacije Se u uspostavljanju glikemijske kontrole - smanjenje koncentracije glukoze i inzulina natašte, a povećanje osjetljivosti na inzulin. Također, Se je doveo do značajnog smanjenja koncentracije MDA, no nije pokazao učinak na: stope trudnoće, ukupni antioksidativni kapacitet te na lipidni profil (Zadeh, Modarres, Asemi i Heidar, 2022).

#### **4.5.3.4. Koenzim Q10**

Koenzim Q10 (CoQ10), poznat i kao ubikinon, predstavlja kofaktor prisutan u mitohondriju i staničnoj membrani jetre, bubrega i srca. U mitohondriju sudjeluje u lancu prijenosa elektrona te na taj način potiče proizvodnju ATP-a. Djeluje i kao potentni antioksidans inhibirajući peroksidaciju cirkulirajućih lipida te lipida stanične membrane. Suplementacija CoQ10 mogla bi imati pozitivan učinak na simptome PCOS-a uključujući smanjenje IR te koncentracije ROS-a (Alesi i sur., 2022).

Suplementacija sa 100 mg CoQ10 dnevno tijekom 12 tjedana provedena je randomiziranim, kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim istraživanjem. Rezultati pokazuju značajan benefit suplementacije na depresiju i anksioznost kod pacijentica oboljelih od PCOS-a. Nadalje, suplementacija je ispoljila pozitivne učinke na metaboličke parametre poput

smanjenja koncentracije MDA i CRP-a. Uz to uočeno je smanjenje koncentracije ukupnog testosterona i povećanje SHBG u usporedbi s placebo (Karamali i Gholizadeh, 2022).

Meta analiza koja sadrži 9 randomiziranih, kontroliranih kliničkih istraživanja pokazala je suplementaciju CoQ10 sigurnom kod liječenja PCOS-a te je utvrdila pozitivne učinke suplementacije na poboljšanje: hormonalnih parametara – smanjenje koncentracije ukupnog testosterona, povećanje koncentracije FSH; lipidnog profila - smanjenje koncentracije LDL-a, ukupnog kolesterola i triglicerida te povećanje koncentracije HDL-a, a uočen je i učinak na poboljšanje inzulinske osjetljivosti (Zhang i sur., 2023).

#### **4.5.3.5. Vitamin E**

Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) spada u skupinu vitamina topljivih u mastima, a posjeduje antioksidacijska i protuupalna svojstva. Djeluje na način da gasi slobodne radikale i sprječava lipidnu peroksidaciju stanične membrane aktivirajući unutarstanične antioksidativne enzime. Nadalje, istraživanja na životinjama ukazuju da je vitamin E sastavnica normalne fiziologije jajnika gdje inhibira apoptozu stanica. Smatra se da bi vitamin E, posebno u kosuplementaciji, mogao ispoljiti pozitivne učinke kod liječenja PCOS-a. Međutim, kako bi razina dokaza o suplementaciji vitamina E kod PCOS-a bila veća, potrebne su kvalitetne kliničke studije koje bi potvrdile njegovu učinkovitost (Morsy i sur., 2020).

Meta analiza uključila je 8 randomiziranih kontroliranih studija koje istražuju učinak samog vitamina E ili njegove kosuplementacije s omega-3 masnim kiselinama, magnezij oksidom i vitaminom D u poboljšanju karakteristika PCOS-a. Rezultati meta analize, s niskom do umjerenom sigurnošću dokaza, pokazuju učinkovitost vitamina E u značajnom smanjenju koncentracije glukoze i inzulina natašte te u smanjenju IR-a. Također, pokazao je značajno smanjenje koncentracije ukupnog testosterona i povećanje koncentracije SHBG. Učinkovitost je pokazao i u smanjenju koncentracije: ukupnog kolesterola, LDL-a i triglicerida, dok učinak nije ispoljio na: BMI, HDL i znakove hirsutizma (Yalle-Vásquez i sur., 2022).

Nadalje, još jedna meta analiza obuhvaća 10 randomiziranih, kontroliranih istraživanja koja vrednuju učinak suplementacije samim vitaminom E ili u kombinaciji s omega-3 masnim kiselinama i magnezijem kod pacijentica s PCOS-om. Rezultati meta analize pokazuju da suplementacija, odnosno kosuplementacija vitaminom E rezultira značajnim poboljšanjem lipidnog profila – ukupnog kolesterola, HDL-a, LDL-a i triglicerida. Također, značajno

smanjuje hirzutizam i koncentraciju CRP-a. Međutim, vitamin E nije pokazao značajan učinak na glikemijske, hormonalne i druge parametre oksidativnog stresa. Studija sa svojim rezultatima potvrđuje protuupalna, antioksidativna i hipolipemična svojstva vitamina E (Heidari, Hajhashemy i Saneei, 2022).

#### 4.5.4. Vitamin D

Vitamin D kao steroidni hormon ima poznatu ulogu u zdravlju kostiju i homeostazi kalcija. Prepoznat je i učinak vitamina D na endokrini sustav, odnosno na žensku reproduktivnu fiziologiju. Naime, uočena je ekspresija mRNA vitamin D receptora u placenti, jajnicima i rodnicima. Prema *in vitro* istraživanjima, vitamin D inducira proizvodnju estradiola, estrona i progesterona. Također, deficit vitamina D mogao bi pridonijeti pogoršanju neplodnosti te se povezuje s metaboličkim poremećajima poput pretilosti i IR-a. Smatra se da osobe oboljele od PCOS-a imaju veći rizik od nastanka deficita vitamina D. Međutim, potrebno je više kvalitetnih studija kako bi razina dokaza o suplementaciji vitamina D kod PCOS-a mogla biti veća (Han i sur., 2023).

Meta analiza s 12 uključenih randomiziranih kliničkih studija daje rezultate prema kojima vitamin D značajno smanjuje serumske koncentracije LH bez značajnog utjecaja na koncentracije FSH i povećava regularnost menstrualnih ciklusa u pacijentica oboljelih od PCOS-a. Smatra se da vitamin D regulira ekspresiju enzima citokroma P450 uključenog u steroidogenezu ženskih spolnih hormona. Također, mogući je utjecaj vitamina D preko ekstracelularne koncentracije kalcija i fosfata koji pak dalje povoljno djeluju na angiogenezu jajnika. Autori smatraju da se regulacija ciklusa postiže preko smanjenja koncentracije LH te preko imunomodulatornog i protuupalnog učinka vitamina D (Han i sur., 2023).

Slično tome, meta analiza 20 randomiziranih kliničkih istraživanja zaključuje da suplementacija vitaminom D rezultira smanjenjem koncentracije LH, FSH i ukupnog testosterona, dok dovodi do povećanja stopa ovulacije i trudnoće (Yang i sur., 2023).

Zatim, meta analiza zaključuje učinkovitost vitamina D u poboljšanju parametara oksidativnog stresa – smanjenje koncentracije MDA i povećanje ukupnog antioksidacijskog potencijala. Utvrđuje da vitamin D u kosuplementaciji i u dozama nižim od 1000 IU (internacionalnih jedinica, engl. *international units*) dnevno ima povoljniji učinak na upalne

parametre, oksidativni stres i hormonski status u pacijentica s PCOS-om (Zhao, Li i Zhang, 2021).

Nadalje, utjecaj suplementacije vitamina D na metaboličke parametre iznesen je meta analizom s uključenih 10 randomiziranih kontroliranih istraživanja. Rezultati ukazuju na učinkovitost suplementacije vitamina D, u PCOS pacijentica s njegovom deficijencijom, na značajno smanjenje koncentracije glukoze natašte i na smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola. Značajan učinak suplementacije nije vidljiv kod utjecaja na: koncentraciju inzulina, IR, HDL, LDL i triglicerida. Pretpostavlja se nekoliko mehanizama djelovanja vitamina D na smanjenje koncentracije glukoze. Preko ekspresije receptora za vitamin D na  $\beta$ -stanicama gušterače moguća je stimulacija sekrecije inzulina. Zatim, djelovanjem na koncentraciju kalcija koja je važna kod ulaska glukoze u tkiva te djelovanjem vitamina D na inzulinski receptor što bi rezultiralo povećanjem osjetljivosti inzulina na transport glukoze (Wang i sur., 2021).

#### **4.5.5. Yoga**

Practiciranje yoge omogućuje boljitak fizičkog i mentalnog zdravlja. Tijekom njezinog izvođenja isprepliću se fizičke i respiratorne vježbe koje osim povećanja mišićne snage i fleksibilnosti povećavaju i dotok kisika u stanice, a tako i u reproduktivne organe. Također, opuštajući učinak yoge omogućava kontrolu emocija, regulaciju disanja i smanjenje tonusa autonomnog živčanog sustava. Uz to, yoga pomaže u smanjenju serumske vrijednosti kortizola i samim time djeluje na smanjenje stresa što može pripomoći u regulaciji hormonalnog statusa (Thakur i sur., 2021).

Razina dokaza za implementaciju yoge u terapiju PCOS-a nije dostatna, no yoga se može preporučiti zbog svoje održivosti i niskog troška kao pomoćna mjera u terapiji i samoj prevenciji nastanka PCOS-a (Alesi i sur., 2022).

Prema randomiziranom, kontroliranom kliničkom istraživanju practiciranje 90 minutne yoge dnevno tijekom samo 6 tjedana dovodi do smanjenja hirzutizma, smanjenja opsega struka i bokova kod žena oboljelih od PCOS-a u usporedbi s kontrolnom skupinom (Thakur i sur., 2021).

Određeni broj istraživanja također zaključuje da yoga može poboljšati hormonalne i metaboličke parametre PCOS-a. Naime, meta analiza u koju su uključena tri randomizirana, kontrolirana klinička istraživanja zaključuje da terapija yogom dovodi do: poboljšanja regularnosti menstrualnih ciklusa, smanjenja kliničkih znakova HA u vidu hirzutizma, smanjenja koncentracija glukoze i inzulina u krvi te povećanje osjetljivosti na inzulin uz smanjenje BMI vrijednosti (Verma, Upadhyay i Saxena, 2023).

Također, sustavni pregledni članak s dva randomizirana, kontrolirana klinička istraživanja ističe pozitivni utjecaj yoge na već spomenute hormonalne i metaboličke parametre uz dodatan učinak yoge na smanjenje simptoma stresa i anksioznosti (Thakur i sur., 2021).

Na temelju rezultata navedenih studija yoga se može preporučiti kao sigurna i jeftina nefarmakološka mjera u liječenju PCOS-a (Alesi i sur., 2022).

## 5. ZAKLJUČAK

- PCOS predstavlja jedan od najčešćih metaboličko-endokrinoloških poremećaja, s prevalencijom kod svake desete žene reproduktivne dobi.
- PCOS je složen i multifaktorski sindrom, s etiologijom koja obuhvaća genetske predispozicije i okolišne čimbenike poput prehrane i stresa.
- Najčešće propisivana terapija za PCOS je antiandrogena kontracepcija, koja može izazvati brojne nuspojave i nije pogodna za žene koje planiraju trudnoću.
- Dodaci prehrani i nefarmakološke mjere mogu pružiti učinkovite alternative ili dopune konvencionalnoj hormonskoj terapiji, poboljšavajući kvalitetu života žena s PCOS-om.
- Najviša razina dokaza o učinkovitosti dodataka prehrani u liječenju PCOS-a postoji za berberin i inozitole (mioinozitol i D-krio-inozitol).
  - Berberin je pokazao učinkovitost pri minimalnoj dozi od 500 mg, dva puta dnevno tijekom tri mjeseca.
  - Inozitol je pokazao učinkovitost pri dozi od 1-4 g dnevno, tijekom šest mjeseci uz optimalan omjer minozitola i D-krio-inozitola 40:1.
- Postoje niže razine dokaza o učinkovitosti u liječenju PCOS-a za alfa-lipoičnu kiselinu, povremeni post, probiotike, resveratrol, N-acetil-cistein, selen, koenzim Q, vitamin D i yogu.
- Kombinacije dodataka prehrani i nefarmakoloških mjera mogu rezultirati boljim ishodima u liječenju PCOS-a u usporedbi s monoterapijama.
- Dokazi sugeriraju da kombinacija konvencionalne terapije i određenih dodataka prehrani može dovesti do boljih terapijskih ishoda u usporedbi s monofarmakoterapijom, pri čemu su najviše studija rađene s kombinacijama s metforminom. Pozitivne učinke pokazali su berberin, L-karnitin, alfa-lipoična kiselina i probiotici.
- Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumjeli mehanizmi djelovanja, optimalne doze, interakcije i dugoročne nuspojave dodataka prehrani i nefarmakoloških mjera.
- Ljekarnici imaju važnu ulogu u edukaciji pacijentica o dodacima prehrani s visokim razinama dokaza za liječenje PCOS-a, kao i o nefarmakološkim mjerama, kako bi se optimizirali ishodi liječenja.

## 6. POPIS KRATICA

ALA – alfa lipoična kiselina

AMP – adenzin monofosfat

AMPK – adenzin monofosfat aktivirajuća protein kinaza

ATP – adenzin trifosfat

BDNF – engl. *brain derived neurotrophic factor*

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

CFU – engl. *colony forming units*

CoA – koenzim A

CoQ10 – koenzim Q10

CPA – ciproteron acetat

Cpt1 – karnitin palmitoiltransferaza 1

CRP – C-reaktivni protein

CYP – citokrom P450

DHLA – dihidro lipoična kiselina

DMT1 – dijabetes melitus tip 1

DMT2 – dijabetes melitus tip 2

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

ERK – engl. *extracellular regulated kinase*

FAI – engl. *free androgen indeks*

FSH – folikul stimulirajući hormon

GLP-1 – peptid 1 sličan glukagonu, engl. *glucagon-like peptide-1*

GLUT4 – prijenosnik glukoze tip 4 (engl. *glucose transporter*)

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (engl. *gonadotropin-releasing hormone*)

GPI – glikozilfosfatidilinozitol

GSH – reducirani oblik glutationa

GSK – engl. *glycogen synthase kinase*

HA – hiperandrogenizam

HDL – engl. *high-density lipoprotein*

IF – povremeni post (engl. *intermittent fasting*)

IGF – faktor rasta 1 sličan inzulinu (engl. *insuline like growth factor*)

IL – interleukin

INSP3 – inozitol-trifosfat

IPG – inozitol-fosfoglikan

IR – inzulinska rezistencija

IRS – supstrat inzulinskog receptora (engl. *insulin receptor substrate*)

IU – internacionalna jedinica (engl. *international units*)

LDL – engl. *low-density lipoprotein*

LH – luteinizirajući hormon

MAPK – mitogen aktivirana protein kinaza

MDA – malondialdehid

mRNA – engl. *messenger RNA*

NAC – N-acetil cistein

NF- $\kappa$ B – nuklearni faktor kapa B

OTC – bezreceptni lijekovi (engl. *over the counter*)

PCOM – engl. *polycystic ovarian morphology*

PCOS – sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*)



PI3K – fosfoinozitol-3-kinaza

PPAR- $\gamma$  – peroksisom proliferator aktivirajući receptor gama

RNS – reaktivne dušikove specije (engl. *reactive nitrogen species*)

ROS – reaktivne kisikove specije (engl. *reactive oxygen species*)

SCFA – kratkolančane masne kiseline (engl. *short chain fatty acids*)

SHBG – globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*)

SIRT 3 – Sirtuin 3

StAR – engl. *steroidogenic acute regulatory protein*

TNF- $\alpha$  – engl. *tumor necrosis factor alpha*

UCP-2 – *uncoupling protein 2*

WHR – engl. *waist to hip ratio*

## 7. SAŽETAK / SUMMARY

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je jedan od najčešćih metaboličko-endokrinoloških poremećaja, koji pogađa otprilike svaku desetu ženu reproduktivne dobi. Ovaj sindrom značajno povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, pretilosti, dijabetesa tipa 2, neplodnosti, te anksioznosti i depresije. Unatoč visokoj prevalenciji, PCOS je nedovoljno istraženo i vrlo kompleksno područje. Pored genetske predispozicije, okolišni čimbenici poput neadekvatne prehrane i stresnog načina života također doprinose razvoju ovog sindroma.

Trenutno dostupne terapijske opcije za liječenje PCOS-a su ograničene. Najčešće se propisuje hormonska kontracepcija kao antiandrogena terapija koja ublažava simptome i sprječava formiranje novih cista na jajnicima. Međutim, hormonska terapija nosi niz nuspojava i nije adekvatna za žene koje planiraju trudnoću.

Cilj ovog diplomskog rada je sustavno pregledati i analizirati učinkovitost, mehanizme djelovanja, doziranje, interakcije i moguće nuspojave dodatka prehrani, kao i učinkovitost nefarmakoloških mjera s najvišom razinom dokaza u liječenju PCOS-a. Fokus je stavljen na relevantna istraživanja, uključujući opservacijska i intervencijska istraživanja te sustavne pregledne radove i meta-analize, kako bi se pružile jasne smjernice za pacijentice i zdravstvene djelatnike o učinkovitim opcijama koje mogu poboljšati ishode liječenja i kvalitetu života žena s PCOS-om.

## **SUMMARY**

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common metabolic-endocrine disorders, affecting approximately one in ten women of reproductive age. This syndrome significantly increases the risk of cardiovascular diseases, obesity, type 2 diabetes, infertility, anxiety, and depression. Despite its high prevalence, PCOS is an under-researched and highly complex area. In addition to genetic predisposition, environmental factors such as inadequate diet and a stressful lifestyle also contribute to the development of this syndrome.

Currently available therapeutic options for the treatment of PCOS are limited. Hormonal contraception is most commonly prescribed as antiandrogen therapy to alleviate symptoms and prevent the formation of new ovarian cysts. However, hormonal therapy carries a range of side effects and is not suitable for women planning pregnancy.

The aim of this thesis is to systematically review and analyze the effectiveness, mechanisms of action, dosages, interactions, and possible side effects of dietary supplements, as well as the effectiveness of non-pharmacological measures with the highest levels of evidence in the treatment of PCOS. The focus is on relevant research, including observational and interventional studies, as well as systematic reviews and meta-analyses, in order to provide clear guidelines for patients and healthcare professionals on effective options that can improve treatment outcomes and quality of life for women with PCOS.

## 8. LITERATURA

Abascal K, Yarnell E. Recent Clinical Advances with Berberine. *Altern Complement Ther*, 2010, 16 (5), 281-287.

Abu-Zaid A, Baradwan S, Bukhari IA., Alyousef A, Abuzaid M, Saleh SAK, Adly HM, Alomar O, Al-Badawi IA. The effect of alpha-lipoic acid supplementation on anthropometric, glycemetic, lipid, oxidative stress, and hormonal parameters in individuals with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obstet Gynecol Sci.*, 2024, 67 (1), 17–29.

Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Advances in Nutrition. Adv Nutr*, 2022, 13 (4), 1243–1266.

Alpha-lipoic acid Uses, Side effect & Warnings, 2023., <https://www.drugs.com>, pristupljeno 1.6.2024.

Arentz S, Smith CA, Abbott J, Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17 (1), 500.

Bachmann HU, Hoffmann A. Interaction of food supplement L-carnitine with oral anticoagulant acenocoumarol. *Swiss Med Wkly*, 2004, 134, 385.

Benvenga S, Amato A, Calvani M, Trimarchi F. Effects of carnitine on thyroid hormone action. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1033, 158-67.

Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(13), 1896-903.

Bizzarri M, Monti N, Piombarolo A, Angeloni A, Verna R. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. *Nutrients*, 2023, 15 (8), 1875.

Blais JE, Huang X, Zhao JV. Overall and Sex-Specific Effect of Berberine for the Treatment of Dyslipidemia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Drugs*, 2023, 83(5), 403-427.

Budi S, Rusnaldi, Widjiati. Effect of Alpha Lipoic Acid on Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance. *Indian J. Forensic Med. Toxicol.*, 2020, 14(4), 1015-1020.

Bykowska-Derda A, Czlapka-Matyasik M, Kaluzna M, Ruchala M, Ziemnicka K. Diet quality scores in relation to fatness and nutritional knowledge in women with polycystic ovary syndrome: case-control study. *Public Health Nutr*, 2021, 24 (11), 3389–3398.

Capece U, Moffa S, Improta I, Di Giuseppe G, Nista EC, Cefalo CMA, Cinti F, Pontecorvi A, Gasbarrini A, Giaccari A, Mezza T. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients*, 2022, 15 (1), 18.

Chan E. Displacement of bilirubin from albumin by berberine. *Biol Neonate*, 1993, 63(4), 201-8.

Cheng X, He B. Clinical and Biochemical Potential of Antioxidants in Treating Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Womens Health*, 2022, 14, 467–479.

Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics*, 2023, 13 (6), 1113.

Cianci A, Panella M, Fichera M, Falduzzi C, Bartolo M, Caruso S. D- chiro -Inositol and alpha lipoic acid treatment of metabolic and menses disorders in women with PCOS. *Gynecol. Endocrinol.*, 2015, 31 (6), 483–486.

Cienfuegos S, Corapi S, Gabel K, Ezpeleta M, Kalam F, Lin S, Pavlou V, Varady KA. Effect of Intermittent Fasting on Reproductive Hormone Levels in Females and Males: A Review of Human Trials. *Nutrients*, 2022, 14 (11), 2343.

Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr. Rev.*, 2022, 43 (6), 927–965.

Das UN. Sucrose, fructose, glucose, and their link to metabolic syndrome and cancer. *Nutrition*, 2015, 31 (1), 249–257.

Devi N, Boya C, Chhabra M, Bansal D. Acetyl-cysteine as adjuvant therapy in female infertility: a systematic review and meta-analysis. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, 2021, 32 (5), 899–910.

Di Emidio G, Rea F, Placidi M, Rossi G, Cocciolone D, Virmani A, Macchiarelli G, Palmerini MG, D'Alessandro AM, Artini PG, Tatone C. Regulatory Functions of L-Carnitine, Acetyl,

and Propionyl L-Carnitine in a PCOS Mouse Model: Focus on Antioxidant/Antiglycative Molecular Pathways in the Ovarian Microenvironment. *Antioxidants*, 2020, 9 (9), 867.

Di Pierro F, Sultana R, Eusaph AZ, Abrar S, Bugti M, Afridi F, Farooq U, Iqtadar S, Ghauri F, Makhduma S, Nourin S, Kanwal A, Bano A, Bugti AA, Mureed S, Ghazal A, Irshad R, Recchia M, Bertuccioli A, Putignano P, Riva A, Guasti L, Zerbinati N, Khan A. Effect of Berberine Phytosome on reproductive, dermatologic, and metabolic characteristics in women with polycystic ovary syndrome: a controlled, randomized, multi-centric, open-label clinical trial. *Front. Pharmacol.*, 2023, 14.

Dodaci prehrani, 2024., <http://zdravlje.gov.hr>, pristupljeno 27.06.2024.

Dragoman MV. The combined oral contraceptive pill- recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(6), 825–834.

El Sharkwy I, Sharaf El-Din M. (2019). Carnitine plus metformin in clomiphene-resistant obese PCOS women, reproductive and metabolic effects: a randomized clinical trial. *Gynecol. Endocrinol.*, 2019, 35 (8), 701–705.

Eslamian G, Baghestani AR, Eghtesad S, Hekmatdoost A. Dietary carbohydrate composition is associated with polycystic ovary syndrome: a case–control study. *J Hum Nutr Diet*, 2017, 30 (1), 90–97.

Fruzzetti F, Benelli E, Fidecicchi T, Tonacchera M. Clinical and Metabolic Effects of Alpha-Lipoic Acid Associated with Two Different Doses of Myo-Inositol in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int. J. Endocrinol.*, 2020, 1–8.

Fruzzetti F, Fidecicchi T, Palla G, Gambacciani M. Long-term treatment with  $\alpha$ -lipoic acid and myo-inositol positively affects clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 2020, 36 (2), 152–155.

Genazzani, A.D. et al. (2018). Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J. Endocrinol. Invest.*, 41 (5), 583–590.

Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol. Endocrinol.*, 2017, 33 (1), 39–42.

Gong Y, Jiang T, He H, Wang Y, Wu G, Shi Y, Cai Q, Xiong C, Shen R, Li J. Effects of carnitine on glucose and lipid metabolic profiles and fertility outcomes in women with

polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol.*, 2023, 98 (5), 682–691.

Guarano A, Capozzi A, Cristodoro M, Di Simone N, Lello S. Alpha Lipoic Acid Efficacy in PCOS Treatment: What Is the Truth? *Nutrients*, 2023, 15 (14), 3209.

Guo Y, Chen Y, Tan ZR, Klaassen CD, Zhou HH. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(2), 213-7.

Hajizadeh-Sharafabad F, Moludi J, Tutunchi H, Taheri E, Izadi A, Maleki V. Selenium and Polycystic Ovary Syndrome; Current Knowledge and Future Directions: A Systematic Review. *Horm. Metab. Res.*, 2019, 51 (05), 279–287.

Han Y, Cao Q, Qiao X, Huang W. Effect of vitamin D supplementation on hormones and menstrual cycle regularization in polycystic ovary syndrome women: A systemic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2023, 49 (9), 2232–2244.

Heidari H, Hajhashemy Z, Saneei P. A meta-analysis of effects of vitamin E supplementation alone and in combination with omega-3 or magnesium on polycystic ovary syndrome. *Sci. Rep.*, 2022, 12 (1), 19927.

Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, Dabadghao P, Darendeliler F, Elbarbary NS, Gambineri A, Garcia Rudaz C, Hoeger KM, López-Bermejo A, Ong K, Peña AS, Reinehr T, Santoro N, Tena-Sempere M, Tao R, Yildiz BO, Alkhayat H, Deeb A, Joel D, Horikawa R, de Zegher F, Lee PA. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence *Horm. Res. Paediatr.*, 2017, 88 (6), 371–395.

Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine, *Phytother. Res.*, 2008, 22, 999-1012.

Ionescu OM, Frincu F, Mehedintu A, Plotogea M, Cirstoiu M, Petca A, Varlas V, Mehedintu C. Berberine—A Promising Therapeutic Approach to Polycystic Ovary Syndrome in Infertile/Pregnant Women. *Life*, 2023, 13 (1), 125.

Islam H, Masud J, Islam YN, Haque FKM. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. *Women's Health*, 2022, 18, 1-23.

Jamilian M, Mansury S, Bahmani F, Heidar Z, Amirani E, Asemi Z. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *J. Ovarian Res.*, 2018, 11 (1), 80.

Jamilian M, Foroozanfard F, Kavossian E, Aghadavod E, Amirani E, Mahdavinia M, Mafi A, Asemi Z. Carnitine and chromium co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2019,1–9.

Jamilian M, Foroozanfard F, Kavossian E, Kia M, Aghadavod E, Amirani E, Asemi Z. Effects of Chromium and Carnitine Co-supplementation on Body Weight and Metabolic Profiles in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2020, 193 (2), 334–341.

Jannatifar R, Piroozmanesh H, Sahraei SS, Asa E. Combination of alpha lipoic acid and metformin supplement improve assisted reproductive technologies outcomes in polycystic ovary syndrome patients. *Anat Cell Biol.*, 2022, 55 (2), 239–246.

Ji X, Chen J, Xu P, Shen S, Bi Y. Effect of probiotics combined with metformin on improvement of menstrual and metabolic patterns in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol. Endocrinol.*, 2022, 38 (10), 856–860.

Kalhari Z, Mehranjani MS, Azadbakht M, Shariatzadeh MA. L-Carnitine improves endocrine function and folliculogenesis by reducing inflammation, oxidative stress and apoptosis in mice following induction of polycystic ovary syndrome., *Reprod., Fertil. Dev.* 2019, 31 (2), 282.

Kalsekar AS, Abdelrahim DN, Faris ME. Effect of calorie restriction and intermittent fasting on glucose homeostasis, lipid profile, inflammatory, and hormonal markers in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Front. Nutr.*, 2024, 11.

Karamali M, Gholizadeh M. The effects of coenzyme Q10 supplementation on metabolic profiles and parameters of mental health in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol*, 2022, 38 (1), 45–49.

Kaur I, Suri V, Sachdeva N, Rana SV, Medhi B, Sahni N, Ahire J, Singh A. Efficacy of multi-strain probiotic along with dietary and lifestyle modifications on polycystic ovary syndrome: a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Eur. J. Nutr.*, 2022, 61 (8), 4145–4154.



Kiani AK, Donato K, Dhuli K, Stuppia L, Bertelli M. Dietary supplements for polycystic ovary syndrome. *J Prev Med Hyg*, 2022, 63 (3), 206-213.

Kraft M, Kraft K, Gärtner S, Mayerle J, Simon P, Weber E, Schütte K, Stieler J, Koula-Jenik H, Holzhauser P, Gröber U, Engel G, Müller C, Feng YS, Aghdassi A, Nitsche C, Malfertheiner P, Patrzyk M, Kohlmann T, Lerch MM. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)--a randomized multicentre trial. *Nutr J*, 2012, 23, 11-52.

Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161, 69-81.

Leppink EW, Redden SA, Grant JE. A double-blind, placebo-controlled study of inositol in trichotillomania. *Int Clin Psychopharmacol*, 2017, 32(2), 107-114.

Li MF, Zhou XM, Li XL. The Effect of Berberine on Polycystic Ovary Syndrome Patients with Insulin Resistance (PCOS-IR): A Meta-Analysis and Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 1-8.

Li Y, Chen C, Ma Y, Xiao J. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci.*, 2019, 228, 167-175.

Madsen KL, Preisler N, Orngreen MC, Andersen SP, Olesen JH, Lund AM, Vissing J. Patients with medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency have impaired oxidation of fat during exercise but no effect of L-carnitine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4), 1667-75.

Majumdar A, Singh T. Comparison of clinical features and health manifestations in lean vs. obese Indian women with polycystic ovarian syndrome. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 2009, 2 (1), 12.

Mansour A, Samadi M, Sanginabadi M, Gerami H, Karimi S, Hosseini S, Shirzad N, Hekmatdoost A, Mahdavi-Gorabi A, Mohajeri-Tehrani MR, Qorbani M. Effect of resveratrol on menstrual cyclicity, hyperandrogenism and metabolic profile in women with PCOS. *Clin. Nutr.*, 2021, 40 (6), 4106-4112.

Matarrelli B, Vitacolonna E, D'angelo M, Pavone G, Mattei PA, Liberati M, Celentano C. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal

gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(10), 967–972.

Maurizi AR, Menduni M, Del Toro R, Kyanvash S, Maggi D, Guglielmi C, Pantano AL, Defeudis G, Fioriti E, Manfrini S, Pozzilli P. A pilot study of D-chiro-inositol plus folic acid in overweight patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*, 2017, 54(4), 361-365.

Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules*, 2021, 26 (1), 229.

Mishra N, Verma R, Jadaun P. Study on the Effect of Berberine, Myoinositol, and Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Randomised Study. *Cureus*, 2022, 14(1), e21781.

Mohd Shukri MF, Norhayati MN, Badrin S, Abdul Kadir A. Effects of L-carnitine supplementation for women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 2022, 10, e13992.

Morsy AA, Sabri NA, Mourad AM, Mojahed EM, Shawki MA. Randomized controlled open-study of the effect of vitamin E supplementation on fertility in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2022, 46 (11), 2375–2382.

Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 1999, 340(17), 1314-20

Nguyen, H, Pellegrini M V, Gupta V. Alpha-Lipoic Acid. StatPearls Publishing, 2024

Pei Y, Liu YY, Sun M, Zheng J, Zhou TT, Wang B, Hu H, Wang ZL. Beneficial effects of pioglitazone and  $\alpha$ -lipoic acid in patients with polycystic ovaries syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 2023, 27 (15), 7118–7126.

Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(3), 205-8.

Placidi M, Vergara T, Casoli G, Flati I, Capece D, Artini PG, Virmani A, Zanatta S, D'Alessandro AM, Tatone C, Di Emidio G. Acyl-Carnitines Exert Positive Effects on

Mitochondrial Activity under Oxidative Stress in Mouse Oocytes: A Potential Mechanism Underlying Carnitine Efficacy on PCOS. *Biomedicines*, 2023, 11 (9), 2474.

Qazi I, Angel C, Yang H, Pan B, Zoidis E, Zeng CJ, Han H, Zhou GB. Selenium, Selenoproteins, and Female Reproduction: A Review. *Molecules*, 2018, 23 (12), 3053.

Rochette L, Ghibu S, Richard C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Direct and indirect antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid and therapeutic potential. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2013, 57 (1), 114–125.

Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, Allegrini P, Giacosa A, Fazia T, Bernardinelli L, Gasparri C, Peroni G, Perna S. Berberine Phospholipid Is an Effective Insulin Sensitizer and Improves Metabolic and Hormonal Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A One-Group Pretest-Post-Test Explanatory Study. *Nutrients*, 2021, 13(10), 3665.

Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, Nikfar S, Tsatsakis A, Abdollahi M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23 (2), 583.

Salehpour S, Nazari L, Hoseini S, Moghaddam PB, Gachkar L. Effects of L-carnitine on Polycystic Ovary Syndrome. *JBRA Assist Reprod*, 2019, 23(4), 392–395.

Samimi M, Jamilian M, Ebrahimi FA, Rahimi M, Tajbakhsh B, Asemi Z. Expression of Concern: Oral carnitine supplementation reduces body weight and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Endocrinol.*, 2016, 84 (6), 851–857.

Sangouni AA, Pakravanfar F, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A, Fallahzadeh H, Hosseinzadeh M. The effect of l-carnitine supplementation on insulin resistance, sex hormone-binding globulin and lipid profile in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Eur. J. Nutr.*, 2022, 61 (3), 1199–1207.

Sato S, Namisaki T, Furukawa M, Saikawa S, Kawaratani H, Kaji K, Takaya H, Shimoizato N, Sawada Y, Kitagawa K, Moriya K, Akahane T, Mitoro A, Hoki N, Ann T, Yoshiji H. Effect of L-carnitine on health-related quality of life in patients with liver cirrhosis. *Biomed Rep*, 2020, 13(6), 65.

- Shahdadian F, Ghiasvand R, Abbasi B, Feizi A, Saneei P, Shahshahan Z. Association between major dietary patterns and polycystic ovary syndrome: evidence from a case-control study. *Appl. Physiol., Nutr., Metab.*, 2019, 44 (1), 52–58.
- Shishehgar F, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Hajian S, Baghestani AR, Moslehi N. Comparison of Dietary Intake between Polycystic Ovary Syndrome Women and Controls. *Glob J Health Sci*, 2016, 8 (9), 302.
- Shojaei-Zarghani S, Rafraf, M. Resveratrol and Markers of Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review of Animal and Clinical Studies. *Reprod. Sci.*, 2022, 29 (9), 2477–2487.
- Song D, Hao J, Fan, D. Biological properties and clinical applications of berberine. *Front. Med.*, 2020, 14 (5), 564–582.
- Song Y, Wang H, Huang H, Zhu Z. Comparison of the efficacy between NAC and metformin in treating PCOS patients: a meta-analysis. *Gynecol. Endocrinol.*, 2020, 36 (3), 204–210.
- Stener-Victorin E, Padmanabhan V, Walters KA, Campbell RE, Benrick A, Giacobini P, Dumesic DA, Abbott DH. Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr. Rev.*, 2020, 41 (4).
- Studinski AL, Pino GB, Grycki E. Correlation of plasma and breast milk carnitine levels and the effect of carnitine supplementation in a lactating woman with carnitine uptake deficiency (CUD). *Mol Genet Metab*, 2011, 102, 315.
- Talebi S, Shab-Bidar S, Mohammadi H, Moini A, Djafarian K. The effects of intermittent fasting diet alone or in combination with probiotic supplementation in comparison with calorie-restricted diet on metabolic and hormonal profile in patients with polycystic ovary syndrome: study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*, 2023, 24 (1), 690.
- Talebi S, Zeraattalab-Motlagh S, Jalilpiran Y, Payandeh N, Ansari S, Mohammadi H, Djafarian K, Ranjbar M, Sadeghi S, Taghizadeh M, Shab-Bidar S. The effects of pro-, pre-, and synbiotics supplementation on polycystic ovary syndrome: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Front. Nutr.*, 2023, 10.
- Tauqir S, Israr M, Rauf B, Malik MO, Habib SH, Shah FA, Usman M, Raza MA, Shah I, Badshah H, Ehtesham E, Shah M. Acetyl-L-Carnitine Ameliorates Metabolic and Endocrine Alterations in Women with PCOS: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Adv Ther.*, 2021, 38 (7), 3842–3856.

Teede HJ, Thien Tay C, Laven J, Dokras A, Moran L, Piltonen T, Costello M, Boivin J, Redman L, Boyle J, Norman R, Mousa A, Joham A. International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome, 2023, Monash University.

Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman L, Boyle J, Norman RJ, Mousa A, Joham AE, Arlt W, Azziz R, Balen A, Bedson L, Berry L, Boivin J, Boyle J, Brennan L, Brown W, Burgert T, Busby M, Ee C, Garad RM, Gibson-Helm M, Harrison C, Hart R, Hopkins K, Hirschberg AL, Ho T, Hoeger K, Jordan C, Legro RS, Li R, Lujan M, Ma R, Mansfield D, Marsh K, Mocanu E, Mol B, Mormon R, Norman R, Oberfield S, Patel M, Pattuwage L, Peña A, Redman L, Rombauts L, Romualdi D, Shah D, Spritzer PM, Stener-Victorin E, Tehrani FR, Thangaratinam S, Thondan M, Vanky E, Wijeyaratne C, Witchel S, Yang D, Yildiz B, Alesi S, Alur-Gupta S, Avery J, Khomami MB, Benham J, Bidstrup H, Chua S J, Cooney L, Coster T, Ee C, Fitz V, Flanagan M, Forslund M, Jiskoot G, Kazemi M, Kempgowda P, Louwers Y, Lujan M, Melin J, Melson E, Mengistu Y B, Naderpoor N, Neven A, Pastoor H, Rocha T, Sabag A, Subramanian A, Tan K. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil. Steril.* , 2023, 120 (4), 767–793.

Thakur D, Saurabh Singh DS, Tripathi DM, Lufang D. Effect of yoga on polycystic ovarian syndrome: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther*, 2021, 27, 281–286.

Tripathi YB, Shukla SD. Berberis aristata inhibits PAF induced aggregation of rabbit platelets. *Phytother. Res.*, 1996, 10, 628-630.

Verma A, Upadhyay V, Saxena V. Effect of Yoga Therapy on Health Outcomes in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 17 (1), 73–92. Wang, L. et al. (2021). Effects of vitamin D supplementation on metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol. Endocrinol.*, 2023, 37 (5), 446–455.

Wei W, Zhao H, Wang A, Sui M, Liang K, Deng H, Ma Y, Zhang Y, Zhang H, Guan Y. A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(1), 99-105.

Wozniak J, Faraone SV, Chan J, Tarko L, Hernandez M, Davis J, Woodworth KY, Biederman JA. Randomized clinical trial of high eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acids and inositol as monotherapy and in combination in the treatment of pediatric bipolar spectrum disorders: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(11), 1548-55.

Xin HW, Wu XC, Li Q, Yu AR, Zhong MY, Liu YY. The effects of berberine on the pharmacokinetics of cyclosporin A in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2006, 28(1), 25-9.

Yalle-Vásquez S, Osco-Rosales K, Nieto-Gutierrez W, Benites-Zapata V, Pérez-López FR, Alarcon-Ruiz CA. Vitamin E supplementation improves testosterone, glucose- and lipid-related metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol. Endocrinol*, 2022, 38 (7), 548–557.

Yang M, Shen X, Lu D, Peng J, Zhou S, Xu L, Zhang J. Effects of vitamin D supplementation on ovulation and pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.*, 2023, 14.

Zadeh Modarres S, Asemi Z, Heidar Z. The effects of selenium supplementation on glycemic control, serum lipoproteins and biomarkers of oxidative stress in infertile women diagnosed with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*, 2022, 51, 92–96.

Zeng XH, Zeng XJ, Li YY. Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 2003, 92, 173-6.

Zhang J, Wu Z, Cai Y, Ke B, Huang Y, Qiu C, Yang Y, Shi L, Qin J. L-carnitine ameliorated fasting-induced fatigue, hunger, and metabolic abnormalities in patients with metabolic syndrome: a randomized controlled study. *Nutr. J.*, 2014,13 (1), 110.

Zhang S, Zhou J, Gober HJ, Leung WT, Wang L. Effect and mechanism of berberine against polycystic ovary syndrome. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, 138, 111468.

Zhang T, He Q, Xiu H, Zhang Z, Liu Y, Chen Z, Hu H. Efficacy and Safety of Coenzyme Q10 Supplementation in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod. Sci.*, 2023, 30 (4), 1033–1048.

Zhang Y, Li X, Zou D, Liu W, Yang J, Zhu N, Huo L, Wang M, Hong J, Wu P, Ren G, Ning G. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7), 2559-65.

Zheng X, Liu Z, Zhang Y, Lin Y, Song J, Zheng L, Lin S. Relationship Between Myo-Inositol Supplementary and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42), e1604.

Zhao JF, Li BX, Zhang Q. Vitamin D improves levels of hormonal, oxidative stress and inflammatory parameters in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis study. *Ann Palliat Med.*, 2021, 10 (1), 169–183.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za prehranu i dijetoterapiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### DODACI PREHRANI I NEFARMAKOLOŠKE MJERE U LIJEČENJU SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA

Dora Kuzmić

#### SAŽETAK

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je jedan od najčešćih metaboličko-endokrinoloških poremećaja, koji pogađa otprilike svaku desetu ženu reproduktivne dobi. Ovaj sindrom značajno povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, pretilosti, dijabetesa tipa 2, neplodnosti, te anksioznosti i depresije. Unatoč visokoj prevalenciji, PCOS je nedovoljno istraženo i vrlo kompleksno područje. Pored genetske predispozicije, okolišni čimbenici poput neadekvatne prehrane i stresnog načina života također doprinose razvoju ovog sindroma.

Trenutno dostupne terapijske opcije za liječenje PCOS-a su ograničene. Najčešće se propisuje hormonska kontracepcija kao antiandrogena terapija koja ublažava simptome i sprječava formiranje novih cista na jajnicima. Međutim, hormonska terapija nosi niz nuspojava i nije adekvatna za žene koje planiraju trudnoću.

Cilj ovog diplomskog rada je sustavno pregledati i analizirati učinkovitost, mehanizme djelovanja, doziranje, interakcije i moguće nuspojave dodataka prehrani, kao i učinkovitost nefarmakoloških mjera s najvišom razinom dokaza u liječenju PCOS-a. Fokus je stavljen na relevantna istraživanja, uključujući opservacijska i intervencijska istraživanja te sustavne pregledne radove i meta-analize, kako bi se pružile jasne smjernice za pacijentice i zdravstvene djelatnike o učinkovitim opcijama koje mogu poboljšati ishode liječenja i kvalitetu života žena s PCOS-om.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 66 stranica, 4 grafička prikaza, 3 tablice i 107 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: sindrom policističnih jajnika, dodaci prehrani, nefarmakološke mjere

Mentor: **Dr. sc. Kristina Radić**, viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Kristina Radić**, viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Izv. prof. dr. sc. Petra Turčić**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2024.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Nutrition and Dietetics  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### DIETARY SUPPLEMENTS AND NON-PHARMACOLOGICAL MEASURES IN THE TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

**Dora Kuzmić**

#### SUMMARY

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common metabolic-endocrine disorders, affecting approximately one in ten women of reproductive age. This syndrome significantly increases the risk of cardiovascular diseases, obesity, type 2 diabetes, infertility, anxiety, and depression. Despite its high prevalence, PCOS is an under-researched and highly complex area. In addition to genetic predisposition, environmental factors such as inadequate diet and a stressful lifestyle also contribute to the development of this syndrome.

Currently available therapeutic options for the treatment of PCOS are limited. Hormonal contraception is most commonly prescribed as antiandrogen therapy to alleviate symptoms and prevent the formation of new ovarian cysts. However, hormonal therapy carries a range of side effects and is not suitable for women planning pregnancy.

The aim of this thesis is to systematically review and analyze the effectiveness, mechanisms of action, dosages, interactions, and possible side effects of dietary supplements, as well as the effectiveness of non-pharmacological measures with the highest levels of evidence in the treatment of PCOS. The focus is on relevant research, including observational and interventional studies, as well as systematic reviews and meta-analyses, in order to provide clear guidelines for patients and healthcare professionals on effective options that can improve treatment outcomes and quality of life for women with PCOS.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 66 pages, 4 figures, 3 tables and 107 references. Original is in Croatian language.

Keywords: polycystic ovary syndrome, dietary supplements, non-pharmacological measures

Mentor: **Kristina Radić, Ph.D.** *Assistant Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Kristina Radić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2024.