

Metabolička inzulinska rezistencija u sindromu policističnih jajnika

Metabolic Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome

Božo Čolak¹, Petar Jukić¹, Kristina Kljajić¹, Zrinka Čolak²

¹Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma

"Vuk Vrhovac" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Dugi dol 4a

²Klinička bolnica "Mercur"

10000 Zagreb, Zajčeva 19

Sažetak Sindrom policističnih jajnika (PCOS) najčešći je endokrini poremećaj u žena reproduktivne dobi. Etiologija je još nerazjašnjena, ali je sve više dokaza o pretežno genskom utjecaju. PCOS nije jedinstven etiološki i klinički entitet, nego spektar kliničkih znakova i simptoma koji upućuju na slične, no ne potpuno jednake patofiziološke procese. PCOS je često udružen s karakterističnim metaboličkim sindromom koji uključuje hiperinzulinemiju, inzulinsku rezistenciju, dislipidemiju i hipertenziju. U oko 50% bolesnica javlja se inzulinska rezistencija koja je i uzrok i rezultat ovog sindroma. Hiperinzulinemija i hiperandrogenemija čine začarani krug kojeg su najvjerojatnije glavni pokretači pretilost i genska predispozicija kao dva neovisna čimbenika. Novi cilj liječenja ovog sindroma je smanjenje hiperinzulinemije, što se može postići redukcijom tjelesne težine, lijekovima koji inhibiraju pankreatičnu sekreciju inzulina i lijekovima koji povećavaju perifernu inzulinsku osjetljivost.

Ključne riječi: PCOS, metabolički sindrom, inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, hiperandrogenemija

Summary Polycystic ovary syndrome is the commonest endocrine disorder in women of reproductive age. Although its aetiology is still unclear, there is increasing evidence of a predominantly genetic influence. PCOS is not a separate aetiological and clinical entity, but rather a spectrum of clinical signs and symptoms that suggest similar, but not completely identical pathophysiologic processes. PCOS is often associated with a characteristic metabolic syndrome that includes hyperinsulinaemia, insulin resistance, dyslipidaemia and hypertension. In about 50% of patients, insulin resistance is both a cause and a result of this syndrome. Hyperinsulinaemia and hyperandrogenaemia form a vicious circle where obesity and genetic predisposition are two independent and probably major triggering factors. The new goal in the treatment of this syndrome is to attenuate hyperinsulinaemia by weight reduction, drugs inhibiting pancreatic insulin secretion and drugs improving peripheral insulin sensitivity.

Key words: PCOS, metabolic syndrome, insulin resistance, hyperinsulinaemia, hyperandrogenaemia

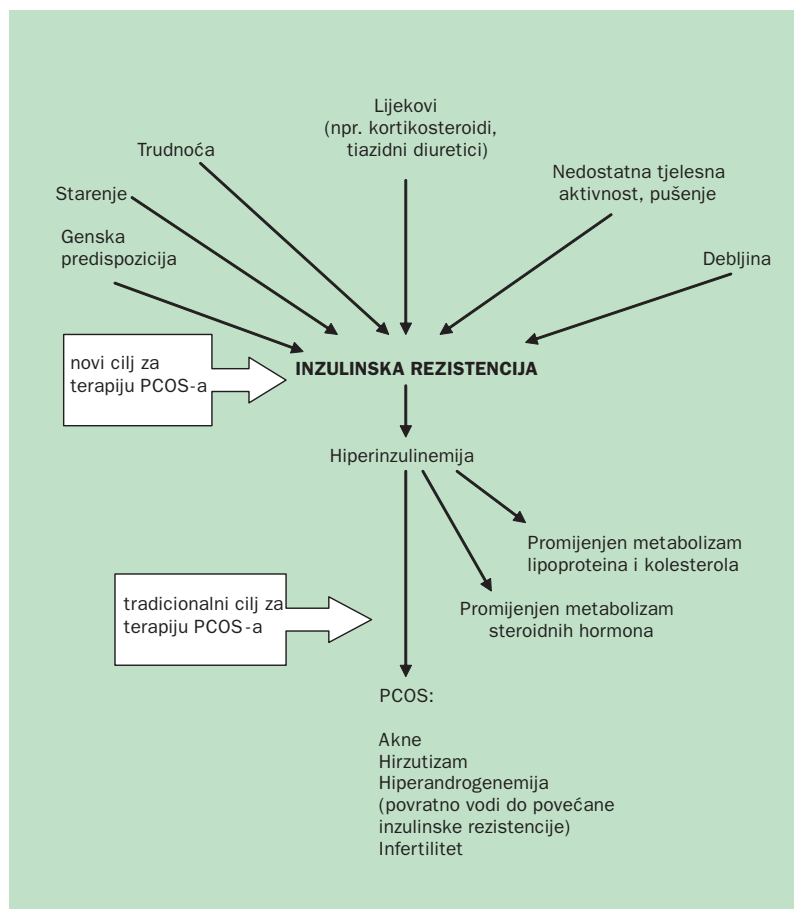
Sindrom inzulinske rezistencije karakteriziran je smanjenom osjetljivošću tkiva na djelovanje inzulina. To je dakle stanje u kojem normalna količina inzulina ima oslabljen biološki odgovor. Sam izraz inzulinska rezistencija upućuje na nesposobnost uobičajenoga biološkog učinka inzulina na regulaciju i iskorištavanje glukoze.

Osim reguliranja metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina, inzulini imaju i brojne druge učinke, npr. na proces koagulacije, rast i diferencijaciju stanica, regulaciju autonomnoga živčanog sustava i druge. Inzulini su najmoćniji anabolički hormoni u ljudskom organizmu. Iz raznovrsnih učinaka inzulina proizlazi

raznolikost patoloških stanja udružena s inzulinskom rezistencijom.

Stanja rezistentna na inzulini mogu biti genski uvjetovana ili stečena (slika 1). Posljedica su oštećenja regulatornih mehanizama u metaboličkome putu inzulina ili imunskih poremećaja. Postoje metabolički i hormonski poremećaji koji često rezultiraju inzulinskom rezistencijom. Tu spadaju:

1. Sindrom policističnih jajnika (PCOS)
2. Šećerna bolest neovisna o inzulinu
3. Šećerna bolest ovisna o inzulinu



Slika 1. Razvoj inzulinske rezistencije i PCOS-a

Legenda:

PCOS = sindrom policističnih ovarija

4. Endokrini poremećaji (Cushingov sindrom, akromegalija)
5. Metabolički poremećaji (acidoza, uremija)
6. Pretilost
7. Fiziološka stanja (trudnoća, pubertet, starenje)

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) nije bolest *sui generis*, već skup različitih znakova s mnogostrukim kombinacijama kliničkih i biokemijskih poremećaja. Najčešći je endokrini poremećaj u žena reproduktivne dobi. Pogađa 5-10% žena premenopausalne dobi, a očituje se u punom obliku hiperandrogenizmom, kroničnom anovulacijom i policističnim jajnicima (1-3). Približno 75% žena s anovulacijom bilo kojeg uzroka ima policistične ovarije (4, 5), a 20 do 25% žena s normalnom ovulacijom ima ultrazvučni nalaz tipičan za policistične ovarije (6, 7).

Cistična degeneracija jajnika je prvi put opisana još sredinom 19. stoljeća, a opisani simptomi su joj bili menoragija i metroragija (8). Godine 1935. Stein i Leventhal opisali su kompleksni simptoma s anovulacijom, oligomenorejom, hirzutizmom i obostranim cistično povećanim jajnicima (8). Ovo je stanje praćeno i dodatnim simptomima kao što su: debljina, akne, disfunkcijska uterina krvarenja, maskulinizacija ili viriliza-

cija i klitoromegalija. Različite kombinacije znakova i simptoma više su pravilo nego izuzetak (9).

Etiologija i patogeneza

U PCOS-u postoji hipersekrecija androgena iz teka-stanica ovisna o LH (luteinizirajući hormon) i hiperplazija strome jajnika zbog čega nema folikularne maturacije i ovulacija pa nastaju multiple androgene ciste jajnika. Prema mišljenju većine stručnjaka i znanstvenika, primarna promjena u PCOS-u je disfunkcijska anovulacija s neusklađenom gonadotropinsko-estrogenskom produkcijom koja daje udružene kliničke znakove i simptome ovisno o očuvanosti gonadalne funkcije.

Usprkos mnogobrojnim praćenjima i ispitivanjima, etiologija PCOS-a još je nepotpuno razjašnjena. Poznato je da je PCOS praćen pojačanom sekrecijom androgena i gonadotropina.

Neki znanstvenici pretpostavljaju da je primarni uzrok u hipotalamo-pituitarnom poremećaju (10), drugi misle da se primarno radi o abnormalnosti jajnika, dok treći, zbog česte hiperinzulinemije i inzulinske rezistencije u bolesnica s policističnim jajnicima, navode da je metabolička abnormalnost dovela do anovulacije i

hiperandrogenizma (11).

Kad je koncentracija LH hormona u relativnom porastu prema FSH (follicle stimulating hormone), ovariji ponajprije sintetiziraju androgene. Frekvencija stimulusa GnRH (gonadotrophin-releasing hormone) iz hipotalamusa određuje proporciju između LH i FSH. Porast pulsne frekvencije hipotalamičnog GnRH favorizira transkripciju LH. Opadanjem pulsne frekvencije GnRH raste transkripcija FSH (12). U žena s PCOS-om LH je povišen zbog ubrzane pulsne frekvencije GnRH. Nije poznato je li to posljedica poremećaja u generatoru GnRH ili niske razine progesterona zbog anovulacija ili oligoovulacija. Niski cirkulirajući progesterin u žena s PCOS-om ubrzava pulzativnost lučenja GnRH pa raste razina LH (13).

Temeljna abnormalnost u PCOS-u je višak androgene produkcije. Hiperinzulinemija ima važnu ulogu u patogenezi PCOS-a. Inzulin u sinergizmu s LH povećava androgenu produkciju u teka-stanicama jajnika. Inzulin također inhibira jetrenu sintezu globulina koji veže spolne hormone (SHBG) pa tako raste proporcija slobodnog testosterona (14). Indukcija ovulacije snizuje razinu LH i testosterona (T).

Mehanizam povoljnog učinka bilateralne klinaste resekcije policističnih jajnika, odnosno laparoskopske biopsije i kauterizacije, nije jasan. Pretpostavlja se da je zbog povećane prokrvljenosti jajnika olakšan ulazak gonadotropina u folikule, što pogoduje njihovu rastu ili je smanjenjem androgenog tkiva oslabljen inhibični učinak na folikulogenezu.

Ovarijski steroidi mogu stimulirati adrenalnu androgenu produkciju. Neki autori smatraju da su povišeni androgeni posljedica diskretnih enzimatskih poremećaja u jajnicima i kori nadbubrežnih žlijezda. Rosenfield to tumači postojanjem disregulacije citokroma P-450c 17alfa, odnosno povećane aktivnosti kompleksa enzima 17-alfa-hidroksilaze, 17-20-desmolaze (15). Odnos između inzulina i androgene adrenalne produkcije još je malo poznat. Neki autori smatraju da je inzulin modulator adrenalne sekretorne aktivnosti.

Mogući mehanizam kako hiperandrogenemija uzrokuje hiperinzulinemiju

Androgeni izravno i neizravno izazivaju alteraciju u metabolizmu glukoze, što uzrokuje hiperinzulinemiju.

1. Androgeni izravno inhibiraju periferno i hepatičko djelovanje inzulina. Testosteron inducira inzulinsku rezistenciju u žena s PCOS-om direktno smanjujući broj i/ili efikasnost transportnih proteina glukoze, osobito tip 4 glukoznih transporter (GLUT-4) koji su odgovorni za unos glukoze u stanice skeletnih mišića i masnog tkiva.
2. Androgeni i povišene slobodne masne kiseline (testosteron ubrzava lipolizu stvarajući višak

slobodnih masnih kiselina) koče hepatičko oslobađanje inzulina što rezultira hiperinzulinizmom i inzulinskom rezistencijom. Slobodne masne kiseline inhibiraju unos glukoze u stanice skeletnih mišića ovisne o inzulinu što je u stvari i osnova definicije inzulinske rezistencije.

3. Neke studije navode indirektnu ulogu androgena u osjetljivosti gušterače na glukozu. Androgeni mogu inducirati porast betastanične osjetljivosti na glukozu što rezultira periodima s niskom razinom glukoze te mogućim povećanim podražajem za uzimanje ugljikohidrata i aktivacijom hormonskih mehanizama, što opet podupire akumulaciju abdominalne masti i inzulinsku rezistenciju.

Argumenti protiv tumačenja da hiperandrogenemija uzrokuje hiperinzulinemiju

1. Obostrana ooforektomija u žena s ovarijskom hiperandrogenemijom i hiperinzulinemijom eliminira hiperandrogenemiju, ali ne smanjuje hiperinzulinemiju.
2. Kod žena s ovarijskom hiperandrogenemijom tretiranih s GnRH dolazi do velikog pada androgena, ali bez smanjenja hiperinzulinemije.
3. Muškarci, čiji su androgeni 10 puta viši nego u žena, nemaju bitno povećanu inzulinsku rezistenciju.

Mogući mehanizam kako hiperinzulinemija uzrokuje hiperandrogenemiju

1. Inzulin stimulira teka-stanice jajnika na produkciju androgena. Vjerojatno se to događa vezanjem inzulina na insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor (tip 1) povećavajući teka-androgeni odgovor na LH.
2. Inzulin i IGF-1 direktno inhibiraju hepatičnu produkciju globulina koji veže spolne hormone (SHBG), što rezultira porastom slobodnog testosterona.

Klinički podaci sugeriraju da hiperinzulinemija uzrokuje hiperandrogenemiju

1. Davanje inzulina ženama s PCOS-om povećava razinu androgena u cirkulaciji.
2. Suprotno, supresija serumskog inzulina diazoksidom smanjuje razinu serumskog testosterona u debelih žena s PCOS-om.
3. Smanjenje tjelesne težine kod žena s PCOS-om rezultira padom inzulinske sekrecije i androgena u cirkulaciji.
4. Tretman metforminom žena s PCOS-om rezultira smanjenjem inzulinske rezistencije, hiperinzulinemije i hiperandrogenemije uz moguću regulaciju ciklusa i trudnoću.

Model koji upućuje na interakciju hiperandrogenemije i hiperinzulinemije u PCOS-u

Imajući u vidu studije *in vivo* i *in vitro*, čini se da hiperinzulinemija i hiperandrogenemija, kada jednom nastanu, rezultiraju "začaranim krugom".

Debljina i genska predispozicija najvjerojatnije su dva neovisna čimbenika koji mogu povisiti hiperinzulinemiju ili hiperandrogenemiju ili pak oboje istodobno, što opet postaje novi čimbenik u nizu događaja. Zbog toga u kliničkoj slici i postoje različite kombinacije znakova i simptoma koji su više pravilo nego izuzetak (9).

Androgeni mogu uzrokovati hiperinzulinemiju učinkom na jetru, gušteraču, abdominalnu mast i mišićno tkivo, međutim hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija mogu pojačati svoj utjecaj na jetru, abdominalnu mast i jajnike uzrokujući hiperandrogenemiju.

Genetički pristup

Prevladava mišljenje da su inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija temeljni poremećaj u PCOS-u, a ne hiperandrogenizam, no potrebno je razlučiti molekularne i genetičke mehanizme te patogeneze. Dunaif i suradnici (19) sugeriraju da je osnovno stanično oštećenje inzulinskog djelovanja u postreceptorskim putovima na inzulinskome receptoru i/ili prijenosnim postreceptorskim signalima, zajedno s manje bitnim, iako značajnim padom transporta glukoze. Oni nisu pronašli dokaze za pad broja i/ili afiniteta receptora na staničnoj površini. Zaključili su da inzulinska rezistencija udružena s PCOS-om ima drugačiju gensku osnovu nego ona udružena s pretilošću ili šećernom bolesti neovisnom o inzulinu.

Godine 1993. Rosenbaum i suradnici (20) izvješćuju o bitnome padu transportera GLUT-4 u adipocitima kod PCOS-a neovisno o pretilosti, što je proporcionalno s padom maksimalnog transporta glukoze stimuliranog inzulinom.

Druge nedavne studije upućuju na redukciju vezanja na inzulinskim receptorima na ciljnim stanicama (adipocitima) kod PCOS-a, kao i na velike abnormalnosti na postreceptorskoj razini koje vode do značajno snižene mogućnosti inzulinske inhibicije lipolize kod pacijenata s PCOS-om.

U nastojanju da podrobnije rastumače postreceptorski defekt inzulinskog djelovanja, Dunaif i suradnici (3) otkrili su da povećanjem serinske fosforilacije inzulinskih receptora pada aktivnost njegove protein kinaze, što može biti mehanizam koji bi uvjetovao inzulinsku signalizaciju u PCOS-u. Ova ekscesivna serinska fosforilacija je, čini se, genski defekt budući da perzistira i u kulturi stanica. Njihova je hipoteza da je faktor koji producira ekscesivnu serinsku fosforilaciju inzulinskih receptora, umjesto normalno tirozinske

fosforilacije, vjerojatno lokus za mutaciju producirajući stanje inzulinske rezistencije kod žena s PCOS-om.

Za razliku od mnogih ranijih radova gdje se navodi autosomno-dominantno nasljeđivanje, 1997. godine Lancet je objavio studiju (21) u kojoj je nađena povezanost PCOS-a s varijacijom alela inzulinskoga gena (VNTR - variable number of tandem repeats), lokusu na kromosomu 11p15.5. Studija sugerira da homozigoti VNTR klase 3 alela imaju predispoziciju za anovulatorni PCOS s oštećenjem inzulinske sekrecije, što upućuje na recesivno-sličan način nasljeđivanja.

Dobro je poznato da je sindrom PCOS familijarno vezan tako da sestra žene s PCOS-om u takvoj obitelji ima 50%-tni rizik od PCOS-a, u usporedbi s prevalencijom u općoj populaciji od 5 do 10%. Neke familijarne studije su pokazale da se u muških prenositelja razvije prijevremena muška ćelavost, što je zapravo muški fenotip PCOS-a (22). Postoje i druge familijarne studije koje podupiru gensku predispoziciju za razvoj PCOS-a. Izgleda da je i inzulinska rezistencija povezana s navedenom familijarnom predispozicijom.

Razmatranja dosadašnjih studija *in vivo* i *in vitro* pokazuju da hiperinzulinemija i hiperandrogenemija, bez obzira na to što je primarni događaj, jednom uspostavljeni rezultiraju začaranim krugom. Androgeni mogu uzrokovati hiperinzulinemiju preko svog učinka na jetru, gušteraču, abdominalno masno tkivo i mišićno tkivo, međutim hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija mogu djelovanjem na ista tkiva i organe pojačati hiperandrogenemiju. Pretilost i genska predispozicija najvjerojatnije su dva neovisna čimbenika koja mogu dati porast hiperinzulinemije i hiperandrogenemije, ili oboje istodobno.

Dijagnostički kriteriji

Dijagnostičke kriterije za sindrom policističnih jajnika dao je 1990. godine Nacionalni institut za zdravlje SAD-a (NIH) na međunarodnoj konferenciji o sindromu policističnih jajnika:

- hiperandrogenemija
- kronična anovulacija odnosno oligoovulacije
- isključeni sekundarni uzroci, kao što su kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH), Cushingov sindrom, hiperprolaktinemija, neoplazme koje izlučuju androgene (2).

Ipak, rijetki su radovi o PCOS-u koji se zasnivaju samo na kriterijima NIH. Još nije nađen stalni, sigurni klinički znak koji odvaja PCOS od drugih oblika hiperandrogenizma (16). Zbog miješane kliničke slike i različitih stanja koja se u literaturi pojavljuju pod nazivom PCOS postoje pokušaji klasifikacije subgrupa ovog sindroma:

Tablica 1. *Medikamentno liječenje PCOS-a*

Lijek	Mehanizam djelovanja	Prednosti	Nedostaci	Indikacije			
				Hirzutizam i akne	Oligo i amenoreja	Poticanje ovulacije	Pad razine inzulina
KOMBINACIJA ESTROGENA I PROGESTERONA <ul style="list-style-type: none"> • noretisteron + etinilestradiol • norgestimat + etinilestradiol • deospirenon + etinilestradiol 	<ul style="list-style-type: none"> • supresija LH i FSH • porast SHBG • supresija androgene sinteze u jajnicima 	<ul style="list-style-type: none"> • održan ciklus endometrija • povoljan učinak na akne i hirzutizam 	<ul style="list-style-type: none"> • povećani rizik od tromboze 	+	+		
ANTIANDROGENI <ul style="list-style-type: none"> • ciproteron acetat • spironolakton • flutamid 	<ul style="list-style-type: none"> • suprimira sekreciju LH • blokator androgenih receptora 	<ul style="list-style-type: none"> • povoljan učinak kod hirzutizma i akni 	<ul style="list-style-type: none"> • hiperkalemija (spironolakton) • hepatitis (flutamid) 	+			
GLUKOKORTIKOIDI <ul style="list-style-type: none"> • prednison • deksametazon 	<ul style="list-style-type: none"> • supresija ACTH • supresija adrenalne androgene produkcije 	<ul style="list-style-type: none"> • smanjuje adrenalne androgene 	<ul style="list-style-type: none"> • rizik od intolerancije glukoze • inzulinska rezistencija • osteoporoza • porast tj. težine 	+	+	+	
INHIBITORI 5α-REDUKTAZE <ul style="list-style-type: none"> • finasterid 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibira 5α-reduktazu 		<ul style="list-style-type: none"> • ne djeluje ciljano samo u folikulu dlake 	+			
ANTIESTROGENI <ul style="list-style-type: none"> • klomifen 	<ul style="list-style-type: none"> • porast FSH i LH 	<ul style="list-style-type: none"> • može biti učinkovit u kombinaciji s lijekovima koji snižavaju inzulin 	<ul style="list-style-type: none"> • blagi učinak kao monoterapija • slabo učinkovit kod pretilih 			+	
LIJEKOVI KOJI POVEĆAVAJU INZULINSKU OSJETLJIVOST <ul style="list-style-type: none"> • metformin • troglitazon • pioglitazon • roziglitazon 	<ul style="list-style-type: none"> • pojačava učinak inzulina u ciljnim tkivima (mišići, masno tkivo) • izravni učinak na ovarijalnu steroidogenezu 	<ul style="list-style-type: none"> • učinkovito snižava inzulin i androgene 	<ul style="list-style-type: none"> • porast tj. težine • skroman učinak na hirzutizam 	+	+	+	+

1. tradicionalni PCOS – anovulacija, hiperandrogenemija, bez inzulinske rezistencije
2. endokrini sindrom X – anovulacija, hiperandrogenemija, inzulinska rezistencija ili šećerna bolest neovisna o inzulinu
3. netradicionalni PCOS – anovulacija, normalna razina androgena, pretilost, inzulinska rezistencija ili šećerna bolest neovisna o inzulinu
4. netradicionalni PCOS – ovulacija, hiperandrogenemija, blaga inzulinska rezistencija
5. idiopatski hirsutizam – ovulacija, hiperandrogenemija, bez inzulinske rezistencije

Udruženost policističnih jajnika i povišene inzulinske rezistencije, odnosno hiperandrogenizma i nepodnošljivosti glukoze, otkrivena je 1921. godine u jedne brkate žene (17). Prevalencija inzulinske rezistencije je 50-60% u žena s PCOS-om, a u općoj populaciji 10 – 15% (18). Oko 50% žena s PCOS-om je pretilo. Uzrok je nepoznat. Porast incidencije PCOS-a odgovara porastu incidencije debljine.

Oštećenu toleranciju glukoze ima 30–40% žena s PCOS-om i najčešće su pretile. U oko 10% ovih žena u 3.–4. desetljeću razvije se šećerna bolest neovisna o inzulinu, koja se u općoj populaciji javlja tek u 6.–7. desetljeću. U žena s ovim sindromom 3 – 4 puta je veći rizik od nastanka raka dojke nego u ostaloj populaciji žena.

Žene s PCOS-om imaju veću inzulinsku rezistenciju nego žene bez PCOS-a istog BMI-a (body mass index). Približno 50% tih žena ima poremećaj inzulinske aktivnosti. Defekt inzulinskih putova čini se jednako nazočan i u adipocitima i skeletnim mišićima, primarnim ciljnim tkivima inzulinskog djelovanja (14).

Sama inzulinska rezistencija ne može biti jedini razlog razvoja šećerne bolesti neovisne o inzulinu među ženama s PCOS-om. Većina žena s PCOS-om može potpuno kompenzirati inzulinsku rezistenciju, ali određeni postotak ima neusklađen i nedovoljan odgovor β -stanica na obrok ili opterećenje glukozom. Prije razvoja prave intolerancije glukoze, poremećaj inzulinske sekrecije može biti latentan te se očituje samo u okolnostima koje pojačavaju inzulinsku rezistenciju, kao što su gestacijski dijabetes ili intolerancija glukoze povezana s primjenom glukokortikoida.

Liječenje

Napredak u pojašnjenju međuodnosa inzulina, androgena i inzulinske rezistencije utire put za novi

terapijski pristup PCOS-u. Lijekovi koji povećavaju inzulinsku osjetljivost (metformin, troglitazon, pioglitazon, roziglitazon) dovode do opadanja sekrecije inzulina, a time i do smanjenja androgene produkcije, što poboljšava ovulatornu funkciju. Liječenje PCOS-a smanjenjem razine inzulina treba sagledati zajedno sa svim ostalim dostupnim lijekovima (tablica 1).

Metformin (Gluformin®, PLIVA) jest bigvanid koji inhibira otpuštanje glukoze u jetri, inhibira glukoneogenezu izravno i neizravno (snižanjem slobodnih masnih kiselina). U maloj mjeri metformin povećava perifernu inzulinsku osjetljivost. Studije s primjenom metformina u PCOS-u pokazale su pad androgena i poboljšanje ovulatornosti ako je liječenje trajalo 10 – 24 tjedna.

Metformin može smanjiti visoku stopu gestacijskog dijabetesa u PCOS-u.

Metformin također poboljšava broj oocita u fertilizaciji *in vitro* kod žena s PCOS-om koje su stimulirane s FSH.

Tiazolidini uspješno snižuju perifernu inzulinsku rezistenciju povećanjem učinkovitosti inzulina u skeletnim mišićima, jetri i masnome tkivu.

Studije s primjenom tiazolidina u žena s PCOS-om pokazuju sniženje razine androgena, povećanje inzulinske osjetljivosti i češće ovulacije, no bez redukcije tjelesne težine.

Tiazolidini također povećavaju sintezu globulina koji vežu spolne hormone (SHBG) uzrokujući pad slobodnog testosterona, a time i povećanje inzulinske osjetljivosti.

Zaključak

Još su ostale brojne nepoznanice u etiopatogenezi inzulinske rezistencije u PCOS-u. PCOS nije jedinstveni etiološki i klinički entitet, nego spektar kliničkih znakova i simptoma koji upućuju na slične, no ne potpuno jednake patofiziološke procese. Još nedefinirana genska predispozicija mogla bi povećavati inzulinsku rezistenciju i pretilost, čime bi se moglo rastumačiti zašto se u pacijenata normalne težine također razvijaju hiperinzulinski hiperandrogenizam te zašto se sindrom ne razvije u svih pretilih pacijenata. Tradicionalni terapijski pristup djelovanjem na posljedice PCOS-a (akne, hirsutizam, infertilitet) danas se sve više zamjenjuje djelovanjem na hiperinzulinemiju smanjenjem tjelesne težine i lijekovima koji povećavaju inzulinsku osjetljivost. Tek će daljnja obiteljska i etnička istraživanja pridonijeti razjašnjenju kompleksnosti etiologije i liječenja ovog sindroma.

Literatura

1. AJOSSA S, GUERRIERO S, PAOLETTI AM, ORRU M, MELIS GB. The treatment of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecologica* 2004;56(1):15-26.
2. DUNAIF A, GIVENS JR i sur. *The Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge Blackwell Scientific 1992.
3. DUNAIF A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): A unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33S-39S.
4. FRANKS S. Polycystic ovary syndrome: A changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989;31:87.
5. HULL MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:235-45.
6. POLSON DW, WADSWORTH J, ADAMS J i sur. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. *Lancet* 1988;2:870.
7. CLAYTON RN, OGDEN V, HODGKINSON J i sur. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992;37:127.
8. STEIN IF, LEVENTHAL ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynec* 1935;29:181-91.
9. MCKUSICK VA. *Mendelian Inheritance in man*. 9. izd. Baltimore: Johns Hopkins University Press 1992.
10. MORRIS D. The etiology of hyperandrogenism in women. *Current opinion in obstetrics and gynecology* 1995;7(3):224-7.
11. DUNAIF A. Insulin resistance and ovarian hyperandrogenism. *Endocrinologist* 1992;2:248-50.
12. HAISENLENDER DJ, DALKIN AC, ORTOLANO GA, MARSHALL JC, SHUPNIK MA. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* 1991;128:509-17.
13. EGGLESON CA, GINGRICH MB, PASTOR CL i sur. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4047-52.
14. EHRMANN D. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
15. ROSENFELD RL, BARNES RB, CARA JF, LUCKY AW. Dysregulation of cytochrome P450c17alpha as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785-91.
16. LEGRO RS. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Am J Med* 1995;98(1A):9-16.
17. CARMINA E, COYAMA T, CHANG L i sur. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insuline resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807-12.
18. GREENSPAN F, GARDNER D. *Basic and Clinical Endocrinology*. 7. izd. Lange Medical Books 2004;530-5.
19. DUNAIF AA, SEGAL KR, SHELLEY DR i sur. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-66.
20. ROSENBAUM D, HABER RS, DUNAIF A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993;264:E197-E202.
21. WATERWORTH DM, BENNETT ST, GHARANI N i sur. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997;349:986-90.
22. CAREY AH, CHAN KL, SHORT F i sur. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993;38:653-8.

Velafax[®] venlafaksin

Harmonija
dvostrukog
djelovanja



Indikacije:

- depresija kod odraslih uključujući depresiju praćenu anksioznošću
- prevencija relapsa prve epizode depresije
- prevencija ponavljajućeg depresivnog poremećaja

Doziranje:

- depresija
preporučena doza: 2 x 37,5 do 2 x 75 mg/dan
- teški oblici depresije
početna doza: 2 x 75 mg/dan
maksimalna doza: 2 x 187,5 mg/dan

Velafax[®] tablete 28 x 37,5 mg

Velafax[®] tablete 28 x 75 mg

PLIVA  neurologija
psihijatrija