

# Korelacija metaboličkih parametara s HOMA indeksom bolesnica sa sindromom policističnih jajnika

---

**Kelava, Nikolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:850869>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikolina Kelava**

**KORELACIJA METABOLIČKIH PARAMETARA S HOMA INDEKSOM**  
**BOLESNICA SA SINDROMOM POLICISTIČNIH JAJNIKA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Anela Novak**

**Split, srpanj 2023.**

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Jajnik.....	2
1.1.1. Anatomija.....	2
1.1.2. Građa i funkcija.....	2
1.1.3. Folikulogeneza.....	3
1.2. Menstruacijski ciklus.....	5
1.3 Ovarijska rezerva.....	6
1.3.1 Anti-Müllerov hormon (AMH).....	6
1.3.2 Broj antralnih folikula.....	7
1.4. Sindrom policističnih jajnika.....	7
1.4.1. Definicija i prevalencija.....	7
1.4.2. Etiologija i čimbenici rizika.....	8
1.4.3 Patofiziologija.....	9
1.4.4 Dijagnostika.....	13
1.4.5. Klinička slika.....	15
1.4.6. Liječenje.....	20
1.5 Inzulinska rezistencija.....	24
1.5.1 Dijagnostika i terapija.....	25
1.6 Metabolički parametri važni za istraživanje.....	25
1.6.1 Lipidi- podjela i metabolizam.....	25
1.6.2 HbA1c (glikolizirani hemoglobin).....	26
1.6.3 SHBG.....	26
2. CIJ ISTRAŽIVANJA.....	28
3. ISPITANICI I METODE.....	30
3.1 Vrsta istraživanja.....	31
3.2 Ispitanici.....	31

3.3 Mjesto istraživanja.....	31
3.4 Opis istraživanja .....	31
3.5 Obrada podataka .....	32
3.6 Etička načela.....	32
4. REZULTATI.....	33
4.1 Osnovni antropometrijski parametri i životne navike ispitanica .....	34
4.2 Laboratorijski parametri ispitanica .....	35
4.3 Klinička slika u odnosu na trajanje bolesti.....	37
4.4 Korelacije odabranih metaboličkih i biokemijskih parametara s HOMA-IR.....	38
5. RASPRAVA.....	41
6. ZAKLJUČAK .....	44
7. REFERENCE .....	46
8. SAŽETAK.....	54
9. SUMMARY .....	56
10. ŽIVOTOPIS .....	58
11. PRILOZI.....	61

## ZAHVALA

*Zahvaljujem svojim mentoricama doc. dr. sc. Aneli Novak i dr.sc Višnji Kokić Maleš prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Od srca zahvaljujem svojoj obitelji, roditeljima i sestri na beskrajnoj pomoći i potpori za vrijeme studija jer su uvijek bili moj oslonac u teškim trenucima.*

*Zahvaljujem svim svojim prijateljima, i starim i novim, jer su vrijeme fakulteta učinili najzabavnijim i najljepšim razdobljem mog života.*

*Posebno se zahvaljujem svojoj baki Nevenki koja više nije s nama, a znam da bi bila neizmjereno ponosna. Njoj posvećujem ovaj rad.*

## **POPIS KRATICA**

PCOS – sindrom policističnih jajnika

HOMA-IR – engl. *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*

FSH – folikulostimulirajući hormon

LH – luteinizirajući hormon

GnRH – gonadotropin-otpuštajući hormon

HCG – humani korionski gonadotropin

AMH – Anti-Müllerov hormon

TGF- $\beta$  – transformirajući faktor rasta beta

BMI – indeks tjelesne mase

IVF – in-vitro fertilizacija

AFC – broj antralnih folikula

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

BPA – bisfenol A

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

IGF-1 – inzulinu sličan čimbenik rasta 1

SHBG – globulin koji veže spolne hormone

IGFBP-1 – inzulinu sličan čimbenik rasta vežući protein 1

VAT – visceralno masno tkivo

FFA– slobodne masne kiseline

NIH – engl. *National Institutes of Health*

AES – engl. *Androgen Excess and PCOS Society*

OGTT – test oralne podnošljivosti glukoze

LDL – lipoproteini male gustoće

HDL – lipoproteini velike gustoće

EE – etinil estradiol

TyG indeks – trigliceridi glukoza indeks

HbA1c – glikolizirani hemoglobin

WHR – waist-to-hip ratio

WHtR – waist-to-height ratio

25-OHD – 25-hidroksivitamin D

## **1. UVOD**



## 1.1. Jajnik

### 1.1.1. Anatomija

Jajnik je parni organ žene smješten u stražnjem dijelu zdjelice između vanjske i unutarnje ilijačne arterije koje tvore područje koje se naziva *fossa ovarica* koja se nalazi na unutarnjem opturatornom mišiću i pruža se do koštanog izdanka sjedne kosti. Bademastog je oblika a veličina mu ovisi o spolnom razvoju žene. U žena reproduktivne dobi doseže dužinu od 3cm, širinu od 1,5cm i debljinu od 1cm. Površina također ovisi o dobi žene jer s većim brojem ovulacija i ciklusa površina jajnika postaje sve hrapavija. Osim konačnih promjena do kojih dođe u vrijeme menopauze kada jajnik postupno atrofira, jajnici prolaze i promjene za vrijeme svakog menstrualnog ciklusa kod procesa odabira dominantnog folikula, odnosno folikulogeneze i posljedične ovulacije. Peritoneum ne pokriva jajnik, a na mjestu ga pričvršćenog drže karakteristični ligamenti koji osim toga, omogućavaju opskrbu jajnika hranjivim tvarima i kisikom preko ovarične arterije i vene (1,3).

### 1.1.2. Građa i funkcija

U jajniku se razlikuju tri zone koje su strukturno, ali i funkcijski različite a to su: vanjska zona ili kora, srednja zona ili stroma i unutarnja zona ili hilus. U kori se nalaze folikuli od kojih će neki propasti, a neki proći kroz cijeli proces sazrijevanja u jajnu stanicu u čemu potpunu prehrambenu ulogu ima stroma koja tvori pogodan okoliš za razvoj folikula jer sadrži veliki broj krvnih žila, vezivnog tkiva i intersticijskih stanica (1).

Glavna funkcija jajnika je proizvodnja zrele jajne stanice koja se može iskoristiti za oplodnju, ali i lučenje spolnih hormona koji omogućavaju nastup puberteta razvoj sekundarnih ženskih spolnih obilježja. Osim djelovanja na spolni sustav, djelovanje spolnih hormona, u ovom slučaju estrogena, je jako široko i raznoliko kao što prikazuje Tablica 1 (4).

**Tablica 1. Funkcije estrogena**

	Djelovanje	Značaj
Spolni sustav	Razvoj ženskih spolnih organa, stimulacija rasta glatkog mišićja, razvoj epitelnog pokrova uterusa i vagine	Regulacija menstrualnog ciklusa u premenopauzalnih žena
Dojke	Stimulira proliferaciju glandularnog i dukalnog tkiva, alveolarni rast	Razvoj dojki u pubertetu nakon ovulacije i ovarijske produkcije estriola
Koža i mišići	Povećava koncentracije vode i hijaluronske kiseline, smanjuje epitelnu proliferaciju	Smanjene koncentracije estrogena uzrokuju vaginalnu atrofiju i stvaranje bora u postmenopauzalnih žena
Kosti	Povećava gustoću kosti i smanjuje reapsorpciju	Povećan rizik za osteoporozu postmenopauzalno
Jetra	Stimulira sintezu SHBG-a i povećava koncentraciju žučnih soli	Estrogen vezan za SHBG nije biodostupan, to je sustav negativne povratne sprege kojim se održavaju pravilne koncentracije dostupnog estrogena
Lipidi	Povećava sintezu lipoproteina visoke gustoće i povećava klirens lipoproteinima niske gustoće	Poboljšava lipidni profil i smanjuje kardiovaskularni rizik

Preuzeto i prilagođeno prema: Ruggiero RJ, Likis FE. Estrogen: physiology, pharmacology, and formulations for replacement therapy. *J Midwifery Womens Health*. 2002;47:130–8. (4)  
SHBG (engl. *sex hormone binding globulin*)

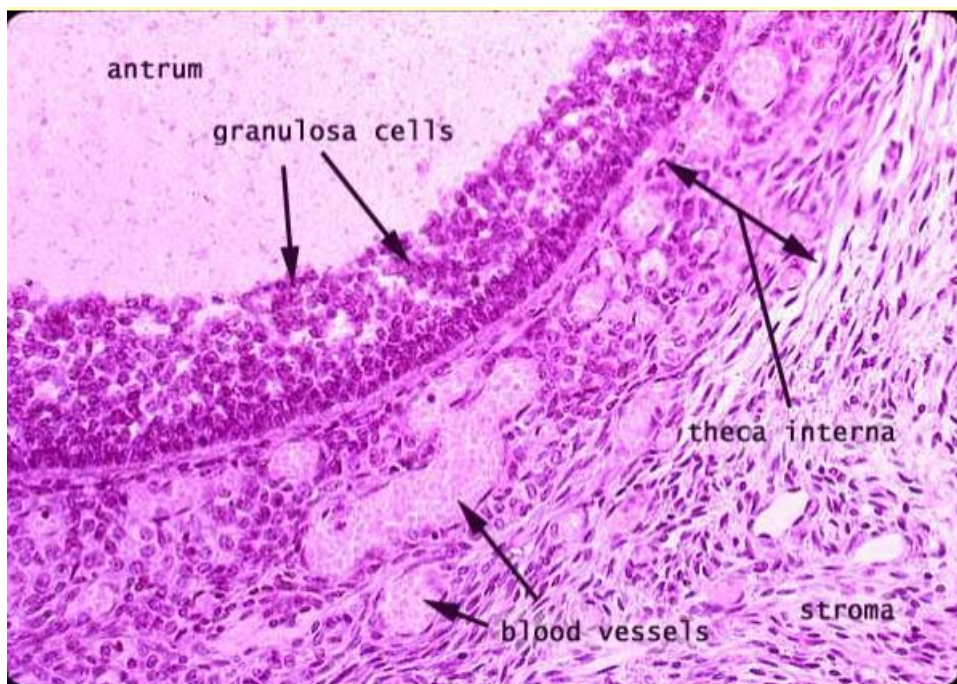
### 1.1.3. Folikulogeneza

Folikulogeneza je process stvaranja, sazrijevanja i rasta folikula koji naposljetku otpušta zrelu jajnu stanicu te na mjestu njezinog oslobađanja na površini jajnika zaostaje kao *corpus luteum*, tj žuto tijelo (2,5). Da bi folikulogeneza bila uspješna, osovina hipotalamus-hipofiza- jajnik treba biti jako dobro regulirana jer drugačije nema promjena na jajniku koje su od iznimne važnosti za folikulogenezu kao što su: neoangiogeneza, remodelacija stanica i naposljetku ovulacija.

Postoji 5 vrsta folikula koji se razlikuju po stadiju razvoja. Prvo nastaje primordijalni folikul, koji služi kao osnova razvoja svih drugih folikula. Jajna se stanica nalazi u profazi prve mejotičke diobe i okružena je jednoslojnim stanicama vretenastih karakteristika. Velik broj primordijalnih folikula propada, a manji dio nastavlja sazrijevanje u primarni stupanj i ostale faze razvoja (2,5). Ukoliko zbog određene patologije dođe do pretjerane aktivacije

primordijalnih folikula, takvim bolesnicama prijeti prijevremena insuficijencija jajnika i preuranjena menopauza. Zato je važno naglasiti kako dolazi do aktivacije primordijalnih folikula, ali i drugih stupnjeva razvoja folikula. (7).

Primordijalni folikul dalje sazrijeva u primarni i razvija FSH (engl. *follicle stimulating hormone*) receptore. Primarni folikul prelazi u sekundarni, a razlikuju se po epitelu koji je u sekundarnom stratificiran. Kao što je prikazano na Slici 1, stanice strome se diferenciraju u *theca* stanice, vanjke i unutarnje, koje razvijaju LH (engl. *luteinizing hormone*) receptore. Daljnji razvoj folikula je ovisan o gonadotropinima što je važno za process odabira dominantnog folikula. Povećanje broja LH receptora tijekom sazrijevanja folikula omogućuje iznimnu osjetljivost na taj hormon što će naposljetku dovesti do ovulacije kao posljednjeg koraka u procesu folikulogeneze. (8)



**Slika 1.** Građa jajnika, mikroskopski prikaz

Preuzeto s: Southern Illinois University [Internet]. King D. Ovarian Cortex; 2022 [citirano 3. srpnja 2023]. Dostupno na: <https://histology.siu.edu/erg/RE005b.htm> (73)

## 1.2. Menstruacijski ciklus

Menstruacijski ciklus je vremenski interval koji traje u razdoblju između dva mjesečna krvarenja, odnosno menstruacije. Duljina ciklusa je određena prvim danom menstruacije i traje do sljedeće menstruacije kada počinje novi ciklus. Najčešće, ciklus traje 25-30 dana, a u različitim patologijama može biti kraći, ali i dulji (polimenoreja i oligomenoreja). Menstruacijski se ciklus može podijeliti u dvije faze folikularnu ili proliferativnu i lutealnu ili sekrecijsku između kojih uslijedi ovulacija (9).

Volumen krvi koji se svaki mjesec izgubi menstruacijom je uglavnom 30ml dok se volume viši od 80ml smatra patološkim. Mjesečno krvarenje nastupa ukoliko se ne dogodi oplodnja u sekrecijskoj fazi prethodnog ciklusa (9).

Za različitu duljinu trajanja ciklusa odgovorna je upravo folikularna faza koja traje različito dugo, najčešće od 10-16 dana. Folikularnu fazu ciklusa obilježava folikulogeneza koju pokreće povećanje koncentracije FSH, koji se pojačano luči zbog pulsatilnog lučenja GnRH (engl. *gonadotropin hormone-releasing hormone*) i naglog pada inhibina A u lutealnoj fazi prethodnog ciklusa. Povećanje koncentracije FSH dovodi do povećanja koncentracije estrogena i inhibina B što negativnom povratnom spregom smanjuje daljnje povećanje lučenja FSH. Takav slijed događaja dovodi folikule u androgeni okoliš što je važno za process odabira dominantnog folikula (9).

Ovulacija se događa 14 dana prije menstrualnog krvarenja jer lutealna faza ciklusa kod svih žena traje jednako. Da bi se ovulacija dogodila potrebna je pozitivna povratna sprega estrogena na lučenje LH koji se luči pulsatilno. Da bi se odgovarajuća pozitivna sprega postigla, koncentracija estrogena treba biti minimalno 200 pg/mL plazme. Spomenuti porast lučenja LH je važan za početak sinteze progesterona i za nastavak mejoze oocite. Iako je koncentracija estrogena za ovulaciju presudna, važno je naglasiti da prije samog vrhunca lučenja LH i posljedične ovulacije, koncentracija estrogena naglo pada (9, 10).

Sekrecijska ili lutealna faza ciklusa počinje nakon ovulacije kada zaostale granuloza i teka stanice talože žuti pigment lutein i tvore tzv. žuto tijelo ili *corpus luteum*. Žuto tijelo uglavnom stvara progesteron koji doseže maksimalnu koncentraciju u vrijeme kad se očekuje implantacija oplodene jajne stanice što je najčešće 8-9 dana nakon ovulacije. Ukoliko se oplodnja ne dogodi i nema stvaranja HCG-a (engl. *human chorionic gonadotropin*), tada žuto tijelo propada i zaostaje kao ožiljkasta promjena na jajniku bez hormonalne funkcije poznata pod nazivom bijelo tijelo ili *corpus albicans* (9,10).

### 1.3 Ovarijska rezerva

Pojam ovarijska rezerva koristi se kao oznaka reproduktivnog potencijala žene. Testovima ovarijske rezerve se pokušava odrediti broj folikula koji su još dostupni za folikulogenezu. Iako broj antralnih folikula može biti očuvan, kvaliteta postojećih folikula može biti upitna i ovisi o reproduktivnoj dobi žene, genetici, ali i okolišnim čimbenicima (11). Ukoliko je broj antralnih folikula smanjen, smanjuje se i mogućnost odabira dominantnog folikula u procesu folikulogeneze (12).

Testovi ovarijske rezerve uključuju određivanje razine hormona i ultrazvučnu procjenu s naglaskom da obje vrste testova pozitivno koreliraju jedna s drugom (12). Testovi ovarijske rezerve mogu biti pasivni i dinamični. Pasivni se testovi odnose na određivanje koncentracije hormona u krvi, dok se dinamički testovi odnose na procjenu odgovora jajnika na egzogene tvari. Pasivni testovi ovarijske rezerve su: dob, mjerenje serumske razine estradiola i FSH-a, inhibina B, AMH-a (engl. *Anti-Mullerian hormone*), omjer bazalnih vrijednosti LH i FSH, ultrazvučno mjerenje volumena jajnika, mjerenje protoka krvi kroz jajnike, broj antralnih folikula i biopsija jajnika. Dinamički testovi ovarijske rezerve su: stimulacijski test agonistima GnRH-a, provokacijski test klomifen citratom i test egzogenim FSH-om (13). Od svih navedenih testova najčešće se koriste testovi određivanja serumske razine AMH-a i ultrazvučno određivanje broja antralnih folikula (AFC) (12). Testovi ovarijske rezerve se između ostalog koriste i pri postavljanju dijagnoze sindroma policističnih jajnika (PCOS) (14).

#### 1.3.1 Anti-Müllerov hormon (AMH)

Anti-Müllerov hormon (AMH) je dipeptidni hormon koji pripada obitelji transformirajućih faktora rasta (TGF- $\beta$ ), a proizvodi se u granulosa stanicama preantralnih i antralnih folikula. Jako je važan serumski biljeg funkcije jajnika, a njegova koncentracija pozitivno korelira s brojem rastućih folikula pa se zbog toga koristi kao test ovarijske rezerve. Od 25. godine života nadalje, koncentracija AMH-a pokazuje negativnu korelaciju s dobi pa se u menopauzi njegova koncentracija u serumu praktički ne može ni identificirati (15). Studije su pokazale da AMH negativno korelira i s indeksom tjelesne mase, kako kod fertilnih žena, tako i kod infertilnih žena s PCOS-om (engl. *polycystic ovary syndrome*) (16). Laboratorijski mjerena vrijednost serumske koncentracije AMH-a bi trebala iznositi između

10 i 20 pmol/L. (17). Bolesnice s PCOS-om imaju povećanu serumsku koncentraciju AMH-a zbog povećanog broja antralnih folikula. (18). Osim PCOS-a, na koncentraciju AMH-a mogu utjecati i drugi faktori kao što su: dob, povećan BMI (engl. *body mass index*), konzumacija alkohola i cigareta te endometrioza (19).

Iako je točna funkcija AMH-a i dalje nepoznata, zna se da djeluje suprotno od FSH, odnosno smanjuje aktivnost aromataze i usporava folikularni rast te na taj način smanjuje osjetljivost folikula na FSH, ali i sudjeluje u odabiru dominantnog folikula. (18,20). Iako se koristi pri procjeni ovarijske rezerve, AMH služi i kao prediktivni čimbenik odgovora na IVF (*in vitro* fertilizacija) cikluse, ali i kao biljeg tumora granuloza stanica jajnika (21).

### **1.3.2 Broj antralnih folikula**

AFC (engl. *antral follicle count*) je jedan od pasivnih testova ovarijske rezerve koji se uz određivanje koncentracije AMH najčešće koristi u dijagnostici. (12). Broj antralnih folikula se određuje uz pomoć transvaginalnog ultrazvuka u ranoj folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa. Da bi se folikul nazvao antralnim, mora zadovoljavati promjer od 2-6 mm ili od 7-10 mm, s razlikom da se broj folikula većeg promjera ne mijenja s dobi. Smatra se da bi broj antralnih folikula trebao iznositi 8-10 folikula što je zbroj antralnih folikula iz oba jajnika. (22).

## **1.4. Sindrom policističnih jajnika**

### **1.4.1. Definicija i prevalencija**

PCOS ili sindrom policističnih jajnika je stanje koje se smatra najčešćim endokrinološkim poremećajem u žena reproduktivne dobi s prevalencijom od 5-15%. S obzirom da postoji više dijagnostičkih kriterija, smatra se da svaka dvadeseta, odnosno svaka šesta žena boluje od ovog sindroma (23). Još je više zabrinjavajuća činjenica da čak 70% žena ostaje nedijagnosticirano (24). Nepoznate je etiologije, ali se smatra da velik utjecaj na razvoj ovog poremećaja ima genetsko naslijeđe, ali i vanjski čimbenici kao što su sjedilački način života i pretilost te stres. PCOS predstavlja heterogeni poremećaj koji se prezentira na raznolike načine, a to ovisi o mnogim čimbenicima kao što su etnicitet i pripadnost populaciji visokog rizika za razvoj bolesti. Najčešće se manifestira kao oligo/amenoreja koja nastaje kao

posljedica kronične anovulacije i jedan je od glavnih uzroka otežanog začeća kod ovih bolesnica. U kliničkoj slici se također, gotovo neizostavno, javljaju i akne, hiperandrogenemija, androgena alopecija i hirzuitizam, a važno je naglasiti i povećan rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti i metaboličkog sindroma. Također se sve ove fizičke manifestacije bolesti, odražavaju i na psihološko stanje bolesnica, pa bolesnice s PCOS-om češće razvijaju depresiju, anksiozne poremećaje i poremećaje hranjenja pa je pri liječenju potreban cjelovit i multidisciplinarni pristup (24,25,28).

#### **1.4.2. Etiologija i čimbenici rizika**

Smatra se da su za razvoj PCOS-a odgovorni i genetski i okolišni čimbenici. Polimorfizmi gena uzrokuju pogreške u transkripciji DNK-a (deoksiribonukleinska kiselina), a čak 241 varijacija gena se povezuje s etiologijom ovog poremećaja. Najčešće se radi o genima koji kodiraju LH, leptinske, FSH i androgene receptore (25). Da je za razvoj bolesti odgovorna genetska pozadina, u prilog govori i činjenica da se češće javlja kod određenih etniciteta (češće u Afroamerikanki u odnosu na bjelkinje) (26). Također je dokazana učestalija pojavnost PCOS-a unutar nekih obitelji u odnosu na opću populaciju (27).

Za razvoj PCOS-a važnu ulogu imaju i intrauterini čimbenici koji uzrokuju promjene u epigenomu i na taj način promijene ekspresiju gena što uzrokuje pojavu bolesti u odrasloj dobi. Neki od intrauterinih čimbenika koji mogu djelovati na taj način su: intrauterine izloženost višku androgena i zastoj u fetalnom rastu. (30) Stoga, sve što uzrokuje fetalni zastoj rasta, kao što su pušenje i hipertenzija tijekom trudnoće, može pogodovati razvoju PCOS-a u odrasloj dobi (36).

Okolišni čimbenici rizika uključuju sjedilački način života i loša prehrana bogata visokokaloričnim namirnicama što uzrokuje debljinu i povećano nakupljanje metabolički aktivnog, visceralnog masnog tkiva. Zato je debljina povezana s pogoršanjem svih simptoma PCOS-a, a pogotovo menstrualnih nepravilnosti i inzulinske rezistencije (27,28,36). Važni okolišni čimbenici rizika su i endokrini disruptori, odnosno kemijske tvari koje imaju sposobnost mijenja hormonske aktivnosti. Jedan od endokrinih disruptora koji se dovodi u vezu s PCOS-om je BPA (bisfenol-a), koji čak i u zdravih žena pozitivno korelira s koncentracijama testosterona, a u bolesnica s PCOS-om je u značajno većim koncentracijama u usporedbi sa zdravom populacijom (31,32).

### 1.4.3 Patofiziologija

PCOS je odlukom Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) iz 2012. godine, svrstan u skupinu poremećaja uzrokovanih poremećajem hipotalamičko-hipofizno-ovarijalne osi (33). Smatra se da je taj poremećaj jako važna patofiziološka karakteristika PCOS-a. GnRH (engl. gonadotropin hormone-releasing hormone) je hormon koji se stvara u hipotalamusu i regulira stvaranje LH. Kod bolesnica s PCOS-om, lučenje GnRH je učestalije i većih amplituda čime se oslobađa više LH-a koji posljedično djeluje na *theca* stanice jajnika i potiče dodatno stvaranje androgena. U takvom androgenom okolišu, u jajniku se zaustavlja daljnji razvoj folikula i ne dolazi do odabira dominantnog folikula te posljedične ovulacije. Da bi došlo do razvoja folikula nužna je i koordinacija drugih hormona kao što su FSH i estrogen koji također ovise o hipotalamus-hipofiza osi što svjedoči o njezinoj važnosti za mehanizam razvoja PCOS-a. Iako je osovina hipotalamus-hipofiza poremećena, i dalje nije poznato je li se radi o primarnom poremećaju hipotalamusa ili je to tek sekundarna posljedica metaboličkog ili reproduktivnog poremećaja (23).

Nadalje, u bolesnica s PCOS-om je dokazana neosjetljivost hipotalamičkog odgovora na stimulaciju progesteronom i estrogenom, odnosno poremećena frekvencija i amplituda lučenja GnRH-a se događa zbog nemogućnosti ovarijskih hormona, estradiola i progesterona, da mehanizmom negativne povratne sprege smanje učestalost otpuštanja GnRH-a. Smatra se da ta smanjena osjetljivost na inhibiciju lučenja GnRH vodi do povećanog stvaranja LH-a, a posljedično i do androgenog okruženja u jajniku. Važnost utjecaja LH-a na povećano stvaranje androgena u jajniku se očituje u primjeni GnRH agonista prilikom čega dolazi do desenzitizacije GnRH receptora i posljedičnog pada koncentracije LH-a, ali i testosterona i androstendiona. Za potvrdu hipoteze o smanjenoj osjetljivosti na progesteron govori i činjenica da je za smanjenje pulsatilnosti lučenja GnRH-a, a posljedično i LH-a, u žena s PCOS-om potrebna veća koncentracija progesterona, nego u zdravih kontrola, odnosno da nakon primjene manje koncentracije progesterona, razina LH-a se smanjuje puno brže i više u kontrolnoj, zdravoj skupini, nego kod bolesnica s PCOS-om (34).

Inzulinska je rezistencija jako važna patofiziološka značajka PCOS-a, a povezanost između hiperandrogenemije i hiperinzulinemije je prepoznata već 1921. Smatra se da razvoju inzulinske rezistencije pogoduju različiti mehanizmi: smanjen klirens inzulina, smanjena



osjetljivost perifernih stanica na inzulin ili pak poremećna funkcija beta stanica gušterače. Inzulinska rezistencija je stanje koje obilježava i pretili bolesnici i bolesnici normalne tjelesne mase, ali je periferna osjetljivost na inzulin ipak bitno manja u pretilih bolesnicima u usporedbi s onima normalne tjelesne mase. Važno je naglasiti da postoje studije u kojima se nije pokazala inzulinska rezistencija kod bolesnika normalne tjelesne mase, ali se smatra da se do takvih zaključaka dolazi zbog toga što nema jedinstvenih dijagnostičkih kriterija inzulinske rezistencije, ali i genetičkih razlika bolesnika s obzirom na obiteljsku anamnezu prisutnosti dijabetesa tip 2. Poremećena funkcija beta stanica smanjenim lučenjem inzulina nakon obroka, a povećanim u bazalnim uvjetima. Iako smanjenje tjelesne mase povećava inzulinsku osjetljivost, ne utječe na disfunkciju beta stanica gušterače (44).

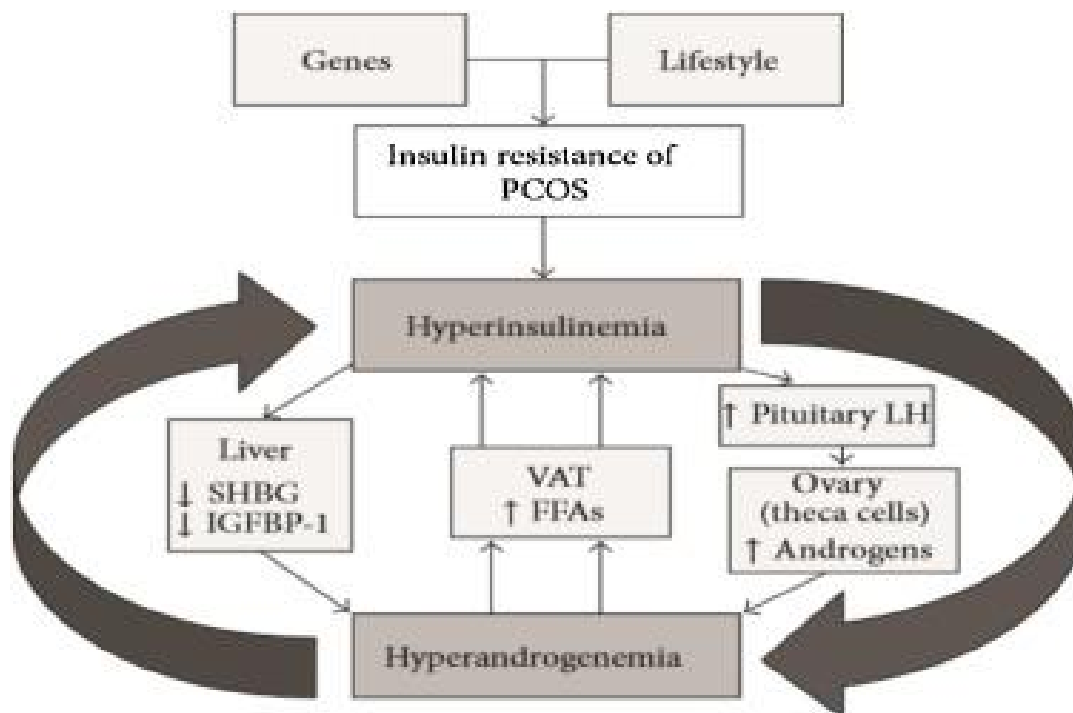
Dokazano je da koncentracija inzulina pozitivno korelira s koncentracijom androgena, ali i dalje nije poznato što nastaje prije. Većina dokaza podupire teoriju da je ipak hiperinzulinemija primarni poremećaj posebno zbog toga što se pokazalo da se nakon bilateralne ooforektomije smanjuje koncentracija androgena, ali hiperinzulinemija i dalje perzistira. Postoji više načina na koji hiperinzulinemija u žena s PCOS-om dovodi do hiperandrogenizma (44).

#### **1.4.3.1 Inzulin- križna reakcija s IGF-I (engl. insulin-like growth factor-IGF) receptorom**

Slične strukture kao inzulinski, IGF-I receptor se nalazi na *theca* stanicama jajnika. Inzulin se zbog te sličnosti može vezati i za taj receptor, ali s nešto manjom osjetljivošću, iako je i to značajno s obzirom na visoku koncentraciju inzulina u bolesnicima s PCOS-om. Također je opisano postojanje atipičnog, hibridnog receptora koji sadrži značajke oba receptora za kojeg se inzulin također može vezati. Vezavši se za takav tip receptora, inzulin potiče *theca* stanice jajnika na dodatnu sintezu androgena. Osim preko IGF-I receptora, smatra se da inzulin može djelovati na steroidogenezu preko vlastitih receptora, djelujući i na *theca* i *granulosa* stanice jajnika. To je dokazano uporabom protutijela na inzulinske receptore, što je smanjilo steroidogenezu (44).

#### **1.4.3.2 Inzulin- djelovanje na os hipotalamus-hipofiza-jajnik**

Inzulin utječe na povećanu steroidogenezu i preko djelovanja na hipofizu jer povećava amplitude lučenja LH-a u pretilih bolesnica s PCOS-om. Iako nije u potpunosti definiran mehanizam tog djelovanja, dokazano je da postoje inzulinski receptori u tkivu hipofize kao i njegovo djelovanje na povećano otpuštanje gonadotropina. Posljedična hiperandrogenemija stimulira visceralno masno tkivo iz kojeg se onda gomila slobodnih masnih kiselina što dodatno potiče hiperinzulinemiju, čime se zatvara taj *začarani krug* kao što je prikazano na Slici 2 (25,44).



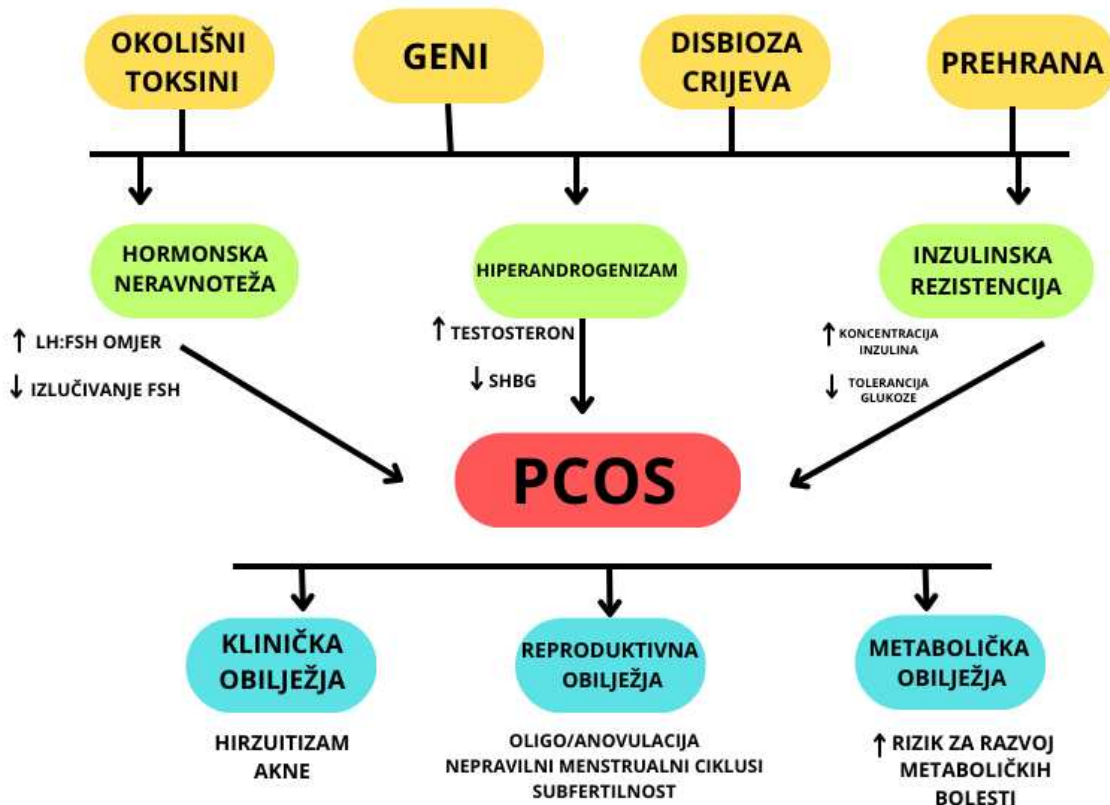
**Slika 2.** Utjecaj hiperinzulinemije na hiperandrogenemiju

Preuzeto iz: Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;8;3:100060. (25)  
 IGFBP-1- engl. *Insulin-like growth factor-binding protein-1*; VAT- engl. *visceral adipose tissue*; FFA- engl. *free fatty acids*

### 1.4.3.3 Inzulin- djelovanje na SHBG i IGFBP-I

SHBG je hormon koji veže androgene in a taj ih način čini manje metabolički aktivnima. Inzulin smanjuje sintezu SHBG-a u jetri i na taj način pogoduje većoj biodostupnosti i aktivnosti androgena. Također smanjuje sintezu IGFBP-I što rezultira većom koncentracijom IGF-I i snažnijim djelovanjem na theca stanice jajnika i posljedično steroidogenezu. Korelacija između ovih parametara je jako visoka pa se koncentracija SHBG-a može koristiti kao marker hiperinzulinemije, dok je njegova snižena koncentracija prediktivni čimbenik razvoja dijabetesa tip 2 (44).

Zaključno, PCOS se smatra bolešću heterogene etiologije i patofiziologije jer ne postoji jedinstven način objašnjenja razvoja ovog poremećaja i postoji više čimbenika koji utječu na izražajnost simptoma i aktivnost bolesti (28) (Slika 3).



**Slika 3.** Heterogenost patofiziologije razvoja PCOS-a

Preuzeto i prilagođeno prema: Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F i sur. Polycystic Ovary Syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *J Clin Med.* 2023;12:1454. (40)

#### 1.4.4 Dijagnostika

Učestalost postavljanja dijagnoze PCOS-a se mijenjala dugi niz godina što se događalo zbog promjena dijagnostičkih kriterija, ali naravno i učestalije pojave sjedilačkog načina života te nezdravih životnih navika. Danas postoje 3 tipa dijagnostičkih kriterija za postavljanje dijagnoze PCOS. Prvi koji su se koristili bili su NIH (engl. *US National Institute of Health*) kriteriji, a uključuju prisutnost kroničnih anovulacija i klinički i/ili biokemijski prisutan hiperandrogenizam/hiperandrogenemija. Od 2003. godine su se počeli koristiti i Rotterdamski kriteriji koji se koriste i u Hrvatskoj. Prema Rotterdamskim kriterijima, da bi se

postavila dijagnoza PCOS-a, moraju biti zadovoljena 2/3 zadana kriterija, a to su: biokemijski i/ili klinički prisutna hiperandrogenemija/hiperandrogenizam, oligo/anovulacija i ultrazvučno potvrđen nalaz policističnih jajnika. Prema najnovijim AES (engl. *Androgen Excess i PCOS Society*) kriterijima iz 2006. godine, najvažnije obilježje koje mora biti prisutno za postavljanje dijagnoze je hiperandrogenemija/hiperandrogenizam, odnosno prema tim kriterijima se dijagnoza PCOS-a uopće ne može postaviti ukoliko to obilježje nije prisutno u simptomatologiji bez obzira na moguću oligo/anovulaciju ili ultrazvučno potvrđen policistični izgled jajnika. AES kriteriji nikada nisu ušli u širu uporabu kao prva dva tipa kriterija (14,35)

Važno je naglasiti da sva tri tipa dijagnostičkih kriterija podrazumijevaju isključenja stanja koja mogu izazvati simptome slične PCOS-u. Iako rijetke, a neke i životno ugrožavajuće, postoje brojne bolesti koje mogu biti slične PCOS-u prema simptomatologiji: tumori jajnika ili nadbubrežne žlijezde koji luče androgene, ne-klasična kongenitalna hiperplazija, Cushingov sindrom, hiperprolaktinemija i prijevremeno zatajenje jajnika pa je pri postavljanju dijagnoze PCOS-a, ova spomenuta stanja važno isključiti (36).

Svim ovim kriterijima zajednička je značajka hiperandrogenemija/hiperandrogenizam što ima i smisla s obzirom da pogađa 60-100% pacijetice. Manifestira se kao klinički ili kao biokemijski hiperandrogenizam. Da bi se potvrdilo postojanje hiperandrogenemije, najčešće se vrše se laboratorijska mjerenja slobodnog i ukupnog testosterona (24). Najkorisnijim se smatra određivanje slobodnog testosterona jer on jedini može djelovati na ciljna tkiva, za razliku od vezanog koji cirkulira krvlju vezan za SHBG (45).

Jedno od važnijih obilježja PCOS-a je poremećena selekcija dominantnog folikula, odnosno povećan broj antralnih folikula zbog čega bolesnice imaju povećanu koncentraciju AMH-a, zbog čega se nameće pitanje njegove uporabe u dijagnostici PCOS-a ili barem prisutnosti ultrazvučno policističnih jajnika. Iako se čini kao dobar pokazatelj, još uvijek se ne koristi u ove svrhe zbog nemogućnosti standardizacije i određivanja odgovarajućih graničnih vrijednosti (36).

Osim dijagnosticiranja samog PCOS-a, takve je bolesnice potrebno podvrgnuti i drugim dijagnostičkim testovima zbog mogućeg razvoja komplikacija koje često prate ovo stanje, a to su inzulinska rezistencija i mogući razvoj dijabetesa tip 2, ali isto tako je važna procjena kardiovaskularnog rizika koji je u ovih bolesnica povećan. Stoga je potrebno nakon postavljanja dijagnoze PCOS-a procijeniti prisutnost moguće inzulinske rezistencije ili dijabetesa tip 2 odgovarajućim testovima, odrediti potpuni lipidni profil, i testove ponoviti

svako dvije godine kod pretilih bolesnica, ali i onih s višim rizikom za razvoj dijabetesa tip 2, a to su starije bolesnice, bolesnice s pozitivnom obiteljskom anamnezom dijabetesa ili pak pojavom gestacijskog dijabetesa u osobnoj anamnezi (35).

#### **1.4.5. Klinička slika**

S obzirom na heterogenost PCOS-a i različite simptome kojima se može prezentirati, zbog bolje preglednosti i organizacije postoje četiri fenotipa ovog sindroma koji se razlikuju po kliničkoj slici, prevalenciji i dugoročnim rizicima za razvoj komplikacija koje se povezuju s PCOS-om. Kao što je prikazano u Tablici 2, dolazi i do preklapanja karakteristika različitih fenotipova koji su određeni prema Rotterdamskim kriterijima iz 2003. godine. Podjela bolesnica u fenotipove se pokazala jako prikladnom za kliničku praksu, ali i za epidemiološka istraživanja jer omogućuje identifikaciju bolesnica s višim rizikom za razvoj metabličkih poremećaja i usporedbu ishoda liječenja različitih skupina bolesnica. Prema Rotterdamskim kriterijima, postoje tri glavna parametra koja se razmatraju da se bolesnica može svrstati u jedan od fenotipova, a to su: hiperandrogenizam, kronična anovulacija i ultrazvučno dokazana policistična morfologija jajnika (28,37).

**Tablica 2.** Fenotipovi sindroma policističnih jajnika temeljen na Rotterdamskim kriterijima

	<b>Teški oblik PCOS-a</b>	<b>Hiperandrogenizam i kronična anovulacija</b>	<b>Ovulatorni PCOS</b>	<b>Blagi oblik PCOS-a</b>
<b>Menstruacije</b>	Nepravilne	Nepravilne	Redovite	Nepravilne
<b>Ultrazvučni nalaz na jajnicima</b>	Policistični	Normalni	Policistični	Policistični
<b>Koncentracija androgena</b>	Visoka	Visoka	Visoka	Blago povišena
<b>Koncentracija inzulina</b>	Povećana	Povećana	Povećana	Normalna
<b>Rizici</b>	Potencijalno dugoročni	Potencijalno dugoročni	Nepoznato	Nepoznato
<b>Prevalencija</b>	61%	7%	16%	16%

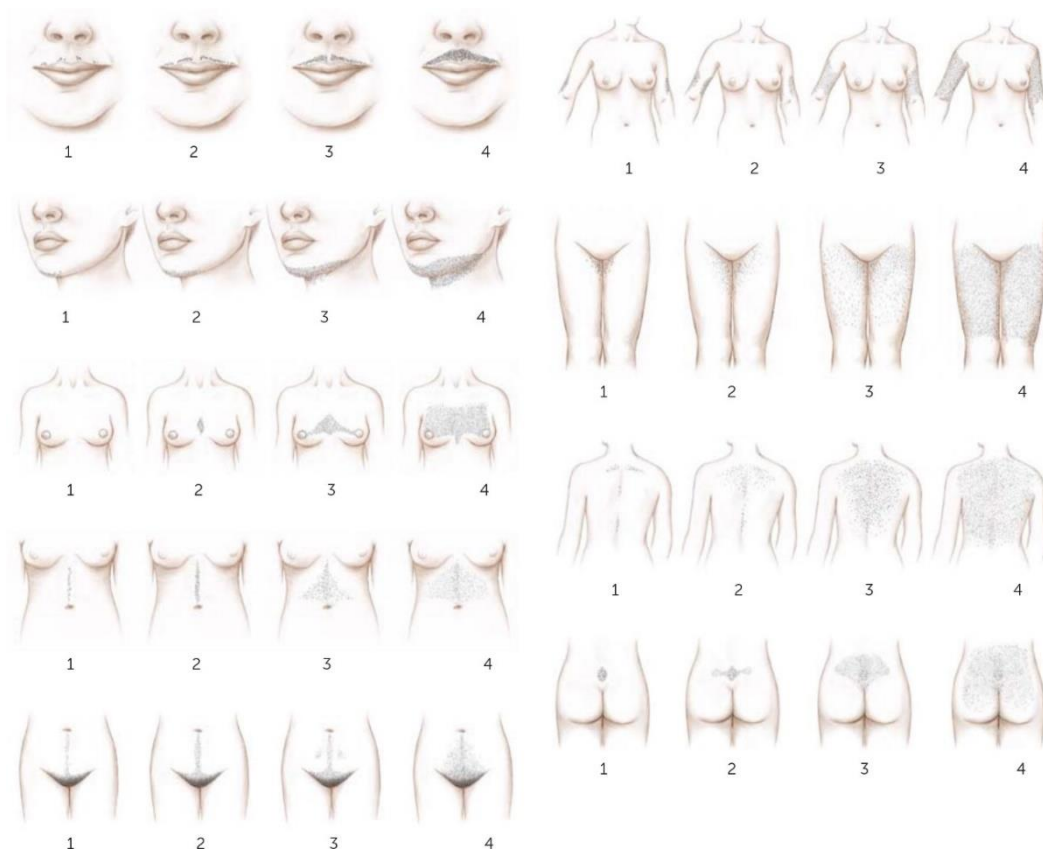
Preuzeto i prilagođeno prema: Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007;370:685–97. (28)

#### 1.4.4.1. Hiperandrogenizam

Hiperandrogenizam je najkonstantnija dijagnostička komponenta pri dijagnosticiranju sindroma policističnih jajnika. Može se dijagnosticirati klinički, odnosno subjektivnom procjenom povećane aktivnosti androgena, ali i biokemijski. Najčešći simptom hiperandrogenizma je hirzuitizam koji je prisutan u 60% bolesnica, a označava povećanu dlakavost po muškom načinu raspodjele i stupnjuje se po Ferriman-Gallweyevoj ljestvici (Slika 4). Ferriman-Gallweyevom ljestvicom se na temelju unaprijed određenih 9 mjesta na tijelu, ocjenjuje stupanj dlakavosti bodovima od 0-4. Granična vrijednost iznad koje se potvrđuje dijagnoza hirzuitizma ovisi o rasi i etnicitetu te je različita kod pripadnica različitih skupina, ali se za bolesnice s našeg srednjoeuropskog i mediteranskog prostora kao granična vrijednost postavljanja dijagnoze hirzuitizma koriste vrijednosti od 9 i više. Zbroj do 15 se smatra blagim, a veći od 25 teškim oblikom hirzuitizma. Hiperandrogenizam se manifestira i androgenom alopecijom (češće u starijih žena) te aknama (češće u mlađih žena). Iako česte u mlađih žena, pojava akni bez biokemijski dokazane hiperandrogenemije se ne povezuje s menstrualnim disfunkcijama i nemaju reproduktivne posljedice. Androgena alopecija, iako

dobar pokazatelj hiperandrogenizma, je jako rijetka u bolesnica s funkcionalnim uzrocima androgenog suviška kao što su bolesnice s PCOS-om. Stoga se pri kliničkoj procjeni hiperandrogenizma, najčešće oslanja na pojavu i stupnjevanje hirsutizma. Androgena se alopecija stupnjuje po Ludwigovoj ljestvici, a akne prema Cunnilifu (28,36,38).





**Slika 4.** Ferriman-Gallweyeva ljestvica

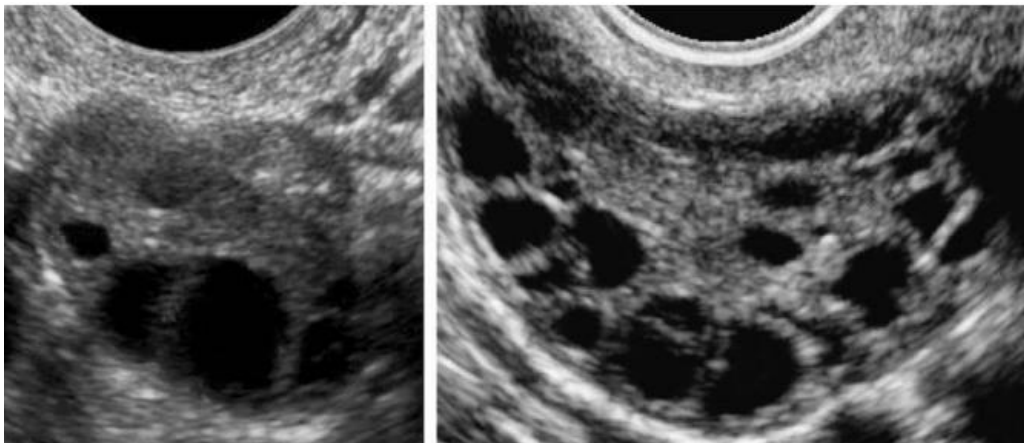
Preuzeto iz: Matheson E, Bain J. Hirsutism in women. *Am Fam Physician.* 2019;100:168-75. (38)

#### 1.4.4.2. Oligo/anovulacija

Oligo/anovulacija se klinički prezentira kao oligo/amenoreja. Oligomenoreja označava cikluse koji su duži od 35 dana ili pojava manje od 8 ciklusa godišnje, a amenoreja označava odsutnost mjesečnice više od 3 mjeseca uz isključenje moguće trudnoće kao uzroka. Ipak, pojava kroničnih anovulacija se ne povezuje samo s PCOS-om, nego treba isključiti druge uzroke kao što su bolesti hipofize (hiperprolaktinemija i smanjene koncentracije gonadotropina), pretjerane kalorijske restrikcije i tjelovježba. Iako se ovulatorne disfunkcije u žena s PCOS-om javljaju rano nakon menarhe i prezentiraju se kao oligo/amenoreja, važno je naglasiti da oligo/anovulacije mogu postojati i kod ciklusa normalnog trajanja (26-35 dana) (28,36).

### 1.4.4.3. Ultrazvučna morfologija policističnih jajnika

Ultrazvučni kriteriji za postavljanje dijagnoze policističnih jajnika uključuju prisutnost više od 12 folikula promjera 2-9 mm ili volumen jajnika veći od 10mL, mjereno transvaginalnim ultrazvukom za vrijeme folikularne faze ciklusa (Slika 5). Kod adolescentnih se bolesnica daje prednost transabdominalnom ultrazvuku i procjeni volumena jajnika jer je razlučivost transabdominalnog ultrazvuka manja pa se ne može precizno odrediti broj antralnih folikula, posebno u pretilih bolesnica. Smatra se da će se mjerenje Anti-Muller hormona (AMH), moći razmatrati kao zamjena ultrazvuku u ovom slučaju jer ga stvaraju granulosa stanice folikula u razvoju pa je koncentracija AMH-a u pozitivnoj korelaciji s brojem antralnih folikula (28,36).



**Slika 5.** Transvaginalni ultrazvučni prikaz normalnog i policističnog jajnika za vrijeme folikularne faze ciklusa

Preuzeto iz: Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007;370:685–97. (28)

## 1.4.6. Liječenje

### 1.4.6.1 Nefarmakološko liječenje

Liječenje PCOS-a je usmjereno na očuvanje reproduktivnih funkcija i redukciju simptoma kao što su hirzuitizam, akne i alopecija. Primarni i najvažniji način liječenja je promjena životnih navika, prvenstveno smanjenje tjelesne mase jer čak i malo smanjenje može rezultirati normalizacijom trajanja menstrualnog ciklusa i uspostavom ovulatornih ciklusa. Redukcija abdominalnog masnog tkiva, dovodi do povećanja inzulinske osjetljivosti što se pokazalo najvažnijim za uspostavu ovulatornih ciklusa. Gubitak tjelesne mase također smanjuje koncentraciju testosterona i povećava koncentraciju SHBG-a, što dovodi do smanjenja androgenih manifestacija na koži kao što su akne i hirzuitizam. Redukcija tjelesne mase se postiže kalorijskim restrikcijama, promjenom prehrambenih navika i umjerenom tjelovježbom. Važno je naglasiti da nagla promjena tjelesne mase uz veliki kalorijski deficit može rezultirati negativnim učincima na reproduktivne funkcije pa se pažnja treba usmjeriti na postepen i dugoročno zdrav način gubitka tjelesne mase (28,39).

Prvi korak prema zdravom gubitku tjelesne mase je promjena prehrambenih navika. Prehrana bi se trebala sastojati od hrane niskog glikemijskog indeksa koja je bogata vlaknima i omega-3 masnim kiselinama kojom se postiže uravnotežena razina glukoze bez naglih skokova njene koncentracije u krvi kao i stabilne koncentracije inzulina. Hrana niskog glikemijskog indeksa također regulira razine hormona koji djeluju na apetit, odnosno smanjuje koncentraciju grelina i povećava koncentraciju glukagona što rezultira duljim osjećajem sitosti. Osim hrane niskog glikemijskog indeksa, ketogena dijeta je također pokazala povoljne rezultate na smanjenje tjelesne mase, uspostavu redovitog menstrualnog ciklusa, smanjenje HOMA-IR indeksa (engl. *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*), ali i smanjenje triglicerida, LDL-a (engl. *low-density lipoprotein*) te povećanje HDL-a (engl. *high-density lipoprotein*) (40).

Postoje razne vrste dijeta koje su se pokazale zadovoljavajuće za poboljšanje kliničke slike PCOS-a. Najpoznatija je niskougljikohidratna dijeta. Ova je dijeta djelotvorna jedino ako se unosi manje kalorija nego se troši, odnosno ako je postignut kalorijski deficit. Isto tako, osim količine ugljikohidrata, važno je paziti i na njihovu kvalitetu jer isti broj kalorija ne mora označavati jednako kvalitetne namirnice. Osim što u ovoj dijeti ugljikohidrati čine manji dio dnevnog energetskeg unosa, važno je da ugljikohidrati koji se unose budu niskog glikemijskog indeksa. Hrana visokog glikemijskog indeksa izaziva jako nagli porast

koncentracije glukoze u krvi i posljedično nagli porast koncentracije inzulina. Povezana je i s većim rizikom za razvoj dijabetesa. Hrana niskog glikemijskog indeksa djeluje blagotvorno na inzulinsku rezistenciju, povećava HDL kolesterol i smanjuje trigliceride. Iako se niskouglikohidratnom dijetom postiže relativno brz gubitak težine koji je povoljan za ublažavanje simptoma PCOS-a, ipak se preporuča da se ne provodi dulje od 6 mjeseci zbog štetnog djelovanja na zdravlje koje proizlazi iz stroge restrikcije ugljikohidrata. Važno je naglasiti da ne mora postojati jako stroga restrikcija ugljikohidrata da bi ovaj tip dijeta bio uspješan. Naglasak se stavlja na blago smanjenje unosa ugljikohidrata uz kalorijski deficit, ograničavanje unosa zasićenih masti i umjerenu tjelovježbu (46).

Visokoproteinska dijeta je također pokazala povoljne učinke na gubitak tjelesne mase i poboljšanje inzulinskog profila, posebno kada se kombinira s nižim unosom masti. Viši unos proteina povećava osjećaj sitosti, doprinosi smanjenju abdominalne visceralne masti i potreban je za izgradnju i održavanje mišićne mase. Proteini bi trebali činiti 20% ukupnog dnevnog kalorijskog unosa. Jako je važno smanjenje unosa kalorija iz masti jer su masti energijom najbogatiji makronutrijent. Osim smanjenja unosa masti, važno je da veći dio masti koje se unose budu nezasićene masne kiseline. Unos nezasićenih masnih kiselina, za razliku od zasićenih, dokazano poboljšava inzulinsku osjetljivost i u zdravih pojedinaca i u onih koji boluju od dijabetesa. Unos masti ne bi trebao biti veći od 30% dnevnog unosa kalorija, od čega samo 10% čine zasićene masti (46).

Osim regulacije unosa ugljikohidrata, masti i bjelančevina, važno je postići i pravilan obrazac hranjenja. Potrebno je planirati i pravilno rasporediti obroke, s naglaskom da se obroci ne smiju preskakati. U studiji koja je provedena na pretilim ženama i ženama normalne tjelesne mase, pokazalo se poboljšanje inzulinske osjetljivosti kod ispitanica koje su imale pravilnu učestalost obroka u usporedbi sa skupinom s nepravilno raspoređenim obrocima tijekom dva tjedna. (46).

#### **1.4.6.2 Farmakološko liječenje**

Ne postoji jedinstvena farmakološka terapija bolesnica s PCOS-om, nego je svaka jedinstvena i prilagođena stanju i preferencama bolesnice. Farmakološkom se terapijom liječe samo simptomi PCOS-a kao što su sve posljedice suviška androgena: akne, hirsutizam i androgena alopecija, ali i inzulinska rezistencija. Zbog toga farmakološka terapija nije ni potrebna u blagom obliku PCOS-a kada simptomi nisu naglašeni pa je potrebno samo

redovito liječničko praćenje i promjena životnih navika. S obzirom da je PCOS cjeloživotno stanje, potrebna je cjeloživotna terapija koja je lako prilagodljiva potrebama bolesnica i promjenama njihovih životnih okolnosti (36).

Najčešći razlog zbog kojega paacijentice s PCOS-om traže liječenje su simptomi hiperandrogenizma, koji se najčešće manifestiraju na koži. Zato se osim farmakološkog liječenja preporučuju i razne kozmetičke i dermatološke tehnike u suzbijanju akni i hirzuitizma kao što su dermabrazija i terapija laserom. Lijekovi koji se mogu primijeniti za suzbijanje akni su retinoidi i antibiotici, *eflornitin* za smanjenje dlakavosti lica te *minoksidil* za androgenu alopeciju. Takva se terapija može primjenjivati jedino u bolesnica koje ne planiraju trudnoću jer eflornitin i retinoidi mogu imati teratogeno djelovanje. Ukoliko je potrebno daljnje liječenje zbog nezadovoljstva rezultatima, terapija izbora su oralni hormonski kontraceptivi koji sadrže progestin i/ili antiandrogeno djelovanje ko što su flutamide, ciproteron acetat i inhibitori 5 $\alpha$ -reduktaze koji se smatraju lijekovima izbora za hirzuitizam (36).

Liječenje oligo/anovulacije se provodi različito ovisno o tom planira li bolesnica trudnoću ili ne. Ukoliko nema želju za trudnoćom primjenjuju se kombinirani oralni hormonski kontraceptivi koji se sastoje od estrogenske i progesteronske komponente. Svaka od tih komponenti pokazuje povoljno djelovanje na simptome PCOS-a jer u konačnici smanje sintezu androgena u jajnicima. Blokiraju sintezu GnRH što rezultira smanjenjem sinteze i otpuštanja gonadotropina (36,43,47).

Estrogenska komponenta kontraceptiva povećava sintezu SHBG-a u jetri čime se postiže manja koncentracija slobodnih i metabolički aktivnih androgena. U svim dostupnim kontraceptivima estrogenska komponenta je gotovo uvijek etinil-estradiol (EE) čija doza može iznositi 15-50  $\mu$ g. (43).

Progesteronska komponenta je često različita i bira se prema potrebama bolesnice. Progestini se dijele u 4 generacije ovisno o tom kada su se počeli koristiti, ali se također razlikuju po potentnosti i kemijskoj strukturi. Prvu generaciju čine etinodiol diacetat i noretisteron, drugu levonogestrel i norgestrel dok treću generaciju čine gestoden, norgestimat i dezogestrel. Četvrtu generaciju progestina čine noviji lijekovi, nazvani još i antiandrogeni progestini, koji se vežu isključivo za progesteronske receptore čime su izbjegnute posljedice vezanja na androgene receptore, a uključuju akne, hirzuitizam i masnu kožu. Budući da se prve dvije generacije progestina mogu vezati i za androgene receptore, bolesnice mogu

iskusiti prethodno navedene nuspojave. Iz četvrte generacije lijekova najveći antiandrogeni učinak ima ciproteron acetat, a skupini pripadaju još i dienogest te drospirenon (43,48). Poznavajući simptomatologiju PCOS-a, zaključuje se da je važno izbjeći androgene učinke terapije, pa se bolesnicama najčešće preporučuju progestini treće i četvrte generacije sa specifičnim djelovanjem na progesteronske receptore (49).

Oralni kontraceptivi imaju dugoročno povoljno djelovanje jer djeluju protektivno na hiperplaziju endometrija, smanjuju učestalost karcinoma endometrija i jajnika a smanjuju i kardiovaskularne rizike. Unatoč povoljnom djelovanju, na umu treba imati moguće nuspojave koje se mogu javiti kod korištenja kontraceptiva kao i apsolutne kontraindikacije primjeni. Terapija kontraceptivima povećava rizik od tromboembolijskih događanja pa ako je prisutna tromboembolija u anamnezi terapija kontraceptivima je apsolutno kontraindicirana. Rizici za tromboemboliju ovise o dozi pojedine komponente kontraceptiva i nisu međusobno isti. Smatra se da niža doza etinil estradiola smanjuje tromboembolijski rizik. (49)

Ukoliko bolesnica ima poteškoće prilikom začeća, prije početka terapije važno je isključiti i partnerski faktor, odnosno pregledom partnera isključiti dodatne uzroke otežanog začeća. Ukoliko se ne pronađu abnormalnosti, pristupa se liječenju bolesnice. Najčešće se terapija započinje klomifen-citratom koji povećava sintezu i izlučivanje FSH-a kao posljedica povećane amplitude lučenja GnRH. Klomifen citrat smanjuje utjecaj estrogena na hipotalamus i hipofizu blokirajući mehanizam negativne povratne sprege. Povećana koncentracija FSH-a rezultira sazrijevanjem folikula i posljedičnom ovulacijom. Opasnost liječenja klomifen citratom uključuje mogućnost pojave sindroma hiperstimulacije jajnika i višestruke trudnoće (50). Osim klomifen citrata, za indukciju ovulacije se koriste i inhibitori aromataze kao što je letrozole, koji se pokazao i boljim izborom za indukciju ovulacije od klomifen citrata (51). Letrozol također smanjuje aktivnost estrogena i njegovo djelovanje na os hipotalamus-hipofiza-jajnik jer djeluje na način da reverzibilno blokira aromatazu i na taj način sprječava konverziju androgena u estrogen (36,51).

Važna terapija kod bolesnica s PCOS-om je i metformin, koji se već godinama koristi kao lijek za predijabetes i dijabetes. Kod bolesnica s PCOS-om se osim za tu indikaciju, koristi i kao sredstvo indukcije ovulacije, posebno kod pacijentica koje su rezistentne na liječenje klomifenom, a smatra se da čak ima i prednosti and klomifenom koji je lijek koji je prvi izbor pri indukciji ovulacije. Smatra se da bi bolesnicama koje prolaze kroz proces IVF-

a, svakako trebao biti ponuđen metformin kako bi se smanjio rizik za razvoj hiperstimulacijskog sindroma (75).

Osim terapije kontraceptivima, bolesnicama s PCOS-om se preporučuju i razni dodaci prehrani koji se koriste jer su potrebe za njima veće od onih koje se unose hranom, ali prema novijim istraživanjima mogu pokazati i blagotvorno djelovanje na simptomatologiju PCOS-a. Jedan od tih mikronutrijenata je mioinozitol. Primjenjuje se u dozi od 2000-4000 mg i dovodi do poboljšanja inzulinske rezistencije, ali i smanjenja koncentracije triglicerida te slobodnog testosterona, a u nekih bolesnica dovodi i do uspostavljanja spontanih ovulatornih ciklusa (52). Osim toga, mioinozitol se nameće i kao prva linija liječenja psiholoških simptoma PCOS-a kao što su depresija i anksioznost (42). Vitamin D se preporuča kao još jedan dodatak prehrani za koji se smatra da bi mogao imati pozitivne učinke na kliničku sliku PCOS-a, posebno jer se smatra da sudjeluje i u patogenezi ovog sindroma zbog prisutnosti njegovih receptora u jajnicima, hipofizi i hipotalamusu (53). Iako postoje studije koje pokazuju njegove pozitivne učinke na inzulinsku rezistenciju, oligo/amenoreju, oligo/anovulaciju postoje i one koje to ne pokazuju. Zato je posebno provesti više takvih istraživanja koja će utvrditi kako suplementacija vitamina D djeluje na simptome PCOS-a (41,54).

### **1.5 Inzulinska rezistencija**

Inzulinska rezistencija je stanje smanjene osjetljivosti nekih tkiva na fiziološke koncentracije inzulina, odnosno više koncentracije inzulina su potrebne da bi se njegovo fiziološko djelovanje održalo. Patofiziologija inzulinske rezistencije nije u potpunosti razjašnjena, ali postoji više teorija kojima se njen nastanak pokušava objasniti, a to su nakupljanje masti u jetri i skeletnim mišićima, upala i stres u endoplazmatskom retikulu, ali rezultati mnogih istraživanja pokazuju da je primarni uzrok razvoju inzulinske rezistencije pretilost. Sjedilački način života i prekomjerni unos hrane uzrokuju smetnje u inzulinskom signaliziranju stanicama i djeluju kao pokretač razvoja inzulinske rezistencije, a posljedično i dijabetesa tip 2, aterosklerotskih promjena i metaboličkog sindroma (55).

### 1.5.1 Dijagnostika i terapija

Inzulinska rezistencija je proces koji se razvija polako i na početku je bez simptomatologije pa se laboratorijska dijagnostika rjeđe provodi. Prilikom postavljanja dijagnoze postoji nekoliko pokazatelja koji je potvrđuju. HOMA-IR indeks, jedan od prvih pokazatelja koji se počeo koristiti u procjeni inzulinske rezistencije, je vrijednost koja se dobije kada se umnožak vrijednosti inzulina i glukoze mjeren natašte podijeli s 22.5. Iako se lako izračuna, jedinstvena granična vrijednost koja bi odredila postoji li inzulinska rezistencija ili ne, još nije određena. Granična vrijednost ovisi o dobi, spolu i rasi i jako se teško definira (56). TyG (engl. *triglyceride glucose*) indeks se prema posljednjim studijama pokazao kao osjetljiviji i specifičniji pokazatelj inzulinske rezistencije. Računa se prema formuli:  $\text{Ln}(\text{trigliceridi natašte (mg/dL)} \times \text{glukoza natašte (mg/dL)})/2$ . Točna granična vrijednost nije definirana, ali se vrijednosti između 4 i 8 smatraju normalnima (57,58).

Strategija terapije inzulinske rezistencije bi trebala biti multidisciplinarna i usmjerena na metaboličke promjene koje obilježavaju ovo stanje. Smanjenjem tjelesne mase povećava se oksidacija masti, a redovitom tjelovježbom povećava mišićna masa što poboljšava inzulinsku osjetljivost. Promjena načina života na taj način postaje glavna terapijska opcija za inzulinsku rezistenciju. Prehrana bi se trebala temeljiti na niskom unosu ugljikohidrata i masti, s nepromjenjivim brojem dnevnih obroka. Većina ugljikohidrata bi se po preporuci trebala unijeti u prvoj polovici dana, a kasnovečernji obroci bi se trebali izbjegavati. Smatra se da redosljed obroka također ima značajnu ulogu u povećanju inzulinske osjetljivosti pa se hrana visokog volumena i niske gustoće kao što su juhe i povrće preporuča unijeti prva, praćena proteinima i tek ond a ugljikohidratima. Gubitak tjelesne mase od 5 do 7% uz umjerenu tjelesnu aktivnost (150 minuta tjedno) i promjenu prehrane se smatraju glavnim terapijskim pristupom u liječenju inzulinske rezistencije, a posljedično i prevencije razvoja dijabetesa tip 2 (55,59).

## 1.6 Metabolički parametri važni za istraživanje

### 1.6.1 Lipidi- podjela i metabolizam

Najvažniji spojevi koji se ubrajaju u lipide su: trigliceridi, kolesterol i fosfolipidi. Lipidi su važan izvor energije za metaboličke procese, gotovo jednako važan kao ugljikohidrati. Nakon apsorpcije iz crijeva, lipidi se prenose limfom u obliku hilomikrona,



malih kapljica koje najvećim dijelom čine trigliceridi. Hilomikroni se, prolaskom kroz tkiva koja sintetiziraju lipoprotein lipazu, hidroliziraju na glicerol i masne kiseline, koje se onda mogu iskoristiti kao energetska izvor ili ponovno pohraniti u obliku triglicerida. Nakon što se hilomikroni hidroliziraju, u plazmi 95% lipida čine lipoproteini. Postoje četiri vrste lipoproteina: VLDL (lipoproteini vrlo male gustoće), IDL (lipoproteini srednje gustoće), LDL (lipoproteini male gustoće) i HDL (lipoproteini velike gustoće). Lipoproteini su važni za prijenos kolesterola i fosfolipida s periferije prema jetri i obrnuto, prilikom čega se razvijaju aterosklerotske promjene na endotelu krvnih žila. Najvažniji uzrok aterosklerotskih promjena su velike koncentracije LDL-a, koje povećavaju tjelesna neaktivnost i hrana bogata zasićenim mastima. Kao što LDL posreduje u razvoju ateroskleroze, tako HDL ima zaštitnu ulogu jer apsorbira kolesterol koji se odlaže u stijenke krvnih žila i inhibira razvoj oksidacijskog stresa. Dislipidemija je česta pojava kod bolesnica s PCOS-om, s prevalencijom od čak 70%. Zato se smatra da bi svim bolesnicama trebalo laboratorijski nadzirati koncentracije lipida i pravilnom prehranom i tjelovježbom održavati što niže vrijednosti LDL koji je važan čimbenik razvoja kardiovaskularnih bolesti (60,61).

### **1.6.2 HbA1c (glikolizirani hemoglobin)**

Glikolizirani hemoglobin je najvažniji marker koji se koristi za procjenu kontrole glikemije u bolesnika s dijabetesom i pozitivno korelira s rizikom za razvoj komplikacija. Koncentracija glikoliziranog hemoglobina odražava kretanje koncentracije glukoze u krvi u posljednja tri mjececa jer je to životni vijek eritrocita, a hemoglobin se krvlju prenosi unutar eritrocita. Upravo zbog toga što bilježi tromjesečne vrijednosti, nije povoljan za procjenu dnevnih varijabilnosti koncentracije glukoze. Postoji više čimbenika koji mogu utjecati na HbA1c što rezultira lažno sniženim ili lažno povišenim vrijednostima a to su: trudnoća, anemija i zatajenje bubrega. Kod bolesnica s PCOS-om se bilježi visok rizik razvoja metaboličkih poremećaja, uključujući inzulinsku rezistenciju i dijabetes tip 2, pa se HbA1c koristi za procjenu mogućeg razvoja navedenih poremećaja (61,62).

### **1.6.3 SHBG**

Globulin koji veže spolne hormone je protein koji se sintetizira u jetri, a njegova važna funkcija je regulacija koncentracija biološki aktivnih spolnih hormona jer se za njih veže

u krvi visokim afinitetom i na taj način utječe na njihovu biodostupnost. Koncentracije SHBG-a također mogu utjecati na dugoročnu prognozu PCOS-a jer je važan za patogenezu spomenutog sindroma. Koncentracije su SHBG-a u kod bolesnica s PCOS-om snižene jer je zbog hiperinzulinemije snižena njegova sinteza u jetri. Niske koncentracije SHBG-a su povezane s abdominalnom pretilošću i u negativnoj je korelaciji s indeksom tjelesne mase. Zbog toga je kod bolesnica s PCOS-om veća biodostupnost androgena i njihov učinci vidljiviji. Redukcijom tjelesne mase i umjerenom aerobnom tjelovježbom dolazi do povećanja sinteze SHBG-a u jetri i poboljšanja kliničke slike PCOS-a (28,74).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj ovog istraživanja je pokazati povezanost HOMA-IR s razinama triglicerida i SHBG-a, promatrajući ih kao parametre predviđanja razvoja ili već razvijene inzulinske rezistencije kod bolesnica s PCOS-om.

Sekundarni cilj ovog istraživanja je pokazati povezanost između HOMA-IR s razinama HbA1c, urata, HDL i LDL kolesterola u bolesnica s PCOS-om.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. U bolesnica s PCOS-om razina triglicerida će pozitivno korelirati s HOMA-IR.
2. U bolesnica s PCOS-om razina SHBG-a će negativno korelirati s HOMA-IR.
3. U bolesnica s PCOS-om razine HbA1c, urata, HDL i LDL kolesterola neće korelirati s HOMA-IR.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1 Vrsta istraživanja**

Provedeno istraživanje je presječni tip istraživanja (engl. *cross sectional study*).

### **3.2 Ispitanici**

U istraživanje je uključeno 30 ispitanica sa sindromom policističnih jajnika što je bio jedini kriterij uključanja u istraživanje. Iz istraživanja su isključene bolesnice na terapiji oralnim kontraceptivima i metforminom, trudnice, žene mlađe od 18 godina i žene u menopauzi.

### **3.3 Mjesto istraživanja**

Istraživanje je u potpunosti provedeno na Zavodu za endokrinologiju, dijabetologiju i bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split u akademskoj godini 2022/2023.

### **3.4 Opis istraživanja**

Prije početka istraživanja, sve su ispitanice potpisale informirani pristanak na kojem su detaljno opisani svi postupci koji su se provodili. Ispitanice su, nakon ispunjenog anketnog upitnika o životnim navikama, fizičkoj aktivnosti, redovitosti menstrualnog ciklusa, duljini trajanja dijagnoze PCOS-a i s tim sindromom povezanih simptoma, bile podvrgnute vaganju na bioimpedancijskoj vagi te laboratorijskom uzorkovanju krvi. U krvi su određene vrijednosti spolnih hormona, glukoze, inzulina, HbA1c (glikolizirani hemoglobin), lipida, urata i vitamina D. Nakon izračunavanja HOMA indeksa (umnožak vrijednosti inzulina i glukoze mjeren natašte podijeljen s 22.5), promatrana je korelacija opisanih laboratorijskih parametara i HOMA indeksa.

### 3.5 Obrada podataka

Kategorički podatci su prikazani u obliku cijelih brojeva (n) i postotaka (%). Razlike među kategoričkim varijablama određene su  $\chi^2$  testom. Za numeričke podatke, normalnost distribucije testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. U slučaju normalne distribucije, podatci su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija (SD), a razlike među grupama određene su nesparenim t testom. U slučaju značajne devijacije od normalne distribucije, podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (IKR). U tom slučaju su razlike među grupama određene Mann-Whitney U testom. Korelacije između HOMA-IR i antropometrijskih, metaboličkih i biokemijskih parametara procijenjene su koristeći Spearmanov koeficijent korelacije. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0.05$  za sve rezultate dobivene u ovom istraživanju. Statistička analiza je provedena upotrebom IBM SPSS statističkog paketa za Windows, verzija 26 (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

### 3.6 Etička načela

Prilikom provođenja ovog istraživanja su se štitili osobni podatci i prava bolesnika u skladu sa Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12) i Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08). Istraživanje je provedeno u skladu s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964.–2013.) Pristupnica je uputila zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split kako bi se odobrilo provođenje navedenog istraživanja. Etičko je povjerenstvo istraživanje odobrilo rješenjem br. 500-03/22-01/228 (Prilog 1).

## **4. REZULTATI**

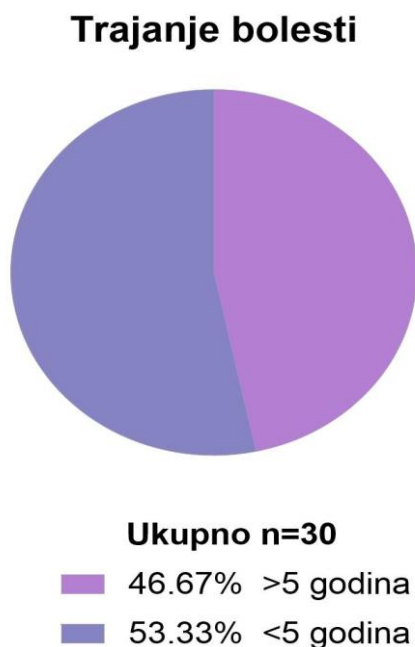


#### 4.1 Osnovni antropometrijski parametri i životne navike ispitanica

U ovo je presječno istraživanje bilo uključeno 30 bolesnica sa sindromom policističnih jajnika (Tablica 3). U odnosu na trajanje bolesti ispitanice su podijeljene na one kojima je dijagnoza PCOS-a postavljena prije više, odnosno manje od pet godina (Slika 6). Bolesnice koje boluju pet godina i dulje su više od tri godine starije u odnosu na one koje boluju kraće od pet godina ( $P=0.008$ ). Među osnovnim antropometrijskim parametrima nije bilo značajne razlike između istraživanih skupina.

Iako među ispitivanim skupinama nije bilo značajne razlike u učestalosti pušenja ( $P=0,057$ ), rezultati su pokazali da je broj aktivnih pušačica u kategoriji onih koje boluju dulje od pet godina bio više od četiri puta veći nego u kategoriji onih koje boluju kraće od pet godina.

Također, bolesnice koje su bolovale dulje su češće bolovale od hipotireoze u odnosu na one koje su bolovale kraće ( $P=0,042$ ).



**Slika 6** Podjela bolesnica s obzirom na trajanje bolesti

Podatci su prikazani u obliku cijelih brojeva i postotaka N (%)

**Tablica 3.** Osnovne karakteristike ispitanika u odnosu na trajanje bolesti

Parametar	Ukupno (n=30)	<5 godina (n=16)	>5 godina (n=14)	P*
<b>Antropometrijska obilježja; medijan (IKR) ili aritmetička sredina±SD</b>				
Dob (godine)	24 (22-26,5)	22 (21-24,75)	25,5 (23,75-31,5)	0,008
Tjelesna visina (cm)	171,36±7,57	170,75±7,95	172,17±7,28	0,668
Tjelesna masa (kg)	78,65 (68,23- 109,05)	82,8 (68,38- 103,5)	75,75 (67,03- 121,73)	0,967
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	2755 (23,88- 37,18)	27,85 (23,93- 36,85)	26,85 (23,88- 37,93)	0,944
<b>Navike; n (%)</b>				
Pušenje				
Nepušači	17 (58,6)	12 (75,0)	5 (38,5)	0,057
Bivši pušači	3 (10,3)	2 (12,5)	1 (7,7)	
Pušači	9 (31,0)	2 (12,5)	7 (53,8)	
Fizička aktivnost				
Fizički neaktivan	3 (10,3)	2 (12,5)	1 (7,7)	
Nekoliko puta godišnje				
2-3 x/mjeseč	1 (3,4)	1 (6,3)	0 (0)	
1 x/tjedan	3 (10,3)	0 (0)	3 (23,1)	
2-3 x/tjedan	7 (24,1)	4 (25,0)	3 (23,1)	
4-6 x/tjedan	8 (27,6)	5 (31,3)	3 (23,1)	
Svaki dan	4 (13,8)	3 (18,8)	1 (7,7)	
Svaki dan	3 (10,3)	1 (6,3)	2 (15,4)	
Lijekovi				
Ne pije lijekove	26 (89,7)	16 (100)	10 (76,9)	0,042
Levotiroksin	3 (10,3)	0 (0)	3 (23,1)	

\*nespareni t-test; Mann-Whitney U test ili  $\chi^2$  test; ITM – indeks tjelesne mase; IKR – interkvartilni raspon; SD – standardna devijacija; ITM: n=28; pušenje, fizička aktivnost, lijekovi: n=29

#### 4.2 Laboratorijski parametri ispitanica

Među odabranim laboratorijskim parametrima nije bilo statistički značajne razlike između bolesnica koje boluju dulje i kraće od pet godina (Tablica 4).

Iako među dvijema skupinama nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji urata u dvije istraživane skupine (P=0,082), primijećeno je da u kategoriji u kojoj bolest traje dulje od pet godina postoje bolesnice kojima je koncentracija urata izvan referentnih

vrijednosti, odnosno povišena (140-360  $\mu\text{mol/L}$ ). U kategoriji u kojoj bolest traje kraće od pet godina nije zamijećena opisana pojava.

Također, iako nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji LDL-a među grupama, zamijećeno je da medijan koncentracije LDL-a prelazi gornju graničnu vrijednost koja iznosi 3 mmol/L u grupi onih koje boluju dulje od pet godina.

**Tablica 4.** Metabolička obilježja ispitanika u odnosu na trajanje bolesti

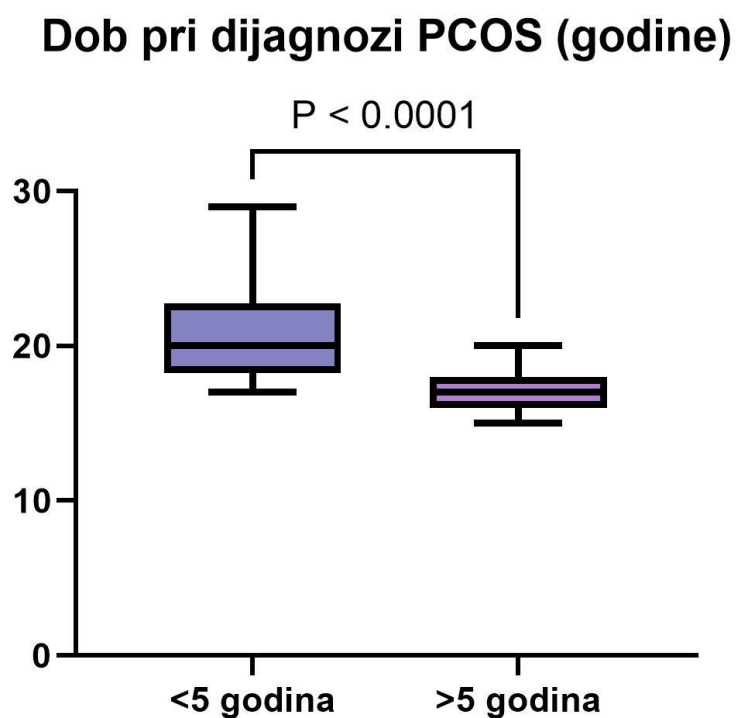
Parametar	Ukupno (n=30)	<5 godina (n=16)	>5 godina (n=14)	P*
<b>Laboratorijske vrijednosti; medijan (IKR) ili aritmetička sredina<math>\pm</math>SD</b>				
LH (IU/L)	7,99 $\pm$ 3,40	7,83 $\pm$ 3,85	8,17 $\pm$ 3,03	0,592
FSH (IU/L)	5,75 $\pm$ 1,71	5,26 $\pm$ 1,53	6,28 $\pm$ 1,82	0,870
SHBG (nmol/L)	40,3 (17,6-51,9)	34,5 (17,6-41,6)	45,95 (17,53-76,93)	0,432
Ukupni testosteron (nmol/L)	1,6 $\pm$ 0,76	1,83 $\pm$ 0,83	1,35 $\pm$ 0,62	0,526
GUK (mmol/L)	4,6 (4,4-4,8)	4,6 (4,4-4,8)	4,7 (4,05-5,0)	0,983
HbA1c (%)	5,3 (5,2-5,5)	5,3 (5,2-5,6)	5,3 (5,28-5,45)	0,491
Inzulin (pmol/L)	79,9 (54,55-179,55)	84,7 (55,6-279,9)	74,7 (49,65-178,33)	0,733
HOMA IR	2,4 (1,8-6,75)	2,8 (2,1-9,8)	2,3 (1,75-6,43)	0,807
25-OHD (nmol/L)	42,48 $\pm$ 12,56	40,93 $\pm$ 12,36	44,19 $\pm$ 13,22	0,458
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,68 $\pm$ 1,07	4,47 $\pm$ 1,12	4,91 $\pm$ 1,03	0,541
LDL (mmol/L)	2,5 (1,8-3,8)	2,5 (1,6-3,0)	3,35 (2,10-4,25)	0,249
HDL (mmol/L)	1,46 $\pm$ 0,41	1,4 $\pm$ 0,46	1,52 $\pm$ 0,36	0,796
Trigliceridi (mmol/L)	1,0 (0,6-1,3)	1,0 (0,6-1,4)	1,0 (0,58-1,23)	0,611
TyG indeks	4,43 $\pm$ 0,31	4,47 $\pm$ 0,34	4,39 $\pm$ 0,27	0,437
Urati ( $\mu\text{mol/L}$ )	301,38 $\pm$ 72,23	268,27 $\pm$ 47,21	337,80 $\pm$ 79,39	0,082

\*nespareni t test ili Mann-Whitney U test; LH – luteinizirajući hormon; FSH – folikul stimulirajući hormon; SHBG – globulin koji veže steroidne hormone; GUK – glukoza u krvi; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; HOMA-IR – *homeostatic model assessment for insulin resistance*; 25-OHD – 25-hidroksilirani vitamin D; LDL – lipoprotein niske gustoće; HDL – lipoprotein visoke gustoće; TyG indeks – trigliceridi-glukoza indeks; IKR – interkvartilni raspon; SD – standardna devijacija; LH, FSH, SHBG, HbA1c: n=29; inzulin, 25-OHD, LDL, HDL, trigliceridi: n=28; HOMA-IR, ukupni kolesterol: n=27; urati, TyG indeks: n=26

### 4.3 Klinička slika u odnosu na trajanje bolesti

Rezultati su pokazali da se dob pri postavljanju dijagnoze PCOS-a statistički značajno razlikovala kod bolesnica koje boluju dulje, odnosno kraće od pet godina ( $P < 0,001$ ). Naime, bolesnicama koje boluju kraće od pet godina, dijagnoza je postavljena tri godine kasnije u odnosu na one koje boluju dulje od pet godina. (Slika 7).

Nije dokazana statistički značajna razlika između dvije istraživane skupine u ostalim obilježjima kliničke slike (Tablica 5).



**Slika 7.** Razlika u dobi bolesnica prilikom postavljanja dijagnoze PCOS-a

Rezultati su prikazani u obliku medijana i pripadajućeg interkvartilnog raspona. Razlika je određena Mann-Whitney U testom.

**Tablica 5.** Obilježja kliničke slike PCOS-a u odnosu na trajanje bolesti

<b>Parametar</b>	<b>Ukupno (n=30)</b>	<b>&lt;5 godina (n=16)</b>	<b>&gt;5 godina (n=14)</b>	<b>P*</b>
Dijagnoza PCOS (godine); <i>medijan (IKR)</i>	18 (17-20,5)	20 (18,25-22,75)	17 (16-18)	<0,001
Akne; <i>n (%)</i>				
Izražene	3 (10,3)	3 (18,8)	0 (0)	0,379
Umjerene	15 (51,7)	7 (43,8)	8 (61,5)	
Nepravilni ciklusi; <i>n (%)</i>	29 (96,7)	15 (93,8)	14 (100)	0,341
Acanthosis nigricans; <i>n (%)</i>	13 (44,8)	6 (37,5)	7 (53,8)	0,379
Menarha (godine); <i>medijan (IKR)</i>	12 (12-14)	12 (12-13,75)	13 (12-14)	0,349
Ferriman-Gallway zbroj; <i>aritmetička sredina±SD</i>	8,14±6,78	6,88±6,15	9,69±7,42	0,273

\*nespareni t test ili Mann-Whitney U test ili  $\chi^2$  test; PCOS – sindrom policističnih jajnika; IKR – interkvartilni raspon; SD – standardna devijacija; dijagnoza PCOS, akne, acanthosis nigricans, menarha, Ferriman-Gallway zbroj: n=29

#### 4.4 Korelacije odabranih metaboličkih i biokemijskih parametara s HOMA-IR

Dokazana je snažna negativna korelacija SHBG-a ( $\rho = -0.675$ ,  $P < 0,001$ ), kao i HDL-a ( $\rho = 0.693$ ,  $P < 0,001$ ) s HOMA-IR (Tablica 6).

Nije bilo statistički značajne korelacije između HbA1c, LDL-a i urata s HOMA-IR dok trigliceridi i pripadajući TyG indeks pozitivno istatistički značajno koreliraju s HOMA-IR ( $\rho = 0,601$ ,  $P = 0,002$  za trigliceride i;  $\rho = 0,660$ ,  $P < 0,001$  za TyG indeks).

**Tablica 6.** Korelacija HOMA-IR s odabranim metaboličkim parametrima.

Parametar	HOMA-IR	
	$\rho^*$	$P$
LH (IU/L)	-0,143	0,485
FSH (IU/L)	-0,106	0,605
SHBG (nmol/L)	-0,675	<0,001
Ukupni testosteron (nmol/L)	0,271	0,172
GUK (mmol/L)	0,345	0,078
HbA1c (%)	0,300	0,136
Inzulin (pmol/L)	0,979	<0,001
25-OHD (nmol/L)	-0,275	0,184
Ukupni kolesterol (mmol/L)	0,441	0,027
LDL (mmol/L)	0,267	0,196
HDL (mmol/L)	-0,693	<0,001
Trigliceridi (mmol/L)	0,601	0,002
TyG indeks	0,660	<0,001
Urati ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,384	0,070

\*Spearmanov koeficijent korelacije; LH – luteinizirajući hormon; FSH – folikul stimulirajući hormon; SHBG – globulin koji veže steroidne hormone; GUK – glukoza u krvi; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; HOMA-IR – *homeostatic model assessment for insulin resistance*; 25-OHD – 25-hidroksilirani vitamin D; LDL – lipoprotein niske gustoće; HDL – lipoprotein visoke gustoće; TyG indeks – trigliceridi-glukoza indeks; GUK: n=30; LH, FSH, SHBG, HbA1c: n=29; inzulin, 25-OHD, LDL, HDL, trigliceridi: n=28; HOMA-IR, ukupni kolesterol: n=27; urati, TyG indeks: n=26

## **5. RASPRAVA**

Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako ispitivani metabolički i biokemijski parametri koreliraju s HOMA-IR u bolesnica s PCOS-om. Glavna značajka ovog sindroma je hiperandrogenizam koji nastaje kao posljedica povećane sinteze androgena u jajnicima, a prezentira se hirsutizmom i aknama (36), kliničkim obilježjima koji su također ispitivani u ovom istraživanju. Bolesnice su promatrane u odnosu na trajanje njihove bolesti, pa su u Skupinu 1 svrstane bolesnice kojima je PCOS dijagnosticiran prije manje od pet godina, a u Skupinu 2 one kojima bolest traje više od pet godina. U obje skupine bolesnica su očekivano dokazane povećane koncentracije androgena, točnije testosterona što je jedan od dijagnostičkih kriterija postavljanja dijagnoze PCOS-a (35). Cupisti i sur. su proveli studiju u kojoj su pokazali da je koncentracija testosterona u pozitivnoj korelaciji s tjelesnom masom i ITM-e (64) što je potvrđeno i u ovom istraživanju jer su bolesnice u Skupini 1 u prosjeku veće tjelesne mase i imaju više koncentracije testosterona, iako ne dovoljno više da bi razlika bila statistički značajna ( $P=0,526$ ). U istoj se studiji navodi i obrnuto proporcionalan odnos koncentracije SHBG-a i tjelesne mase, što se također potvrdilo i u ovom istraživanju jer se kod bolesnica Skupine 2, koje u prosjeku imaju manju tjelesnu masu, bilježe veće vrijednosti SHBG. Navedena razlika nije statistički značajna ( $P=0,432$ ), ali je ograničena malim brojem uzoraka.

Više od 30 % bolesnica u ovom istraživanju su aktivni pušači što prema studiji koju su proveli Pau i sur. (65) drastično povećava rizik za razvoj metaboličkog sindroma koji je jedna od komplikacija PCOS-a, a posebno se odnosi na bolesnice povećanog indeksa tjelesne mase. Također, kod bolesnica iz Skupine 2 je primijećeno da medijan koncentracije LDL-a bilježi vrijednosti koje prelaze gornju graničnu vrijednost od 3 mmol/L što se prema istraživanju koje su proveli Chelland Campbell i sur. (66) također dovodi u korelaciju s pušenjem jer pušenje dovodi povećanja ukupnog kolesterola, LDL-a i triglicerida. Čak 10% bolesnica se izjasnilo kao fizički neaktivne što dodatno povećava rizik razvoja pretilosti i posljedično metaboličkog sindroma.

Od ukupnog broja bolesnica, njih 10,3% je na terapiji levotiroksinom, a sve pripadaju Skupini 2 ( $P=0.042$ ). Iako se ne zna dovoljno o povezanosti hipotireoze i PCOS-a, studija koju su proveli Fatima i sur. pokazuje pozitivnu korelaciju navedenih stanja i zaključuje da hipotiroidizam može dovesti do pogoršanja kliničke slike PCOS-a, a posebno inzulinske



rezistencije pa se svim bolesnicama s PCOS-om preporučuje laboratorijski nadzor hormona štitnjače (67).

Iako je koncentracija glukoze u krvi svim bolesnicama bila unutar granica referentnih vrijednosti, vrijednosti inzulina i HOMA-IR su kod nekih bolesnica bile izvan referentnih vrijednosti, odnosno povišene. Navedene vrijednosti su više u bolesnica Skupine 1, kod kojih su se dokazale niže vrijednosti SHBG-a što potvrđuje studiju koju su proveli Tsilchorozidou i sur. gdje se zaključuje kako se zbog visoko negativne korelacije koncentracije SHBG-a i inzulina, snižene vrijednosti SHBG-a mogu koristiti kao prediktivni faktor za razvoj dijabetesa tip 2 jer su povezane s visokim koncentracijama inzulina (44).

Zhang i sur. su proveli istraživanje kojim su dokazali pozitivnu korelaciju hiperuricemije i lošijeg metabolizma lipida kod bolesnica s PCOS-om što se potvrdilo i u ovom istraživanju jer su povećane koncentracije urata zabilježene samo u Skupini 2, kod koje su također zamijećene i povećane koncentracije ukupnog kolesterola i LDL-a (68).

Svim bolesnicama u ovom istraživanju je postavljena dijagnoza PCOS-a za vrijeme adolescencije, što je razdoblje koje traje od 10. do 19. godine života, ali obuhvaća i razdoblje od osam godina nakon prve menstruacije. Prema istraživanju koje su proveli Peña i sur., postavljanje dijagnoze u vrijeme adolescencije predstavlja velik izazov i zahtijeva nešto drugačije kriterije od onih koji se koriste za odrasle bolesnice, jer su pojave koje su karakteristične za normalan pubertet, kao što su akne i nepravilni menstrualni ciklusi, također karakteristične i za PCOS. Kriteriji koji se koriste za dijagnozu su hiperandrogenizam (biokemijski ili klinički) i nepravilni menstrualni ciklusi te prisutnost ovulatorne disfunkcije. Ne preporuča se koristiti ultrazvučnu dijagnostiku zbog prisutnosti policistične morfologije i u adolescentica koje ne boluju od PCOS-a (69).

Uz HOMA indeks, visoku prediktivnu vrijednost za razvoj inzulinske rezistencije ima i Tyg indeks, koji se računa iz vrijednosti glukoze i triglicerida natašte. U ovom je istraživanju dokazana snažna pozitivna korelacija između ova dva indeksa ( $P < 0,001$ ) kao i triglicerida te HOMA indeksa ( $P = 0,002$ ), a u istraživanju koje su proveli Primo i sur. je dokazano kako Tyg indeks ima čak i bolju prediktivnu vrijednost u procjeni rizika za razvoj metaboličkog sindroma nego HOMA indeks pa je zbog toga i on bio uključen u ovo istraživanje (58). Zato se zaključuje da bi koncentracija triglicerida zbog visoke korelacije s HOMA i TyG indeksom mogla i sama poslužiti kao prediktivni čimbenik razvoja metaboličkog sindroma. U ovom je istraživanju zamijećena negativna korelacija HDL-a i

HOMA indeksa ( $P<0,001$ ). Smatra se da su niske koncentracije HDL-a povezane s visokom prevalencijom metaboličkog sindroma u bolesnica s PCOS-om i da na tako snižene koncentracije HDL-a utječe hiperinzulinemija, a ne hiperandrogenemija (72).

67-85 % bolesnica s PCOS-om imaju manjak vitamina D (54). U ovom je istraživanju, iako ne dovoljno da bi bilo statistički značajno ( $P=0,184$ ), zamijećena negativna korelacija između koncentracije vitamina D i HOMA indeksa, što bi značilo da možda postoji uloga vitamina D u razvoju inzulinske rezistencije što potvrđuju i Mansour i sur. u svom istraživanju. Mehanizam kojim bi vitamin D mogao djelovati na razvoj inzulinske rezistencije i drugih metaboličkih komplikacija i dalje nije poznat (54), ali se i u studiji koju su proveli Wehr i sur. također naglašava negativna korelacija razine vitamina D i indeksa tjelesne mase, triglicerida, te HOMA indeksa, a pozitivna korelacija vitamina D i HDL-a (70).

U ovom je istraživanju zabilježena izrazito negativna korelacija SHBG-a i HOMA indeksa ( $P<0,001$ ), na temelju čega se potvrđuje zaključak istraživanja koje su proveli Chen i sur. gdje je dokazana važna prediktivna vrijednost SHBG-a u procjeni rizika za razvoj inzulinske rezistencije, posebno kod pretilih bolesnica s PCOS-om (71). Koncentracija SHBG-a je obrnuto proporcionalna koncentraciji inzulina, što je u ovom istraživanju dokazano pozitivnom korelacijom inzulina i HOMA indeksa ( $P<0,001$ ). Iako je zabilježena pozitivna korelacija HbA1c i HOMA indeksa ( $P=0,136$ ), ona nije bila statistički značajna. Iz tog se zaključuje da, iako služi kao prediktivni čimbenik razvoja komplikacija dijabetesa tip 2, postoje drugi parametri, kao što je SHBG, koji bolje predviđaju razvoj inzulinske rezistencije ili je pak potreban veći broj ispitanika da bi se dokazala statistički značajna korelacija.

Potrebno je naglasiti i važna ograničenja ovog istraživanja. Riječ je o presječnom istraživanju s relativno malim brojem ispitanika. Iako se radi o PCOS-u koji je čest endokrinološki poremećaj, kriteriji isključenja su onemogućili uključivanje velikog broja bolesnica u ovo istraživanje zbog terapije koju koriste, a koja uključuje oralne kontraceptive i metformin. Važan nedostatak ovog istraživanja je i to što nije bilo kontrolne grupe ispitanica kako bi se mogle usporediti vrijednosti bolesnica i zdravih kontrola.

## **6. ZAKLJUČAK**

Ovim istraživanjem su djelomično potvrđene prethodno postavljene hipoteze. Dokazana je pozitivna korelacija triglicerida i HOMA indeksa te negativna korelacija SHBG-a i HOMA indeksa. Koncentracije urata, HbA1c-a i LDL-a nisu statistički značajno korelirale s HOMA indeksom. Jedini parametar iz treće hipoteze koji je ipak pokazao statistički značajnu negativnu korelaciju s HOMA indeksom je HDL što svjedoči o njegovoj važnosti u smanjenju rizika za razvoj metaboličkog sindroma bolesnica s PCOS-om. Zato se može zaključiti da se koncentracije SHBG-a, triglicerida i HDL-a mogu koristiti kao prediktori razvoja ili već razvijene inzulinske rezistencije kod bolesnica s PCOS-om.

## **7. REFERENCE**

1. Kasum M, Ženski spolni organi. U: Šimunić V i sur., urednici. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 3–5.
2. Šimunić V, Menstruacijski ciklus. U: Šimunić V i sur., urednici. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 40–5.
3. Roach MK, Andreotti RF. The normal female pelvis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60:3–10.
4. Ruggiero RJ, Likis FE. Estrogen: physiology, pharmacology, and formulations for replacement therapy. *J Midwifery Womens Health.* 2002;47:130–8.
5. Gershon E, Dekel N. Newly identified regulators of ovarian folliculogenesis and ovulation. *Int J Mol Sci.* 2020;21:4565.
6. Fiorentino G, Cimadomo D, Innocenti F, Soscia D, Vaiarelli A, Ubaldi FM i sur. Biomechanical forces and signals operating in the ovary during folliculogenesis and their dysregulation: implications for fertility. *Hum Reprod Update.* 2023;29:1–23.
7. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction.* 2020;159:R15–R29.
8. StatPearls [Internet]. Cox E, Takov V. Embryology, Ovarian follicle development. 2023 [citirano 2. srpnja 2023]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532300/>.
9. Endotext [Internet]. Reed BG, Carr BR. The normal menstrual cycle and the control of ovulation; 2018 [citirano 2. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>.
10. StatPearls [Internet]. Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle; 2022 [citirano 2. srpnja 2023]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>.
11. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217:129–40.
12. Šimunić V. Plodnost i neplodnost čovjeka. U: Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 119–40.
13. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve-should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod.* 2006;21:2729–35.

14. Pavičić Baldani D. Kronične anovulacije – Sindrom policističnih jajnika. U: Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska Knjiga; 2012. str 275–96
15. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: Update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:3361–73.
16. Moslehi N, Shab-Bidar S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause.* 2018;25:1046–55.
17. Škrkatić L. Važnije laboratorijske vrijednosti i pretvorba nalaza. U: Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 697–9.
18. Bhide P, Homburg R. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:38–45.
19. Broer S, Broekmans F, Laven J, Fauser B. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod.* 2014;20:688–701.
20. Hampl R, Šnajderová M, Mardešić T. Antimüllerian hormone (AMH) not only a marker for prediction of ovarian reserve. *Physiol Res.* 2011;60:217–23.
21. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol.* 2006;64:603–10.
22. Jorge PR. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4:108–13.
23. Azziz R, Carmina E, Chen ZJ, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS i sur. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers,* 2016;2:1–18.
24. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L i sur; International PCOS network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110:364–79.
25. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;8;3:100060.
26. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin,* 2014;43:123–47.
27. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol,* 2017;24:1–10.

28. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370:685–97.
29. Liao B, Qiao J, Pang Y. Central regulation of PCOS: Abnormal neuronal-reproductive-metabolic circuits in PCOS pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:667422.
30. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev*. 2016;37:467–520.
31. Nicolopoulou-Stamati P, Pitsos MA. The impact of endocrine disrupters on the female reproductive system. *Hum Reprod Update*. 2001;7:323–30.
32. Šimková M, Vítků J, Kolátorová L, Vrbíková J, Vosátková M, Včelák J i sur. Endocrine disruptors, obesity, and cytokines – how relevant are they to PCOS? *Physiol Res*. 2020;69:279–93.
33. Cunningham P. Pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Nurs Standard*, 2017;31:44–51.
34. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:582–90.
35. Chang S, Dunaif A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which criteria to use and when? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50:11–23.
36. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:270-84.
37. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106:6-15.
38. Matheson E, Bain J. Hirsutism in women. *Am Fam Physician*. 2019;100:168-75.
39. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. 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 2. *Endocr pract*. 2015;21:1415-26



40. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F i sur. Polycystic Ovary Syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *J Clin Med.* 2023;12:1454.
41. Ađar M, GÜngör K, GÜngör ND, Kavrut M, Madenli AA. Vitamin D supplementation inhibits NF- $\kappa$ B signaling pathway in lean and obese women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26:3973-7.
42. Cantelmi T, Lambiase E, Unfer VR, Gambioli R, Unfer V. Inositol treatment for psychological symptoms in Polycystic Ovary Syndrome women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:2383-9.
43. VrbÍková J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005;11:277-91.
44. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2004;60:1-17.
45. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W i sur.; Task force on the phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the androgen excess and PCOS society. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91:456-88.
46. Farshchi H, Rane A, Love A, Kennedy RL. Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome (PCOS): pointers for nutritional management. *J Obstet Gynaecol.* 2007;27:762-3.
47. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol,* 1999;181:1263-9.
48. Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:794-802.
49. De Melo AS, Dos Reis RM, Ferriani RA, Sales Vieira C. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *J Contracept,* 2017;8:13-23.
50. Tannus S, Burke YZ, Kol S. Treatment strategies for the infertile polycystic ovary syndrome patient. *Women's Health,* 2015;11:901-12.
51. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL i sur. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Res,* 2019;8:565.

52. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: restoring fertility through a pathophysiology-based approach. *Trends Endocrinol Metab*, 2018;29:1-13.
53. Dutkowska A, Konieczna A, Breska-Kruszewska J, Sendrakowska M, Kowalska I, Rachoń D. Recommendations on non-pharmacological interventions in women with PCOS to reduce body weight and improve metabolic disorders. *Endokrynol Pol*, 2019;70:198-212.
54. Mansour A, Hosseini S, Larijani B, Mohajeri-Tehrani MR. Nutrients as novel therapeutic approaches for metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *EXCLI J*, 2016;15:551- 64.
55. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46:15-37.
56. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodriguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A i sur. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:47.
57. Hosseini SM. Triglyceride-Glucose Index Simulation. *JCBR*. Spring 2017;1:11-16.
58. Primo D, Izaola O, de Luis DA. Triglyceride-glucose index cutoff point is an accurate marker for predicting the prevalence of metabolic syndrome in obese caucasian subjects. *Ann Nutr Metab*. 2023;79:70-7.
59. Papakonstantinou E, Oikonomou C, Nychas G, Dimitriadis GD. Effects of diet, lifestyle, chrononutrition and alternative dietary interventions on postprandial glycemia and insulin resistance. *Nutrients*. 2022;14:823.
60. Guyton AC, Hall JE. *Metabolizam lipida*. U: Guyton AC, Hall JE, urednici. *Medicinska fiziologija*. Trinaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 863-5
61. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56:137-42.
62. Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Aust J Gen Pract*. 2021;50:628-32.
63. Mortada R, Kallail KJ, Dong F, Karakas S. HbA1c in patients with Polycystic Ovary Syndrome: A potential marker of inflammation. *J Reprod Infertil*. 2015;16:203-6.

64. Cupisti S, Dittrich R, Binder H, Kajaia N, Hoffmann I, Maltaris T i sur. Influence of body mass index on measured and calculated androgen parameters in adult women with hirsutism and PCOS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:380-6.
65. Pau CT, Keefe CC, Welt CK. Cigarette smoking, nicotine levels and increased risk for metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:551-5.
66. Chelland Campbell S, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation – the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis*. 2008;201:225-35.
67. Fatima M, Amjad S, Sharaf Ali H Sr, Ahmed T, Khan S, Raza M i sur. Correlation of subclinical hypothyroidism with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Cureus*. 2020;12:e8142.
68. Zhang Y, Cai M, Dilimulati D, Lin Z, Sun H, Cui R i sur. Correlation between serum uric acid and body fat distribution in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:782-808.
69. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M i sur.. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*. 2020;18(1):72.
70. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR i sur. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:575-82.
71. Chen F, Liao Y, Chen M, Yin H, Chen G, Huang Q i sur. Evaluation of the efficacy of sex hormone-binding globulin in insulin resistance assessment based on HOMA-IR in patients with PCOS. *Reprod Sci*. 2021;28:2504-13.
72. Gambineri A, Repaci A, Patton L, Grassi I, Pocognoli P, Cognigni GE i sur. Prominent role of low HDL-cholesterol in explaining the high prevalence of the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:797-804.
73. Southern Illinois University [Internet]. King D. Ovarian cortex; 2022 [citirano 3. srpnja 2023]. Dostupno na: <https://histology.siu.edu/erg/RE005b.htm>.
74. Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of sex hormone-binding globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, manifestations, genetics, and treatment. *Int J Womens Health*. 2022;14:91-105.

75. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med.* 2014;2:56.

## **8. SAŽETAK**

**Naslov:** Korelacija metaboličkih parametara s HOMA indeksom bolesnica s PCOS

**Cilj istraživanja:** Primarni cilj ovog istraživanja je pokazati korelaciju HOMA-IR indeksa s razinama triglicerida i SHBG-a, promatrajući ih kao parametre predviđanja razvoja ili već razvijene inzulinske rezistencije kod bolesnica s PCOS-om. Sekundarni cilj ovog istraživanja je pokazati korelaciju HOMA-IR indeksa s razinama HbA1c, urata, HDL i LDL kolesterola u pacijentica s PCOS-om.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 30 ispitanica sa sindromom policističnih jajnika što je bio jedini kriterij uključanja u istraživanje. Iz istraživanja su isključene bolesnice na terapiji oralnim kontraceptivima i metforminom, trudnice, žene mlađe od 18 godina i žene u menopauzi. Ispitanice su ispunile anketni upitnik o životnim navikama, fizičkoj aktivnosti, redovitosti menstrualnog ciklusa, duljini trajanja dijagnoze PCOS-a i s tim sindromom povezanih simptoma. Nakon toga su izvagane na bioimpedancijskoj vagi i uzorkovana je krv za laboratorijsku dijagnostiku. U krvi su određene vrijednosti spolnih hormona, glukoze, inzulina, HbA1c (glikolizirani hemoglobin), lipida, urata i vitamina D. Nakon izračunavanja HOMA indeksa (umnožak vrijednosti inzulina i glukoze mjeren natašte podijeljen s 22,5), promatrana je korelacija opisanih laboratorijskih parametara i HOMA indeksa.

**Rezultati:** Dokazana je pozitivna korelacija triglicerida i HOMA indeksa ( $\rho=0,604$ ;  $P<0,001$ ), negativna korelacija SHBG-a i HOMA indeksa ( $\rho= -0,675$ ;  $P<0,001$ ) te HDL-a i HOMA indeksa ( $\rho= -0,693$ ,  $P<0,001$ ). Nije dokazana statistički značajna korelacija između HOMA indeksa i urata ( $\rho=0,384$ ;  $P=0,07$ ), HbA1c-a ( $\rho=0,3$ ;  $P=0,136$ ) te LDL-a ( $\rho=0,267$ ;  $P=0,196$ ).

**Zaključak:** Koncentracija triglicerida se zbog statistički značajne pozitivne korelacije s HOMA indeksom može koristiti kao parametar predviđanja razvoja ili već razvijene inzulinske rezistencije kod bolesnica s PCOS-om. Isto vrijedi i za SHBG te HDL koji zbog statistički značajne negativne korelacije s HOMA indeksom, imaju protektivnu ulogu u razvoju inzulinske rezistencije i ostalih metaboličkih komplikacija PCOS-a. Povećanje koncentracije SHBG-a i HDL-a će utjecati na poboljšanje kliničke slike bolesnica s PCOS-om, ali i smanjiti rizik razvoja metaboličkog sindroma.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Corellation of metabolic parameters with HOMA-IR index of patients with PCOS

**Objectives and background:** The primary goal of this research is to show the correlation of HOMA-IR index with triglyceride and SHBG levels, observing them as parameters for predicting the development or already developed insulin resistance in patients with PCOS. The secondary goal of this research is to show the correlation of HOMA-IR index and HbA1c, LDL, HDL and urate levels.

**Patients and methods:** There were 30 patients with polycystic ovary syndrome that were included in the study, which was the only inclusion criteria. Patients on oral contraceptives and metformin therapy, pregnant women, women under the age of 18 and women in menopause were excluded from the study. Patients filled out a questionnaire about lifestyle habits, physical activity, regularity of the menstrual cycle, duration of PCOS diagnosis and symptoms associated with this syndrome. After that, they were weighed on a bioimpedance scale and blood was sampled for laboratory diagnostics. The concentrations of sex hormones, glucose, insulin, HbA1c (glycated haemoglobin), lipids, urate and vitamine D were determined in the blood. After calculating the HOMA index (which is calculated by dividing the product of fasting insulin and glucose values by 22.5), the correlation between the described laboratory parameters and the HOMA index was observed.

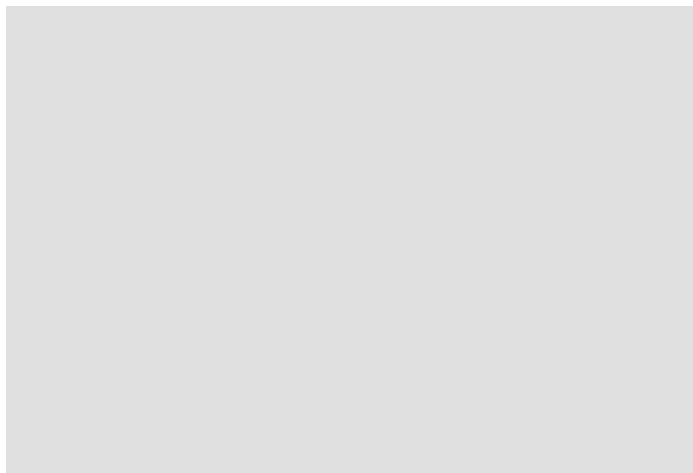
**Results:** A positive correlation between triglycerides and HOMA index ( $\rho=0.604$ ;  $P<0.001$ ) and a negative correlation between SHBG and HOMA index ( $\rho= -0.675$ ;  $P<0.001$ ) and HDL and HOMA index ( $\rho= -0.693$ ,  $P<0.001$ ) was proven. No statistically significant correlation between the HOMA index and urate ( $\rho=0.384$ ;  $P=0.07$ ), HbA1c ( $\rho=0.3$ ;  $P=0.136$ ) and LDL ( $\rho=0.267$ ;  $P=0.196$ ) concentrations was proven.

**Conclusion:** Triglyceride concentration can be used as a parameter for predicting the development or already developed insulin resistance in patients with PCOS due to the statistically significant positive correlation with the HOMA index. The same applies to SHBG and HDL, which, due to the statistically significant negative correlation with the HOMA index, have a protective role in the development of insulin resistance and other metabolic complications of PCOS. Increasing the concentration of SHBG and HDL will affect the improvement of the clinical features of a patient with PCOS and reduce the risk of developing metabolic syndrome later in life.



## **10. ŽIVOTOPIS**

## OSOBNI PODATCI:



## OBRAZOVANJE:

2017. – 2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

2013. – 2017

2005. – 2013

## ZNANJA I VJEŠTINE:

- aktivno korištenje engleskog jezika (samoprocjena C1)
- poznavanje talijanskog i njemačkog jezika (samoprocjena B1)
- vozačka dozvola B kategorije
- rad u programu Microsoft Office

## AKTIVNOSTI:

2023. - predstavnica odbojkaškog tima Medicinskog fakulteta u Splitu na međunarodnom sportskom natjecanju u Budvi

2022. - klinička praksa u OB Dubrovnik na Odjelu za oftalmologiju i optometriju

2022.-danas - članica pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu „Vox Cordis“

2021. – 2022. - volonterka pri projektu o hipertenziji „Lov na tihog ubojicu“

## **11. PRILOZI**

## Prilog 1. Odobrnje etičkog povjerenstva KBC-a Split



KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/22-01/328  
Ur. broj: 2181-147/01/06/LJ Z-23-02

Split, 27.01.2023.

### IZVOD IZ ZAPISNIKA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 23/2023

#### 2.

Doc.dr.sc. Aneta Novak, dr.med. iz Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split uputila je Etičkom povjerenstvu zahtjev za odobrenje provedbe istraživanja:

*\* Korelacija metaboličkih parametara s HOMA indeksom bolesnica s PCOS \**

Istraživanje za potrebe diplomskog rada će se provesti u Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split u trajanju od 6 mjeseci. Suradnik u istraživanju je studentica Medicinskog fakulteta u Splitu Nikolina Kelava.

Nakon razmatranja zahtjeva, donesen je sljedeći

#### Zaključak

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika u Zakonu o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakonu o provedbi Opće uredbе o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Etičko povjerenstvo je suglasno i odobrava provođenje istraživanja.

PREDSEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA  
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT  
IZV. PROF. DR. SC. LUBO ŽNAOR