

# Inzulinska rezistencija kod sindroma policističnih jajnika

---

Nežić, Karlo

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:540686>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-15**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Karlo Nežić**

**Inzulinska rezistencija kod sindroma  
policističnih jajnika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Hrvoja Vrčića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis i objašnjenje korištenih kratica

**17-OHP** – 17-hidroksiprogesteron

**A4** - androstendion

**ACTH** – adrenokortikotropni hormon

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

**ALA** – alfa-lipoična kiselina (*engl. alpha-lipoic acid*)

**ALT** – alanin aminotransferaza

**AMH** – anti-Müllerov hormon

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

**AST** – aspartat aminotransferaza

**BMP** – koštani morfogenetski proteini (*engl. bone morphogenetic proteins*)

**DCI** – D-kiro-inozitol

**DHEA** – dehidroepiandrosteron

**DHEAS** – dehidroepiandrosteron-sulfat

**DHT** – dihidrotestosteron

**DI** – dispozicijski indeks

**ESHRE** – Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (*engl. European Society for Human Reproduction and Embriology*)

**FDA** – Američka uprava za hranu i lijekove (*engl. Food Drug Administration*)

**FHA** – funkcionalna hipotalamička amenoreja

**FSH** – folikulostimulirajući hormon

**GDF** – čimbenik rasta i diferencijacije (*engl. growth differentiation factor*)

**GI** – glikemijski indeks

**GL** – glikemijski teret (*engl. glycemic load*)

**GLUT4** – transporter za glukozu 4 (*engl. glucose transporter 4*)

**GnRH** – gonadotropin-oslobađajući hormon

**HA** – hiperandrogenizam

**HDL** – lipoprotein velike gustoće (*engl. high-density lipoprotein*)

**HOMA-IR** – homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (*engl. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*)

**IGF1** – inzulinu sličan faktor rasta 1 (*engl. Insulin-like growth factor 1*)

**IL-6** – interleukin-6

**IPG** – inozitol fosfoglikan

**IR** – inzulinska rezistencija

**ITM** – indeks tjelesne mase

**LASY** – lipoična kiselina sintaza (*engl. lipoic acid synthase*)

**LDL** – lipoprotein niske gustoće (*engl. low-density lipoprotein*)

**LH** – luteinizirajući hormon

**mFG** – modificirana Ferriman-Gallweyeva ljestvica

**MYO** – mio-inozitol

**NAFLD** – nealkoholna masna bolest jestre (*engl. non-alcoholic fatty liver disease*)

**NIH** – Nacionalni instituti za zdravlje (*engl. National Institutes of Health*)

**OD** – ovulatorna disfunkcija

**OGTT** – oralni test opterećenja glukozom (*engl. oral glucose tolerance test*)

**OHK** – oralna hormonska kontracepcija

**PCOM** – policistična morfologija jajnika (*engl. polycystic ovary morphology*)

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

**SHBG** – globulin koji veže spolne hormone (*engl. sex hormone binding globulin*)

**T** – testosteron

**T2DM** – dijabetes mellitus tip 2

**TNF** – čimbenik nekroze tumora (*engl. tumour necrosis factor*)

**TSH** – tiroidni stimulirajući hormon

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. Sindrom policističnih jajnika .....	2
2.1. Epidemiologija.....	2
2.2. Dijagnostički kriteriji.....	4
2.3. Dijagnostika glavnih značajki PCOS-a.....	6
2.3.1. Ovulatorna disfunkcija .....	6
2.3.2. Klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam .....	7
2.3.3. Policistična morfologija jajnika .....	10
2.4. Patofiziologija.....	11
2.4.1. Genetski čimbenici .....	12
2.4.2. Poremećaj gonadotropina.....	13
2.4.3. Zaustavljanje razvoja ovarijskih folikula .....	14
2.4.4. Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija.....	15
2.4.5. Disfunkcija adipoznog tkiva.....	16
2.4.6. Hiperandrogenizam .....	17
3. Inzulinska rezistencija.....	18
3.1. Funkcija inzulina i inzulinska rezistencija.....	18
3.2. Uloga inozitola .....	20
3.3. Alfa-lipoična kiselina.....	21
3.4. Jetrena ekstrakcija inzulina.....	23
3.5. Utjecaj prehrane .....	24
3.6. Terapija.....	25
4. Zaključak .....	26
5. ZAHVALE.....	28

6. LITERATURA.....	29
7. ŽIVOTOPIS.....	36

## SAŽETAK

### INZULINSKA REZISTENCIJA KOD SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA

Karlo Nežić

Sindrom policističnih jajnika je učestali endokrini poremećaj kod žena reproduktivne dobi, a njegova dijagnoza može varirati ovisno o kriterijima koje se koriste. Glavne karakteristike sindroma uključuju hiperandrogenizam, poremećaj ovulacije i prisustvo policističnih jajnika. Inzulinska rezistencija također je česta pojava kod ovih žena. Prevalencija varira od 4% do 20% ovisno o regijama i dijagnostičkim kriterijima. Sindrom se može klasificirati u četiri fenotipa, ovisno o prisutnim karakteristikama. Postoje tri različita seta dijagnostičkih kriterija, pri čemu se Rotterdamski kriteriji najčešće primjenjuju i zahtijevaju prisutnost barem dvije od tri glavne karakteristike. Dijagnoza uključuje procjenu funkcije ovulacije putem praćenja menstrualnih ciklusa i mjerenja razine progesterona. Hiperandrogenizam se procjenjuje putem prisutnosti simptoma kao što su pojačani rast dlaka, akne i mjerenja razina androgena. Diferencijalna dijagnoza je važna kako bi se isključili drugi mogući uzroci sličnih simptoma. Inzulinska rezistencija je česta kod žena s sindromom policističnih jajnika i može uzrokovati metaboličke i reproduktivne probleme. Istraživanja sugeriraju da dodatak inozitola, kao što su mio-inozitol i D-kiro-inozitol, može poboljšati osjetljivost na inzulin kod ovih žena. Također, alfa-lipoična kiselina se istražuje zbog svog potencijala za poboljšanje osjetljivosti na inzulin i zaštite jetre. Prehrana s niskim glikemijskim indeksom može pomoći u kontroli glukoze i lipida u krvi te smanjenju tjelesne mase kod žena sa sindromom policističnih jajnika. Terapija može uključivati metformin, lijek koji poboljšava osjetljivost na inzulin i smanjuje proizvodnju glukoze u jetri. Kombinacija metformina, inozitola i/ili alfa-lipoične kiseline može biti učinkovita za dugoročno poboljšanje osjetljivosti na inzulin. Terapija treba biti prilagođena individualnim potrebama pacijentica kako bi se upravljalo inzulinskom rezistencijom i poboljšalo zdravlje reproduktivnog i metaboličkog sustava.

Ključne riječi: sindrom policističnih jajnika, inzulinska rezistencija, metformin, inozitol



## **SUMMARY**

### **INSULIN RESISTANCE AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

Karlo Nežić

Polycystic ovary syndrome is a common endocrine disorder in women of reproductive age, and its diagnosis can vary depending on the criteria used. The main characteristics of the syndrome include hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and the presence of polycystic ovaries. Insulin resistance is also common in these women. The prevalence ranges from 4% to 20%, depending on geographical regions and diagnostic criteria. The syndrome can be classified into four phenotypes based on the observed characteristics. There are three different sets of diagnostic criteria, with the Rotterdam criteria being the most commonly used, requiring the presence of at least two out of three major characteristics. Diagnosis involves assessing ovulatory function by monitoring menstrual cycles and measuring progesterone levels. Hyperandrogenism is assessed through the presence of symptoms such as increased hair growth, acne, and the measurement of androgen levels. Differential diagnosis is important to exclude other possible causes of similar symptoms. Insulin resistance is common in women with polycystic ovary syndrome and can lead to metabolic and reproductive issues. Research suggests that the addition of inositols, such as myo-inositol and D-chiro-inositol, may improve insulin sensitivity in these women. Additionally, alpha-lipoic acid is being investigated for its potential to improve insulin sensitivity and protect the liver. A low glycemic index diet can help control blood glucose and lipid levels and reduce body weight in women with polycystic ovary syndrome. Therapy may include metformin, a medication that improves insulin sensitivity and reduces glucose production in the liver. A combination of metformin, inositols, and/or alpha-lipoic acid may be effective for long-term improvement in insulin sensitivity. Therapy should be tailored to the individual needs of patients to manage insulin resistance and improve reproductive and metabolic health.

Keywords: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, metformin, inositol

## 1. UVOD

Sindrom policističnih jajnika (*engl. Polycystic ovary syndrome - PCOS*) je najčešća endokrinopatija žena reproduktivne dobi s prevalencijom 4%-20%, ovisno o upotrijebljenim dijagnostičkim kriterijima (1). Sindrom su prvi opisali Stein i Leventhal 1935. godine na uzorku od sedam amenoroičnih žena s policističnim izgledom jajnika i hirzutizmom. Također, četiri je od sedam žena bilo pretilo. Autori su zaključili kako jajnici najvjerojatnije imaju središnju ulogu u razvitku navedenih simptoma s obzirom na to da su simptomi nestali nakon provedene klinaste resekcije korteksa jajnika, a dvije su pacijentice uspjele zatrudnjeti (2). Od tada, brojna su istraživanja provedena na temu PCOS-a te se današnji pogled na sam sindrom značajno promijenio. Prema današnjim saznanjima, glavne karakteristike PCOS-a su klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam (HA) (hirzutizam, akne, androgena alopecija, hiperandrogenemija), ovulatorna disfunkcija (OD) i policistična morfologija jajnika (PCOM) (3).

Jedna od glavnih sastavnica PCOS-a je i inzulinska rezistencija (IR), iako nije dio dijagnostičkih kriterija. Inzulinska se rezistencija odnosi na situaciju u kojoj uobičajena količina inzulina ne izaziva odgovarajući biološki efekt, dok sam izraz ukazuje na nedostatak sposobnosti inzulina da regulira i koristi glukozu na normalan način (4). Smatra se da 75% žena normalne tjelesne težine te 95% pretilih žena s PCOS-om ima inzulinsku rezistenciju (5).

Patofiziologija PCOS-a je multifaktorijalna te uključuje kombinaciju genetskih, okolišnih i trans-generacijskih faktora. Ovi faktori dovode do poremećene hipotalamus-hipofiza-jajnik osi i posljedično promiču adrenalni i ovarijski HA. Kao rezultat kompleksnih interakcija više sustava, PCOS uključuje spektar metaboličkih, reproduktivnih i psiholoških problema (6). Kliničke manifestacije PCOS-a izlaze iz okvira reproduktivnog sustava. Iako su policistični jajnici, HA i OD glavni čimbenici, većina žena ima i određenu razinu metaboličke disfunkcije (IR i sekundarna hiperinzulinemija). IR i kompenzatorna hiperinzulinemija doprinose hiperandrogenemiji djelujući na hipofizu, jajnike i jetru povećavajući razinu proizvodnje androgena, zaustavljajući razvoj folikula u jajnicima, te inhibirajući globulin koji veže

spolne hormone (SHBG). Posljedično tome, IR pojačava intenzitet simptoma PCOS-a (7). Dugotrajne posljedice PCOS-a uključuju povećane rizike dijabetesa tip 2 (T2DM), komplikacija u trudnoći (gestacijski dijabetes, mekonijski aspiracijski sindrom, preeklampsija), karcinoma endometrija, cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih događaja te duboke venske tromboze (8).

Dijagnoza PCOS-a predstavlja veliki izazov te je i dalje tema diskusije u krugovima znanstvenika. Trenutno postoje tri setova dijagnostičkih kriterija – NIH (1990.), Rotterdamski kriteriji (2003.) te AE-PCOS kriteriji (2009.) (3). Generalni je konsenzus da za dijagnozu sindroma pacijentice moraju zadovoljavati dva od tri kriterija, koji uključuju kroničnu anovulaciju, PCOM i HA, što odgovara Rotterdamskim kriterijima pa su stoga oni i najčešće upotrebljavani (9). Pri postavljanju dijagnoze potrebno je iscrpno poznavanje diferencijalnih dijagnoza te isključivanje svih ostalih mogućih dijagnoza pa je stoga PCOS i dijagnoza isključenja (8).

Terapija PCOS-a treba biti prilagođena individualno svakom pacijentu te je vrlo često multifaktorijalna. Promjene životnih navika prva su linija liječenja pa tako čak i male promjene mogu utjecati na poboljšanje metaboličke disfunkcije, ovulacije, plodnosti i raspoloženja. Ostale terapijske mogućnosti su usredotočene na poboljšanje specifičnih komponenti – metaboličke disfunkcije, HA, plodnosti te psihološkog i emocionalnog statusa (10). U liječenju IR koriste se lijekovi koji povećavaju inzulinsku osjetljivost u kombinaciji s promjenama životnog stila (7).

U ovome preglednome radu bit će objašnjeni ključni dijelovi PCOS-a s posebnim naglaskom na inzulinsku rezistenciju, mehanizme inzulinske rezistencije i terapiju iste.

## **2. Sindrom policističnih jajnika**

### **2.1. Epidemiologija**

Dostupni epidemiološki podatci vezani uz PCOS vjerno prikazuju kompleksnost samoga sindroma, te pokazuju izrazitu heterogenost među studijama provedenim u različitim geografskim regijama. Generalni je konsenzus da je PCOS najčešći

endokrinološki poremećaj žena reproduktivne dobi. S obzirom na različite dijagnostičke kriterije te nepostojanje univerzalnog konsenzusa prevalencija PCOS-a kreće se između 4% i 20%. Međutim, određene studije pokazuju i veće raspone, od 2% pa sve do 46% (1). Rotterdamski su kriteriji najinkluzivniji pa je stoga prevalencija najveća kada se oni koriste, AE-PCOS kriteriji pokazuju nešto manju prevalenciju, dok NIH pokazuju najmanju (11). Vjerojatni uzroci velikih odstupanja u prevalenciji ovisno o geografskoj regiji su razlike u dijagnostičkim kriterijima, heterogenosti uzoraka, socioekonomskom statusu, pristupu zdravstvenoj skrbi, prevalenciji rizičnih čimbenika, zdravlju i obrazovanju. Tome pridonosi i nedostatak konsenzusa oko definicija različitih fenotipa, kao i mogućnost da su određene karakteristike unutar fenotipova, poput hirzutizma, utjecaj etničkih razlika, a ne samoga sindroma (11).

PCOS se najčešće klasificira u četiri različita fenotipa (A-D), ovisno o prisutnosti tri glavnih karakteristika sindroma – HA (biokemijskog ili kliničkog), OD i PCOM. Fenotip A podrazumijeva prisustvo sva tri obilježja, fenotip B HA i OD, fenotip C HA i PCOM te fenotip D OD i PCOM. Epidemiološke studije provedene u neselekcioniranim (medicinski nepristranim) populacijama pokazuju sljedeću fenotipsku distribuciju: 40% do 45% za fenotip A i B zajedno, ~35% za fenotip C i ~20% za fenotip D. U kliničkim uvjetima, pacijentice s PCOS-om pokazuju veće razine pretilosti, hirzutizma i hiperandrogenemije u usporedbi s neselekcioniranom populacijom. Također, u kliničkim je uvjetima znatno veća proporcija fenotipa A i B, što ukazuje na selekcijsku pristranost (10).

U Republici Hrvatskoj zasad nije provedena nijedna epidemiološka studija stoga se točna prevalencija PCOS-a ne zna, ali se pretpostavlja kako korespondira s prevalencijom koja je zabilježena na globalnoj razini. Pregledavanjem Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2021. godinu, 1.522.124 žena bilo je u skrbi ginekoloških timova primarne zdravstvene zaštite. Važno je naglasiti kako je njih 490.404, odnosno 32,2% koristilo zdravstvenu zaštitu. U samome ljetopisu PCOS ne postoji kao zasebna dijagnoza, već spada pod šifru E28 - poremećaj funkcije jajnika. U toj je skupini bilo 14.403 žena. Također, može se pretpostaviti kako se veliki dio

žena s PCOS-om nalazi u skupini pod šifrom N91-N92, poremećaji menstruacije. Takvih je 2021. bilo 51.097 (12).

## 2.2. Dijagnostički kriteriji

Stein i Leventhal prvi su opisali PCOS te su opisali varijabilne razine povećanih jajnika, pretilost, hirsutizam i kroničnu anovulaciju kao sastavne dijelove sindroma (2). Razvojem metoda mjerenja razina hormona, dijagnostički su se kriteriji promijenili kako bi se uključila neprimjerena sekrecija gonadotropina i hiperandrogenemija. Razvojem ultrazvučne tehnologije, fokus se pomaknuo prema morfologiji jajnika. Otkriće uloge IR, odnosno hiperinzulinemije u PCOS-u, razvojem metoda za mjerenje inzulinske senzitivnosti *in vivo* te uočavanjem povećanog rizika zahvaćenih pacijentica za abnormalni metabolizam ugljikohidrata, pomaknulo je fokus prema metaboličkim abnormalnostima sindroma (13).

Kliničarima su danas dostupna tri seta dijagnostičkih kriterija za dijagnosticiranje PCOS-a. Nacionalni instituti za zdravlje (*engl. National Institutes of Health – NIH*) 1990. sastavili su prvi set dijagnostičkih kriterija. Prema NIH, dijagnoza PCOS-a postavlja na temelju prisutnosti dva kriterija – 1) kronične anovulacije i 2) kliničkih ili biokemijskih znakova HA. Također, ostale diferencijalne dijagnoze (DD) moraju biti isključene (14). Radna skupina podržana od Europskog društva za humanu reprodukciju i endokrinologiju (*engl. European Society for Human Reproduction and Embriology – ESHRE*) i Američkog društva za reproduktivnu medicinu (*engl. American Society of Reproductive Medicine – ASRM*) sastala se 2003. godine u Rotterdamu kako bi pregledali dostupne podatke i napravili reviziju NIH kriterija. Tako su 2003. objavljeni tzv. Rotterdamski kriteriji, koji su uvelike zamijenili korištenje prethodnih kriterija. Rotterdamski kriteriji uključuju tri dijagnostička kriterija, te se dijagnoza postavlja na temelju prisutnosti bilo koja dva od tri zadanih kriterija – 1) oligo/anovulacija, 2) klinički ili biokemijski znakovi HA, 3) PCOM. Druge DD moraju biti isključene kako bi se mogla postaviti dijagnoza. Dodatak PCOM doveo je do uključivanja dva dodatna fenotipa koja prethodno nisu bila uključena u dijagnozu – i) žene s OD i PCOM bez HA, ii) žene s HA i PCOM. Rotterdamski je konsenzus

zastupao proširivanje originalnih dijagnostičkih kriterija kako bi se izbjeglo propuštanje pacijentica, s obzirom da su u međuvremenu prepoznati ostali dugotrajni rizici koje PCOS nosi (15). 2006. godine Društvo za hiperandrogena stanja i PCOS (*engl. Androgen Excess and PCOS Society*) sastavilo je novi set dijagnostičkih kriterija. Stručnjaci su ponovno evaluirali svaki od glavnih obilježja sindroma – menstrualnu disfunkciju, hiperandrogenemiju, kliničke znakove HA i PCOM kako bi procijenili prikladnost uključivanja u dijagnostičke kriterije. Kao rezultat, objavljeni su novi kriteriji koji uključuju: 1) HA, uključujući hirzutizam i/ili hiperandrogenemiju, 2) ovarijsku disfunkciju, uključujući oligo-anovulaciju i/ili PCOM, 3) isključenje ostalih stanja koji dovode do HA. Poput NIH kriterija, AE-PCOS kriteriji prepoznaju višak androgena kao neophodnu komponentu za dijagnozu (13). Posljedično, fenotip OD i PCOM, koji Rotterdamski kriteriji prepoznaju kao PCOS, ne spada u dijagnozu PCOS-a prema AE-PCOS kriterijima. 2012. godine NIH je ponovno održao sastanak na kojem su podržali upotrebu inkluzivnijih Rotterdamskih kriterija, ali su tome pridružili i detaljan opis fenotipova koji su uključeni u dijagnozu (14). Tablica 1 prikazuje klasifikaciju PCOS fenotipova te uključenost istih u dijagnozu s obzirom na dostupne setove dijagnostičkih kriterija.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji i povezani fenotipovi\*

	<b>Fenotip A</b>	<b>Fenotip B</b>	<b>Fenotip C</b>	<b>Fenotip D</b>
<b>PCOS obilježja</b>	HA/OD/PCOM	HA/OD	HA/PCOM	OD/PCOM
<b>HA</b>	+	+	+	-
<b>OD</b>	+	+	-	+
<b>PCOM</b>	+	-	+	+
<b>NIH 1990.</b>	X	X		
<b>Rotterdam 2003.</b>	X	X	X	X
<b>AE-PCOS 2006.</b>	X	X	X	

\* Modificirano prema Lizneva D et al. (2016), str. 8, uz dopuštenje Elseviera (16).

Svi od navedenih dijagnostičkih kriterija podrazumijevaju isključenje ostalih poremećaja koji se mogu slično prezentirati. Osim PCOS-a, kod žena postoje brojna stanja koja se mogu prezentirati povećanom razinom androgena, poput kongenitalne

adrenalne hiperplazije (KAH), tumora koji luče androgene, Cushingovog sindroma, ali i neidentificiranih poremećaja (poput idiopatskog HA) ili stanja koja pokazuju simptome viška androgena (idiopatski hirzutizam). Smatra se kako je između 10% i 30% pacijentica s HA zahvaćeno jednim od ovih poremećaja. Nadalje, postoje i druga stanja koja mogu dovesti do OD, poput hiperprolaktinemije i poremećaja rada štitnjače. Od presudne je važnosti razmotriti ove DD prije nego što se postavi dijagnoza PCOS-a (13). U tablici 2. prikazane su najčešće alternativne etiologije koje se mogu prezentirati poput PCOS-a te testovi koji se koriste kako bi se iste mogle isključiti.

Tablica 2. Najčešće diferencijalne dijagnoze i testovi

Diferencijalna dijagnoza	Test
Hipotireoidizam	TSH
KAH	17-OHP
Hiperprolaktinemija	Prolaktin
Tumori koji luče androgene	Testosteron, DHEAS
Cushingov sindrom	Slobodni kortizol u mokraći, kortizol u slini/serumu u ponoć, deksametazonski test
Egzogeno izlaganje androgenima	Anamneza
Hipotalamički hipogonadizam	Estradiol, FSH, LH

Kratice: TSH - tiroidni stimulirajući hormon, 17-OHP – 17-hidroksiprogesteron, DHEAS - dehidroepiandrosteron-sulfat, FSH - folikulostimulirajući hormon, LH - luteinizirajući hormon

## 2.3. Dijagnostika glavnih značajki PCOS-a

### 2.3.1. Ovulatorna disfunkcija

Ovulatorna se disfunkcija može klinički prezentirati s nepravilnim menstrualnim krvarenjem, rezultirajući oligo-amenorejom ili abnormalnim krvarenjem. Ponekad se OD može prezentirati subklinički, s naizgled pravilnim menstrualnim krvarenjem. Iako se takvo krvarenje često naziva menstruacijom, bitno je naglasiti kako je se pojam „menstruacija“ odnosi na cikličko vaginalno krvarenje koje se događa zbog smanjenja

razine estrogena i progesterona na kraju lutealne faze ovulatornog ciklusa u žena koje nisu trudne. Smatra se kako 75% do 85% žena s PCOS-om ima klinički evidentnu menstrualnu disfunkciju (13). Klinička važnost u prepoznavanju OD jest neplodnost, kao i povećana prevalencija endometrijalne hiperplazije i endometrijalnog karcinoma. Oligomenorejom se smatraju ciklusi u duljini  $\geq 35$  za odrasle žene, dok se kod adolescentica ciklusi do 40 dana smatraju normalnim. Kada se radi o odraslim ženama, ukoliko je duljina ciklusa  $>35$  dana, može se pretpostaviti da je prisutna kronična anovulacija te nisu potrebni daljnji testovi. Suprotno tome, ukoliko je duljina ciklusa između 32 i 35 dana, ili su ciklusi iregularni s trajanjem od 32 do 36 dana, potrebno je procijeniti ovulaciju. Ukoliko su pacijentice hiperandrogene, potrebno je isključiti anovulatorne cikluse, čak i ako je ciklus naizgled pravilan. Studije su pokazale kako 10% do 15% žena s HA s naizgled pravilnim ciklusima, zapravo imaju anovulatorne cikluse (17). Polimenoreja, odnosno trajanje ciklusa  $<26$  dana, je relativno rijetka kod PCOS pacijentica sa samo 1,5% (13).

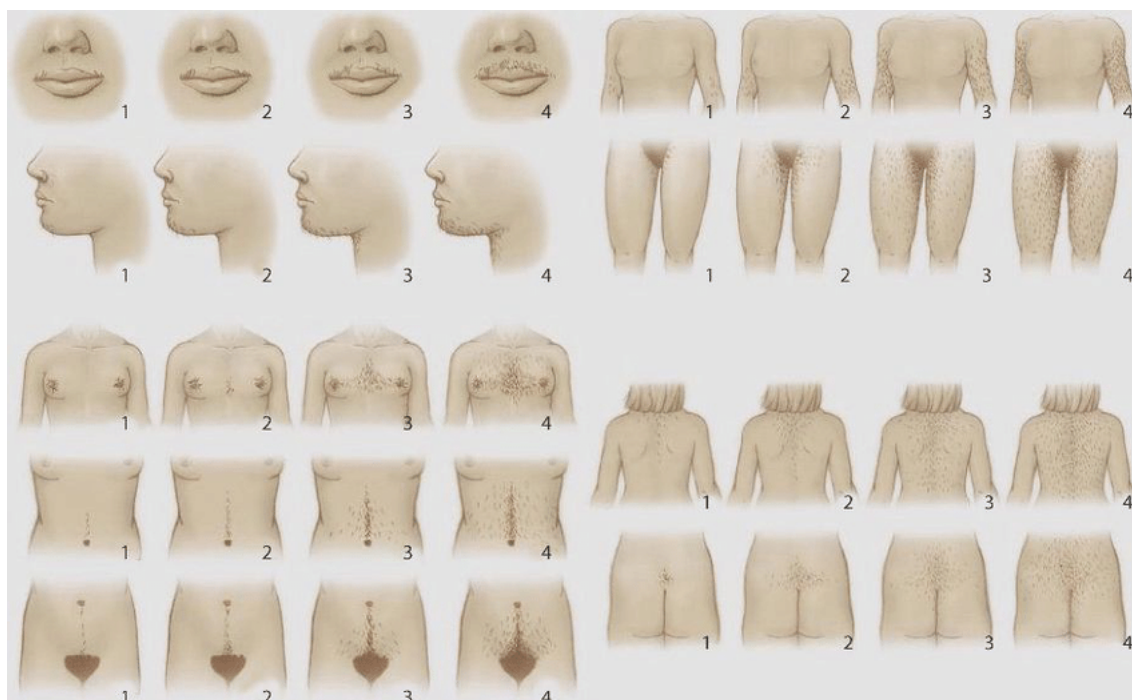
U kliničkim se uvjetima anovulacija kod eumenoroičnih žena može najlakše utvrditi mjerenjem serumskog progesterona u periodu od 20. do 24. dana ciklusa. Ako su razine manje od 3-4 ng/ml, ovisno o laboratoriju, tada se ciklus smatra anovulatornim. Treba uzeti u obzir da kod pacijentica s anamnezom dugotrajnih regularnih ciklusa, jedan anovulatorni ciklus nije dovoljan za postavljanje dijagnoze kronične oligoanovulacije. Stoga, ukoliko je prvi ciklus anovulatoran, preporuča se ponovno mjerenje u sljedećem ciklusu (13).

### **2.3.2. Klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam**

Kliničke značajke HA koje se najčešće primjećuju u sklopu PCOS-a su hirsutizam, akne i androgena alopecija. Tijekom adolescencije, akne su vrlo česte i često reverzibilne, dok je alopecija veoma rijetka. Stoga je, tijekom adolescencije, jedini pouzdani klinički pokazatelj HA hirsutizam (17). Hirsutizam se definira kao prisutnost terminalnih dlaka na licu i/ili tijelu prema muškom načinu raspodjele kod žena (13). Metode utvrđivanja prisutnosti hirsutizma najčešće se služe vizualnom skalom, a najčešća korištena metoda jest modificirana Ferriman-Gallweyova ljestvica (mFG).



Procjenjuje se gustoća dlaka u devet regija, uključujući gornju usnicu, bradu, prsa, gornji i donji dio leđa, gornji i donji dio abdomena, nadlakticu i bedro. Svakoj se regija boduje na ljestvici od 0-4, gdje nula predstavlja odsutnost dlaka, a četiri predstavlja ekstenzivan rast dlaka. Zbroj bodova veći od 8 ukazuje na hirsutizam (18). Slika 1 prikazuje regije unutar kojih se određuje hirsutizam pomoću mFG ljestvice. Procjenjuje se kako je prisutnost hirsutizma između 65% i 75% kod pacijentica s PCOS-om (13).



*Slika 1.* Modificirana Ferriman-Gallweyeva skala. Prema: Jain P et al. (2012), str. 1478 (19).

Smatra se da je prevalencija akni između 15% i 25% kod pacijentica s PCOS-om (13). Tijekom adolescencije akne se ne bi trebale smatrati dovoljnim dokazom HA, iako adolescentice s izrazito teškim oblicima akni koji su rezistentni na oralne i topikalne agense, uključujući izotretinoin, imaju i do 40% vjerojatnosti za razvijanje PCOS-a. Hiperandrogenemija je česta kada akne perzistiraju nakon adolescencije ili se prva egzacerbacija dogodi u srednjim dvadesetim ili tridesetim godinama, te se tada akne mogu smatrati kliničkim znakom HA (17). Androgena alopecija (AA) također je prepoznata kao znak PCOS-a, iako prevalencija unutar PCOS-a nije poznata. Smatra se kako PCOS pacijentice čine između 10% i 40% svih pacijentica s alopecijom.

Gubitak kose objašnjava se odgovorom pilosebacealne jedinice na endogene androgene te može biti povezan s aknama i hirzutizmom. Veća aktivnost 5 $\alpha$ -reduktaze u kosi osoba s AA je povezana s prisutnosti dihidrotestosterona (DHT) koji nastaje 5 $\alpha$ -redukcijom testosterona (T) u dermalnoj papili. AA se najčešće očituje prorjeđivanjem vlasista na tjemenu uz održanu prednju liniju rasta kose (13).

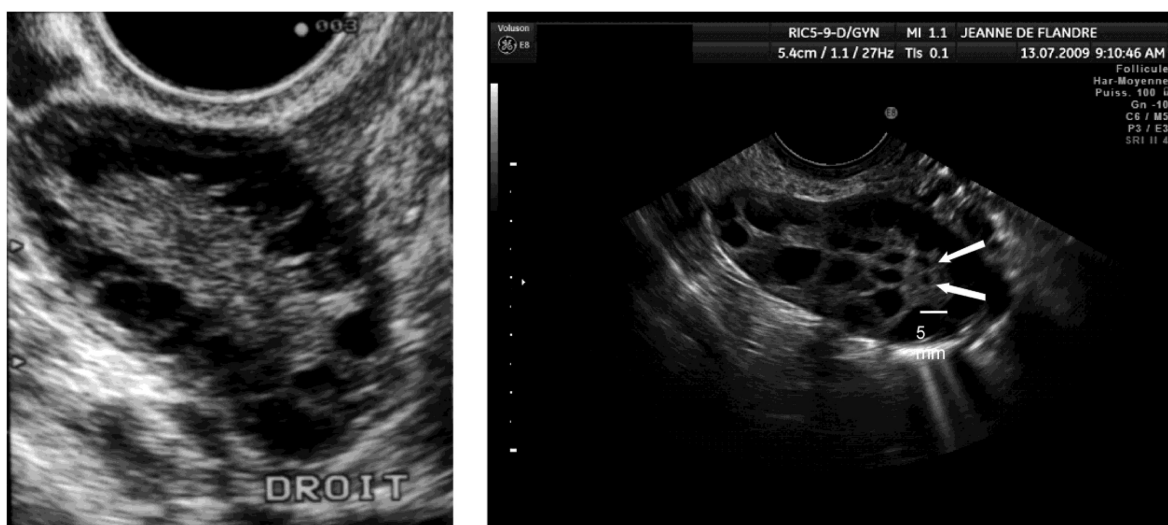
Biokemijski HA se odnosi na nalaz povećanih razina endogenih androgena. Najčešći androgen koji se mjeri jest T te se on može mjeriti kao ukupnog i slobodni. Također, mogu se mjeriti i androstendion (A4), dehidroepiandrosteron (DHEA) te njegov metabolit dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS). T cirkulira vezan za SHBG i druge proteine, poput albumina, te samo slobodna frakcija ulazi u ciljna tkiva. Istraživanja su pokazala kako su mjerenja slobodnog T mnogo osjetljivija za dijagnozu hiperandrogenih poremećaja u odnosu na mjerenja ukupnog T. Direktno mjerenje slobodnog T je tehnički zahtjevno, a ovisno o metodi često i neprecizno, stoga se danas mjerenje obavlja na način da se dodatno mjeri i SHBG. Slobodni T se računa tako da se od totalnog T oduzme SHBG te takav indirektni način pokazao dovoljno precizan za kliničku upotrebu (13). Istraživanja su pokazala kako mjerenje SHBG-a nije korisno samo kao prediktivna vrijednost za HA, već i za IR s obzirom na to da je inzulin jedan od glavnih modulatora serumskih razina SHBG-a (20). Smatra se kako otprilike 70% pacijentica s PCOS-om ima povišene razine slobodnog T. Najviše odstupanja od referentnih vrijednosti pokazuje slobodan T, dok izolirano mjerenje totalnog T ne doprinosi postavljanju dijagnoze. Dijagnostička vrijednost mjerenja A4 nije u potpunosti jasna, ali smatra se kako mjerenje A4 povećava broj pacijentica identificiranih kao hiperandrogenih za 10%. Između 20% i 30% pacijentica ima povišene razine DHEAS-a, te je u 10% pacijentica s PCOS-om to ujedno i jedina abnormalnost u cirkulirajućim androgenima. Bitno je naglasiti kako razine DHEAS-a ne prikazuju uvijek status adrenokortikalne steroidogeneze te se stoga korištenju DHEAS-a u kliničkoj praksi treba pristupiti s oprezom. Mjerenje razina DHEA-a nije pokazalo dijagnostičku vrijednost. Sukladno navedenom, serumsko bi mjerenje androgena, uključujući slobodan T, trebalo služiti isključivo kao adjuvantni alat u dijagnostici HA. S tom činjenicom koreliraju i podatci da između 20% i 40% žena s PCOS-om ima razine androgena unutar referentnih vrijednosti (13).

### 2.3.3. Policistična morfologija jajnika

Procjenjuje se kako 75% do 90% žena s kliničkom dijagnozom PCOS-a ima i PCOM (13). Za procjenu PCOM mora se koristiti transvaginalni ultrazvuk (UZV). Transabdominalni se UZV može upotrijebiti u specifičnim situacijama, primjerice kod mlađih djevojaka ili pacijentica iz pojedinih kulturoloških pozadina, ali je za brojanje folikula manje precizan (17). Rotterdamskim konsenzusom (15), postavljeni su sljedeći kriteriji za UZV dijagnozu PCOM-a: prisutnost 12 ili više folikula u jajniku s promjerom 2-9 mm i/ili povećani volumen jajnika (>10 ml). Dovoljan je nalaz koji zadovoljava kriterije na samo jednom jajniku za postavljanje dijagnoze PCOM-a. Ovi se kriteriji ne mogu primijeniti ukoliko žena uzima oralnu kontracepciju, zbog toga što uzimanje iste mijenja morfologiju jajnika. Ukoliko se prema UZV pronađe dominantan folikul (>10 mm) ili *corpus luteum*, UZV se ponavlja u sljedećem ciklusu. S obzirom na intenzivan razvoj UZV tehnologije, broj folikula koji se može opservirati unutar jednog jajnika povećao se za najmanje dva puta, stoga je izrazito bitno da kliničar ima u vidu da je UZV nalaz ovisan o korištenom uređaju i njegovoj osjetljivosti (17). Prema novijim smjernicama koje je objavio AE-PCOS (21), za optimalnu procjenu ovarijske morfologije potrebni su noviji uređaji sa *softwareom* za automatsko brojanje folikula i transvaginalne sonde s frekvencijom od minimalno 8 MHz. Također, preporučaju da se prilikom korištenja takvih uređaja poveća granica broja folikula po jajniku s  $\geq 12$  na  $\geq 25$ . Slika 2 prikazuje usporedno PCOM nalaz sa starijom i novijom UZV tehnologijom. Prema novijim je studijama također preporučeno izbjegavati korištenje UZV za dijagnozu PCOS-a kod žena s ginekološkom dobi <8 godina (<8 godina od menarhe) zbog velike incidencije multifolikularnih jajnika u toj dobi (22).

Uključivanje UZV nalaza PCOM-a u definiciju PCOS-a tema je brojnih rasprava u znanstvenoj zajednici, s obzirom na različite dijagnostičke kriterije PCOS-a, mogućih tehničkih prepreka pri korištenju UZV, ali i educiranosti osoblja koje obavlja UZV pregled. U novije se vrijeme često razmatra potencijal korištenja anti-Müllerovog hormona (AMH) kao zamjenu za UZV, s obzirom da razine AMH koreliraju s PCOM, ali i androgenim profilom. Prema određenim studijama, AMH procjenjuje PCOM sa

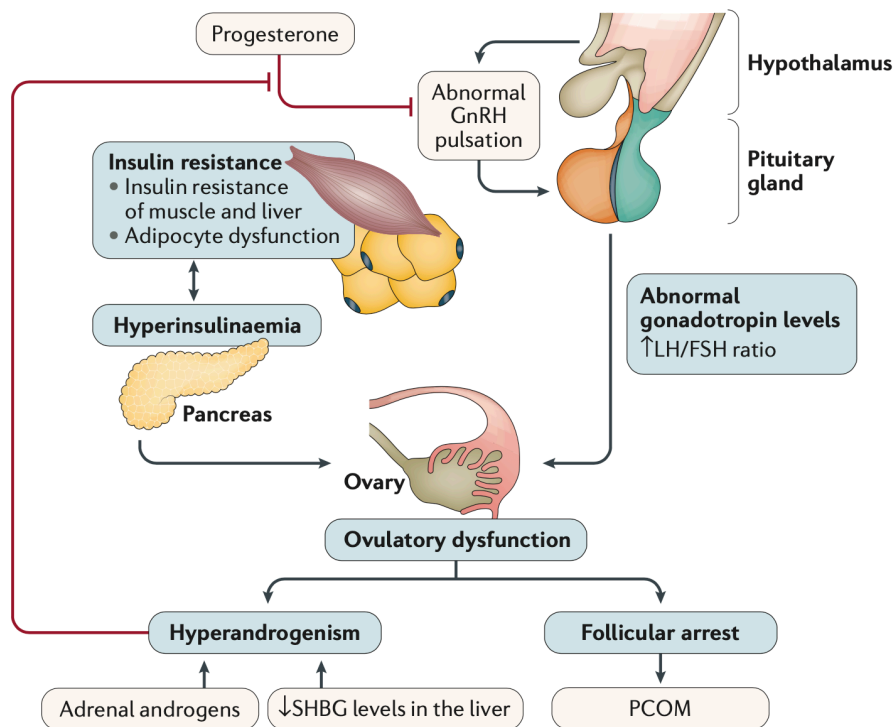
specifičnošću od 97.1% i osjetljivošću od 94.6% kada se koriste Rotterdamski kriteriji, te specifičnošću od 97.2% i osjetljivošću od 95.5% pri korištenju NIH kriterija (23). Iako AMH pokazuje veliki potencijal kao dijagnostički marker, potrebne su opsežnije studije na standardiziranim populacijama kako bi se mogle ustanoviti granične vrijednosti za određene dobne skupine, stoga i dalje nije uvršten u internacionalne smjernice za dijagnozu PCOS-a (22).



Slika 2. PCOM nalaz dobiven starom (2001., lijeva slika) i novom (2009., desna slika) UZV tehnologijom. Strelicom su označeni folikuli veličine  $\leq 2$  mm koji se mogu vidjeti i brojati novom tehnologijom. Prema: Dewailly D et al. (2011), str. 34, uz dopuštenje Oxford University Pressa (21).

## 2.4. Patofiziologija

U podlozi PCOS-a je kompleksna patofiziologija i različiti intrinzični mehanizmi koji su posljedica varijacija u etiologiji i povezanosti različitih obilježja sindroma (slika 3). Međudjelovanje ovih mehanizama doprinosi i dovodi do kliničkih manifestacija sindroma, poput HA, PCOM-a i OD. Nadalje, PCOS je povezan s promjenama raspoloženja, psihoseksualnom disfunkcijom i dugotrajnim zdravstvenim posljedicama. Dodatno, genetska podloga također ima važnu ulogu u razvoju PCOS-a (10).



Slika 3. Patofiziologija PCOS-a. Prema: Azziz R et al. (2016), str. 5, uz dopuštenje Springer Naturea (10).

### 2.4.1. Genetski čimbenici

Genetska je osnova sindroma policističnih jajnika (PCOS) potvrđena putem obiteljskog grupiranja i studija blizanaca. Rizik za razvoj PCOS-a povećava se za 30-50% ukoliko žena ima sestru ili majku s PCOS-om. Prema univarijantnom genetskom modelu, genetski faktori objašnjavaju oko 66% varijabilnosti PCOS-a (24).

U proteklim je godinama identificirano gotovo 100 gena koji su povezani s PCOS-om. Iako je korištenje kandidatnih gena bio razuman pristup za istraživanje genetskog porijekla PCOS-a, pokazalo se da to nije efikasan ni dosljedan način pristupa složenoj poligenskoj bolesti poput PCOS-a. Zahvaljujući cjelogenomskim asocijacijskim studijama (*engl. Genome-Wide Association Studies - GWAS*), postignut je napredak u otkrivanju lokusa povezanih s PCOS-om te je identificirano nekoliko značajnih lokusa, poput *INSR*, *FSHR*, *C9orf3*, *GATA4-NEIL2*, *FSHB-ARL14EP*, *ERBB4*, *RAD50* i *KRR1* (10). Valja napomenuti kako identificirani lokusi objašnjavaju samo oko 10% nasljednosti PCOS-a, što upućuje na složenost genetske osnove ovog poremećaja

(25). Istraživanja su također usmjerena na povezanost genotipa s kliničkim obilježjima PCOS-a. Utvrđeno je da određene varijante gena poput *THADA* i *DENND1A* mogu biti povezane s metaboličkim poremećajima kod Han Kineskinja s PCOS-om (26), dok se kod žena europskog podrijetla *DENND1A* povezuje s viškom androgena i anovulacijom (27), a varijanta blizu *FSHR*-a s nižim razinama FSH te varijanta blizu *RAB5B* s disfunkcijom metabolizma glukoze (28). Analize bazirane na GWAS studijama omogućile su identifikaciju gena koji su značajno povezani s mejozom oocita i regulacijom izlučivanja inzulina, poput *INS*, *GNAQ*, *PLCB3*, *STXBP1*, *SMC3*, *PLCB2* i *PLCZ1* (29). Također, provedena su funkcionalna istraživanja na lokusima identificiranim GWAS studijama. Primjerice, jedno istraživanje je analiziralo metilaciju DNA i ekspresiju gena na 11 kineskih GWAS lokusa u potkožnom masnom tkivu pacijentica s PCOS-om. Utvrđeno je da genetske varijante u *LHCGR* i *INSR* mogu utjecati na razinu ekspresije putem modificiranja metilacije. Ovo istraživanje je također pokazalo da je hipometilacija *LHCGR*-a povezana s prekomjernom ekspresijom u ne-pretilih pacijentica, ali ne i u pretilih, dok hipermetilacija *INSR*-a nije bila povezana s različitom ekspresijom gena između pretilih i ne-pretilih žena s PCOS-om (30).

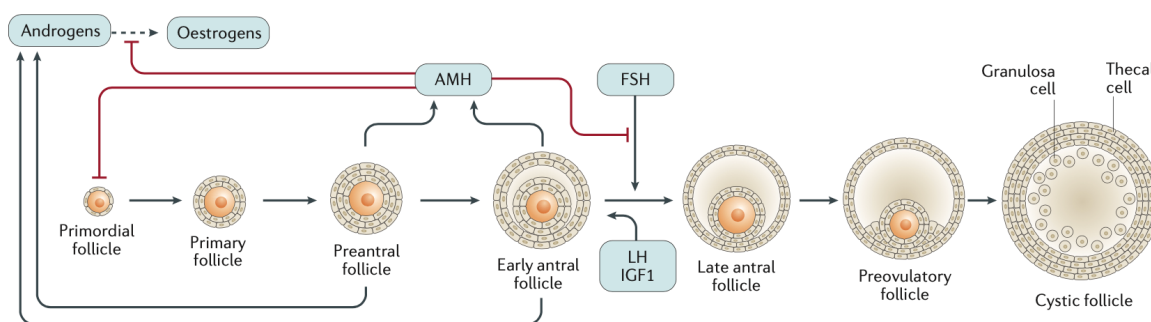
Iako je napredak u identifikaciji PCOS lokusa golem, i dalje postoje brojne nepoznanice vezane uz temeljene mehanizme unutar sindroma. Cilj "post-genomskog" razdoblja je daljnje razjašnjavanje veza između genotipa i fenotipa PCOS-a (10).

#### **2.4.2. Poremećaj gonadotropina**

Kod PCOS-a postoji neuroendokrina abnormalnost koja se očituje povećanom frekvencijom pulsa gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH), što rezultira povišenom razinom LH u odnosu na FSH, odnosno povišenim omjerom LH/FSH, što je posebno uočljivo kod mršavih žena s PCOS-om. Ove hormonske neravnoteže pridonose povećanoj sekreciji androgena u jajnicima što narušava razvoj folikula i potiče razvoj fenotipa PCOS-a. Abnormalnosti u pulsirajućem oslobađanju GnRH-a mogu imati značajnu ulogu u razvoju PCOS-a, osobito kod nekih pacijentica, što potvrđuju ranija promatranja tijekom puberteta kod djevojčica s HA (10).

### 2.4.3. Zaustavljanje razvoja ovarijskih folikula

Koordinacija i interakcija nekoliko hormona i faktora, uključujući LH, FSH, inzulinu sličan faktor rasta 1 (*engl. Insulin-like growth factor 1 - IGF1*), AMH i enzime koji su uključeni u metabolizam androgena, narušena je u PCOS-u što dovodi do oligoovulacije ili anovulacije. Slika 4 prikazuje zaustavljanje razvoja ovarijskih folikula u PCOS-u. Odabir dominantnog folikula za ovulaciju ne događa se redovito zbog nedovoljnog izlučivanja FSH-a i lokalne inhibicije djelovanja FSH-a. Povećane razine AMH-a u PCOS-u smanjuju osjetljivost folikula na FSH i doprinose HA inhibiranjem aktivnosti aromataze. Genetske varijacije u FSH-u i njegovom receptoru također mogu igrati ulogu u razlikama u osjetljivosti na FSH između pacijentica s PCOS-om i zdravih osoba (31).



Slika 4. Zaustavljanje rasta ovarijskih folikula u PCOS-u. Prema: Azziz R et al. (2016), str. 8, uz dopuštenje Springer Naturea (10).

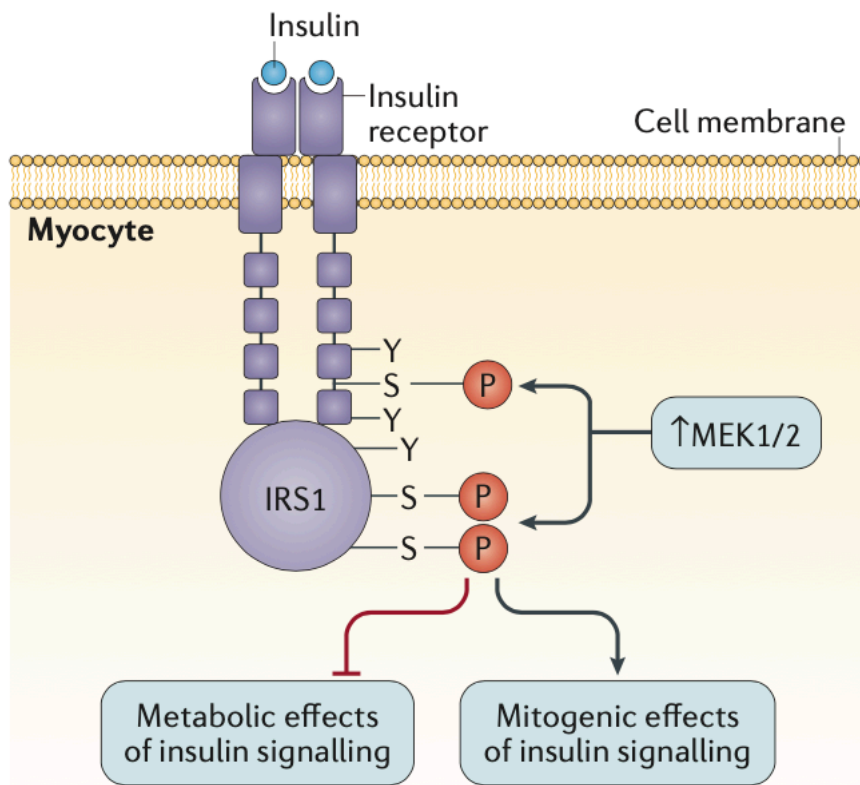
Povišene razine AMH-a u cirkulaciji u PCOS-u nastaju zbog povećanog broja antralnih folikula i većom proizvodnjom AMH-a po folikulu. Iako smanjene razine AMH-a u manjim folikulima inicijalno potiču rast dodatnih folikula kod žena s anovulatornim PCOS-om, prekomjerna sekrecija AMH-a u zrelijim malim antralnim folikulima inhibira daljnji rast inhibiranjem djelovanja FSH-a i aromataze (32). Hipersekrecija LH-a također ometa normalan rast folikula i može uzrokovati preuranjenu luteinizaciju granulosa stanica (31). Pretjerana stimulacija LH-a dovodi do povećane proizvodnje androgena u theca stanicama, što dodatno narušava sazrijevanje folikula poticanjem rasta primordijalnih folikula i povećanjem broja rastućih malih antralnih folikula. Gonadotropno djelovanje inzulina na theca stanice pogoršava ovaj učinak, djelujući izravno putem inzulinskog receptora ili neizravno putem receptora za IGF1 (33).

Različiti intra-ovarijski faktori, poput AMH-a, inhibina, aktivina, koštanih morfogenetskih proteina (*engl. bone morphogenetic proteins* - BMP), čimbenika rasta i diferencijacije (*engl. growth differentiation factor* - GDF) i drugih faktora rasta i citokina, također mogu pridonijeti abnormalnom razvoju i funkciji folikula u PCOS-u. Primjerice, GDF9 koji potječe od oocita ima ključnu ulogu u normalnoj folikulogenezi i poremećen je kod žena s PCOS-om. I dok su inhibini, aktivini, folistatin i IGF1 važni za folikulogenezu, njihova specifična uloga u patofiziologiji OD u PCOS-u zahtijeva daljnje istraživanje (31).

#### **2.4.4. Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija**

U normalnim uvjetima, smanjenje osjetljivosti na inzulin rezultira povećanjem izlučivanja inzulina kako bi se održao konstantan hiperbolički odnos koji možemo pratiti kroz dispozicijski indeks (DI). Međutim, žene s PCOS-om imaju povećane razine bazalnog izlučivanja inzulina, ali je njihov odgovor na opterećenje glukozom obično neadekvatan, što rezultira nižim DI u usporedbi sa ženama iste dobi i indeksa tjelesne mase (ITM) bez PCOS-a. Unatoč hiperinzulinemiji, žene s PCOS-om imaju relativnu disfunkciju  $\beta$ -stanica gušterače (34). IR kod PCOS-a je selektivna, utječući na metaboličke, ali ne i mitogene signalne puteve. Molekularni mehanizmi koji potiču IR kod PCOS-a razlikuju se od drugih stanja IR, poput pretilosti i T2DM. U mišićima, serinska fosforilacija inzulinskih receptora i inzulinskog receptorskog supstrata 1 (IRS1) je povećana, što dovodi do oštećenja inzulinskog signaliziranja i konstitutivne aktivacije MEK1 i MEK2 (MEK1/2) u PCOS-u (Slika 5) (35). IR povezana s PCOS-om je dugotrajna i prisutna i u kultiviranim stanicama. Dvije studije (36,37) sugeriraju da mišići više nisu rezistentni na inzulin u dugotrajnoj kulturi, dok je jedna studija (38) utvrdila da postoji postojano oštećenje osjetljivosti na inzulin u kultiviranim PCOS miotubama. Razlozi za ove različite nalaze nisu jasni, iako ove opažene pojave sugeriraju da i intrinzične abnormalnosti i vanjski čimbenici u okolini *in vivo* pridonose IR u mišićima žena s PCOS-om. Također su primijećene abnormalnosti u djelovanju inzulina u masnom tkivu i adipocitima kod žena s PCOS-om, iako se priroda ovih oštećenja razlikuje. Sveukupno, IR kod PCOS-a je kompleksna i uključuje intrinzične abnormalnosti i vanjske čimbenike u okolini *in vivo* (36–38).



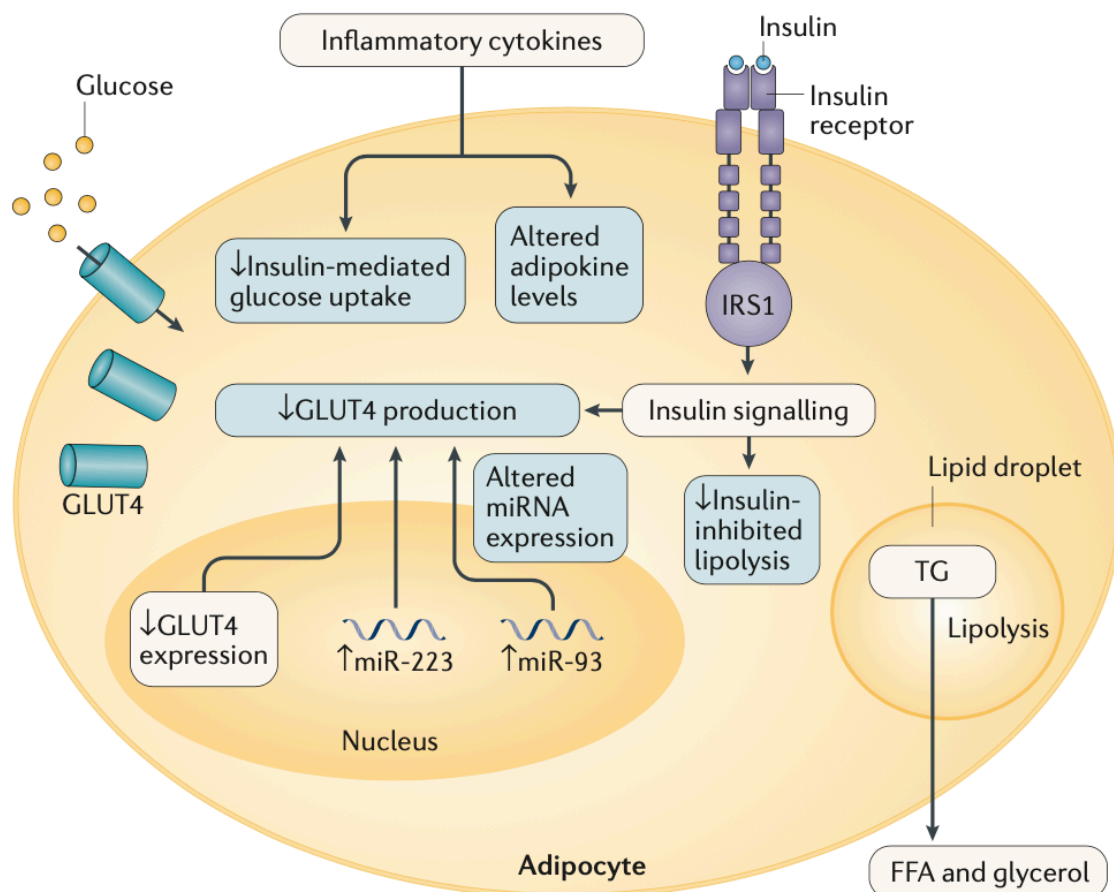


Slika 5. Molekularni mehanizmi inzulinske rezistencije u mišiću kod PCOS-a. Prema: Azziz R et al. (2016), str. 9, uz dopuštenje Springer Naturea (10).

#### 2.4.5. Disfunkcija adipoznog tkiva

Unatoč prisutnosti minimalnih razlika u raspodjeli masnog tkiva i ITM među određenim ženama s PCOS-om, snažni dokazi ukazuju na prisutnost nepravilnosti u adipocitima i funkciji adipocita kod PCOS-a. Ove nepravilnosti potiču IR i subkliničku upalu. Periferna IR primijećena kod PCOS-a može se barem djelomično pripisati disfunkciji adipocita (Slika 6) (10). Studije pokazuju kako upalni citokini poput čimbenika nekroze tumora (*engl. tumour necrosis factor* – TNF) i interleukina-6 (IL-6) snažnije suzbijaju prijenos glukoze posredovan inzulinom u adipocitima pacijentica s PCOS-om u usporedbi s kontrolnim skupinama. Adipociti u PCOS-u su veći, pokazuju smanjenu lipolizu i oštećenu sekreciju adiponektina te potiču stvaranje proupalnog okoliša i IR (39). Ekspresija proteina transportera za glukozu 4 (*engl. glucose transporter 4* – GLUT4) u adipocitima pacijentica s PCOS-om smanjena je na razine usporedive s pacijentima s T2DM. Nadalje, uočena je epigenetska disfunkcija adipocita u PCOS-u, posebno u miRNA-93 i miRNA-223, koje imaju ulogu u supresiji GLUT4 i posljedično

imaju utjecaj na transport glukoze. Za razliku od miocita, u adipocitima u PCOS-u nisu pronađeni defekti u klasičnom signalnom putu inzulina, uključujući vezanje inzulina i ekspresiju inzulinskog receptora (40).



Slika 6. Molekularni mehanizmi inzulinske rezistencije u adipoznom tkivu kod PCOS-a. Prema: Azziz R et al. (2016), str. 10, uz dopuštenje Springer Naturea (10).

#### 2.4.6. Hiperandrogenizam

PCOS je povezan s povećanom proizvodnjom ovarijskih androgena, uglavnom zbog pojačane sinteze androgena u theca stanicama unutar folikula. Te stanice pokazuju povišenu ekspresiju gena koji kodiraju enzime potrebne za steroidogenezu. Istraživanja ukazuju da je gen DENND1A, povezan s PCOS-om, pojačano izražen u theca stanicama žena s PCOS-om, što sugerira genetski utjecaj na višak ovarijskih androgena u određenim slučajevima. Također, gen koji je odgovoran za enzim koji ograničava brzinu biosinteze androgena (CYP17A1) je povećano izražen u theca

stanicama žena s PCOS-om, što potencijalno dovodi do veće pretvorbe prekursora progesterona u androgene (41). Theca stanice žena s PCOS-om pokazuju povećanu osjetljivost na inzulin i LH, što dodatno pridonosi sekreciji androgena. Hiperinzulinemija kod PCOS-a također smanjuje sintezu SHBG-a u jetri, što dovodi do povećanih razina slobodnog T i pridonosi HA (42). Iako su jajnici glavni izvor HA kod PCOS-a, oko 20% do 30% pacijentica također pokazuje višak nadbubrežnih androgena, što ukazuje na moguću hiperfunkciju nadbubrežne žlijezde. Poremećaji nadbubrežne žlijezde kod PCOS-a mogu biti povezani s općom pretjeranom osjetljivošću na adrenokortikotropni hormon (ACTH), pri čemu genetika može također imati ulogu (43). Jedan od učinaka HA kod PCOS-a je hirsutizam, koji se očituje povećanim rastom dlaka. Androgeni, posebno T i DHT, potiču sintezu ornitin dekarboksilaze u folikulima dlake putem interakcije s androgenim receptorom, što potiče proizvodnju poliamina koji sudjeluju u staničnom rastu, uključujući rastu dlaka u folikulima dlake (10).

### **3. Inzulinska rezistencija**

IR predstavlja posebnu biološku prilagodbu koja dovodi do kompenzatorne hiperinzulinemije kod otprilike 70-80% žena pogođenih PCOS-om uz središnju pretilost. Ovaj fenomen također utječe na žene normalne tjelesne mase s PCOS-om s prevalencijom od 15-30% (44), a prema nekim istraživanjima prevalencija iznosi čak i do 75% (5). IR se često susreće kod pacijentica s PCOS-om, neovisno o njihovom ITM, s obzirom na to da do polovice pacijentica s PCOS-om ima prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretile. Posebno treba istaknuti da su povišena tjelesna težina i pretilost uobičajene značajke pacijentica koje pokazuju najteži fenotip PCOS-a, fenotip A (45). Posljedično, metabolički se atributi poput procjene razine inzulina u plazmi, izračun tjelesne mase ili ITM trebaju uzeti u obzir prilikom evaluacije pacijentica s PCOS-om (46).

#### **3.1. Funkcija inzulina i inzulinska rezistencija**

Inzulin je glavni hormon koji regulira homeostazu glukoze, a svoje djelovanje postiže poticanjem unosa glukoze u različita tkiva poput masnog tkiva, mišića, srca i jetre.

Inzulin smanjuje lipolizu te time smanjuje razinu slobodnih masnih kiselina u krvotoku, a kao posljedica navedenog mijenja se i proizvodnja glukoze u jetri. Inzulin djeluje kao kognadotropin, utječući na ovarijsku funkciju pojačavajući djelovanje LH na theca stanice, što u konačnici pridonosi sekreciji androstendiona iz jajnika. Kognadotropni učinci uključuju interakciju inzulina s vlastitim receptorima na granulosa stanicama, LH receptorima i receptorima IGF1. IR dovodi do povećane razina inzulina koja prekomjerno stimulira jajnike, uzrokujući prekomjerno lučenje androgena i narušavajući i funkciju jajnika i kontrolu reproduktivne osi (42,47). Novije studije ističu povezanost između kisspeptina, GnRH-a i lučenja LH, naglašavajući značajnu ulogu inzulina u reprodukciji. U uvjetima poput funkcionalne hipotalamičke amenoreje (FHA) i PCOS-a, višak inzulina može poremetiti lučenje GnRH-a, dok niske razine inzulina u FHA koreliraju sa smanjenim LH-om. To naglašava složeni odnos između inzulina, metabolizma i reprodukcije (48). Gušterača, mozak, jetra, crijeva, masno tkivo i mišići tvore složenu mrežu za regulaciju koncentracije glukoze. Njihova interakcija održava ravnotežu između inzulina i glukagona koja je ključna za homeostazu glukoze. IR nastaje kada su metabolički učinci inzulina oslabljeni, što dovodi do kompenzatornog povećanja sekrecije inzulina. Taj fenomen nepovoljno utječe na organe poput jetre i skeletnih mišića, povećavajući lipolizu i narušavajući unos glukoze u stanice (49). IR ima specifične negativne učinke na određene organe i tkiva unutar tijela. U jetri i skeletnim mišićima, IR dovodi do povećane lipolize putem nakupljanja neesterificiranih masnih kiselina. Nakupljanje lipida unutar hepatocita pokreće aktivaciju diacilglicerola/protein kinaze C, istodobno inhibirajući inzulinski receptor. U skeletnim mišićima, IR vjerojatno ometa i putanju fosfoinozimid-3 kinaze i proces fosforilacije inzulinskog receptorskog supstrata 1. Ova promjena naknadno utječe na izražavanje GLUT-4, što dovodi do smanjenja unosa glukoze (46).

IR je češća kod pretilih pacijentica s PCOS-om, ali nalazi se i kod osoba normalne tjelesne mase s PCOS-om, što sugerira greške koje premašuju fosforilaciju receptora. Pretilost igra ključnu ulogu u klasičnim simptomima PCOS-a i brzom razvoju poremećaja kontrole glukoze i T2DM (45). Stoga se preporučuje da osobe s PCOS-om podvrgnu oralnom testu opterećenja glukozom (OGTT) kako bi se procijenila njihova reakcija na inzulin pod metaboličkim stresom, što pomaže u dijagnosticiranju

hiperinzulinemije. Taj test otkriva hiperinzulinemiju kada reakcija inzulina premašuje 50  $\mu$ U/ml unutar 30-90 minuta nakon unosa glukoze (50).

### **3.2. Uloga inozitola**

Općepoznato je da značajan postotak pacijentica s PCOS-om, koje prolaze tretman s lijekovima koji povećavaju osjetljivost na inzulin poput metformina, doživljava poboljšanja ne samo u metaboličkim i hormonalnim parametrima, posebno u stanju hiperinzulinemije, već i u manifestacijama HA. Navedena terapija dovodi do obnove gotovo normalnih funkcija jajnika i menstruacije. Međutim, primjena metformina varira ovisno o stupnju pretilosti pacijentice i stupnju hiperinzulinemije, te su veće doze metformina često povezane s češćim gastrointestinalnim nuspojavama (51). Pojava hiperinzulinemije, koja moguće proizlazi iz defekta u signalnoj kaskadi inozitol fosfoglikana (IPG), može se objasniti oštećenjem signalizacije inzulina nakon vezanja za receptor. Ovo otkriće potaknulo je istraživanje novih terapijskih strategija za suočavanje s hiperinzulinemijom kod pacijentica s PCOS-om. IPG-ovi su ključni za intracelularni mehanizam koji slijedi nakon interakcije inzulina s njegovim membranskim receptorom te olakšavaju prijenos specifičnih hormonalnih i metaboličkih signala pokrenutih vezanjem inzulina. Navedeni signali reguliraju oksidativni, ali i neoksidativni metabolizam glukoze, te unos glukoze putem GLUT-4 iz ekstracelularnog okruženja. S obzirom na ove dokaze, inozitoli su sve više korišteni kao integrirani pristup za poboljšanje staničnih reakcija na metaboličke procese pokrenute vezanjem inzulinskog receptora. Važno je napomenuti da inzulin nije jedini hormon koji koristi IPG, već i drugi peptidni hormoni poput TSH i FSH koriste IPG kao druge glasnike (52). Inozitoli se sastoje od devet izomera, pri čemu su mio-inozitol (MYO) i D-kiro-inozitol (DCI) ključni, nalaze se u različitim biljnim izvorima, povrću poput graha i voću. Unatoč njihovoj klasifikaciji unutar skupine vitamina, inozitoli imaju kemijsku strukturu sličnu glukozi. Ljudsko je tijelo sposobno sintetizirati inozitole, no značajan dio dobivamo iz prehranbenih izvora. Jednom unutar stanica, inozitoli se pretvaraju u fosfatidil-mio-inozitol, koji se konačno pretvara u inozitol-trifosfat, koji djeluje kao stvarni drugi glasnik za peptidne hormone poput inzulina, TSH i FSH (53). Ravnoteža između MYO i DCI ključna je za reguliranje točnog prijenosa metaboličkog signala inzulina nakon vezanja na receptor. Vezanje inzulina aktivira kaskadu kinaza,

što dovodi do fosforilacije proteina kinaze B/Akt i kasnijeg premještanja vezikula GLUT-4 na staničnu membranu, olakšavajući unos glukoze. Nadalje, vezanje inzulina pokreće niz događaja koji pretvaraju MYO u DCI aktivacijom enzima fosfolipaze i epimeraze (54). DCI doprinosi sintezi glikogena u citoplazmi, pretvarajući glukozu u glikogen, dok istovremeno aktivira mitohondrijsku piruvat dehidrogenazu fosfatazu, potičući oksidaciju glukoze unutar mitohondrija. Održavanje optimalne ravnoteže između MYO i DCI ključno je za učinkovit unos šećera u stanice. Bilo kakvi poremećaji ove ravnoteže mogu utjecati na unos glukoze, pretvorbu glikogena i oksidaciju glukoze. Događaji koji negativno utječu na epimeraze mogu smanjiti proizvodnju DCI, što dovodi do kompromitiranog unosa glukoze i posljedično hiperinzulinemije kao kompenzatornog mehanizma (45).

Istraživanja koja uključuju životinje i ljude s dijabetesom pokazala su da su u urinu prisutne više razine MYO, dok su razine DCI smanjene što se može pripisati smanjenoj aktivnosti epimeraze. Ovi dokazi podržavaju hipotezu da IR proizlazi iz abnormalne enzimske ekspresije, a ne iz drugih potencijalnih uzroka. Značajno je da su inozitoli, posebno MYO, pokazali učinkovitost u smanjenju inzulinske rezistencije kod osoba s normalnom tjelesnom masom koje imaju PCOS. Međutim, primijećene su varijacije u IR kod pretilih pacijentica s PCOS-om. To ukazuje na to da faktori poput oštećene ekspresije epimeraze mogu biti u korijenu diferencijalnih učinaka. Primjena DCI kod pretilih ili gojaznih pacijentica s PCOS-om pokazala je pozitivne učinke na IR, posebno u slučajevima s obiteljskom anamnezom dijabetesa (55). S obzirom na potencijalni utjecaj dijabetesa na osjetljivost na inzulin i hiperinzulinemiju, primjena inozitola može ovisiti o sposobnosti epimeraze da pravilno pretvori MYO u DCI. U slučaju nedostatka obiteljske predispozicije za dijabetes, moguća je primjena samo MYO ili u kombinaciji s DCI. Međutim, suplementacija DCI-om ima poseban značaj u prisutnosti obiteljskog dijabetesa (56).

### **3.3. Alfa-lipoična kiselina**

S obzirom na kompleksnost ljudske biologije, nerealno je pripisivati isključivu kontrolu staničnog unosa glukoze i glikemijske regulacije u biološkim tekućinama isključivo inozitolima. Nedavna pažnja usmjerena je prema drugom spoju, alfa-lipoičnoj kiselini

(ALA) kao relevantnom faktoru u suočavanju s IR. Studije na životinjama otkrile su sposobnost ALA-e da utječe i poboljšava iskorištavanje glukoze povećanjem adenozin monofosfat-aktivirane proteinske kinaze unutar skeletnih mišića, čime se povećava prisutnost receptora GLUT-4. ALA je prirodna tvar od esencijalnog značaja za nekoliko enzima u oksidativnom metabolizmu, često se nalazi u namirnicama poput špinata, brokule, rajčica i mesa. Kod sisavaca, mitohondrijska lipoična kiselina sintaza (LASC) sintetizira ALA, ali njena ekspresija može biti poremećena u raznim kliničkim entitetima uključujući dijabetes. ALA posjeduje raznolike biokemijske funkcije, djeluje kao biološki antioksidans i modulira signalne putove poput inzulina i nuklearnog faktora kappabeta (57). Učinci ALA-e obuhvaćaju poboljšanje endotelnih poremećaja i smanjenje oksidativnog stresa nakon tjelesnog treninga, čime se štiti od razvoja ateroskleroze. To ALA postavlja kao potencijalno terapijsko sredstvo za uobičajene kronične uvjete poput hipertenzije, Alzheimerove bolesti, kognitivnih poremećaja i dijabetesa (46). Stoga je ALA postala predložena terapija za poremećaje poput dijabetesa i sindroma policističnih jajnika (PCOS), s obzirom na njihove zajedničke dismetaboličke profile. Nedavna istraživanja ističu učinkovitost ALA-e u poboljšanju osjetljivosti na inzulin. Primjena svega 400 mg ALA-e dnevno pokazala je djelotvornost u smanjenju IR-a i poboljšanju osjetljivosti na inzulin kod pacijentica s PCOS-om, posebno onih s obiteljskim dijabetesom (58). PCOS često koegzistira s nealkoholnom masnom bolesti jetre (NAFLD), a postojanje PCOS-a, pretilosti i IR-a zajedno povećava rizik od T2DM i NAFLD-a. Mogućnost ALA-e da smanji razine transaminaza kod pacijenata s obiteljskim dijabetesom ističe njen potencijal za zaštitu jetre, smanjujući rizik od NAFLD-a i kasnijeg razvoja T2DM (59).

Kako bi se iskoristile prednosti inozitola (MYO i DCI) i ALA-e, oboje su kombinirani kako bi se pojačali pozitivni učinci osjetljivosti na inzulin. Višestruka istraživanja su pokazala da kombinacija ALA-e s MYO-om ili DCI-om značajno poboljšava reproduktivne i metaboličke ishode kod pacijentica s PCOS-om, s ili bez obiteljskog dijabetesa. Kombinacija ALA-e i DCI-ja se čini posebno učinkovitom u slučajevima obiteljskog dijabetesa zbog njihovih komplementarnih učinaka na osjetljivost na inzulin i reproduktivnu funkciju. Iako kombinacija ALA-e s MYO-om također povoljno djeluje

na reproduktivnu os i metaboličke poremećaje, ne neutralizira potpuno učinke smanjenog izražavanja/funkcije epimeraze kod obiteljskog dijabetesa (46).

### **3.4. Jetrena ekstrakcija inzulina**

NAFLD je asimptomatska bolest jetre, simptomi se često ne manifestiraju te je povezana s povišenim razinama aminotransferaza - alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). Ove aminotransferaze se smatraju relativnim pokazateljima prisutnosti NAFLD-a, jer se obično približavaju gornjoj granici referentnih vrijednosti. Veza između NAFLD-a i povišenih razina aminotransferaza tema je brojnih istraživanja, s rastućim dokazima koji ukazuju na zajedničke metaboličke okidače između NAFLD-a i PCOS-a (60). Povezanost NAFLD-a i IR čini se jačom od veze sa sadržajem masti u jetri. Incidencija NAFLD-a kod plodnih žena s PCOS-om čini se povezana s IR-om, promijenjenim lipidnim profilima i razinama androgena u krvi (61). Iako razine androgena možda neće značajno varirati između pacijentica s PCOS-om i žena pogođenih samo NAFLD-om, smanjene razine SHBG-a predložene su kao posrednik između IR-a i NAFLD-a. Povezanost između IR-a, hiperinzulinemije i mogućeg razvoja oštećenja jetre, poput NAFLD-a, vjerojatno dovodi do povećanih razina transaminaza. Klirens inzulina narušen je kod pretilih osoba, a takvi su rezultati dobiveni i u studijama na pacijenticama s PCOS-om koje su pretile. Istraživanja koja su analizirala indeks hepatičke ekstrakcije inzulina (HIE) kod pretilih osoba s PCOS-om dokazala su da je HIE primjetno smanjen, posebno u slučajevima kada je prisutan dijabetes u bliskoj obitelji (46).

HIE se izračunava korištenjem različitim algoritmima, pri čemu je najjednostavniji omjer razine inzulina i razine C-peptida u plazmi. HIE odražava dinamiku inzulina koja obuhvaća sintetiziranje u gušterači i klirens u jetri (62). C-peptid ima minimalni jetreni klirens stoga on odražava sintezu inzulina u gušterači te je tako ravnoteža između kinetike klirensa inzulina iz jetre i oslobađanja inzulina iz gušterače sadržana u ovom omjeru (63). Jetra eliminira oko 50% inzulina isporučenog pankreasom, dok bubrezi i mišići eliminiraju 30% odnosno 15–35% nakon početnog prolaza kroz jetru. Učinkovitost HIE-a ovisi o ispravnoj ekspresiji/sintezi enzima koji razgrađuje inzulin (46). Pri evaluaciji pretilih žena s PCOS-om, uzimajući u obzir prisutnost dijabetesa u



obiteljskoj anamnezi, uočeno je da su žene s obiteljskim dijabetesom pokazivale povišene razine inzulina u plazmi nakon posta. Također, pokazale su i viši HIE u odnosu na pacijentice bez obiteljskog dijabetesa. Razine AST i ALT u plazmi su se približavale gornjim granicama normalnosti kod istih pacijentica što bi moglo ukazivati na to da bi obiteljski dijabetes mogao izazvati specifična oštećenja hepatocita. Skupina pacijentica s PCOS-om i pozitivnom obiteljskom anamnezom na dijabetes pokazivala je više razine IR na OGTT-u. Unatoč usporedivim odgovorima C-peptida, HIE je ostala povišena u skupini s obiteljskim dijabetesom tijekom većeg dijela OGTT-a, što se pripisuje smanjenom klirensu inzulina u jetri. Integrirani pristup korištenjem ALA samostalno ili u kombinaciji s MYO ili DCI pokazao je učinkovitost, posebno kod pacijentica s PCOS-om s obiteljskim dijabetesom što podupire ideju da obiteljski dijabetes smanjuje perifernu osjetljivost na inzulin, ali i smanjuje klirens inzulina u jetri (46).

### **3.5. Utjecaj prehrane**

Glikemijski indeks (GI) predstavlja učinke udjela ugljikohidrata određene hrane na koncentraciju postprandijalne glukoze u usporedbi s bijelim kruhom ili glukozom kao referencom koja sadrži jednak udio ugljikohidrata. Glikemijski teret (GL) je rezultat množenja GI-ja i ukupnih prehrambenih ugljikohidrata, čime se obuhvaća ukupni glikemijski učinak hrane (64). Dokazano je da prehrana niskog GI-ja i/ili niskog GL-a uzrokuje poboljšanje regulacije glukoze, stope metaboličkog sindroma, lipidnog profila i gubitak tjelesne mase u populacijama koje dijele patofiziološke temelje s PCOS-om. Preklapajući patofiziološki procesi između žena s PCOS-om i pojedinaca s sličnim kliničkim odstupanjima (npr. metabolički sindrom, dislipidemija, T2DM) čiji se kardiometabolički status poboljšao nakon dijeta s niskim GI-om i/ili GL-om potencijalno podržavaju prednosti ovakve prehrane za zdravstvene ishode PCOS-a (65). IR i hiperinzulinemija smatraju se jednim od središnjih patofizioloških čimbenika u PCOS-u te su povezani s širokim spektrom metaboličkih i reproduktivnih poremećaja (42). Prehrana s niskim GI-om i/ili GL-om poznata je po povećanju inzulinske osjetljivosti. Neka istraživanja podržavaju prednosti pridržavanja prehrane s niskim GI-om ili GL-om u poboljšanju inzulinske, dislipidemije, gubitka tjelesne mase, HA ili OD, međutim,

druga su istraživanja identificirala da nema razlike između prehrane s niskim GI-om i/ili GL-om i prehrane s visokim GI-om i/ili GL-om za neke od ovih ishoda (65).

Prema sustavnom pregledu i meta-analizi objavljenoj 2021. godine dokazana su značajna poboljšanja u različitim aspektima zdravlja žena koje su se pridržavale prehrane s niskim GI. Primijećeno je poboljšanje u regulaciji glukoze, budući da je prehrana s niskim GI povezana s smanjenjem indeksa IR prema homeostatskom modelu procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) i razinama inzulina natašte. Osim toga, prelazak na LGI dijete doveo je do poboljšanja lipidnog profila, što se očitovalo smanjenjem ukupnog kolesterola, lipoproteina niske gustoće (LDL) i triglicerida. Navedena poboljšanja značajno pridonose kardiovaskularnom zdravlju. Jedan od zamijećenih rezultata bilo je i smanjenje abdominalne adipoznosti - obujam struka, važan pokazatelj abdominalne masti, smanjio se nakon uvođenja prehrane s niskim GI. Ovo smanjenje ima ključan značaj jer se višak abdominalne masti povezuje s povećanim rizicima metaboličkih i kardiovaskularnih problema. Istraživanje navodi i smanjenje HA, što se odrazilo u smanjenju ukupnih razina T što doprinosi poboljšanju hormonalnih disbalansa koji su često povezani s PCOS-om. Međutim, važno je napomenuti da prehrana s niskim GI nije pokazale značajne učinke na razine glukoze natašte, razinu lipoproteina visoke gustoće (HDL), tjelesnu masu ili indeks slobodnih androgena (65).

### **3.6. Terapija**

Za osobe koje pokazuju značajnu IR/hiperinzulinemiju ili su pod povećanim rizikom važno je razmotriti poboljšanje inzulinske osjetljivosti što se može postići gubitkom tjelesne mase ili uporabom sredstava za povećanje inzulinske osjetljivosti. Ukoliko prilagodba načina života bude nedovoljna za pretile pacijentice s PCOS-om ili ako pacijentica nije pretila (imajući na umu da 40% do 60% žena s PCOS-om nisu pretile), preporučuju se dodatne medicinske intervencije za dugotrajno poboljšanje inzulinske osjetljivosti. Metformin je bigvanid te se često koristi kod T2DM. Djeluje tako da smanjuje proizvodnju glukoze u jetri i povećava perifernu osjetljivost na inzulin. U kontekstu PCOS-a, također smanjuje sintezu androgena ovisnu o inzulinu što dovodi do bolje funkcije menstrualnog ciklusa i plodnosti. U kombinaciji s promjenama načina

života, pomaže u smanjenju tjelesne težine kod pretilih žena s PCOS-om. Metformin ima ograničen utjecaj na ITM kod pretilih žena i ne poboljšava značajno razine glukoze natašte i razine lipida. Tiazolidinedioni imaju izraženiji učinak na IR i razine inzulina natašte, iako njihova sposobnost normalizacije prekomjerne tjelesne mase i razine triglicerida nije tako učinkovita. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava, nisu rutinski preporučeni za liječenje PCOS-a. Mogli bi se upotrebljavati za pacijentice s ozbiljnim stupnjevima IR. Inozitoli pokazuju svojstva slična inzulinu jer djeluju kao drugi glasnici u inzulinskom signalnom putu. To objašnjava njihovu učinkovitost u smanjenju razina glukoze nakon obroka. Kao što je navedeno prethodno u tekstu, značajno mogu poboljšati IR i neredovite menstruacijske cikluse kod PCOS-a. Točna doza ovih spojeva ostaje neizvjesna, a njihova uloga u upravljanju PCOS-om zahtijeva daljnje istraživanje. Akarboza inhibira alfa-glukozidazu i prepoznata je kao sredstvo koje poboljšava lipidni profil kod pacijentica s PCOS-om, no njezin utjecaj na ITM u ovoj populaciji nije dobro utvrđen (3).

#### **4. Zaključak**

PCOS predstavlja čest endokrini poremećaj među ženama reproduktivne dobi, a njegova učestalost varira ovisno o dijagnostičkim kriterijima i geografskom području. Ovaj sindrom manifestira se kroz različite kliničke znakove, uključujući hirzutizam, akne, poremećaje ovulacije i prisutnost policističnih promjena na jajnicima. Inzulinska rezistencija ima ključnu ulogu u patofiziologiji PCOS-a i doprinosi razvoju različitih komplikacija, uključujući T2DM, komplikacije tijekom trudnoće i kardiovaskularne probleme. Dijagnoza PCOS-a ostaje izazovna zbog različitih dijagnostičkih kriterija. Međutim, postoji opća suglasnost o potrebi isključenja drugih mogućih dijagnoza prije postavljanja dijagnoze PCOS-a.

PCOS predstavlja kompleksno stanje s mnogim intrinzičnim mehanizmima i genetskim faktorima koji zajedno doprinose njegovom razvoju i manifestacijama. Genetska osnova PCOS-a potvrđena je istraživanjima obiteljske predispozicije i studijama blizanaca, a identificirane su brojne genetske varijante povezane s ovim sindromom. Unatoč napretku u razumijevanju genetskog podrijetla PCOS-a, njegova složenost sugerira postojanje još nepoznatih mehanizama koji ga podržavaju. Jedan

od ključnih mehanizama u patofiziologiji PCOS-a je poremećaj gonadotropina, što rezultira neravnotežom u razinama LH i FSH te povećanom sekrecijom androgena u jajnicima. Ovaj hormonski disbalans doprinosi razvoju karakterističnih simptoma PCOS-a kao što su rijetke ovulacije i HA. Također, zaustavljanje razvoja ovarijskih folikula i povećana razina AMH igraju ključnu ulogu u ometanju normalnog ciklusa ovulacije kod žena s PCOS-om. IR i hiperinzulinemija također su česti kod ovog sindroma i doprinose metaboličkim poremećajima. Naposljetku, disfunkcija masnog tkiva i HA dodatno kompliciraju kliničku sliku PCOS-a. Oštećenje masnih stanica može pridonijeti IR i upali, dok višak ovarijskih androgena rezultira simptomima kao što su pojačani rast dlaka. Unatoč brojnim istraživanjima, postojeći mehanizmi PCOS-a još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Buduće studije trebaju istražiti veze između genetskih faktora i fenotipskih manifestacija ovog sindroma kako bi se poboljšalo razumijevanje i razvoj terapija za PCOS.

Zaključno, IR igra ključnu ulogu u patofiziologiji PCOS-a, a različite terapijske strategije, uključujući inozitole, alfa-lipoičnu kiselinu, promjene u prehrani i tjelesnoj aktivnosti, mogu poboljšati metaboličke i hormonalne poremećaje povezane s ovim sindromom. Terapija PCOS-a treba biti prilagođena individualnim potrebama i karakteristikama svake pacijentice, a multidisciplinarni pristup koji uključuje različite stručnjake ključan je za dijagnozu, liječenje i upravljanje ovim kompleksnim stanjem.

## 5. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc. Hrvoju Vrčiću, dr.med., na usmjeravanju i pomoći u pisanju ovog rada.

Hvala CroMSIC-u koji mi je omogućio da tijekom studiranja sudjelujem na raznim aktivnostima, konferencijama i razmjeni. Zbog CroMSIC-a pamtit ću fakultetsko doba kao više od samog učenja i polaganja ispita.

Hvala Ini, odnosno doktorici Mioč, što je bila i dalje je moja najbolja prijateljica gotovo od samog početka studiranja. Također, hvala i Ivi koja je bila uz mene tijekom studiranja i omogućila mi da proživim i pravi studentski život. Veliko hvala i svim ostalim prijateljima s fakulteta, ali i izvan fakulteta, bez kojih bi ovo sve ne bi bilo moguće.

Hvala Miji koja je provela beskrajne dane sa mnom učeći i ohrabrivajući me dok sam spremao najteže ispite te za čitanje i savjete oko diplomskog, vjerojatno ne bi završio fakultet bez tebe.

Najveće hvala mojoj obitelji koja je bila uz mene tijekom cijelog studiranja, podupirala me, slušala moje žaljenje i omogućila mi da se svaka moja želja zaista i ostvari.

Za kraj, hvala Flupu koji je proveo zadnje tri godine fakulteta neumorno lajući na svakom online predavanju, a čak i pokojem ispitu. Ovaj diplomski ne bi bio napisan bez njegovog ležanja pored mene kroz svaku noć pisanja rada.

## 6. LITERATURA

1. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci.* 2020 Oct 1;13(4):261–71.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181–91.
3. Lizneva D, Atabiekov I, Azziz R. Polycystic ovary syndrome. In: *Encyclopedia of Reproduction.* Elsevier; 2018. p. 59–69.
4. Čolak B, Jukić P, Kljajić K, Čolak Z. Metabolička inzulinska rezistencija u sindromu policističnih jajnika. *Medicus.* 2004;13(2):77–83.
5. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013 Mar;28(3):777–84.
6. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2021 Mar 1;106(3):E1071–83.
7. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev.* 2019 Feb 19;20(2):339–52.
8. Zore T, Joshi N V., Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017 May 1;35(3):271–81.
9. Fahs D, Salloum D, Nasrallah M, Ghazeeri G. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Controversies in Diagnosis. *Diagnostics.* 2023 Apr 26;13(9):1559.
10. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Aug 11;2(1):16057.
11. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016 Dec 1;31(12):2841–55.
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2021. godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski

zavod za javno zdravstvo; 2022 [pristupljeno 25.05.2023.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/05/HZSLj\\_-\\_2021\\_v.05.2023..pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/05/HZSLj_-_2021_v.05.2023..pdf)

13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456–88.
14. National Institutes of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome - Final Report [Internet]. National Institutes of Health; 2012 [pristupljeno 05.07.2023.]. Dostupno na: <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>
15. 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). *Hum Reprod*. 2004 Jan 1;19(1):41–7.
16. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul 1;106(1):6–15.
17. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME--PART 1. *Endocr Pract*. 2015 Nov 1;21(11):1291–300.
18. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1345–50.
19. Jain P, Joshi H, Das D. Drug that Causes Hair Loss and Promotes Hair Growth- A Review. *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2012 Jul;3:1476–82.

20. Kajaia N, Binder H, Dittrich R, Oppelt PG, Flor B, Cupisti S, et al. Low sex hormone-binding globulin as a predictive marker for insulin resistance in women with hyperandrogenic syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2007 Oct;157(4):499–507.
21. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014 May 1;20(3):334–52.
22. Teede H, Misso M, Tassone EC, Dewailly D, Ng EH, Azziz R, et al. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;30(7):467–78.
23. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Hum Reprod*. 2012 Aug;27(8):2494–502.
24. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2100–4.
25. Azziz R. PCOS in 2015: New insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Feb 1;12(2):74–5.
26. Cui L, Zhao H, Zhang B, Qu Z, Liu J, Liang X, et al. Genotype-phenotype correlations of PCOS susceptibility SNPs identified by GWAS in a large cohort of Han Chinese women. *Hum Reprod*. 2013 Feb;28(2):538–44.
27. Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, Thorleifsson G, Arason G, Gudmundsson JA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):E1342-7.
28. Saxena R, Georgopoulos NA, Braaten TJ, Bjornes AC, Koika V, Panidis D, et al. Han Chinese polycystic ovary syndrome risk variants in women of European ancestry: relationship to FSH levels and glucose tolerance. *Hum Reprod*. 2015 Mar 18;30(6):1454.
29. Shim U, Kim HN, Lee H, Oh JY, Sung YA, Kim HL. Pathway Analysis Based on a Genome-Wide Association Study of Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS One*. 2015 Aug 26;10(8):e0136609.



30. Jones MR, Brower MA, Xu N, Cui J, Mengesha E, Chen YDI, et al. Systems Genetics Reveals the Functional Context of PCOS Loci and Identifies Genetic and Molecular Mechanisms of Disease Heterogeneity. *PLoS Genet.* 2015 Aug 25;11(8):e1005455.
31. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015 Oct;36(5):487–525.
32. Laven JSE, Mulders AGMGJ, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Normoovulatory and Anovulatory Women of Reproductive Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan 1;89(1):318–23.
33. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003 Sep 27;362(9389):1017–21.
34. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):942–7.
35. Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, Aird F, Dunaif A. Enhanced mitogenic signaling in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2006 Mar;55(3):751–9.
36. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 May;288(5):E1047-54.
37. Eriksen M, Pørneki AD, Skov V, Burns JS, Beck-Nielsen H, Glinborg D, et al. Insulin resistance is not conserved in myotubes established from women with PCOS. *PLoS One.* 2010 Dec 30;5(12):e14469.
38. Ciaraldi TP, Aroda V, Mudaliar S, Chang RJ, Henry RR. Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):157–63.

39. Chazenbalk G, Trivax BS, Yildiz BO, Bertolotto C, Mathur R, Heneidi S, et al. Regulation of adiponectin secretion by adipocytes in the polycystic ovary syndrome: role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):935–42.
40. Chen YH, Heneidi S, Lee JM, Layman LC, Stepp DW, Gamboa GM, et al. miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. *Diabetes*. 2013 Jul;62(7):2278–86.
41. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Mar 1;26(3):118–24.
42. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012 Dec 1;33(6):981–1030.
43. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007 Dec;8(4):331–42.
44. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 Dec 1;29(12):841–52.
45. Genazzani A. Inositols: reflections on how to choose the appropriate one for PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Dec;36(12):1045–6.
46. Genazzani AD, Genazzani AR. Polycystic Ovary Syndrome as Metabolic Disease: New Insights on Insulin Resistance. *touchREV Endocrinol*. 2023 May;19(1):71–7.
47. Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 8;23(8):4110.
48. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine*. 2020 Dec 1;70(3):635–43.
49. Röder P V, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016 Mar 11;48(3):e219.

50. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Aug;83(8):2694–8.
51. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond).* 2010 Jul;6(4):577–93.
52. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. 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.* 2010 May 1;95(5):2038–49.
53. Thomas RM, Nechamen CA, Mazurkiewicz JE, Ulloa-Aguirre A, Dias JA. The adapter protein APPL1 links FSH receptor to inositol 1,4,5-trisphosphate production and is implicated in intracellular Ca(2+) mobilization. *Endocrinology.* 2011 Apr;152(4):1691–701.
54. Lerner J, Brautigan DL, Thorner MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med.* 2010 Nov;16(11–12):543–51.
55. Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, Marini G, et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jun;30(6):438–43.
56. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online.* 2016 Dec 1;33(6):770–80.
57. Gomes MB, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr.* 2014 Jul 28;6(1):80.
58. Genazzani AD, Shefer K, Della Casa D, Prati A, Napolitano A, Manzo A, et al. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J Endocrinol Invest.* 2018 May 1;41(5):583–90.
59. Macut D, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Tziomalos K. Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep 1;177(3):R145–58.
60. Bae JC, Rhee EJ, Lee WY, Park SE, Park CY, Oh KW, et al. Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the

- development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *Diabetes Care*. 2011 Mar;34(3):727–9.
61. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014 Feb;59(2):713–23.
  62. Finucane FM, Sharp SJ, Hatunic M, Sleight A, De Lucia Rolfe E, Aihie Sayer A, et al. Liver fat accumulation is associated with reduced hepatic insulin extraction and beta cell dysfunction in healthy older individuals. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Mar 26;6(1):43.
  63. Tura A, Ludvik B, Nolan JJ, Pacini G, Thomaseth K. Insulin and C-peptide secretion and kinetics in humans: direct and model-based measurements during OGTT. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Nov;281(5):E966-74.
  64. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M, Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002 Nov;102(11):1621–30.
  65. Kazemi M, Hadi A, Pierson RA, Lujan ME, Zello GA, Chilibeck PD. Effects of Dietary Glycemic Index and Glycemic Load on Cardiometabolic and Reproductive Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2021 Feb 1;12(1):161–78.

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 19. ožujka 1998. u Rijeci. Završio sam Osnovnu školu "Vazmoslav Gržalja" Buzet te opću gimnaziju u Srednjoj školi Buzet. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2016. godine.

Tijekom srednjoškolskog obrazovanja volontirao sam u Gradskom društvu Crvenog križa Buzet, Domu za starije i nemoćne Buzet, Poludnevnom boravku osoba s intelektualnim poteškoćama Buzet, Narodnoj knjižnici i čitaonici Buzet te na Motovun film festivalu. Od 2014. do 2017. godine bio sam potpredsjednik Savjeta mladih Grada Buzeta. 2014. godine bio sam Rockwoolov stipendist, dok sam 2016. godine dobio pohvalnicu Grada Buzeta.

Nakon upisa na Medicinski fakultet postao sam član CroMSICa (Croatian Medical Students' International Committee). U akademskoj godini 2017./2018. bio sam asistent Odbora za Medicinsku edukaciju, dok sam u periodu od 2018. do 2021. obnašao dužnost tajnika podružnice Zagreb. U akademskoj godini 2020./2021. bio sam na poziciji „European Region Development Assistant for Organizational Development“ pri International Federation of Medical Students' Associations (IFMSA). Sudjelovao sam na Generalnim skupštinama IFMSA u Montrealu (2018.), Taipeiu (2019.), Kigaliju (2020.), Online generalnoj skupštini (2021.) te na dva Europska regionalna sastanka (2020. i 2021.). Od 2018. do 2020. godine bio sam demonstrator na Katedri za medicinsku biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U periodu od 1.8.2023. do 31.8.2023. obavljao sam praksu u Korle-Bu Teaching Hospital (Accra, Gana) na odjelu za ginekologiju i opstetriciju.

Aktivno se služim engleskim jezikom (C2 razina), talijanskim (B1) i nizozemskim (A1). Napredni sam korisnik MS Officea, Adobe alata i Google suitea. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.

LinkedIn: <https://www.linkedin.com/in/karlonezic/>

E-mail: [karlo.nezic@yahoo.com](mailto:karlo.nezic@yahoo.com)