

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**



**МАСТЕР РАД**

**Позитивни ефекти исхране и суплементације на  
репродуктивне и метаболичке карактеристике жена са  
синдромом полицистичних оваријума**

Ментор:

Проф. др Јована Јоксимовић Јовић

Студент:

Наташа Николић

Крагујевац, 2026. година

## РЕЗИМЕ

Синдром полицистичних јајника (PCOS) представља један од најчешћих ендокриних поремећаја код жена репродуктивног доба, који значајно утиче на метаболичке и репродуктивне функције. Одликује се хетерогеном клиничком сликом која подразумева хиперандрогенизам, хроничну ановулацију и полицистичну морфологију јајника а често је праћен и гојазношћу, инсулинском резистенцијом и повећаним ризиком од развоја метаболичког синдрома.. Зависно од присутних карактеристика, дефинисана су четири фенотипа PCOS, од фенотипа А, као најтежег облика, до фенотипа Д са најблажим поремећајима у смислу дисфункције јајника и метаболичких процеса. Симптоми PCOS специфични су за различите периоде живота а током старења синдром еволуира од репродуктивне болести до метаболичког синдрома. Услед сложене патогенезе и различитих фенотипова, PCOS захтева мултидисциплинарни приступ у дијагностици и лечењу а савремена истраживања, између осталог, указују да правилна исхрана и суплементација могу имати позитивне ефекте у управљању симптомима PCOS, пре свега кроз побољшање осетљивости на инсулин, регулацију менструалног циклуса, смањење хиперандрогенизма и контролу телесне тежине.

Различити дијететски режими, као што су медитеранска дијета, дијета са ниским гликемијским индексом, кетогена дијета, дијета са ниским уносом угљених хидрата, интермитентни пост, DASH дијета показали су потенцијал у побољшању одређених метаболичких параметара. Истовремено, студије показују да суплементација миоинозитолом и Д-хиро-инозитолом, алфалипоинском киселином, омега-3 масним киселинама, витамином Д, пробиотицима и антиоксидансима има позитивне ефекте на хормонску равнотежу и унапређење биохемијских и метаболичких параметара који су нарушени код PCOS, а самим тим и на укупан квалитета живота жена са PCOS.

Упркос бројним доказима о бенефитима различитих нутритивних интервенција, неопходна је критичка анализа њихових предности и ограничења, као и индивидуализовани приступ. Стога је мултидисциплинарни приступ, који укључује сарадњу нутрициониста, ендокринолога и гинеколога, од суштинског значаја за оптимизацију терапијских исхода.

**Кључне речи:** полицистични оваријални синдром, исхрана, суплементација, метаболичке функције, репродуктивне функције

## ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age, significantly affecting metabolic and reproductive functions. It is characterized by a heterogeneous clinical presentation that includes hyperandrogenism, chronic anovulation, and polycystic ovarian morphology, and is often accompanied by obesity, insulin resistance, and an increased risk of developing metabolic syndrome. Depending on the presenting features, four PCOS phenotypes have been defined, ranging from phenotype A, the most severe form, to phenotype D, which involves the mildest disturbances in ovarian function and metabolic processes. The symptoms of PCOS vary across different life stages, and with aging, the syndrome evolves from a predominantly reproductive disorder into a metabolic condition. Due to its complex pathogenesis and diverse phenotypes, PCOS requires a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. Contemporary research suggests that proper nutrition and supplementation can have beneficial effects in managing PCOS symptoms, primarily by improving insulin sensitivity, regulating the menstrual cycle, reducing hyperandrogenism, and supporting body weight control.

Various dietary approaches, such as the Mediterranean diet, low glycemic index diet, ketogenic diet, low-carbohydrate diet, intermittent fasting, and the DASH diet, have shown potential in improving certain metabolic parameters. At the same time, studies indicate that supplementation with myo-inositol and D-chiro-inositol, alpha-lipoic acid, omega-3 fatty acids, vitamin D, probiotics, and antioxidants has positive effects on hormonal balance and the improvement of biochemical parameters impaired in PCOS, thereby enhancing the overall quality of life in women with PCOS.

Despite substantial evidence supporting the benefits of various nutritional interventions, a critical evaluation of their advantages and limitations is necessary, along with an individualized approach. Therefore, a multidisciplinary strategy involving collaboration among nutritionists, endocrinologists, and gynecologists is essential for optimizing therapeutic outcomes.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, nutrition, supplementation, metabolic functions, reproductive functions

## БИОГРАФИЈА



**Наташа Николић** рођена је 31.07.1980. у Нишу. Основно образовање стекла је у основној школи "Коле Рашић" у Нишу (1987–1995), а средње образовање такође наставља у Нишу похађајући гимназију „Светозар Марковић“ (1995–1999).

Након завршетка средње школе, 1999. године уписује Фармацеутски факултет, Универзитета у Београду, где је дипломирала 2005. године.

Након студија оснива АУ „Ада“ (2007-2012) а потом свој професионални развој наставља на позицији регионалног координатора у АУ „GOODWILL“ (2012-2018) и регионалног менаџера апотека у АУ „БЕНУ“ (2018-2023). Тренутно је запослена је у компанији „PHOENIX Pharma“ на позицији регионалног менаџера за фармацеутске услуге и пословни развој (2023- данас).

Године 2021. уписује мастер студије на Медицинском факултету, Универзитета у Крагујевцу, које завршава 2026. године.

## САДРЖАЈ

РЕЗИМЕ.....	2
ABSTRACT .....	3
БИОГРАФИЈА .....	4
СКРАЋЕНИЦЕ КОРИШЋЕНЕ У РАДУ .....	7
ПОПИС ТАБЕЛА.....	9
ПОПИС СЛИКА.....	9
1. УВОД.....	10
1.1. Полицистични оваријални синдром (PCOS).....	10
1.1.1. Фенотипови полицистичног оваријалног синдрома .....	11
1.1.2. Патогенеза PCOS.....	12
1.1.3. Егзогени и ендогени фактори настанка полицистичног оваријалног синдрома.....	15
1.1.4. Клиничка слика у жена са PCOS .....	18
1.1.5. Дијагноза полицистичног оваријалног синдрома .....	21
1.1.6. Терапијски избор у жена са дијагнозом полицистичног оваријалног синдрома .....	26
1.2. Принципи правилне исхране.....	27
1.3. Нутритивни статус у жена са полицистичним оваријалним синдромом.....	29
2. ЦИЉ, ПРЕДМЕТ И ПРОБЛЕМ ИСТРАЖИВАЊА.....	30
3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА .....	31
4. НУТРИТИВНА СТРАТЕГИЈА И СУПЛЕМЕНТАЦИЈА У ЖЕНА СА ПОЛИЦИСТИЧНИМ ОВАРИЈАЛНИМ СИНДРОМОМ.....	32
4.1. Нутритивна стратегија у жена са полицистичним оваријалним синдромом .....	33
4.1.1. Нутритивни приступ мршавим пацијентима са PCOS.....	33
4.1.2. Нутритивни приступ гојазним пацијентима са PCOS.....	35

4.1.3. Дијета са ниским уносом угљених хидрата.....	36
4.1.4. Медитеранска дијета .....	36
4.1.5. Кетогена дијета.....	38
4.1.6. Дијете са ниским гликемијским индексом .....	39
4.1.7. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) дијета .....	40
4.1.8. Интермитентни пост.....	41
4.1.9. Рангирање дијететских интервенција по њиховој ефикасности у управљању PCOS.....	41
4.2. Суплементација жена са полицистичним оваријалним синдромом .....	45
4.2.1. Инозитол.....	45
4.2.2. Алфа- липоинска киселина .....	48
4.2.3. Омега-3 масне киселине- докозахексаенска и еикозапентаенска киселина... 48	
4.2.4. Витамин Д.....	50
4.2.5. Пробиотици, пребиотици и симбиотици .....	52
4.2.6. Берберин .....	54
4.2.7. Куркумин .....	54
4.2.8. Комбинација антиоксиданаса .....	55
4.2.9. Ферментисани црвени пиринач .....	56
4.3. Биљна терапија код PCOS .....	56
4.4. Баријатријска хирургија .....	59
5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА И ПРЕПОРУКЕ .....	61
6. ЗАКЉУЧАК .....	64
ЛИТЕРАТУРА .....	65

## СКРАЋЕНИЦЕ КОРИШЋЕНЕ У РАДУ

ACTH	Аденокортикотропни хормон
ADF (All day fasting)	Пост током целог дана
ALA	Алфа-липоична киселина
AMH	Анти-Милеров хормон
AMP-K	5'- аденозин-монофосфат активирани протеин киназа
BMI	Индекс телесне тежине
BPA	Бисфенол-А
CRLA	Алфа липоична киселина са контролираним ослобађањем
DCI	Д- хиро- инозитол
DHA	Докозахексаенска киселина
FOS	Фруктоолигосахариди
FSH	Фолукулостимулирајући хормон
FT тестови	Тестови за одређивање слободног тестостерона
GDM	Гестацијски Diabetes Mellitus
GOS	Галактоолигосахариди
HA	Хиперандрогенизам
HDL	Липопротеини високе густине
HOMA-IR	Хомеостатски модел процене инсулинске резистенције
IF (Intermittent Fasting)	Повремено гладовање
IR	Инсулинска резистенција
LDL	Липопротеини мале густине
LH	Лутеинизирајући хормон
MD	Медитеранска дијета
MetS	Метаболички синдром
NIH	Национални институт за здравље
NSB-T	Тестостерон који није везан за SHBG
OGTT	Орални тест толеранције глукозе
OS	Оксидативни стрес

PCO	Полицистични оваријуми
PCOM	Морфологија полицистичних оваријума
PCOS	Полицистични оваријални синдром
PE	Прееклампсија
PUFA	Полинезасићене масне киселине
QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)	Индекс квантитативне провере осетљивости на инсулин
SHBG	Глобулини који везују полне хормоне
TRF (Time- restricted feeding)	Унос хране у временски ограниченом интервалу
ТТ тестови	Тестови за одређивање укупног тестостерона
ГИ	Гликемијски индекс
KD	Кетогена дијета
КВБ	Кардиоваскуларне болести
СЗО	Светска здравствена организација

## ПОПИС ТАБЕЛА

Табела 1. Четири главна фенотипа PCOS .....	12
Табела 2. Погрешна класификација Ротердамских фенотипова .....	25
Табела 3. Терапеутски ефекти суплементације пробиотицима, пребиотицима и симбиотицима .....	53

## ПОПИС СЛИКА

Слика 1. Хормонски дисбаланс повезан са PCOS .....	12
Слика 2. Инсулинска резистенција и развој PCOS .....	14
Слика 3. Клиничке манифестације ПЦОС током живота] .....	21
Слика 4. Пирамида исхране Светске Здравствене Организације.....	28
Слика 5. Управљање исхраном код мршавих пацијената са синдромом полицистичних јајника (PCOS).....	34
Слика 6. Смањење ВМЛ.....	42
Слика 7. Смањење тежине .....	42
Слика 8. Смањење НОМА-IR .....	43
Слика 9. Смањење инсулина наташте .....	43
Слика 10. Смањење глукозе наташте .....	44
Слика 11. Смањење ТТ .....	44

## 1. УВОД

Синдром полицистичних јајника (PCOS) представља један од најчешћих ендокриних поремећаја код жена репродуктивног доба, са значајним утицајем на њихове метаболичке и репродуктивне функције. Карактерише га хетерогена клиничка слика која обухвата хиперандрогенизам, хроничну ановулацију и полицистичну морфологију јајника, а често је удружен са гојазношћу, инсулинском резистенцијом и повећаним ризиком од развоја метаболичког синдрома. Због комплексности патогенезе и различитих фенотипова, PCOS захтева мултидисциплинарни приступ у дијагностици и лечењу.

Последњих година све више пажње усмерава се на значај правилне исхране и суплементације као допунских терапијских стратегија. Савремене препоруке указују да нутритивне интервенције могу имати позитивне ефекте на регулацију менструалног циклуса, побољшање овулације, смањење хиперандрогенизма и контролу телесне тежине. Истовремено, дијететски режими попут медитеранске дијете, дијете са ниским гликемијским индексом или кетогене дијете показују потенцијал у побољшању метаболичких параметара, док суплементи као што су инозитол, витамин Д, пробиотици и антиоксиданси могу допринети бољој хормонској и метаболичкој равнотежи.

Истраживање позитивних ефеката исхране и суплементације код жена са PCOS има за циљ да пружи систематичан преглед савремених нутритивних стратегија и дијететских интервенција, као и да истакне њихове предности и ограничења. На тај начин се омогућава боље разумевање улоге исхране и суплементације у побољшању репродуктивних и метаболичких карактеристика, што може допринети унапређењу квалитета живота жена са овим синдромом.

### 1.1. Полицистични оваријални синдром (PCOS)

Полицистични оваријални синдром је комплексан ендокрини и метаболички поремећај који узрокује менструалне, метаболичке и биохемијске абнормалности као што су хиперандрогенизам, олигоановулаторни менструални циклуси, полицистични јајници, хиперлептинемија, инсулинска резистенција (IR), али и кардиометаболичке поремећаје који су често повезани са прекомерном тежином или гојазношћу и висцералном

адипозом. Етиологија и патофизиологија настанка PCOS нису у потпуности разјашњени али сва истраживања указују на то да кључну улогу у настанку PCOS игра управо инсулин [1].

PCOS се углавном односи на жене са гојазношћу; међутим, има и много мршавих пацијената са PCOS [2].

Иако се може јавити у било ком старосном добу, већина случајева PCOS идентификовано је код жена старости између 20 и 30 година [3].

Зависно од дијагностичких критеријума, предвиђа се да у свету 6%-20% жена репродуктивне доби пати од PCOS [4]. Рана дијагноза и правовремено лечење су кључни за очување функције јајника. Најновије студије доказују да здрав нутритивни приступ може побољшати IR и метаболичке и репродуктивне функције, што представља исправну терапијску стратегију за побољшање симптома PCOS [1].

#### 1.1.1. Фенотипови полицистичног оваријалног синдрома

Постоји више критеријума за постављање дијагнозе PCOS али од 2003. године, када су на скупу у Ротердаму у организацији Европског друштва за хуману репродукцију и ембриологију и Америчког друштва за репродуктивну медицину, стручњаци додали нов дијагностички критеријум, *морфолошки полицистичне оваријуме*, Ротердамски дијагностички критеријум има најширу примену [5].

Ротердамски критеријум захтева присуство две од три карактеристике за дијагнозу PCOS: овулаторну дисфункцију (ановулацију), хиперандрогенизам и полицистичне оваријуме. Базирајући се на Ротердамским критеријума, идентификована су четири фенотипа PCOS: од фенотипа А, као најтежег облика, до фенотипа Д са најблажим поремећајима у смислу дисфункције јајника и метаболичких процеса (Табела 1) [3].

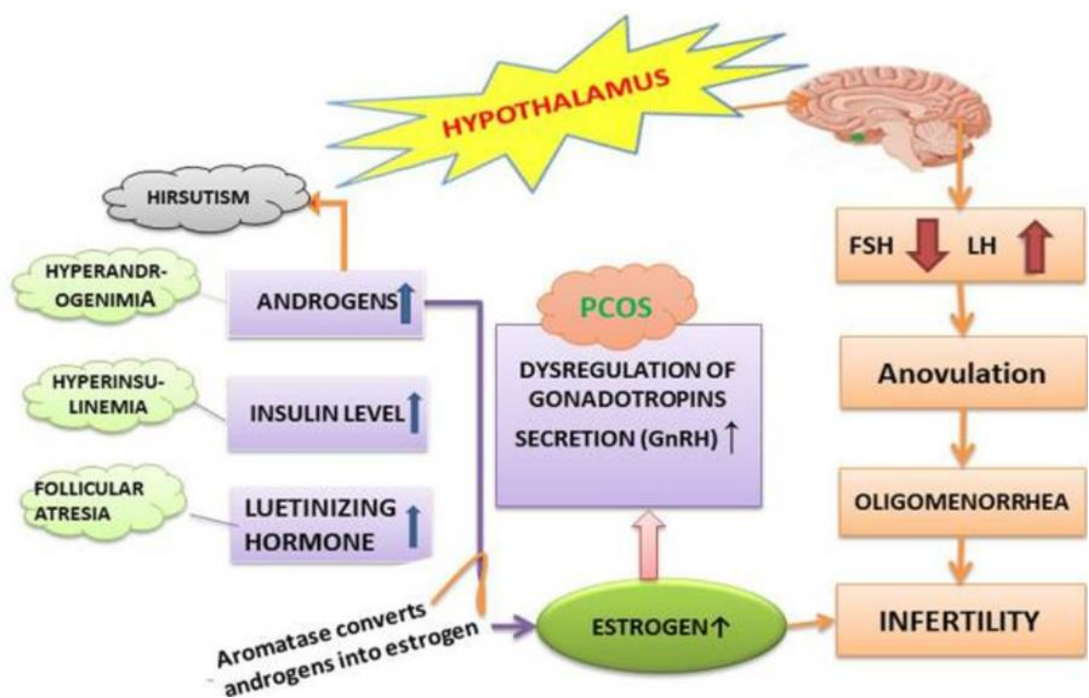
Карактеристике	Фенотип А	Фенотип Б	Фенотип Ц	Фенотип Д
Биохемијски/клинички хиперандрогенизам	+	+	+	-
Хронична ановулација	+	+	-	+
Полицистични јајинци	+	-	+	+

Табела 1. Четири главна фенотипа PCOS, Преузето из [3]

### 1.1.2. Патогенеза PCOS

Хормони који играју кључну улогу у настанку PCOS су андрогени, инсулин и лутеинизирајући хормон [6].

Наиме, PCOS се карактерише појачаним стварањем лутеинизирајућег хормона (LH) у односу на стварање фоликулостимулирајућег хормона (FSH), повећаном производњом тестостерона у јајницима која је зависна од LH, честим вишком андрогена у надбубрежним жлездама, озбиљном инсулинском резистенцијом, дисгликемијом и гојазношћу. Нивои Анти-Милеровог хормона (AMH) су повећани код PCOS а недавна



Слика 1. Хормонски дисбаланс повезан са PCOS Преузето из [6]

истраживања на глодарима и људима сугеришу да АМН игра директну улогу у патогенези PCOS [5].

**Андроген-** У нормалним околностима, јајници и надбубрежне жлезде, као одговор на њихове тропне хормоне (ЛН и АСТН- адренкортикотропни хормон), приближно подједнако доприносе производњи андрогена тј. тестостерона. Приближно половина тестостерона потиче од директног лучења тестостерона од стране јајника и надбубрежних жлезда, док се друга половина производи периферном конверзијом излучених прекурсора (циркулишућег андростендиона) у јетри, кожи и масном ткиву, где су фактори који регулишу ове конверзије мање јасни [7].

Полицистична морфологија јајника подразумева прекомеран број антралних фоликула, што може бити резултат убрзаног раста фоликула и/или продуженог преживљавања малих фоликула. Додатна обележја су хипертрофија строме јајника, хиперплазија тека ћелија и задебљање кортикала јајника. Тека ћелије код жена са полицистичним јајницима (PCO) луче више андрогена, редовно али и као одговор на ЛН и инсулин. Абнормалности и тека и гранулоза ћелија могу допринети заустављању развоја и сазревања фоликула које се види код PCOS [5].

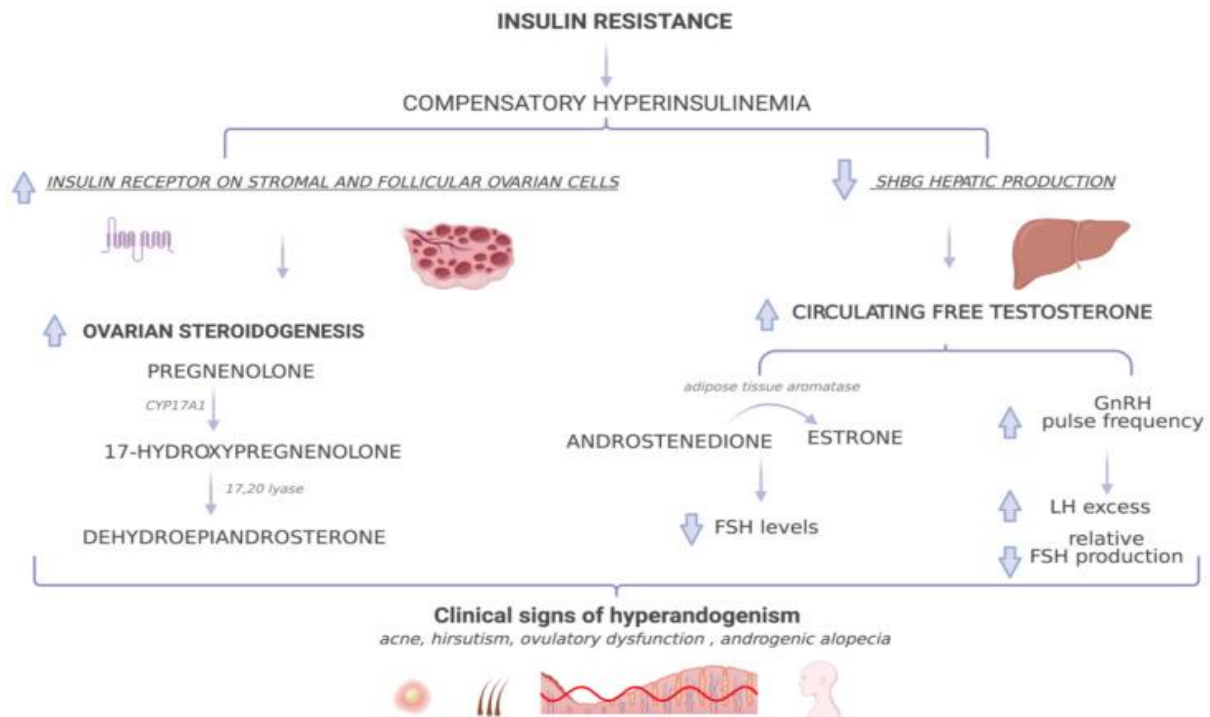
Дакле, формираће се незрела јајна ћелија која се не ослобађа правилно, што доводи до ановулације. Јајна ћелија и сперматозоид се састају ради оплодње, а одсуство потпуно зреле јајне ћелије је одговорно за проблем зачећа код пацијената са PCOS.

**Инсулин-** Инсулин је ендокрини пептидни хормон који се везује за рецепторе на плазма мембрани циљних ћелија како би дошло до анаболичког одговора на доступност хранљивих материја [8].

Хиперинсулинемија и инсулинска резистенција су два уобичајена фактора који доприносе ановулацији код пацијената са PCOS. Хиперинсулинемија је виши ниво инсулина у крви, а најчешће се дешава када је производња инсулина већа од његовог клиренса. Инсулинска резистенција је стање када тело не реагује на инсулин који лучи панкреас тј. карактерише је смањена осетљивост и реаговање на искоришћење глукозе посредовано инсулином, првенствено у скелетним мишићима и масном ткиву- иако се природа ових дефеката разликује [9].

Андрогени такође изазивају инсулинску резистенцију. Студија спроведена на негојазним или мање гојазним пацијентима са PCOS-ом сугерише да је терапија

антиандрогенима или супресијом андрогена у великој мери побољшала осетљивост на инсулин, али није у потпуности вратила инсулинску осетљивост на нормалу. Инсулинска резистенција код PCOS-а обично има истакнути интринзички елемент, иако се у неким случајевима може једноставно добити због егзогене гојазности. Смањење абдоминалне адипозности и губитак тежине код гојазних пацијената са PCOS-ом су такође побољшали осетљивост на инсулин у поређењу са контролним пацијентима одговарајуће тежине.



Слика 2. Инсулинска резистенција и развој PCOS, Преузето из [10]

**Лутенизирајући хормон-** Различите студије сугеришу да повећан ниво инсулина индукује прерано заустављање развоја фоликула интеракцијом са LH ради повећања стероидогенезе и на тај начин доводи до ановулације односно PCOS. Ако дође до неочекиваног овулаторног циклуса и ниво LH се редовно прати неколико недеља, могло би се видети да су концентрације LH у серуму нагло пале на стандардни опсег [6].

Доступне студије показују да је одговор LH на андроген двофазан: благи вишак тестостерона је стимулативан, озбиљан вишак је инхибицијски. LH је неопходан за експресију стероидогених ензима, а сваки третман који потискује нивое LH побољшава хиперандрогенизам јајника. Будући да је вишак LH нестална карактеристика PCOS, вишак LH се тешко може дефинисати као примарни фактор који учествује у патогенези већине случајева PCOS [9].

### 1.1.3. Егзогени и ендогени фактори настанка полицистичног оваријалног синдрома

Изложеност одређеним факторима животног стила, занимања и животне средине може повећати појаву PCOS-а или преувеличати инциденцу PCOS-а и/или фенотипских знакова PCOS-а. Међутим, узрочно-последична веза ових аспеката са PCOS-ом још увек недостаје или је неадекватна [11].

**Хемикалије-** Жене су несвесно изложене извесним хемикалија током својих свакодневних активности, а неке од ових хемикалија могу имати естрогена или антиестрогена, андрогена или антиандрогена својства. Ове хемикалије делују у веома малим дозама и познате су као *ендокрини дисруптори*. Најпознатији ендокрини дисруптори су бисфенол А, парабени и трикросан. Ендокрини дисруптори могу деловати преко различитих рецептора и механизма. Постоји извештај који указује да је експериментално излагање индустријским хемикалијама које ремете ендокрине жлезде допринело погоршању нормалне репродуктивне функције и метаболичке регулације, можда доприноси расту или појачавању клиничких обољења сличних PCOS-у.

У већини студија, преглед је открио значајно више нивое ВРА у плазми, урину или фоликуларној течности код жена са PCOS-ом у поређењу са здравим контролама. Неке студије су показале позитивну корелацију ВРА са инсулинском резистенцијом, полицистичном морфологијом на ултразвуку, стеатозом јетре, нивоима билирубина, као и индексом слободних андрогена, нивоима андростендиона и тестостерона у серуму и маркерима хроничне упале ниског степена. Пријављена је негативна корелација ВРА са маркерима оваријалне резерве, глобулином који везује полне хормоне и протеином који везује витамин Д. Налази су стога потврдили повезаност између ВРА и PCOS-а. Што се тиче парабена и трикросана, проучаваних само у једној студији, нису примећене значајне повезаности са PCOS-ом. Потребна су додатна истраживања како би се проценила повезаност парабена и трикросана [12].

Такође, на хормонску активност утиче излагање плода хемикалијама још у материци, што може интензивирати развој PCOS-а [11].

**Начин живота и фактори исхране-** могу индиректно да допринесу настанку PCOS. Повећање телесне тежине и гојазност погоршавају карактеристике PCOS, док пад телесне тежине умањује карактеристике PCOS. Губитак вишка тежине кроз промену

начина живота доводи до регулације менструалног циклуса и регулише репродуктивне исходе код жена са PCOS. Доступни подаци потврђују да је умерена исхрана угљеним хидратима, поли и моно-незасићеним мастима и намирницама са високим садржајем влакана као и немасним изворима протеина, корисна за опште здравствене параметре код жена са PCOS. Поред тога, увођење вежбања у свакодневни живот показало је позитиван ефекат на клиничку слику PCOS.

**Метали у траговима и тешки метали-** Метали у траговима који су неопходни за различите физиолошке функције у људском телу називају се есенцијалним металима у траговима. Ту спадају селен, магнезијум, цинк, бакар, тровалентни хром и калцијум. Докази указују на повезаност измењених нивоа есенцијалних елемената са метаболичким синдромом и PCOS. Ефекти неких есенцијалних елемената повезани су са деловањем инсулина, метаболизмом глукозе, производњом цитокина, упалом, имунолошком одбраном и оксидативним стресом [13].

Термин тешки метали се односи на хемијске елементе – метале који имају релативно високу густину а токсични су при ниским концентрацијама: жива (Hg), кадмијум (Cd), арсен (As), хром (Cr), талијум (Tl), никл (Ni) и олово (Pb). Механизам који лежи у основи токсичности тешких метала код људи је углавном њихова интеракција са сулфхидрилним групама у неензимском антиоксидативном систему (нпр. замена атома водоника на редукованим GSH деловима), што резултира формирањем органо-металних комплекса који деактивирају даље биохемијске реакције. Хормонски и метаболички ефекти (дијабетес и повећан БМИ) повезани су са оксидативним стресом изазваним тешким металима и последичним смањењем активности промотера гена инсулина у  $\beta$  ћелијама панкреаса и променама у нивоима људског гонадотропина и репродуктивних хормона [13].

Нису пријављене значајне разлике у средњим нивоима баријума, олова, кадмијума, хрома, арсена, стронцијума, галијума и ванадијума међу субјектима са PCOS и контролама [11].

**Оксидативни стрес-** Недавна истраживања су идентификовала значајну промену у антиоксидативном профилу жена са PCOS. Наиме, ове особе показују смањене нивое кључних антиоксиданата и истовремено повећање индикатора оксидативног стреса. Унутрашњи антиоксидативни механизми тела обухватају ензиме као што су супероксид дисмутаза (SOD), каталаза и глутатион пероксидаза, поред неензимских антиоксиданата

попут витамина С, витамина Е и глутатиона. Подаци указују на то да жене оболеле од PCOS често имају смањену ензимску антиоксидативну активност и снижене концентрације неензимских антиоксиданата док истовремено, маркери оксидативног стреса попут малондиалдехида (MDA), су приметно повишени у серуму ових пацијенткиња. Компликације овог поремећеног антиоксидативног профила су разноврсне. Оксидативни стрес је повезан са појавом инсулинске резистенције, упале и ендотелне дисфункције, што се све обично манифестује код PCOS. Сходно томе, потенцијална улога антиоксиданата у лечењу PCOS привукла је значајно научно интересовање [14].

### *Ендогени фактори*

Генетика која стоји иза појаве PCOS још увек није у потпуности разјашњена, али постоји довољно доказа о њеној значајној улози у настанку PCOS. Неколико генетских фактора тј. фактора домаћина може бити повезано са појавом PCOS.

Хиперинсулинемија и периферна инсулинска резистенција су централне карактеристике метаболичког поремећаја који се сада препознаје као типичан за PCOS.

Постоји повезана дислипидемија и сугерисано је да жене са PCOS имају повећан ризик од кардиоваскуларних болести, иако за сада постоји мало директних доказа о повећању преваленције срчаних „догађаја“.

Међутим, сасвим је јасно да жене са PCOS имају повећан ризик од дијабетеса типа 2. До 40% гојазних младих жена са „класичним“ синдромом (хиперандрогенизам и ановулација) има поремећену толеранцију на глукозу и процењује се да жене са PCOS имају три до седам пута већу вероватноћу да развију дијабетес мелитус независан од инсулина у каснијем животу у односу на контролну групу исте телесне тежине.

Пријављено је и да је знатно већи број жена у групи са PCOS имало позитивну породичну анамнезу дијабетеса, а неке жене у овој групи су такође имале личну историју дијабетеса, док ниједна жена у контролној групи није била дијабетичар [15].

#### 1.1.4. Клиничка слика у жена са PCOS

Знаци и симптоми PCOS имају много варијација а постоје и индивидуалне разлике међу пацијентима [6].

Чињеница је да са старењем, синдром еволуира од репродуктивне болести до метаболичког поремећаја. Заједно са метаболичким поремећајима, укључујући инсулинску резистенцију и абнормалности у потрошњи енергије, синдром полицистичних јајника је препознат као главни фактор ризика за развој дијабетеса типа 2 и кардиоваскуларних болести у каснијој животној доби. Симптоми PCOS специфични су за различите периоде живота [16].

##### **Адолесценција:**

1. *Неправилни менструални циклуси* као резултат овулаторне дисфункције су кључни симптом PCOS у адолесцентном добу. Почетак редовних овулаторних циклуса је повезан са узрастом у време менархе. Каснија старост при менархи значи и већу шансу да циклуси остану олиго-ановулаторни током репродуктивног живота.
2. *Хиперандрогенизам* укључује клиничке (хирзутизам, акне и алопеција) и биохемијске (повишене концентрације андрогена у циркулацији) манифестације.
3. *Морфологија полицистичних јајника (PCOM)* је налаз који се јавља код око 40% адолесцената. Због високе инциденце PCOS и његове неспецифичности код оних са гинеколошком доби мањом од 8 година након менархе, ултразвук се не препоручује у овој животној фази за постављање дијагнозе [17].
4. Недавна студија показује да је *повећање телесне тежине* у раном одраслом добу значајно повезано са симптомима или дијагнозом PCOS [16].

Из свега наведеног може се закључити да нормални физиолошки догађаји који се дешавају током пубертета могу да отежавају постављање дијагнозе PCOS код адолесценткиња због чега се препоручује поновна процена адолесцената у року од 8 година од менархе или раније [16].

## Репродуктивно доба

Најчешћи симптоми и знаци PCOS који се јављају у репродуктивном добу су:

1. *Неплодност и компликације у трудноћи*- Субфертилитет је био 15 пута већи код жена које су пријавиле PCOS у поређењу са контролама, независно од BMI. Већина мета-анализа је пријавила повећан ризик за гестацијски дијабетес мелитус (GDM), гестацијске хипертензије, прееклампсију (PE) и царски рез код жена са PCOS у поређењу са контролном групом. Неке студије наводе већи ризик од побачаја. Ниједна објављена студија није описала постпорођајну депресију код жена са PCOS.
2. *Гојазност и дислипидемија*- да ли су гојазни пацијенти предиспонирани за PCOS или су гојазни због свог PCOS статуса континуирано се расправља али докази сугеришу да је гојазност модификујући, а не узрочни фактор за PCOS. Показало се да је учесталост PCOS међу различитим BMI групама била прилично слична што значи да гојазност погоршава репродуктивни и метаболички фенотип PCOS.
3. *Инсулинска резистенција и дијабетес тип 2*- Жене са PCOS су имале повећану преваленцу поремећене толеранције глукозе и DM2 независно од BMI. Гликемијски статус треба проценити (користећи орални тест толеранције глукозе-OGTT, глукозу у плазми наташте или HbA1c) на почетку код свих жена са PCOS и треба га понављати сваке 1–3 године у зависности од присуства других индивидуалних фактора ризика за дијабетес.
4. *Метаболички синдром*- Метаболички синдром (MetS) је скуп метаболичких поремећаја, укључујући абдоминалну гојазност, хипергликемију и инсулинску резистенцију, дислипидемију и хипертензију. С обзиром на повезаност PCOS са многим од ових појединачних компоненти, није изненађујуће да су мета-анализе показале више него двоструко повећан ризик од MetS код жена са PCOS. Сумња се да је повезаност MetS и PCOS условљена андрогеним хормонима.  
У шестогодишњој студији где су све пацијенткиње са PCOS у почетку имале нормалне нивое глукозе, утврђено је да је до краја студије 13% пацијенткиња имало поремећену толеранцију на глукозу а 16% пацијенткиња је развило дијабетес. Важно је обратити посебну пажњу на дијагнозу и превенцију

поремећаја метаболизма угљених хидрата како би се спречиле ове абнормалности и њихова прогресија [7].

5. *Промене психосоцијалних аспеката*- јављају се депресија, анксиозност, психосексуална дисфункција, поремећаји у исхрани, ниско самопоштовање код жена са PCOS [16].

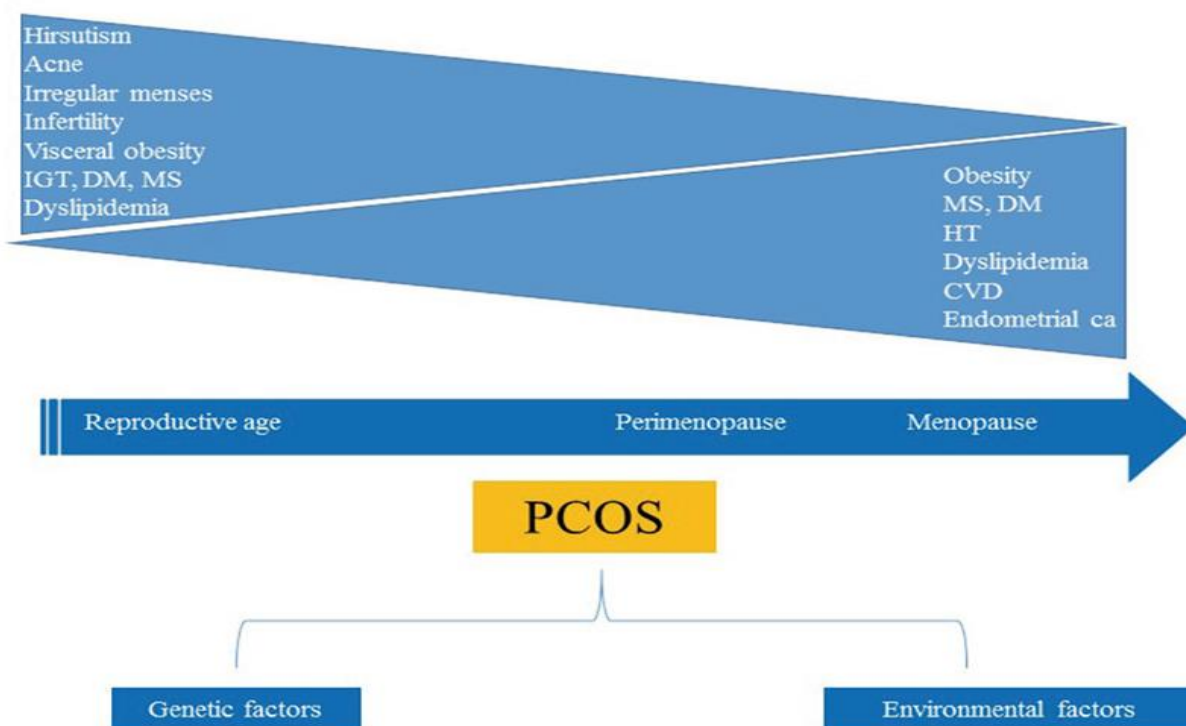
## **Менопауза**

Менопауза је животна фаза која се јавља у просеку у 51 години живота. Природна историја PCOS током перименопаузалних година није позната.

1. Старење код пацијената са PCOS је на сличан начин повезано са *губитком фоликула и последично нестанком PCOM*.
2. Дужина менструалног циклуса се скраћује са старењем а значајан број ових жена постаје еуменорејичан. Како су неке студије показале, менопауза се може јавити касније у животу код жена са PCOS а редовни овулаторни циклуси могу бити чешћи пред крај репродуктивних година.
3. *Метаболички синдром*- Неколико студија је приметило већу преваленцију MetS код старијих жена са претпостављеном дијагнозом PCOS у поређењу са женама у контролној групи. Неке од ових студија су такође показале већу преваленцију MetS код хиперандрогеног PCOS фенотипа у поређењу са нехиперандрогеним фенотипом. Жене са претпостављеним PCOS које нису имале MetS на почетку, имали су више стопе MetS током праћења од 12 година [18].

*Кардиоваскуларне болести*- су један од водећих узрока смрти код жена. Очигледно је да ће присуство фактора који додатно повећавају ризик од КВБ имати значајан утицај на јавно здравље. Чини се да жене у пост менопаузи у каснијим деценијама живота имају највећи ризик од КВБ; међутим, неке студије су показале присуство фактора ризика за КВБ код жена са PCOS у раном одраслом добу. У једној студији о здрављу жена је доказано да су жене са PCOS имале већу преваленцију хипертензије од жена контролне групе, независно од ВМІ. У мета-анализи нису нађене статистичке разлике између жена са PCOS и жена без PCOS код инфаркта миокарда, možданог удара, смрти узроковане КВБ-ом и болести коронарних артерија/срца. Међутим, ове налазе треба тумачити са

опрезом, имајући у виду методолошка ограничења и ограничења извештавања у комбинацији са малим величинама узорака ових опсервационих студија.



*IGT: Поремећена толеранција на глукозу, DM: Дијабетес мелитус, MS: Метаболички синдром, HT: Хипертензија, CVD: Кардиоваскуларне болести, PCOS: Синдром полицистичних јајника*

*Слика 3. Клиничке манифестације PCOS током живота, Преузето из [18]*

### 1.1.5. Дијагноза полицистичног оваријалног синдрома

PCOS остаје клиничка дијагноза, према Ротердамским критеријумима, која захтева присуство два од три симптома да би била потврђена: хиперандрогенизам, олигоановулацију и/или морфологију полицистичних јајника (PCOM) [19].

#### **Хиперандрогенизам (НА)**

Код жена, улога андрогена је да подрже густину костију, мишићну масу и сексуалну функцију. Биосинтеза андрогена се дешава 25% из јајника, 25% из надбубрежне жлезде и 50% из периферних ткива, и има облик тестостерона, дихидротестостерона, дехидроепиандростерон сулфата (ДХЕА-С), дехидроепиандростерона (ДХЕА) и

андростенедиона (АНСД). Тестостерон првенствено производе јајници, андростенедион равномерно производе јајници и надбубрежна жлезда, а дехидроепиандростерон сулфат производи искључиво надбубрежна жлезда.

Већина олигоаменореичних пацијената са PCOS такође има биохемијску хиперандрогенемију. Јајници су примарни извор хиперандрогенизма код пацијената са PCOS [19]. Стога су повишени нивои тестостерона у крви доказ хиперандрогеније.

➤ Клинички хиперандрогенизам

Знаци HA код жена укључују хирзутизам, акне и алопецију (раније названа андрогена алопеција).

Акне и алопеција могу одражавати HA, али нису довољно поуздани да се користе као сурогат маркери за вишак андрогена [5].

Хирзутизам, прекомерни терминални раст длака у дистрибуцији мушког обрасца, чест је код пацијената са PCOS и погађа 60%–70% људи. Степен раста длаке се обично квантификује помоћу модификованог Ferriman-Gallvey система бодовања, у којем се бодује терминални раст косе, на скали од 0 до 4, на девет различитих анатомских места и резултати се сумирају. Предложени су различити прагови модификованог Ferriman-Gallvey скорa за дијагнозу хиперандрогенизма у распону од  $\geq 3$  до  $\geq 8$ . Бодовање може бити ограничено употребом личних третмана за уклањање длака од стране пацијента, а постоји и значајна етничка варијабилност у модификованом Ferriman-Gallvey бодовању. Упркос овим ограничењима, модификовано Ferriman-Gallvey бодовање, када га заврши обучени лекар, остаје златни стандард за процену клиничког хиперандрогенизма. Који праг користити остаје под знаком питања, пошто најновије смернице препоручују праг од  $\geq 4$  до 6, у зависности од етничке припадности, што може довести до претеране дијагнозе овог стања у поређењу са традиционално коришћеним прагом од  $\geq 8$ .

Губитак косе код жена и акне су уобичајене тегобе пацијената са PCOS. Док су оба повезана са биохемијским хиперандрогенизмом, само једна трећина жена са опадањем косе има и повишен ниво андрогена. Губитак косе код жена може се проценити помоћу Лудвигове визуелне скале. Не постоји универзално прихваћена визуелна процена за стање акни. Штавише, недостају подаци о поузданости ових карактеристика за дијагнозу PCOS [19].

➤ Биохемијски хиперандрогенизам

Хиперандрогенемију карактерише повишен ниво ендогених андрогена у циркулацији [19].

Тестостерон циркулише везан за глобулин који везује полне хормоне (SHBG)-80% и повезан са албумином-19%; само ~1% циркулишућег тестостерона је слободан тестостерон (FT). И слободан тестостерон и тестостерон повезан са албумином су биолошки доступни и заједнички се називају тестостерон који није везан за SHBG (NSB-T) [20]. Слободан тестостерон је повишен код ~70% жена са PCOS и представља најосетљивији маркер за дијагнозу. Међутим, NSB-T обезбеђује бољи индекс тестостерона који је биодоступан. Гојазност и хиперинсулинемија су повезани са смањеним SHBG, па су нивои обично нижи код пацијената са PCOS. Утврђено је да до 89% пацијената са PCOS и хиперандрогенемијом има повишен ниво слободног тестостерона, док је за 49% до 80% пацијената утврђено да има повишен укупни тестостерон а утврђено је и да је андростенедион повишен код до 88% пацијената са PCOS и може повећати број идентификованих особа са хиперандрогенемијом за око 10%. Дехидроепиандростерон сулфат је повишен код 25%–35% пацијената са овим синдромом и може бити једина абнормалност у циркулишућим андрогенима код око 10% пацијената [20].

Мерење андрогена у серуму код жена је изазовно због неколико разлога. Главно ограничење биохемијског хиперандрогенизма као дијагностичког критеријума је то што је тешко детектовати ниже нивое тестостерона присутне у циркулацији код жена [5].

Поред тога, концентрација тестостерона варира током дана.

Даље, мерење тестостерона је изазовно јер су стероиди структурно слични и антитела која се користе у имунотестовима могу унакрсно реаговати са другим стероидима. Због ових проблема, препоручује се избегавање директних тестова (оних који се изводе на целом серуму) већ се тестирање ради након екстракције [19].

Златни стандард за мерење укупног тестостерона је течна хроматографија праћена тандем масеном спектрометријом (LC/MS-MS) или имуноесејем.

Непоуздани TT тестови могу довести до неуспеха у откривању биохемијског HA и резултирати погрешном класификацијом NIH PCOS-а као не -NIH Ротердам OD+PCOM фенотипа [5].

Слободни тестостерон представља само 1%-3% укупног тестостерона, тако да су за мерење потребни високо прецизни тестови. Директни FT тестови су непоуздани и не би их требало користити. Еквилибријумска дијализа се сматра златним стандардом за мерење слободног тестостерона, међутим ова техника је релативно скупа и захтева техничку експертизу. Препоручује се процена нивоа слободног тестостерона калкулацијом, укључујући индекс слободног андрогена (количник тестостерон/SHBG  $\times$  100) и прерачунат биорасположиви тестостерон (концентрација тестостерона који је слободан и слабо везан за албумин). Утврђено је да су ове методе релативно поуздани маркери у дијагнози PCOS.

Закључак је да се као примарни маркер хиперандрогенемије код пацијената са PCOS препоручују прерачунате вредности слободног тестостерона или висококвалитетни тестови за мерење укупног и слободног тестостерона [20].

### **Овулаторна дисфункција и нередовни циклуси**

Просечан менструални циклус код одраслих жена траје 28 дана, са нормалним распонем од 21 до 35 дана, са релативно константном лутеалном фазом која траје 14 дана и променљивом дужином фоликуларне фазе [19].

Утврђено је да 20%-30% жена са PCOS које пријављују редовне менструалне циклусе имају ановулаторне циклусе са биохемијском проценом овулације. Олигоменореја (дефинисана као  $< 6-8$  менструалних циклуса годишње) је практично патогномична за ановулацију и може се користити као маркер овулаторне дисфункције за дијагнозу PCOS-а. Међутим, чести циклуси више не указују нужно на овулацију. Недавна студија од  $>600.000$  менструалних циклуса открила је да постоји више варијација унутар нормалних менструалних циклуса него што је раније било признато због чега је тешко одредити овулаторни статус на основу самопроцена циклуса од 21-35 дана. Да би се повећала детекција ановулацијских циклуса, препорука је да се жене са другим знацима PCOS које пријављују редовне менструалне циклусе подвргну овулаторном мониторингу помоћу базалне телесне температуре или мерења нивоа прогестерона у серуму у лутеалној фази. Недостатак потврде ановулације може довести до погрешне

класификација NIH-PCOS као овулаторног „non-NIH Rotterdam HA+PCOM“ фенотипа (Табела 2) [5].

	ХА (Хипер андрогенизам)	ОД (Овулаторна дисфункција)	ПЦОМ (Полицистична морфологија јајника)	Интерпретација
Сваки критеријум правилно процењен				NIH фенотип
ХА није откривен због коришћења неисправног ТТ или ФТ теста				Не-NIH Ротердам фенотип
Ановулација није откривена због пријављених редовних менструација				Не-NIH Ротердам фенотип
Морфологија јајника није откривена због технологије, оператера или фактора пацијенткиње				NIH фенотип

Табела 2. Погрешна класификација Ротердамских фенотипова, Преузето из: [5]

### Полицистична оваријална морфологија (PCOM)

Према Ротердамским критеријумима, полицистична оваријална морфологија је присутна уколико постоји  $\geq 20$  фоликула по јајнику и/или је запремина јајника  $\geq 10 \text{ cm}^3$  на било ком јајнику, на основу налаза добијених коришћењем новије трансвагиналне ултразвучне технологије са фреквенцијом трансдуктора од 8 MHz или више. Упркос интринзичним абнормалностима уоченим код полицистичних јајника, присуство PCOM није ни неопходно ни довољно за дијагнозу PCOS. Нема доказа да присуство PCOM има било какве импликације у погледу ендокриних или метаболичких карактеристика PCOS. Такође нема доказа који подржавају додавање процене PCOM дијагнози NIH-PCOS. Међународне смернице засноване на доказима наводе да ултразвук није потребан за дијагнозу PCOS код жена са HA+OD. Смернице ендокриног друштва за лечење хирзутизма наводе да је мало вероватно да ће демонстрирање PCOM-а за дијагностиковање овулационог PCOS-а (HA+PCOM) утицати на лечење хирзутизма.

PCOM је толико чест код адолесцената да се ултразвук чак ни не препоручује за дијагнозу PCOS у овом узрасту.

Ултразвук јајника је критична компонента асистираних репродуктивних технологија (ART), јер процена броја антралних фоликула предвиђа одговоре јајника на лекове као и ризик од синдрома хиперстимулације јајника током целог лечења ради праћења раста фоликула. Важно је напоменути да детекција PCOM-а зависи од осетљивости ултразвучне опреме, вештине оператера, приступа (вагинални наспрам абдоминалног) и тежине пацијента. Даље, клинички радиолози који обављају ултразвучне прегледе јајника често не користе Ротердамске критеријуме за тумачење својих налаза. Због тога је за медицинске ендокринологе изазовно да добију тачну ултразвучну процену PCOM јајника. Укратко, процена PCOM није потребна за ендокрини третман АМН или хирзутизма [5].

Будући да постоји велики степен хетерогености у погледу ултразвучне процене код PCOS-а, велико интересовање је посвећено Анти-Милеровом хормону (АМН) као сурогатном маркеру за морфологију јајника. АМН је полипептид који луче гранулозне ћелије преантралних и малих антралних фоликула јајника. Нивои АМН су значајно виши међу онима са PCOS у поређењу са онима без PCOS, а многи су покушали да процене дијагностичку тачност овог хормона за PCOS и PCOM. Иако су резултати обећавајући, постоји значајна хетерогеност између методологија истраживања и предложених дијагностичких прагова, а стандардизација мерења АМН и даље је потребна да би се осигурала тачност различитих тестова. Због ових ограничења, најновије смернице не препоручују употребу нивоа АМН као алтернативе за откривање PCOM или као појединачни тест за дијагнозу PCOS [19].

#### 1.1.6. Терапијски избор у жена са дијагнозом полицистичног оваријалног синдрома

Лечење пацијената са PCOS-ом може се разликовати између мршавих и гојазних и између жена које желе трудноћу, регулисање менструалног циклуса или лечење клиничког хиперандрогенизма.

Први и најефикаснији третман PCOS-а је адекватан животни стил који подразумева **губитак тежине**.

Хормонски контрацептиви се обично користе за смањење хиперандрогене симптоматологије попут акни и хирзутизма и за нормализацију менструалног циклуса.

Први лек избора за олигоановулаторну неплодност је **кломифен цитрат**, праћен хроничном применом **гонадотропина** у ниским дозама.

У последње време су лекови који повећавају осетљивост на инсулин били широко прописивани пацијентима са PCOS, резистентним на инсулин. Ови лекови, као што је нпр. **метформин**, доказано су ефикасни не само у регулисању инсулинске резистенције и телесне тежине, већ позитивно утичу и на регулисање менструалних циклуса, ановулаторних циклуса, знакова хиперандрогенизма и гестацијских компликација [21].

Поред медикаментозне терапије, многе природне супстанце ефикасне су у смањењу инсулинске резистенције и хиперхолестеролемија и биће детаљније обрађене у наставку.

## 1.2. Принципи правилне исхране

Енергију за раст и развој ткива, за обављање виталних функција, за рад и све остале активности, човек добија из хране. Из тог разлога је битно коју храну уносимо у организам. Здрава исхрана помаже у заштити од потхрањености и спречава развој незаразних болести, укључујући дијабетес, болести срца, мождани удар и рак. Са друге стране, нездрава исхрана и недостатак физичке активности представљају глобалне ризике по здравље.

Најзначајнији принципи правилне исхране су :

1. уравнотеженост- треба да постоји адекватан однос унетих хранљивих састојака
2. разноликост- потребно је да у исхрани буду заступљене све врсте намирница
3. умереност- непходан је унос оптималне количине хране (претеран би довео до гојазности, недовољан до потхрањености) [22].

Оптималан однос макронутријената је:

1. 55%-65% угљених хидрата;
2. 7%-20% протеина;

### 3. 15%-30% масти [23].

Енергетски унос треба да буде у равнотежи са потрошњом енергије. Да бисмо избегли нездраву повећање телесне тежине, унос масти не би требало да прелази 30% укупног енергетског уноса. Унос засићених масти треба да буде мањи од 10% укупног енергетског уноса, а транс-масти мањи од 1% укупног енергетског уноса, уз померање потрошње масти са засићених масти и транс-масти на незасићене масти, све са циљем елиминације индустријски произведених транс-масти.

Ограничавање уноса слободних шећера на мање од 10% укупног енергетског уноса такође спада у принципе здраве исхране. Даље смањење, на мање од 5% укупног енергетског уноса, се предлаже за додатне здравствене бенефите.

Одржавање уноса соли на мање од 5 г дневно (што је еквивалентно уносу натријума од мање од 2 г дневно) помаже у превенцији хипертензије и смањује ризик од срчаних обољења и možданог удара код одрасле популације [24].

Препоручен дневни енергетски унос за здраве особе женског пола износи између 1600 и 2400 kCal (16). Да би потребе човека за микро и макронутријентима и за енергијом биле задовољене, намирнице се морају уносити у тачно одређеним количинама и дефинисаном односу. Овај однос приказан је пирамидом исхране. Постоји већи број пирамида исхране али једна од најпознатијих је пирамида исхране коју је предложила Светска здравствена организација тзв. CINDI (Countrywide Integrated Non communicable Disease Intervention programme) пирамида исхране:



Слика 4. Пирамида исхране Светске Здравствене Организације, Преузето из: ([https://www.edumple.com/cbse-class-6/science/balanced-diet/notes/Pat\\_2260](https://www.edumple.com/cbse-class-6/science/balanced-diet/notes/Pat_2260))

- I. У основи пирамиде налазе се житарице и производи од жита који су богати сложеним угљеним хидратима, влакнима, витаминима и минералима. СЗО препоручује да унос ове групе намирница чини 30%-45% дневног уноса.
- II. На другом нивоу пирамиде налазе се воће и поврће, богати водом, простим и сложеним угљеним хидратима, влакнима, минералима и витаминима, а садрже и велику количину антиоксидативних супстанци попут полифенола. Поврће би требало да чини неких 15%-25% дневног уноса, а воће неких 10%-15% дневног уноса.
- III. На трећем нивоу пирамиде су намирнице животињског порекла – млеко и млечни производи, јаја, риба, месо и месне прерађевине. Ова група намирница богата је протеинима и аминокиселинама, незасићеним и засићеним масним киселинама, холестеролом, минералима. На овом нивоу пирамиде налазе се и семенке и коштуњаво воће. Млеко и млечни производи би требали да буду заступљени у исхрани неких 10%, а месо, риба, јаја и семенке и орашасто воће око 10%.
- IV. На самом врху пирамиде су намирнице које треба најмање да буду заступљене у исхрани, са уделом до 5%: видљиве масти и уља, со, шећери и слаткиши [24].

### **1.3. Нутритивни статус у жена са полицистичним оваријалним синдромом**

Код жена са PCOS често се јавља недостатак многих уобичајених хранљивих материја, витамина и минерала што може бити последица како психолошких стања, као што су депресија или анксиозност, тако и физиолошких као што су инсулинска резистенција, дијабетес и неплодност, који обично прате PCOS. Последњих година, резултати истраживања су показали да суплементација исхраном тј. адекватним хранљивим материјама представља обећавајућу и безбедну терапијску стратегију за жене са PCOS [1].

## 2. ЦИЉ, ПРЕДМЕТ И ПРОБЛЕМ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ овог истраживања је да се систематски прикажу савремене препоруке правилне исхране код гојазних и мршавих жена са синдромом полицистичних јајника (PCOS), као и да се представе препоручени дијетарни режими који могу имати позитиван утицај на побољшање репродуктивних и метаболичких функција жена са PCOS. Истраживање има за намеру да критички анализира предности и недостатке различитих нутритивних приступа, као и да дефинише карактеристике, ефекте и значај примене испитиваних дијететских суплемената код жена са PCOS, са циљем унапређења клиничке праксе и подршке индивидуализованом приступу лечењу.

Предмет овог истраживања је испитивање савремених препорука правилне исхране и дијететских режима, као и примене различитих суплемената код жена са синдромом полицистичних јајника (PCOS), са циљем да се утврди њихов утицај на побољшање репродуктивних и метаболичких функција.

Проблем истраживања произилази из чињенице да PCOS представља један од најчешћих ендокриних поремећаја код жена репродуктивног доба, који је праћен бројним метаболичким и репродуктивним компликацијама. Иако постоје различите терапијске могућности, недовољно је систематизованих података о ефектима исхране и суплементације на побољшање функција код жена са PCOS. Постоји потреба за критичком анализом постојећих нутритивних стратегија и суплемената, њихових предности и недостатака, како би се дефинисале препоруке које могу допринети унапређењу клиничке праксе и развоју индивидуализованог приступа лечењу.

### 3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

Методологија истраживања заснива се на систематичном претраживању научне медицинске литературе у светским базама података **PubMed-Medline** и **Google Scholar**, уз примену „evidence based“ приступа током 2024/25. године. Претрага је вршена искључиво на енглеском језику, уз употребу кључних речи које обухватају полицистични оваријални синдром, факторе настанка PCOS, дијагностиковање PCOS, исхрану и суплементацију код жена са PCOS, као и ефекат инозитола. Добијени резултати претраге су анализирани ради приказа постојећих знања о етиологији, клиничким манифестацијама и терапијским могућностима код жена са PCOS. Посебан акценат стављен је на препоручене нутритивне стратегије и суплементацију које могу допринети побољшању метаболичких и репродуктивних функција, а тиме и унапређењу квалитета живота жена са овим синдромом.

#### 4. НУТРИТИВНА СТРАТЕГИЈА И СУПЛЕМЕНТАЦИЈА У ЖЕНА СА ПОЛИЦИСТИЧНИМ ОВАРИЈАЛНИМ СИНДРОМОМ

Синдром полицистичних јајника (PCOS) представља комплексни ендокрини поремећај који захтева мултидисциплинарни приступ у лечењу и управљању симптомима. Поред фармаколошке терапије, све више истраживања указује на значај правилне исхране и суплементације као кључних фактора у побољшању метаболичких и репродуктивних функција код жена са PCOS. Нутритивне интервенције имају потенцијал да утичу на регулацију телесне тежине, побољшање осетљивости на инсулин, нормализацију менструалног циклуса и смањење хиперандрогенизма, што их чини важним делом свеобухватне терапијске стратегије.

У овом поглављу биће представљене различите дијететске стратегије које се примењују код жена са PCOS, укључујући дијете са ниским уносом угљених хидрата, медитеранску дијету, кетогену дијету, дијете са ниским гликемијским индексом, као и DASH дијету и интермитентни пост. Свака од ових стратегија биће анализирана кроз призму њихових предности, ограничења и утицаја на метаболичке и репродуктивне параметре.

Поред исхране, посебан акценат ставља се на суплементацију, која може имати значајну улогу у побољшању хормонске равнотеже и метаболичких функција. Инозитол, витамин Д, пробиотици, пребиотици, симбиотици, антиоксиданси и други нутритивни суплементи показали су позитивне ефекте у бројним студијама, доприносећи бољој регулацији овулације, смањењу инсулинске резистенције и побољшању квалитета живота жена са PCOS.

Циљ овог поглавља је да систематично прикаже савремене нутритивне стратегије и суплементацију, истакне њихове ефекте и значај, као и да пружи критичку анализу њихове примене у клиничкој пракси. На тај начин омогућава се свеобухватно разумевање улоге исхране и суплемената у управљању PCOS, што може допринети развоју индивидуализованих терапијских приступа.

#### 4.1. Нутритивна стратегија у жена са полицистичним оваријалним синдромом

PCOS се углавном односи на жене са гојазношћу. Међутим, постоји и много мршавих пацијената са PCOS-ом. Једна студија показује да гојазне и витке жене са PCOS-ом, у поређењу са контролном групом, имају лошији метаболички статус и више висцералних масти, па се да закључити да је метаболички ризик код негојазних и гојазних пацијената са PCOS сличан јер имају сличну количину висцералног масног ткива. Упркос појединим сличностима у метаболичким профилима, између мршавих и гојазних жена постоје индивидуалне разлике у саставу тела и другим параметрима [2].

Спроведена истраживања процењивала су ефекте различитих препорука за исхрану које могу имати позитиван ефекат на смањење тежине али и на IR а последично и на PCOS: од нискокалоричне дијете са модификованим уносом масти, преко медитеранске дијете, КЕМЕРНУ дијете тзв. Медитеранске кетогене дијете, кетогене дијете (KD), смањења ГИ у исхрани, укупног смањења калоријског уноса до DASH дијете [2], [25]. Последњих година се такође испитује и ефекат интермитентног гладовања на PCOS [26].

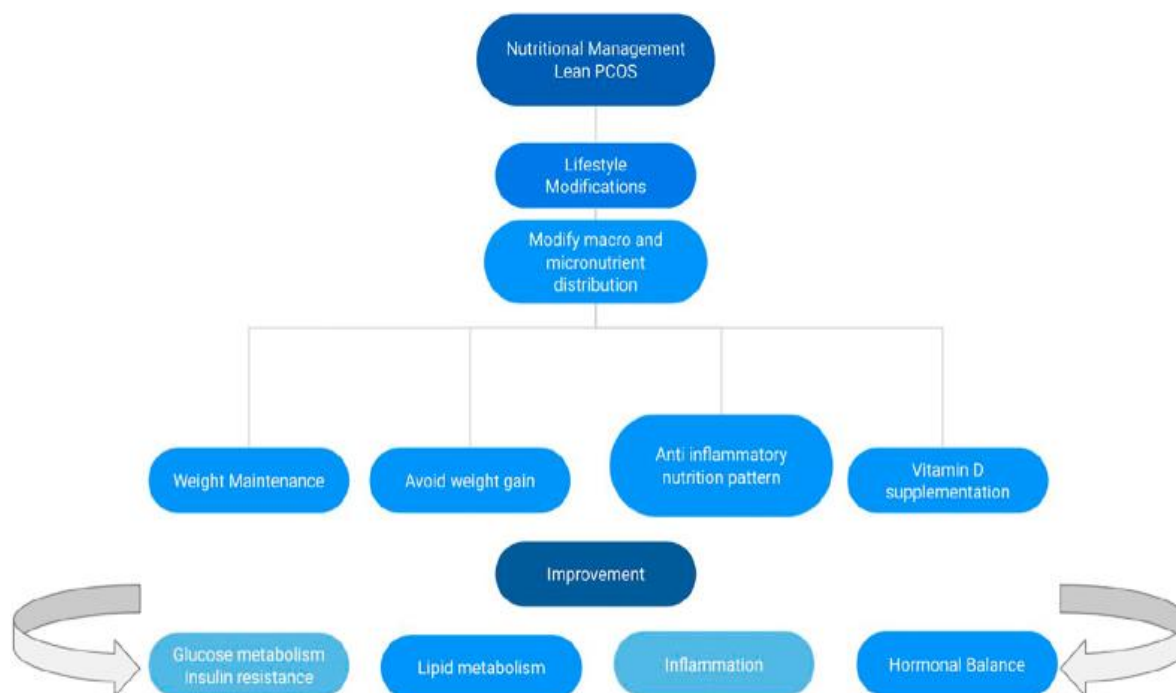
За постизање жељених терапијских ефеката неопходно је да нутритивне стратегије прилагодимо различитим фенотипима пацијената [2].

Међутим, још увек постоји празнина у знању која онемогућава избор идеалне дијететске интервенције за побољшање здравствених исхода PCOS-а [25].

##### 4.1.1. Нутритивни приступ мршавим пацијентима са PCOS

Гојазност постоји код 25%–70% жена са PCOS-ом. Па ипак, значајан део пацијената има PCOS упркос нормалном BMI ( $\leq 25$  кг/м<sup>2</sup>). Мршави пацијенти са PCOS-ом могу или не морају имати кардиналне симптоме као што су неправилни менструални циклуси и акне. Ово компликује дијагностику PCOS, а терапијски приступ је теже одредити. Упркос нивоима андрогена и адипозности, већина пацијената са PCOS-ом има повећан серумски инсулин и IR, постоји пораст липопротеина ниске густине (LDL) и укупног холестерола. За витке жене са PCOS-ом, главни циљ је да одрже своју тежину, да побољшају телесну композицију и да спрече гојазност и повећање масне масе. Неопходно је напоменути да

су мршавим женама са PCOS-ом потребни другачији хранљиви састојци, минерали и витамини у исхрани, јер не морају да губе тежину или да буду ограничене у исхрани.



Слика 5. Управљање исхраном код мршавих пацијента са синдромом полицистичних јајника (PCOS), Преузето из [2]

Запаљење и IR су често повезани са PCOS. Ова врста упале и хиперандрогенизам су повезани и са засићеним мастима. Проинфламаторни статус стимулисан липидима може изазвати карактеристичну IR, хиперандрогенизам и дислипидемију који су четри симптоми код жена са PCOS. Стога, боља дистрибуција макронутријената у исхрани, упркос томе што није намењена губитку тежине, може побољшати инфламаторни статус.

Неколико студија сугерише да витамин Д може бити укључен у настанак појединих карактеристика PCOS-а, као што су неплодност, хирзутизам, IR и ризик од кардиоваскуларних болести па стога суплементација витамином Д може побољшати репродуктивну функцију код жена са PCOS обнављањем редовних менструалних циклуса.

Дакле, кључни корак у управљању овим синдромом је важност процене адекватне исхране и процене телесне композиције жена са PCOS-ом [2].

#### 4.1.2. Нутритивни приступ гојазним пацијентима са PCOS

Прекомерна адипозност код PCOS-а је повезана са повећаном стопом IR, што доводи до погоршања репродуктивних и метаболичких абнормалности а повезана је и са већом преваленцијом менструалних и хормоналних неправилности и хирзутизма .

Терапија прве линије подразумева промену животног стила, укључујући промене у исхрани и/или промену нивоа физичке активности због позитивног ефекта који има на побољшање телесне композиције (адипозност абдомена и гојазност), на профил глукозе и/или липида. Применом адекватног дијететског режима, треба постићи енергетски дефицит.

Губитак тежине, за 5%-10%, може побољшати ниво инсулина и тестостерона и побољшати менструалне хормоне. Медитеранска дијета је препозната као образац исхране који због својих карактеристика, као што су потрошња масних киселина, омега-3 незасићених масних киселина и смањена потрошња протеина животињског порекла, може смањити многе факторе ризика за метаболичке поремећаје ( ендотелну дисфункцију, промену масних киселина и IR). Као резултат високог уноса дијететских влакана, полинезасићених масних киселина (PUFA) омега 3 и антиоксиданата долази до модулације микробиоте одакле проистиче главни утицај на инфламаторну активност [2].

У студијама је доказано да физичка активност, као нефармаколошка мера, побољшава неколико фактора везаних за PCOS: стопу овулације, регуларност менструације, КВБ, смањење обима струка, тежине и укупне масне масе, као и неплодност код жена.

Такође, резултати студија су показали да микронутријенти, витамин Д и инозитол, имају позитиван ефекат на симптоме PCOS. Витамин Д учествује у метаболизму глукозе, док недостатак 25-хидрокси холекалциферола може изазвати инфламаторне одговоре, чиме се погоршава степен инсулинске резистенције.

Стереоизомери инозитола, мио-инозитол и Д-хиро-инозитол (DCI), се тренутно користе за лечење PCOS-а зато што позитивно утичу на степен IR и смањују факторе ризика за КВБ[2].

#### 4.1.3. Дијета са ниским уносом угљених хидрата

Дијета са ниским садржајем угљених хидрата односи се на структуру исхране која помаже у управљању или спречавању болести ограничавањем уноса угљених хидрата и последично одговарајућим повећањем уноса протеина и/или липида. Доказано је у различитим студијама да дијета са ниским садржајем угљених хидрата ефикасно смањује телесну тежину и олакшава лечење неплодности код гојазних пацијенткиња са PCOS. Једна од студија бавила се систематским прегледом истраживања на тему утицаја дијете са ниским садржајем угљених хидрата на фенотипске промене код пацијенткиња са PCOS у односу на контролну групу пацијенткиња са PCOS. Мета анализе су показале да овакав режим исхране позитивно утиче на BMI, HOMA-IR, FSH, SHBG и на смањење липида у крви. С друге стране, разлика у односу на контролну групу није била статистички значајна за LH, тестостерон и HDL-холестерол.

С обзиром на то да правилна контрола уноса угљених хидрата у свакодневној исхрани има доказане позитивне ефекте на превенцију и лечење метаболичког синдрома, дијететске интервенције представљају важан приступ побољшању клиничких симптома код пацијената са PCOS. Међутим, однос између исхране богате угљеним хидратима и метаболичког синдрома је изузетно сложен и још увек не постоји консензус о идеалном дијетарном режиму те су потребна даља истраживања [27].

#### 4.1.4. Медитеранска дијета

Медитеранска дијета је златни стандард дијететског модела у превентивној медицини због својих антиинфламаторних, антинеопластичних, антиобесогених и антиоксидативних својстава. Такође, дала је најбоље резултате у превенцији метаболичког синдрома. Због својих јединствених карактеристика уврштена је у међународне смернице међу препоручене моделе исхране код пацијената са PCOS [1].

Наиме, МД је начин исхране који се сматра нутритивно потпуним и адекватним јер га је веома лако пратити; заснива се на традиционалној храни коју су људи некада јели у својим земљама. Придржавање овог модела исхране такође се показало ефикасним у очувању масе скелетних мишића код здравих жена, вероватно због потенцијалних

антиинфламаторних и антиоксидативних својстава микронутријената или због њихове директне улоге у метаболизму и физиологији мишића (нпр. магнезијум и калијум) [2].

Имајући у виду блиску везу између PCOS-а и гојазности, хроничне упале ниског степена и инсулинске резистенције, Медитеранска дијета представља једну од оптималних стратегија за лечење PCOS-а без употребе лекова. Она се заснива на биљној храни, укључујући поврће, воће, интегралне житарице, орашасте плодове и семенке који обезбеђују антиоксиданте и значајне количине влакана, витамине и минерале. Здравих липиди добијени од маслина, орашастих плодова и рибе су такође предност овог дијетарног режима јер су богати мононезасићеним мастима здравим за срце и често се користе за замену засићених и транс масти масног меса и сирева. Конзумирају се умерене количине млечних производа, рибе и живине и ниже количине црвеног меса. Поред тога, зачини и биље се обично користе за ароматизовање хране како би се избегао претеран унос соли. Благотворни ефекти Медитеранске дијете се приписују биљним полифенолима. Биљни полифеноли добијени из поврћа, воћа, махунарки, житарица, орашастих плодова, семена, а посебно црвеног вина и екстра девичанског маслиновог уља могу се користити за сузбијање метаболичког синдрома. Чини се да полифеноли имају могућу улогу у превенцији болести и имају терапеутски потенцијал код жена са PCOS, успоравајући прогресију упале и побољшавајући осетљивост на инсулин и компензаторну хиперинсулинемију.

Закључак је да се благотворни ефекти Медитеранске дијете могу приписати различитим намирницама које показују антиинфламаторна и антиоксидативна својства [1].

У 2022. години, спроведено је 12-недељно рандомизовано контролисано клиничко испитивање где је процењен терапеутски ефекат медитеранске дијете у комбинацији са исхраном са мало угљених хидрата или исхраном са ниским садржајем масти код 72 пацијенткиње са прекомерном тежином, са PCOS. Резултати су показали да пацијенти који су се придржавали медитеранске дијете и ниског уноса угљених хидрата (мањим од 20%, максималним уносом угљених хидрата од 100 г током дана) а повећаног уноса протеина и масти показују побољшање у обнављању менструалног циклуса као и у антропометријским параметрима, репродуктивним ендокриним нивоима, степену инсулинске резистенције, нивоима липида у плазми у поређењу са групом пацијенткиња које су уносиле храну сиромашну мастима- лечени са мање од 30% укупних калорија у исхрани из масти, мање од 40 г масти унесених током дана, и до 10% засићених масти.

Ови подаци сугеришу да модел исхране Медитеранска дијета/ унос ниског нивоа угљних хидрата, може имати позитивне исходе код клиничког лечења пацијената са прекомерном тежином и PCOS.

#### 4.1.5. Кетогена дијета

Кетогена дијета је изокалорична дијета, богата мастима али сиромашна угљеним хидратима, док је унос протеина нормалан. Терапијска улога Кетогене дијете је дуго проучавана, а неколико радова је подржало тезу да физиолошка кетоза може бити корисна код многих патолошких стања, као што су епилепсија, неуролошка обољења, рак, гојазност, дијабетес тип 2, акне, респираторне и кардиоваскуларне болести. Крајњи циљ кетогених дијета је нутритивна кетоза која треба да опонаша метаболизам наташте да би индуковала производњу кетонских тела.

Нема превише доказа који показују ефекте Кетогене дијете на PCOS. У малој неконтролисаног пилот студији спроведеној 2005.године, показано је значајно смањење телесне тежине, слободног тестостерона, односа лутеинизирајућег и фоликустимулирајућег хормона и инсулина наташте након кетогеног режима, што указује на повољне ефекте и на антропометријске и на метаболичке карактеристике код оболелих пацијената.

У 2020. години, Паоли и др. је проучавао 14 жена са прекомерном тежином са дијагнозом PCOS које су биле на модификованој Кетогеној дијети (Кетерфу дијета, медитерански еукалорични кетогени протокол са уносом око 1600/1700 kcal/дан) уз употребу неких биљних екстраката. Дванаест недеља након дијететске интервенције, ове пацијенткиње су показале значајно смањење телесне тежине и BMI, као и смањење масне масе, висцералног масног ткива и значајно побољшање степена инсулинске резистенције. Поред тога, побољшање хормонске слике (LH, LH/FSH однос, тестостерон, везујући глобулин за сексуалне хормоне, E2, прогестерон) је примећен код ових жена. Слични резултати су добијени од Cincione и сарадника 2021. године, што сугерише да кетогена дијета може представљати оптималну дијететску интервенцију за пацијенте са PCOS [1].

Узимајући у обзир потенцијалне нежељене ефекте исхране са високим садржајем масти, веома нискокалорична Кетогена дијета, коју карактерише низак садржај масти углавном

добијених из маслиновог уља, као и у Медитеранској дијети, могао би представљати алтернативну стратегију Кетогеној дијети, и то би могло помоћи овим пацијентима да изгубе тежину и побољшају симптоме [28].

Студија из 2022. године која је пратила утицај Кетогене и Медитеранске дијете на бохемијске параметре код жена са PCOS показала је да је Кетогена дијета имала већи утицај на њихово смањење у поређењу са Медитеранском дијетом [29].

Студија спроведена у групи од 25 гојазних жена са PCOS, пратила је ефекат тромесечне веома нискокалоричне Кетогене дијете (very low-carb Ketogenic diet), на резерву јајника и лутеалну функцију код жена са PCOS. Резултат је показао да је дошло до побољшања метаболизма и овулације, за релативно кратко време [1].

Иако се чини да је краткорочна Кетогена дијета ефикасна, PCOS је хронична болест која захтева дуготрајно лечење, а експерименти на животињама сугеришу да дуготрајно одржавање Кетогене дијете може утицати на метаболички статус и стимулирати развој безалкохолне масне јетре и системске нетолеранције на глукозу [1].

Праћење нивоа кетона у урину је неопходно како би се осигурало да се дијета правилно води. Генерално је препоручљиво да пацијенти на Кетогеној дијети контролишу ниво глукозе у серуму, албумина, укупног протеина, укупног холестерола, триглицерида и серумског креатинина једном у свака 3 месеца. Ултразвук бубрега, густину костију, ниво карнитина, селена и електрокардиограм треба проверити једном годишње због превенције дугорочних штетних ефеката као што су нефролитијаза, остеопороза, хиперлипидемија, недостатак карнитина и кардиомиопатија [30].

#### 4.1.6. Дијете са ниским гликемијским индексом

Ове дијете карактерише исхрана у којој су заступљени угљених хидрата ниског ГИ . Дијете са високим ГИ могу директно утицати на IR тиме што утичу на ниво глукозе у крви, слободних масних киселине и на лучење контрарегулаторних хормона. Неки подаци показују да је ГИ важнији од укупног уноса угљених хидрата . Ова врста дијете је постала популарна у лечењу PCOS.

Изгледа да жене са PCOS имају нижу концентрацију глутатион пероксидазе него здраве жене. Стога је сугерисано да дијета са ниским ГИ смањује инфламацију код жена са PCOS, повећањем концентрације мокраћне киселине и активности глутатион пероксидазе.

Недавна мета-анализа осам студија, укључујући 412 жена са PCOS и гојазношћу или прекомерном тежином, показала је да су дијете са ниским ГИ побољшале клиничке и биохемијске карактеристике PCOS (хирзутизам, инсулинска инсуфицијенција, хормонски профил, неплодност) и емоционално здравље жена [28].

#### 4.1.7. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) дијета

Дијететски приступи за заустављање хипертензије (DASH) подразумевају образац исхране богате угљеним хидратима и влакнима, магнезијумом, калијумом и калцијумом (и другим микронутријентима); сиромашне мастима (углавном засићеним мастима); и умерене у протеинима, углавном пореклом из воћа, поврћа, интегралних житарица, орашастих плодова, махунарки и млечних производа са ниским садржајем масти/обраног млека, са смањеним садржајем црвеног и прерађеног меса, рафинисаних житарица и слаткиша.

DASH дијета је првенствено дизајнирана за контролу крвног притиска. Према литератури, висок унос влакана у исхрани доприноси већем одговору инсулина и глукозе и обрнуто корелира са инсулином наташте, НОМА-IR и Маџуда инсулинским индексом. Систематски преглед спроведен 2019. у осам база података како би се проценило да ли исхрана може смањити IR код жена са PCOS, показао је да су промене у исхрани значајно повезане са смањењем инсулинске осетљивости и побољшаним телесним саставом код жена са PCOS и идентификовали су да су DASH дијета и дијете са ограниченим уносом калорија биле најефикасније у побољшању осетљивости на инсулин код PCOS. Такође, неколико студија показало је да DASH дијета има благотворан ефекат на показатеље инфламације, оксидативног стреса и на хормонски профил (смањени андрогени) [28].

#### 4.1.8. Интермитентни пост

Интермитентни пост (IF- Intermittent fasting), или повремено гладовање, је пракса наизменичног уноса хране и поста. IF је општи термин за три различите врсте дијета: пост преко дана (ADF), дијету 5:2 (5 дана у недељи редован унос хране, 2 дана унос по 500kcal) и временски ограничен унос хране (TRF). Међу IF дијетама, TRF дијета је интервенција у начину живота која ограничава трајање уноса хране на фиксни број сати, без бројања калорија или препорука за исхрану. IF дијете би могле бити корисне у смањењу телесне тежине, побољшању инсулинске резистенције и смањењу инфламације утицајем на циркадијални ритам, састав цревних микроба и регулисањем метаболизма. Пошто је поремећај циркадијалног ритма повезан са инсулинском резистенцијом, прекомерном производњом андрогена, повећаним нивоима АМН и апоптозом гранулозних ћелија, IF дијете, посебно TRF дијета, могу ублажити PCOS побољшањем циркадијалног ритма. Такође, IF дијете могу ублажити PCOS смањењем инсулинске резистенције и то стимулацијом АМР-активираних протеин-киназа (АМПК) [31].

У студији из 2023. године, показано је да је шестонедељни програм 8-часовне TRF дијете довео до значајног побољшања антропометријских индекса, хормонских и метаболичких профила и цревне пропустљивости код пацијенткиња са PCOS [31].

Као и код осталих нутритивних приступа, и код IF дијете су потребна свеобухватна испитивања и лонгитудиналне студије како би се показала њена ефикасност, безбедност и супериорност у односу на друге дијететске протоколе [31].

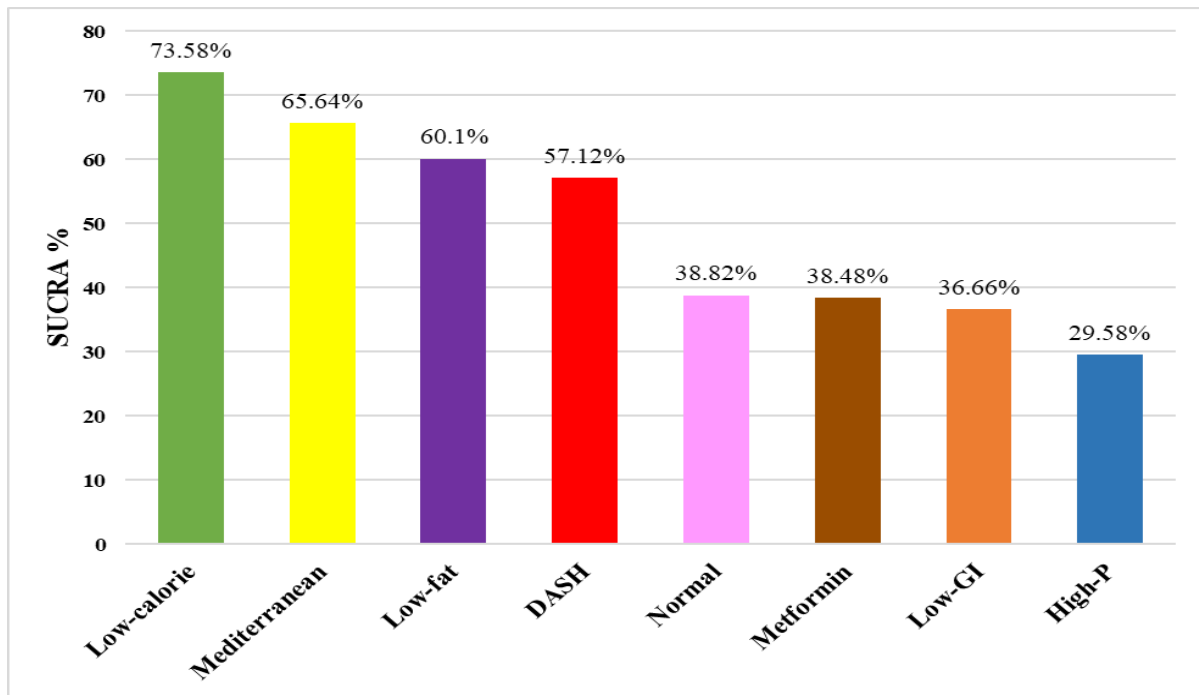
#### 4.1.9. Рангирање дијететских интервенција по њиховој ефикасности у управљању PCOS

Један од новијих радова бавио се систематским прегледом и мрежном мета анализом који су спроведени код пацијенткиња са PCOS са циљем поређења позитивних ефеката различитих дијетарних интервенција, укључујући и примену метформина, који је префериран избор лекара, са другом интервенцијом или стандардном исхраном.

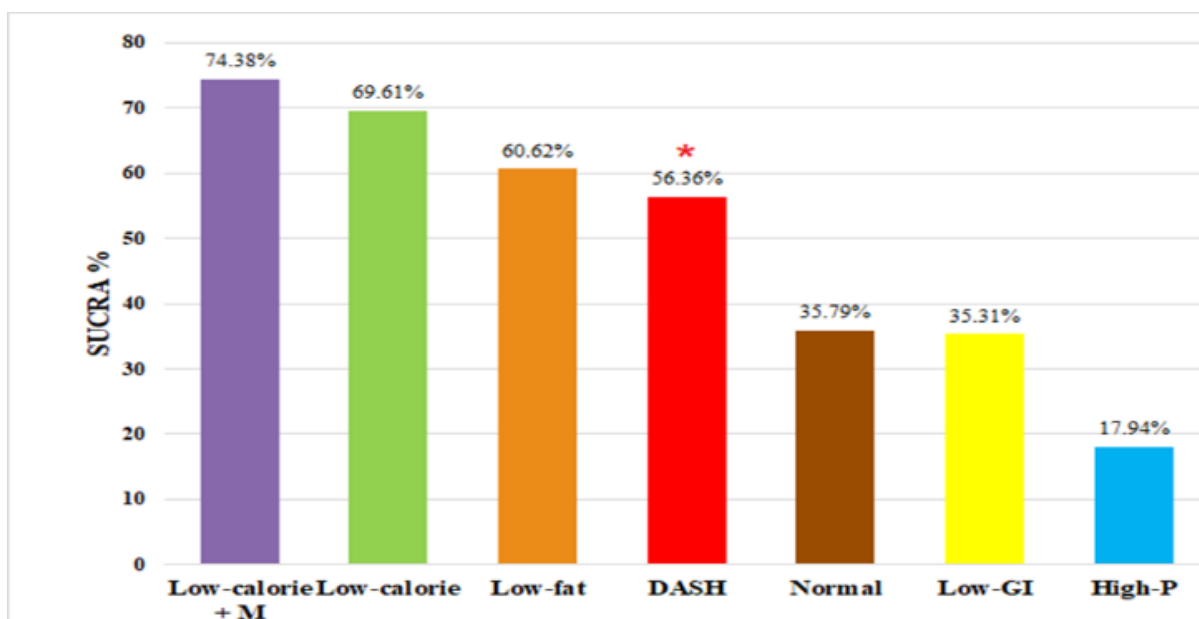
Исходи су изражени путем антропометријских мерења и нивоа хормона, гликемије и липида. Бајесова метода је коришћена за спровођење мрежне мета-анализе и за

израчунавање вредности површине испод кумулативне криве рангирања (SUCRA) како би се рангирале дијететске интервенције [25].

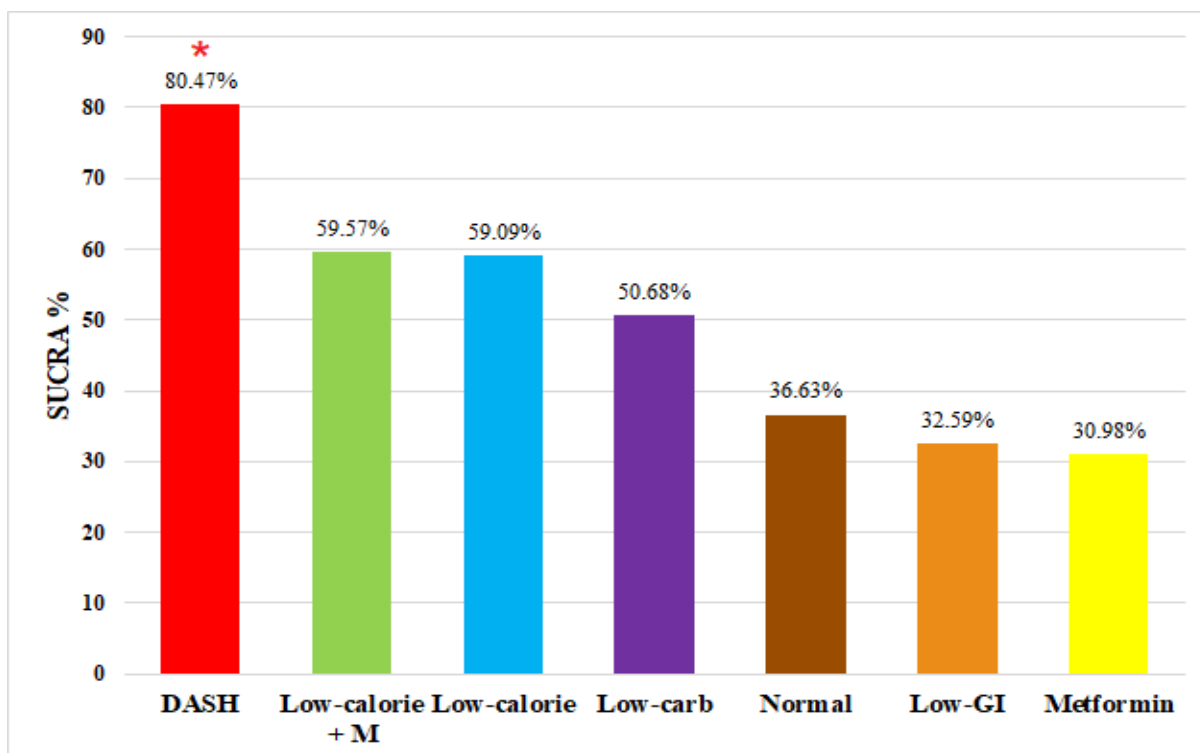
На доњим ранкограмима, који представљају површину испод кумулативне криве рангирања (SUCRA%), приказане су вредности параметра који пратимо. Вредности SUCRA се крећу од 0 до 100%. Што је вредност SUCRA већа и што је ближа 100%, већа је вероватноћа да је интервенција у највишем рангу или једном од највиших рангова.



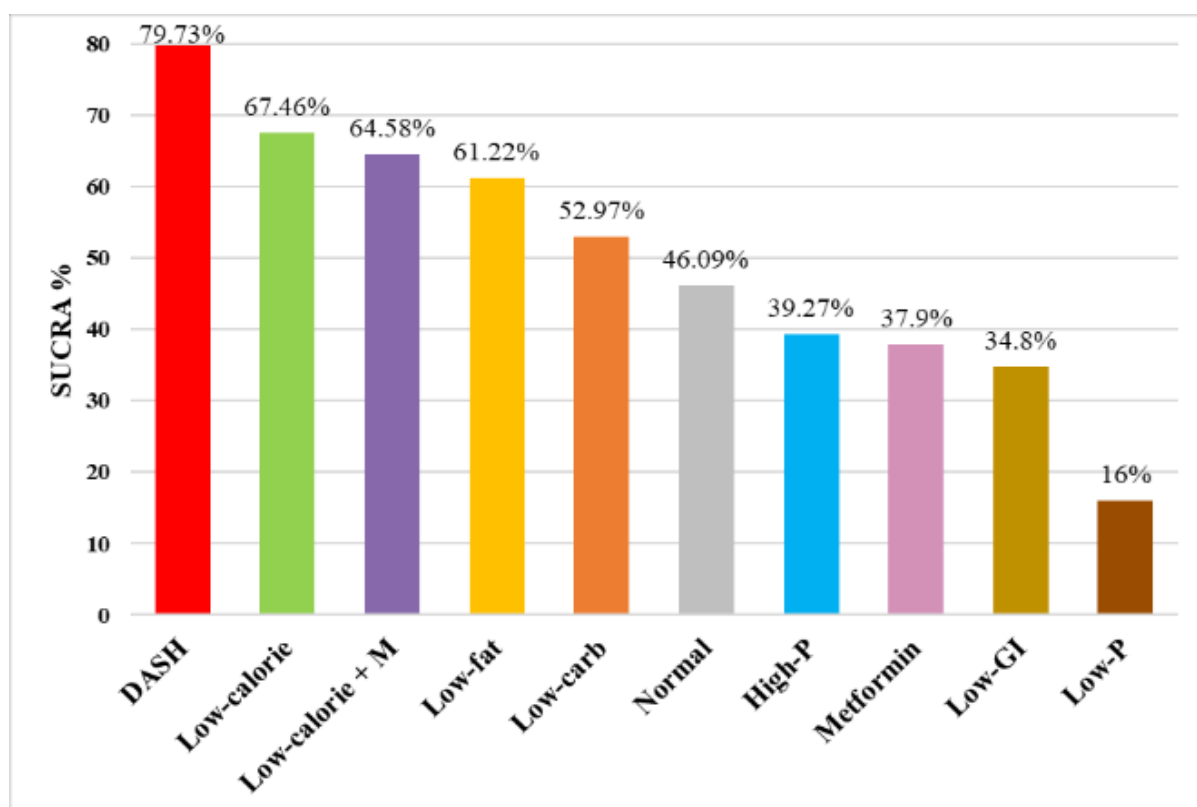
Слика 6. Смањење BMI, Преузето из: [25]



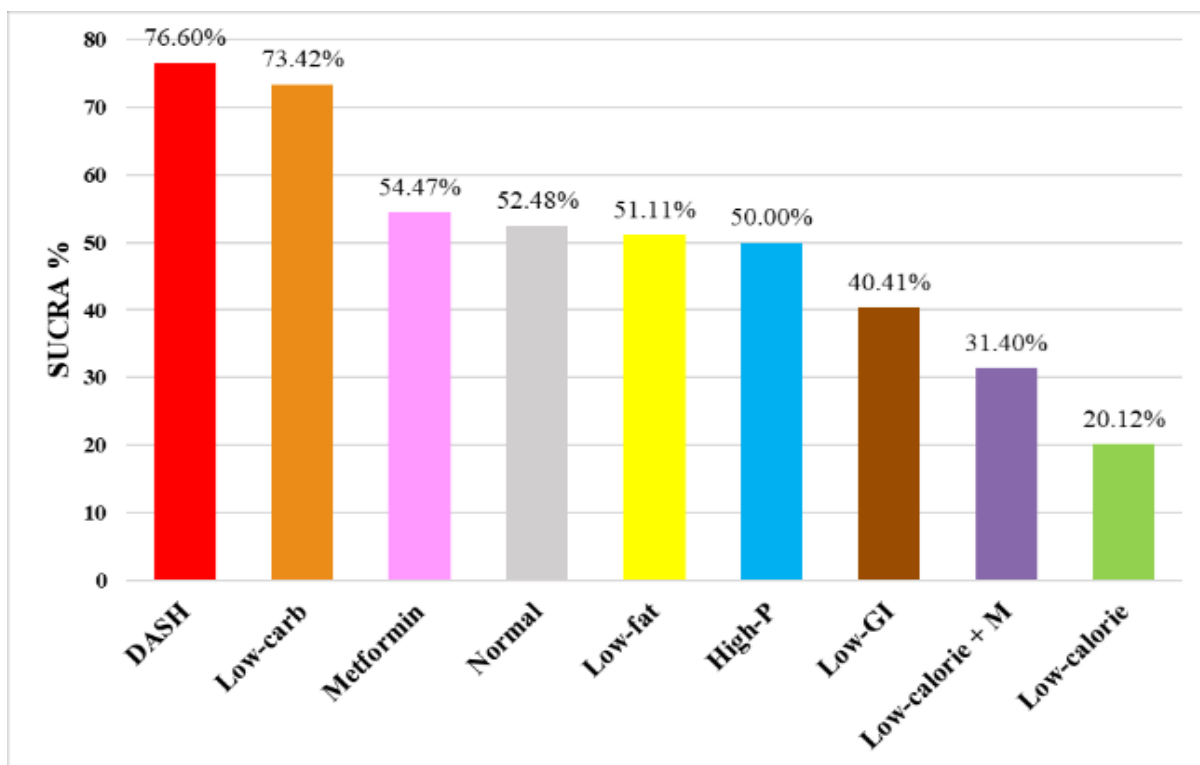
Слика 7. Смањење тежине, Преузето из: [25]



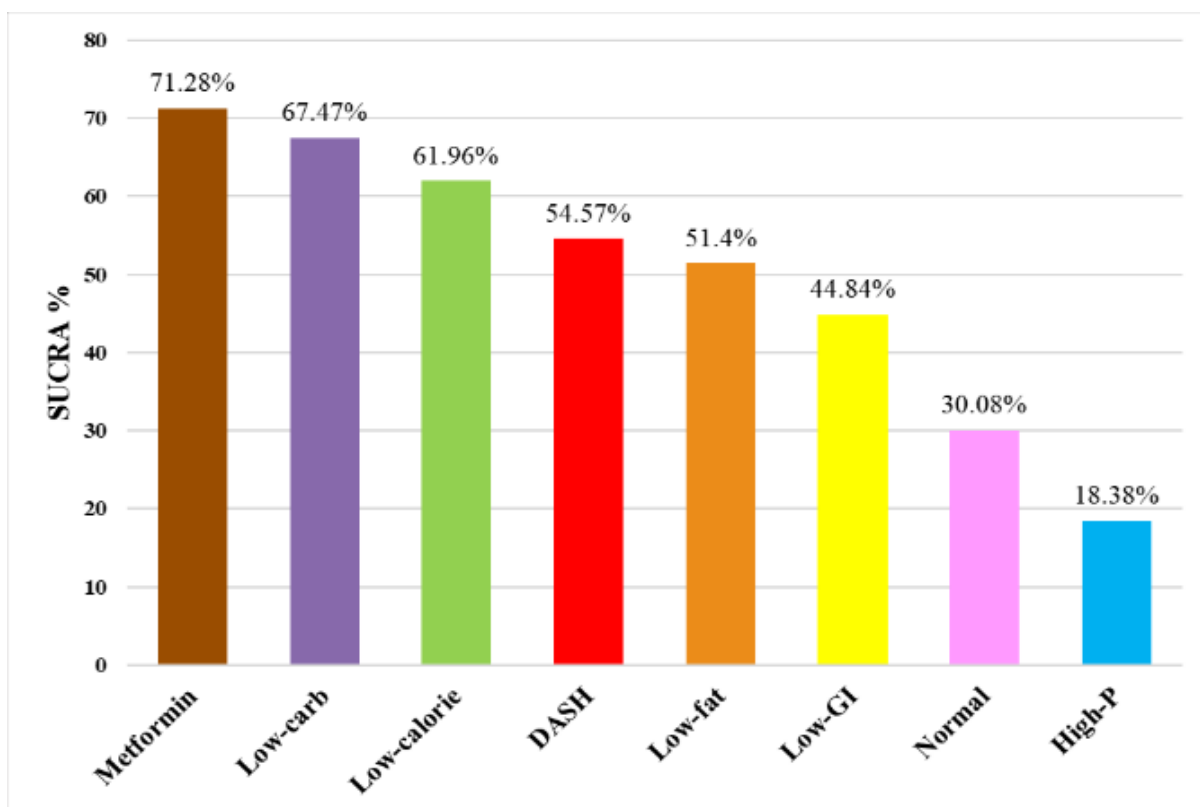
Слика 8. Смањење НОМА-ИР, Преузето из: [25]



Слика 9. Смањење инсулина наташите, Преузето из: [25]



Слика 10. Смањење глукозе наташте, Преузето из: [25]



Слика 11. Смањење ТТ, Преузето из: [25]

У овој студији идентификовано је 19 рандомизованих контролисаних студија (RCTs), које су обухватале податке од 727 пацијената који су различито лечени са 10 врста дијететских интервенција и метформином.

DASH дијета била је најефикаснија у смањењу хомеостатског модела процене инсулинске резистенције (SUCRA 92,33%), нивоа глукозе у крви на празан стомак (SUCRA 85,92%), нивоа инсулина на празан стомак (SUCRA 79,73%) и нивоа триглицерида (SUCRA 82,07%).

За BMI најефикаснија интервенција била је дијета са ниским садржајем калорија (SUCRA 84,59%). За губитак тежине, дијета са ниским садржајем калорија са метформином (SUCRA 74,38%) била је најефикаснија интервенција. Метформин је произвео највеће смањење LDL холестерола (SUCRA 78,08%) и укупног нивоа тестостерона (SUCRA 71,28%). Дијета са ниским садржајем угљених хидрата била је најефикаснија интервенција за смањење нивоа холестерола (SUCRA 69,68%), док је нормална исхрана (SUCRA 65,69%) била на првом месту по повећању нивоа HDL холестерола [25].

## **4.2. Суплементација жена са полицистичним оваријалним синдромом**

Гојазност и метаболички синдром су у сталном порасту. Један од терапијских приступа код жена са PCOS јесте употреба додатака исхрани, било да су присутни у храни као биоактивни молекули или да се примењују као суплементи . Последњих година, неколико функционалних намирница, биоактивних једињења или нутрацеутика је истражено и укључено у лечење различитих болести [10].

### **4.2.1. Инозитол**

Инозитол се природно јављају у виду 5 стереоизомера, а најзаступљенији су мио-инозитол (MI) и Д-хиро-инозитол (DCI). У јајнику, MI је укључен у модулацију уноса глукозе и сигнализацију FSH док DCI контролише синтезу гликогена и инсулином индуковану синтезу андрогена . Метаболизам инозитола је често нарушен код жена са PCOS, што обично произилази из неравнотеже у оваријалном MI и DCI, што има штетне ефекте на метаболизам глукозе и репродуктивно здравље код ових жена [32].

Отуда је логично да су студије показале да је суплементација инозитолом дала повољне резултате код PCOS јер побољшавајући IR и смањујући лучење триглицерида, позитивно утиче и на стање PCOS [10].

DCI и MI се лако налазе у исхрани заснованој на биљу и сматрају се сензибилизаторима инсулина. Постоје студије које доказују да је инозитол ефикаснији сензибилизатор инсулина него метформин [33].

Присуство DCI зависи од активности епимеразе способне да конвертује MI у DCI. Чим се IR манифестује, стопа конверзије се мења, односно долази до смањења интрацелуларне концентрације DCI. Када се ниво DCI оптимизује суплементацијом, он позитивно утиче на активност инсулинских рецептора и, последично, на метаболизам глукозе. Иако постоје два облика инозитола, сматра се да је DCI ефикаснији у поновном успостављању исправне инсулинске осетљивости и синтезе гликогена.

Испитивање код жена са PCOS које су суплементирале DCI-ом у различитим дозама, показало је да 500 мг/дан током 12 недеља побољшава осетљивост на инсулин код жена погођених гојазношћу, док је 1200 мг/дан током 6 недеља било повезано са повећаним ослобађањем DCI- инозитолфосфогликанског медијатора, повећавајући истовремено осетљивост и на инсулин.

У студији спроведеној на једанаест девојчица са гојазношћу, старих од 7 до 15 година, уз додатак инозитола током 6 месеци (MI 1100 мг + DCI 27,6 мг + фолна киселина 400 µг), дошло је, у односу на контролну групу, до већег смањења инсулина наташте, као и на ниво глукозе у крви и инсулина након 120 минута.

Побољшана овулаторна функција, крвни притисак и концентрације триглицерида у плазми су пријављене у другом испитивању, спроведеном на 44 жене са PCOS-ом и гојазношћу, уз додатак од 1200 мг/дан DCI током 8 недеља. Коначно, пошто PCOS карактерише системска тиха упала услед повећаног оксидативног стреса, суплементација DCI (1000 мг/дан) довела је до смањене производње слободних кисеоничних радикала у фоликуларној течности и последичног смањења инсулинске резистенције [10].

Инозитол имају двоструки ефекат на концентрацију слободног андрогена: (1) доприносе сазревању фоликула чиме могу да побољшају механизам селекције доминантног фоликула, повећавајући активност ароматазе, и на тај начин ефективно

смањују укупну производњу андрогена, али (2) они такође индукују производњу SHBG, што доводи до смањења нивоа слободних андрогена. Инозитол смањују нивое тестостерона и андростендиона, али не и концентрацију DHEA, што сугерише да је њихов антиандрогени ефекат углавном заснован на побољшању функције јајника. С друге стране, DCI је инхибитор ароматазе и промовише гликоген синтазу, која инхибира конверзију андрогена у естрогене, што доводи до акумулације андрогена и недостатка естрогена. То значи да дуготрајна примена DCI или примена високих доза може погоршати симптоме PCOS-а [34].

У прилог овоме говоре и резултати студије из 2022. године, у којој је учествовало 48 жена са IR, старости између 25 и 40 година, са BMI између 26 и 32, подељено у две групе: обе групе су се придржавале хипокалоријске медитеранске дијете током 4 месеца, а пацијенткиње у третираној групи су такође прошле кроз третман са 2400 мг/дан DCI током истог периода. Након 4 месеца, обе групе су показале значајно побољшање осетљивости на инсулин, што се огледа у смањењу НОМА индекса, нивоа глукозе у крви, нивоа инсулина наташте, липидног профила, као и смањењу телесне тежине и BMI у обе групе. Међутим, евалуација хормонских профила открила је неочекиване налазе, јер је група која је примала суплемент DCI показала хиперандрогенизам и менструалне неправилности, што је показано значајним повећањем укупног тестостерона, андростендиона, LH и дужине менструалног циклуса. Студија стога потврђује доказе о метаболичким користима хипокалоријске медитеранске исхране, независно од примене DCI, код жена са IR и прекомерном тежином, а истовремено указује на сложен хормонски утицај суплементације високим дозама DCI током средњег до дугог периода [35].

Међутим, краткорочно, DCI може побољшати нивое инсулина, што позитивно утиче на производњу SHBG. Спроведена студија показује да третман у трајању 6-8 недеља није имао штетних ефеката на ниво андрогена [34].

Треба истаћи да тренутно разумевање стања PCOS често не узима у обзир постојеће разлике између различитих фенотипова описаних Ротердамским критеријумима. Резултати студије где је примењен миоинозитол, спроведене на две групе пацијента, посебно пратећи пацијенте који показују хиперандрогенизам (фенотип А-Б-Ц или хиперандрогени-PCOS (H-PCOS)) и нехиперандрогене пацијенте (фенотип Д или NH-PCOS), показали су значајно бољи хормонски и ендокрини профил H-PCOS, док је код NH-PCOS био мањи ефекат на испитиване параметре. Ови налази указују на то да је код

различитих фенотипова PCOS-а вероватно различита и етиологија синдрома и да је неопходно да буде додатно разјашњена. На основу ове премисе, потребно је истражити нове клиничке приступе и терапијске алате за лечење жена са PCOS-ом, фенотипа Д, јер би терапијску препоруку, посебно за ову подгрупу PCOS, требало редефинисати [36].

#### 4.2.2. Алфа- липоинска киселина

Други молекул од интереса је алфа-липоинска киселина (ALA). Налази се углавном у кромпиру, броколију, спанаћу, парадајзу, прокељу, грашку, смеђем пиринчу и црвеном месу. Људи апсорбују незнатне количине ALA у биолошки активном облику који се брзо метаболише, чиме се спречава његово акумулирање у људским ткивима. ALA је моћан хватач слободних радикала и делује сензибилизирајуће на инсулин због чега може бити корисна у лечењу PCOS-а чак и ако се њени корисни ефекти односе само на метаболичке карактеристике синдрома. Студије су показале да ALA може да смањи телесну тежину утичући на смањење уноса хране и повећавајући потрошњу енергије потискивањем активности хипоталамуса тј. инхибицијом AMP-K. Такође је показано да примена алфа-липоичне киселине са контролисаним ослобађањем (CRLA) у дози од 600 мг, два пута дневно током 16 недеља, код 6 жена са PCOS може изазвати побољшање IR и липидног профила у плазми, што сугерише да CRLA има позитивне ефекте на фенотип PCOS [1].

Интересантно је да комбинација инозитола са ALA, делује синергистички у побољшању контроле гликемије, IR и метаболичких и ендокриних карактеристика код пацијената са PCOS. Резултати студије из 2015.године спроведене код 46 жена са PCOS-ом наводе на закључак да комбинација DCI и ALA може имати снажан утицај на метаболички профил чак и уз краткотрајну примену. Потребна су даља истраживања ALA да би се у потпуности разјаснио њен утицај на PCOS [1].

#### 4.2.3. Омега-3 масне киселине- докозахексаенска и еикозапентаенска киселина

Докозахексаенска киселина (DHA) и еикозапентаенска киселина (EPA) су  $\omega$ -3 дуголанчане полинезасићене масне киселине која припадају есенцијалним масним киселинама јер их људи не могу синтетисати *ex novo* [10]. С обзиром на то да се PCOS

одликује инсулинском резистенцијом и често развојем метаболичког синдрома, уз повећан ризик од кардиоваскуларних и метаболичких болести, улога дијететских масти је интензивно проучавана.

Висок унос дуголанчаних полинезасићених масних киселина, због њихове способности да модулирају упалу, може спречити развој главних коморбидитета повезаних са гојазношћу, нарочито метаболичког синдрома. Низак ниво дуголанчаних полинезасићених масних киселина, посебно ДНА, и висок однос  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 у фосфолипидима мембрана скелетних мишића повезани су са инсулинском резистенцијом код одраслих [10].

У рандомизованој контролисаној студији, у којој је учествовало 25 жена са PCOS, упоређивани су ефекти примене 4г/дан  $\omega$ -3 масних киселина наспрам плацеба током 8 недеља и показано је да суплементација  $\omega$ -3 масним киселинама има благотворан ефекат на хепатичну стеатозу код жена са PCOS. У овој студији,  $\omega$ -3 масне киселине су такође биле повезане са смањеним нивоом триглицерида у плазми и крвним притиском. Оне смањују упалу, оксидативни стрес и смањују синтезу триглицерида у јетри [37].

Мета-анализа девет рандомизованих контролисаних студија у којој је учествовао 591 испитаник показала је да је суплементација  $\omega$ -3 масним киселинама (900–4000 мг/дан) током 6–24 недеље побољшала НОМА-IR, док су укупни холестерол, триглицериди и LDL-холестерол смањени, али није било ефекта на BMI, FBG, инсулин на таште, HDL холестерол, LH, FSH, SHBG или серумски тестостерон код жена са PCOS. Примећена је велика хетерогеност за већину исхода, а аутори су закључили да су, иако се  $\omega$ -3 масне киселине могу користити код жена са PCOS у комбинацији са инсулинском резистенцијом и/или дислипидемијом, потребна су додатна и опсежнија рандомизована клиничка испитивања са дужим праћењем исхода да би се потврдили ови ефекти [32].

Један од радова који се бавио систематским прегледом чланака о ефектима суплементације  $\omega$ -3 масним киселинама код жена са PCOS показао је да, упркос чињеници да одабране студије нису показале никакве директне користи од суплементације  $\omega$ -3 масним киселинама код PCOS-а, ове масне киселине јасно промовишу индиректне користи побољшањем метаболичког профила повезаног са болешћу. Ефикаснији резултати могли су се приметити у липидном и гликемијском профилу са дозама између 1200 и 1500 мг рибљег уља ЕРА+ДНА/дан. Што се тиче андрогеног профила, доза од 1200 до 1500 мг ЕРА+ДНА током 6 месеци је неопходна за

побољшање резултата. Када говоримо о антропометријском профилу, анализирани студије код жена са PCOS су оскудне и неуједначене у погледу користи од губитка тежине и/или телесне масти. Постоји позитиван утицај на антиоксидативни профил и биомаркере инфламаторног процеса јер долази до смањења CRP и регулације експресије PPAR- $\gamma$  гена са различитим дозама након 12 недеља употребе. Масне киселине су природни лиганди метаболичких нуклеарних рецептора, односно PPAR (рецептори активирани пероксизомским пролифератором). Активација ових рецептора може инхибирати кодирање протеина који стимулишу синтезу липида и стимулирати гене који повећавају оксидацију липида у јетри и мишићима[38] .

Пошто су резултати обећавајући, требало би спровести даља истраживања са боље дефинисаним стандардима у погледу дозирања и трајања суплементације [38] .

#### 4.2.4. Витамин Д

Витамин Д је стероидни хормон који се првенствено ствара у кожи под утицајем сунчеве светлости, док је унос храном ограничен- може се наћи у масној риби или обогаћеним млечним производима. Витамин Д је кључан за метаболизам калцијума и одржавање хомеостазе костију, а претпоставља се да такође има важне метаболичке и ендокрине функције [32].

Витамин Д повећава синтезу и ослобађање инсулина, повећава експресију инсулинских рецептора и повећава одговор инсулина на транспорт глукозе. Витамин Д индиректно утиче на метаболизам угљених хидрата нормализујући концентрацију екстрацелуларног калцијума и паратиroidног хормона [39].

Сматра се да на хомеостазу глукозе утиче и захваљујући присуству специфичног рецептора за витамин Д у  $\beta$ -ћелијама панкреаса и скелетним мишићима, експресији ензима  $1\alpha$ -хидроксилазе, који може катализовати конверзију 25-хидроксиовитамина Д [25(OH)D] у  $1,25$ -дихидроксиовитамин Д. Низак ниво [25(OH)D] може погоршати симптоме PCOS-а, пре свега инсулинску резистенцију, овулаторне и менструалне неправилности, неплодност, хиперандрогенизам и гојазност, као и да повећају ризик од кардиоваскуларних болести [40].

Витамин Д инхибира синтезу проинфламаторних цитокина који могу допринети настанку IR. Код жена са PCOS које су примале 20.000 IU холекалциферола недељно, дошло је до побољшања метаболизма угљених хидрата. Примећено је смањење глукозе наташте, триглицерида и естрадиола. Иако нису примећене промене у нивоу андрогена, примећена су побољшања у учесталости менструације. Комбинована суплементација магнезијума, цинка, калцијума и витамина Д у другој студији имала је за резултат значајно смањење хирзутизма и укупног тестостерона у поређењу са плацебом, али суплементација није утицала на нивое SHBG или индекс слободног андрогена . Супротно томе, комбинација витамина Д и рибљег уља смањила је параметре запаљења у телу (серумски Ц-реактивни протеин (CRP), довела до нисходне регулације гена за интерлеукин (ИЛ)-1) и смањила ниво укупног тестостерона и благотворно је утицала на параметре менталног здравља [39].

Витамин Д игра физиолошку улогу у репродукцији, укључујући развој фоликула јајника и лутеинизацију, тако што утиче на промену AMH сигнализације, осетљивости на FSH и производњу прогестерона у хуманим гранулоза ћелијама. Код особа са PCOS, праћеног недостатком витамина Д, суплементација витамином Д може смањити абнормално повећане нивое AMH у серуму. Суплементација витамином Д и калцијумом, поред терапије метформинем, може побољшати регуларност менструације, овулацију, хиперандрогенизам и развој фоликула код пацијенткиња са PCOS. Жене са PCOS-ом имају високе нивое AMH, што доводи до аберантне фоликулогенезе јајника. Терапија витамином Д враћа нивое AMH у серуму на нормалне вредности, што може довести до побољшања фоликулогенезе. Резултати једне мета-анализе су показали да комбиновање метформина са калцијумом/ витамином Д побољшава регуларност менструације и сазревање фоликула, значајно смањује нивое инсулина у серуму и ниво шећера у крви наташте. Поред тога, ова комбинација смањује ниво хирзутизма и тестостерона, ниво TG и VLDL- холестерола у серуму, као и нивое укупног холестерола и LDL холестерола код пацијенткиња са PCOS [3].

Интересантно је да је у једној од студија примећено да су гликемијски ефекти били израженији услед примене ниских дневних доза витамина Д, у поређењу са интермитентним високим дозама [32].

Ипак, потребне су даље студије да би се са сигурношћу проценио могућ користан ефекат на профил липида у плазми, упалу и хиперандрогенизам жена погођених PCOS-ом [1].

#### 4.2.5. Пробиотици, пребиотици и симбиотици

Неки докази су довели до хипотезе да су промене у микробиому укључене у генезу PCOS. Примећено је да је микробиом црева жена са PCOS-ом мање разнолик а са већом пропустљивошћу црева него код жена без PCOS, што је уско повезано са хиперандрогенизмом и повећаним нивоом системске инфламације.

Опције лечења измењеног микробиома црева који доводи до PCOS укључују пробиотике, пребиотике, синбиотике и неке новије терапије, међу којима је и трансплантација фекалне микробиоте [1].

**Пробиотици** се природно налазе у ферментисаној храни и по дефиницији представљају „живе микроорганизме који, када се дају у одговарајућим количинама, представљају здравствену корист за домаћина“. Код жена са PCOS-ом, терапија пробиотикима доводи до побољшања метаболичког профила. Уствари, уочено је да суплементација *L. casei*, *L. acidophilus*, and *B. bifidum* током 12 недеља може да доведе до смањења BMI са повољним ефектима на гликемију, VLDL-холестерол и триглицериде код пацијената са PCOS. Слично томе, значајно смањење нивоа глукозе у плазми и нивоа инсулина у серуму примећено је код жена са PCOS леченим током 8 недеља комбинацијом *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum*, and *S. Thermophiles* [1] [41].

**Пребиотици** су ферментисане супстанце које изазивају специфичне промене у саставу и/или активности микробиоте црева домаћина; најпознатији су инулин, лактулоза, фруктоолигосахариди (FOS) и галактоолигосахариди (GOS). Пошто пребиотици индукују раст и *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, они производе позитивне ефекте на имуномодулаторна својства и метаболичке маркере производећи значајно смањење нивоа глукозе, триглицерида, укупног холестерола и LDL-а. Испитивање спроведено 2018. године је показало да редовна конзумација резистентног декстрина, који је пребиотик, може помоћи у регулисању метаболичких параметара и смањењу хиперандрогенизма, хирзутизма и абнормалности менструалног циклуса код жена са PCOS [1].

**Синбиотици** се односе на дијететске суплементе састављене од пробиотика и пребиотика. Пребиотици су једињења у храни која стимулишу раст и активност

пробиотика. У 2020, мета анализа је показала да пробиотичка/симбиотска примена може побољшати метаболичке, хормоналне и системске инфламаторне факторе код жена са PCOS. Пробиотици и синбиотици значајно смањују глукозу у плазми наташте, инсулин у крви наташте, НОМА-IR и триглицериде. Такође, пробиотици и синбиотици имају утицај на антропометријске параметре као што су BMI и телесна тежина код жена са PCOS, кроз позитивну модулацију енергетског биланса, подржану смањењем нивоа лептина у циркулацији након третмана. Према радовима пронађеним у литератури, суплементација пробиотицима, пребиотицима и синбиотицима може побољшати неке од штетних здравствених исхода повезаних са PCOS. Међутим, потребно је више истраживања да би се одредило трајање и дозе ових терапија и проценило њихово деловање и интеракције са биолошким процесима који леже у основи PCOS [1] [41].

Потенцијална терапијска стратегија за PCOS коју тек треба испитати је трансплантација фекалне микробиоте (ФМТ) која се састоји од инфузије микроорганизама из фецеса здравих донора како би се постигла брза промена у саставу цревног микробиома домаћина [1] [34].

Терапија	Модел истраживања	Ефекти
Пробиотик	Људи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓BMI</li> <li>• ↓гликемија, ↓инсулин, ↓триглицериди, ↑ХДЛ</li> <li>• Позитивна контрола хормонских и инфламаторних показатеља</li> </ul>
Пребиотик	Људи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓гликемија, ↓инсулин, ↓триглицериди, ↓ЛДЛ</li> <li>• ↓хиперандрогенизам, ↓хирзутизам, ↓абнормалности менструалног циклуса</li> <li>• Позитивни ефекти на имуномодулаторна својства и метаболичке показатеље</li> </ul>
Синбиотик	Људи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓BMI и телесна тежина</li> <li>• ↓гликемија, ↓инсулин, ↓НОМА-IR, ↓триглицериди</li> <li>• Позитивна контрола хормонских, метаболичких и инфламаторних показатеља</li> </ul>

Табела 3. Терапеутски ефекти суплементације пробиотицима, пребиотицима и симбиотицима, Преузето из: [1]

#### 4.2.6. Берберин

Берберин је по саставу изохинолински алкалоид. Главна је компонента многих лековитих биљака у традиционалној кинеској медицини. У студијама је показао многе функције на организам човека, укључујући снижавање глукозе у крви, регулацију липида у крви, проширење коронарних артерија, антибактеријску активност и антиаритмичка својства. Промовише транспорт и потрошњу глукозе и метаболизам липида, утичући на синтезу липида; повећава секрецију антиинфламаторних цитокина; ублажава хроничне упале ниског степена; потискује оксидативни стрес; и обликује микробиоту црева. Због свега наведеног, берберин је предложен као помоћно средство у медицинском лечењу PCOS [10]. Метаболички ефекти берберина код дијабетеса типа 2 повезани су са активацијом протеин киназе која је већ активирана аденозин монофосфатом [39].

Уз то, берберин смањује синтезу стероидних хормона и експресију ароматазе у јајницима делујући на осовину хипоталамус–хипофиза–јајници, и побољшава брзину овулације и регулацију менструације, чиме се повећава могућност зачећа и стопа живог рађања. Студије су показале да чак и уз дуготрајну употребу берберина, његови нежељени ефекти су пролазни и благи (затвор, мучнина), што сугерише да берберин може бити безбедно и обећавајуће средство за лечење пацијената са PCOS [39].

#### 4.2.7. Куркумин

Куркумин је главно активно једињење добијено из куркуме има више антиинфламаторних својстава. Деловањем на капацитет ензима супероксид-дисмутазе, може да регулише цитокине, протеин-киназе и одређене адхезионе молекуле. Показало се да је куркумин ефикасан код метаболичког синдрома. Када су жене са PCOS суплементирале куркумином у комбинацији са метформином, било 80мг или 500 мг, три пута дневно током 3 месеца, аутори су пријавили значајно смањење HOMA-IR, QUICKI и LDL-холестерола и повећање HDL-холестерола [10].

Рандомизована контролисана студија у којој је учествовало 67 жена показала је да су се глукоза наташте и дехидроепиандростерон смањили са 500 g куркумина 3 пута дневно током 12 недеља у поређењу са плацебом, без промене у инсулину на таште. Још једна

рандомизована контролирана студија са 51 женом је известила да су се неке мере IR (QUICKI) побољшале у групи која је примала куркумин у дози 500 мг дневно током 6 недеља, али не и у групи која је примала плацебо; разлика између група у параметрима липида или гликемијским индексима није било [32].

Иако се куркумин добро толерише код људи, његова лоша биорасположивост је главно ограничење у клиничкој пракси. Из тог разлога је развијено неколико формулација, укључујући инкапсулацију егзозома млека, у циљу побољшања желудачне резистенције и повећања цревне апсорпције, као и комбинација са пиперином, који промовише глукуронидацију у јетри [10].

#### 4.2.8. Комбинација антиоксиданаса

Једна од студија имала је за циљ процену ефикасности суплементације комбинацијом антиоксиданата (липоинска киселина, N-ацетилцистеин, витамин Б6 и S-аденозил-L-метионин) за модулацију метаболичких, ендокриних и клиничких параметара у поређењу са оралном контрацепцијом код жена без дијабетеса којима је недавно дијагностикован синдром полицистичних јајника (PCOS). Прва група је примала само комбинацију антиоксиданаса, друга само оралне контрацептиве а трећа и антиоксидансе и оралне контрацептиве. Након 6 месеци лечења, HOMA-IR је смањен само групи третираној комбинацијом антиоксиданаса, са значајним просечним смањењем од -0,92 поена. Андростендион је значајно смањен у свим групама. Клинички параметри који су се значајно побољшали у свим групама били су хирзутизам, акне, нередовна менструација и квалитет живота, без статистичких разлика између група. То наводи на закључак да би комбинација антиоксиданата могла бити одговарајућа терапија за пацијенткиње са PCOS када орални контрацептиви нису индиковани, јер су у свим групама клинички параметри, нередовна менструација, као и андростендион и квалитет живота значајно побољшани без статистичких разлика између група [42].

#### 4.2.9. Ферментисани црвени пиринач

Ферментисани црвени пиринач добија се ферментацијом пиринча (*Oryza sativa*) помоћу посебне врсте квасца. Богат је биоактивним једињењима (монаколинима) који снижавају ниво липида у плазми и LDL-холестерола. Студија на испитаницима са умереном хиперхолестеролемијом показала је да има позитивне ефекте на ендотелну функцију и на крутост артерија. Друга студија која је обухватила пацијенте са инфарктом миокарда показала је да суплементација ферментисаним црвеним пиринчом смањује учесталост коронарних догађаја. Често се комбинује са другим суплементима или биљним једињењима (берберин или поликозаноли), који имају позитивне ефекте на ниво холестерола, триглицерида и глукозе у плазми, као и на однос адипонектина и лептина[10].

#### 4.3. Биљна терапија код PCOS

Потражња за биљним лековима је повећана због високих економских трошкова и великог броја неповољних ефеката повезаних са употребом алопатских лекова. Од давнина, биљке су биле главни извор лековитих супстанци. Без обзира на револуцију у области фармацеутске хемије која олакшава синтезу широког спектра лекова који су, између осталог, омогућили лечење раније неизлечивих болести, велики број лековитих биља које имају ефекат на PCOS симптоме су и даље у употреби широм света [6].

**Сладић**, *Glycyrrhiza glabra* L., члан је породице Fabaceae и користи се у традиционалној медицини због својих лековитих својстава код рана, ублажавања болова, ублажавања кашља и лечења гастритиса. Ова биљка је цењена због присуства есенцијалних лековитих једињења у корену, укључујући флавоноиде, стероле, гуме, скробове и есенцијална уља. Стероли или фитоестрогени који се налазе у сладићу повезани су са смањењем триглицерида и холестерола. Глицерин, примарна активна компонента у корену сладића, поседује ниво слаткоће приближно 50 пута већи од сахарозе. Студије су откриле да глицерин показује утицај сличан минералокортикоидима тако што инхибира ензим 11-бета-хидроксистероид дехидрогеназе типа 2 (11бетаHSD2). Ова инхибиција повећава ниво глукокортикоида у крвотоку а глукокортикоиди стимулишу лучење инсулина, чиме доприносе смањењу нивоа шећера у крви [7]. Ефикасан је у смањењу

концентрације тестостерона у серуму и против хирзутизма код пацијената са PCOS-ом. Његов ефекат на метаболизам андрогена испољава се је у лутеалној фази циклуса [6].

**Алоја**, *Aloe vera* (L.) Burm. f., активност алоја гела на PCOS испитивана је на моделу пацова. У овој студији коришћене су петомесечне женке пацова соја Charles Foster.. Да би се изазвао PCOS, животиње су третиране инхибитором ароматазе односно леком летрозолом. Третман ових пацова оралном формулацијом гела алоје током 45 дана довео је до обнављања стероидног статуса у јајницима, као и до позитивних промена у стереогенези и еструсном циклусу (репродуктивном циклусу код женки пацова) [6].

**Ланено семе**, *Linum usitatissimum* L., смањује хирзутизам, гојазност и концентрације инсулина и тестостерона у серуму [6]. Богато је алфа-линолном киселином, лигнанима и дијететским влакнима. Лигнани и влакна могу побољшати осетљивост на инсулин тако што смањују брзину апсорпције глукозе и ослобађања инсулина, док алфа линолна киселина може повећати концентрацију адипонектина [32]. Они смањују крвни притисак и ниво холестерола у плазми [10].

**Цимет**, *Cinnamomum verum* J., екстракт цимета веома је ефикасан у побољшању IR и потенцирању деловања инсулина. Своју главну активност остварује на инсулинском сигналном путу повећавајући активност пируват-киназе и на тај начин смањујући инсулинску резистенцију [6] али може имати хипогликемијске ефекте и путем аутофосфорилације и дефосфорилације инсулинских рецептора; синтезе и транслокације GLUT-4 рецептора; и/или инхибиције цревних глюкозидаза и промене експресије PPAR- $\gamma$  [32].

Група научника спровела је мета-анализу цимета за метаболичке параметре код жена са PCOS и идентификовали су 5 испитивања (са 448 испитаника), од којих су сва оцењена као високог квалитета. Пријављена су побољшања у глукози и инсулину на таште и НОМА-IR, као и разлике у липидима (LDL холестерол, HDL холестерол, укупни холестерол), али није било разлика у телесној тежини или BMI, у поређењу са плацебом. Дозе цимета су се кретале од 336 мг/дан екстракта цимета или 1500 мг/дан капсула цимета, са трајањем од 6 до 24 недеље. Иако ове студије пружају неке индикације о потенцијалним користима суплемената цимета за метаболизам глукозе и липида, и даље постоји потреба за даљим разјашњењем оптималних доза и трајања, као и основних механизма деловања у контексту PCOS [32].

**Куркума**, *Curcuma longa* L., доводи до смањења нивоа андрогена и побољшања овулације. (7) Главни активни принцип куркуме је куркумин- детаљније обрађен у секцији 4.2.7.

**Бели божур**, *Paeonia lactiflora* Pall., је кинеска традиционална биљка чији је активни принцип пеонифлорин који испољава антиинфламаторне, имуномодулаторне и антиоксидативне ефекте [43]. Код пацијената са PCOS, ниво прогестерона је снижен, али употреба ове биљке у виду чаја снижава ниво LH и регулише тј. повећава ниво прогестерона. Када се редовно користи у виду чаја, регулише лучење естрогена и пролактина [6]. Истраживања су показала да пеонифлорин инхибира оксидативни стрес и аутофагију у ендотелним ћелијама људске пупчане вене. Студија на мишевима показала је да пеонифлорин штити ћелије јајника од оксидативног оштећења изазваног H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и инхибира фероптозу, смањује количину апоптозе ћелија јајника и подстиче развој јајника и активира митофагију како би се одржала контрола квалитета митохондрија у јајницима. Поред тога, у моделу синдрома полицистичних јајника код пацова, третман пеонифлорином је одложио фиброзу јајника док је друга студија потврдила да побољшава индекс јајника и развој фоликула код мишева са смањеном резервом јајника и промовише синтезу естрадиола у ћелијама KGN које су сличне гранулоза ћелијама у јајницима жена [43].

**Чедна бобица**, *Vitex agnus-castus* L., ова биљка има веома изражен ефекат на хипофизу. Пошто се различити хормони, укључени у патологију PCOS-а, ослобађају из хипофизе, ова биљка такође има потенцијал да позитивно утиче на симптоме PCOS-а као што су ановулација, аменореја и бол у карлици. То је један од најчешће коришћених древних лекова за хормонску регулацију. Како ова биљка утиче на ниво хормона у организму, њена употреба је забрањена код трудница или оних који узимају контрацептивне пилуле, као и код особа које узимају лекове за Паркинсонову болест или антипсихотике [6].

**Коприва**, *Urtica dioica* L., код пацијената са PCOS, ниво глобулина који везује полне хормоне (SHBG) је веома низак и производња мушког хормона тестостерона је већа. Ова биљка се користи за смањење нивоа тестостерона и повећање производње SHBG, а самим тим и за корекцију хормонске неравнотеже код пацијената са PCOS. Активни принципи одговорни за овај ефекат су у изобиљу присутне у корену биљке. Дуготрајна употреба ове биљке може изазвати хипотензију [6].

**Зелени чај**, *Camellia sinensis* (L.), Зелени чај је често коришћени биљни лек за губитак тежине што је често једна од мера за побољшање симптома и знакова PCOS. Зелени чај богат је катехинима, а епигалокатехин галат (EGCG) је најзаступљенији катехин зеленог чаја. Зелени чај је код пацова модулирао ниво гонадотропина, смањивао IR и тежину пацова, а такође је побољшао морфологију јајника [6]. У другој студији отврђено је да EGCG може инхибирати диференцијацију и пролиферацију адипоцита што доводи до губитка тежине у моделима културе адипоцита. У животињским моделима гојазности, утврђено је да EGCG подстиче бета-оксидацију код мишева и повећава потрошњу енергије. Мета-анализа коју је вршила једна група сарадника показује да зелени чај има добар ефекат на смањење глукозе у крви на таште, концентрације гликованог хемоглобина (HbA1c) и инсулина на таште. Регулаторни ефекти зеленог чаја на хиперандрогинемију нису довољно јасни и захтевају додатне студије [44].

**Млечни чичак**, *Silybum marianum* (L.), је генерално ефикасан у хормонској регулацији али се показало да је његова комбинација са метформином још кориснија у лечењу ановулације и да доводи до повећања нивоа прогестерона. Наиме, студија која је пратила три групе пацијената: прву у којој су пацијенти примали 750мг/дан млечног чичка, другу где су пацијенти примали 1500мг/дан метформина и трећу у којој су пацијенти третирани комбинацијом млечног чичка и метформина у истим дозама као и у осталим групама, показала је најзначајније побољшање у трећој групи која је примала комбинацију млечног чичка и метформина [6].

#### 4.4. Баријатријска хирургија

Баријатријска хирургија се код веома гојазних особа показала као главна опција за губитак тежине у кратком временском периоду а од недавно се користи код гојазних жена са PCOS. Овај значајан губитак тежине даље утиче на побољшање IR, хиперандрогенизма, менструалних неправилности и овулаторне дисфункције. Последично, операција може успешно да посредује у регресији PCOS-а и унапреди плодност. Једна студија је процењивала утицај смањења телесне тежине, постигнуте баријатријском хирургијом, на нивое андрогена а ултразвуком је провераван утицај на промену запремине јајника код 36 гојазних пацијената са полицистичним јајницима. Добијени резултати су показали значајно смањење индекса телесне масе, нивоа

слободног и укупног серумског тестостерона, повећање SHBG и регулацију менструалног циклуса 6 и 12 месеци након операције, као и смањење и индекса слободног андрогена и запремине јајника на ултразвуку. Добијени резултати указују да баријатријску хирургију треба размотрити као могући третман код гојазних пацијената са PCOS, посебно код оних са метаболичким синдромом.

Друга студија је процењивала разлику у ефикасности између терапије лековима и баријатријске хирургије код 90 жена са гојазношћу и PCOS-ом, сугеришући да би баријатријску хирургију требало сматрати третманом прве линије за пацијенте са PCOS-ом и гојазношћу, јер је далеко ефикаснија од терапије лековима. Свакако, потребне су свеобухватније и дуже студије праћења како би се истражила улога баријатријске хирургије код гојазних жена са PCOS [1].

## 5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА И ПРЕПОРУКЕ

Синдром полицистичних јајника (PCOS) је сложен ендокрини и метаболички поремећај који је често повезан са неплодношћу, гојазношћу и инсулинском резистенцијом.

Упркос томе што се сматра да су полигени и мултифакторски узроци укључени у настанак болести, етиологија болести је и даље слабо схваћена. Треба нагласити значајан утицај елемената животне средине, укључујући исхрану и факторе начина живота, на настанак и развој PCOS. Приступ би требало да буде заснован на модификацијама животног стила, које би евентуално биле у спрези са фармаколошким и/или хируршким приступом.

Промену начина живота карактерише пре свега здрава исхрана и редовна физичка активност.

Физичка активност има фундаменталну улогу у оквиру стратегија за лечење PCOS-а јер се показало да побољшава неколико фактора везаних за PCOS.

Будући да гојазност погоршава клиничку слику овог синдрома, међународне препоруке указују да је контрола телесне тежине једна од главних стратегија лечења PCOS-а а код гојазних жена прва линија лечења PCOS-а је смањење телесне тежине од најмање 5%-10%, или ако се ради о мршавим пацијентима са PCOS-ом, препоручује се одржавање телесне тежине [2].

Чињеница је да не постоји јединствена нутритивна стратегија за контролу тежине а како се дијететске интервенције сматрају опцијама прве линије лечења, од суштинског је значаја да се процени најпогоднија стратегија исхране на основу здравственог стања, односно степена озбиљности манифестације синдрома и потреба сваког пацијента понаособ.

Оптимална исхрана и равнотежа макронутријената, у жена са PCOS, тек треба да буде идентификована и глобално призната, пошто је хетерогеност у доступним подацима још увек велика.

Ипак, расподела макронутријената слична оној која се налази у медитеранској исхрани, због свог антиинфламаторног ефекта и његове везе са смањеном телесном тежином, показала је позитивне ефекте а уз то је погодна за дуготрајно одржавање [2].

Кетогена дијета, такође, може резултовати побољшањем нутритивног статуса али треба имати у виду да, иако су добробити КД добро познате и доказане, дугорочна усклађеност са КД је ограничавајући фактор за њену примену и чини исхрану неодрживом [1].

Према студији која се бавила поређењем ефеката различитих дијета на PCOS, DASH дијета би требало да буде преферирана опција, посебно код пацијената који не могу да толеришу гастроинтестиналне нежељене ефекте изазване метформином. Поред тога, значајно запажање је да су дијете које избегавају промену односа макронутријената (на пример, DASH дијета), већ су засноване на смањењу дневног уноса калорија и кориговању квалитета хране, генерално биле ефикасније у смањењу симптома од оних дијета које имају за циљ промену односа макронутријената (на пример, исхрана богата протеинима) [25].

Познато је и да је микробиом генерално измењен код жена са PCOS. Дисбиоза цревне микробиоте може утицати на патогенезу болести. Њено кориговање, преко пребиотичких, пробиотичких и симбиотичких агенаса, је обећавајућа опција лечења. Упркос чињеници да се нови подаци стално објављују, овој области истраживања још увек недостају квалитетне студије, јер треба размотрити дужи временски период интервенције, као и шире и разноврсније интервентне групе, посебно у погледу етничке разноликости [45] [41].

Треба обратити пажњу на чињеницу да је позитивно дејство одређених суплемената дозно зависно те не треба олако посегнути за њима док се у потпуности не испитају ефекти активних принципа. Нпр. суплементација DCI у дози од 2400мг дневно, током 4 месеца, довела је до неочекиваних нежељених ефеката као што су хиперандрогенизам и менструалне неправилности, што је показано значајним повећањем укупног тестостерона, андростендиона, LH и дужине менструалног циклуса.(33) Позитивни гликемијски ефекти Витамин Д су израженији услед примене ниских него високих дневних доза [32].

И поред бројних студија, до данас, још увек не постоје поуздани подаци који подржавају ефикасност, безбедност и дугорочне здравствене користи једног специфичног нутриционистичког приступа, а ефекти дуготрајног дијеталног управљања PCOS-а морају бити тестирани и верификовани кроз даље студије [1].

На основу прегледа литературе такође можемо закључити да суплементација хранљивим материјама, укључујући минерале, витамине, хранљиве материје сличне витаминима и комплементарне терапије, може бити корисна у ублажавању неких од неповољних здравствених исхода повезаних са PCOS. Међутим, тренутна литература је недоследна и оскудна или лошег квалитета, што отежава утврђивање да ли су ове терапије, заједно или одвојено, ефикасне у управљању или лечењу симптома и исхода PCOS. Стога су за избор одговарајућих суплемента потребна даља истраживања, посебно путем добро осмишљених, адекватних рандомизованих контролираних студија, како би се утврдила ефикасност ових терапија и њихово дејство и интеракције са биолошким процесима који су у основи PCOS [32].

Због свега наведеног, персонализован приступ сваком пацијенту на основу идентификовања фенотипа, опсега проблема и приоритета пацијента, кроз комбиноване терапијске стратегије које делују истовремено на неколико аспеката, чини се најбољим начином за управљање PCOS.

С обзиром на драматично повећану преваленцију овог синдрома у последњих неколико година и његове последице на здравље жена, како краткорочно тако и дугорочно, неопходно је наставити са истраживањем могућих нефармаколошких третмана и њиховог утицаја на PCOS.

Треба напоменути да значајну подршку у подизању свести о распрострањености, најефикаснијим начинима превенције, дијагностике и лечења неплодности услед PCOS-а пружа Светска здравствена организација (СЗО) која је препознала размере и значај овог синдрома и, са државама чланицама и партнерима, улаже напоре да побољша здравље и репродуктивно благостање жена на глобалном нивоу. Осим тога, СЗО сарађује са владиним и невладиним партнерима на генерисању упутства за пружаоце здравствених услуга о томе како се може идентификовати и лечити PCOS али и промовише даља истраживања у вези са овим синдромом. СЗО помаже државама чланицама да посвете више пажње неплодности и њеним узроцима у оквиру националних здравствених политика, услуга и финансирања како би се осигурало да свако коме је потребна здравствена заштита у вези са неплодношћу може да је добије без финансијских потешкоћа [46].

## 6. ЗАКЉУЧАК

Синдром полицистичних јајника (PCOS) представља један од најзначајнијих ендокриних поремећаја код жена репродуктивног доба, са сложеним клиничким и метаболичким последицама. Савремена истраживања показују да правилна исхрана и суплементација могу имати кључну улогу у побољшању репродуктивних и метаболичких функција, као и у унапређењу квалитета живота жена са овим синдромом.

Дијететске стратегије попут медитеранске дијете, дијете са ниским гликемијским индексом, кетогене дијете или DASH режима показале су потенцијал у регулисању телесне тежине, побољшању осетљивости на инсулин и нормализацији менструалног циклуса. Истовремено, суплементи као што су инозитол, витамин Д, пробиотици и антиоксиданси могу допринети бољој хормонској равнотежи и смањењу хиперандрогенизма.

Ипак, иако постоје бројни докази о позитивним ефектима нутритивних интервенција, неопходна је критичка анализа њихових предности и ограничења, као и индивидуализовани приступ у примени. Ниједна стратегија није универзално применљива, већ захтева прилагођавање у складу са фенотипом, метаболичким статусом и индивидуалним потребама сваке жене. Због тога је мултидисциплинарни приступ, који укључује сарадњу нутрициониста, ендокринолога и гинеколога, од суштинског значаја за оптимизацију терапијских исхода.

Закључно, правилна исхрана и суплементација представљају значајан допунски терапијски алат у управљању PCOS, са потенцијалом да побољшају репродуктивне и метаболичке параметре. Њихова примена, уз индивидуализовани приступ и критичку процену, може допринети развоју ефикаснијих клиничких препорука и унапређењу квалитета живота жена са овим синдромом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Di Lorenzo, M., Cacciapuoti, N., Lonardo, M. S., Nasti, G., Gautiero, C., Belfiore, A., Guida, B., & Chiurazzi, M. (2023). Pathophysiology and nutritional approaches in polycystic ovary syndrome (PCOS): A comprehensive review. *Current Nutrition Reports*, 12(3), 527–544. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00479-8> (doi.org in Bing)
2. Barrea, L., Frias-Toral, E., Verde, L., Ceriani, F., Cucalón, G., Garcia-Velasquez, E., Moretti, D., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2021). PCOS and nutritional approaches: Differences between lean and obese phenotype. *Metabolism Open*, 12, 100123.
3. Singh, S., Pal, N., Shubham, S., Sarma, D. K., Verma, V., Marotta, F., & Kumar, M. (2023). Polycystic ovary syndrome: Etiology, current management, and future therapeutics. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1454. <https://doi.org/10.3390/jcm12041454> (doi.org in Bing)
4. Witchel, S. F., Oberfield, S. E., & Peña, A. S. (2019). Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *Journal of the Endocrine Society*, 3(8), 1545–1573. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078> (doi.org in Bing)
5. Chang, S., & Dunaif, A. (2021). Diagnosis of polycystic ovary syndrome: Which criteria to use and when? *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50(1), 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.002> (doi.org in Bing)
6. Zeng, L. H., Rana, S., Hussain, L., Asif, M., Mehmood, M. H., Imran, I., Younas, A., Mahdy, A., Al-Joufi, F. A., & Abed, S. N. (2022). Polycystic ovary syndrome: A disorder of reproductive age, its pathogenesis, and a discussion on the emerging role of herbal remedies. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 874914. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.874914> (doi.org in Bing)
7. Stańczak, N. A., Grywalska, E., & Dudzińska, E. (2024). The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Annals of Medicine*, 56(1), 2357737. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2357737>

8. Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
9. Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine Reviews*, 37(5), 467–520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
10. Calcaterra, V., Verduci, E., Cena, H., Magenes, V. C., Todisco, C. F., Tenuta, E., Gregorio, C., De Giuseppe, R., Bosetti, A., Di Profio, E., & Zuccotti, G. (2021). Polycystic ovary syndrome in insulin-resistant adolescents with obesity: The role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility. *Nutrients*, 13(6), 1848. <https://doi.org/10.3390/nu13061848>
11. Kshetrimayum, C., Sharma, A., Mishra, V. V., & Kumar, S. (2019). Polycystic ovarian syndrome: Environmental/occupational, lifestyle factors; An overview. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, 20(4), 255–263. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0142> (doi.org in Bing)
12. Srnovršnik, T., Virant-Klun, I., & Pinter, B. (2023). Polycystic ovary syndrome and endocrine disruptors (bisphenols, parabens, and triclosan)—A systematic review. *Life*, 13(1), 138. <https://doi.org/10.3390/life13010138>
13. Srnovršnik, T., Virant-Klun, I., & Pinter, B. (2023). Heavy metals and essential elements in association with oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome—A systematic review. *Antioxidants*, 12(7), 1398. <https://doi.org/10.3390/antiox12071398>
14. Sengupta, P., Dutta, S., & Hassan, M. F. (2024). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and oxidative stress. *Journal of Integrated Science and Technology*, 12(3), 752.
15. Franks, S., McCarthy, M. I., & Hardy, K. (2006). Development of polycystic ovary syndrome: Involvement of genetic and environmental factors. *International Journal of Andrology*, 29(2), 278–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00623.x>
16. Louwers, Y. V., & Laven, J. S. E. (2020). Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 14, 2633494120911038. <https://doi.org/10.1177/2633494120911038> (doi.org in Bing)

17. Alsadi, B. (2019). Clinical features of PCOS. In *Polycystic ovarian syndrome*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85256> (doi.org in Bing)
18. Çelik, Ö., & Köse, M. F. (2021). An overview of polycystic ovary syndrome in aging women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 22(4), 326–333. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2021.2021.0077>
19. Christ, J. P., & Cedars, M. I. (2023). Current guidelines for diagnosing PCOS. *Diagnostics*, 13(6), 1113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061113>
20. Ashraf, S., Nabi, M., Rasool, S. u. A., et al. (2019). Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: A review. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 20, 25. <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0031-4>
21. Morgante, G., Massaro, M. G., Di Sabatino, A., Cappelli, V., & De Leo, V. (2017). Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecological Endocrinology*, 34(1), 4–9. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1370644>
22. Alibabić, V., & Mujić, I. (2016). *Pravilna prehrana i zdravlje*. Veleučilište u Rijeci.
23. Lim, S. (2018). Eating a balanced diet: A healthy life through a balanced diet in the age of longevity. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 27(1), 39–45. <https://doi.org/10.7570/jomes.2018.27.1.39> (doi.org in Bing)
24. World Health Organization. (2020, April 29). *Healthy diet*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
25. Juhász, A. E., Stubnya, M. P., Teutsch, B., et al. (2024). Ranking the dietary interventions by their effectiveness in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Reproductive Health*, 21, 28. <https://doi.org/10.1186/s12978-024-01758-5>
26. Talebi, S., Shab-Bidar, S., Mohammadi, H., Moini, A., & Djafarian, K. (2023). 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*, 24(1), 690. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07691-5>

27. Zhang, X., Zheng, Y., Guo, Y., & Lai, Z. (2019). The effect of low carbohydrate diet on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Endocrinology*, 2019, Article 4386401, 14 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/4386401>
28. Barrea, L., Verde, L., Camajani, E., Cernea, S., Frias-Toral, E., Lamabadusuriya, D., Ceriani, F., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2023). Ketogenic diet as medical prescription in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Current Nutrition Reports*, 12(1), 56–64. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00456-1>
29. Cincione, I. R., Graziadio, C., Marino, F., Vetrani, C., Losavio, F., Savastano, S., Colao, A., & Laudisio, D. (2023). Short-time effects of ketogenic diet or modestly hypocaloric Mediterranean diet on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 46(4), 769–777. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01943-y>
30. Gupta, L., Khandelwal, D., Kalra, S., Gupta, P., Dutta, D., & Aggarwal, S. (2017). Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *Journal of Postgraduate Medicine*, 63(4), 242–251. [https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM\\_16\\_17](https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_16_17)
31. Feyzioglu, B. S., Güven, C. M., & Avul, Z. (2023). Eight-hour time-restricted feeding: A strong candidate diet protocol for first-line therapy in polycystic ovary syndrome. *Nutrients*, 15(10), 2260. <https://doi.org/10.3390/nu15102260>
32. Alesi, S., Ee, C., Moran, L. J., Rao, V., & Mousa, A. (2022). Nutritional supplements and complementary therapies in polycystic ovary syndrome. *Advances in Nutrition*, 13(4), 1243–1266. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab141>
33. Mishra, N., Verma, R., & Jadaun, P. (2022). Study on the effect of berberine, myoinositol, and metformin in women with polycystic ovary syndrome: A prospective randomised study. *Cureus*, 14(1), e21781. <https://doi.org/10.7759/cureus.21781>
34. Greff, D., Juhász, A. E., Váncsa, S., Váradi, A., Sipos, Z., Szinte, J., Park, S., Hegyi, P., Nyirády, P., Ács, N., Várbíró, S., & Horváth, E. M. (2023). Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01055-z>

35. Basciani, S., Nordio, M., Spizzichini, M. L., & Gnessi, L. (2025). Unexpected effects of treating insulin-resistant obese women with high-dose D-chiro-inositol: Opening Pandora's box. *Frontiers in Endocrinology*, *16*, 1399308. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1399308>
36. Unfer, V., Russo, M., Aragona, C., Bilotta, G., Montanino Oliva, M., & Bizzarri, M. (2023). Treatment with myo-inositol does not improve the clinical features in all PCOS phenotypes. *Biomedicines*, *11*(6), 1759. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061759> (doi.org in Bing)
37. Cussons, A. J., Watts, G. F., Mori, T. A., & Stuckey, B. G. (2009). Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *94*(10), 3842–3848. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0870> (doi.org in Bing)
38. Melo, V., Silva, T., Silva, T., Freitas, J., Sacramento, J., Vazquez, M., & Araujo, E. (2022). Omega-3 supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS)—a review of clinical trials and cohort. *Endocrine regulations*, *56*(1), 66-79.
39. Szczuko, M., Kikut, J., Szczuko, U., Szydłowska, I., Nawrocka-Rutkowska, J., Ziętek, M., Verbanac, D., & Saso, L. (2021). Nutrition strategy and lifestyle in polycystic ovary syndrome—Narrative review. *Nutrients*, *13*(7), 2452. <https://doi.org/10.3390/nu13072452>
40. Morgante, G., Darino, I., Spanò, A., Luisi, S., Luddi, A., Piomboni, P., Governini, L., & De Leo, V. (2022). PCOS physiopathology and vitamin D deficiency: Biological insights and perspectives for treatment. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(15), 4509. <https://doi.org/10.3390/jcm11154509>
41. Martinez Guevara, D., Vidal Cañas, S., Palacios, I., Gómez, A., Estrada, M., Gallego, J., & Liscano, Y. (2024). Effectiveness of probiotics, prebiotics, and synbiotics in managing insulin resistance and hormonal imbalance in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*, *16*(22), 3916. <https://doi.org/10.3390/nu16223916>

42. Pingarrón Santofimia, C., Poyo Torcal, S., López Verdú, H., Henríquez Linares, A., Calvente Aguilar, V., Terol Sánchez, P., Martínez García, M. S., & Lafuente González, P. (2023). Evaluation of the efficacy of an antioxidant combination for the modulation of metabolic, endocrine, and clinical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 39(1), 2227277. <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2227277>
43. Xi, H., Wang, Z., Li, M., Duan, X., & Li, Y. (2024). Paeoniflorin Promotes Ovarian Development in Mice by Activating Mitophagy and Preventing Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8355. <https://doi.org/10.3390/ijms25158355>
44. Shen W, Pan Y, Jin B, Zhang Z, You T, Qu Y, Han M, Yuan X and Zhang Y (2021) Effects of Tea Consumption on Anthropometric Parameters, Metabolic Indexes and Hormone Levels of Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Endocrinol.* 12:736867. doi: 10.3389/fendo.2021.736867
45. Calcaterra, V., Rossi, V., Massini, G., Casini, F., Zuccotti, G., & Fabiano, V. (2023). Probiotics and polycystic ovary syndrome: A perspective for management in adolescents with obesity. *Nutrients*, 15(14), 3144. <https://doi.org/10.3390/nu15143144>
46. World Health Organization. (2023, June 28). *Polycystic ovary syndrome*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>