

Uloga mioinozitola u liječenju pacijentica sa sindromom policističnih jajnika

Bebek, Mara

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:538992>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mara Bebek

**Uloga mioinozitola u liječenju pacijentica sa
sindromom policističnih jajnika**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode Petrova KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Hrvoja Vrčića, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

KRATICE:

ACTH – adrenokortikotropni hormon

AES-PCOS – Društvo za hiperandrogena stanja i PCOS (engl. Androgen Excess Society and PCOS)

ASRM – Američko društvo za reproduktivnu medicinu (engl. American Society of Reproductive Medicine)

DCI – D-krio-inozitol

ESHRE – (engl. European Society for Human Reproduction and Embriology)

FSH – folikulstimulirajući hormon

HA – hiperandrogenizam

HCG – humani korionski gonadotropin

IVF – in vitro fertilizacija

KAH – kongenitalna adrenalna hiperplazija

LH – luteinizirajući hormon

MI – mioinozitol

NIH – Nacionalni institut za zdravlje (engl. National Institute of Health)

OA – oligo-anovulacija

OD – ovalutorna disfunkcija

OHK – oralna hormonska kontracepcija

PCOM – policistična morfologija jajnika (engl. polycystic ovarian morphology)

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

TSH – tireotropin

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA	2
2.1 DEFINICIJA.....	2
2.2 DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI	2
2.3 EPIDEMIOLOGIJA	5
2.4 ETIOPATOGENEZA:	6
2.5 LIJEČENJE PCOSA:.....	7
DJELOVANJE NA HIPERANDROGENIZAM	
DJELOVANJE NA OLIGOOVULACIJU	
DJELOVANJE NA INZULINSKU REZISTENCIJU I PRETILOST	
3. MIOINOZITOL	10
3.1 OPĆENITO.....	10
3.2 ENDOGENI I EGZOGENI IZVORI MIOINOZITOLA.....	10
3.3 ULOGA MIOINOZITOLA U METABOLIZMU GLUKOZE.....	11
3.3 D-KIRO-INOZITOL I NJEGOVA BIOLOŠKA AKTIVNOST	12
3.4 MIOINOZITOL I D-KIRO-INOZITOL U INZULINSKOJ SIGNALIZACIJI	12
3.5 MIOINOZITOL U REPRODUKTIVNOM SUSTAVU - ULOGA U SAZRIJEVANJU OOCITA I STEROIDOGENEZI	13
3.6 INZULINSKA REZISTENCIJA I AKTIVNOST EPIMERAZE NA RAZINI JAJNIKA.....	14
4. MIOINOZITOL U LIJEČENJU PCOS-A.....	18
4.1 MONOTERAPIJA MIOINOZITOLOM	19
4.2 KOMBINIRANA TERAPIJA MIOINOZITOLOM I D-KIRO-INOZITOLOM	19
4.3 MONOTERAPIJA D-KIRO-INOZITOLOM	20
5. ZAKLJUČCI	22
6. ZAHVALE	23
7. LITERATURA:	24
8. ŽIVOTOPIS	31

SAŽETAK

Uloga mioinozitola u liječenju pacijentica sa sindromom policističnih jajnika

Mara Bebek

Sindrom policističnih jajnika jedan je od najčešćih endokrinih poremećaja koji pogađa žene. Dijagnoza se postavlja na temelju Rotterdamskih kriterije prema kojima je potrebno zadovoljiti dva od tri uvjeta: hiperandrogenizam, oligoovulacija te ultrazvučna policistična morfologija jajnika uz isključenje diferencijalnih dijagnoza. Sindrom je heterogeno stanje te se pacijentice mogu svrstati u 4 fenotipa, ovisno o kliničkoj slici. S obzirom na nepotpuno razjašnjenje etiopatogeneze sindroma, ne postoji specifičan lijek već je terapija usmjerena prema simptomima, tj. kliničkoj slici koju uzrokuje. Tako su mete farmakološke terapije hiperandrogenizam, oligoovulacija i inzulinska rezistencija. Osim farmakološke terapije bitna stavka u liječenju jest i prilagodba životnih navika te regulacija tjelesne težine. Oralna hormonska kontracepcija i metformin jedni su od najčešće korištenih farmakoloških pristupa sindromu, s time da oralna hormonska kontracepcija može djelovati na sva tri navedena područja ciljana farmakoterapijom, dok metformin nema učinak na dermatološke manifestacije sindroma. Mioinozitol, najzastupljeniji stereoizomer inozitola u ljudskom tijelu, biološki je aktivna molekula sa brojnim endokrinim učincima. Ostvaruje učinak u inzulinskoj signalizaciji te je drugi glasnik u signalnim putevima FSH, LH i TSH. Tkiva bogata mioinozitolom su ona koja koriste visoke koncentracije glukoze kao što su mozak, srce i jajnici. Suprotno tome, tkiva koja skladište glukozu u obliku glikogena bogata su D-kiro-inozitolom koji je stereoizomer mioinozitola te je također biološki aktivan. D-kiro-inozitol nastaje epimerizacijom mioinozitola pomoću inzulinske epimeraze koja pokazuje različitu razinu aktivnosti ovisno o tkivu u kojem se nalazi. Oba izomera inozitola povećavaju osjetljivost stanica na inzulinsku signalizaciju te posljedično tome snižavaju koncentraciju kolajućeg inzulina, što pogoduje liječenju PCOS-a. Jajnici su tkiva koja ne razvijaju inzulinsku rezistenciju te u žena sa PCOS-om dolazi do pojačanog odvijanja procesa ovisnih o inzulinu. Osjetljivost na inzulinsku signalizaciju je također povišena zbog pojačanog djelovanja enzima epimeraze odgovornog za konverziju mioinozitola u d-kiro-inozitol. Mioinozitol i D-kiro-inozitol djeluju i na modulaciju aktivnosti epimeraze te down regulaciju sinteze estrogena te na taj način također sudjeluju u steroidogenezi.

Posljedično svemu tome, sinteza androgena je povišena, a narušena je i signalizacija glikoproteinskim hormonima zbog promijenjenog omjera mioinozitol/D-kiro-inozitol posljedično pojačanoj aktivnosti epimeraze. Sukladno svojim biološkim funkcijama, istražuju se mogućnosti liječenja PCOS-a mioinozitolom. Terapija se može povoditi sa dva cilja: uspostavljanje fiziološkog omjera mioinozitol/D-kiro-inozitol ili mijenjanje navedenog omjera sa ciljem postizanja specifičnog efekta. Najučinkovitijom se pokazala kombinirana terapija mioinozitolom i D-kiro-inozitolom u omjeru 40:1, što je ujedno i omjer mioinozitola i D-kiro-inozitola u plazmi, a farmakokinetička istraživanja ukazuju da je apsorpcija mioinozitola najbolja ukoliko se uzima dva puta na dan odvojeno od obroka. Postoje brojna istraživanja koja pokazuju korist i dobrobit terapije mioinozitolom, međutim daljnja istraživanja su potrebna.

Ključne riječi: sindrom policističnih jajnika, inzulinska rezistencija, steroidogeneza, mioinozitol

SUMMARY

The role of myoinositol treatment in patients with polycystic ovary syndrome

Mara Bebek

One of the most common endocrine disorders affecting women is polycystic ovary syndrome. The Rotterdam criteria are used to make the diagnosis, which call for two out of three criteria to be met, excluding differential diagnoses, and including hyperandrogenism, oligoovulation, and ultrasound-detected polycystic ovarian morphology. Due to the heterogeneity of the disease, patients can be divided into 4 phenotypes based on their clinical symptoms. There is no specific treatment for the illness due to the poor understanding of its etiopathogenesis; instead, the clinical picture it produces is used to guide the therapy. Thus, oligoovulation, insulin resistance, and hyperandrogenism are the main pharmacological therapeutic targets. In addition to pharmaceutical therapy, altering one's lifestyle and controlling weight are crucial components of treatment. One of the most popular drug therapies to the syndrome are metformin and oral hormonal contraception, and as metformin has no effect on the dermatological aspects of the syndrome, oral hormonal contraception can act on all three areas targeted by pharmacotherapy. Myoinositol, the most abundant stereoisomer of inositol in the human body, is a biologically active molecule with numerous endocrine effects. It has an effect in insulin signaling and is a second messenger in the signaling pathways of FSH, LH and TSH. Myoinositol-rich tissues are those that use high concentrations of glucose, such as the brain, heart, and ovaries. Conversely, tissues that store glucose in the form of glycogen are abundant in D-chiro-inositol, which is a stereoisomer of myo-inositol and is also biologically active. D-chiro-inositol is formed by the epimerization of myo-inositol by insulin-dependent epimerase, which shows a different level of activity depending on the tissue in which it is found. Both isomers of inositol increase the sensitivity of cells to insulin and consequently lower the concentration of circulating insulin, which favors the treatment of PCOS. Ovaries are tissues that do not develop insulin resistance, and in women with PCOS, there is an enhanced activity of insulin-dependent processes. Increased activity of the epimerase enzyme, which converts myo-inositol to D-chiro-inositol, also results in increased insulin sensitivity. Myo-inositol and D-chiro-inositol

act on the modulation of epimerase activity and the downregulation of estrogen synthesis, thus also participating in steroidogenesis. As a result of all this, the synthesis of androgens is increased, and signaling by glycoprotein hormones is impaired due to the changed ratio of myo-inositol/D-chiro-inositol as a result of increased epimerase activity. According to its biological functions, the possibilities of treating PCOS with myoinositol are being investigated. The two possible therapeutic objectives are to either maintain the normal myo-inositol/D-chiro-inositol ratio or to alter the ratio to have a certain effect. Combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol in a ratio of 40:1, which is also the ratio of myo-inositol and D-chiro-inositol in plasma, proved to be the most effective, and pharmacokinetic studies indicate that the absorption of myo-inositol is best if taken twice a day separately from the meal. There are numerous studies showing the benefits and benefits of myoinositol therapy, however further research is needed.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, steroidogenesis, myoinositol

1. UVOD

Sindrom policističkih jajnika (engl. Polycystic ovary syndrome - PCOS) endokrinološki je poremećaj od kojeg boluje svaka peta žena generativne dobi (1). Zbog nerazjašnjene etiopatogeneze te nedovoljno jasno i uniformno definiranih dijagnostičkih kriterija, velik je broj žena bio nedijagnosticiran, a i samo razumijevanje poremećaja se sporije razvijalo (2,3). Danas se poremećaj dijagnosticira pomoću Rotterdamskih kriterija koji su doneseni 2003. godine. Prema tim kriterijima dijagnozu imaju one žene koje zadovoljavaju sljedeće uvjete: hiperandrogenizam, oligoovulacija te ultrazvučna policistična morfologija jajnika uz isključenje diferencijalnih dijagnoza (1,4,5). Na te kriterije je 2012. godine dodano i postojanje 4 različita fenotipa sindroma koji podrazumijevaju postojanje određenih simptoma i kliničke prezentacije bolesti (4,6). S obzirom na nepotpuno razjašnjenu etiopatogenezu bolesti i nepostojanje specifičnog lijeka za sindrom, na tom području provode se brojna istraživanja (7). Upravo se mioinozitol (MI), biološki aktivna molekula prisutna u našem organizmu, smatra kao moguća alternativa klasičnoj farmakološkoj terapiji (8).

2. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA

2.1 DEFINICIJA

Sindrom policističkih jajnika poremećaj je koji su 1935. godine prvi put opisali Stein i Leventhal kao kombinaciju hiruzitizma, amenoreje, kronične anovulacije, neplodnosti, pretilosti i morfološki promijenjenih cističnih jajnika (2,9). U međuvremenu je PCOS prepoznat kao heterogeni poremećaj kombinacije znakova i simptoma te je jedan od najčešćih endokrinih poremećaja u žena obilježen hiperandrogenizmom, ovulatornom disfunkcijom i/ili cistično promijenjenim jajnicima. Sindrom je heterogen u etiologiji, kliničkoj prezentaciji i dugoročnoj prognozi (2,10). Svjetska je zdravstvena organizacija sindrom policističkih jajnika i Stein-Leventhalov sindrom tek 1990. godine kao sinonim službeno uvrstila u kategoriju ovarijskih disfunkcija (2). Riječ „policistički“ u nazivu sindroma odnosi se na ultrazvučnu sliku jajnika koji se doima policistično zbog akumulacije ovarijskih folikula u raznim fazama sazrijevanja i/ili atrezije. Sam naziv je često konfuzan. Sukladno tome, više puta je predlagana promjena naziva sindroma međutim, najvjerojatnije zbog nepoznavanja egzaktne etiologije i patofiziologije prijedlozi novih naziva bili su različiti i nije došlo do konsenzusa. Najčešće predloženi nazivi po pojedinoj osobini bolesti nisu obuhvaćali sve pacijente sa ovim heterogenim sindromom (2). Postoje i oni koji se zalažu da naziv ostane isti. Kao pozitivnu stranu navode da priznanjem i uvrštavanjem PCOS-a kao bolesti od strane Svjetske zdravstvene organizacije je uvelike doprinijelo poznavanju sindroma u široj javnosti te prepoznavanju sindroma kao velikog zdravstvenog problema na svjetskoj razini (2).

2.2 DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

U definiranju i dijagnosticiranju PCOS-a potrebno je navesti međunarodno prihvaćene dijagnostičke kriterije/kliničke definicije bolesti koji su zbirno prikazani u tablici 1. Prvi kriteriji sastavljeni su 1990. od strane Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. National Institute of Health - NIH) koji navodi kako je za potrebu dijagnoze PCOS-a potreban klinički ili biokemijski hiperandrogenizam uz kroničnu oligo/anovulaciju. Osim navedenih kriterija potrebno je prethodno isključiti hiperprolaktinemiju, poremećaje štitne žlijezde i kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju (4,10,11). Revizijom postojećih kriterija te u raspravom stručnjaka 2003. godine donesen je konsenzus te su

postavljeni drugi kriteriji na osnovi kojih se danas postavlja dijagnoza PCOS-a. Kriterije je postavilo Europsko društvo za humanu reprodukciju i endokrinologiju (engl. European Society for Human Reproduction and Embriology - ESHRE) i Američko društvo za reproduktivnu medicinu (engl. American Society of Reproductive Medicine - ASRM), a poznati su pod nazivom Rotterdamski kriteriji, prema gradu u kojem su dogovoreni. Na kriterije iz 1990. godine dodan je i element ultrazvučnih karakteristika policistične morfologije, što znači da Rotterdamski kriterij zahtijevaju dva od slijedeća tri kriterija za postavljanje dijagnoze PCOS-a: hiperandrogenizam, ovulatornu disfunkciju i morfološki policistično promijenjene jajnike uz prethodno isključenje diferencijalnih patologija (kongenitalne adrenalne hiperplazije (KAH), Cushingova sindroma, tumora koji luče androgene te poremećaja na razini hipotalamus-hipofiza) (1,4,5). Donošenje Rotterdamskih kriterija rezultiralo je povećanjem broja dijagnosticiranih pacijenata sa većom heterogenosti u opisu bolesti od onih dijagnosticiranih po NIH-ovim kriterijima (12). Treći međunarodni kriteriji napravljeni su 2006. od strane Društva za hiperandrogena stanja i PCOS (engl. Androgen Excess & PCOS Society - AES-PCOS). Za postavljanje dijagnoze PCOS-a uvjetuju obaveznu prisutnost hiperandrogenizma uz jedno od idućeg: ovarijsku disfunkciju i/ili morfološki policistično promijenjeni jajnik (2,6). Ovi kriteriji doneseni su kao posljedica dokaza da je hiperandrogenizam najsnažnija determinanta patofiziologije PCOS-a isto kao i ključni prediktor metaboličkih disfunkcija. Sukladno tome, kriteriji iz 2006. godine isključuju nehiperandrogeni fenotip iz dijagnoze PCOS-a (4). Ovi kriteriji uzrokovali su konfuziju u kliničkoj praksi što je rezultiralo usporenim napretkom u razumijevanju samog sindroma. Zbog toga je NIH 2012. godine proveo „Evidence-based“ radionicu koja je rezultirala novim dijagnostičkim kriterijima.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za PCOS

1990 NIH	2003 ESHRE/ASRM ROTTERDAM	2006 AES-PCOS	2012 NIH-ova MODIFIKACIJA ROTTERDAMSKIH KRITERIJA
1. HA	1. HA	1. HA	1. HA
2. OA	2. OA	2. OA	2. OA
	3. PCOM	3. POCM	3. POCM
Dg: 1+2	Dg: 2 od 3	Dg: 1 + 2 ili 3 ili 1+2+3	Dg: 2 od 3 + Identifikacija specifičnog fenotipa
+ Isključenje diferencijalne dijagnoze	+ Isključenje diferencijalne dijagnoze	+ Isključenje diferencijalne dijagnoze	+ Isključenje diferencijalne dijagnoze

Popis kratica: NIH – Nacionalni institut za zdravlje (engl. National Institute of Health); ESHRE – (engl. European Society for Human Reproduction and Embriology); ASRM – Američko društvo za reproduktivnu medicinu (engl. American Society of Reproductive Medicine); AES-PCOS – Društvo za hiperandrogena stanja i PCOS (engl. Androgen Excess Society and PCOS); PCOM – policistična morfologija jajnika (engl. polycystic ovarian morphology); HA – hiperandrogenizam; OA – oligo-anovulacija

NIH je 2012. godine proširio Rotterdamske kriterije s opisom četiri različita fenotipa bolesti. Postoje 4 fenotipa – A, B, C i D koji omogućavaju karakterizaciju pacijenata ovisno i prisutnosti ili nedostatku ključnih osobina sindroma. Fenotipovi A i B se također nazivaju klasični PCOS. Osim toga, fenotipska karakterizacija ima i praktični značaj u kliničkoj praksi jer pomaže u distinkciji pacijenata pod rizikom za razvoj određeni komplikacija, primjerice žene pod povećanim rizikom za razvoj metaboličke disfunkcije (4,6). Fenotipska podjela detaljno je prikazana u tablici 2. Valja napomenuti da je su

kriteriji za dijagnozu PCOS-a kod adolescenata malo drugačiji s obzirom da klinička prezentacija neredovitih menstruacija ili akni ne mora biti uzrokovana PCOS-om (13,14). Stoga se kod adolescenata za dijagnozu prema smjericama Endokrinološkog društva (engl. Endocrine Society) iz 2013. godine za dijagnozu traže povećana razina serumskih androgena i/ili progresivan hirsutizam u asocijaciji sa oligo/anmenorejom barem dvije godine nakon menarhe, i/ili primarna amenoreja do 16. godine života i/ili ovarijski volumen iznad 10 cm³ uz isključenje diferencijalnih dijagnoza (14).

Tablica 2. Fenotipovi PCOS

	KLASIČNI FENOTIP		OVULATORNI HIPERANDROGENI FENOTIP	ANOVULATORNI NORMOANDROGENI FENOTIP
	A	B	C	D
HA	+	+	+	
OD	+	+		+
PCOM	+		+	+
ZBIRNO:	HA/OD/PCOM	HA/OD	HA/PCOM	OD/PCOM

Popis kratica: PCOM – policistična morfologija jajnika (engl. polycystic ovarian morphology); HA – hiperandrogenizam; OD – ovulatorna disfunkcija

2.3 EPIDEMIOLOGIJA

S obzirom na heterogenost sindroma i dijagnostičkih kriterija prevalencija PCOS-a se može određivati na više načina. Prema trenutno aktualnim i globalno prihvaćenim Rotterdamskim kriterijima svaka 5. žena ima PCOS, što znači da je njegova globalna prevalencija 15-22% (1). Promatrajući prevalenciju prema NIH 1990. kriterijima ona iznosi 6-9% diljem svijeta i 4-6.6% u Sjedinjenim Američkim Državama (4,15). Ukoliko prevalenciju gledamo sa geografskog stajališta, ona varira za 5-10% prema NIH-ovim kriterijima iz 1990. godine, 10-15% prema ASE-PCOS kriterijima iz 2006. godine te 6-21% prema Rotterdamskim kriterijima. Idući kriteriji prema kojemu se može gledati prevalencija je fenotip. Tako su Lizneva i suradnici (4) prikazali prevalenciju PCOS-a

različitih fenotipova ovisno o načinu prikupljanja uzorka i pokazali da je u klinički probranoj populaciji najučestaliji fenotip A (67%) dok su preostali fenotipovi podjednako zastupljeni. Za razliku od toga, u populaciji u prirodnim vanbolničkim uvjetima najučestalije se pojavljuju fenotipovi B i C, dok su A i B rjeđi (4).

2.4 ETIOPATOGENEZA:

Etiopatogeneza PCOS-a nije u potpunosti razjašnjena iako postoje brojne teorije koje se međusobno preklapaju. Na razvijanje PCOS-a utječu razni okolišni i genetski čimbenici, odnosno sama etiopatogeneza je multifaktorijalna i složena. Različiti uzroci koji se isprepliću u nastanku ove bolesti jesu poremećaj jajnika koji se prezentira hiperandrogenizmom, inzulinskom rezistencijom (IR) i hiperinzulinemijom te poremećajima neuroendokrine osi u vidu povišene razine luteinizirajućeg hormona (LH) te utjecaj genetske predispozicije (3). Analize su dokazale veću prevalenciju pojave PCOS-a unutar nekih obitelji što ukazuje na povezanost gena sa samim nastankom sindroma, iako način nasljeđivanja nije poznat. S obzirom na to da je osnova poremećaja u metabolizmu steroidnih hormona i inzulina, proučavani su geni koji kodiraju proteine koji sudjeluju u tim metaboličkim putevima. Nađene mutacije utječu na transkripciju tih proteina, međutim niti jedna nije dokazana kao ključna u patogenezi sindroma (16). U studiji Khasara-Miller i sur. (17) proučavali su udio oboljelih majki i sestara pacijentica s PCOS-om te objavili da 24 % majki i 32% sestara pacijentica također boluje od PCOS-a (17). Produkcija androgena pojačana je zbog teka stanica koje same po sebi pojačano stvaraju androgene te također zbog djelovanja inzulina i LH na jajnike. Osim povećane količine androgena, učestalost inzulinske rezistencije, odnosno hiperinzulinemije također je povećana u žena sa sindromom (3). Navedeno je dokazano u metaanalizi koja opisuje da je osjetljivost na inzulin u žena s PCOS-om za 27% manja nego kod zdravih žena (18). Inzulin doprinosi hiperandrogenizmu na više različitih načina: utječe na kontrolu lučenja LH (19), poboljšava lučenje adrenokortikotropnim hormonom-ovisnih androgena (ACTH – adrenokortikotropni hormon) iz nadbubrežne žlijezde (20) te oponaša djelovanje gonadotropina (21).

2.5 LIJEČENJE PCOSA:

Liječenje PCOS-a je orijentirano prema simptomima koje uzrokuje. Blage kliničke slike ne zahtijevaju farmakološko liječenje već samo praćenje (22,23). Ne postoji univerzalni lijek, a trenutno niti jedan lijek nije službeno registriran kao lijek za PCOS (7). Liječenje je dugoročno, dinamično i prilagođava se pojedincu i promjenama u njegovom životu. Važna komponenta liječenja je i savjetovanje o načinu života sa primarnim ciljem liječenja adipoziteta (22,23). Mete farmakološkog liječenja su višak androgena, oligoovulacija i inzulinska rezistencija.

DJELOVANJE NA HIPERANDROGENIZAM

Dermatološke manifestacije hiperandrogenizma poput akni, hirsutizma i alopecije, jedna su od stanja uzrokovanih povišenom razinom androgena koja zahtijevaju farmakološku terapiju u liječenju PCOS-a. Ona može biti topikalna i oralna, a često se kombinira i sa raznim kozmetološkim tretmanima. Farmakološka je terapija kontraindicirana u žena koje planiraju trudnoću te se u tom slučaju ista odlaže do poroda, a do tada se provodi savjetovanje o zdravijem načinu života i mijenjanju životnih navika (24). Topikalna terapija učinkovita za facijalni hirsutizam je eflornitin, za akne retinoidi i antibiotici, a za alopeciju minoksidil (24–27). Od oralne terapije koristi se oralna hormonska kontracepcija (OHK), točnije terapija koja sadrži neutralni ili antiandrogeni progestin i/ili blokatore androgenih receptora. Ukoliko terapija oralnom hormonskom kontracepcijom ne dovede do zadovoljavajućih rezultata u terapiju se mogu uključiti i spironolakton, finasterid ili ciproteron (24). Osim simptomatskih benefita u liječenju hiperandrogenizma, snižena koncentracija sistemskih androgena poboljšava distribuciju masnog tkiva u žena sa PCOS-om praćenim hiperandrogenizmom (28).

DJELOVANJE NA OLIGOOVULACIJU

Simptomi i znakovi oligoovulacije mogu biti različitih razmjera te se ovisno o njima te o potencijalnom planiranju trudnoće pacijentice terapija individualno prilagođava. Manifestira se u vidu menstrualne disfunkcije i subfebriliteta različitog intenziteta. Jaka menstrualna disfunkcija nosi rizik hiperplazije i karcinoma endometrija, a moguće je i da uzrokuje i neplodnost (23). U onih žena koje ne planiraju trudnoću, a menstrualno se krvarenje pojavljuje manje od četiri puta godišnje, potrebno je prevenirati hiperplaziju endometrija u težim slučajevima, dok je blaže slučajeve dovoljno pratiti

jedanput godišnje. Prevencija se provodi OHK-om. Najčešće se koriste ciklički ili kontinuirani progestin, a opcija su i intrauterini ulošci koji otpuštaju levonorgestrel (29–31). Drugačiji pristup se uzima kod žena koje planiraju trudnoću. Ukoliko se radi o ženama koje imaju blagu do srednje menstrualne disfunkcije farmakološka terapija možda nije ni potrebna. Postoji mogućnost spontanog zanošenja, a žene treba educirati o plodnim danima. Ukoliko se radi o nepostojećoj ili nepredvidivoj ovulaciji, treba započeti indukciju ovulacije (23). Kada postoji muški faktor neplodnosti u partnera žena sa PCOS-om, potrebno je provesti postupak potpomognute oplodnje (32).

DJELOVANJE NA INZULINSKU REZISTENCIJU I PRETILOST

Djelovanje na način života ovdje je također izrazito bitna komponenta liječenja te bi trebala biti primijenjena kod svake žene sa PCOS-om uzimajući u obzir negativan učinak abdominalnog tipa pretilosti na kardiometabolički profil rizika (22,33). Smanjenje tjelesne mase, neovisno o tipu i planu prehrane poboljšava PCOS (34). Barijatrijska operacija također je jedna od terapijskih mogućnosti. Pokazuje dobre rezultate u vidu sniženja koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona, pozitivno djeluje na hirzutizam i menstrualne disfunkcije, a u čak 96% pacijentica pokazuje rezoluciju PCOS-a. Međutim, još uvijek nije poznato dođe li do povrata PCOS-a u slučaju ponovnog dobivanja tjelesne mase (35). Najčešće primjenjivana terapija u pogledu inzulinske rezistencije je farmakološka u smislu lijekova koji povećavaju osjetljivost na inzulin. Metformin je jedan od najkorištenijih u ovome pogledu (36). On je oralni antidijabetik, smanjuje inzulinsku rezistenciju, odgađa apsorpciju glukoze u crijevima te ne nosi rizik od hipoglikemije. Osim navedenih učinaka, povoljno djeluje na lipidogram. Njegov je učinak sličan onomu uspješne promjene životnih navika vezano za sniženje tjelesne mase, ali je superiorniji u pogledu snižavanja koncentracije androgena u krvi. Kombinacija metformina i promjene životnih navika dovodi do izvrsnih rezultata (36). U kombinaciji sa oralnom hormonskom kontracepcijom djeluje povoljno na suzbijanje razvitka metaboličkih disfunkcija, međutim OHK je superiornija u ukupnom poboljšanju znakova i simptoma PCOS-a iz razloga što metformin nema učinak na dermatološke manifestacije bolesti (24,37,38). Osim metformina, inzulinsenzitivirajuće djelovanje imaju i inozitoli, tiazolidinedioni i berberini koji su manje korišteni te su potrebna dodatna istraživanja (39–41). Usprkos učinkovitosti i benefitima farmakoterapije koja povećava osjetljivost na inzulin, ona uzrokuje razne

nuspojave koje igraju bitnu ulogu u suradljivosti pacijenata i njihovom voljom za primjenu terapije. Nuspojava korištenja metformina je o dozi ovisna pojava proljeva i mučnine dok pioglitazon uzrokuje povećanje tjelesne mase. Upravo nuspojave, kontraindikacije i trudnoća potiču na daljnje istraživanje alternativne terapije, kao što je mioinozitol (42).

3. MIOINOZITOL

3.1 OPĆENITO

Inozitoli su molekule iz skupine ugljikohidrata oko kojih se podiže svijest i interes mnogih kliničara, osobito na području ginekologije i endokrinologije te se zadnjih godina sve više istražuju njegovi učinci te klinička primjena. Otkriveni su 1850. godine kada ih je njemački znanstvenik Scherer izolirao iz miocita te ih imenovao inozitolima prema grčkom jeziku - ις (is, in-, "vlakno"), -ose (ugljikohidrat), -ite ("ester"), -ol ("alkohol"). Tek stoljeće kasnije je znanstvenik Posternak opisao konfiguraciju glavnog izomera inozitola u eukariotskim tkivima – mioinozitola (43). Mioinozitol je jedan od 9 stereoizomera inozitola, cikličkog ugljikohidrata iz porodice cikloheksanheksola, te je njegov najrasprostranjeniji predstavnik u prirodi, poglavito u populaciji sisavaca. U ljudskom tijelu čini 99% svih stereoizomera inozitola (44,45). Može biti prisutan kao slobodna molekula, vezan za fosfolipide ili kao derivat inozitol-fosfata. Dio je strukture staničnih membrana u obliku fosfatidil-mioinozitola te ima i strukturnu i funkcionalnu ulogu. Sudjeluje i u endokrinim reakcijama. Nakon ulaska mioinozitola u stanicu konvertira se u inozitol-trifosfat koji djeluje kao drugi glasnik u kaskadama endokrinog sustava, uključujući prijenose signala vezane za inzulin, FSH (folikulstimulirajući hormon) i TSH (tireotropin) (43,46).

3.2 ENDOGENI I EGZOGENI IZVORI MIOINOZITOLA

Mioinozitol se prije smatrao pripadnikom vitamina B₈, međutim danas je poznato da ne spada u esencijalne spojeve s obzirom na mogućnost sinteze iz glukoze u našem organizmu, premda još uvijek nije poznato može li mogućnost biosinteze učiniti ljudski organizam u potpunosti neovisnim o unosu mioinozitola putem hrane (44). Endogena sinteza mioinozitola odvija se u dva koraka iz glukoze-6-fosfata. Ona se prvo izomerizira u inozitol-3-fosfat nakon čega se defosforilira u mioinozitol. S obzirom na limitiranost reakcije većina inozitola egzogenog je podrijetla (43,45). Endogena sinteza odvija se u stanicama jetre i mozga, međutim najznačajnija sinteza u ljudskom organizmu događa se u bubrezima, gdje svaki bubreg sintetizira u prosjeku 2g mioinozitola na dan. Prosječan dnevni unos mioinozitola hranom je 0.5 – 1.0 g dnevno (43,46). Mioinozitol je u hrani prisutan u obliku fosfolipida koji sadržavaju inozitol ili u

obliku fitinske kiseline koja je inozitol-heksafosfat. Unosimo ga ponajprije prehranom bogatom žitaricama i mahunarkama, ali i orašastim plodovima (bademi, orasi, brazilski oraščići), artičokama te citrusima sa izuzetkom limuna. Od hrane životinjskog podrijetla inozitolom su bogati jetra, mozak, bubrezi i koštana srž što se podudara sa ljudskim tkivima u kojima možemo pronaći mioinozitol. Apsorpcija mioinozitola vrši se putem natrij/mioinozitol kontratransportera i vodik/mioinozitol kotransportera koji su lokalizirani na membranama većine stanica (45). Mnogi faktori utječu na dnevne potrebe za mioinozitolom, a povisuju je primjerice konzumacija kofeina, antibiotska terapija, veća životna dob, dijabetes melitus, postojanje inzulinske rezistencije, unos rafiniranih ugljikohidrata i dr. Prilikom suplementacije mioinozitola, doze od 18 g tijekom 3 mjeseca ili 4 grama tijekom 12 mjeseci su pokazane sigurnim te se dobro podnose. Više doze uzrokuju nuspojave u vidu mučnine, flatulencije i proljeva (46). Farmakokinetička istraživanja pokazuju da je se optimalna apsorpcija mioinozitola postiže ukoliko se suplement uzima dva puta na dan u dozi od 2g sa što većom vremenskom udaljenosti od obroka (47). Također, istraživanja pokazuju da je 25-75% pacijenata „rezistentno“ na terapiju inozitolom, čije objašnjenje zahtjeva daljnja istraživanja (48). Kao rizične čimbenike za rezistenciju inozitola navode se pretilost, inzulinska rezistencija, hiperandrogenizam, disbioza koji utječu na bioraspoloživost oralno unesenog mioinozitola (49,50). Brojna istraživanja prikazuju suplementaciju mioinozitolom sigurnom i učinkovitom u liječenju simptoma PCOS-a (51,52).

3.3 ULOGA MIOINOZITOLA U METABOLIZMU GLUKOZE

Mioinozitol sudjeluje u metabolizmu glukoze. Visoke vrijednosti glukoze snižavaju apsorpciju i biosintezu te pospješuju bubrežno izlučivanje mioinozitola. Također, inzulinska rezistencija i povišene vrijednosti glukoze snižavaju ulazak mioinozitola u tkiva. Tkiva koja koriste visoke koncentracije glukoze, kao što su mozak, srce i jajnici, bogata su mioinozitolom. Suprotno tome, tkiva koja skladište glukozu, jetra i mišići, bogati su stereoizomerom mioinozitola, D-kiro-inozitolom (DCI) o kojemu će više biti napisano kasnije. Sukladno tome, mioinozitol se primarno vezuje uz ulazak glukoze u stanice i njezino iskorištavanje dok je DCI povezan sa sintezom glikogena (43,44). Na staničnoj razini mioinozitol povisuje unos glukoze translokacijom GLUT4 transportera iz intracelularnih vezikula na staničnu membranu, snižava aktivnost adenilat ciklaze te

smanjuje otpuštanje slobodnih masnih kiselina iz adipocita. Smatra se da njegovo intracelularno djelovanje objašnjava sadržaj velike količine mioinozitola u tkivima sa visokom potrošnjom glukoze, kao što su mozak, miokard te jajnik (43,44,53).

3.3 D-KIRO-INOZITOL I NJEGOVA BIOLOŠKA AKTIVNOST

D-kiro-inozitol je stereoizomer mioinozitola koji se sintetizira konverzijom iz mioinozitola pomoću inzulinske epimeraze. Isto kao i mioinozitol, biološki je aktivna molekula te također ima bitnu ulogu u ljudskom organizmu. Unatoč razlikovanju od mioinozitola isključivo u konformaciji hidroksilne grupe imaju različito, u nekim pogledima i oprečno, biološko djelovanje. Oba povećavaju osjetljivost stanica na inzulinske putem različitih mehanizama, što ih čini važnim predmetom istraživanja vezanih za liječenje PCOS-a. Suprotno ranije opisanom povećanom ulasku glukoze u stanice kao posljedicu djelovanja mioinozitola, DCI stimulira glikogen-sintetazu te stimulira steroidogenezu. Nastaje u tkivima koja sudjeluju u pohrani glikogena kao što su skeletni mišić i jetra. Konverziju njega u mioinozitol vrše tkivno specifične epimeraze te se na taj način specifično reguliraju metaboličke funkcije pojedinih tkiva pa je i omjer DCI naprema MI viši u tkivima koja skladište glikogen (jetra, mišići, adipociti) naspram omjera u tkivima u kojima je veća potrošnja glukoze (miokard, jajnici). Osim stimulacije glikogen sintaze, DCI stimulira razne transduktore inzulinske i druge hormonske signalizacije te na taj način ostvaruje redukciju koncentracije glukoze u citosolu, čineći koncentracijski gradijent zbog kojega se pospješuje dodatani unos glukoze putem GLUT4 transportera (43,45,46).

3.4 MIOINOZITOL I D-KIRO-INOZITOL U INZULINSKOJ SIGNALIZACIJI

Putem navedenih složenih mehanizama mioinozitol i D-kiro-inozitol ostvaruju efekt povećane osjetljivosti na glukozu i time smanjuju inzulinske potrebe, što se posljedično očituje kao snižena razina koncentracije cirkulirajućeg inzulina. S obzirom na djelovanje tkivno-specifične epimeraze u konverziji mioinozitola u DCI ovisno o metaboličkim potrebama pojedinih organa, njezina smanjena aktivnost ili disfunkcija dovodi do disbalansa koncentracije inozitola i omjera DCI/MI te je povezana sa nastankom dijabetesa melitusa tipa 2 i sindroma policističkih jajnika. U slučajevima snižene razine aktivnosti epimeraze bit će povišena koncentracija mioinozitola i snižena razina DCI-a, dok u slučajevima njezine povišene aktivnosti dolazi do deficita

mioinozitola u pojedinom organu uz više koncentracije DCI-a (43,45,46). Promjene u omjeru koncentracije ova dva stereoizomera nam ukazuju kako su ova da medijatora inzulina ujedno i ovisna o djelovanju inzulina samoga po sebi. Tako je poznato da inzulinska rezistencija negativno utječe na konverziju mioinozitola u DCI u mišićima, adipocitima i jetri zbog ovisnosti o inzulin-ovisnoj epimerazi, te je posljedično tome u pacijenata sa dijabetesom melitusom tip 2 povišena vrijednost mioinozitola u mokraći. Glavni uzrok povećanog izlučivanja mioinozitola bubrezima uslijed njegove povećane koncentracije u krvi je taj što stanja inzulinske rezistencije dovode do glukozomposredovane inhibicije reapsorpcije mioinozitola bubrezima (43–46).

3.5 MIOINOZITOL U REPRODUKTIVNOM SUSTAVU - ULOGA U SAZRIJEVANJU OOCITA I STEROIDOGENEZI

Visoke koncentracije mioinozitola u ženskom, ali i muškom reproduktivnom sustavu te njegova regulatorna uloga u gonadotropin-transducirajućim signalnim putevima i metabolizmu glukoze ukazuje da mioinozitol, osim uloge u patogenezi inzulinske rezistencije ima utjecaj na reproduktivni sustav i putem steroidogeneze i signalizacije FSH i LH. U muškom reproduktivnom sustavu mioinozitola ima više nego u cirkulaciji što ukazuje na njegovu ulogu prvenstveno vezanu za reprodukciju. To potvrđuje činjenica da je u transgeničnih miševa sa niskom razinom mioinozitola pokazana analizom epididimisa pokazana niža plodnost (54). Upravo zbog ovih činjenica mnoga su istraživanja usmjerena u tome smjeru te bazična znanost i klinička ispitivanja pokazuju terapijski učinak mioinozitola u liječenju PCOS-a, u asistiranoj reproduktivnoj tehnologiji te prevenciji nastanka gestacijskog dijabetesa (43,45,46). U jajnicima, mioinozitol djeluje kao jedan od drugih glasnika u signalnim putevima FSH i LH. Dokazano je da uloga mioinozitola u steroidogenezi postoji, ali zahtjeva dodatna istraživanja. I mioinozitol i DCI utječu na koncentracije androgena i estrogena, a najvjerojatnije to čine u suprotnom smjeru. Dok je poznato da DCI stimulira produkciju androgena putem teka stanica, Sacchi i suradnici (55) su predložili još jedan mehanizam kojim inozitol sudjeluje u steroidogenezi, a to je modulacija ekspresije aromataze i down regulacija sinteze estrogena (43,55). Glikoproteinski hormoni, FSH i LH, nakon vezanja na svoje receptore aktiviraju dva signalna puta – dominantni i inozitol-ovisni signalni put. Dominantni signalni put u FSH signalizaciji je onaj preko cAMP/protein kinaze A (PKA) i vodi steroidogenezi putem indukcije aromataze, a

aktivira ga Gs protein (56,57). Inozitol-ovisni signalni put aktivira Gq protein. On stimulira fosfolipazu C koja cijepa fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat (PIP₂) što rezultira formacijom dva druga glasnika – inozitol-1,4,5-trifosfata (IP₃) te diacilglicerola (DAG). Inozitol-1,4,5-trifosfat je ligand kalcijevih kanala i uzrokuje njihovo otvaranje koje dovodi do efluksa kalcijevih iona iz intracelularnih odjeljaka glatke endoplazmatske mrežice u citosol. Mnogi dokazi govore u korist tome da upravo visoke koncentracije kalcijeva iona pridonose sazrijevanju oocita, ne samo kod ljudi već u mnogih vrsta (58,59). Uspoređujući dominantni i inozitol-ovisni signalni put, za aktivaciju inozitol-ovisnog signalnog puta potrebna je viša razina hormona i gustoće njegovih receptora (60,61). Promjena koncentracije cAMP-a promovira nastavak mejoze i otpuštanje zrele oocite u jajovod. Visoka razina cAMP-a zadržava oocitu u profazi 1 i stimulira proliferaciju i rast granulosa stanica. Ovulatorni skok koncentracije LH aktivira inozitol-ovisan put zbog čega će doći do promjene u koncentraciji cAMP-a i posljedično nastavka mejoze i otpuštanja jajne stanice (58,59). Važnost LH aktivacije inozitol-ovisnog puta i ulogu Gq proteina u ovulaciji dokazali su Breen i suradnici (57) koji su utvrdili da u populaciji miševa sa Gq/11 delecijom u granulosa stanicama ne dolazi do aktivacije inozitol-ovisnog puta nakon administracije LH-a. Time su dokazali da mutacija Gq proteina dovodi do narušene ruptur folikula i posljedično tome neplodnosti (57).

3.6 INZULINSKA REZISTENCIJA I AKTIVNOST EPIMERAZE NA RAZINI JAJNIKA

Inzulinska rezistencija i kompenzatorna hiperinzulinemija imaju centralnu ulogu u patogenezi PCOS-a, a također direktno i indirektno utječu na pojavu hiperandrogenizma i njemu popratnih kliničkih promjena (62,63). Zbog nepostojanja rezistencije na razini jajnika, a povišene koncentracije kolajućeg inzulina kao kompenzacijskog mehanizma u prevladavanju inzulinske rezistencije tkiva kao što su mišići, jetra i masno tkivo, u teka i granulosa stanicama dolazi do povećanog odvijanja inzulinom uvjetovanih procesa (8,53,64). Ovarijske teka stanice jedna su od primarnih lokacija za biosintezu androgena u jajniku žene sa PCOS-om. Kao što LH preko cAMP signalnog puta stimulira sintezu testosterona u teka stanicama, tako i inzulini preko inzulinskih receptora također stimulira sintezu testosterona. Samim time, u žena sa hiperinzulinemijom ovaj će put sinteze biti aktivniji od onih bez iste (64,65). To je potvrđeno izolacijom teka stanica žena sa PCOS-om te usporedbom istoga sa teka

stanicama onih koje ga nemaju (66,67). Inzulin također inhibira hepatalnu sintezu proteina koji veže spolne hormone u cirkulaciji (engl. sex hormone-binding globulin – SHBG) i na taj način također povisuje koncentraciju slobodnih cirkulirajućih androgena. Osim što je sinteza aktivnija zbog viših koncentracija inzulina, jajnici žena sa PCOS-om imaju i povećanu osjetljivost na inzulin. To se manifestira zbog povišene aktivnosti enzima epimeraze odgovornog za konverziju mioinozitola u DCI (64,65,68). Potrebno je naglasiti kako zbog povećane izomerizacije dolazi do deficijencije mioinozitola što se odražava na homeostazu u FSH signalizaciji, a završno se rezultira redukcijom kvalitete oocita, manjkavom maturacijom oocita, anovulacijom te povećanim rizikom za razvijanje sindroma ovarijske hiperstimulacije (69). Sukladno aktivnosti epimeraze raste koncentracija DCI-a koji se onda pojačano ugrađuje u fosfolipide. Oni zatim daljnjim signalnim putevima uzrokuju povećano odlaganje glukoze koje pojačava osjetljivost na inzulin, a povišena će osjetljivost na inzulin pozitivno utjecati na sintezu testosterona koji će na periferiji inducirati inzulinsku rezistenciju. Da su kiro-inozitol glikani signalni transdukcijski put za sintezu testosterona u teka stanicama su Nestler i suradnici (65) dokazali još prošlog stoljeća (64,65,68). Svemu ovome u prilog govore istraživanja provedena na životinjskim i ljudskim modelima. S obzirom na to da svaki organ ima sposobnost regulacije i održavanja ravnoteže koncentracije mioinozitola i njegove epimerizacije u DCI, a samim time i njegove koncentracije ovisno o tkivno-specifičnoj i inzulin ovisnoj epimerazi, tako je u slučaju hiperinzulinemije sa izostankom inzulinske rezistencije narušen i taj proces. Carlomango i suradnici (53) su u 2014. godini prikazali studiju koju su proveli kako bi potvrdili svoju hipotezu, postavljenu na temelju literature koja opisuje ulogu mioinozitola kao sekundarnog glasnika u FSH signalizaciji, koja govori da u pacijentica sa PCOS-om i hiperinzulinemijom dolazi do povećane epimerizacije mioinozitola u DCI, do povećanja DCI/MI omjera zbog deficijencije mioinozitola na razini jajnika te kao rezultat toga do disfunkcije u signalnom putu FSH-a, kojem je inozitol drugi glasnik. Posljedično svim navedenim mehanizmima dolazi i do redukcije kvalitete oocita te do pojačanog rizika od pojave sindroma ovarijske hiperstimulacije (53,70). U svojem istraživanju testirali su folikularnu tekućinu svih pacijentica te mjerili razine mioinozitola i D-kiro-inozitola. Istraživanje su proveli na uzorku od 40 pacijentica, od čega ih je 20 bilo zdravih, a 20 sa sindromom policističkih jajnika praćenim hiperinzulinemijom koje su bile upućene u njihovu ustanovu na postupak in vitro fertilizacije (IVF-a) zbog muškog neplodnosti. Sve pacijentice su slične životne dobi (između 20 i 40 godina), imaju sličan BMI te

razine FSH, jedino su one sa PCOS-om imale više koncentracije glukoze u krvi. Folikularna tekućina izolirala se tijekom spontanog ciklusa pacijentica sa i bez PCOS-a. Pri veličini dominantnog folikula od barem 16 mm te debljini endometrija od najmanje 8 mm aplicirana je injekcija humanog korionskog gonadotropina (HCG-a) te se 34 sata kasnije provela aspiracija folikularne tekućine vaginalnom sondom sa iglom dvostrukog lumena. Istraživanje je pokazalo da su pacijentice s PCOS-om u folikularnoj tekućini imale znatno niže koncentracije mioinozitola, dok su im koncentracije D-kiro-inozitola bile izrazito povišene što korelira s njihovom hipotezom. Navode kako je omjer koncentracija mioinozitola u folikularnoj tekućini bio 100:1 kod zdravih žena dok su one sa PCOS-om imale omjer 0.2:1. Njihova teorija se nadovezuje i na pojačani rizik od pojave sindroma ovarijske hiperstimulacije tijekom IVF postupka jer je poznato da suplementacija mioinozitola snižuje potrebnu dozu rekombinantnog FSH-a davanu tijekom IVF ciklusa, a u stanjima deficijencije mioinozitola, kao što je ovo, dolazi do promjena u FSH-a signalizaciji, pojave FSH rezistencije te potrebe za povećanom dozom FSH-a tijekom IVF ciklusa (8,53,70). Nadalje, isti autori objavili su članak u kojemu su iznijeli teoriju naziva „DCI paradoks“ pod kojim opisuju da iako je DCI koristan u liječenju pacijentica sa PCOS-om u smislu snižavanja inzulinske rezistencije, isti nema učinak na same jajnike zbog nepostojanja inzulinske rezistencije na razini jajnika, a provedbom prospektivnog randomiziranog kontroliranog istraživanja pod nazivom „Mioinozitol je više od DCI-a u mogućnosti poboljšati kvalitetu oocita u ciklusima intracitoplazmatske injekcije sperme“ zaključuju da prema podacima koje su dobili u pacijentica bez inzulinske rezistencije koji imaju PCOS mioinozitol se pokazuje kao bolja terapijska opcija od DCI-a u vidu poboljšanja kvaliteta oocita te embrija tijekom protokola ovarijske stimulacije (70,71). Heimark i suradnici (64) su proveli istraživanje u kojemu također potvrđuju prethodno opisane pretpostavke i rezultate. Ranije su u animalnim istraživanjima in vivo dokazali da je u inzulinosjetljivim tkivima (mišići, jetra i adipociti) dijabetičkih miševa konverzija mioinozitola u DCI snižena sa oko 20-30% na ispod 5% (72). Također je analizom tkiva uzetog od GK miševa sa dijabetesom melitusom tipa 2 u usporedbi sa kontrolnom skupinom pokazana reducirana aktivnost enzima epimeraze, odgovornog za konverziju mioinozitola u DCI (73). Imajući na umu svoje prethodne rezultate i činjenicu da su jajnici pacijentica sa PCOS-om osjetljivi na inzulin za razliku od perifernih tkiva, odlučili su provesti još jedno istraživanje kako bi utvrdili da li teka stanice žena sa PCOS-om sa povećanom inzulinskom osjetljivošću pokazuju upravo suprotno – povišenu aktivnost

epimeraza praćenu sniženim MI/DCI omjerom te su upravo to dokazali. Njihove ispitanice su žene u dobi od 28 do 40 godina sa i bez dijagnoze PCOS-a, kojima je nakon histerektomije uzet uzorak tkiva koji je sadržavao stanice teke interne. Indikacija za histerektomiju bilo je karcinom endometrija, disfunkcijsko krvarenje i/ili bolovi u zdjelici. Dijagnoza je postavljena sukladno tadašnjim kriterijima (11) koji uključuju hiperandrogenemiju, oligoanovulaciju te iskljućenje deficijencije 21- α -hidroksilaze, Cushingova sindroma i hiperprolaktinemije. Niti jedna od ispitanica nije bila na hormonskoj terapiji u vrijeme operacije. Pacijentice sa dijagnozom PCOS-a su sve imale manje od šest menstruacija u godini i povišene razine testosterona ili razine bioraspoloživog testosterona. U kontrolnu skupinu ulazile su žene sa ciklusima dužine 21-35 dana te bez kliničkih znakova hiperandrogenizma. Folikuli u tkivnim uzorcima su bili veličine 3-5 mm kako bi teka stanice pacijentica sa i bez PCOS-a bile slične veličine i time prikladne za usporedbu. Rezultati studije pokazuju kako je aktivnost epimeraze u pacijentica sa PCOS-om tri puta viša nego kod onih bez te dijagnoze. Isto tako je i MI/DCI omjer pomaknut u korist DCI-a. Potom zaključuju kako je upravo ovo ujedno i objašnjenje pojačane osjetljivosti PCOS jajnika na inzulin (64). Naime, povišena epimerizacija mioinozitola u DCI omogućava većoj količini molekula DCI-a da se inkorporira u glikozil-fosfatidil-inozitol (GPI) fosfolipid, prekursora GPI proteina. GPI protein se potom cijepa u kiro-inozitol sadržavajući glikan (nazvan INS-2) te je time pojačana osjetljivost na inzulin preko povećanog odlaganja glukoze (68). Porast u osjetljivosti jajnika na inzulin također i povisuje sintezu testosterona čija će povišena koncentracija inducirati perifernu inzulinsku rezistenciju. Točan mehanizam navedenoga ne razumije se u potpunosti, ali je na animalnim modelima dokazana smanjena ekspresija GLUT4 transportera kao i snižen transport glukoze (64,74).

4. MIOINOZITOL U LIJEČENJU PCOS-A

Kao što je već navedeno, inozitoli imaju učinak na mnoge metaboličke funkcije u našem organizmu, a poglavito one vezane uz inzulinsku signalizaciju i signalizaciju gonadotropina (45). 2013. godine je na međunarodnom kongresu o mioinozitolu i DCI-u u obstericiji i ginekologiji prepoznato da su oba spoja uključena u patogenezu PCOS-a te da postoje mnogi klinički dokazi koji govore u prilog tome da je suplementacija inozitolom korisna u poboljšanju metaboličkih i reproduktivnih funkcija tih pacijentica (75). Upravo ih svojstvo povećanja osjetljivosti na inzulin i utjecaj na koncentraciju androgena svrstava u skupinu tvari koje se mogu koristiti kao terapija u PCOS-u. Pri razmatranju mehanizma djelovanja sličnom onome kod inzulinsenzitirajuće farmakoterapije, zanimljivi su kao alternativa terapije u pacijentica koje razvijaju nuspojave na farmakoterapiju, imaju kontraindikacije za istu ili su trudne (8). Iako korištenje metformina tijekom trudnoće nije povezano sa povećanom incidencijom fetalnih abnormalnosti, drugi inzulinsenzitirajući lijekovi nose opasnost od teratogenosti i ne bi smjeli biti prepisivani pacijenticama koje planiraju trudnoću (22,76). Djelovanje i učinci inozitola nisu potpunosti istraženi, ali su u zadnjih godina predmet pojačanog istraživanja kako bi svojim svojstvima i terapijskim mogućnostima omogućili PCOSU kao jednom heterogenom sindromu za koji ne postoji specifičan lijek, još jedan terapijski modalitet (8). Uzimajući u obzir fiziološko djelovanje mioinozitola i važnost održavanja homeostaze u omjeru koncentracije mioinozitola i DCI-a, terapija inozitolom se može koristiti sa dva cilja – vraćanje omjera MI/DCI u fiziološke granice ili mijenjanje omjera u kontroliranim uvjetima sa ciljem postizanja specifičnog efekta (43). Istraživanja pokazuju da je suplementacija mioinozitolom najučinkovitija ukoliko se daje u kombinaciji sa DCI (43). Mioinozitol modulira FSH signalizaciju, a posljedično tome FSH stimulira sintezu aromataze, što je fundamentalan korak u konverziji androgena u estrogene i sazrijevanju oocita (77). Obilježje PCOS-a je down regulacija FSH i sukladan pad u sintezi aromataze u granulosa stanicama (78). DCI modulira razine estrogena bez potpune blokade njihove biosinteze dozom-ovisnim učinkom na ekspresiju aromataze i gena za cijepanje bočnog lanca citokroma P450 (79). Dinicola i suradnici (43) pretpostavljaju da mioinozitol i DCI imaju obrnut učinak na aktivnost aromataze (43). Uzimajući to u obzir, viši omjer MI/DCI bi trebali povisiti aktivnost aromataze u granulosa stanicama

promovirajući sintezu estrogena, dok bi niži omjeri trebali promovirati produkciju androgena u teka stanicama (79).

4.1 MONOTERAPIJA MIOINOZITOLOM

Suprotno istraživanjima koja pokazuju moguće negativno djelovanje terapije sa visokim koncentracijama DCI-a ili one koja traje duže od 3 mjeseca, mioinozitol je dokazan kao siguran i efikasan oblik terapije kod žena sa PCOS-om (80). Klinička istraživanja pokazuju da su populacija pacijentica koja osobito ima koristi ove terapije žene oboljele od PCOS-a koje su pretile i imaju inzulinsku rezistenciju (81–86). Stoga autori opisuju kako je po terapiji mioinozitolom došlo do snižene razine triglicerida u plazmi, sistoličkog i dijastoličkog tlaka, koncentracije inzulina i poboljšanje inzulinske osjetljivosti. Spontana ovulacija se oporavlja kod do 88% žena, a utjecaj mioinozitola na folikularno sazrijevanje jako brzo jer se koncentracije estradiola podižu tijekom prvog tjedna terapije (87). Stoga populacija pacijentica koja najbolje odgovara na ovu terapiju podudara se sa istraživanjima bazične znanosti koja dokazuju da mioinozitol djeluje na modulaciju FSH signaliziranja, a samim time i na konverziju androgena u estrogene što se postiže stimulacijom aromataze putem FSH signalizacije, a smanjena aktivnost aromataze u granulosa stanicama jedno je od značajki PCOS-a (77,78). Međutim, terapija mioinozitolom pokazala se najefikasnijom u kombinaciji sa DCI-om što je opisano kasnije. Učinak mioinozitola je uspoređivan i u usporedbi sa metforminom. Promatran je učinak 1500 g metformina na dan naspram kombinacije mioinozitola u dozi od 4 grama i folne kiseline u dozi od 400 µg, oralno tijekom 6 mjeseci. Spontana ovulacija postignuta je u 65% pacijentica koje su primale mioinozitol i folnu kiselinu i u 50% onih koje su primale metformin, što ne pokazuje značajnu statističku razliku upućujući da su metformin i mioinozitol u kombinaciji sa folnom kiselinom podjednako učinkoviti (88).

4.2 KOMBINIRANA TERAPIJA MIOINOZITOLOM I D-KIRO-INOZITOLOM

Brojna su istraživala omjere mioinozitola i DCI-a koji bi se trebali davati u terapijske svrhe. Bevilacqua i suradnici (82) istraživali su to na pretkliničkoj razini. Oni su promatrali mogućnosti reverzije PCOS fenotipa na fiziološki administracijom inozitola u omjerima MI/DCI 5:1, 20:1, 40:1 i 80:1 (fiziološki je omjer MI/DCI u jajnicima 70-100:1, dok u PCOS-u pada do 0.2:1. (43,53,64)). Omjer 40:1 je postigao najbolje

rezultate time što su miševi brzo i skoro u potpunosti izgubili znakove i simptome PCOS-a. Dobivene rezultate potvrdilo je kliničko istraživanje Nordia i suradnika (81) koj su promatrali učinak doza omjera 0:1, 1:3.5, 2.5:1, 5:1, 20:1, 40:1 i 80:1 sa ciljem oporavka ovulatorne funkcije i poboljšanja metaboličkih parametara. Za promatranje ovulaorne funkcije promatrali su progesteron, a od metaboličkih parametara gledali su razine FSH, LH, SHBG, E2, slobodnog testosterona, HOMA indeksa te bazalnog i postprandijalnog inzulina. Najbolje rezultate dao je omjer 40:1, praćen sa omjerima 20:1 i 80:1 dok su se ostali omjeri pokazali manje relevantnima. Rezultat pokazan najboljim korelira sa omjerom mioinozitola i DCI-a u plazmi koji je također 40:1 (52,89–91).

4.3 MONOTERAPIJA D-KIRO-INOZITOLOM

Također je važno spomenuti istraživanja koja su promatrala DCI kao izoliranu terapiju žena sa PCOS-om. Nestler i suradnici (92) su proveli studiju u kojoj su administrirali terapiju od 1200 mg DCI-a na dan 6 tjedana ženama sa PCOS-om koje su pretile i hiperinzulinemične. Posljedično terapiji došlo je do sniženja u razini testosterona i poboljšanja ovulatorne i metaboličke funkcije. Pretpostavka je da je DCI snizio razine inzulina u krvi i time doveo do porasta intraovarijske koncentracije mioinozitola, koja je poboljšala FSH signalizaciju i kratkoročno popravila ovulatornu disfunkciju. Isti autori su kasnije pokušali postići iste rezultate novom studijom u kojoj su administrirali 2400 mg DCI-a dnevno tijekom 6 tjedana, međutim nisu uspjeli. Rezultati te studije bili su izrazito poboljšanje u osjetljivosti na inzulin i metaboličkim parametrima, međutim razine testosterona nisu se snizile kao u prethodnom istraživanju. Dapače, došlo je do nesigificantnog povećanja u prosječnoj razini testosterona (92,93). Razlika u rezultatima ova dva istraživanja govori u korist tome da odgovarajuća doza i vrijeme liječenja mora biti pomno promišljeno i osmišljeno ovisno o kliničkoj slici pacijentice (43). Bevilaqua i suradnici (94) su pokazali da osim visoke doze DCI-a kao negativnog čimbenika u liječenju žena sa PCOS-om, negativni učinak ima i dugoročno liječenje (94). U liječenju visokim dozama (iznad 1200 mg) ili dugoročnijem liječenju (duže od 3 mjeseca) DCI predominantno utječe na steroidogenezu povisujući razine androgena i time pogoršava kliničku sliku pacijentica, a osobito onih koje imaju hiperandrogenizam u sklopu PCOS-a. U razumijevanju ovih različitih rezultata može nam pomoći ranije navedena teorija ovarijskog „DCI paradoksa“ (43). Liječenje visokim dozama DCI-a

može biti korisno ukoliko su nam za određenog pacijenta poželjne posljedice koje to liječenje nosi (95).

5. ZAKLJUČCI

Sindrom policističkih jajnika jedan je od najčešćih endokrinih poremećaja sa prevalencijom 15-22%. Zbog heterogene manifestacije i u potpunosti nerazjašnjene etiopatogeneze, danas ne postoji lijek registriran za PCOS. Terapijski pristup je liječenje hiperandrogenizma, oligoovulacije i/ili inzulinske rezistencije i pretilosti, ovisno o fenotipu pacijentice. Mioinozitol je stereoizomer inozitola najzastupljeniji u našem organizmu. Biološki je aktivna molekula te samostalno i u omjeru sa D-kiro-inozitolom ima razne metaboličke uloge. Pojačava osjetljivost na inzulini, poboljšava metaboličke funkcije, utječe na FSH signalizaciju i steroidogenezu. U jajnicima važnu ulogu ima omjer mioinozitola i D-kiro-inozitola te aktivnost tkivno specifične i inzulini-ovisne epimeraze koje vrše konverziju mioinozitola u inozitol. Sukladno fiziološkim ulogama inozitola terapija se može provoditi sa dva cilja: uspostavljanje fiziološkog omjera koncentracija mioinozitol/D-kiro-inozitol ili mijenjanje omjera sa ciljem postizanja specifičnog efekta. Smatra se da bi mioinozitol mogao biti odlična alternativna terapija u liječenju PCOS-a. Provedene su mnoge studije vezane za terapiju mioinozitolom te je dokazano da najbolji učinak ima kombinirana terapija mioinozitola i D-kiro-inozitola u omjeru 40:1, što odgovara omjeru inozitola u plazmi. Unatoč obećavajućim rezultatima istraživanja, potrebno je dodatno istražiti omjere za terapijsku primjenu i potvrditi rezultate farmakokinetičkim te kliničkim istraživanjima na što većem broju ispitanica.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svome mentoru prof. dr. sc. Hrvoju Vrčiću na mentorstvu i pomoći tijekom pisanja diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na neiscrpnj podršci ne samo za vrijeme pisanja ovog rada, nego tijekom cijelog školovanja.

7. LITERATURA:

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. siječanj 2004.;81(1):19–25.
2. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. svibanj 2018.;14(5):270–84.
3. Simunic V, Ciglar S, Suchanek E. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
4. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. srpanj 2016.;106(1):6–15.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 01. siječanj 2004.;19(1):41–7.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, i ostali. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. studeni 2006.;91(11):4237–45.
7. Radosh L. Drug Treatments for Polycystic Ovary Syndrome. *afp*. 15. travanj 2009.;79(8):671–6.
8. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. studeni 2018.;29(11):768–80.
9. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 01. siječanj 1935.;29(2):181–91.
10. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. lipanj 2006.;20(2):193–205.
11. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Pitfalls and Controversies. *J Obstet Gynaecol Can*. kolovoz 2008.;30(8):671–9.
12. Broekmans FJ, Knauff E a. H, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BCJM. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*. listopad 2006.;113(10):1210–7.
13. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, i ostali. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*. 01. siječanj 2012.;97(1):28–38.e25.

14. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, i ostali. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* prosinac 2013.;98(12):4565–92.
15. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: AN ANCIENT DISORDER? *Fertil Steril.* travanj 2011.;95(5):1544–8.
16. Wertheim K, Sobczyńska-Tomaszewska A, Bal J. [Search for the etiopathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS)]. *Ginekol Pol.* kolovoz 2007.;78(8):626–31.
17. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* siječanj 2001.;75(1):53–8.
18. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* studeni 2016.;31(11):2619–31.
19. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology.* travanj 1981.;108(4):1441–9.
20. Tosi F, Negri C, Brun E, Castello R, Faccini G, Bonora E, i ostali. Insulin enhances ACTH-stimulated androgen and glucocorticoid metabolism in hyperandrogenic women. *Eur J Endocrinol.* veljača 2011.;164(2):197–203.
21. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* lipanj 1998.;83(6):2001–5.
22. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, i ostali. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* listopad 2014.;171(4):P1-29.
23. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, i ostali. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* veljača 2009.;91(2):456–88.
24. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, i ostali. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* travanj 2012.;18(2):146–70.
25. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 26. svibanj 2016.;(5):CD007628.
26. Purdy S, de Berker D. Acne vulgaris. *BMJ Clin Evid.* 05. siječanj 2011.;2011:1714.
27. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb).* rujanj 2017.;7(3):293–304.
28. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, i ostali. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* listopad 2006.;91(10):3970–80.

29. Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome (Green-top Guideline No. 33) [Internet]. RCOG. [citirano 28. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/long-term-consequences-of-polycystic-ovary-syndrome-green-top-guideline-no-33/>
30. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, i ostali. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 11. kolovoz 2016.;2:16057.
31. Andersson K. The levonorgestrel intrauterine system: more than a contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2001.;6 Suppl 1:15–22.
32. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, i ostali. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. studeni 2016.;22(6):687–708.
33. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, i ostali. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. svibanj 2010.;95(5):2038–49.
34. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, i ostali. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet*. travanj 2013.;113(4):520–45.
35. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of „obesity-associated gonadal dysfunction“ in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 01. srpanj 2017.;23(4):390–408.
36. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. listopad 2015.;21(5):560–74.
37. Glintborg D, Altinok ML, Mumm H, Hermann AP, Ravn P, Andersen M. Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. srpanj 2014.;99(7):2584–91.
38. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, i ostali. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. rujanj 2012.;44(9):1020–5.
39. Wei W, Zhao H, Wang A, Sui M, Liang K, Deng H, i ostali. A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. siječanj 2012.;166(1):99–105.
40. Bevilacqua A, Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. studeni 2016.;37:129–39.
41. Niafar M, Pourafkari L, Porhomayon J, Nader N. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. *Arch Gynecol Obstet*. ožujak 2016.;293(3):509–15.

42. Pasquali R, Gambineri A. Insulin sensitizers in polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res.* 2013.;40:83–102.
43. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, i ostali. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci.* 30. rujana 2021.;22(19):10575.
44. Bevilacqua A, Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *International Journal of Endocrinology.* 25. studeni 2018.;2018:1–8.
45. Milewska EM, Czyzyk A, Meczekalski B, Genazzani AD. Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. *Gynecological Endocrinology.* 01. rujana 2016.;32(9):690–5.
46. DiNicolantonio JJ, H O’Keefe J. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. *Open Heart.* 02. ožujak 2022.;9(1):e001989.
47. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 01. ožujak 2012.;9(3):267–71.
48. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* siječanj 2020.;25(23):5566.
49. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* listopad 2007.;11(5):347–54.
50. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, Carlomagno G, Genazzani AD. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecological Endocrinology.* 01. veljača 2015.;31(2):131–5.
51. Cantelmi T, Lambiase E, Unfer V, Gambioli R, Unfer V. Inositol treatment for psychological symptoms in Polycystic Ovary Syndrome women. :7.
52. Facchinetti F, Appetecchia M, Aragona C, Bevilacqua A, Bezerra Espinola MS, Bizzarri M, i ostali. Experts’ opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 03. ožujak 2020.;16(3):255–74.
53. Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to D-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS. *Reprod Sci.* srpanj 2014.;21(7):854–8.
54. Yeung CH, Anapolski M, Setiawan I, Lang F, Cooper TG. Effects of Putative Epididymal Osmolytes on Sperm Volume Regulation of Fertile and Infertile c-ros Transgenic Mice. *Journal of Andrology.* 2004.;25(2):216–23.
55. Sacchi S, Marinaro F, Tondelli D, Lui J, Xella S, Marsella T, i ostali. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 31. kolovoz 2016.;14(1):52.
56. Gloaguen P, Crépieux P, Heitzler D, Poupon A, Reiter E. Mapping the Follicle-Stimulating Hormone-Induced Signaling Networks. *Front Endocrinol (Lausanne).* 05. listopad 2011.;2:45.

57. Breen SM, Andric N, Ping T, Xie F, Offermans S, Gossen JA, i ostali. Ovulation involves the luteinizing hormone-dependent activation of G(q/11) in granulosa cells. *Mol Endocrinol.* rujanj 2013.;27(9):1483–91.
58. Tosti E. Calcium ion currents mediating oocyte maturation events. *Reprod Biol Endocrinol.* prosinac 2006.;4(1):26.
59. Chiu TTY, Rogers MS, Briton-Jones C, Haines C. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod.* veljača 2003.;18(2):408–16.
60. Allen MD, Neumann S, Gershengorn MC. Occupancy of both sites on the thyrotropin (TSH) receptor dimer is necessary for phosphoinositide signaling. *FASEB J.* listopad 2011.;25(10):3687–94.
61. Zhu X, Gilbert S, Birnbaumer M, Birnbaumer L. Dual signaling potential is common among Gs-coupled receptors and dependent on receptor density. *Mol Pharmacol.* rujanj 1994.;46(3):460–9.
62. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol.* svibanj 1997.;15(2):111–22.
63. Baillargeon JP, Luorno MJ, Nestler JE. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* lipanj 2003.;46(2):325–40.
64. Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J.* 2014.;61(2):111–7.
65. Nestler JE. Inositolphosphoglycans (IPGs) as mediators of insulin's steroidogenic actions. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1998.;9(2–4):197–204.
66. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* lipanj 1999.;13(6):946–57.
67. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, i ostali. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* prosinac 2001.;86(12):5925–33.
68. Larner J, Price J, Heimark D, Smith L, Rule G, Piccariello T, i ostali. Isolation, Structure, Synthesis, and Bioactivity of a Novel Putative Insulin Mediator. A Galactosamine chiro-Inositol Pseudo-Disaccharide Mn²⁺ Chelate with Insulin-like Activity #. *Journal of medicinal chemistry.* 01. kolovoz 2003.;46:3283–91.
69. Dupont J, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *Biochemical Journal.* 01. lipanj 2016.;473(11):1483–501.
70. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertility and Sterility.* 30. lipanj 2011.;95(8):2515–6.
71. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* travanj 2011.;15(4):452–7.

72. Pak Y, Hong Y, Kim S, Piccariello T, Farese RV, Lerner J. In vivo chiro-inositol metabolism in the rat: a defect in chiro-inositol synthesis from myo-inositol and an increased incorporation of chiro-[3H]inositol into phospholipid in the Goto-Kakizaki (G.K) rat. *Mol Cells*. 30. lipanj 1998.;8(3):301–9.
73. Sun T hua, Heimark DB, Nguuyen T, Nadler JL, Lerner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun*. 10. svibanj 2002.;293(3):1092–8.
74. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)*. veljača 2002.;102(2):151–66.
75. Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenga S, D’Anna R, Lanzone A, Soulage C, i ostali. Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and d-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. prosinac 2015.;195:72–6.
76. Siebert TI, Viola MI, Steyn DW, Kruger TF. Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2012.;73(4):304–13.
77. Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids*. 01. siječanj 2012.;77(1):27–35.
78. Erickson GF, Hsueh AJ, Quigley ME, Rebar RW, Yen SS. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. listopad 1979.;49(4):514–9.
79. Unfer V, Dinicola S, Laganà AS, Bizzarri M. Altered Ovarian Inositol Ratios May Account for Pathological Steroidogenesis in PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*. siječanj 2020.;21(19):7157.
80. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine Connections*. 01. studeni 2017.;6(8):647–58.
81. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. lipanj 2019.;23(12):5512–21.
82. Bevilacqua A, Dragotto J, Giuliani A, Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J Cell Physiol*. lipanj 2019.;234(6):9387–98.
83. Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera M. A Combined Therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Improves Endocrine Parameters and Insulin Resistance in PCOS Young Overweight Women. *Int J Endocrinol*. 2016.;2016:3204083.
84. Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. veljača 2013.;17(4):537–40.

85. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* svibanj 2012.;16(5):575–81.
86. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, Papa M, Benvenga S. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* ožujak 2019.;23(5):2293–301.
87. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, i ostali. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: A novel method for ovulation induction. *Gynecological Endocrinology.* 01. siječanj 2007.;23(12):700–3.
88. Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecological Endocrinology.* 01. travanj 2010.;26(4):275–80.
89. Monastra G, Unfer V, Harrath AH, Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecological Endocrinology.* 02. siječanj 2017.;33(1):1–9.
90. Roseff S, Montenegro M. Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary. *International Journal of Endocrinology.* 27. ožujak 2020.;2020:e6461254.
91. Facchinetti F, Unfer V, Dewailly D, Kamenov ZA, Diamanti-Kandarakis E, Laganà AS, i ostali. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 01. lipanj 2020.;31(6):435–47.
92. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and Metabolic Effects of d-Chiro-Inositol in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 29. travanj 1999.;340(17):1314–20.
93. Cheang KI, Baillargeon JP, Essah PA, Ostlund RE, Apridonize T, Islam L, i ostali. Insulin-stimulated release of d-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism - Clinical and Experimental.* 01. listopad 2008.;57(10):1390–7.
94. Bevilacqua A, Dragotto J, Lucarelli M, Di Emidio G, Monastra G, Tatone C. High Doses of D-Chiro-Inositol Alone Induce a PCO-Like Syndrome and Other Alterations in Mouse Ovaries. *Int J Mol Sci.* 26. svibanj 2021.;22(11):5691.
95. Gambioli R, Forte G, Aragona C, Bevilacqua A, Bizzarri M, Unfer V. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* siječanj 2021.;25(1):438–46.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.10.1996. godine u Zagrebu gdje sam završila Osnovnu školu Brezovica, 4. gimnaziju te 2016. godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2021. godine dodijeljeno mi je Posebno rektorovo priznanje za projekt „Volontiraj na Zaraznoj“ gdje sam tijekom pandemije volontirala 6 mjeseci. Tijekom studija aktivno sam sudjelovala u nastavi patofiziologije kao demonstrator. Članica vodstva Studentske sekcije za imunologiju i onkologiju. Sudjelovala sam u studentskim kongresima kao aktivni i pasivni sudionik. Tijekom obrazovanja deset sam godina pjevala u Djevojačkom zboru Zvezdice. Rekreativno sam se bavila tenisom i jedrenjem. Učila sam engleski, njemački i španjolski jezik.