

Psihološke i neurokognitivne karakteristike poliendokrinog metaboličkog ovarijskog sindroma (PMOS): Narativni pregled literature

Autor: Davor Moravek

Sažetak

Cilj: Ovaj pregled literature kritički evaluira povezanost poliendokrinog metaboličkog ovarijskog sindroma (PMOS) s psihijatrijskim komorbiditetima i neurokognitivnim deficitima. Rad dubinski istražuje dvosmjernu (bidirekcionalnu) interakciju između neurobioloških, metaboličko-upalnih mehanizama i psihosocijalnih čimbenika te predlaže integrativnu promjenu kliničke paradigme u sagledavanju ove bolesti.

Metode: Proveden je opsežan narativni pregled uz primjenu strukturiranih načela selekcije pretraživanjem znanstvenih baza podataka PubMed i Scopus za razdoblje od 2015. do 2026. godine. Analizirani su podaci o prevalenciji, patofiziologiji (uključujući neuroinflamaciju, inzulinsku rezistenciju i ulogu kisspeptina) te neuropsihijatrijskim učincima moderne farmakoterapije.

Rezultati: Prevalencija kliničke depresije (od 35 % do 40 %), anksioznosti i tjelesnog dismornog poremećaja (do 49,6 %) značajno je povišena kod pacijentica s PMOS-om. Patofiziološki modeli uključuju abnormalno preusmjeravanje metabolizma triptofana u neurotoksični kinureninski put te pojavu cerebralne inzulinske rezistencije, što korelira s objektiviziranim kognitivnim deficitima. Ovi biološki procesi dodatno su potencirani i održavani kroničnim psihosocijalnim stresom uslijed fenotipskih stigma sindroma.

Zaključak: PMOS predstavlja iznimno kompleksan sistemski neuroendokrino-metabolički poremećaj. Kako bi se ublažile dugoročne posljedice po mentalno i kognitivno zdravlje, uputna je primjena kliničkih algoritama koji uključuju rutinski psihijatrijski probir te pomno personaliziranu terapiju (antiandrogeni kontraceptivi, inzulinski senzibilizatori te, uz nužan oprez, GLP-1 agonisti).

Ključne riječi: *poliendokrini metabolički ovarijski sindrom, PMOS, PCOS, neuroinflamacija, inzulinska rezistencija, depresija, kognitivni deficiti, kinureninski put.*

Abstract

Objective: This literature review critically evaluates the association between polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS) and psychiatric comorbidities, as well as neurocognitive deficits. The paper profoundly explores the bidirectional interaction between neurobiological, metabolic-inflammatory mechanisms and psychosocial factors, proposing an integrative paradigm shift in the clinical management of this condition.

Methods: A comprehensive narrative review implementing structured selection principles was conducted utilizing the PubMed and Scopus databases (2015–2026). Data regarding prevalence, pathophysiology (including neuroinflammation, insulin resistance, and the role of kisspeptin), and the neuropsychiatric impacts of modern pharmacotherapy were thoroughly analyzed.

Results: The prevalence of clinical depression (35%–40%), anxiety, and body dysmorphic disorder (up to 49.6%) is significantly elevated among PMOS patients. Pathophysiological models involve the abnormal diversion of tryptophan metabolism into the neurotoxic kynurenine pathway and the emergence of cerebral insulin resistance, which correlates with objectified cognitive deficits. These biological processes are further potentiated and sustained by chronic psychosocial stress arising from the phenotypic stigmas of the syndrome.

Conclusion: PMOS represents an exceptionally complex systemic neuroendocrine-metabolic disorder. To mitigate long-term consequences for mental and cognitive health, it is advisable to implement clinical algorithms that incorporate routine psychiatric screening and carefully personalized therapy (anti-androgenic contraceptives, insulin sensitizers, and, with necessary caution, GLP-1 agonists).

Keywords: *polyendocrine metabolic ovarian syndrome, PMOS, PCOS, neuroinflammation, insulin resistance, depression, cognitive deficits, kynurenine pathway.*

Sadržaj

Psihološke i neurokognitivne karakteristike poliendokrinog metaboličkog ovarijskog sindroma (PMOS): Narativni pregled literature	1
Sažetak	1
Abstract	2
Uvod	4
Metode	4
Psihijatrijski komorbiditeti i dvosmjerni (bidirekcionalni) model	6
Prevalencija poremećaja raspoloženja i heterogenost fenotipova	6
Bidirekcionalni model: Biologija i psihosocijalni stres	6
Tjelesna dismorfija i poremećaji hranjenja	7
Kognitivne funkcije i subklinička oštećenja	8
Neurobiološke kaskade	8
Neuroinflamacija i kinureninski put	8
Kompleksna uloga kisspeptina	9
Transgeneracijski učinci: Epigenetika i pleiotropija	9
Kliničke implikacije i prijedlog algoritma liječenja	10
GLP-1 agonisti: Potencijal i upozorenja	10
Zaključak i smjernice za buduća istraživanja	12
Literatura	13
Literatura za daljnje proučavanje	15

Uvod

Poremećaj koji najčešće pogađa endokrini sustav žena reproduktivne dobi tradicionalno je i široko poznat kao sindrom policističnih jajnika (PCOS). Nedavni međunarodni prijedlozi i rasprave na razini globalnih stručnih društava, uključujući i sinteze objavljene u uglednom časopisu *The Lancet* (2026.), zagovaraju termin **poliendokrini metabolički ovarijski sindrom (PMOS)** kako bi se znatno bolje naglasila sistemska priroda ovog poremećaja. Iako ovaj termin još uvijek nije univerzalno prihvaćen u svim postojećim kliničkim smjernicama, u ovom se radu dosljedno koristi naziv PMOS s ciljem afirmacije nove paradigme. Ta paradigma promiče nužan odmak od ginekološkog redukcionizma prema prepoznavanju sindroma kao složene kaskade neuroendokrinih i metaboličkih poremećaja koji ostavljaju duboke posljedice na središnji živčani sustav.

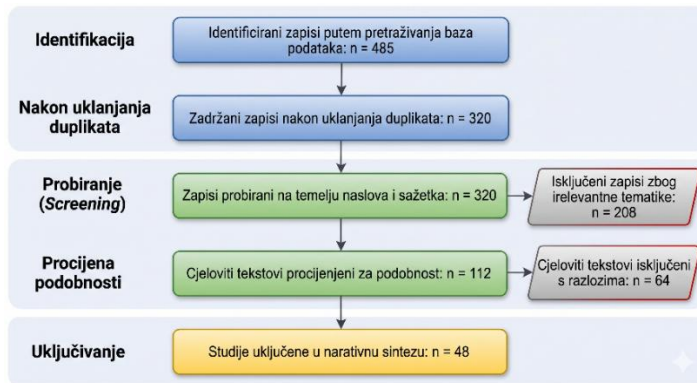
Psihološki distres kod pacijentica dugo se u kliničkoj praksi tumačio gotovo isključivo kao reaktivna pojava – odnosno kao izravna posljedica stresa zbog estetskih stigmi (poput hirzutizma i akni) te opetovanih neuspjeha u liječenju neplodnosti. Nasuprot takvom isključivo psihosocijalnom pogledu, novija translacijska istraživanja snažno ukazuju na primarnu biološku uvjetovanost ovih simptoma, pritom nipošto ne isključujući ulogu okoline. Realnost kliničke slike zapravo leži u iznimno kompleksnoj dvosmjernoj interakciji između endokrinološkog disbalansa i psihološkog stresa. Cilj ovoga opsežnog rada jest sveobuhvatno sintetizirati spoznaje o mentalnim komorbiditetima, dubinski analizirati vezu između patofizioloških mehanizama i psihosocijalnog tereta te predložiti strukturirani klinički algoritam za integrativnu skrb, uvažavajući pritom ne samo farmakološke smjernice, već i nefarmakološke pristupe, poput strukturirane tjelovježbe i modifikacije životnog stila (Patten i sur., 2023).

Metode

Iako po svojem temeljnom dizajnu predstavlja narativni pregled literature, proces identifikacije i strogog odabira uključenih radova vodio se načelima PRISMA smjernica (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Važno je naglasiti da su ta načela korištena isključivo kao okvir za osiguravanje transparentnijeg odabira literature i praćenje tijeka pretraživanja, a ne kao potvrda provođenja formalnog sistematskog pregleda. Pretražene su relevantne znanstvene baze podataka PubMed/MEDLINE i Scopus za razdoblje od 2015. do 2026. godine. Pretraživanje je provedeno uz primjenu sljedeće Boolean strategije: (PCOS OR "polyendocrine metabolic ovarian syndrome" OR PMOS) AND (depression OR suicide OR "body dysmorphic disorder" OR "brain fog" OR neuroinflammation OR "cognitive dysfunction").

Snažan metodološki naglasak stavljen je na recentne meta-analize i visokokvalitetne longitudinalne kohortne studije (primarno iz razdoblja 2022. – 2026.). Inicijalna pretraga identificirala je 485 radova. Nakon rigoroznog procesa probira i isključivanja irelevantnih izvora (Slika 1), odabrane su ključne studije koje podupiru temeljne teze ovoga rada. Njihove najvažnije karakteristike, nalazi, ali i metodološka ograničenja, detaljno su sistematizirani i prikazani u Tablici 1 u svrhu osiguravanja kritičkog akademskog odmaka.

Slika 1. Prikaz procesa odabira literature prema PRISMA okviru



Prikaz sustavnog pristupa identifikaciji, probiru i uključivanju studija u narativni pregled o psihološkim i neurokognitivnim karakteristikama PMOS-a. Inicijalna pretraga identificirala je 485 zapisa, od kojih je 48 uključeno u konačnu sintezu.

Tablica 1. Prikaz odabranih ključnih studija uključenih u pregled

Autor (godina)	Dizajn studije	Fokus istraživanja	Ključni nalazi	Ograničenja / Kvaliteta dokaza
Hsu i sur. (2024)	Retrospektivna kohorta (n = 18 960)	Rizik od suicida	8,47 puta veći rizik od pokušaja suicida u žena s PMOS-om u usporedbi s kontrolnom skupinom.	Opservacijska priroda dizajna; postojanje mogućeg rezidualnog zbunjivanja (socioekonomski status, pristup skrbi).
Alshehri i sur. (2025)	Studija parova (<i>case-control</i>) (n = 180)	Kognitivne funkcije	Značajno niži MoCA skor u pacijentica s PMOS-om (24,29 vs. 27,82).	Relativno malen uzorak; MoCA je primarno dizajniran i validiran kao probirni alat za stariju populaciju.
Jovanović i sur. (2022)	Sustavni pregled literature	Neuroinflamacija i kinureninski put	Utvrđena čvrsta povezanost kronične upale i preusmjerenja metabolizma triptofana u neurotoksični kinureninski put.	Većina primarnih studija u pregledu temelji se na transverzalnom dizajnu, što otežava utvrđivanje kauzalnosti.
Gül i sur. (2025)	Meta-analiza	Prevalencija depresije i anksioznosti	Visoka prevalencija umjerenih do teških depresivnih i anksioznih simptoma neovisno o zemljopisu.	Visoka heterogenost korištenih mjernih instrumenata u uključenim primarnim studijama.
Cesta i sur. (2020)	Kohortna studija i meta-analiza	Transgeneracijski rizici	Povećan rizik od razvoja neurorazvojnih poremećaja (ADHD i ASD) kod potomstva.	Izražene poteškoće u preciznom razdvajanju utjecaja epigenetike od genetske pleiotropije (zajedničkih gena).

Psihijatrijski komorbiditeti i dvosmjerni (bidirekcionalni) model

Prevalencija poremećaja raspoloženja i heterogenost fenotipova

Opsežni epidemiološki podaci konzistentno ukazuju na to da se prevalencija kliničke depresije u populaciji oboljelih od PMOS-a kreće u visokom rasponu od 35 % do 40 %, dok anksiozni poremećaji pogađaju približno 45 % pacijentica (Brutocao i sur., 2018). Najnovija, sveobuhvatna meta-analiza koju su proveli Gül i sur. (2025) dodatno potvrđuje kontinuirano visoku prevalenciju umjerenih do teških depresivnih simptoma. Ta je pojava uočena neovisno o specifičnom geografskom i kulturološkom području, što snažno podupire tezu o inherentnoj biološkoj podlozi.

Ipak, pri analizi ovih podataka ključno je napomenuti da neuropsihijatrijski rizici vjerojatno nisu uniformni među svim oboljelima. PMOS karakterizira znatna klinička i metabolička fenotipska heterogenost. Postoje snažne naznake da se psihijatrijski rizici te u pozadini djelujući mehanizmi značajno razlikuju ovisno o fenotipu. Primjerice, klasični hiperandrogeni fenotip može nositi drugačije psihološke rizike naspram nehiperandrogenog fenotipa. Također, komorbidna pretilost i viši stupanj inzulinske rezistencije predstavljaju dodatne varijable koje dramatično pojačavaju neuroinflamaciju. Zbog toga je izravno generaliziranje nalaza na PMOS s normalnom tjelesnom masom (tzv. *lean PCOS*) znanstveno neopravdano i zahtijeva daljnju diferencijaciju u budućim istraživanjima.

Kada je riječ o suicidalnosti, opservacijska kohortna studija s velikim uzorkom (Hsu i sur., 2024) pokazala je izrazito povišen relativni rizik (8,47 puta) od pokušaja samoubojstva u ovoj populaciji. Takav nalaz nužno je tumačiti uz znatan metodološki oprez; opservacijski dizajn takvih istraživanja otežava potpuno isključivanje rezidualnog zbunjivanja. Čimbenici poput medicinske stigmatizacije debljine, društvenog pritiska, manjka stručne podrške i zakašnjele dijagnoze nedvojbeno igraju veliku ulogu u ovom riziku. Ipak, navedeni podatak ostaje nezaobilazan pokazatelj ekstremne psihološke vulnerabilnosti pacijentica.

Bidirekcionalni model: Biologija i psihosocijalni stres

Iznimno je važno naglasiti da usvajanje primarno biološkog modela etiologije psihijatrijskih smetnji nipošto ne isključuje utjecaj psihosocijalnih faktora. Riječ je o usko isprepletenoj, dvosmjernoj interakciji. Fizičke, oku vidljive stigme PMOS-a (hirsutizam, teški oblici cističnih akni, androgena alopecija te centralna pretilost), uz često iscrpljujuće suočavanje s narušenom plodnošću, generiraju kontinuirani i snažni psihološki stres.

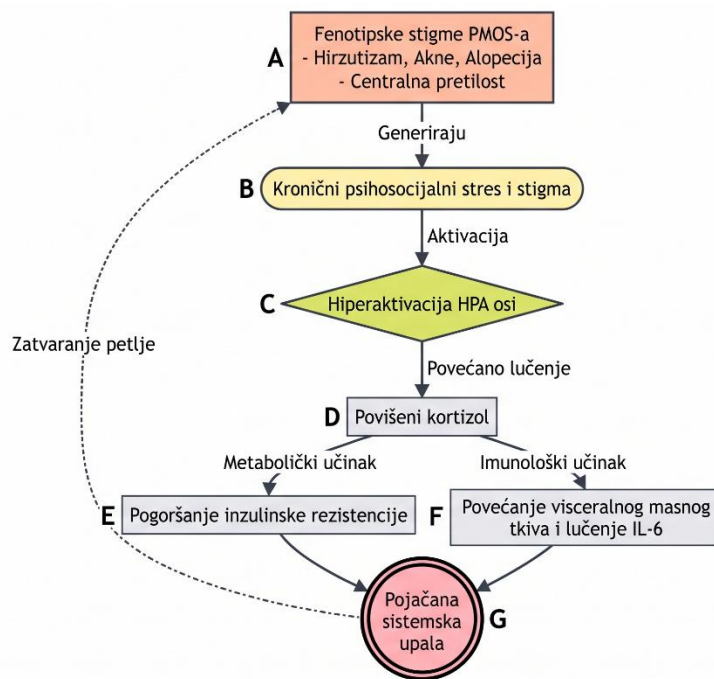
Taj kronični stres služi kao neprekidni okidač za aktivaciju hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne (HPA) osi. Dugotrajna hiperaktivacija HPA osi povisuje cirkulirajuće razine kortizola. Povišen kortizol posljedično potiče nakupljanje visceralnog masnog tkiva, dodatno produbljuje postojeću perifernu inzulinsku rezistenciju te pojačava lučenje proupalnih citokina. Na taj se način stvara biološki autopoetski sustav – samoodržavajući ciklus u kojem psihološki teret izravno pogoršava biološku patologiju, a narušena biologija potom generira nove psihološke deficite i smanjen kapacitet za suočavanje sa stresom.



Ilustracija 1. Konceptualni prikaz dvosmjernog tereta PMOS-a. Dvosmjerna veza između psihološkog stresa (prikazanog neuralnom mrežom u mozgu) i sistemske metaboličke upale (endokrini sustav), naglašavajući neraskidivu biološku i psihološku isprepletenost u patofiziologiji ovog sindroma.

Slika 2. Bidirekcionalni model interakcije psihosocijalnog stresa i metaboličke patologije.

Vizualizacija "začaranog kruga" (feedback loop) u kojem fenotipske stigme PMOS-a generiraju kronični stres. Aktivacija HPA osi i povišeni kortizol izravno pogoršavaju inzulinsku rezistenciju i sistemsku upalu, što povratno otežava kliničku sliku i psihološki status pacijentice.



Tjelesna dismorfija i poremećaji hranjenja

Prevalencija tjelesnog dismornog poremećaja (engl. *Body Dysmorphic Disorder* – BDD) prema recentnim je studijama u pojedinim kohortama procijenjena na visokih 49,6 % (Al-Ali i sur., 2025). Narušena slika vlastitog tijela kod ovih pacijentica ne bi se smjela trivijalizirati kao puka estetska zabrinutost uzrokovana viškom tjelesne mase ili pojačanom dlakavošću. Kako pojašnjava opsežan pregled (Ilie, 2020), tjelesna dismorfija u PMOS-u usko je povezana sa sustavnom disregulacijom serotoninskih putova i neurotransmitterskim disbalansom. To ove pacijentice čini ne samo psihološki ranjivijima, već i biološki podložnijima ulasku u opsesivno-kompulzivni spektar poremećaja.

Nadalje, zabilježeni rizik od poremećaja prejedanja (engl. *Binge Eating Disorder* – BED) također predstavlja integrativni dio ovog patološkog modela. Inzulinska rezistencija izravno doprinosi epizodama postprandijalne hipoglikemije, koja u mozgu generira neselektivnu i urgentnu glad za

brzim ugljikohidratima. Paralelno s tim, prisutna periferna hiperleptinemija ometa normalno procesiranje signala sitosti u hipotalamusu, čime se inhibira osjećaj punoće i otežava voljna kontrola unosa hrane (Graczyk i sur., 2024; Stefanaki i sur., 2024).

Kognitivne funkcije i subklinička oštećenja

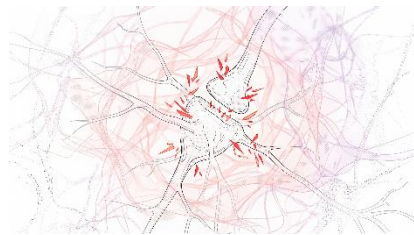
Subjektivni simptomi mentalnog zamora, poteškoća s radnim pamćenjem i održavanjem koncentracije – kolokvijalno poznati pod terminom „magla u mozgu” (*brain fog*) – u modernoj se kliničkoj literaturi sve češće operacionaliziraju kao *subjektivna kognitivna disfunkcija* ili se mapiraju kao specifični simptomi disfunkcije izvršnog sustava (Naz i sur., 2023). Alshehri i sur. (2025) u svojoj su studiji parova zabilježili statistički značajno niže rezultate na Montrealskoj ljestvici kognitivnih sposobnosti (MoCA) kod pacijentica s PMOS-om, bilježeći deficite primarno u domenama izvršnih funkcija i verbalne fluentnosti.

Istraživačke skupine Showkath i sur. (2022) te Kaur i sur. (2022) potvrdile su ova subklinička kognitivna oštećenja korištenjem objektivnih neurofizioloških metoda. Uočene su specifične promjene u theta/alfa omjeru na EEG snimkama te produljenje latencije P300 potencijala, što ukazuje na usporenu brzinu procesiranja informacija. Da ovi naizgled benigni problemi mogu biti povezani s dugoročnim i ozbiljnim promjenama strukture mozga, sugerira longitudinalna analiza CARDIA kohorte (Huddleston i sur., 2024). Njihovi podaci pokazuju povezanost PMOS-a s narušenim indikatorima zdravlja mozga u srednjoj životnoj dobi, uključujući smanjenje integriteta i volumena bijele tvari. Znanstvenici smatraju da se ovi deficiti razvijaju uslijed patološkog djelovanja cerebralne inzulinske rezistencije, što pokazuje određene mehanističke sličnosti s procesima uočenim u ranim fazama kognitivnog pada kod pacijenata oboljelih od dijabetesa tipa 2.

Neurobiološke kaskade

Neuroinflamacija i kinureninski put

Sistemska upala niskog stupnja smatra se jednim od središnjih patofizioloških mehanizama koji povezuju metaboličke smetnje s neuropsihijatrijskim profilom pacijentica. Jovanović i sur. (2022) te Wang i sur. (2022) u svojim radovima opisuju snažan model u kojem kronična upala abnormalno preusmjerava esencijalni metabolizam triptofana.



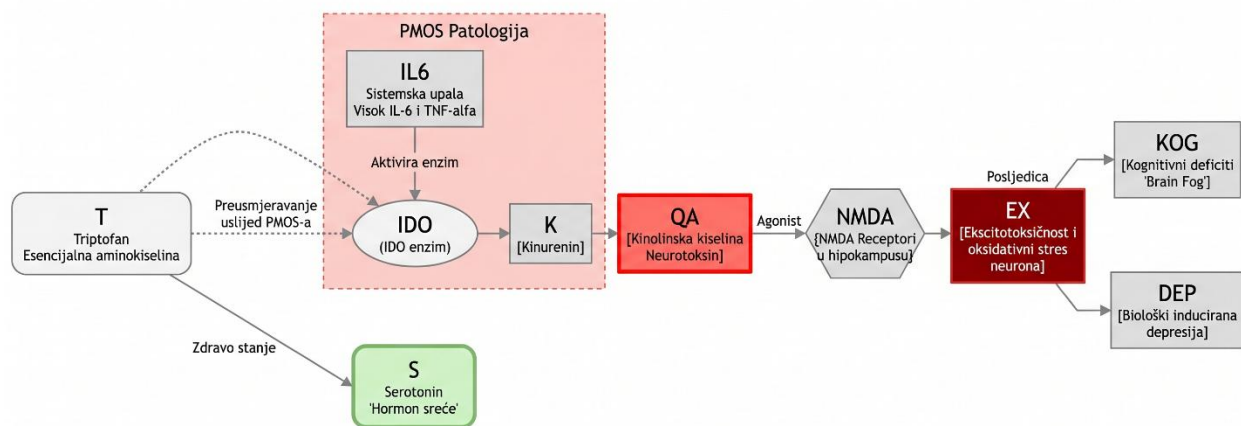
Ilustracija 2. Mikroskopska vizualizacija neuroinflamacije i kognitivnog deficita ("Brain Fog"). Trodimenzionalni prikaz moždane sinapse zahvaćene upalnim citokinima. Tamna, gusta magla i upalni markeri simboliziraju neurotoksično okruženje nastalo patološkom aktivacijom kinureninskog puta, koje klinički korelira sa simptomima moždane magle i sniženim raspoloženjem.

Pod utjecajem proupalnih citokina (poglavito interleukina-6, IL-6), aktivira se ključni enzim indolamin 2,3-dioksigenaza (IDO). Ovaj proces preusmjerava triptofan: umjesto da se taj prekursor iskoristi za sintezu serotonina u moždanom tkivu, on se pojačano degradira u kinurenin, a konačno i u kinolinsku kiselinu. S obzirom na to da kinolinska kiselina djeluje kao potentni agonist NMDA receptora te može izazvati ekscitotoksičnost i oksidativna oštećenja neurona

(posebice u osjetljivom području hipokampusa), ovaj proces predstavlja iznimno uvjerljiv mehanistički model koji objašnjava kako periferna kronična upala doprinosi razvoju depresivnih i kognitivnih simptoma.

Slika 3. Mehanizam neuroinflamacije i aktivacije kinureninskog puta u PMOS-u.

Shematski prikaz patološkog preusmjerenja metabolizma triptofana. Pod utjecajem proupalnih citokina (IL-6, TNF-alfa), triptofan se umjesto u serotonin pretvara u neurotoksičnu kinolinsku kiselinu, što predstavlja biološku podlogu za razvoj depresivnih simptoma i kognitivnih deficita ("brain fog").



Kompleksna uloga kisspeptina

Kisspeptin, neuropeptid primarno odgovoran za regulaciju reproduktivne osi i lučenje GnRH-a, često je značajno povišen i disreguliran kod oboljelih od PMOS-a. Iako je njegova reproduktivna uloga neupitna, novije neuroznanstvene perspektive (Mills i sur., 2018; Mills i sur., 2022) naglašavaju njegovu snažnu aktivnost u strukturama limbičkog sustava (osobito u amigdali).

Istraživanja pokazuju da kisspeptin nije isključivo anksiogen. On može posredovati i anksiolitičke i anksigene učinke, ovisno o specifičnom neuralnom krugu u kojem se receptori aktiviraju te o bazičnoj razini stresa organizma u tom trenutku. Ova otkrića ukazuju na njegovu složenu ulogu u emocionalnoj disregulaciji, sugerirajući da hiperaktivnost kisspeptinergičkog sustava kod žena s PMOS-om može izravno doprinositi emocionalnoj labilnosti i promijenjenom procesiranju straha i anksioznosti.

Transgeneracijski učinci: Epigenetika i pleiotropija

Brojni epidemiološki podaci ukazuju na povećanu učestalost neurorazvojnih poremećaja (poput poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću – ADHD-a i poremećaja iz spektra autizma – ASD-a)

kod potomstva majki oboljelih od PMOS-a. Egzaktno i nedvojbeno razdvajanje uzročnosti u ovom je području iznimno izazovno zbog fenomena *genetskog zbunjivanja* (pleiotropija). Naime, poznato je da PMOS i primarni neuropsihijatrijski poremećaji dijele zajedničke genetske lokuse, što znači da rizik može biti inherentno nasljedan (Cesta i sur., 2020).

Unatoč tom genetskom preklapanju, biološka i psihijatrijska zajednica snažno istražuje i epigenetske mehanizme. Preklinički i klinički modeli sugeriraju da patološki intrauterini okoliš (karakteriziran majčinom hiperandrogenemijom i hiperinzulinemijom) može dovesti do epigenetskih promjena. Očekuje se da takve promjene uključuju izmijenjenu metilaciju DNA i modifikaciju histona u specifičnim regijama mozga fetusa u razvoju. Takve bi promjene mogle trajno modulirati neurobiološki razvojni put djeteta, dodatno naglašavajući kritičnu važnost rane, prekonceptijske regulacije majčinog metabolizma.

Kliničke implikacije i prijedlog algoritma liječenja

S obzirom na iznesene dokaze, pristup liječenju mora biti duboko individualiziran i multidisciplinaran. Oralni kontraceptivi (OK) i dalje čine okosnicu simptomatskog liječenja znakova hiperandrogenemije i regulacije ciklusa. Ipak, velike opservacijske studije (Skovlund i sur., 2016) opravdano upozoravaju na potencijalnu povezanost uvođenja nekih formulacija OK-a s naknadnim narušavanjem raspoloženja i povećanim propisivanjem antidepresiva. Preparati s ugrađenim antiandrogenim progestinima, poput drospirenona, često pokazuju povoljniji sigurnosni profil za mentalno zdravlje u usporedbi sa starijim androgenskim formulacijama (Amiri i sur., 2023).

Metabolička terapija pruža izvanrednu mogućnost integrativnog djelovanja. Podaci iz kohortnih studija (Al-Husayni i sur., 2020) te rezultati ranijih kontroliranih ispitivanja (Kashani i sur., 2013) sugeriraju da inzulinski senzibilizatori, posebice metformin i pioglitazon, koreliraju s ublažavanjem simptoma depresije kod ovih pacijentica. Smatra se da do tog učinka dolazi vjerojatno kroz mehanizme smanjenja centralne inzulinske rezistencije, poticanja neuroplastičnosti i posljedičnog slabljenja periferne neuroinflamacije.

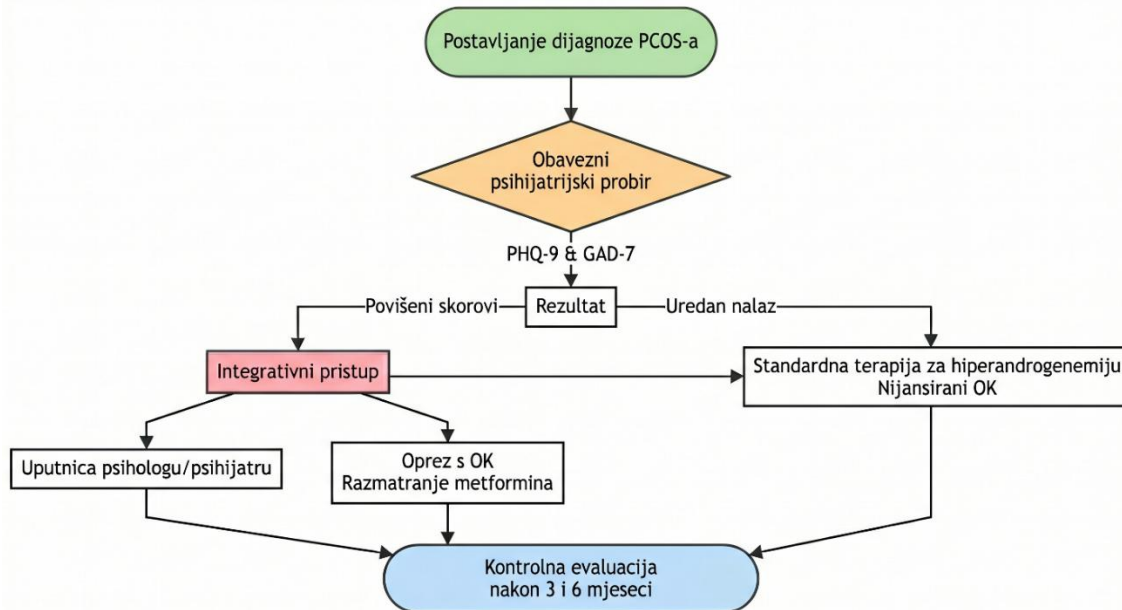
GLP-1 agonisti: Potencijal i upozorenja

Uvođenje lijekova iz skupine agonista GLP-1 receptora (poput liraglutida i semaglutida) u terapiju pretilih pacijentica s PMOS-om predstavlja moćnu terapijsku opciju za ublažavanje komorbiditeta prejedanja, postizanje redukcije tjelesne mase i ispravljanje metaboličkih smetnji (Jensterle i sur., 2022). Međutim, klinički pristup zahtijeva izniman balans i oprez. Detaljne analize farmakovigilancijskih podataka (Arillotta i sur., 2023; De Giorgi i sur., 2025) upozoravaju na potencijalne rizike vezane uz negativne učinke ovih lijekova na mentalno zdravlje. Iako rijetki u općoj populaciji, zabilježeni su izvještaji o naglom pogoršanju depresije ili pojavi suicidalnih ideacija pri korištenju ovih lijekova. S obzirom na to da su žene s PMOS-om *a priori* psihijatrijski vulnerabilna skupina, ova otkrića nalažu oprezan probir i pojačani nadzor podskupina pacijentica s pozitivnom psihijatrijskom anamnezom tijekom inicijalnih faza uvođenja GLP-1 terapije.

U svrhu standardizacije kliničke prakse, predlaže se implementacija jasnog i pragmatičnog integrativnog algoritma prikazanog u Tablici 2.

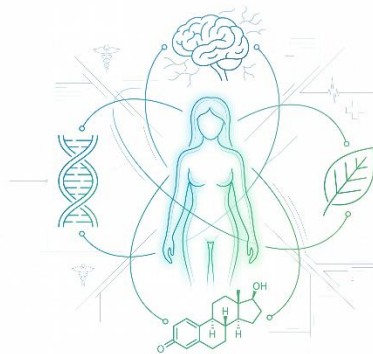
Tablica 2. Prijedlog integrativnog algoritma kliničkog postupanja

Faza postupanja	Akcija / Intervencija	Ciljevi i kliničke bilješke
1. Dijagnoza i rani probir	Administracija kratkih, validiranih upitnika (npr. PHQ-9 za depresiju i GAD-7 za anksioznost) odmah pri inicijalnom dijagnostičkom pregledu.	Rana i objektivna detekcija komorbiditeta; pravodobno upućivanje psihologu/psihijatru; edukacija pacijentice o prirodi sindroma.
2. Terapijski odabir i prilagodba	Za hiperandrogenemiju: Nijansirani odabir OK-a (prednost antiandrogenim formulacijama). Za metabolizam: Uvođenje metformina ili GLP-1 agonista (nakon pažljive procjene rizika).	Potreban je izniman oprez pri propisivanju OK-a i GLP-1 agonista kod pacijentica s postojećom težom kliničkom depresijom u anamnezi. Snažno poticanje tjelovježbe.
3. Praćenje (Monitoring)	Kontrolna reevaluacija psihijatrijskih skorova i metaboličkih parametara nakon 3 i 6 mjeseci terapije.	Aktivno praćenje potencijalnog ijatrogenog pogoršanja simptoma uslijed lijekova te objektivna evaluacija ukupne učinkovitosti primijenjene terapije.



Slika 4. Integrativni algoritam kliničkog postupanja i multidisciplinarnog praćenja.

Protokol koji nalaže obavezni psihijatrijski probir (upitnici PHQ-9 i GAD-7) odmah po postavljanju dijagnoze PMOS-a. Algoritam usmjerava na nijansirani odabir farmakoterapije (antiandrogeni OK, metformin, GLP-1 agonisti) uz kontinuirani monitoring mentalnog i metaboličkog zdravlja.



Ilustracija 3. Holistički i integrativni medicinski pristup liječenju PMOS-a. Vizualna metafora multidisciplinarnе skrbi koja objedinjuje ključne medicinske grane: psihijatriju/neurologiju, genetiku, modifikaciju životnog stila (nutricionizam) i endokrinologiju. Prikaz naglašava nužnost primjene balansiranog, sistemskog pristupa kao odmaka od tradicionalnog ginekološkog redukcionizma.

Zaključak i smjernice za buduća istraživanja

PMOS je složen metabolički i neuroendokrini poremećaj čija cjelovita skrb apsolutno zahtijeva uvažavanje isprepletene interakcije između neurobiološke upale, endokrine disfunkcije i psihosocijalnog stresa. Tranzicija s naziva PCOS na PMOS, prepoznata u recentnoj literaturi, mora biti popraćena tranzicijom u kliničkoj praksi: integrativno praćenje mentalnog zdravlja pacijentica više ne smije biti fakultativan dodatak, već temeljni standard liječenja.

Ograničenja rada i smjernice za budućnost: Zbog svojeg narativnog karaktera, i usprkos korištenju PRISMA načela pri pretraživanju, ovaj pregled podliježe određenoj selekcijskoj pristranosti. Značajno ograničenje dosadašnje literature, koje se reflektira i u ovom radu, jest nedovoljno objektivno razlikovanje specifičnih fenotipova PMOS-a, koji se mogu dramatično razlikovati u temeljnoj patofiziologiji. Za osiguravanje budućih znanstvenih iskoraka, neophodno je provođenje visokokvalitetnih randomiziranih kontroliranih studija (RCT) koje će uključivati neurokognitivne i psihijatrijske mjere kao primarne, a ne tek sekundarne ishode. Naposljetku, potrebna je primjena longitudinalnih neuroslikovnih (*neuroimaging*) metoda kako bi se objektivizirao stvarni, doživotni utjecaj ovog sindroma na strukturu i funkcionalnost mozga.

Izjava o sukobu interesa: Autor izjavljuje da u pripremi ovog narativnog preglednog rada ne postoje nikakvi sukobi interesa, bilo financijske, bilo institucionalne prirode.

Literatura

- Al-Ali, F. S., et al. (2025). Prevalence of body dysmorphia in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. *Medical Archives*, 79(1), 27–33. <https://doi.org/10.5455/medarh.2025.79.27-33>
- Al-Husayni, N., et al. (2020). Metformin improves the depression symptoms of women with polycystic ovary syndrome in a lifestyle modification program. *Patient Preference and Adherence*, 14, 737–746. <https://doi.org/10.2147/PPA.S244273>
- Alshehri, S., et al. (2025). Cognitive impairment and associated metabolic and hormonal factors in women with polycystic ovarian syndrome: A Montreal Cognitive Assessment-based case-control study. *BMC Women's Health*. <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03696-x>
- Alur-Gupta, S., & Dokras, A. (2023). Considerations in the treatment of depression and anxiety in women with PCOS. *Seminars in Reproductive Medicine*, 41(1–2), 37–44.
- Amiri, M., et al. (2023). Different kinds of oral contraceptive pills in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad022>
- Arillotta, D., et al. (2023). GLP-1 receptor agonists and related mental health issues: A narrative review. *Brain Sciences*, 13(11), 1503. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111503>
- Brutocao, C., et al. (2018). Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 62(2), 318–325. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1692-3>
- Cesta, C. E., et al. (2020). Maternal polycystic ovary syndrome and risk of neuropsychiatric disorders in offspring. *Psychological Medicine*, 50(4), 616–624.
- De Giorgi, R., et al. (2025). An analysis on the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in mental health outcomes. *Nature Mental Health*. <https://doi.org/10.1038/s44220-025-00390-x>
- Graczyk, A., et al. (2024). Polycystic ovary syndrome and eating disorders—A literature review. *Journal of Clinical Medicine*, 14(1), 27. <https://doi.org/10.3390/jcm14010027>
- Gül, Ö., et al. (2025). High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*.
- Hsu, T. W., Kao, Y. W., Tsai, S. J., & Chen, M. H. (2024). Suicide attempts after a diagnosis of polycystic ovary syndrome: A cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 177(3), 312–321.
- Huddleston, H. G., et al. (2024). Associations of polycystic ovary syndrome with indicators of brain health at midlife in the CARDIA cohort. *Neurology*, 102(4), Article e209141. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209141>
- Ilie, I. R. (2020). Neurotransmitter, neuropeptide and gut peptide profile in PCOS—Pathways contributing to the pathophysiology, food intake and psychiatric manifestations of PCOS. *Advances in Clinical Chemistry*, 96, 91–128.
- Jensterle, M., et al. (2022). The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the management of
- Moravek Davor (2026) Psihološke i neurokognitivne karakteristike poliendokrinog metaboličkog ovarijskog sindroma (PMOS): www.noebius.com

polycystic ovary syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 15, 1647–1663.

Jovanović, M., et al. (2022). The kynurenine pathway and polycystic ovary syndrome: Inflammation as a common denominator. *International Journal of Tryptophan Research*, 15.

<https://doi.org/10.1177/11786469221099214>

Kashani, L., et al. (2013). Does pioglitazone improve depression through insulin-sensitization? Results of a randomized double-blind metformin-controlled trial in patients with polycystic ovarian syndrome and comorbid depression. *Psychoneuroendocrinology*, 38(6), 767–776.

Kaur, S., et al. (2022). EEG-ERP correlates of cognitive dysfunction in polycystic ovarian syndrome. *Annals of Neurosciences*, 29(4), 225–232.

Mills, E. G. A., et al. (2018). Kisspeptin and the control of emotions, mood and reproductive behaviour. *Journal of Endocrinology*, 239(1), R1–R12. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0269>

Mills, E. G., et al. (2022). Current perspectives on kisspeptin's role in behaviour. *Frontiers in Endocrinology*, 13, Article 928143. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.928143>

Naz, M. S. G., et al. (2023). Possible cognition changes in women with polycystic ovary syndrome: A narrative review. *Heliyon*. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e10514592>

Patten, R. K., et al. (2023). Effectiveness of exercise interventions on mental health and health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Translational Sports Medicine*.

Showkath, N., et al. (2022). EEG-ERP correlates of cognitive dysfunction in polycystic ovarian syndrome. *Annals of Neurosciences*, 29(4), 225–232. <https://doi.org/10.1177/09727531221076184>

Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., & Lidegaard, Ø. (2016). Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*, 73(11), 1154–1162.

Stefanaki, K., et al. (2024). Food cravings and obesity in women with polycystic ovary syndrome: Pathophysiological and therapeutic considerations. *Nutrients*, 16(7), 1049.

The Lancet Editorial Board. (2026). Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: A multistep global consensus process. *The Lancet*.

Wang, S., et al. (2022). Abnormal activation of the tryptophan-kynurenine pathway in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.9199373>

Literatura za daljnje proučavanje

Ova sekcija donosi odabrane, referentne udžbenike i šire znanstvene preglede iz područja psihoneuroendokrinologije i psihijatrije u žena, a koji mogu poslužiti za dublje razumijevanje mehanizama raspravljanih u ovome radu.

Legro, R. S., & Dunaif, A. (Ur.). (2020). *Polycystic ovary syndrome: Current and emerging concepts* (2. izd.). Springer.

(Opsežan pregled cjelokupne patofiziologije sindroma, od reproduktivnih do neuroendokrinih fenotipova, koji pruža temeljno biološko predznanje.)

McEwen, B. S., & Akil, H. (2020). Revisiting the stress concept: Implications for allostatic load and health. *Endocrinology*, 161(2), bqaa005. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa005>

(Ključni referentni rad za razumijevanje kroničnog stresa, HPA osi, alostatskog opterećenja i neuroplastičnosti moždanih struktura pogođenih metaboličkim promjenama.)

Pariante, C. M., & Baune, B. T. (Ur.). (2021). *Neuroimmunology of depression*. Oxford University Press.

(Kapitalno djelo koje detaljno razrađuje mehanizme neuroinflamacije, uključujući aktivaciju kinureninskog puta, mikrogliju te upalom posredovanu terapijsku rezistenciju u psihijatriji.)

Riecher-Rössler, A. (Ur.). (2022). *Psychiatric disorders in women: A comprehensive update*. S. Karger AG.

(Širi klinički okvir za razumijevanje vulnerabilnosti i specifičnosti liječenja psihičkih poremećaja koji se javljaju u sjeni ženskih reproduktivnih i endokrinih stanja.)

Zoubina, E., & Mahesh, V. B. (2023). Central regulation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. U *Neuroendocrinology of reproduction* (str. 145–182). Academic Press.

(Izvršno poglavlje koje u detalje opisuje kompleksnu kontrolu hipotalamičkih putova, uključujući utjecaj inzulina, leptina i kisspeptina na cjelokupni endokrini i limbički sustav.)