



NATIONAL **FRAGILE X** FOUNDATION

Konzorcijum za lečenje i proučavanje Fragilnog X
(Fragile X Clinical and Research Consortium)

Primarna insuficijencija jajnika povezana sa Fragilnim X

(engl. *Fragile X-associated primary ovarian insufficiency, FXPOI*)

Prvi put objavljeno: juna 2011.
Dopunjeno: oktobra 2018.
fragilex.org/consensus

Prevedeno na srpski jezik: januar 2021.
<https://fragilexbalkans.org>

This document was translated with permission by Fragile X Society – Balkans, from a document written and produced by the National Fragile X Foundation in English.

Ovaj dokument je, uz dozvolu, preveden od strane Društva za Fragilni X – BALKAN, na osnovu dokumenta na engleskom jeziku napisanog i publikovanog od strane američke Nacionalne fondacije za Fragilni X (*National Fragile X Foundation*).

ZAHVALNICA: Dokument je nastao uz podršku Fonda za nauku Republike Srbije, Program DIASPORA, broj projekta 6431806, PREMEDI-FRAX.

ACKNOWLEDGMENT : This document was produced by support of the Science Fund of the Republic of Serbia, Program DIASPORA, Grant No 6431806, PREMEDI-FRAX.



Urednici:

Prof. dr Svetlana Spremović Rađenović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Prof. dr Dragana Protić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prevod:

Asistent dr Milica Pešić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

Recenzija:

Prof. dr Dejan Budimirović, Kenedi Krieger Institut, Džons Hopkins Medicinski fakultet, SAD

Uvod

Primarna insuficijencija jajnika povezana sa Fragilnim X jedan je od poremećaja povezanih sa premutacijom u genu za Fragilni X. Premutacija u Fragilnom X predstavlja zapravo najčešći monogeniski uzrok primarne insuficijencije jajnika (Sherman 2000). Primarna insuficijencija jajnika – POI (engl. *Primary Ovarian Insufficiency*) obuhvata spektar poremećaja, a dijagnoza se postavlja kada se uoči smanjena funkcija jajnika u odnosu na očekivanu, iako žene i dalje mogu imati redovne menstrualne cikluse (Welt 2008). Dijagnoza „sigurnog“ POI-a postavlja se ako žena ima: a) nepredvidive ili odsutne menstruacije pre 40. godine starosti tokom najmanje četiri uzastopna meseca i b) dva laboratorijska nalaza koncentracije folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u serumu, koji su u opsegu karakterističnom za menopauzu (Nelson 2009). Dijagnoza „skrivenog“ POI-a postavlja se kada žena ima normalanu koncentraciju FSH i redovnu menstruaciju, ali smanjenu reproduktivnu funkciju (smanjenu plodnost). Dijagnoza „biohemijskog“ POI-a postavlja se kada su povišene vrednosti FSH, a žena ima redovne menstruacije i smanjenu plodnost (Nelson 2009). Drugi izraz za biohemijski POI je „smanjena rezerva jajnika“ (engl. *Diminished Ovarian Reserve – DOR*), iako, sa naučnog gledišta, nije sasvim tačan. Naime, smanjena rezerva jajnika je klinički termin koji se koristi da označi ono stanje u kome žena ne reaguje dobro na farmakoterapiju fertiliteta.

Izraz POI koristimo za označavanje sigurnog POI-a, osim ukoliko nije naznačeno drugačije. Terminologija je napredovala i premda su, prerani gubitak funkcije jajnika (POF – engl. *Premature Ovarian Failure*) i preuranjena menopauza, često upotrebljavani termini, sa našim trenutnim razumevanjem procesa bolesti, oni više nisu naučno ispravni u onoj meri u kojoj to jeste izraz POI. Važno je istaći da postoje razlike između menopauze i POI-a, koje se ne zasnivaju samo na starosnoj dobi žene. Oko 50% žena sa dijagnozom POI-a ima promenljivu i nepredvidivu funkciju jajnika. Zato ne iznenađuje podatak da oko 5 do 10% žena sa postavljenom dijagnozom zatrudni i iznese trudnoću uprkos POI-u (Hipp et al. 2016; Rebar 2009).

Oko 20% žena koje su nosioci premutacije u Fragilnom X tokom reproduktivnog perioda razvija POI, u poređenju sa samo 1% u opštoj populaciji. Dakle, postoji

najmanje dvadeset puta veći rizik za razvoj POI-a među ženama sa premutacijom. Mora se, međutim, istaći, da žene sa premutacijom ne moraju uvek ispoljiti simptome FXPOI-a; stoga je otkrivanje faktora rizika koji bi doveli do početka razvoja FXPOI-a važan za očuvanje zdravlja žena. Žene koje nose premutaciju u Fragilnom X treba da obaveste svog lekara primarne zdravstvene zaštite ili ginekologa o tome da imaju povećan rizik za nastanak POI-a kako bi bilo moguće rano prepoznavanje simptoma i bolje praćenje razvijene insuficijencije. Sve žene kod kojih se ustanovi POI treba testirati na premutaciju u Fragilnom X, bez obzira na njihovu porodičnu anamnezu (Genetics 2010).

Klinička slika

Ima dokaza da kod žena sa premutacijom u genu Fragilnog X menopauza nastupa u ranijoj dobi u poređenju sa ženama koje nisu nosioci premutacije – prosečna starost kada nastaje menopauza kod žena sa premutacijom je za oko 5 godina manja nego uobičajena prosečna starost žena u vreme početka menopauze (oko 51 godina) bez premutacije (Allen et al. 2014). Oko 3% žena koje nose premutaciju imaće neregularne cikluse u tinejdžerskim ili dvadesetim godinama zbog FXPOI-a, a 1% žena koje nose premutaciju izgubiće menstruaciju pre navršenih 18 godina (De Caro, Dominguez, and Sherman 2008). Jedna trećina žena s FXPOI-em, što je negde oko 7% žena koje nose premutaciju, izgubiće menstruaciju oko 29. godine ili ranije (De Caro, Dominguez, and Sherman 2008).

Prevremen nedostatak estrogena posledica je POI-a. Simptomi nedostatka estrogena su valunzi, noćno znojenje, suvoća vagine i bolni polni odnos. Nedostatak estrogena, takođe, dovodi do smanjene mineralne gustine kostiju, osteoporoze, povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti i demenciju. Žena sa premutacijom može imati i pridružene poremećaje. Potrebno je više dokaza za utvrđivanje da li se sledeća stanja češće javljaju među ženama sa premutacijom: poremećaji štitaste žlezde, depresija, anksioznost, fibromijalgija, migrenske glavobolje i hipertenzija [prikazano u (Wheeler et al. 2014)]. Poznato je da su specifična autoimuna oboljenja u vezi sa određenim uzrocima POI-a (Nelson 2009), a ova autoimuna oboljenja opisana su i kod žena koje nose premutaciju u Fragilnom X (Coffey et al. 2008). Međutim, još nije poznato da li su autoimuni poremećaji češći kod žena sa FXPOI-em.

Predviđanje rizika za pojavu FXPOI-a

Kao što je već napomenuto, neće sve žene sa premutacijom ispoljiti FXPOI. Jedan veoma važan faktor rizika je broj CGG ponovaka u alelu sa premutacijom: najveći rizik za razvoj FXPOI-a imaju žene sa alelima sa 80-100 CGG ponovaka, ne i one sa alelima sa velikim brojem CGG ponovaka, odnosno sa više od 100 (iako ovi rasponi mogu varirati) (Allen et al. 2007; Ennis, Ward, and Murray 2006; Mailick et al. 2014; Spath, Feuth, Smits, et al. 2011b; Sullivan et al. 2005). Jedna studija procenila je mogućnost za razvoj FXPOI-a na 38% kod žena koje imaju visok rizik (Allen et al. 2007). Međutim, potrebno je više studija kako bi se bolje ustanovili visokorizični aleli, kao i razlozi za ovu nelinearnu asocijaciju. Bez obzira na to, sve žene, nosioci premutacije, imaju barem malo povećan rizik za pojavu POI-a, u odnosu na onaj utvrđen u opštoj populaciji (Spath, Feuth, Smits, et al. 2011b). Pušenje je drugi poznati faktor rizika koji utiče na godine početka menopauze kod svih žena, ne samo kod onih sa premutacijom (Allen et al. 2007). Naposljetku, postoje podaci da bi više gena moglo uticati na starosnu dob vezanu za početak FXPOI-a i to oni geni koji mogu ali i ne moraju direktno komunicirati sa genom *FMR1* (Allen et al. 2014; J.E. Hunter et al. 2008; Spath, Feuth, Smits, et al. 2011b). Potrebno je više istraživanja za identifikaciju ovih gena.

Postavljanje dijagnoze

Neredovna ili odsutna menstruacija tokom 4 meseca, zajedno sa serumskom koncentracijom FSH koja je karakteristična za menopauzu, izmerene dva puta u razmaku od jednog meseca, mogu potvrditi dijagnozu FXPOI-a kod žene koja je nosilac premutacije u genu za Fragilni X. Smanjenje koncentracije anti-Milerovog hormona (engl. *Anti-Mullerian Hormone* – AMH) takođe može biti pokazatelj smanjenjene rezerve jajnika (ili oslabljene reakcije jajnika) u ranijim fazama POI-a i može poslužiti kao koristan test za rano otkrivanje POI-a (Rohr et al. 2008; Spath, Feuth, Allen, et al. 2011a). Niska koncentracija AMH sam po sebi, međutim, nije dovoljan za dijagnozu POI-a, jer žene mogu godinama da imaju redovne menstrualne cikluse sa koncentracijom AMH-om koja je toliko niska da se ne može ni izmeriti. Čak i kad je žena poznati nosilac premutacije, ne bi trebalo odmah posumnjati da je FXPOI glavni uzrok neredovnih menstruacija. Jedna od prvih ispitivanja trebalo bi da budu

test na trudnoću, merenje serumskih koncentracija FSH, prolaktina, hormona štitaste žlezde. Ova ispitivanja se rade u cilju procene ostalih stanja, kao što su bolesti štitaste žlezde, sindrom policističnih jajnika ili trudnoća, koji mogu dovesti do simptoma sličnih FXPOI-u. Ako žena ima POI, a nije nosilac premutacije u Fragilnom X, postoji nekoliko drugih uzroka POI-a koje treba ispitati: najpre treba isključiti Turnerov sindrom ili POI povezan sa autoimunim adrenalitisom. Tokom ispitivanja uzroka POI-a potrebno je uraditi DNK testiranje na premutaciju u Fragilnom X, analizu kariotipa (koja nije povezana sa Fragilnim X), kao i ispitivanje funkcije štitaste žlezde i postojanja autoimunog adrenalitisa.

Terapijske strategije

Trenutno nema klinički uspostavljene uspešne terapije za povratak funkcije jajnika žena sa FXPOI-em. Međutim, postoje važne strategije za smanjenje kliničkih i emocionalnih posledica koje su u vezi sa insuficijencijom jajnika. U sledećem tekstu sumiran je način pristupa ženama sa POI-em iz izvrsnog preglednog članka publikovanog u časopisu „*New England Journal of medicine*“ 2009. autora Nelsona.

1. Emocionalno blagostanje. Postavljanje dijagnoze POI-a može biti emocionalno vrlo stresno za ženu koja nije završila ili nije ni započela proces formiranja porodice. Čak i za ženu koja ne želi formiranje porodice, gubitak plodnosti može dovesti do emocionalnog stresa. Medicinski profesionalci trebalo bi da imaju u vidu psihološki uticaj koji ova dijagnoza može imati za ženu i s tim u vezi trebalo bi da ponude odgovarajuću podršku. Takođe, žene sa premutacijom mogu biti u povećanom riziku za pojavu depresije i anksioznosti. Saznanje o neplodnosti može pokrenuti klinički značajne probleme u vezi sa mentalnim zdravljem. Preporučuju se redovne kontrole tokom kojih bi se trebalo ispitati postojanje simptoma depresije i anksioznosti.

2. Hormonska supstitucionalna terapija (engl. *Hormone Replacement Therapy*). Činjenica je da gustina kostiju nastavlja da raste tokom 20-ih i 30-ih godina. Stoga treba razmišljati o gustini kostiju kod žena sa POI-em. Američko društvo za reproduktivnu medicinu (engl. *The American Society for Reproductive Medicine*) i Međunarodno društvo za menopauzu (engl. *the International Menopause Society*) preporučuju hormonsku supstitucionalnu terapiju svim ženama sa POI-em (Board of the

International Menopause et al., 2007; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2004). Na osnovu ispitivanja koje je uključilo 79 žena nosilaca premutacije u Fragilnom X, pokazano je da je više od polovine imalo neoptimalnu upotrebu hormonske supstitucione terapije; većina je navela kako im ginekolog nikad nije pomenuo hormonsku supstitucionu terapiju, niti ih savetovao da hormonsku supstitucionu terapiju ne koriste (Hipp et al. 2016). Stoga postoji potreba za povećanjem svesti o prednostima primene hormonske supstitucione terapije kod žene sa FXPOI-em. Kao što je uočeno od strane drugih istraživača (Gatta, Jiang, and Schnatz 2015; Groff et al. 2005), zaključci udruženja Inicijativa za zdravlje žena (engl. *Women's Health Initiative*) (Rossouw et al. 2002) dobijeni su na osnovu ispitivanja koja su uključila starije žene sa POI-em i nisu proširena na mlađu populaciju žena sa POI-em. Postoji starosni okvir tokom kojeg je primena hormonske supstitucione terapije korisna i njegova upotreba se preporučuje od strane Severnoameričkog društva za menopauzu (engl. *The North American Menopause Society*) sve do prosečnih godina prirodne menopauze (North American Menopause Society 2012).

Estradiol je istaknuti estrogen kod žena reproduktivne dobi. Kada se meri tokom celog menstrualnog ciklusa njegova vrednost u serumu je oko 100 pg/mL (Mishell et al. 1971). Pokazalo se da davanje 100 mikrograma (μg) estradiola u dnevnoj dozi, u obliku flastera i vaginalnog preparata dovodi do zadovoljavajuće koncentracije estradiola u krvi.

Preporučuje se transdermalna (flaster ili gel) ili vaginalna primena estradiola od 100 μg dnevno. Ovakva primena ima prednost nad oralnom primenom jer je uspešna redukcija simptoma, a rizik za pojavu venskih trombembolija je manji (Canonico et al. 2007). Neke žene radije primenjuju hormonsku supstitucionu terapiju oralno uprkos povećanom riziku za tromboembolije. U ovom slučaju, oralni estradiol u dozi 2 mg dnevno pružio bi ekvivalentan efekat estrogena i obično se dobro podnosi. Ciklična primena 10 mg jednom dnevno medroksiprogesteron acetata, tokom 12 dana u kalendarskom mesecu, često se preporučuje kao zaštita od jakih menstrualnih krvarenja, prekomernog rasta sluznice materice i karcinoma endometrijuma.

Oralne kontraceptivne tablete nisu preporučene kao hormonska supstitucionna terapija kod žena s POI-em. Oralni kontraceptivi premašuju količinu estrogena potrebnu za

održavanje gustine kostiju. Takođe, oralni kontraceptivi pružaju kontinuirano doziranje estrogena i progestina (tipično primena tri sedmice, nakon čega sledi jedna sedmica primene placeba). Nasuprot tome, optimalnije je oponašati prirodni menstrualni ciklus sa dvonedeljnim izlaganjem estrogenu, nakon čega slede dve nedelje estrogena i progesterona u kombinaciji („fiziološka hormonska supstituciona terapija“). Treba napomenuti da je studija koja je ispitivala različite režime primene hormonske supstitucione terapije kod pacova sa uklonjenim jajnicima pokazala veću korist za mineralnu gustinu kostiju kada se estrogen i progesterin ne daju kontinuirano, kao što je to slučaj pri primeni oralnih kontraceptivnih pilula (Vanin et al. 1995). Potom, ima dokaza da oralne kontraceptivne tablete nisu efikasne u poboljšanju ili održavanju gustine kostiju. Pedeset devet žena sa spontanom POI-em praćeno je u dvogodišnjoj otvorenoj randomizovanoj studiji tokom koje je poređen efekat „fiziološke“ hormonske supstitucione terapije sa efektima oralnih kontraceptiva. U studiji, jednu grupu činile su žene koje nisu primale ni jednu od nabrojanih terapija. Studija je pokazala da žene koje primaju hormonsku supstitucionu terapiju imaju značajno povećanu mineralnu gustinu kostiju lumbalnog dela kičme u poređenju sa ženama sa POI-em koje primaju oralne kontraceptivne tablete, kao i da su obe primenjene terapije bile znatno bolje od odsustva terapije (Cartwright et al. 2016). Takođe, kontrolisana prospektivna trogodišnja klinička studija američkog Nacionalnog instituta za zdravlje pokazala je da mlade žene (mlađe od 42 godine) sa POI-em mogu povratiti svoju koštanu gustinu do normalnog nivoa u roku od tri godine od početka preporučene fiziološke hormonske supstitucione terapije (Popat et al. 2014). Žene se POI-em (prosečne starosti 33 godine) u ovoj studiji sa preporučenom primenom transdermalnog estrogena i oralno primenjenog progestina imale su porast BMI (od engl. *Body Mass Index*) vrata femura za 7,7%. Činjenica da su žene sa POI-em mogle postići normalnu gustinu kostiju prilično je upečatljiva, jer se kod žena maksimum u gustini koštane mase postiže tek u ranim tridesetim godinama. Ove žene su mogle u potpunosti oporaviti gustinu kostiju uprkos tome što su proživele godine sa nedostatkom estradiola pre postizanja maksimalne gustine koštane mase.

Kao što je već napomenuto, Hipp i saradnici (2016) otkrili su kako pojedine žene, a u nekim slučajevima i njihovi lekari, nisu pridavali važnost hormonskoj supstituciono terapiji kod mladih žena sa POI-em. S tim u vezi, trebalo bi da svaka žena otvoreno iznese svoja pitanja ili nedoumice u vezi sa hormonskom supstitucionom terapijom,

kao i da razgovara sa svojim lekarom o mogućim alternativama i rizicima ove terapije, kako bi joj lekar ponudio najbolju terapijsku opciju. U starosnoj dobi od 50 godina rizik i korist od hormonske supstitucione terapije treba preispitati.

3. Mineralna gustina kostiju. Opšte smernice za očuvanje koštane mase uključuju smanjenje telesne mase, fizičku aktivnost i zdravu uravnoteženu ishranu. Preporučena dnevna količina kalcijuma (RDA – od engl. *Recommended Dietary Allowances*) iznosi 1.000 mg dnevno za žene od 19 do 50 godina i 1.300 mg dnevno za devojčice od 9 do 18 godina. Unos adekvatne količine kalcijuma hranom poželjniji je od primene suplemenata zbog dodatnih hranljivih sastojaka koji se nalaze u mlečnim proizvodima. Preporučuju se i adekvatne koncentracije vitamina D: serumska koncentracija 25-hidroksivitamina D od 30 ng/ml (75 nmol/L). Predlaže se nadoknada vitamina D u dozi od 800-1.000 IJ (IJ – internacionalna jedinica) svim odraslim ženama koje nemaju značajno izlaganje suncu (Holick 2007). Dodatna primena kalcijuma svakako povećava mineralnu gustinu kostiju, ali možda neće smanjiti rizik za pojavu preloma, a da se pritom povećava rizik za pojavu infarkta miokarda (Bolland et al. 2010). Sa merenjem gustine kostiju treba započeti nakon postavljanja dijagnoze POI-a, a praćenje nastaviti sa razmacima u zavisnosti od prvobitno dobijenog nalaza. Bisfosfonati se ne preporučuju mladim ženama sa POI-em zbog potencijalnog toksičnog efekta koji mogu imati na embrion u slučaju neočekivanih trudnoća (Nelson 2009). Hormonsku supstitucionu terapiju, kao što je već rečeno, treba primenjivati u zavisnosti od starosne dobi žene.

4. Planiranje porodice. Kod žena sa FXPOI-em ne treba automatski razmišljati o postojanju neplodnosti pa se kontracepcija preporučuje svim ženama sa FXPOI-em koje ne žele trudnoću. Mehaničke metode kontracepcije ili intrauterina kontracepcija preporučuju se ispred oralnih kontraceptiva koji mogu imati smanjenu efikasnost kod postojanja POI-a (Alper, Jolly, and Garner 1986). Savetuje se vođenje dnevnika menstrualnih ciklusa i primena brzih testova na trudnoću, u slučaju kašnjenja menstruacije.

5. Roditeljstvo. Postoji nekoliko mogućnosti da se žena sa FXPOI-em ostvari u ulozi roditelja i one su specifične za svaku ženu. Neke žene će poželeti pristup „pričekaj i vidi“, sa šansom za prirodno začeće, dok su na tretmanu hormonskom supstitucionom

terapijom za koju je poznato da efikasno snižava koncentraciju serumskog LH. Optimalno vreme potrebno za čekanje da do trudnoće dođe zavisi od specifične situacije svake žene. Neke žene će odabrati neki od programa za veštačku oplodnju, kao što je *in vitro* ferilizacija (IVF – od engl. *In Vitro Fertilisation*), naročito ako se planira preimplantaciona genetička dijagnostika. Ova vrsta lečenja, posebno ako se oplodnja planira sopstvenim jajnim ćelijama, nekada neće biti uspešna s obzirom na veoma smanjen odgovor jajnika, a neki IVF centri možda upravo iz ovog razloga neće nuditi IVF ženama sa FXPOI-em. Zbog toga neke žene biraju usvajanje. Druge žene nastavljaju da koriste ostale reproduktivne tehnologije, među kojima i donore jajnih ćelija ili embriona. Sve navedene mogućnosti treba razmotriti sa ženom kojoj je postavljena dijagnoza FXPOI-a.

Uopšteno govoreći, žene kojima je postavljena dijagnoza POI-a, a koje žele trudnoću ne bi trebalo da uzimaju oralnu kontraceptivnu terapiju, jer je poznato da ovakva terapija stvara cervikalnu sluz koja ometa sposobnost spermatozoida da dođu do jajne ćelije nakon ovulacije. Takođe, poznato je da oralna kontraceptivna terapija uzrokuje stanjivanje sluznice materice što može otežati implantaciju embriona nakon oplođenja. Fiziološka hormonska supstituciona terapija ima prednost u tome što snižava koncentraciju luteinizirajućeg hormona u serumu do normalnih vrednosti kod žena sa POI-em, što teoretski može povećati njihovu šansu za normalan rast i sazrevanje folikula i posledičnu ovulaciju. Kao što je prethodno napomenuto, kod žena sa POI-em postoji 5-10% šanse za spontanu trudnoću (Taylor et al. 1996; van Kasteren and Schoemaker 1999). Ova stopa može biti još i veća (oko 13%) kako je naznačeno u nedavnim studijama (Hipp et al. 2016). Kada se ženi postavi dijagnoza FXPOI-a, ona se onda upućuje u genetičko savetovanište radi sagledavanja postojanja rizika za prenošenje premutacije ili pune mutacije u genu za Fragilni X na potomstvo, kao i u vezi sa rizikom za pojavu drugih poremećaja povezanih sa Fragilnim X u porodici. Zamrzavanje jajnih ćelija više se ne smatra eksperimentalnom metodom. Stoga, žene kojima preči POI mogu biti podvrgnute ovom načinu očuvanja plodnosti. Postojanje zamrznutih jajnih ćelija omogućava ženi da o plodnosti razmišlja u nekom trenutku u budućnosti, kad bude spremna za potomstvo, a kada joj plodnost može biti značajno smanjena.

Dodatni izvori

Nacionalna fondacija za Fragilni X: fxpoi.fragilex.org

Zdravlje žena i premutacija:

<https://d30jjekythoefp.cloudfront.net/wp-content/uploads/2012/01/FXPremutation-Emory-12.13.15.pdf>

<https://fragilex.org.au/womens-health-and-the-fragile-x-premutation/>

Američko društvo za reproduktivnu medicinu: ReproductiveFacts.org (specifically for a fact sheet on POI: <http://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/patient-fact-sheets-and-booklets/fact-sheets-and-info-booklets/what-is-premature-ovarian-insufficiency-also-called-premature-ovarian-failure/>)

References:

- Allen, E. G., W. E. Grus, S. Narayan, W. Espinel, and S. L. Sherman. 2014. "Approaches to identify genetic variants that influence the risk for onset of fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI): a preliminary study." *Front Genet* 5: 260. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00260>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25147555>.
- Allen, E. G., A. K. Sullivan, M. Marcus, C. Small, C. Dominguez, M. P. Epstein, K. Charen, W. He, K. C. Taylor, and S. L. Sherman. 2007. "Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation." *Hum Reprod* 22 (8): 2142-52. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem148>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17588953>.
- Alper, M. M., E. E. Jolly, and P. R. Garner. 1986. "Pregnancies after premature ovarian failure." *Obstet Gynecol* 67 (3 Suppl): 59S-62S. <https://doi.org/10.1097/00006250-198603001-00018>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3080719>.
- Bolland, M. J., A. Avenell, J. A. Baron, A. Grey, G. S. MacLennan, G. D. Gamble, and I. R. Reid. 2010. "Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis." *BMJ* 341: c3691. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3691>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671013>.
- Canonica, M., E. Oger, G. Plu-Bureau, J. Conard, G. Meyer, H. Lévesque, N. Trillot, M. T. Barrellier, D. Wahl, J. Emmerich, P. Y. Scarabin, and Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. 2007. "Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study." *Circulation* 115 (7): 840-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309934>.
- Cartwright, B., J. Robinson, P. T. Seed, I. Fogelman, and J. Rymer. 2016. "Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature

- Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density." *J Clin Endocrinol Metab* 101 (9): 3497-505.
<https://doi.org/10.1210/jc.2015-4063>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340881>.
- Coffey, S. M., K. Cook, N. Tartaglia, F. Tassone, D. V. Nguyen, R. Pan, H. E. Bronsky, J. Yuhas, M. Borodyanskaya, J. Grigsby, M. Doerflinger, P. J. Hagerman, and R. J. Hagerman. 2008. "Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation." *Am J Med Genet A* 146A (8): 1009-16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32060>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18348275>.
- De Caro, J. J., C. Dominguez, and S. L. Sherman. 2008. "Reproductive health of adolescent girls who carry the FMR1 premutation: expected phenotype based on current knowledge of fragile x-associated primary ovarian insufficiency." *Ann N Y Acad Sci* 1135: 99-111. <https://doi.org/10.1196/annals.1429.029>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574214>.
- Ennis, S., D. Ward, and A. Murray. 2006. "Nonlinear association between CGG repeat number and age of menopause in FMR1 premutation carriers." *Eur J Hum Genet* 14 (2): 253-5. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201510>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16251893>.
- Gatta, L. A., X. Jiang, and P. F. Schnatz. 2015. "Hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency or early menopause." *Menopause* 22 (9): 923-5.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000518>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26217946>.
- Genetics, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on. 2010. "ACOG Committee Opinion No. 469: Carrier screening for fragile X syndrome." *Obstet Gynecol* 116 (4): 1008-10. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181fae884>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20859177>.
- Groff, A. A., S. N. Covington, L. R. Halverson, O. R. Fitzgerald, V. Vanderhoof, K. Calis, and L. M. Nelson. 2005. "Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure." *Fertil Steril* 83 (6): 1734-41.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.067>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950644>.
- Hipp, H. S., K. H. Charen, J. B. Spencer, E. G. Allen, and S. L. Sherman. 2016. "Reproductive and gynecologic care of women with fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI)." *Menopause* 23 (9): 993-9. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000658>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27552334>.
- Holick, M. F. 2007. "Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis." *Drugs Aging* 24 (12): 1017-29. <https://doi.org/10.2165/00002512-200724120-00005>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18020534>.
- Hunter, J. E., M. P. Epstein, S. W. Tinker, K. H. Charen, and S. L. Sherman. 2008. "Fragile X-associated primary ovarian insufficiency: evidence for additional genetic contributions to severity." *Genet Epidemiol* 32 (6): 553-9.
<https://doi.org/10.1002/gepi.20329>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357616>.
- Hunter, J., O. Rivero-Arias, A. Angelov, E. Kim, I. Fotheringham, and J. Leal. 2014. "Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Am J Med Genet A* 164A (7): 1648-58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36511>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700618>.

- Mailick, M. R., J. Hong, J. Greenberg, L. Smith, and S. Sherman. 2014. "Curvilinear association of CGG repeats and age at menopause in women with FMR1 premutation expansions." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 165B (8): 705-11. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32277>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25346430>.
- Mishell, D. R., R. M. Nakamura, P. G. Crosignani, S. Stone, K. Kharma, Y. Nagata, and I. H. Thorneycroft. 1971. "Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle." *Am J Obstet Gynecol* 111 (1): 60-5. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(71\)90927-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(71)90927-6). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5096358>.
- Nelson, L. M. 2009. "Clinical practice. Primary ovarian insufficiency." *N Engl J Med* 360 (6): 606-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0808697>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196677>.
- Popat, V. B., K. A. Calis, S. N. Kalantaridou, V. H. Vanderhoof, D. Koziol, J. F. Troendle, J. C. Reynolds, and L. M. Nelson. 2014. "Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement." *J Clin Endocrinol Metab* 99 (9): 3418-26. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4145>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24905063>.
- Rebar, R. W. 2009. "Premature ovarian failure." *Obstet Gynecol* 113 (6): 1355-63. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a66843>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461434>.
- Rohr, J., E. G. Allen, K. Charen, J. Giles, W. He, C. Dominguez, and S. L. Sherman. 2008. "Anti-Mullerian hormone indicates early ovarian decline in fragile X mental retardation (FMR1) premutation carriers: a preliminary study." *Hum Reprod* 23 (5): 1220-5. <https://doi.org/10.1093/humrep/den050>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18310677>.
- Rossouw, J. E., G. L. Anderson, R. L. Prentice, A. Z. LaCroix, C. Kooperberg, M. L. Stefanick, R. D. Jackson, S. A. Beresford, B. V. Howard, K. C. Johnson, J. M. Kotchen, J. Ockene, and Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 2002. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA* 288 (3): 321-33. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>.
- Sherman, S. L. 2000. "Premature ovarian failure in the fragile X syndrome." *Am J Med Genet* 97 (3): 189-94. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(200023\)97:3<189::AID-AJMG1036>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1096-8628(200023)97:3<189::AID-AJMG1036>3.0.CO;2-J). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449487>.
- Spath, M. A., T. B. Feuth, E. G. Allen, A. P. Smits, H. G. Yntema, A. G. van Kessel, D. D. Braat, S. L. Sherman, and C. M. Thomas. 2011a. "Intra-individual stability over time of standardized anti-Mullerian hormone in FMR1 premutation carriers." *Hum Reprod* 26 (8): 2185-91. <https://doi.org/10.1093/humrep/der146>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576079>.
- Spath, M. A., T. B. Feuth, A. P. Smits, H. G. Yntema, D. D. Braat, C. M. Thomas, A. G. van Kessel, S. L. Sherman, and E. G. Allen. 2011b. "Predictors and risk model development for menopausal age in fragile X premutation carriers." *Genet Med* 13 (7): 643-50. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821705e5>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597380>.

- Sullivan, A. K., M. Marcus, M. P. Epstein, E. G. Allen, A. E. Anido, J. J. Paquin, M. Yadav-Shah, and S. L. Sherman. 2005. "Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction." *Hum Reprod* 20 (2): 402-12. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh635>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608041>.
- Taylor, A. E., J. M. Adams, J. E. Mulder, K. A. Martin, P. M. Sluss, and W. F. Crowley. 1996. "A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea." *J Clin Endocrinol Metab* 81 (10): 3615-21.
<https://doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855811>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8855811>.
- van Kasteren, Y. M., and J. Schoemaker. 1999. "Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy." *Hum Reprod Update* 5 (5): 483-92.
<https://doi.org/10.1093/humupd/5.5.483>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582785>.
- Vanin, C. M., N. J. MacLusky, M. D. Grynepas, and R. F. Casper. 1995. "The effect of three hormone replacement regimens on bone density in the aged ovariectomized rat." *Fertil Steril* 63 (3): 643-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851600>.
- Welt, C. K. 2008. "Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure." *Clin Endocrinol (Oxf)* 68 (4): 499-509.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970776>.
- Wheeler, A. C., D. B. Bailey, E. Berry-Kravis, J. Greenberg, M. Losh, M. Mailick, M. Milà, J. M. Olichney, L. Rodriguez-Revenga, S. Sherman, L. Smith, S. Summers, J. C. Yang, and R. Hagerman. 2014. "Associated features in females with an FMR1 premutation." *J Neurodev Disord* 6 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-6-30>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097672>.

Napomena o autoru: Autori ovih smernica su Stephanie L. Sherman, Lawrence M. Nelson, Karen Usdin, Heather Hipp, Dorothy Fink i Corrine Welt. Pregledan je i uređen od strane, kako stalnih, tako i spoljnih saradnika Konzorcijuma za lečenje i proučavanje Fragilnog X i predstavlja trenutni konsenzus članova.

Finansiranje: Ovaj rad delimično je podržan (S.L.S.) nagradom (NIH U54NS09185) sa Nacionalnog instituta za zdravlje Eunice Kennedy Shriver Razvoj (NICHD) i Nacionalnog instituta za neurološke poremećaje i Moždani udar (NINDS). Posao je delom (LMN) podržala i Marija Elizabeta Conover Foundation, Inc.

Konzorcijuma za lečenje i proučavanje Fragilnog X osnovan je 2006. i postoji sa ciljem da poboljša pružanje kliničkih usluga porodicama sa Fragilnim X; kao i da razvije istraživačku infrastrukturu za unapređenje razvoja i primena novih terapijskih mogućnosti. Za više informacija kontaktirajte **National Fragile X Foundation**. (800-688-8765 ili fragilex.org)

DRUŠTVO ZA FRAGILNI X-BALKAN

DRUŠTVO ZA FRAGILNI X-BALKAN je nevladino i neprofitno udruženje, osnovano 2019. godine u Srbiji radi ostvarivanja ciljeva u oblasti medicinske edukacije, naučno-istraživačkog rada i promocije zdravlja u vezi sa Fragilnim X hromozomom. Naši članovi su medicinski profesionalci, ali i osobe sa Fragilnim X hromozomom kao i članovi njihovih porodica iz Srbije i celog regiona.

Ciljevi Društva

- Medicinska edukacija zdravstvenih profesionalaca;
- Medicinska edukacija osoba koje su nosioci Fragilnog X hromozoma;
- Medicinska edukacija članova porodica osoba koje su nosioci Fragilnog X;
- Naučno–istraživački rad u naučnoj oblasti koja je povezana sa Fragilnim X;
- Promocija zdravlja u oblasti poremećaja koji su povezani sa Fragilnim X.

Radi ostvarivanja ciljeva, Udruženje:

- Prikuplja i obrađuje naučnu i stručnu literaturu u oblasti Fragilnog X ;
- Organizuje samo ili u zajednici sa drugim organizacijama, stručne skupove, savetovanja, seminare i druge oblike edukacije u oblasti Fragilnog X ;
- Objavljuje knjige i druge publikacije o pitanjima koja se odnose na naučno–zdravstvenu oblast koja je povezana sa Fragilnim X u skladu sa zakonom;
- Organizuje edukaciju zdravstvenih profesionalaca, osoba koje su nosioci Fragilnog X i članova njihovih porodica iz oblasti koje su povezane sa Fragilnim X;
- Sarađuje sa medicinskim ustanovama (domovi zdravlja, bolnice, klinički centri), univerzitetima, školama, stručnim udruženjima i drugim organizacijama u zemlji i inostranstvu koje se bave Fragilnim X.

Više informacija o Udruženju: www.fragilexbalkans.org
<https://www.facebook.com/groups/181159959613528>
office@fragilexbalkans.org