

# Występowanie zespołu policystycznych jajników u dziewcząt leczonych analogiem GnRH z powodu przedwczesnego dojrzewania płciowego

## Prevalence of the polycystic ovary syndrome in adolescents treated with GnRH analogues due to precocious puberty

© GinPolMedProject 3 (29) 2013

Artykuł poglądowy/Review article

AGNIESZKA DROSDZOL-COP<sup>1</sup>, AGATA SIDŁO-STAWOWY<sup>1</sup>, ANETA GAWLIK<sup>2</sup>, VIOLETTA SKRZYPULEC-PLINTA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Ewa Małeczka-Tendera

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Agnieszka Droszol-Cop

Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Medyków 12, 40-752 Katowice

Tel./fax: 32 208 87 51; e-mail: cor111@poczta.onet.pl

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	1470/1641
Tabele/Tables	0
Ryciny/Figures	0
Piśmiennictwo/References	22

Received: 28.03.2013

Accepted: 17.06.2013

Published: 15.09.2013

### Streszczenie

Zespół policystycznych jajników jest jednostką chorobową o złożonej, wieloczynnikowej etiologii. Jest jednym z najczęstszych zaburzeń hormonalnych u kobiet (dorosłych 4-12%). Coraz częściej podejmowanym tematem jest związek pomiędzy leczeniem analogami GnRH u dziewcząt z rozpoznaniem przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego a późniejszym występowaniem zespołu policystycznych jajników. Istnieją zarówno doniesienia o istnieniu takiej korelacji, jak i o braku wpływu leczenia analogami GnRH na występowanie zespołu policystycznych jajników. Nie ma również zgody, co do najlepszego sposobu rozpoznawania zespołu policystycznych jajników u dziewcząt. W dotychczasowych badaniach stosowano zarówno kryteria Rotterdamskie, National Institutes of Health, jak i Androgen Excess Society. Obecnie wydaje się uzasadnione przyjęcie kryteriów zalecanych przez członków Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop, które uwzględniają różnice w fizjologii organizmu kobiety w czasie pokwitania. Wobec sprzecznych doniesień celowe wydaje się być badanie obejmujące swoim zakresem trzy grupy młodych kobiet: kobiety zdrowe, kobiety z rozpoznaniem przedwczesnego dojrzewania płciowego leczone analogami GnRH oraz kobiety nieleczone z rozpoznaniem przedwczesnego dojrzewania płciowego.

**Słowa kluczowe:** zespół policystycznych jajników, analogi GnRH, przedwczesne dojrzewanie

### Summary

Polycystic ovary syndrome is one of the most frequent hormonal disorders in women (it affects about 4-12% women). Etiology of polycystic ovary syndrome is not clear. Nowadays many scientists consider treatment with GnRH analogues in childhood (due to central precocious puberty) as a risk factor of PCOS. There is no consensus in current publications: in some of them GnRH treatment is an independent risk factor of polycystic ovary syndrome), in others researchers do not find the correlation between GnRH treatment and polycystic ovary syndrome. There is no agreement about the diagnostic criteria of polycystic ovary syndrome in adolescence either. The Rotterdam criteria, National Institutes of Health and Androgen Excess

Society criteria were used. It seems justifiable to use the criteria proposed by the members of Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop, which take into account the physiology of an adolescent woman. There is a necessity of more researches which will include three groups of young women: women diagnosed with central precocious puberty treated with GnRH analogues, women with central precocious puberty untreated and healthy women.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, GnRH analogues, precocious puberty

## WSTĘP

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest jednostką chorobową o złożonej, wieloczynnikowej etiologii, która jest częstym tematem debaty naukowców. Podejrzewa się, że na wystąpienie PCOS mają wpływ zarówno czynniki genetyczne, hormonalne jak i środowiskowe, nie udało się natomiast ustalić pojedynczego genu lub genów, których mutacja bezpośrednio powodowałaby zachorowanie [1]. Istnieją badania które wskazują na wpływ takich czynników, jak niska lub wysoka masa urodzeniowa (LGA, SGA) oraz przedwczesne wystąpienie owłosienia łonowego u dziewczynek (przed 8 rokiem życia, *pubarche praecox*) na zwiększoną częstość występowania PCOS w wieku dojrzałym [2]. W ostatnich latach często podejmowanym tematem jest związek pomiędzy leczeniem analogami GnRH u dziewcząt z rozpoznaniem przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego a późniejszym występowaniem PCOS.

## PRZEDWCZESNE DOJRZEWANIE PŁCIOWE

Rozpoznanie przedwczesnego dojrzewania płciowego (PP) u dziewczynki opiera się na stwierdzeniu zmian pokwitaniowych przed ósmym rokiem życia. Istnieją dwie podstawowe postacie przedwczesnego dojrzewania: zależna od gonadotropin (przedwczesne dojrzewanie pochodzenia ośrodkowego, prawdziwe przedwczesne dojrzewanie, CPP) oraz niezależna od gonadotropin (przedwczesne dojrzewanie pochodzenia obwodowego, rzekome przedwczesne dojrzewanie płciowe) [3]. PP występuje z częstością 1 na 5000 dzieci i jest 10 razy częstsze u dziewcząt. 80% przypadków przedwczesnego dojrzewania stanowi przedwczesne dojrzewanie pochodzenia ośrodkowego [4]. Diagnostyka CPP opiera się na danych z wywiadu (czas wystąpienia zmian pokwitaniowych), badania fizykalnego (ocena dojrzałości płciowej wg skali Tannera), ocenie tempa wzrastania i wieku kostnego pacjenta oraz badaniach hormonalnych (poziomy gonadotropin, test wydzielania gonadotropin pod wpływem podanego egzogennie GnRH – poziom LH ponad 5-6 IU/l lub stosunek LH/FSH 0,66-1,00 po stymulacji uważany jest za odpowiedź pokwitaniową [5]). U dzieci dotkniętych CPP stwierdza się przyspieszenie wzrastania, akcelerację wieku kostnego oraz ograniczenie wzrostu końcowego z nieprawidłowymi proporcjami ciała (spowodowany

## INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a disease of complex and multi-factorial aetiology and a common subject of debate of scientists. It is suspected that PCOS is a result of effect of genetic, hormonal and environmental factors. However, no single gene or set of genes, mutation of which would lead to development of the disease has been identified [1]. There are studies suggesting the effect of some factors, including low or high birth weight (LGA, SGA) and premature development of pubic hair in girls (before the age of 8 years, *pubarche praecox*) on increased incidence of PCOS in adults [2]. Recently, a commonly discussed topic is an association between GnRH analogues in girls with confirmed premature puberty and subsequent development of PCOS.

## PRECOCIOUS PUBERTY

Diagnosis of precocious puberty (PP) in girls is based on presence of puberty-associated changes before the age of 8 years. There are two basic forms of PP: gonadotropin-dependent (central precocious puberty, true precocious puberty, CPP), and gonadotropin-independent (peripheral precocious puberty, pseudoprecocious puberty) [3]. Prevalence of PP is 1 per 5000 children and occurs 1-times more frequently in girls. 80% of PP cases are central precocious puberty cases [4]. CPP diagnostics is based on medical history (time of occurrence of puberty-related changes), physical examination (Tanner scoring), evaluation of growth rate and patient's bone age, and hormonal tests (gonadotropin level, gonadotropin secretion induced by exogenous GnRH – LH level over 5-6 IU/l or LH/FSH ratio of 0.66-1.00 following the stimulation is deemed a puberty response [5]). Children with CPP demonstrate increased growth rate, accelerated bone age and limited final growth with abnormal body proportions (caused by premature ossification of growth cartilage) [6]. Secondary causes of CPP need to be excluded (e.g. McCune Albright syndrome, congenital adrenal hypertrophy, hormonally active ovarian, testicular or adrenal tumours) [7]. Development of CPP is associated with a premature activation of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis, leading to excessive secretion of sex hormones. Activation of the axis is possible only in presence of pulse GnRH secretion – a constant, high

mi przedwczesnym zarośnięciem chrząstek wzrostowych) [6]. Zawsze należy wykluczyć wtórne przyczyny CPP (np. zespół McCune'a Albrighta, wrodzony przerost nadnerczy, hormonalnie czynne guzy jajników, jąder lub nadnerczy) [7]. Wystąpienie CCP wiąże się z przedwczesną aktywacją osi podwzgórze – przysadka - gonady, która prowadzi do nadmiernego wydzielania hormonów płciowych. Aktywacja tej osi jest możliwa tylko pod warunkiem pulsacyjnego wydzielania GnRH – zapewnienie stałego, wysokiego poziomu tego hormonu powoduje zahamowanie wydzielania LH oraz FSH i supresję całego układu. Tak więc w przypadku rozpoznania CPP leczeniem z wyboru jest podawanie analogów GnRH (najlepiej w formie podskórnych iniekcji o przedłużonym działaniu) [8-10].

### TERAPIA ANALOGAMI GnRH

U dziewcząt leczonych analogami GnRH obserwuje się poprawę parametrów wzrostu ostatecznego (CPP wiąże się z przyspieszonym rozwojem kostnym i szybszym zarastaniem nasad wzrostowych) [11-13], nie jest natomiast jasny wpływ tego leczenia na wskaźnik masy ciała (BMI). Publikacje Poomthavorn i Magiakou wskazują, że stosowanie analogów GnRH nie wpływa znacząco na zwiększenie BMI [13,14], ale istnieją również doniesienia o zwiększeniu tego parametru u dziewcząt poddanych terapii, szczególnie w sytuacji, kiedy wyjściowe BMI było prawidłowe (pomiędzy 5 a 85 percentylem) [11]. Więcej wątpliwości budzi temat związku stosowania analogów GnRH z późniejszym występowaniem PCOS.

Doniesienia na ten temat są bardzo skąpe. Jedną z publikacji jest badanie Valentiny Chiavaroli i wsp. Badaniu zostało poddanych 80 dziewcząt ze stwierdzonym CPP. 24 z nich były leczone za pomocą analogów GnRH (grupa badana), natomiast pozostałe stanowiły grupę kontrolną. Diagnozę PCOS stawiano na podstawie kryteriów *Androgen Excess Society* (AES; do rozpoznania konieczne spełnienie obu kryteriów: 1) hiperandrogenizm: hirsutyzm i/lub hiperandrogenemia, 2) dysfunkcja jajników: oligoowulacja lub brak owulacji i/lub obecność jajników policystycznych w badaniu usg) oraz kryteriów Rotterdamskich (konieczne dwa z trzech kryteriów: 1) brak lub rzadkie występowanie owulacji, 2) kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizacji, 3) obecność policystycznych jajników w obrazie USG) [15]. Stwierdzono, że występowanie PCOS jest znacząco częstsze w grupie dziewcząt leczonych analogami GnRH (36% vs 14.5% wg kryteriów AES oraz 40% vs 16,4% wg kryteriów Rotterdamskich). U zdecydowanej większości pacjentek rozpoznanie PCOS zostało postawione po ponad 3. latach od pierwszej miesiączki. Badanie to wykazuje, że leczenie analogami GnRH jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia PCOS w wieku dorosłym [16]. Niestety, w najnowszym piśmiennictwie brak jest innych badań, które jednoznacznie potwierdzałyby tą tezę.

level of the hormone causes inhibition of LH and FSH secretion and suppression of the whole system. Therefore, if CPP is diagnosed, administration of GnRH analogues (preferably in form of S.C. delayed injections) is a therapy of choice [8-10].

### THERAPY WITH GnRH ANALOGUES

Improvement of final growth parameters is observed in girls treated with GnRH analogues (CPP is associated with increased osseous development and faster ossification of growth epiphysis) [11-13]. However an effect of the therapy on BMI is unclear. Reports of Poomthavorn and Magiakou indicate that GnRH analogues have no significant effect on increase of BMI [13,14], but there are also reports indicating BMI increase in girls subject to the therapy, particularly if initial BMI value was normal (between the 5<sup>th</sup> and the 85<sup>th</sup> centile) [11]. More doubts are associated with a possible association of GnRH analogue therapy with subsequent development of PCOS.

Reports on that subject are scarce. One of them is the study by Valentina Chiavaroli et al. They studied 80 girls with confirmed CPP. 24 of them were treated with GnRH analogues (the study group), and the remaining ones constituted a control. The diagnosis of PCOS was made based on the criteria of the *Androgen Excess Society* (AES; meeting of both criteria is necessary for the diagnosis: 1) hyperandrogenism: hirsutism and/or hyperandrogenemia, 2) ovary dysfunction: oligoovulation or lack of ovulation and/or presence of polycystic ovaries in ultrasound examination) and the Rotterdam criteria (necessary presence of two of three criteria: 1) no ovulation or infrequent ovulation, 2) clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenisation, 3) presence of polycystic ovaries in ultrasound examination) [15]. The authors found out that prevalence of PCOS is significantly higher in the group of girls treated with GnRH analogues (36% vs 14.5% acc. to AES criteria, and 40% vs 16.4% acc. to Rotterdam criteria). In vast majority of patients the diagnosis of PCOS was made in over 3 years after the first menstruation. The study indicates that the therapy with GnRH analogues is an independent risk factor of PCOS in adulthood [16]. Unfortunately, recent literature contains no other studies that could clearly support that opinion. However, the study by Roberto Franceschi et al., published several month later, indicates a higher incidence of PCOS in the population of CPP patients treated with GnRH - 32% acc. to Rotterdam criteria, and 30 % acc. to AES criteria (compared to the general population, where the incidence of PCOS is 4 – 12% [1]), the observed increase is associated by Franceschi with precocious puberty alone, and not with the therapy with GnRH analogues [17].

Opublikowane kilka miesięcy później badanie Roberto Franceschi i wsp. wskazuje, co prawda na wyższe rozpowszechnienie PCOS w populacji pacjentek z CPP i leczonych GnRH - 32% wg kryteriów Rotterdamskich i 30 % wg kryteriów AES (w porównaniu do populacji ogólnej, gdzie PCOS występuje z częstością 4 – 12% [1]), jednak wzrost ten Franceschi wiąże z samym wystąpieniem przedwczesnego dojrzewania, a nie z wpływem terapii analogami GnRH [17].

W sprzeczności z wyżej wymienionymi pozostaje opublikowane w 2010 roku badanie Marii Alexandry Magiakou i wsp. W tym przypadku grupa poddana badaniu stanowiła 47 dziewcząt ze zdiagnozowanym CCP (33 leczone analogami GnRH). Rozpoznanie PCOS stawiano na podstawie kryteriów *National Institutes of Health* (NIH; zakładają one obecność wszystkich wymienionych objawów: 1) hiperandrogenizm i/lub hiperandrogenemia; 2) oligoowulacja; 3) wykluczenie innych znanych chorób/schorzeń, które mogą być przyczyną powyższych zaburzeń) [15]. Nie wykazano zwiększonej zapadalności na PCOS w grupie dziewcząt leczonych. Według powyższych kryteriów rozpoznania takie zostało postawione u 32,1% pacjentek nie poddanych terapii i tylko u 11,1% pacjentek leczonych ( $p=0,02$ ). Różnica ta wydaje się jednak nie wynikać z wpływu zastosowanego leczenia. Po uwzględnieniu czasu, który upłynął od pierwszej miesiączki do wykonania badania występowanie PCOS w obu grupach jest podobne [14].

Anne-Mette Jensen w swojej pracy dowodzi z kolei, że stosowanie terapii analogami GnRH nie prowadzi do rozwoju obrazu policystycznych jajników w USG. Przebadła 33 dziewczęta leczone z powodu przedwczesnego dojrzewania. Badania USG miednicy mniejszej, wykonane przed, w trakcie oraz po zakończeniu leczenia wykazały, że stosowanie analogów GnRH powoduje powrót narządów miednicy mniejszej do wielkości zgodnej z wiekiem metrykalnym dziewczynki. U żadnej z nich nie stwierdzono obrazu ultrasonograficznego charakterystycznego dla zespołu policystycznych jajników [18]. PCOS jest uznawany za najczęstszą hormonalną przyczynę niepłodności kobiecej [19]. Anna Maria Pasquino i wsp. przeprowadzili badanie, w którym wzięło udział 88 pacjentek ze stwierdzonym CPP, które były leczone analogami GnRH (grupę kontrolną stanowiły 32 pacjentki z CPP niepoddane leczeniu). W celu określenia wpływu preparatu na płodność pacjentek oznaczano poziom FSH oraz LH w surowicy, wielkość macicy oraz objętość jajników w badaniu USG miednicy mniejszej, co sześć miesięcy w trakcie leczenia. Po zakończeniu terapii dokumentowano wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, czas trwania i regularność cykli miesięczkowych oraz ciążę i porody pacjentek poddanych badaniu. Nie zaobserwowano negatywnego wpływu analogów GnRH na płodność pacjentek: pierwsza miesiączka wystąpiła średnio w 13,6 +/- 1,1 roku życia, cykle miesięczkowe były prawidłowe, a sześć kobiet z grupy badanej zaszło w ciążę i uro-

In contradiction to the above is the study by Maria Alexandra Magiakou et al published in 2010. In that case the study group consisted of 47 girls with confirmed CCP (33 treated with GnRH analogues). The diagnosis of PCOS was made based on the criteria of the *National Institute of Health* (NIH; assuming presence of all the above symptoms: 1) hyperandrogenism and/or hyperandrogenemia; 2) oligo-ovulation; 3) exclusion of other conditions/diseases that could cause the above mentioned symptoms) [15]. No higher incidence of PCOS was found in the study group of treated girls. According to the above mentioned criteria, the diagnosis was made in 32.1% of patients who received no therapy and in only 11.1% of treated patients ( $p=0.02$ ). However, the difference seems not to be a result of the applied therapy. When time between the first menstruation and the study was taken into account, PCOS incidence in both groups appeared similar [14].

On the other hand, Anne-Mette Jensen provides evidence in her study, that the therapy with GnRH analogues does not lead to development of polycystic ovaries in ultrasound examination. The author studied 33 girls treated for their precocious puberty. Ultrasound examinations of the pelvis minor performed before, during and after completion of the therapy demonstrated that application of GnRH analogues caused return of pelvis minor organs back to the size corresponding to the girls' metrical age. None of them had ultrasound examination result characteristic for polycystic ovaries syndrome [18]. PCOS is regarded the most common hormonal cause of female infertility [19]. Anna Maria Pasquino et al. designed a study on 88 CPP patients treated with GnRH analogues (32 untreated CPP patients were a control group). The serum levels of FSH and LH, size of the uterus and volume of ovaries, measured in the pelvis minor ultrasound examination were measured every 6 months of the therapy in order to determine the effect of the preparation on patients' fertility. Following the conclusion of the therapy, the following were documented: age at menarche, duration and regularity of menstrual cycles and births given by participating patients. No negative effect of GnRH analogues on patients' fertility was observed: the first menstruation occurred at the mean age of 13.6 +/- 1.1 years, menstrual cycles were normal, and six women in the study group got pregnant and gave birth to healthy babies during the follow-up period [20]. A similar result was obtained by Poonthavorn et al. 47 CPP girls treated with GnRH analogues were included in the study. In all of them menarche occurred within 0.9 +/- 0.5 years after the end of the therapy, and subsequent cycles were of normal duration and regularity. No negative effect of the therapy with GnRH analogues on the pituitary-hypothalamus-gonadal axis was found [13].

dziło zdrowe noworodki w czasie obserwacji [20]. Podobny wynik badań uzyskała Poomthavorn i wsp. Badaniu poddano 47 dziewcząt leczonych analogami GnRH z powodu przedwczesnego dojrzewania pochodzenia ośrodkowego. U wszystkich menarche wystąpiła po 0,9 +/- 0,5 roku od zakończeniu leczenia, a kolejne cykle miały prawidłowy czas trwania i regularność. Nie stwierdzono negatywnego wpływu leczenia analogami GnRH na oś przysadka – podwzgórze – gonady [13].

## DIAGNOSTYKA PCOS

Szczególną uwagę zwraca brak jednolitych kryteriów diagnostycznych dla PCOS w wyżej wymienionych pracach. Stosowano zarówno kryteria NIH (ustalone w 1990 roku, stosowane powszechnie do roku 2003), kryteria Rotterdamskie oraz kryteria AES (zapropozowane w roku 2006). Pomimo wielu kontrowersji najpowszechniej stosowane są kryteria Rotterdamskie, po raz pierwszy opublikowane w roku 2003. Zakładają one wystąpienie dwóch z trzech objawów: 1) hiperandrogenizmu (klinicznego lub stwierdzonego laboratoryjnie), 2) oligo- lub anowulacji, 3) obrazu policystycznych jajników w badaniu USG miednicy mniejszej [15]. Hiperandrogenizm klinicznie manifestuje się występowaniem trądziku, łysienia androgenowego lub hirsutyzmu (nasilenie hirsutyzmu oceniane jest najczęściej według skali Ferrimana – Gallweya), natomiast aby stwierdzić podwyższony poziom androgenów w badaniach laboratoryjnych należy oznaczyć stężenia całkowitego testosteronu, wolnego testosteronu oraz współczynnika wolnych androgenów FAI ((stężenie testosteronu całkowitego/stężenie SHBG) \* 100) w surowicy krwi [21]. Oligo- lub anowulacja objawia się zaburzeniami miesiączkowania typu oligomenorrhoea (cykle trwające dłużej niż 35 dni) lub amenorrhoea (brak krwawienia miesięcznego ponad 3 miesiące przy wykluczeniu ciąży) [15], natomiast kryterium ultrasonograficznego rozpoznania policystycznych jajników jest stwierdzenie 12 lub więcej pęcherzyków o średnicy 2-9 mm lub/ oraz objętość jajnika powyżej 10 ml (do rozpoznania wystarczy, że jeden z jajników spełnia kryterium) [1].

Członkowie Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group wskazują na istotne różnice w rozpoznawaniu PCOS u kobiet dorosłych i u dziewcząt. U kobiet w wieku pokwitaniowym przy określaniu hiperandrogenizacji powinno się brać pod uwagę raczej wyniki laboratoryjne, niż objawy kliniczne (rozpowszechnienie trądziku w populacji młodzieży), oligo- lub anowulację można stwierdzić dopiero po 2 latach od menarche, natomiast podczas badania USG głównym kryterium rozpoznania PCOS powinna być zwiększona objętość jajnika (>10 ml) [22].

## DIAGNOSTICS OF PCOS

The lack of any unified diagnostic criteria of PCOS in the above mentioned studies is particularly striking. Both NIH criteria (defined in 1990 and commonly used until 2003), Rotterdam criteria and AES criteria (suggested in 2006) were used. Despite numerous controversies, Rotterdam criteria – first published in 2003 – are the most widely used. They assume occurrence of two of three symptoms: 1) hyperandrogenism (clinical or laboratory-confirmed), 2) oligo- or anovulation, 3) the presentation of polycystic ovaries in ultrasound examination of the pelvis minor [15]. Hyperandrogenism is clinically manifested by acne, androgenic alopecia or hirsutism (intensity of hirsutism is most often assessed using the Ferriman – Gallwey scale). To confirm an increased androgen level in laboratory tests it is necessary to determine total testosterone, free testosterone and the free androgen index (FAI – (total testosterone level/SHBG) \* 100) in blood serum [21]. Oligo- or anovulation is manifested by menstruation disorders, such as oligomenorrhoea (cycles lasting for more than 35 days) or amenorrhoea (no menstrual bleeding for over 3 months, following exclusion of pregnancy) [15], and the criterion of ultrasound confirmation of polycystic ovaries involves detection of 12 or more vesicles of 2-9 mm in diameter and/or volume of the ovary over 10 ml (one ovary meeting the criterion is sufficient for the diagnosis) [1].

Members of the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group indicate some significant differences in PCOS diagnostic in adult women and girls. In case of women in pubescence, determination of hyperandrogenisation should rather involve laboratory results than clinical symptoms (common occurrence of acne in young population), oligo- or anovulation may be confirmed only in 2 years after the menarche, and increased ovarian volume (>10 mL) should be the main criterion for PCOS diagnosis [22].

## PODSUMOWANIE

We wszystkich dotychczas opublikowanych pracach dotyczących wpływu leczenia analogami GnRH na występowanie PCOS podkreśla się konieczność dalszych badań nad tym zagadnieniem. Sprzeczności w doniesieniach wydają się wynikać zarówno z odrębności przyjętych kryteriów rozpoznawania PCOS, jak i z różnic w wieku kobiet poddanych poszczególnym badaniom. Zweryfikowane powinny być zarówno doniesienia o zwiększonym występowaniu PCOS u dziewcząt z CCP, jak i o wpływie samego leczenia CCP na zachorowalność. Celowe wydaje się być badanie obejmujące swoim zakresem trzy grupy młodych kobiet: kobiety zdrowe, kobiety z rozpoznaniem CCP leczone analogami GnRH oraz kobiety nieleczone z rozpoznaniem CCP. W obliczu sprzecznych wyników, szczególnie ważne wydaje się być ustalenie i powszechne przyjęcie jednolitych kryteriów rozpoznawania PCOS w wieku młodzieńczym, uwzględniających różnice w fizjologii organizmu kobiety w okresie pokwitania, które pozwolą na skuteczniejsze, wczesne wykrywanie zespołu policystycznych jajników w grupach o zwiększonym ryzyku wystąpienia tego schorzenia.

## CONCLUSION

All published studies on the effect of the therapy with GnRH analogues on incidence of PCOS stress the necessity of further studies of that subject. Contradictory results seem to be a result of both differences in diagnostic criteria of PCOS and differences in age of included women. Both reports claiming the increased PCOS incidence in CCP girls, and describing the effect of CCP therapy itself on the morbidity should be verified. A study involving three groups of young women: healthy ones, women with confirmed CCP and treated with GnRH analogues and untreated women with CCP seems to be reasonable. Faced with contradictory results it is particularly important to define and accept some unified adolescent PCOS diagnostic criteria, that would consider particular features of feminine physiology during the pubescence, and that would allow more effective detection of polycystic ovary syndrome in groups at higher risk of the disease.

### Piśmiennictwo / References:

1. **Jakiel G, Robak-Cholubek D, Tkaczuk-Wlach J.** Zespół policystycznych jajników. *Prz Menopauz* 2006; 4:265–269.
2. **Diamanti-Kandarakis E.** PCOS In adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010 Apr;24(2):173-83.
3. **Krysiak R, Marek B, Okopień B.** Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia obwodowego. *Endokrynol Pol* 2009;60.
4. **Shiva S, Fayyazi A, Melikian A et al.** Causes and types of precocious puberty in north-west Iran. *Iran J Pediatr* 2012 Dec;22(4):487-92.
5. **Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A et al.** Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1393-401.
6. **Kiliç A, Durmuş MS, Ünüvar E et al.** Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: preponderance in 7-8 years of age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012 Dec;4(4):208-12.
7. **Krysiak R, Marek B, Okopień B.** Przedwczesne dojrzewania płciowe pochodzenia ośrodkowego; *Endokrynol Pol* 2008:59.
8. **Chiocca E, Dati E, Baroncelli G et al.** Central Precocious Puberty: Treatment with Triptorelin 11.25 mg. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:583751.
9. **Carel JC.** Indications of GnRH agonist therapy during childhood. *Bull Acad Natl Med* 2012 Feb;196(2):345-55.
10. **Magon N.** Gonadotropin releasing hormone agonists: expanding vistas. *Indian J Endocrinol Metab* 2011 Oct;15(4):261-7.
11. **Lee SJ, Yang EM, Seo JY et al.** Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J* 2012 Apr;48(1):27-31.
12. **Jaruratanasirikul S, Thaiwong M.** Outcome of gonadotropin-releasing analog treatment for children with central precocious puberty: 15-year experience in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(7-8):519-23.
13. **Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P.** Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol* 2011 Aug;27(8):524-8.
14. **Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M et al.** The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jan;95(1):109-17.
15. **Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J.** Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu zespołu policystycznych jajników. *Post Nauk Med* 2008;3:148-153.
16. **Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F et al.** GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010 Jul;163(1):55-62.
17. **Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A et al.** Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril* 2010 Mar 1;93(4):1185-91.

18. **Jensen AM, Brocks V, Holm K et al.** Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998 Jan; 132(1): 105-8.
19. **Corbett S, Morin-Papunen L.** The Polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol Cell Endocrinol* 2013 Jan 23. pii: S0303-7207(13)00004-X.
20. **Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F et al.** Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jan;93(1):190-5.
21. **Mroczko B, Mędras M.** Niektóre problem związane z oznaczaniem testosteronu. *Pol J Endocrinol* 2007;5.
22. **Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group;** Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2012 Jan;27(1):14-24.