



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Душан М. Симић

**УТИЦАЈ ИНОЗИТОЛА НА ЕНДОКРИНО-
МЕТАБОЛИЧКИ ПРОФИЛ И РЕДОКС СТАТУС
ПАЦИЈЕНТКИЊА СА СИНДРОМОМ
ПОЛИЦИСТИЧНИХ ЈАЈНИКА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2022.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Dusan M. Simic

**UTICAJ INOZITOLA NA ENDOKRINO-METABOLICKI
PROFIL I REDOKS STATUS PACIJENTKINJA SA
SINDROMOM POLICISTICNIH JAJNIKA**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2022.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Dusan M. Simic

**INFLUENCE OF INOSITOL ON ENDOCRINE-METABOLIC
PROFILE AND REDOX STATUS OF PATIENTS WITH
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2022.

Идентификациона страница докторске дисертације (ћирилицом)

Аутор
Име и презиме: Душан М. Симић
Датум и место рођења: 27.09.1974. Ниш, Србија
Садашње запослење: Дом Здравља Ниш, Србија
Докторска дисертација
Наслов: УТИЦАЈ ИНОЗИТОЛА НА ЕНДОКРИНО-МЕТАБОЛИЧКИ ПРОФИЛ И РЕДОКС СТАТУС ПАЦИЈЕНТКИЊА СА СИНДРОМОМ ПОЛИЦИСТИЧНИХ ЈАЈНИКА
Број страница: 95
Број слика: 4 слике, 16 графикана, 10 табела
Број библиографских података: 175
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицина
Ментори: Проф. Др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 10.02.2021.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 05/2184 од 02.03.2021.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата: 1 Проф. др Душан Ђурић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација; председник 2 Доц. др Горан Бабић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство; члан 3 Проф. др Ненад Стојиљковић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан
Комисија за оцену и одбране докторске дисертације: 1. титула, име и презиме, звање, назив факултета/ института и универзитета 2. титула, име и презиме, звање, назив факултета/ института и универзитета 3. титула, име и презиме, звање, назив факултета/ института и универзитета 4. титула, име и презиме, звање, назив факултета/ института и универзитета 5. титула, име и презиме, звање, назив факултета/ института и универзитета
Датум одбране дисертације:

Identifikaciona stanica doktorske disertacije (latinica)

Autor
Ime i prezime: Dusan M. Simic
Datum i mesto rođenja: 27.09.1974. Nis Srbija
Sadašnje zaposlenje: Dom zdravlja Nis, Srbija
Doktorska disertacija
Naslov: UTICAJ INOZITOLA NA ENDOKRINO-METABOLIČKI PROFIL I REDOKS STATUS PACIJENTKINJA SA SINDROMOM POLICISTIČNIH JAJNIKA
Broj stranica: 95
Broj slika: 4 slike 16 grafikona, 10 tabela
Broj bibliografski podataka: 175
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentori: Prof. dr Aleksandra Dimitrijevic, vandredni profesor Fakulteta medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu
Ocena i odbrana
Datum prijave teme: 10.02.2021.
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: 05/2184 od 02.03.2021.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata: 1 Prof. dr Dušan Đurić, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Klinička farmacija; predsednik 2 Doc. dr Goran Babić, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Ginekologija i akušerstvo; član 3 Prof, dr Nenad Stojiljković, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu za užu naučnu oblast Fiziologija, član
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacija:
Datum odbrane disertacije

Identifikaciona stranica doktorske disertacije na engleskom jeziku

Author
Name and surname: Dusan M. Simic
Date and place of birth: 27.09.1974. Nis, Serbia
Current employment: Health Center Nis, Serbia
Doctoral Dissertation
Title: INFLUENCE OF INOSITOL ON ENDOCRINO-METABOLIC PROFILE AND REDOX STATUS OF PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME
No. of pages: 95
No. of images: 4 pictures 16 figures, 10 tables
No. of bibliographic data: 175
Institution and place of work: Faculty of medical sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
Mentors: Prof. dr Aleksandra Dimitrijevic, Associate professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 10.02.2021.
Decision number and date of acceptance of the doctoral: 05/2184 from 02.03.2021.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate's conditions: 1 Prof. Dr. Dušan Đurić, full professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Clinical Pharmacy; President 2 Doc. Dr. Goran Babić, Assistant Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Gynecology and Obstetrics; member 3 Prof. Dr. Nenad Stojiljković, Associate Professor at the Faculty of Medicine, University of Nis for the narrow scientific field of Physiology, member
Commission for evaluation and defense of doctoral: 1. title, name and surname, position, name of faculty/ institute and university 2. title, name and surname, position, name of faculty/ institute and university 3. title, name and surname, position, name of faculty/ institute and university 4. title, name and surname, position, name of faculty/ institute and university 5. title, name and surname, position, name of faculty/ institute and university
Date of Dissertation Defense:

ЗАХВАЛНИЦА

Докторску дисертацију је било немогуће израдити без несебичне помоћи дивних људи, којима овом приликом желим да се захвалим.

Захваљујем се мом ментору, проф. др Александри Димитријевић за велику стручну и нарочито пријатељску помоћ и подршку од момента идеје до реализације докторске дисертације.

Такође, велику и неизмерну захвалност дугујем декану, проф. др Владимиру Јаковљевићу, на стручној и пријатељској помоћи, а највише на корисним саветима који су ми били од немерљиве вредности током израде докторске дисертације.

Искрено се захваљујем доц. др Тамари Николић Турнић за све оне најсуптилније смернице које и чине срж добро стилизоване докторске дисертације.

И наравно, посебну захвалност дугујем својој породици, оцу за научне идеале, мајци на снази и упорности коју ми је даривала, мојој супрузи на огромном разумевању и својој деци на инспирацији. Без њихове љубави, подршке и разумевања никада на бих стигао докле јесам.

САЖЕТАК

Поремећај функције јајника или дисфункција јајника је стање у коме долази до неравнотеже односно поремећаја у стварању полних хормона, а услед чега настају поремећаји у менструалном циклусу и смањена способност зачећа или одржавања трудноће. Општи циљ био је испитати потенцијалну улогу Д-хиро-инозитола у регулисању оваријалне функције жена са полицистичном оваријалном болешћу. Посебан акценат овог истраживања био је на испитивању утицаја тромесечне суплементације Д-хиро-инозитолом на ендокринолошки и метаболички профил пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника, као и на промене системског редокс статуса у крви испитаница. Истраживање се спровело као проспективна интервентна студија која је укључила 37 жена са дијагнозом PCOS којима се у трајању од три месеца примењивао Д-хиро инозитол у дози од 500 mg једном дневно ради побољшања оваријалне функције.

Резултати овог истраживања указују да тромесечна примена Д-хиро инозитола је ефикасна код пацијенткиња са дијагнозом полицистичног оваријалног синдрома у смислу побољшања оваријалне функције. Најзначајније промене концентрације хормона се огледају у вредностима тестостерона, које су биле значајно више након тромесечне суплементације Д-хиро инозитолом. Са друге стране, индекс телесне масе, обим струка и телесна тежина као главне антропометријске мере нису се значајно промениле код пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом након суплементације у односу на период пре примене Д-хиро инозитола. Такође, ова студија је потврдила антиоксидативни потенцијал Д-хиро инозитола смањењем концентрације биомаркера оксидативног стреса и повећањем активности супероксид дсимутазе и каталазе што потврђује тезу да је оксидациони стрес је укључен у патогенезу и будуће компликације дисфункције јајника.

Кључне речи: полицистични оваријални синдром, инозитол, метаболички профил, инсулин, LH, FSH.

SAŽETAK

Poremećaj funkcije jajnika ili disfunkcija jajnika je stanje u kome dolazi do neravnoteže odnosno poremećaja u stvaranju polnih hormona, a usled čega nastaju poremećaji u menstrualnom ciklusu i smanjena sposobnost začeća ili održavanja trudnoće. Opšti cilj bio je ispitati potencijalnu ulogu D-hiro-inozitola u regulisanju ovarijalne funkcije žena sa policističnom ovarijalnom bolešću. Poseban akcenat ovog istraživanja bio je na ispitivanju uticaja tromesečne suplementacije D-hiro-inozitolom na endokrinološki i metabolički profil pacijentkinja sa sindromom policističnih jajnika, kao i na promene sistemskog redoks statusa u krvi ispitanica. Istraživanje se sprovело kao prospektivna interventna studija koja je uključila 37 žena sa dijagnozom PCOS kojima se u trajanju od tri meseca primenjivao D-hiro inozitol u dozi od 500 mg jednom dnevno radi poboljšanja ovarijalne funkcije.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da tromesečna primena D-hiro inozitola je efikasna kod pacijentkinja sa dijagnozom policističnog ovarijalnog sindroma u smislu poboljšanja ovarijalne funkcije. Najznačajnije promene koncentracije hormona se ogledaju u vrednostima testosterona, koje su bile značajno više nakon tromesečne suplementacije D-hiro inozitolom. Sa druge strane, indeks telesne mase, obim struka i telesna težina kao glavne antropometrijske mere nisu se značajno promenile kod pacijentkinja sa policističnim ovarijalnim sindromom nakon suplementacije u odnosu na period pre primene D-hiro inozitola. Takođe, ova studija je potvrdila antioksidativni potencijal D-hiro inozitola smanjenjem koncentracije biomarkera oksidativnog stresa i povećanjem aktivnosti superoksid dsimutaze i katalaze što potvrđuje tezu da je oksidacioni stres je uključen u patogenezu i buduće komplikacije disfunkcije jajnika.

Ključne reči: policistični ovarijalni sindrom, inozitol, metabolički profil, insulin, LH, FSH.

ABSTRACT

Ovarian function disorder or ovarian dysfunction is a condition in which there is an imbalance or disturbance in the production of sex hormones, resulting in disturbances in the menstrual cycle and a reduced ability to conceive or maintain a pregnancy. The overall aim was to examine the potential role of D-chiro-inositol in regulating ovarian function in women with polycystic ovarian disease. The special emphasis of this research was on examining the impact of three-month supplementation with D-chiro-inositol on the endocrinological and metabolic profile of patients with polycystic ovary syndrome, as well as on changes in the systemic redox status in the blood of the subjects. The research was conducted as a prospective interventional study that included 37 women with a diagnosis of PCOS who were administered D-chiro inositol at a dose of 500 mg once a day for three months to improve ovarian function.

The results of this research indicate that the three-month application of D-chiro-inositol is effective in patients diagnosed with polycystic ovarian syndrome in terms of improving ovarian function. The most significant changes in hormone concentration are reflected in testosterone values, which were significantly higher after a three-month supplementation with D-chiro inositol. On the other hand, body mass index, waist circumference and body weight as the main anthropometric measures did not change significantly in patients with polycystic ovary syndrome after supplementation compared to the period before D-chiro inositol administration. Also, this study confirmed the antioxidant potential of D-chiro inositol by reducing the concentration of biomarkers of oxidative stress and increasing the activity of superoxide dismutase and catalase, which confirms the thesis that oxidative stress is involved in the pathogenesis and future complications of ovarian dysfunction.

Key words: polycystic ovary syndrome, inositol, metabolic profile, insulin, LH, FSH.

САДРЖАЈ

1. УВОД	4
1.1. АНАТОМСКО-ФИЗИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЖЕНСКОГ РЕПРОДУКТИВНОГ СИСТЕМА	4
1.2. ДИСФУНКЦИЈА ЈАЈНИКА	5
1.3. ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПОДАЦИ	7
1.4. ПАТОФИЗИОЛОШКИ АСПЕКТИ ПОЛИСТИЧНЕ ОВАРИЈАЛНЕ БОЛЕСТИ	9
1.5. ПРЕВЕНТИВНЕ И ТЕРАПИЈСКЕ СТРАТЕГИЈЕ	13
1.5.1. Промена стила живота	13
1.5.2. Орална контрацептивна терапија	13
1.5.3. Индуктори овулације	15
1.5.4. Андрогени	15
1.5.5. Индуктори инсулинске сензитивности	16
1.5.6. Дефицит Витамина Д	17
1.5.7. GLP-1 агонисти у третману полицистичне болести	17
1.5.8. Антиандрогени лекови	17
1.5.9. Асистирана репродуктивна терапија	18
1.5.10. Хируршки третман	18
1.6. ИНОЗИТОЛИ	19
1.6.1. Мио-инозитол	19
1.6.2. Д-хиро-инозитол	20
1.6.3. Фолна киселина	21
1.6.4. Манган пидолат	22
1.6.4.1. Токсичност мангана	23
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	27
3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА	29
3.1. Етички аспекти	29
3.2. Протокол истраживања	29
3.3. Третман Д-хиро-инозитолом (DCI)	29
3.4. Упитник о симптомима и квалитету живота испитаница са полицистичним оваријалним синдромом	29
3.5. Основна антропометријска мерења испитаница	31
3.6. Ендокрино-метаболички статус и процена оваријалне функције	32
3.7. Одређивање редокс статуса испитаница са PCOS	32
3.7.1. Одређивање индекса липидне пероксидације (TBARS)	32

3.7.2.	Одређивање водоник пероксида (H_2O_2).....	33
3.7.3.	Одређивање супероксид анјон радикала (O_2^-)	33
3.7.4.	Одређивање нитрита (NO_2^-).....	33
3.7.5.	Одређивање каталазе (CAT)	33
3.7.6.	Одређивање дисмутазе (SOD)	33
3.7.7.	Одређивање редукованог глутатиона (GSH).....	33
3.7.8.	Статистичка анализа података.....	34
4.	РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА	36
4.1.	ОСНОВНЕ АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ СТУДИЈСКЕ ПОПУЛАЦИЈЕ ПРЕ И НАКОН ТРЕТМАНА	36
4.2.	АНАЛИЗА ЛИПИДНОГ ПРОФИЛА ПРЕ И ПОСЛЕ ТРЕТМАНА.....	37
4.3.	АНАЛИЗА УЛТРАЗВУЧНОГ НАЛАЗА ЈАЈНИКА ПРЕ И НАКОН ТРЕТМАНА.....	38
4.4.	АНАЛИЗА ХОРМОНСКОГ СТАТУСА ПРЕ И ПОСЛЕ ТРЕТМАНА.....	42
4.5.	АНАЛИЗА БИОМАРКЕРКА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА ПРЕ И ПОСЛЕ ТРЕТМАНА.....	52
4.6.	АНАЛИЗА ЕНЗИМА АНТИОКСИДАТИВНОГ СИСТЕМА ЗАШТИТЕ ПРЕ И ПОСЛЕ ТРЕТМАНА	57
4.7.	АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА О КВАЛИТЕТУ ЖИВОТА И ПРИСУТНИМ СИМПТОМИМА ПРЕ И ПОСЛЕ ТРЕТМАНА	60
5.	ДИСКУСИЈА.....	66
5.1.	УТИЦАЈ Д-ХИРО ИНОЗИТОЛА НА АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ МЕРЕ И ЛИПИДНИ ПРОФИЛ	66
5.2.	УТИЦАЈ Д-ХИРО ИНОЗИТОЛА НА ХОРМОНСКИ СТАТУС	68
5.3.	УТИЦАЈ Д-ХИРО ИНОЗИТОЛА НА ПАРАМЕТРЕ РЕДОКС РАВНОТЕЖЕ 70	
5.4.	УТИЦАЈ Д-ХИРО ИНОЗИТОЛА НА КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНТКИЊА СА PCOS	72
6.	ЗАКЉУЧЦИ ИСТРАЖИВАЊА.....	75
7.	ЛИТЕРАТУРА.....	77

УВОД

1. УВОД

1.1. АНАТОМСКО-ФИЗИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЖЕНСКОГ РЕПРОДУКТИВНОГ СИСТЕМА

Женски репродуктивни систем чине унутрашњи и спољашњи полни органи и представљају специјализоване анатомске структуре намењене продужењу врсте. У функционалном смислу, састоји се од герминативног и ендокриног дела. У унутрашње полне органе спадају вагина, материца, јајници и јајоводи док у спољашње спадају клиторис и вулва (1,2).

Јајници (лат. *Ovarium*) представљају парне органе чија је основна улога синтеза јајних ћелија и полних хормона. Карактеристичног су овалног облика и најчешћих димензија 3-5 цм у погледу дужине и 1,5-3 цм ширине. Налазе се у малој карлици и то на крајевима јајовода и Фалопијевих туба, а место у којем леже се назива *fossa ovarica*.

Функција јајника који се развијају још у седмој гестацијској недељи је веома значајна а огледа се у лучењу полних хормона и јајних ћелија (3). Значајна улога започиње у пубертету, када под утицајем хипофизе и фоликулостимулишег и лутеинизирајућег хормона долази до стимулације јајника на сазревање и лучење полних хормона. Циклично, у јајницима сазрева једна по једна јајна ћелија од присутних ооцита, при чему само један фоликул од неколико остаје у период од петог до седмог дана менструалног циклуса жене. Касније, четрнаестог дана, зрела јајна ћелија се ослобађа, настаје овулација када би та иста ћелија могла бити и оплођена. Пут зреле јајне ћелије је од јајника, путем јајовода до материчне шупљине. Током репродуктивног периода жене, ослобађа се око 400 до 500 јајних ћелија а Графов фоликул који остаје празан након изласка јајне ћелије је место из ког се лучи прогестерон који одржава трудноћу уколико до ње дође (5,6).

Дакле процес оогенезе је кључни процес који се одвија у оваријумима. Женске герминативне ћелије се називају оогоније и налазе се у спољашњем слоју односно кори оваријума. Даље, сазревањем оогонија настају ооците и то примарне које настају од примордијалних фоликула. Из њих настају јајне ћелије у репродуктивном периоду (7).

Лучење полних хормона, као друга важна функција јајника је веома важна током целог живота жене. Главни хормони су естроген и прогестерон, при чему се естроген лучи континуирано током свих фаза менструалног циклуса а прогестерон само у другој фази менструалног циклуса и у току трудноће.

Функција јајника се дакле пре свега односи на периодично отварање и избацивање зреле јајне ћелије. На самој кори јајника, налази се неколико хиљада незрелих полних ћелија од који само једна сазрева месечно и излази у јајовод. Тај период се назива овулација, и уколико у тој фази не дође до оплодње наступа менструација, а уколико се деси оплодња, процес се зауставља (8).

Друга важна улога која се надовезује на примарну функцију јајника је синтеза и лучење полних хормона. Естроген и прогестерон су полни хормони које луче јајници и регулишу периоде овулације и менструације, а у случају трудноће помажу одржавању. У пубертету и феталном развоју, ови хормони су важни за развијање полних карактеристика, за развој дојки, женске фигуре и гласа. Такође, само један јајник може бити довољан за обављање нормалне полне функције односно стварање јајне ћелије. Период почетка функције јајника је период пубертета, односно од дванаесте до четрнаесте године живота девојчице када настаје и зрело доба особе у смислу полних карактеристика (7,8).

1.2. ДИСФУНКЦИЈА ЈАЈНИКА

Поремећај функције јајника или дисфункција јајника је стање у коме долази до неравнотеже односно поремећаја у стварању полних хормона, а услед чега настају поремећаји у менструалном циклусу и смањена способност зачећа или одржавања трудноће. Сам поремећај функције јајника може бити примаран, услед патофизиологије на нивоу јајника или секундаран, када поремећај јајника настаје као последица поремећаја других жлезда као што су хипофиза и штитна жлезда (9).

У основи поремећаја функције јајника је неравнотежа између лучења естрогена и прогестерона што може утицати на овулацију, менструацију или функцију материце у току трудноће (10).

Синдром полицистичних јајника (*енг. PCOS, Polycystic Ovarial Syndrome*) је сложен ендокринолошки поремећај и први пут је описан 1935. године. Представља најчешћи узрок секундарне аменореје и најчешћим узроком овулаторне дисфункције код жена у репродуктивном периоду. Због слабо познате етиологије, дефинисан је систем критеријума од стране Европског друштва за репродукцију и ендокринологију и америчког друштва за репродуктивну медицину у Ротердаму 2003. године, када су успостављени Ротердамски критеријуми. Дијагноза полицистичне оваријалне болести се успоставља уколико су присутни два од три наведена критеријума: олиго-аноовулација која се клинички манифестује поремећајем менструалног циклуса, клинички или биохемијски хиперандрогенизам или полицистични морфологија јајника која се утрђује ултразвуком. Уз присуство наведених, битно је искључити неке од ентитета на пример да се не ради о конгениталној адреналној хиперплазији, хипоталамичко-хипофизним поремећајима или туморима који луче андрогене и Кушингов синдром. Ротердамски критеријуми (Слика 1) су данас опште прихваћени критеријуми за постављање дијагнозе полицистичне оваријалне болести, и признати су од стране гинеколошких, ендокринолошких, педијатријских и кардиолошких друштава (11, 12).

Сложен поремећај који карактерише неплодност, хирзутизам; гојазност; и разне менструалне сметње као што је олигоменореја; аменореја; ановулација. Синдром полицистичних јајника је обично повезан са обострано увећаним јајницима опкољеним атретичним фоликулима, а не цистама. Стање које карактерише неплодност, увећани јајници, менструални проблеми, висок ниво мушких хормона, вишак длака на лицу и телу, акне и гојазност. Жене са полицистичним јајницима имају повећан ризик од дијабетеса, високог крвног притиска, срчаних болести и рака ендометријума (13).

Поремећај који се манифестује као више циста на јајницима. То доводи до хормонске неравнотеже и доводи до нередовних и абнормалних менструација, прекомерног раста косе, ерупција акни и гојазности. Здравствени проблем који може утицати на женски менструални циклус, плодност, хормоне, производњу инсулина, срце, крвне судове и изглед. Не-неопластични поремећај карактеришу билатерални полицистични и увећани јајници. Клинички знаци укључују аменореју, олигоменореју, неплодност, гојазност, хирзутизам и вирилизам. Клинички комплекс симптома карактерише присуство вишеструких циста на јајницима, олигоменореја или аменореја, ановулација и редовно удружена са превеликом количином длака на телу (хирзитизам), прекомерном телесном тежином, неплодношћу и инсулинском резистенцијом (14, 15).

Синдром полицистичних јајника се дешава када јајници или надбубрежне жлезде жене производе више мушких хормона него што је нормално. Један резултат је да се цисте (кесице испуњене течношћу) развијају на јајницима. Жене које су гојазне чешће имају синдром полицистичних јајника. Симптоми PCOS укључују: неплодност, бол у

карлици, појачан раст длачица на лицу, грудима, стомаку, палчевима или ножним прстима, ћелавост или проређивање косе, акне, масну кожу или перут, мрље задебљане тамносмеђе или црне коже (16).

Особе код којих постоји овакав синдром, доказано су у већем ризику од настанка кардиоваскуларних болести и поремећаја метаболизма угљених хидрата, али и стечених дислипидемија, инсулинске резистенције и гојазности, па из тог разлога синдром полицистичних јајника представља значајан метаболички ентитет поред тога што је ендокринолошки.

Слика 1. Дијагностички критеријуми полицистичног оваријалног синдрома према NIH Criteria (Zawadzki and Dunaif, 1992), the Rotterdam Criteria (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004) and AE-PCOS Society Criteria (Azziz *et al.*, 2006) (17).

<i>US NIH</i> критеријуми, 1990	<i>Rotterdam</i> критеријуми, 2003	AE-PCOS критеријуми, 2006
<ul style="list-style-type: none">• олигоановулација• клинички и/или биохемијски знаци хиперандрогенизма	<ul style="list-style-type: none">• олигоановулација• клинички и/или биохемијски знаци хиперандрогенизма• присуство полицистичних оваријума	<ul style="list-style-type: none">• клинички и/или биохемијски знаци хиперандрогенизма• оваријална дисфункција укључујући олигоановулацију и/или присуство полицистичних јајника

1.3. ЭПИДЕМИОЛОШКИ ПОДАЦИ

Просечна преваленција PCOS-а у Европи била је 276,4 случаја на 100.000 (95% интервал несигурности (УИ): 207,8–363,2). Процене су се значајно разликовале по земљама и регионима, са највишим стопама на 100.000 у Чешкој (460%), а најнижим у Шведској (34%); друге нордијске земље, Немачка и Велика Британија такође су имале релативно ниске стопе. Стопе у централној и источној Европи биле су више од три пута веће од оних у западним земљама. Они су били упоредиви међу источним земљама, у распону од 406,4 у Литванији до 443,1 у Русији. У централној Европи, преваленца PCOS-а била је најнижа у Турској и Албанији, док се у већини преосталих земаља преваленца кретала између 420 и 440 на 100.000. Између 1990. и 2016. године, стопе у европским регионима биле су релативно стабилне (18).

Полицистични оваријални синдром, глобално се може сматрати ендокрино-метаболичким синдромом. PCOS су оригинално описали *Stein u Leventhal* давне 1935. године на основу клиничке презентације код седам жена, као обољење које карактеришу увећани јајници, хирзутизам, хронична ановулација и гојазност (19). Сада се зна да су основне клиничке манифестације PCOS: полицистично измењени јајници, хирзутизам, хиперандрогенемија, поремећај менструалних циклуса и овулације. Све наведене карактеристике се у сваком појединачном случају испољавају на различити начин што утиче на постојање изузетно велике фенотипске варијабилности у испољавању овог синдрома, а истовремено је и разлог због чега се овај поремећај дефинише као синдром, а не болест. Такође, фенотипска експресија синдрома варира са старењем али и у одређеним животним периодима када се под утицајем спољашњих фактора може мењати (нпр. дијетом регулисана телесна тежина може довести до “ремисије” тј, мировања болести). Иницијално је сматрано да су једине последице које PCOS носи репродуктивне и то: инфертилитет, оваријални хиперстимулациони синдром током терапије инфертилитета, а током гравидитета гестациски дијабетес, прееклампсија и превремени порођај (20). Међутим, након открића инсулинске резистенције и чињенице да се она често јавља у PCOS, овај синдром је препознат као мултисистемска ендокринопатија. Тако, поред значајног репродуктивног морбидитета, овај синдром карактеришу и многобројне метаболичке компликације као што су гојазност, поремећена гликемија, дислипидемија, хронична инфламација (21). Иако постоји и велики број фактора ризика за настанак ендометријалног карцинома код жена са PCOS (гојазност, хиперинсулинемија, дијабетес и поремећај менструалног крварења), за сада нема адекватних података. Све метаболичке компликације у жена са PCOS-ом доводе до ризика за кардиоваскуларни морбидитет који их прати целог живота и временом се повећава (22). Из тог разлога је од изузетне важности рано откривање жена са PCOS које су у кардиоваскуларном ризику и последична правовремена имплементација превентивних тераписких протокола. Међутим, нажалост, метаболички и кардиоваскуларни ризик се у редовној клиничкој пракси у жена са PCOS-ом и даље ретко испитује (23).

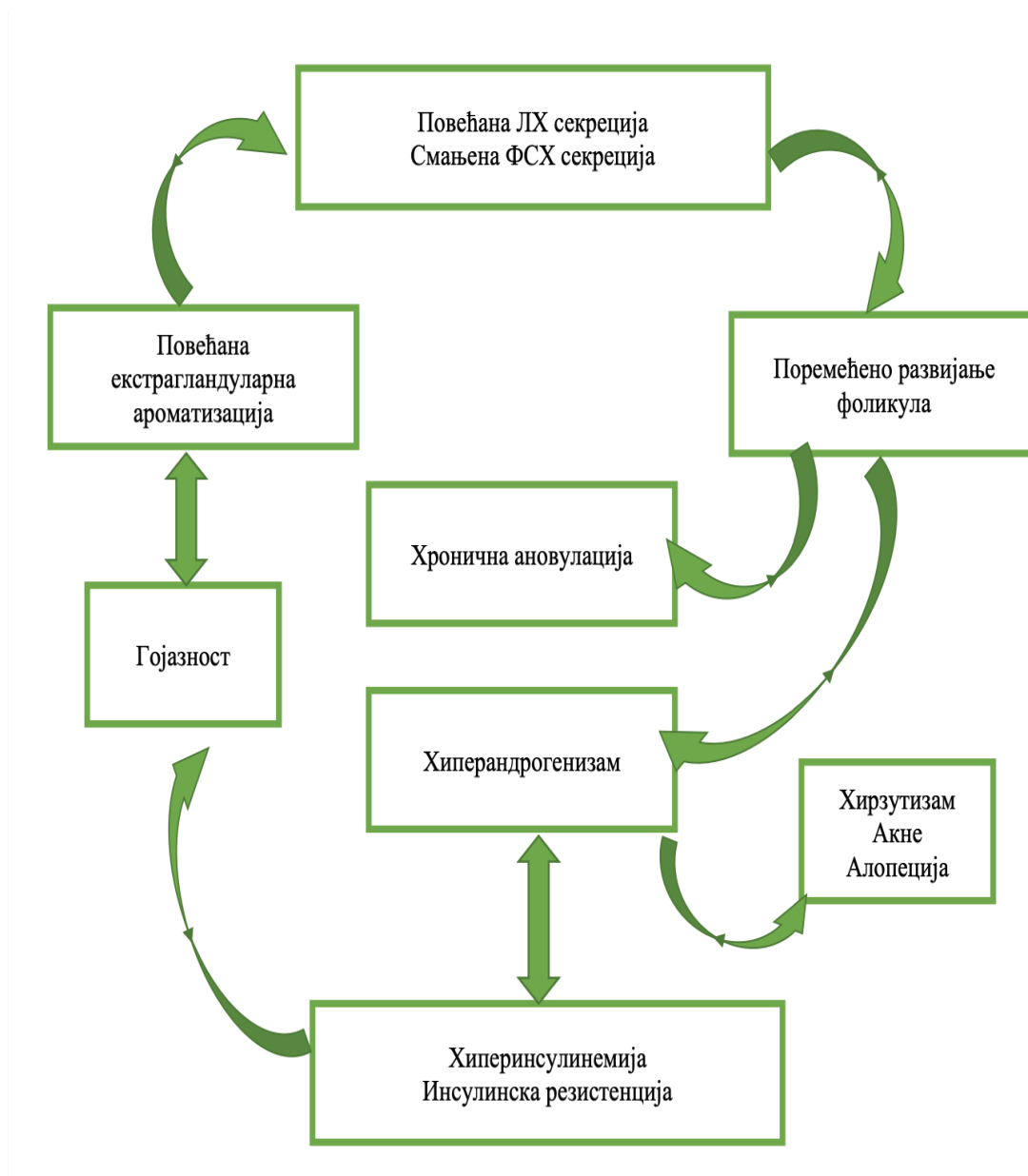
Затим поред значајног оптерећења здравственог система, PCOS и његове компликације значајно економски оптерећују здравствени систем. Тако се у САД око 30% трошкова односи на хормонско лечење менструалне дисфункције и износи преко 4 милијарде долара; око 12% трошкова односи се на лечење инфертилитета, 14% на лечење хирзутизма (24). Преваленца PCOS-а је предмет континуиране дебате стручне јавности због клиничке разноликости у испољавању овог поремећаја, постојања различитих

дефиниција које се подједнако често користе за постављање дијагнозе, демографских разлика испитиваних популација и одабраних студијских узорака, као и због разлика у студијским дизајнима и методологији испитивања (25). То је и довело до формирања ESHRE/ASRM критеријума у Ротердаму 2004. године, па су се са дијагнозом PCOS, поред раније познатих фенотипова А (хиперандрогенизам-НА, ановулација-ANOV и морфолошки полицистични јајници према ултразвучном налазу-PCOM) и В (НА и ANOV), појавила два нова, не-класична фенотипа: С (НА и PCOM) и D (ANOV и PCOM) (17, 26).

1.4. ПАТОФИЗИОЛОШКИ АСПЕКТИ ПОЛИСТИЧНЕ ОВАРИЈАЛНЕ БОЛЕСТИ

Патофизиолошки аспекти полицистичног синдрома још увек нису сасвим јасни. Данас постоје три теорије о патогенези PCOS 1) теорија поремећене стероидогенезе у јајницима, 2) теорија инсулинске резистенције и 3) теорија хипоталамо-хипофизне осовине (27). Претходна сазнања говоре у прилог томе да овај синдром може имати генетску компоненту настанка, као и да присуство егзогених фактора попут гојазности, могу имати кључну улогу (28). Показано је да се у тека ћелијама јајника жена са PCOS налазе 20 пута веће концентрације андростенедиона него у здравих жена, а такође су повећане и концентрације 17 α -хидроксипрогестерона (17ОНР) и прогестерона. Ова локална оваријална хиперандрогенија је последица повећане транскрипције гена који кодирају стероидне ензиме цитохром П450-11А1, цитохром П450-17 α хидроксилазу и 17, 20 лиазу и 3 β -HSD у тека ћелијама полицистичних јајника (29). Цитохром П450-17 α -хидроксилаза је кључан ензим за производњу андрогена и у јајницима и у надбубрежним жлездама. Повећана продукција андрогена у тека ћелијама полицистичних јајника постоји и у случају ановулаторних и овулаторних циклуса, па самим тим не може бити једини узрок ановулације (30). Такође, вишак андрогена као и повишене вредности LH се среће код гојазних и нормално ухрањених али је присутан код жена са PCOS који доводи до већег лучења инсулина, а који до сада није укључиван у патогенезу. Имајући у виду да су тека ћелије јајника инсулин-сензитивне, јасно да је овим настаје зачаран круг у коме повећана продукција андрогена из јајника потенцира развој гојазности. Сви ови процеси са инсулинском резистенцијом у средишту доводе до полицистичног изгледа јајника (31) (Слика 2).

Слика 2. Патофизиолошки аспекти полицистичног оваријалног синдрома



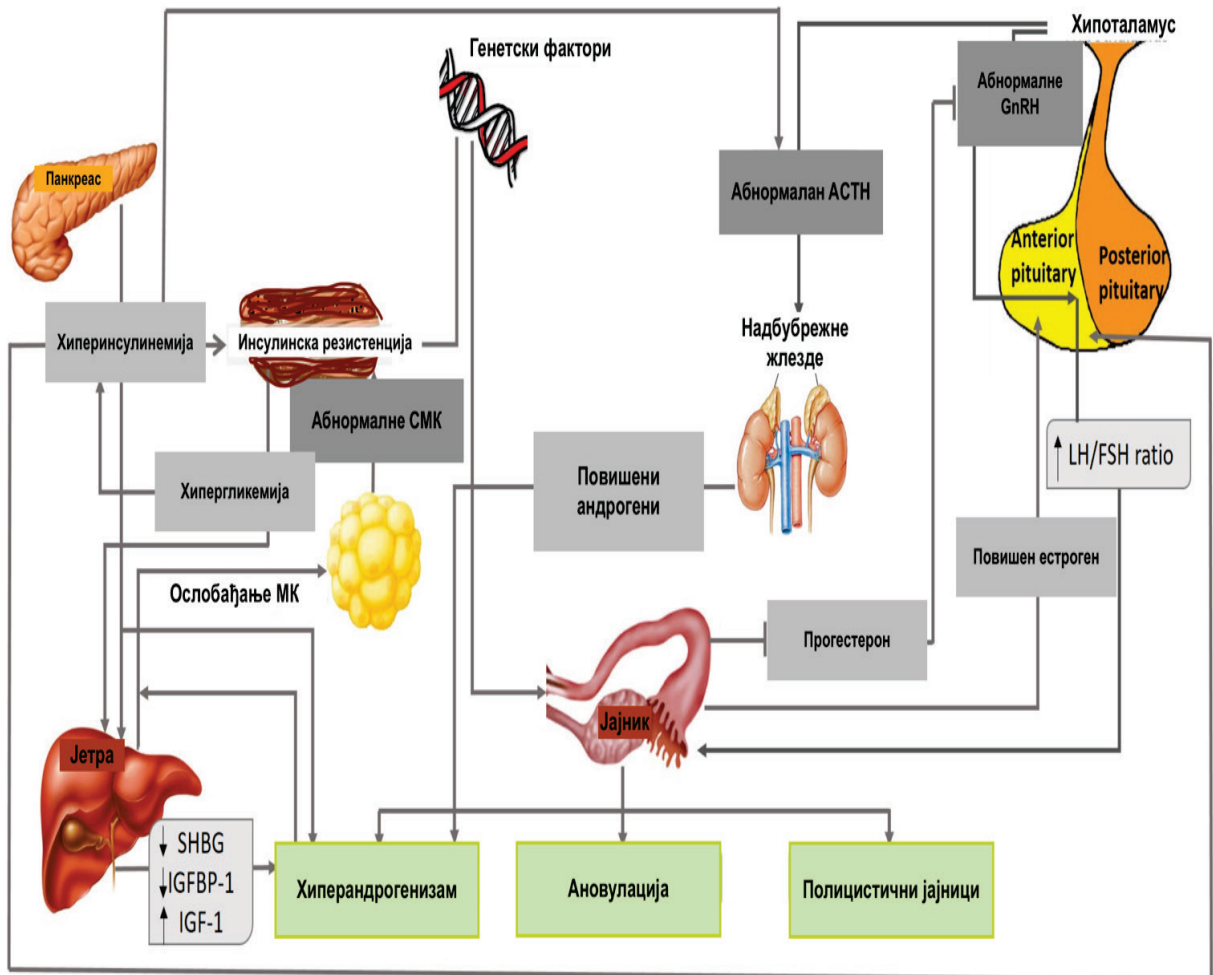
У клиничкој пракси се разликује и неколико фенотипова полицистичне оваријалне болести. Фенотипи А и Б представљају класичне типове болести, при чему се тип А карактерише ановулацијом и хиперандрогенизмом и полицистичном структуром јајника, а тип Б не мора имати такву специфичну морфологију коре јајника. Хиперандрогенизам у комбинацији са полицистичном морфологијом јајника су карактеристике фенотипа Ц и другачије се назива овулаторним хиперандрогеним фенотипом, а Фенотип Д или ановулаторни нормаандрогени тип се карактерише ановулацијом и полицистичном структуром органа.

Патофизиологија развоја полицистичне структуре јајника и клиничких симптома који су последица развоја болести како ја јајницима тако и на другим органима је приказана на Слици 3. Абнормалне вредности гонадотропин ослобађајућег хормона (GnRH) код жена са PCOS доводи до хиперсекреције лутеинизирајућег хормона (LH) пре овулације. Пертурбација LH доводи до неуспеха овулације ооцита. Ово је разлог зашто жене са PCOS-ом имају менструалне сметње. Неке жене са PCOS-ом могу повремено овулирати, док друге можда уопште не овулирају. Такви овулаторни проблеми смањују плодност пацијената са PCOS. Осим тога, ановулација такође може узроковати да ниво естрогена остане повишен, што заузврат индукује раст дебљине ендометријума и потискује производњу фоликулостимулирајућег хормона (FSH) Прогестерон, који такође игра улогу у заштити ендометријума и супротстављању ефектима естрогена, не може се производити код жена са ановулацијом. Сви ови фактори могу довести до хиперплазије ендометријума, што на крају повећава ризик од развоја рака ендометријума код жена са PCOS (32).

PCOS је такође покренут високим нивоом циркулишућег инсулина/хиперинсулинемије/хипергликемије, који производи у β -ћелијама панкреаса. Верује се да фактори животне средине или начин живота као што су гојазност и исхрана изазивају хипергликемију, што на крају изазива PCOS. Хиперинсулинемија утиче на предњу хипофизу да лучи LH и стимулише теку јајника да производи андроген јајника и стимулише хипоталамус да лучи адренкортикотропни хормон (ACTH) да индукује адренални андроген. У јајницима, инсулин инхибира производњу IGF-везујућег протеина-1 (IGFBP-1) у ћелијама гранулозе јајника, што доводи до повећане биорасположивости инсулинског фактора раста 1 (IGF-1) и, стога, повећане секреције андрогена јајника. Инсулин такође може повећати активност ензима цитокрома P450 17A1 у јајнику, који је ензим за биосинтезу андрогена јајника. Осим тога, инсулин инхибира производњу IGFBP-1 у јетри и повећава слободни IGF-1, који стимулише производњу андрогена у јајницима. Инсулин такође инхибира производњу глобулина који везује полне хормоне (СХБГ) у јетри и повећава слободни тестостерон, што доводи до хиперандрогенизма (33, 34).

У међувремену, високи нивои тестостерона, који је једна од подтипова андрогених хормона и промене андрогених рецептора, као што су бета-3 адренергички рецептори и алфа-2 (α 2) адренергички рецептори, олакшавају липолизу изазвану катехоламинима. висцерална масна ткива. Ово доводи до високог нивоа масних киселина у јетри и гојазности, што на крају доводи до компликација као што су кардиоваскуларне болести (35).

Слика 3. Ендокрино-метаболички аспекти настанка и развоја полицистичне оваријалне болести



1.5. ПРЕВЕНТИВНЕ И ТЕРАПИЈСКЕ СТРАТЕГИЈЕ

Терапија PCOS-а захтева примену лекова који повећавају осетљивост ткива на инсулин (смањење инсулинске резистенције – *insulin sensitive agens*) (36, 37). У зависности од клиничке манифестације болести и репродуктивног статуса, савремени терапијски протоколи лечења PCOS-а су различити. То може бити модификација животног стила, орална хормонска контрацепција протоколи индукције овулације, блокаде јајника хипокампаљним сигнаљима, примена лептина или лечење инозитолом (38, 39). Већина терапијских протокола ефикасна је у лечењу само појединих симптома док у лечењу других нема ефекта.

1.5.1. Промена стила живота

Епидемиолошки подаци указују да отприлике 60-80% пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом има инсулинску резистенцију, а око 95% гојазних пацијенткиња има инсулинску резистенцију, повећан кардиоваскуларни ризик и дијабетес (40). Промена начина живота ових пацијенткиња представља први избор у погледу третмана. У том смислу саветује се рестриктивна дијета односно смањен дневни унос калорија па су препоруке да дневни унос буде у опсегу од 1200-1500 калорија/дан уз конзумирање умерене физичке активности најмање 30 минута пет пута недељно. Циљ промене начина живота треба да буде смањен индекс телесне масе, смањење конзумације алкохола и цигарета како би се смањила инсулинска резистенција у корговали менструални циклуси (41). Претходни аутори су у рандомизираним студијама испитивали ефекте дијете и физичке активности, у утврдили су да након четири месеца промене начина живота код гојазних пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом је дошло до значајно побољшане оваријалне функције. Код истих пацијенткиња је дошло до смањења индекса телесне масе дијетом за 6%, тренингом за 3%, и комбинованим третманом за 5%. Такође установљено је да је ниво тестостерона био снижен код 69% пацијенткиња. Истраживања у овом делу су показала да комбиноване стратегије, смањеног нутритивног уноса и умерене физичке активности су веома ефикасне у побољшању репродуктивне функције код благо и веома гојазних пацијенткиња са полицистичном болешћу. Такође, смањење индекса телесне масе је доказано допринело већој стопи живорођених беба код пацијенткиња са полицистичним синдромом али већој стопи трудноће. Интересантна истраживања последњих година указују и на то да краткотрајна нити дуготрајна примена метформина не доприноси смањењу телесне тежине нити утиче на ниво андрогена (42, 43).

1.5.2. Орална контрацептивна терапија

Основу лечења полицистичног оваријалног синдрома чине орална хормонска контрацепција, антиандрогени и орални антидијабетици (44). Са друге стране, данас су у клиничкој пракси доступни многи суплементи који као додаток исхрани могу утицати на дисфункцију јајника и побољшати емдокрино-метаболички статус пацијенткиња (45).

Орална контрацептивна средства представљају прву линију лечења оваријалног полицистичног синдрома. Тренутно постоје три врсте оралних контрацептивних пилула: комбиновани естроген-прогестерон препарат само прогестерон и пилула за континуирану или продужену употребу. Контрацептивне пилуле су најчешће прописани облик контрацепције у Америци али и свету. Отприлике 25% жена старости од 15 до 44 године које тренутно користе контрацепцију изјавило је да користе пилулу као метод избора (46). Најчешће прописана пилула је комбинована хормонска пилула

са естрогеном и прогестероном. Прогестерон је хормон који спречава трудноћу, а компонента естрогена ће контролисати менструално крварење. Контрацепцијске пилуле се првенствено користе за спречавање трудноће. Ефикасност овог облика контроле рађања се назива типичном и савршеном употребом (47). Типична употреба, што значи да се метода не мора увек користити доследно или исправно, резултира стопом неуспеха од 9 од 100 жена које ће затруднети током прве године коришћења ове методе. Савршена употреба, што значи да се метода користи доследно и исправно сваки пут, је мање од једне жене од 100 које ће затруднети у првој години употребе. Због људске грешке, наведена стопа неуспеха комбинованих оралних контрацептивних пилула је типична употреба од 9%. Орална контрацептивна средства се могу користити за решавање других здравствених стања, посебно поремећаја повезаних са менструацијом, као што су менструални бол, нередовне менструације, фиброиди, бол у вези са ендометриозом и мигрене повезане са менструацијом. Употреба комбинованих пилула за акне је званично одобрена од стране ФДА за одређене брендове. Већина жена узима ОЦП да би спречила трудноћу, али 14% их је користило из неконтрацептивних разлога (48-51).

Прогестерон је првенствено одговоран за спречавање трудноће. Главни механизам деловања је спречавање овулације; инхибирају развој фоликула и спречавају овулацију. Прогестагенска негативна повратна спрега делује на хипоталамус да смањује фреквенцију пулса хормона који ослобађа гонадотропин. Ово ће заузврат смањити лучење фоликле-стимулирајућег хормона (FSH) и смањити лутеинизирајући хормон (LH) (52, 53). Ако се фоликул не развија, онда нема повећања нивоа естрадиола (фоликул ствара естрадиол). Негативна повратна информација о прогестагену и недостатак позитивне повратне информације естрогена на лучење LH заустављају пораст LH у средини циклуса. Без развијеног фоликула и без налета LH за ослобађање фоликула, постоји превенција овулације. Естроген има изванредан ефекат на инхибицију развоја фоликула због своје негативне повратне спреге на предњу хипофизу са успоравањем секреције FSH; једноставно није толико изражен као ефекат прогестерона. Други примарни механизам деловања је способност прогестерона да инхибира продирање сперматозоида кроз грлић материце и горњи генитални тракт чинећи слузокожу грлића материце непожељном. Атрофија ендометријума изазвана прогестероном би требало да спречи имплантацију, али нема доказа да се то дешава (54, 55).

Постоји неколико апсолутних и релативних контраиндикација за употребу оралних контрацептива. Жене са неконтролисаним хипертензијом не би требало да започињу употребу оралних контрацептива док се њихова хипертензија не лечи; дијабетичари могу доживети извесну хипергликемију када започну овај третман, али то су проблеми који се могу решити. Међутим, ОЦП су контраиндиковани код пушача старијих од 35 година због значајног ризика од кардиоваскуларних догађаја и посебно дубоке венске тромбоемболије. Ризик од венске тромбоемболије је повећан међу корисницима ОЦ 3-9/ 10.000 жена-година у поређењу са онима који нису трудни и не узимају хормоне (1-5/10.000 жена-година), ризик је још већи код оних старијих од 35 година и пушача. Жене са историјом вантелесне оплодње, познатом исхемијском болешћу срца, мигренама са ауром, активним раком дојке или карцинома ендометријума или срчаним валвуларним обољењем у анамнези не би требало да користе орална контрацептивна средства јер ова стања представљају неприхватљиве здравствене ризике. Постоји превише доступних алтернатива да би пацијент спречио трудноћу и смањио ризик по здравље (56-59).

1.5.3. Индуктори овулације

Код пацијенткиња са полицистичним синдромом један од критеријума је овулацијски или неовулацијски поремећај и индукција овулације је ефикасан третман за поремећај без овулације (59). Лекови индуктори овулације су кломифен цитрат, селективни модулатор естрогенских рецептора; летрозол, инхибитор ароматазе; и гонадотропин. Уобичајена почетна доза кломифена је 50 мг/дан, почевши од 2-5 дана циклуса током пет дана. Овулација се обично јавља 5-10 дана након завршетка лечења. Ако овулација није постигнута, доза се може постепено повећавати на 250 мг/дан. Ако овулација и даље не дође, пацијент се сматра отпорним на кломифен. Отприлике 15% пацијената са PCOS не реагује на лечење и сматра се да су резистентни на терапију кломифеном. Фактори ризика за резистенцију на кломифен укључују гојазност, инсулинску резистенцију, повишене нивое андрогена у серуму и старију животну доб (60).

Летрозол је инхибитор ароматазе треће генерације који блокира конверзију андрогена у естрогене у фоликулима јајника, периферним ткивима и мозгу, стварајући позитивну повратну петљу са естрогеном хипофизне осе, што изазива ендогено ослобађање GnRH, промовише лучење FSH и изазива раст фоликула. Летрозол се најчешће примењује у дозама између 2,5 и 5 мг/дан током пет дана почевши од 3-7 дана менструалног циклуса (61). Новија истраживања сугеришу да ће инхибитори летрозол ароматазе заменити селективни регулатор естрогенских рецептора, кломифен, као прву линију лечења овулације и да летрозол има јединствену предност у промовисању овулације код гојазних пацијената са PCOS. Истовремено, летрозол не само да има мали ефекат на слузокожу материце, већ такође може да спречи хиперстимулацију јајника или нежељене последице, као што су вишеструка трудноћа или јединствене безбедносне предности. Полуживот кломифена је пет до седам дана, што може довести до акумулације метаболичких продуката који утичу на цео менструални циклус, док је полувреме летрозола само два дана (62, 63).

Последњи подаци истраживања указују да је у поређењу са гонадотропином, кломифен цитрат био повезан са смањеном шансом за текућу трудноћу или живорођење, без јасних доказа о разлици у стопама вишеструке трудноће. Било је ограничених доказа који сугеришу да 10-дневни режим кломифен цитрата побољшава исход трудноће у поређењу са петодневним режимом, али такође постоје веома ограничени докази да је употреба кломифена са дексаметазоном или оралним контрацептивима корисна. Студија из 2015. са фактором утицаја >20 сугерише да се за пацијенте са дијагнозом PCOS и лошим одговором јајника на стимулацију FSH, лекови могу користити да поремете сигнални пут јајника (64, 65).

1.5.4. Андрогени

Прекомерни нивои андрогена код пацијената са PCOS-ом повезани су са биолошким синтезом тека ћелија и лучењем вишка андрогена и ћелија ретикуларне адреналне зоне које луче тестостерон. Жене са PCOS-ом са инсулинском резистенцијом или хиперинсулинемијом имају појачану функцију јајника и надбубрежних жлезда. Ефикасна терапија андрогеном није без нежељених ефеката, посебно за пацијенте са PCOS-ом који су у ризику од кардиоваскуларних болести и који се не лече. Без обзира да ли су гојазни или не, високи нивои тестостерона су директно повезани са

хипергликемијом, хипотензијом и субклиничком артериосклерозом. Тренутно, орални контрацептиви су први избор за лечење прекомерне количине андрогена, али комбинација норетиндрона и глукокортикоидних (ГК) рецептора у полицистичном синдрому ће смањити активност фибринолизина, новооткривеног маркера, који је још један дериват тестостерона а који има антиандрогену активност и нема афинитет за ГК рецепторе Очекује се да ће овај дериват бити нови облик оралне контрацепције у будућности, али се тренутно тестира у клиничким испитивањима (66, 67).

Током 1880-их, ефекат хормона који ослобађа гонадотропин (GnRH), који је коришћен за сузбијање функције јајника за лечење хиперандростерона, био је јасан. Тренутни лекови за клиничку употребу укључују трипторелин и трипторелин ацетат. Када се користи GnRH, он у почетку стимулише хипофизу да ослобађа лутеинизирајући хормон (LH) и фоликулостимулишући хормон (FSH), укључује се у продужени период стимулације и улази у рефракторни период. Ослобађање гонадотропина је сведено на ниво кастрације, што смањује синтезу андрогена и LH и може послужити и као предтретман за овулацију. Поред тога, GnRH може задебљати слузокожу материце, повећати толеранцију ендометријума или створити повољно хормонско окружење које погодује плодности. Са друге стране, зна се да су аналози GnRH агониста који се користе у PCOS-у веома ограничени јер супресија јајника изазива озбиљан хипоестрогенизам, што захтева комбиновану терапију GnRH агониста и естроген-прогестина код жена у пременопаузи, што може изазвати нелагодност код пацијената због парентералног начина примене. . Поред тога, ови лекови су скупљи, а њихова ефикасност је слична или чак смањена у поређењу са оралним контрацептивима плус анти-андрогеном терапијом. Пошто се фаза стимулације јавља пре нивоа кастрације, антагонисти GnRH могу функционисати брзо и током развоја. До данас, цетрореликс ацетат је антагонист лутеинизирајућег хормона ослобађајућег хормона (LHPX), а клиничко искуство у вези са терапијом антагонистом GnRH није сасвим јасно и требало би га даље проучавати (68, 69).

Други лекови за лечење високих нивоа андрогена укључују агенс за сензибилизацију инсулина метформин, блокаторе сигналних путева андрогена и глукокортикоиде, при чему је показано да могу бити ефикасни иако их актуелне смернице званично не препоручују (70).

1.5.5. Индуктори инсулинске сензитивности

Клинички, 60–80% пацијената са PCOS-ом има различите степене инсулинске резистенције. Постоје сазнања да инсулински сензибилизатор бигванид метформин, побољшава симптоме високог тестостерона смањујући производњу гликогена, што побољшава метаболизам шећера и инхибира ћелије фоликуларне мембране. Такође, метформин може да поврати овулацију код око 30-50% жена са PCOS-ом, док се не утврде правила менструалног циклуса, али је био мање ефикасан у погледу стопе трудноће и продуктивности него кломифен (71, 72). Међутим, метформин је лек класе Б у класификацији безбедности лекова америчке агенције за храну и лекове, иако је мета-анализа показала да рана употреба метформина од стране пацијената са PCOS није повећала ризик од урођених мана, али би ипак требало користити са опрезом. Тачна дејства лекова као што су метформин и инкретин, због недостатка клиничких доказа и прогнозе након специфичних интервенција и дуготрајног лечења лековима још увек нису јасна и потребна су даља клиничка испитивања и додатне студије (73, 74).

Метформин припада групи антидијабетика односно лекова који повећавају сензитивност на инсулин. Лек је првог избора у третману шећерне болести типа 2 а задњих неколико година се користи у фармакотерапији PCOS (75). Основни механизми деловања су инхибиција глуконеогенезе и гликогенолизе што резултира смањењем стварање глукозе у јетри и последично повећава осетљивост периферних ткива на инсулин. Још један важан механизам деловања метформина је одлагање апсорпције глукозе у цревима па тако мања количина глукозе буде апсорбована у крв. Терапијски учинци метформина у пацијенткиња са полицистичном оваријалном болешћу су до сада описани у литератури, али и случајеви побољшане оваријалне функције код истих пацијенткиња. Са друге стране истраживања наводе да пацијенткиње на метформину не губе у телесној тежини и резистентне су на побољшање липидног статуса (76, 77).

1.5.6. Дефицит Витамина Д

Литературни подаци указују да су нивои витамина Д у серуму 25 (ОХ) повезани са глобулином који везује полне хормоне, који се може користити као параметар у дијагнози метаболизма PCOS-а или ендокриних абнормалности. За пацијенте са недостатком витамина Д, суплементација витамином Д повећава осетљивост на инсулин и производњу инсулина. У међувремену, додатни витамин Д снижава нивое укупног тестостерона и андрогена и очекује се да ће бити лек за лечење PCOS-а (78, 79).

1.5.7. GLP-1 агонисти у третману полицистичне болести

Доступне студије терапије GLP-1 у лечењу вишка телесне тежине код жена са PCOS показују да су ексенатид и лираглутид ефикасни у смањењу телесне тежине било као монотерапија или у комбинацији са метформиним . Неколико студија је показало да нивои андрогена могу бити скромно смањени и да се учесталост менструације може повећати. Међутим, ограничени подаци не показују очигледан утицај на метаболизам липида и крвни притисак, док је најчешћи нежељени ефекат лека мучнина, која не утиче на лечење и ефекат лека (80).

1.5.8. Антиандрогени лекови

Други лекови у третману полицистичне оваријалне болести јесу примена спиронолактона, који повећава проценат доброг холестерола и смањује триглицериде, затим примена флутамида који редукује тотални холестерол, ЛДЛ и триглицериде, али и акарбоза и орлистат који редукује абсорпцију полисахарида у дигестивном тракту.

Као последица повећане концентрације андрогена у циркулацији, настаје хирзутизам као један од клиничких ентитета. Флутамид се показано значајан антиандроген, али и у побољшању липидног профила. Он је нестероидни антиандрогени лек који своје дејство остварује преко инхибиције андрогених хормона у циљним ткивима. У поређењу са дијеталним режимом исхране и метформиним, флутамид значајно редукује андрогене (81).

Други антиандроген који се примењује у фармакотерапији PCOS је спиронолактон који осим антиандрогеног ефекта има и антиминералокортикоидни,

Лечење само спиронолактом не даје значајне резултате, међутим у комбинацији са променом животног стила доводи до смањене инсулинске резистенције.

У ову групу лекова спадају и лекови за лечење претилности, сибутрамин и орлистат који могу помоћи у регулисању метаболичких поремећаја код пацијенткиња са полицистичном болешћу. Нарочито се препоручују код пацијенткиња код којих није дошло до смањења телесне масе након промене животних навика. Сибутрамин нарочито утиче на смањење анти-Милеровог хормона код пацијенткиња са PCOS (82).

1.5.9. Асистирана репродуктивна терапија

Потпомогнута репродуктивна технологија (АРТ) је постала тростерни третман за пацијенте са захтевима за плодност. Ова терапија углавном укључује вештачку оплодњу (ИУИ), ин витро оплодњу-трансфер ембриона (ИВФ-ЕТ), незреле ооците ин витро (ИВМ) и интра-цитоплазматску инјекцију сперме (ИЦСИ). ИУИ је погодан за пацијенте са PCOS који могу да успеју са овулацијом након индукције овулације и могу спојити мушки фактор или цервикални или имуни фактор, што доводи до неплодности. Према најновијем истраживању АСРМ, стопа порођаја након ИУИ је остала стабилна, на 8,5% (8,3% у 2011.) након сперме мужа/партнера (ИУИ-Х) и 12,0% (12,2% у 2011.) након сперме донора (ИУИ-Д). Стопе порођаја близанаца/триплета повезане са циклусима ИУИ биле су 9,0%/0,4% и 7,2%/0,5%, након третмана семеном мужа и донора. Конвенционална ИВФ-ЕТ стимулација јајника се користи за сакупљање великог броја фоликула уз примену GnRH агониста, што је не само скупо, већ и ризикује хиперстимулацију јајника. Студија је такође приметила да иако је ИВМ био нижи од оних код конвенционалне ИВФ трудноће, ИВМ је једноставнији и сигурнији метод АРТ-а. Велике количине података показују да незреле ооците ин витро криогене вакуум културе могу да се развију до М2 стадијума отприлике 60–70% времена и да 60% оних који достигну М2 стадијум може на крају довести до успешне трудноће. Пошто је нежељени ефекат на зглобове ИВМ-ИЦСИ мали, није лако доћи до хиперстимулације јајника и очекује се да ће постати ефикасан АРТ третман (83).

1.5.10. Хируршки третман

Клинаста ресекција јајника, коју су описали Стеин и Левентал 1935. године, била је први хируршки третман који је имао за циљ корекцију ановулације код пацијената са PCOS (84). Овај третман може смањити производњу ендогених андрогена, а затим повећати лучење FSH, постижући циљ природне овулације. Међутим, овај приступ је напуштен због значајног губитка ткива јајника и формирања постоперативних адхезија. Иако је ефикасност лекова за индукцију овулације висока, још увек има приближно 30% пацијената са резистенцијом на кломифен, а употреба гонадотропина је скупа, дуготрајна и захтева интензивно праћење; стога хируршко лечење има ограничене терапијске ефекте. Клинички, лапароскопско продувавање јајника (ЛОД) електричном коагулацијом или ласерском перфорацијом побољшава функцију осе јајника уништавањем строге јајника, смањењем величине матрикса јајника и смањењем производње ендогених андрогена. Ова хируршка процедура је ефикасна за лечење рефракторног PCOS-а са резистенцијом на клонифен. Међутим, најуспешније коришћена техника је извођење 5-10 перфорација на површини јајника билатерално коришћењем монополарне енергије (85-99).

1.6. ИНОЗИТОЛИ

Три главна пута трансдукције сигнала инсулина су: *phosphatidylinositol (PI) 3-kinase (PI-3-K) pathway*, *mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway*, и *protein kinase C (PKC) pathway*. Инсулинска сигнализација укључује активност тирозин киназе рецептора, који прво аутофосфорилира, а затим фосфорилира протеине зване Инсулин Рецепторски Супстрати (IRS – *Insulin Receptor Substrates*). Један од главних циљева ИРС-а је фосфатидил инозитол 3 киназа (ПИЗК), који ствара фосфатидил инозитол 3-фосфат и укључен је у активацију протеина Акт киназа која на крају доводи до повећане транслокације транспортера глукозе у плазма мембрани (омогућен улазак глукозе у ћелију) (100, 101).

Клиничка истраживања у жена са PCOS-ом чији је индекс телесне масе нижи од 26kg/m², показала су да инозитол смањује ниво инсулина у циркулацији, смањује андрогене у серуму и регулише неке метаболичке поремећаје (повишен крвни притисак и хипертриглицеридемију) (102, 103). Претходне студије показују значајну улогу Д-хиро-инозитола у лечењу PCOS-ом (104, 105).

Студија која је испитивала ефикасност примене инозитола (104) у дози од 500 mg дневно код пацијенткиња са прекомерном телесном тежином (BMI>26) на регулацију нивоа хормона и метаболичких параметара, показала је значајно снижавање нивоа: LH, LH/FSH односа, андростенедиона, тестостерона, базног инсулина, однос глукозе и инсулина наташте, телесне тежине. Ниво инсулина у току OGTT-а, такође, је значајно побољшан, у смислу AUC (*Area Under Curve*) инсулина и максимума одговора на инсулин (106-108). Ове промене су биле присутне у целој студијској групи, али посебно код пацијенткиња са породичном анамнезом дијабетеса. Коначно, LH одговор у току GnRH теста, такође, је смањен после лечења инозитолом. Хипотезе наше студије су да примена инозитола може бити ефикасна: повећава осетљивост на инсулин и побољшава хормонски профил и гојазних жена са PCOS-ом, посебно у популацији са хиперинсулинемијом и PCOS-ом али и породичном анамнезом за дијабетес (109).

1.6.1. Мио-инозитол (*IUPAC име: 1,2,3,4,5,6-hexadeuteriocyclohexane-1,2,3,4,5,6-hexol*)

Инозитол је полиалкохол од којих има девет стереоизомера (циклохексан-1,2,3,4,5,6-хексол). Показало се да два од њих посредују у пострецепторским ефектима инсулина: мио-инозитол (МИ-цис-1,2,3,5-транс-4,6-циклохексанхексол) (МИ) и Д-хиро-инозитол (ДХИ-цис -1,2,4-транс-3,5,6-циклохексанхексол) (ДХИ). Категорије хране које садрже највећу концентрацију инозитола су воће, пасуљ, кукуруз и ораси. Унос слободног инозитола у ткива се дешава мембрански-зависним-натријум инозитол котранспортером, за који миоинозитол има 10 пута већи афинитет од ДХИ. миоинозитол и ДХИ посредују инозитолфосфоглициани (ИПГ), познати као други гласници (110). Ови медијатори се затим интернализују и модификују ензимску активност и интрацелуларни метаболизам, опонашајући деловање инсулина (111). Када се инсулин веже за свој рецептор, ови ИПГ се стварају хидролизом гликозилфосфатидилинозитол (ГПИ) липида и/или специфичних протеина који се налазе на спољашњем делу ћелијске мембране. Формирају се два ИПГ-а: ИПГ-ДХИ (или ИПГ-П) и ИПГ-МИ (или ИПГ-А). ИПГ-П ће директно активирати гликоген синтазу, али ће је такође индиректно активирати активацијом фосфопротеин фосфатазе 1 (ПП1). ИПГ-А изазива директно узимање глукозе и инхибира цАМП протеин киназу А и аденилат циклазу, чиме се активира ПП1. Ови ефекти омогућавају смањење нивоа глукозе у крви (ефекат сличан инсулину), без обзира на то да сигнал пролази кроз инсулински рецептор (112). Код жена са PCOS-ом, поремећени метаболизам инозитола и/или ГПИ доприноси инсулинској резистенцији,

али гојазност игра специфичну улогу у абнормалној производњи ИПГ-II независно од PCOS-а (113). миоинозитол смањује телесну тежину, секрецију лептина и повећава HDL холестерол (114). Захваљујући свом антиоксидативном деловању (повећавају SOD, каталазу и GSH), миоинозитол побољшава морфологију и раст ћелија, као и синтезу липида који учествују у ћелијским мембранама. Мио-инозитол је најзаступљенији изомер иноzitола у људском телу; ДХИ се синтетише од инсулин-зависне епимеразе која претвара миоинозитол у ДХИ. Дисрегулација активности епимеразе утиче на однос МИ/ДХИ, као код PCOS-а где дефект употребе миоинозитол може нарушити сигнализацију FSH и инсулина. Сваки орган има специфичан однос МИ/ДХИ везан за његову функцију (114). Стога, у органима за складиштење гликогена, примећени су високи нивои ДХИ. У јајницима, ДХИ је одговоран за вишак производње инсулин-зависног тестостерона, док миоинозитол појачава дејство FSH, преко анти-Муллериан хормона (AMH). миоинозитол је пронађен у фоликуларној течности (115) и чини се да побољшава квалитет ооцита и ембриона. Обично је однос МИ/ДХИ 100:1, док је код PCOS 0,2:1 (116). Када је концентрација миоинозитол смањена у фоликуларној течности (што је случај PCOS, где је смањена за 500 пута), активација епимеразе је прекомерна што доводи до вишка ДХИ, повећања инсулинске резистенције и повећања нивоа LH. Ако су концентрације ДХИ изнад граничног односа МИ/ДХИ од 70:1 у фоликуларној течности, квалитет бластоциста је смањен. Одговарајући МИ/ДХИ однос за суплементацију је 40:1. Овај однос је најбољи (међу седам различитих односа између миоинозитол и ДХИ) за терапију PCOS која има за циљ обнављање менструалног циклуса и овулације, повећање прогестерона и СХБГ и смањење нивоа LH, тестостерона и инсулина (117). Стога се верује да је миоинозитол у стању да поново успостави овулаторне менструалне циклусе (нарочито код гојазних жена са PCOS) Хиперинсулинизам, с' друге стране, повећава осетљивост фоликула на LH, миоинозитол је одговоран за смањење LH, у односу LH/FSH и тестостерона и андростендиона. Када је овулација индукована код жена са PCOS-ом са хиперинсулинизмом, миоинозитол смањује ризик од развоја мултифоликула, тако сто обнавља нормалне менструалне циклусе и индукује овулацију, циме се повећава фертилност (118).

Истражена је улога суплементације миоинозитол и/или ДХИ код жена са PCOS које су подвргнуте потпомогнутим репродуктивним технологијама (енг. ART, асистед репродуктивне тецхнологиес) за побољшање квалитета ооцита, квалитета ембриона и шансе за трудноћу (119, 120). миоинозитол примењен 3 месеца пре почетка стимулације јајника, смањује дозе FSH, потребне за фоликуларни одговор, снижава ниво естрадиола на дан покретања овулације, чиме се смањује ризик од хиперстимулације јајника (121) и број отказаних циклуса. У међувремену, квалитет јајних ћелија и ембриона је повећан.

Жене са PCOS имају четири пута већу вероватноћу да развију дијабетес него жене које немају овај поремећај (122). Оне, такође, имају повећан ризик од гестационог дијабетеса (ГД) који се јавља током трудноће. Једна студија је проценила да је ризик за скоро 20% већи (123). Истраживачи су показали да узимање миоинозитол суплемената може смањити ниво шећера у крви и ризик од ГД код жена са прекомерном тежином и жена са PCOS (124). Студија у гинеколошкој ендокринологији показала је да је број случајева ГД међу трудницама са PCOS које су имале миоинозитол био 17,4% у односу на 54% код оних које нису (125).

1.6.2. Д-хиро-инозитол (*IUPAC* име: *cyclohexane-1,2,3,4,5,6-hexol*)

Д-хиро-инозитол (ДХИ) се широко користи у клиничкој пракси за изазивање овулације код жена са синдромом полицистичних јајника (126). Недавни докази су

потврдили да овај молекул делује кроз два различита механизма, са потенцијално различитим исходима. С једне стране, из метаболичке перспективе, ДХИ побољшава сигнализацију инсулина, чиме се обнавља физиолошки ниво инсулина код резистентних субјеката. С' друге стране, на ћелијском нивоу, смањује експресију стероидогеног ензима ароматазе, који је одговоран за конверзију андрогена у естрогене. ДХИ је прво окарактерисан као молекул и медијатор који опонаша инсулин, а затим се појавила његова улога у стероидогенези као модулатор ароматазе (127).

ДХИ се често користи као додатак исхрани (енг. диетару хеалтх супплемент) у клиничком лечењу PCOS и T2DM (дијабетес тип 2) (127-130). Недавне студије су показале да је ДХИ побољшао метаболизам глукозе код дијабетичких мишева (31) и повећао ћелијски унос глукозе у скелетне мишиће, изазивајући транслокацију GLUT4 (127-130). Такође, показано је да ДХИ индукује лучење инсулина у β -ћелијама и потенцира глукозом стимулисано лучење инсулина у мишићим острвцима (130).

Важна улога миоинозитол и ДХИ код пацијената са PCOS-ом је сензибилизација инсулина, што се огледа у смањењу индекса процене хомеостатског модела (енг. ХОМА, хомеостатиц модел асесмент). Оба изомера су корисна у лечењу стања инсулинске резистенције (131). T2DM је стање које је типично узроковано инсулинском резистенцијом. У клиничком испитивању Басилио Пинтауди ет ал. процењивали су ефикасност и безбедност третмана мио-инозитолом и д-хиро-инозитолом код T2DM. Ово је била пилот студија која је укључивала узастопни узорак пацијената са T2DM са субоптималном контролом гликемије (ХБА1ц 7,0-10,0%) који су већ лечени лековима за снижавање глукозе. Пацијенти су узимали су три месеца комбинацију мио-инозитола и д-хиро-инозитола орално два пута дневно као додатак оралним хипогликемицима. Испитивана је могућа појава нежељених ефеката. После три месеца лечења ниво глукозе у крви наташте ($192,6 \pm 60,2$ наспрам $160,9 \pm 36,4$; $p = 0,02$) и нивои ХБА1ц ($8,6 \pm 0,9$ наспрам $7,7 \pm 0,9$; $p = 0,02$) значајно су смањени у поређењу са почетном линијом. Није било значајне разлике у нивоу крвног притиска, липидног профила и БМИ. Ниједан од учесника није пријавио нежељене ефекте. У закључку, суплементација са комбинацијом мио- и д-хиро-инозитола је ефикасна и сигурна стратегија за побољшање контроле гликемије код T2DM (132).

1.6.3. Фолна киселина (IUPAC име: (2S)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-3H-pteridin-6-yl)methylamino]benzoyl]amino]pentanedioic acid)

Фолна киселина (витамин B₉) је важан у формирању црвених крвних зрнаца и за здрав раст и функцију ћелија. Хранљиви састојак је кључан током ране трудноће како би се смањио ризик од урођених мана мозга и кичме. Фолати се углавном налазе у тамнозеленом лиснатом поврћу, пасуљу, грашку и орасима. Воће богато фолатима укључује поморанце, лимуне, банане, диње и јагоде. Синтетички облик фолата је фолна киселина. Налази се у основној компоненти пренаталних витамина и налази се у многим обогаћеним намирницама као што су житарице и тестенине. Исхрана којој недостаје храна богата фолатима или фолном киселином може довести до недостатка фолата. Недостатак фолата се, такође, може јавити код људи који имају стања, као што је целијакија, која спречавају танко црево да апсорбује хранљиве материје из хране (синдроми малапсорпције). Препоручена дневна количина фолата за одрасле је 400 мцг. Одраслим женама које планирају трудноћу или би могле да затрудне треба саветовати да уносе 400 до 1.000 мцг фолне киселине дневно (133, 134).

Унутар ћелија, фолати делују као кофактори у реакцијама које су детерминантне у деоби ћелије и одржавању ћелије, као и у регулацији експресије гена путем епигенетских механизма (135). Фолати су извор с-аденозилметионина, главног ћелијског донатора метила који модулира метилацију у целом геному чиме регулише експресију гена. Верује се да је ово процес којим фолати утичу на фетално програмирање. Поред тога, фолати имају одлучујућу улогу у поновној метилацији хомоцистеина у плазми у метионин (136), за који нивои фолата у крви негативно корелирају са нивоима хомоцистеина у крви.

Услед недостатка метилентетрахидрофолат редуктазе (МТХФР), ензима одговорног за метаболизам фолне киселине у организму, настаје хиперхомоцистеинемија и смањење плодности али и неки ментални поремецаји попут депресивног. Проблем недостатка МТХФР се може ресити суплементацијом активне форме фолне киселине, када се коригује дефицит услед поремеценог метаболизма фолне киселине (137).

Суплементација фолном киселином за мајку је једна од најпопуларнијих нутритивних интервенција током трудноће и опсежно је проучавана због њеног утицаја на формирање неуралне цеви и раст фетуса (138) јер недостатак фолата при зачећу и током трудноће може довести до абнормалног развоја (139).

Познато је да се при дози од 0,4 мг/дан сав оксидовани облик фолне киселине током апсорпције претвара у биолошки активне метаболите, па се његова потрошња генерално сматра безбедном.

1.6.4. **Манган пидолат** (*IUPAC* име: *manganese(2+);(2S)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate*)

Манган (Mn) је есенцијални нутријент за интрацелуларне активности; функционише као кофактор за разне ензиме, укључујући аргиназу, глутамин синтетазу (ГС), пируват карбоксилазу и Mn супероксид дисмутазу (Mn-SOD). Кроз ове металопротеине, Mn игра критично важну улогу у развоју, варењу, репродукцији, антиоксидативној одбрани, производњи енергије, имунолошком одговору и регулацији неуронских активности. Манган се налази у скоро свим ткивима и потребан је за репродукцију, варење, регулацију шећера у крви и хемостазу (140). То је један од најприсутнијих елемената у траговима који су свесно укључени у раст костију, имуни систем, ћелијску енергију и у здрав метаболизам липида, протеина и угљених хидрата (141). Будући да је саставни део манган каталазе и Mn-супероксид дисмутазе (SOD), аргиназе и пируват карбоксилазе, манган помаже да се минимизира оксидативни стрес кроз детоксикацију слободних радикала добијених из супероксида (142). Кроз деловање ових ензима, манган је укључен у метаболизам аминокиселина, холестерола, глукозе, и основна улога му је уклањање реактивних кисеоничних врста из организма, синтеза костаног ткива и побољшање имунског одговора. У претклиничким студијама, недостатак мангана може поремитити формирање костију и смањити минералну густину костију, а суплементација може повећати и минералну густину и формирање костију (142). Студије спроведене на испитаницама са остеропорозом просечне старости 69,3 година су доказале низи ниво мангана (20 mcg/L) у поређењу са здравим испитаницама просечне старости 64,5 година (40 mcg/L) (143). У другом клиничком рандомизираним истраживању на постменопаузалним женама, нивои мангана су били у позитивној корелацији са минералном густином костију (144).

Манган има значајну улогу у хемостази и процесу згрусвања крви заједно са витамином К. Као кофактор за неколико ензима, манган је укључен у метаболизам глукозе, угљених хидрата и липида, а недостатак мангана може утицати на метаболизам угљених хидрата и узроковати абнормалности у толеранцији глукозе. Стога су научници испитали да ли статус мангана утиче на ризик од дијабетеса. Кохортна студија случаја-контроле у Кини сугерише повезаност у облику слова У између нивоа мангана у плазми и дијабетеса типа 2. Ова студија је обухватила 1.614 одраслих особа са дијабетесом типа 2 (просецна старост 52,5 година) и 1.614 одраслих особа без дијабетеса (просецна старост 54,7 година). У поређењу са средњим тертилом концентрације мангана у плазми (4,21–6,84 mcg/L), они у најнижем тертилу ($\leq 4,21$ mcg/L) су били 1,89 пута вероватнији, а у групи са највисим вредностима ($\geq 6,84$ mcg/L) доказана је 1,56 пута већа вероватноћа да ће се развити дијабетес типа 2 (145).

Током гестације, манган се сматра есенцијалним минералним нутријентом потребним за правилан развој фетуса (144). Такође, је пронађена обрнута веза у облику слова У између мангана у крви мајке и моторичких и когнитивних функција новорођенчета (145). Очигледно, и високи и ниски нивои мангана имају повезаност са неповољним исходима порођаја (120). Повећање изложености мангану је имплицирано као потенцијални фактор ризика за гестациону хипертензију. Насупрот томе, ниска концентрација мангана код мајке током трећег тромесечја може повећати ризик од новорођенчади са малом порођајном тежином.

1.6.4.1. Токсичност мангана

Манган је есенцијални елемент који у форми различитих једињења се може користити као додатак исхрани: Манган-аскорбат, Манган- L-аспартат, Манган-бисглицинат, Манган-карбонат, Манган-хлорид, Манган-цитрат, Манган-глуконат, Манган-глицерофосфат, Манган-пидолат, Манган-сулфат.

Нормалне концентрације мангана у крви здраве одрасле особе је од 4 до 15 мцг/Л. Ниво мангана у крви може значајно варирати и зависи од многобројних физиолошких/патолошких стања организма, а тацна повезаност је још увек нејасна. Сматра се да концентрације мангана у крви нису у корелацији са количином унетог мангана. Горња дозвољена граница дневне дозе мангана је 11 мг, и односи се на одрасле особе оба пола, период током лактације али и трудноце. Код особа старости 14-19 година горња граница 9 мг, а код деце су дозе доста ниже, од 2 до 6 мг у зависности од узраста (1-13 година). Приказ дневних препоручених доза мангана за одрасле је приказана у Табели 1 () .

Табела 1. Приказ дневних препоручених доза мангана у односу на различите смернице. *D-A-CH (The German-speaking countries), IOM (The US Institute of Medicine), SCF (Scientific Committee for Food), DH (UK Committee on Medical Aspects of Food Policy) (123).*

	D-A-CH (2013)	IOM (2001)	SCF (1993)	DH (1991)
Тип уноса	Адекватан унос (mg/dan) ^a	Адекватан унос (mg/dan) ^a	Адекватан опсег уноса (mg/dan) ^b	Безбедан унос (mg/dan) ^c
Старост (године)	>15	>19	сви	одрасли
Дневна препоручена доза (mg)	2-5	2,3 мушкарци, 1,8 жене	1-10	>1,4

a- Адекватан унос

b- Прихватљив ранг

c- Безбедан унос, али постоји ризик од неуспостављања терапијских ефеката

Истраживање Џон Њ. Финли и сарадника спроведено је на здравим женама и пратили су утицај осмонедељне примене мангана у дози од 0,8 до 20 mg дневно. Резултати овог истраживања показали су да узимање мангана у различитим дозама не резултира дефицитом нити токсичним ефектима код здравих адултних особа (120).

Иако је манган неопходан за различите ензимске функције и хомеостатске механизме, прекомерна акумулација овог елемента у телу може довести до токсичности и неуролошких оштећења (146). Токсичност мангана углавном утиче на централни нервни систем и може изазвати дрхтавицу, грчеве мишића, тинитус, губитак слуха и осећај нелагодности. Токсичне манифестације услед прекомерног уноса забележене су као професионална обољења, када се услед прекомерног хроничног удисања манганове прашине код рудара и заваривача појављују симптоми на нивоу централног нервног система (дрхтавица, грчеви мишића, тинитус, губитак слуха и осећај нелагодности). Други случајеви токсичности су описани услед дуготрајног конзумирања воде за пиће која у себи има мангана и до 28 mg/L.

Посебан опрез и могућност настанка неуротоксичности постоји код особа са смањеном функцијом јетре, када услед смањење елиминације мангана путем жучи и нагомилавања слободног мангана у крви, који путем трансферина доспева до централног нервног система и знакова токсичности. Нема доказа који показују токсичност мангана услед високог уноса мангана исхраном. Клинички значајне интеракције мангана са лековима нису познате (147).

Д-хиро-инозитол (ДХИ) и манган су давани орално појединачно и заједно дијабетичким пацовима индукованим стрептозотоцином током 21 дана и одређиване су вредности глукозе у крви и телесне тежине. Током 12 дана, сам ДХИ је значајно смањила глукозу у крви (23%), а комбинација ДХИ и манган сулфата је још ефикасније смањила хипергликемију (40%) у поређењу са контролним животињама. Од даљег интереса, телесна тежина и женки и мужјака пацова којима је даван ДХИ и манган је смањена, са женкама за 25% у поређењу са контролама и мужјацима за 21% у поређењу са контролама током периода од 21 дан (148).

Претходни аутори су у проспективном, рандомизованом, двоструко слепом, плацебом контролисаном клиничком испитивању, пилот студији, како би се тестирао хипотеза да је његова додатна примена у другом триместру трудноће побољшала параметре глукозе, гликемију и крвни притисак. Негојазне унипаре, здраве труднице између 13. и 24. недеље трудноће подељене су у две групе: 1 група, контролна група са плацебом и група 2, жене лечене мио-инозитолом, Д-хиро-инозитолом, фолном киселином и манганом. Главне мере исхода биле су компаративна анализа параметара анализираних у тренутку 0, након 30 дана и 60 дана; секундарна мера исхода била је укупна анализа испитиваних параметара. У публикованим резултатима: 24 жене су добиле МДФМ, а 24 плацебо. Две групе се нису значајно разликовале по демографским, липидним и гликемијским параметрима и крвном притиску. После 30 дана, примећено је значајно нижи холестерол ($p = 0,0001$), значајно нижи ЛДЛ ($p = 0,0013$), нижи ТГ ($p < 0,0001$) и нижа гликемија ($p = 0,0021$) свих испитаница групе 2. Није примећена значајна разлика за HDL, дијастолни и систолни крвни притисак. Након 60 дана, примећена је значајна разлика за холестерол ($p = 0,0001$), ЛДЛ ($p = 0,0001$), HDL ($p = 0,0001$), ТГ ($p = 0,0001$), гликемију ($p = 0,0064$), све у корист групе третиране са МДФМ. Нису уочене значајне разлике за систолни ($p = 0,12$) и дијастолни крвни притисак ($p = 0,42$). Приликом испитивања укупних разлика између две групе, уочена је значајна разлика за испитиване параметре у време 0 и у време 60; холестерол ($p = 0,0001$), ЛДЛ ($p = 0,0001$), HDL ($p = 0,047$), ТГ ($p = 0,0001$) и гликемија ($p = 0,019$) су смањени у МДФМ групи. Значајно смањење је, такође, примећено у групи ИИ за систолни крвни притисак након 60 дана интервенције ($p = 0,0092$), али не и за дијастолни крвни притисак ($p = 0,29$). У закључку се наводи да примена МДФМ-а после 30 дана у трудноћи је побољшала гликемијске и липидне параметре, уз значајно побољшање после 60 дана, без утицаја на ниво дијастолног крвног притиска.

У дијететским суплементима, манган је присутан у многим различитим облицима, укључујући хелате аминокиселина (нпр. манган бисглицинат хелат, манган глицинат хелат и манган аспартат). Остали облици укључују манган глуконат, манган пиколинат, манган сулфат, манган цитрат и манган хлорид. Нема доступних података о релативној биорасположивости различитих облика суплементације мангана. Ознака чињеница о суплементу на производу дијететског суплемента наводи количину елементарног мангана у производу, а не тежину целокупног једињења које садржи манган. Не садрже сви мултивитамински/минерални суплементи манган, али они који обично дају 1,0 до 4,5 mg мангана. Доступни су и суплементи који садрже само манган или манган са неколико других хранљивих материја, а већина их садржи 5 до 20 mg мангана (149, 150).

На тржишту постоје препарати који садрже од 1 до 10 mg мангана и ова се количина може сматрати прихватљивом у облику производа са посебном медицинском наменом.

ЦИЉ

ИСТРАЖИВАЊА

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Генерални циљ

Испитати потенцијалну улогу Д-хиро-инозитола у регулисању оваријалне функције жена са полицистичном оваријалном болешћу. Посебан акценат овог истраживања био је на испитивању утицаја тромесечне суплементације Д-хиро-инозитолом на ендокринолошки и метаболички профил пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника, као и на промене системског редокс статуса у крви испитаница.

2.2. Специфични циљеви

1. Испитати утицај инозитола на ниво глукозе, инсулина, LH, FSH, пролактин и тестостерон;
2. Испитати утицај инозитола на крвни притисак, OGTT тест и ултразвучни налаз на оваријумима након тромесечне терапије у жена са PCOS-ом;
3. Испитати утицај инозитола на индекс телесне масе (BMI) и функционални статус односно клиничку симптоматологију након тромесечне терапије у жена са PCOS-ом;
4. Испитати утицај инозитола на маркере оксидационог стреса (супероксид анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), нитрите (NO_2^-) и индекс липидне пероксидације (TBARS) као и на ензиме антиоксидативне заштите (каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH)).

2.3. ХИПОТЕЗЕ

1. Д-хиро-инозитол примењен у трајању од три месеца значајно стабилизује хормонски статус жена са поцистичним јајницима,
2. Д-хиро-инозитол значајно утиче на телесну тежину, крвни притисак и ниво глукозе и инсулина.
3. Примена Д-хиро-инозитола значајно утиче на резултате теста оптерећења глукозом у смисли смањења инсулинске резистенције
4. Инозитол утиче на промену функционалног статуса пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника.

МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

3.1. Етички аспекти

Студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом и принципима Дobre клиничке праксе. Пре укључивања у студију, од испитаника је обезбеђен информисани писани пристанак, као и одобрење Етичког одбора Дома здравља у Нишу.

3.2. Протокол истраживања

Студија је по дизајну проспективна, интервентна клиничка студија која је обухватила 37 испитаница којима је дојагностикан синдром полицистичних јајника (енг. *Polycystic Ovary Syndrome; PCOS*) према Ротердам критеријумима. Студија је подразумевала третман испитаница Д-хиро-инозитолом у дози од 500 mg једном дневно уз надзор изабраног гинеколога Дома здравља у Нишу.

Укључујући критеријуми били су добровољан пристанак, дијагноза PCOS, старост од 19 до 49 година, индекс телесне масе (BMI) од 25-29 kg/m², одсуство тешких болести и малигнитета.

Искључујући критеријуми биће: трудноћа, лактација, претходне операције и болести репродуктивног система, хипотиреоидизам, конгенитална адренална хиперплазија, *Cushing* синдром, ендометриоза, злоупотреба алкохола и опијата и други чиниоци који би могли да ометају извођење студије.

Дијагноза синдрома полицистичне болести оваријума (17) се поставити по јасно утврђеним критеријумима (*Rotterdam criteria*). Синдром полицистичних јајника се дијагностикује на основу присуства најмање две од следеће три карактеристике: а) олиго или ановулација; б) клинички или биохемијски потврђен хиперандрогенизам; ц) потврђена полицистична морфологија јајника ултразвучним тестом; д) такође, други узроци хиперандрогенизма морају бити искључени.

3.3. Третман Д-хиро-инозитолом (DCI)

Третман код свих селектованих испитаница започет је нултог дана и трајао је три месеца континуирано, применом 500 mg Chirofol® препарата (*Oktal Pharma, Србија*) који се примењивао једном дневно (Табела 1).

Табела 1. Састав Chirofol® препарата

Састојци	По таблети	RDI* (%) по таблети	у 100 g
Д-хиро-инозитол	500 mg	-	50 g
Фолна киселина	200 µg	100%	0,02 g
Витамин В ₁₂	1.25 µg	50%	0,000125 g
Манган	1 mg	50%	0.1 g

*RDI-препоручена дневна доза

3.4. Упитник о симптомима и квалитету живота испитаница са полицистичним оваријалним синдромом

Пре почетка третмана и након третмана, испитанице су попуњавале упитник специјализован и стандардизован за прикупљање података од особа са полицистичним оваријалним синдромом а садржи питања о старосној доби, антропометријским

карактеристикама, начину животу, репродуктивном статусу и хроничним болестима (Табела 2). Од пацијенткиња смо прикупили информације о природи, учесталости и тежини приситних симптома путем валидираног и лиценцираног упитника о процени симптома синдрома полицистичних јајника (PCOS questionare). Од аутора упитника је добијена лиценца за коришћење у истраживачке сврхе у Србији. Упитник се састоји од 26 питања која се односе на симптоме полицистичног оваријалног синдрома код испитаница и то у последње две недеље од тестирања. Упитник је заснован на самоевалуацији испитаника и представља алат за објективно сагледавање клиничке слике код сваког испитаника посебно.

Табела 2. Домени Упитник о синдрому полицистичне оваријалне болести (PCOS questionnaire, *Cronin et al., 1998 (151)*).

Домени	Редни број питања
Емоције	2, 4, 6, 11, 14, 17, 18, 20
Косматост	1, 9, 15, 16, 26
Телесна тежина	3, 10, 12, 22, 24
Инфертилитет	5, 13, 23, 25
Менструални проблеми	7, 8, 19, 21

Табела 3. Упитник о синдрому полицистичне оваријалне болести. Одговори су категорисани према Ликертовој скали: 1=Увек; 2=Скоро увек; 3=Добар део времена, 4=Понекад; 5=Ретко; 6=Веома ретко; 7=Никада, или 1=Огроман проблем; 2=Велики проблем; 3=Умерен проблем, 4=Неки проблем; 5=Мали проблем; 6=Једва да има проблема; 7=Није проблем.

Током последње две недеље, да ли сте:	
22.	Имали осећај да нисте привлачни због своје прекомерне тежине?
23.	Имали осећај да губите контролу над ситуацијом са синдромом полицистичних јајника?
24.	Имали потешкоће са одржавањем своје идеалне телесне тежине?
25.	Осећали тужно због проблема са неплодношћу?
У којој мери је наведена ситуација представљала проблем током протекле две недеље?	
26.	Појачана маљавост на лицу?
27.	Осећај стида због изражене маљавости?
Колико често сте се током претходне две недеље осећали?	
15.	Забринути због постојања синдрома полицистичних јајника?

16.	Самоуверени због постојања синдрома полицистичних јајника?
Када су у питању симптоми везани за последњу менструацију, шта за Вас представљају следећи симптоми?	
17.	Надутост у стомаку?
18.	Закаснала менструација?
19.	Менструални болови?
20.	Главобоље?
21.	Нерегуларни менструални циклуси?
У којој мери је раст длака на телу, наусницама и бради за Вас представљао проблем током претходне две недеље?	
7.	Појачана маљавост на телу?
8.	Раст наусница?
9.	Раст длака на бради?
Током претходне две недеље, да ли сте?	
10.	Имали потешкоће са телесном тежином?
11.	Имали ниско самопоуздање због постојања синдрома полицистичних јајника?
12.	Осећали фрустрирано у покушајима да смањите телесну тежину?
13.	Осећали уплашено да можда нећете моћи имати децу?
14.	Осећали уплашено да ћете добити канцер?
Колико често сте се током претходне две недеље осећали?	
1.	Депресивно, због постојања синдрома полицистичних јајника?
2.	Забринуто, због прекомерне телесне тежине?
3.	Благо уморно?
4.	Забринуто због проблема са неплодношћу?
5.	Безвољно, због постојања синдрома полицистичних јајника?

3.5. Основна антропометријска мерења испитаница

Пре почетка истраживања, и након терапије од три месеца спровели смо следећа антропометријска мерења: висина, телесна маса, обим струка. Поред тога, спроведена су основна клиничка мерења и преглед, као и мерење крвног притиска и процена општег здравственог стања.

3.6. Ендокрино-метаболички статус и процена оваријалне функције

Стандардним биохемијским процедурама из узорака серума, мерили смо концентрације следећих хормона: инсулина, тиреостимулишућег хормона, тријодтиронина, тироксина, лутеинизирајућег и фоликулостимулишућег хормона, естрогена, прогестерона, тестостерона и пролактина и то на почетку студијског периода и након тромесечног третмана Д-хиро-инозитолом.

Поред тога мерена је концентрација глукозе, пре и у току као и у току теста оптерећења глукозом у нултом, 60.-ом и 120.-ом минути. Тест оптерећења глукозом (глукоза = шећер) је тест помоћу којег се испитује склоност ка шећерној болести, ради се уз надзор медицинског радника и познат под скраћеницом ОГТТ (енг. *oral glucose tolerance test, OGTT*). Нормални опсег ОГТТ за резултате теста након 2 сата је између 140 – 199 mg/dL за преддијабетес, 200 mg/dL или више за дијабетес и више од 153 mg/dL за гестацијски дијабетес.

Морфологија и функционални статус јајника праћен је пре почетка и након третмана применом неинвазивне 2Д ултразвучне дијагностичке методе. Том приликом, посматрана је морфологија и облик јајника, величина и број фоликула.

3.7. Одређивање редокс статуса испитаница са PCOS

На почетку студијског периода након укључивања у студију, и након тромесечне суплементације д-хиро-инозитолом, узимани су узорци венске крви испитаница за одређивање маркера оксидационог стреса и ензимаантиоксидативне заштите организма.

У узорцима плазме одређивани су следећи параметри: индекс липидне пероксидације (TBARS), водоник-пероксид (H_2O_2), нитрити (NO_2^-) и супероксид анјон радикал (O_2^-).

У узорцима хемолизата, одређивана је активност ензима антиоксидативне заштите: каталазе (CAT), редукованог глутатиона (GSH) и супероксид дисмутазе (SOD).

Све методе одређивања биомаркера оксидационог стреса спроведене су на апарату *Shimadzu UV-1800UV-VIS spectrophotometer, Japan* у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

3.7.1. Одређивање индекса липидне пероксидације (TBARS)

Спектрофотометријском методом на апарату Shimadzu UV-600, одређивана је концентрација реактивних продуката при реакцији узорка са тиобарбитуратном киселином (TBARS; TBA). Ова индиректна метода мерења степена липидне пероксидације је златни стандард и базично представља мерење количине липидних пероксида. Концентрација индекса липидне пероксидације мереног у форми ТБАРС-а се изражава у микромолима по ml узорка (152).

3.7.2. Одређивање водоник пероксида (H_2O_2)

Концентрација водоник пероксида у узорку плазме се одређује спектрофотометријском методом употребом фенол црвеног реагенса. Тачније, у присуству водоник пероксида дешава се хемијска реакција коју катализује ензим пероксидаза (енг. Horse Radish Peroxidase, HRPO). Концентрација водоник пероксида се изражава у nm по ml узорка (153).

3.7.3. Одређивање супероксид анјон радикала (O_2^-)

Спектрофотометријска метода супероксид анјон радикала се заснива на реакцији нитротетразолијум плавим са узроком. Након додавања свих реагенаса припремљених *ex tempore*, на таласној дужини од 550 nm спроведено је мерење у трипликату. Концентрација супероксид анјон радикала се изражава у nm по ml узорка (154).

3.7.4. Одређивање нитрита (NO_2^-)

Индиректном методом мерења нитрита у узорку плазме, одређивана је биорасположивост азот монооксида у узорку плазме. Метода се заснива на реакцији азот монооксида са кисеоником и стварању нитрита у еквимоларном односу. Концентрација нитрита се изражава у nm по ml узорка (155).

3.7.5. Одређивање каталазе (CAT)

Одређивање активности каталазе се заснива на спектрофотометријској методи детектовања активности каталазе у биолошком узорку односно лизату. Праћењем брзине разградње водоник пероксида у присуству каталазе, математичком формулом ($C = \Delta A / 0,071$) израчунава се активност каталазе и изражава у $U/gHb \times 10^3$ (156).

3.7.6. Одређивање дисмутазе (SOD)

Суштина одређивања активности супероксид дисмутазе из узорка хемолизираних еритроцита је епинефринска метода. Спектрофотометријски се детектује брзина аутооксидације у алкалној средини које зависи од супероксид анјон радикала и то на таласној дужини од 480 nm. Активност супероксид дисмутазе се изражава у $U/gHb \times 10^3$ (157).

3.7.7. Одређивање редукованог глутатиона (GSH)

Спектрофотометријска метода одређивања количине редукованог глутатиона се заснива на хемијској реакцији оксидације глутатиона са 5,5-дитиобис-6,2-

нитробензоичном киселином. Мерење се врши на таласној дужини од 420 nm, а изражава се у nmol/ml RBCs (158).

3.7.8. Статистичка анализа података

За прорачун величине студијског узорка применом програма G Power употребљена је студија у којој је праћен утицај инозитола на метаболичке-ендокрине промене гојазних жена (алфа грешка 0,05, снага студије 0,8, бета грешка 0,2) (159).

За статистичку обраду података коришћен је статистички програм SPSS верзија 26.0. У зависности од природе расподеле података, употребљене су методе дескриптивне и аналитичке статистике. У случају категоријских варијабли, употребљене су параметри дистрибуције, учесталости у процентима. У случају континуираних варијабли употребљене су аритметичка средина, стандардна девијација и грешка, минимум и максимум, ранг и медијана. За утврђивање постојања статистички значајних разлика у односу на третман, пре и после, користили смо Хи квадрат тест, Вилкоксон тест и Ман-Витнијев У тест. Статистички праг је утврђен на 0,05.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Резултати истраживања су подељени у неколико субсекција у зависности од природе резултата. Сви резултати су прикупљени од стране истог истраживача како би се обезбедио објективан приступ у истраживању.

4.1. ОСНОВНЕ АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ СТУДИЈСКЕ ПОПУЛАЦИЈЕ ПРЕ И НАКОН ТРЕТМАНА

Пре почетка и након завршетка третмана Д-хиро-инозитолом, праћене су основне антропометријске мере испитаница, како би се утврдио утицај тромесечне суплементације. У Табели 1 су приказане средње вредности основних антропометријских и клиничких параметара. Како су студијску популацију чиниле женске особе млађе животне доби благо до умерено гојазне, након третмана инозитолом нису примећене статистички значајне разлике у основним антропометријским мерама. Клиничке карактеристике, попут концентрације глукозе, резултата ОГТТ теста и крвног притиска, такође се нису значајно разликовале након третмана у односу на период пре третмана (Табела 3).

Табела 3. Основне антропометријске и клиничке карактеристике испитаница. Резултати су приказани као аритметичка средина и стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је тестирана непараметријским Вилкоксоним тестом.

Параметри	На почетку (n=38)	Након третмана ДХИ (n=38)	Статистичка значајност
Старост (године)	27,2±1,34	27,2±1,34	p=1.000
Телесна тежина (kg)	76,4±5,22	78,1±4,89	p=0.063
Телесна висина (cm)	161,5±12,3	161,5±12,3	p=1.000
Индекс телесне масе	27,9±4,32	29,6±5,44	p=0.081
Обим струка (cm)	88,9±9,3	89,7±12,4	p=0.074
Глукоза наше (mmol/l)	5,2±0,2	5,1±0,4	p=0.087
ОГТТ 30' (mmol/l)	5,2±0,1	5,1±0,1	p=0.999
ОГТТ 90' (mmol/l)	5,3±0,4	5,1±0,2	p=0.987
Систолни крвни притисак (mmHg)	116±4,23	112,3±3,38	p=0.063
Дијастолни крвни притисак (mmHg)	75,9±3,32	73±4,11	p=0.083

4.2. АНАЛИЗА ЛИПИДНОГ ПРОФИЛА ПРЕ И ПОСЛЕ ТРЕТМАНА

Пре и након третмана д-хиро-инозитолом, праћене су концентрације триглицерида, укупног холестерола, липопротеина мале и велике густине (HDL, LDL). Статистичка анализом није утврђена значајна разлика пре и након третмана (Табела 4).

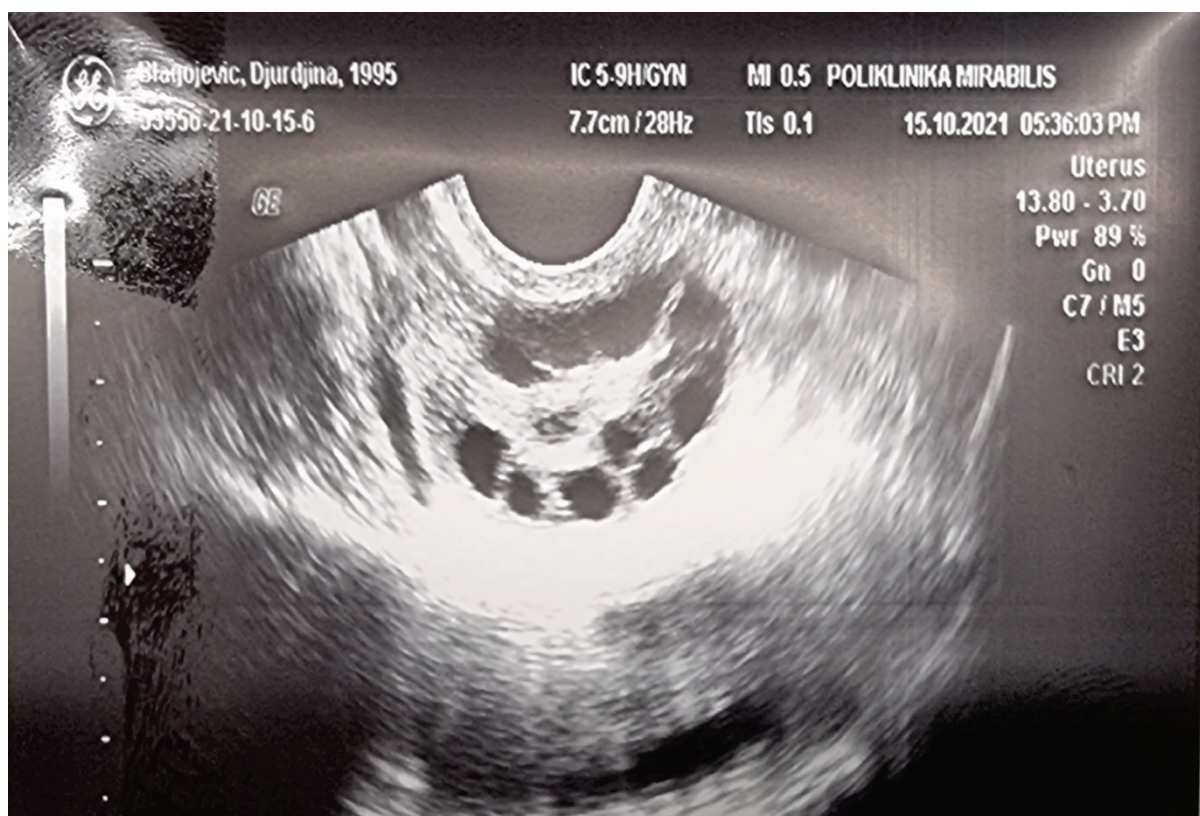
Табела 4. Липидни профил испитаница пре и након третмана Д-хиро-инозитолом. Резултати су приказани као аритметичка средина и стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је тестирана непараметријским Вилкоксоним тестом.

Липопротеини	На почетку (n=38)	Након третмана ДХИ (n=38)	Статистичка значајност
Триглицериди (mmol/L)	1,2±0.02	1,1±0.01	p=0.988
Укупни холестерол (mmol/L)	4,8±0.5	4,7±0.3	p=0.995
HDL (mmol/L)	1,8±0.02	1,8±0.04	p=0.997
LDL (mmol/L)	2,6±0.01	2,8±0.05	p=0.890

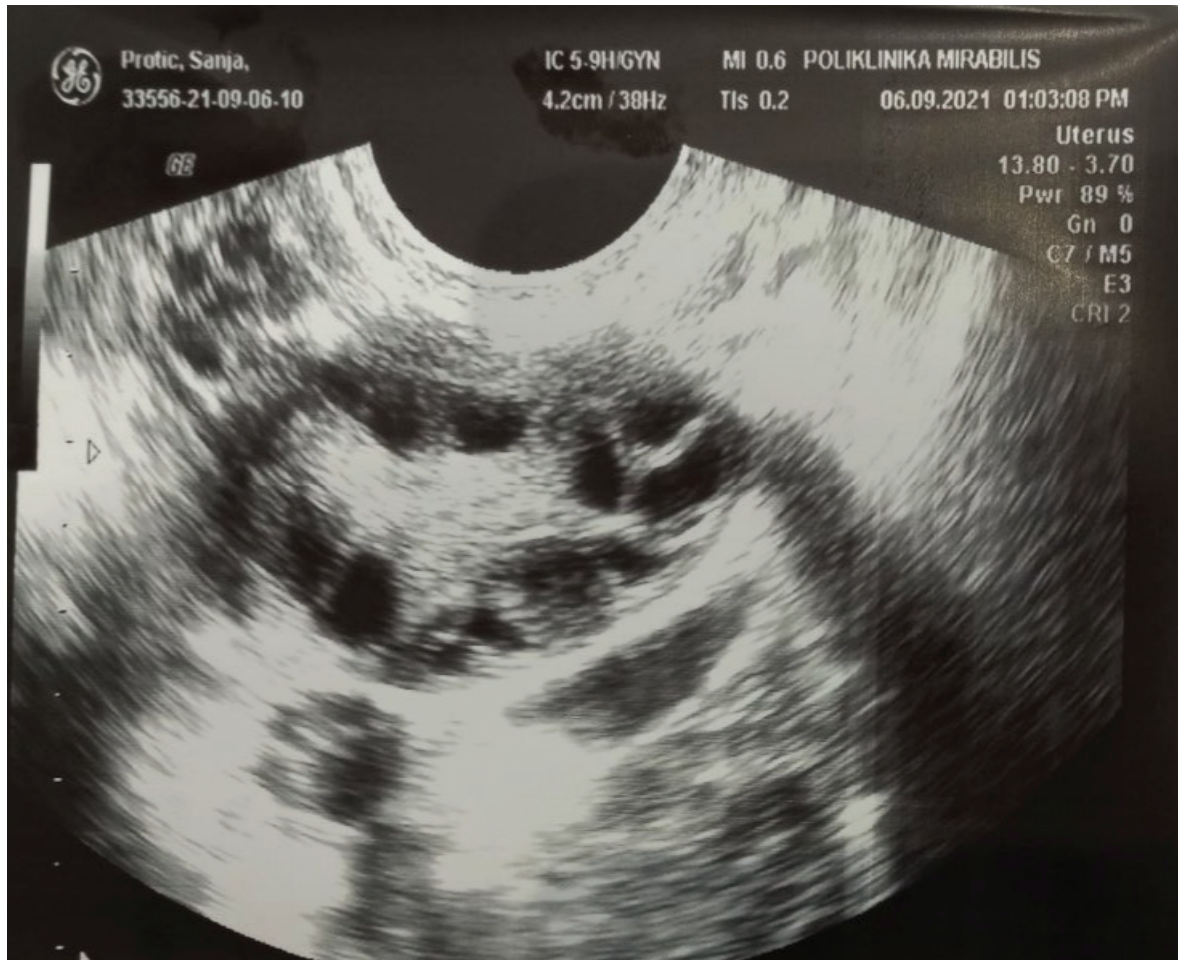
4.3. АНАЛИЗА УЛТРАЗВУЧНОГ НАЛАЗА ЈАЈНИКА ПРЕ И НАКОН ТРЕТМАНА

На сликама 1 и 2 приказани су репрезентативни ултразвучни налази јајника испитаница пре третмана д-хиро-инозитолом, док су на Сликама 3 и 4 приказани налази након тромесеченог третмана.

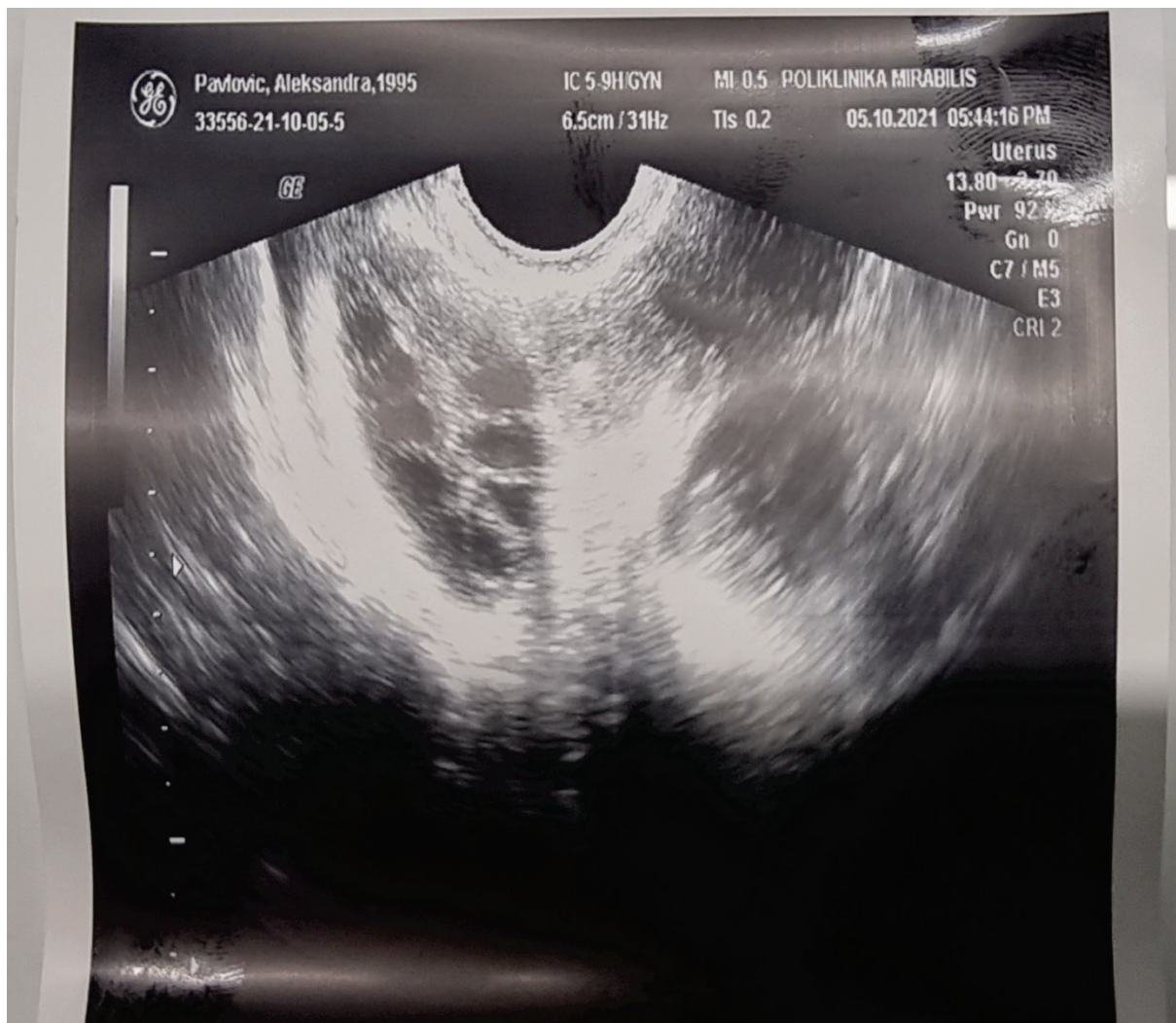
Слика 1. Репрезентативан ултразвучни налаз код синдрома полицистичних јајника пре третмана. На ултразвучном налазу примећена веома карактеристичну слика: Јајници су увећани и до два пута, задебљале капсуле испод које су попут огрлице распоређени бројни фоликули.



Слика 2. Репрезентативан ултразвучни налаз код синдрома полицистичних јајника пре третмана. На ултразвучном налазу примећена веома карактеристичну слика: Јајници су увећани и до два пута, задебљале капсуле испод које су попут огрлице распоређени бројни фоликули.



Слика 3. Репрезентативан ултразвучни налаз код синдрома полицистичних јајника након третмана. На ултразвучном налазу примећено је следеће: Јајници су благо увећани, задебљале капсуле испод које су местимични фоликули.



Слика 4. Репрезентативан ултразвучни налаз код синдрома полицистичних јајника након третмана. На ултразвучном налазу примећено је следеће: Јајници су нормалне величине, задебљале капсуле испод које се назиру спорадични фоликули.



4.4. АНАЛИЗА ХОРМОНСКОГ СТАТУСА ПРЕ И ПОСЛЕ ТРЕТМАНА

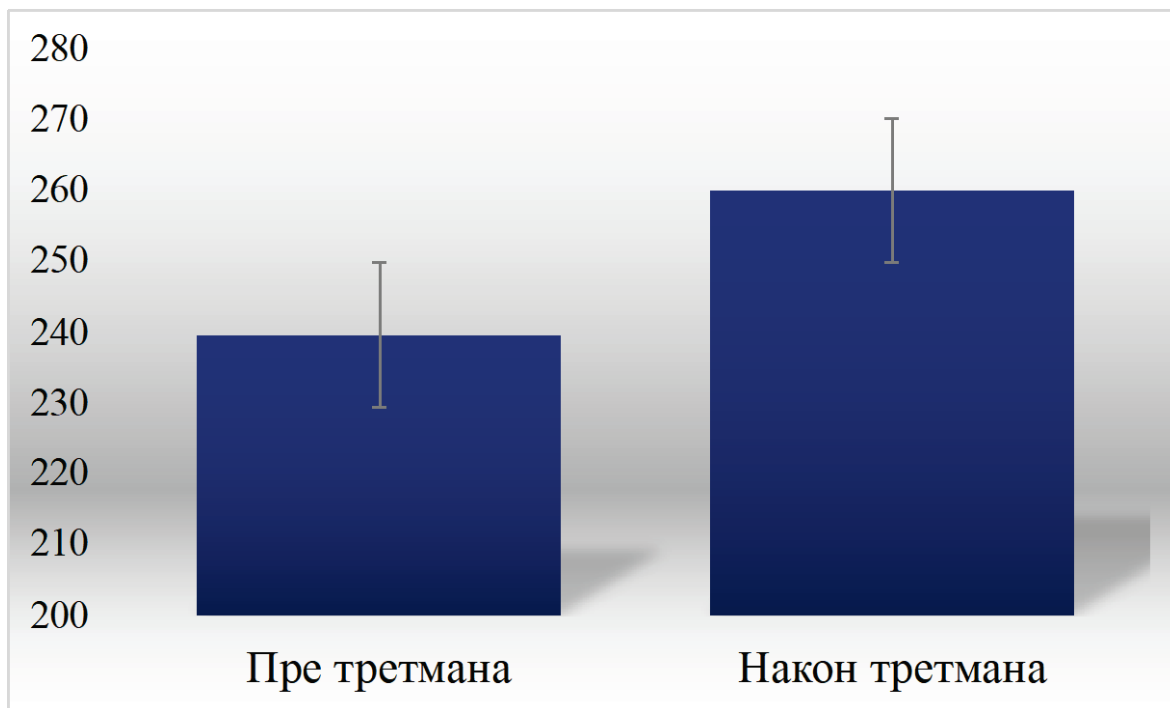
Хормонски статус пацијенткиња је мерен пре и после третмана. Статистичким анализама утврђено је значајно смањење прогестерона, тиреостимулишућег хормона и инсулина након тромесечног третмана. Са друге стране, фоликулостимулишући хормон, лутеинизирајући хормон, тестостерон су значајно повишени након тромесечног третмана Д-хиро-инозитолом (Табела 5).

Табела 5. Концентрација хормона код испитаница пре и након третмана д-хиро-инозитолом. Резултати су приказани као аритметичка средина и стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је тестирана непараметријским Вилкоксоним тестом.

Хормони	На почетку (n=38)	Након третмана ДХИ (n=38)	Статистичка значајност
Естроген	239,6±11,2	259,4±9,82	p=0.031*
Фоликулостимулирајући хормон	6,2±0.5	22,0±0.9	p=0.001**
Лутеинизирајући хормон	12,1±1,2	32,2±2,1	p=0.001**
Прогестерон	15,5±0,9	12,2±1,6	p=0.027*
Тестостерон	0,8±0.01	1,7±0.05	p=0.002**
Пролактин	221,9±11,2	233,9±12,4	p=0.064
Тиреостимулишући	10,4±3,2	6,6±1,2	p=0.042
Инсулин 0'	16,7±1,3	5,6±0,9	p=0.038
Инсулин 120'	21,6±2,1	19,8±3,8	p=0.077

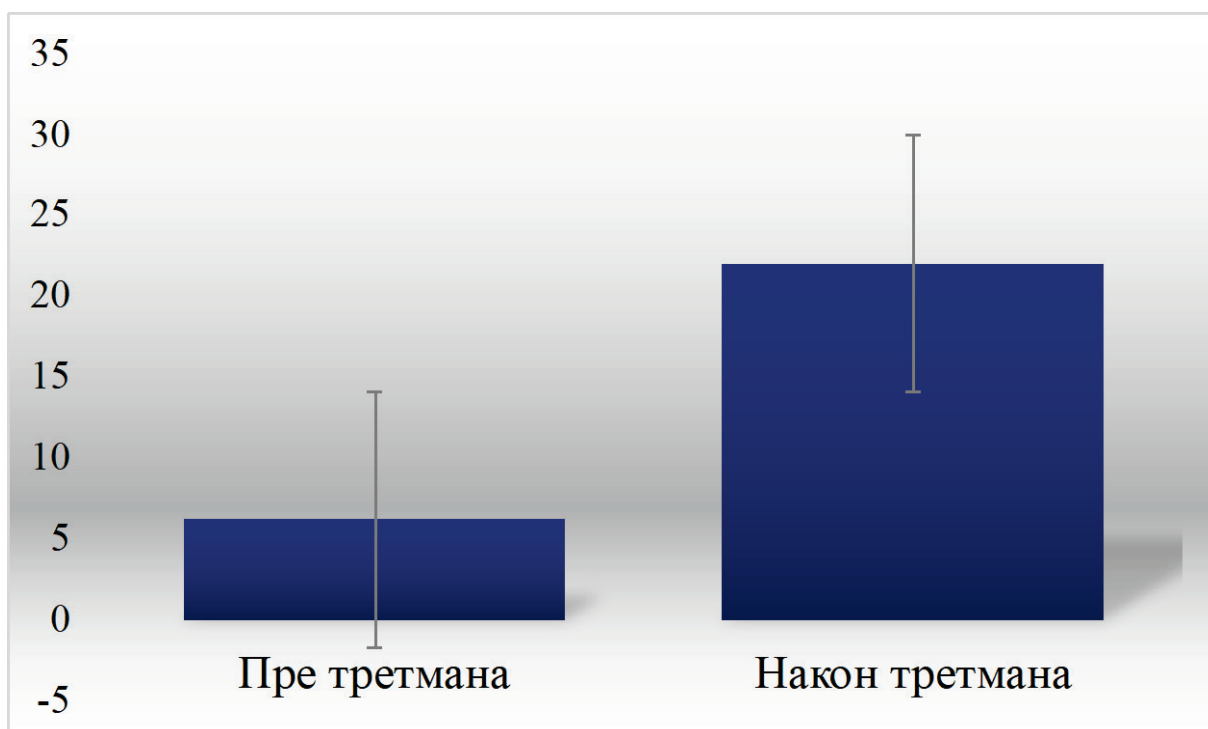
Естроген се статистички значајно повисио након третмана инозитолом. Статистичка значајност је утврђена на $p=0.031$ (Графикон 1).

Графикон 1. Средње вредности естрогена пре и након третмана. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



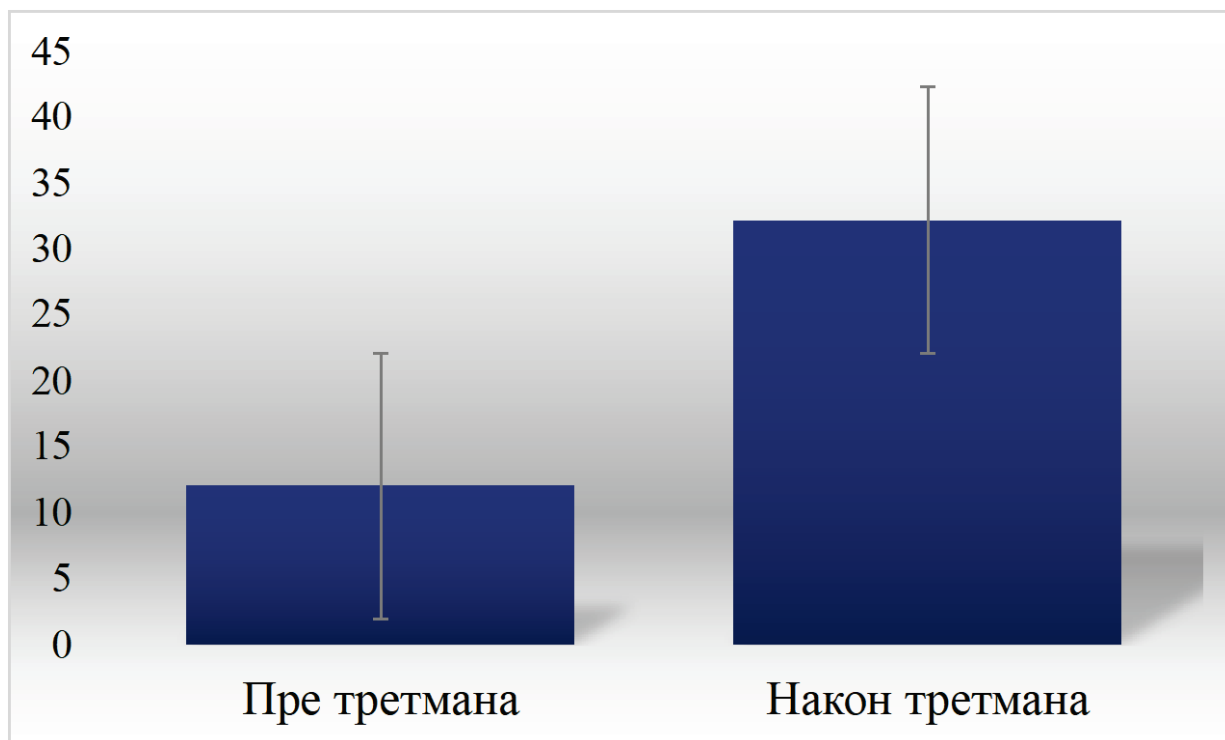
Фоликулостимулишући хормон се статистички значајно повисио након третмана инозитолом. Статистичка значајност је утврђена на $p=0.001$ (Графикон 2).

Графикон 2. Средње вредности FSH-а пре и након третмана. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



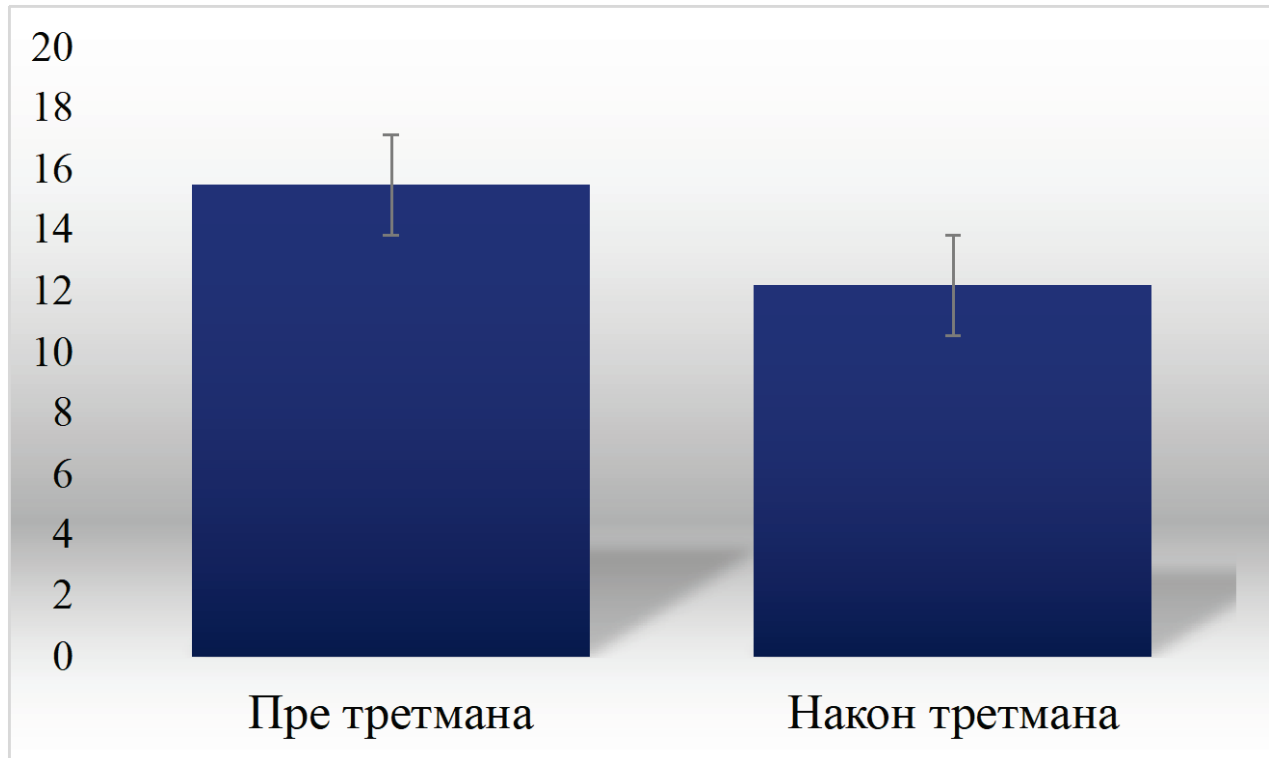
Лутеинизирајући хормон се статистички значајно повисио након третмана инозитолом. Статистичка значајност је утврђена на $p=0.001$ (Графикон 3).

Графикон 3. Средње вредности LH-а пре и након третмана. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



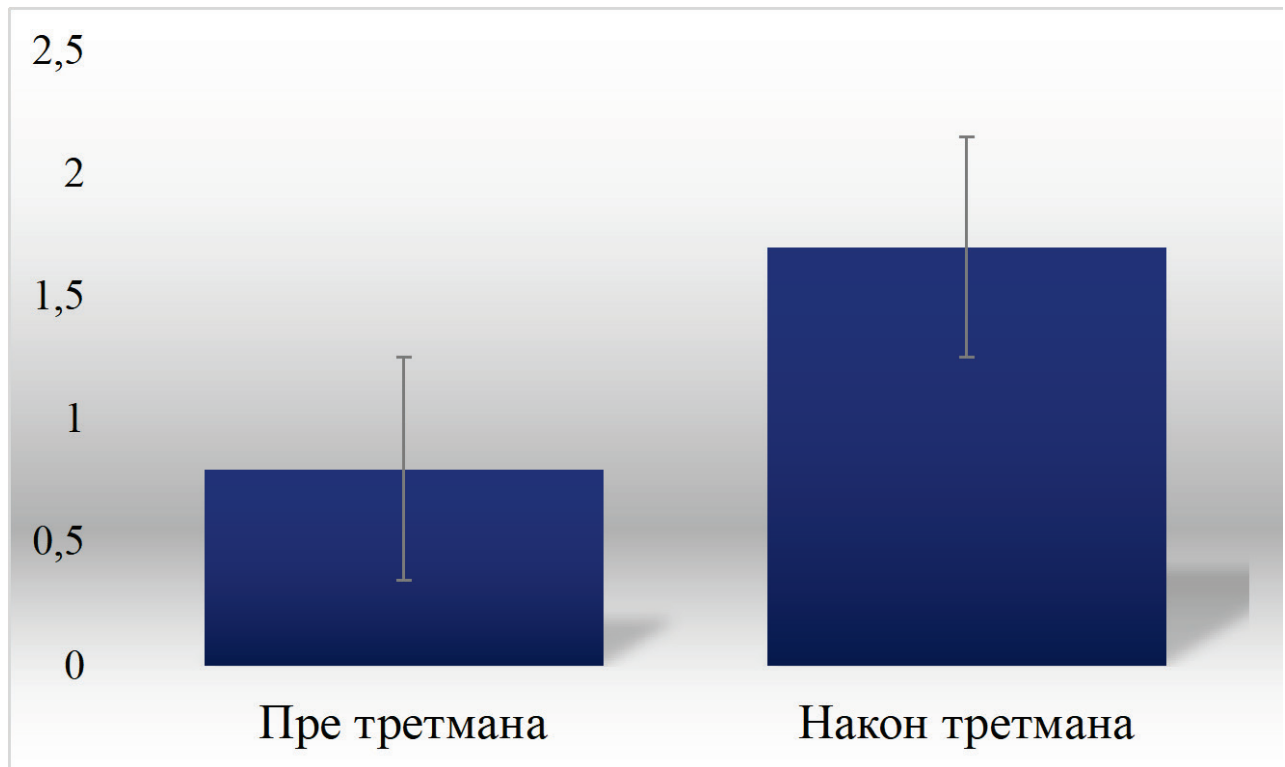
Концентрација прогестерона се статистички значајно снизила након третмана инозитолом. Статистичка значајност је утврђена на $p=0.027$ (Графикон 4).

Графикон 4. Средње вредности прогестерона пре и након третмана. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



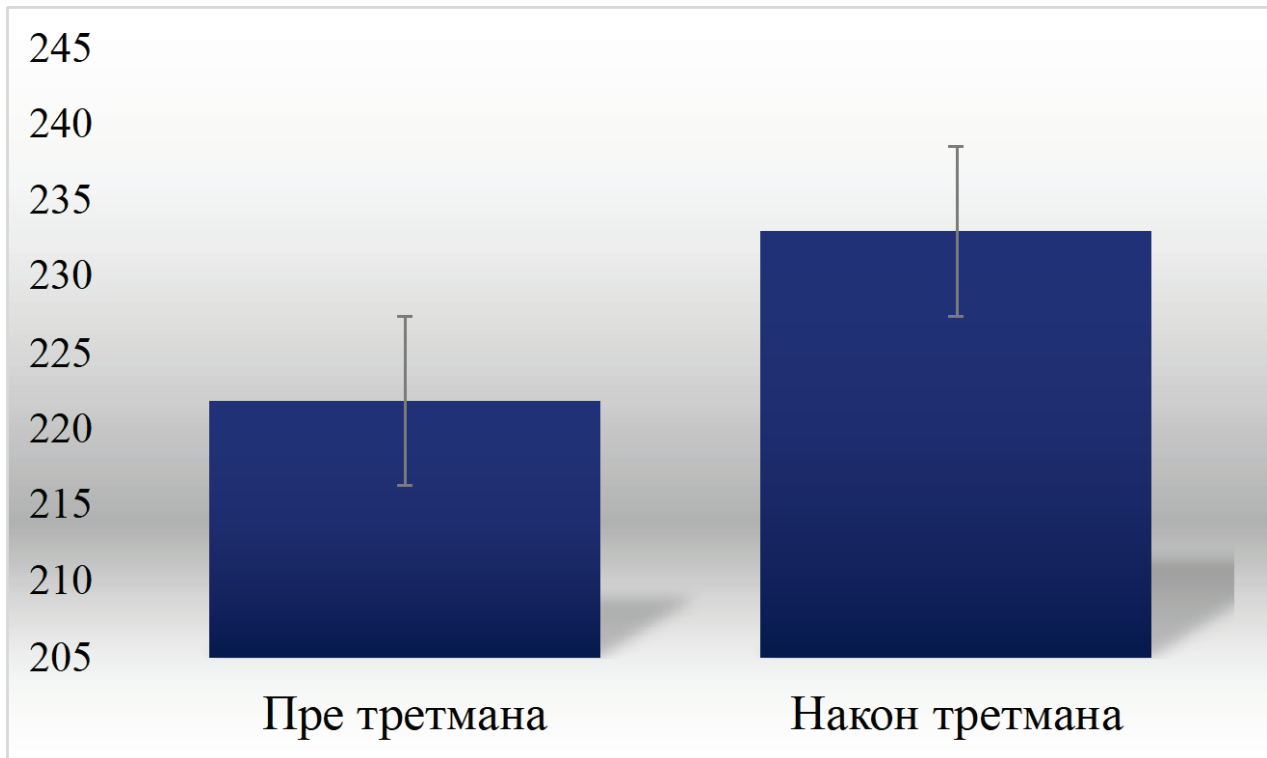
Концентрација тестостерона се статистички значајно повисила након третмана инозитолом. Статистичка значајност је утврђена на $p=0.002$ (Графикон 5).

Графикон 5. Средње вредности тестостерона пре и након третмана. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



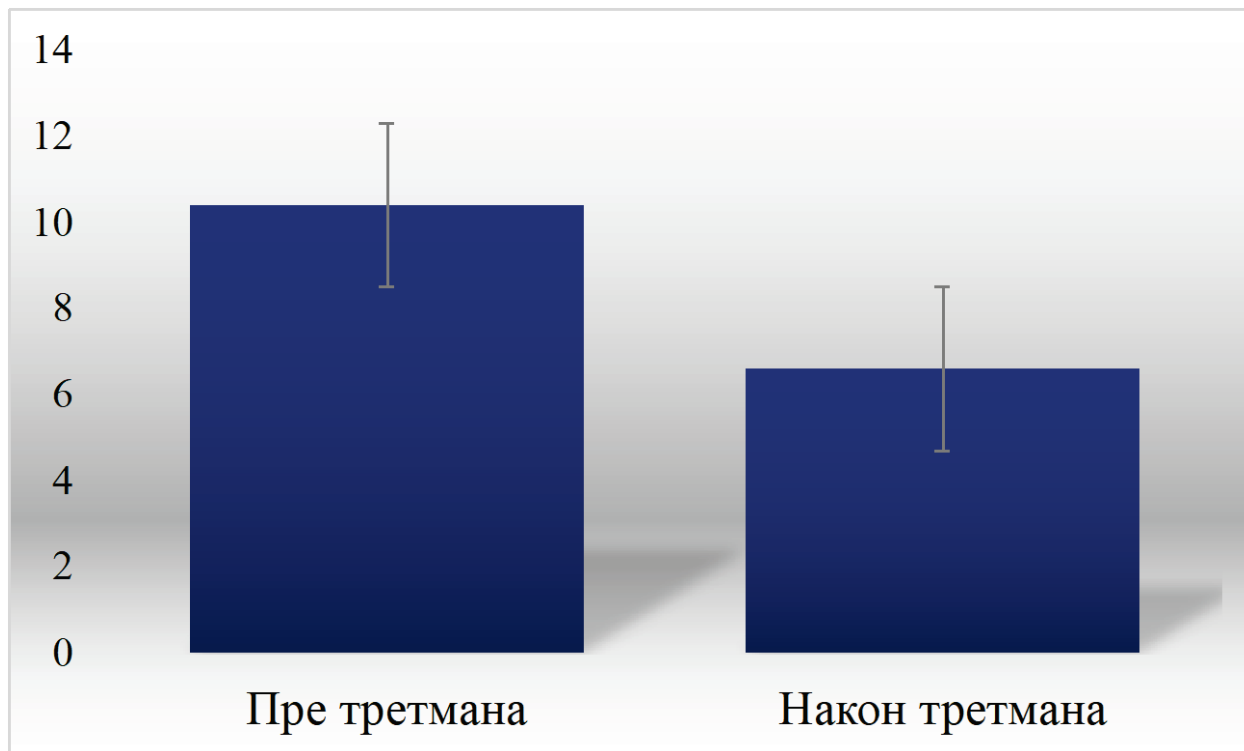
Концентрација пролактина се није статистички значајно променила након третмана инозитолом. Статистичка значајност је утврђена на $p=0.064$ (Графикон 6).

Графикон 6. Средње вредности пролактина пре и након третмана. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



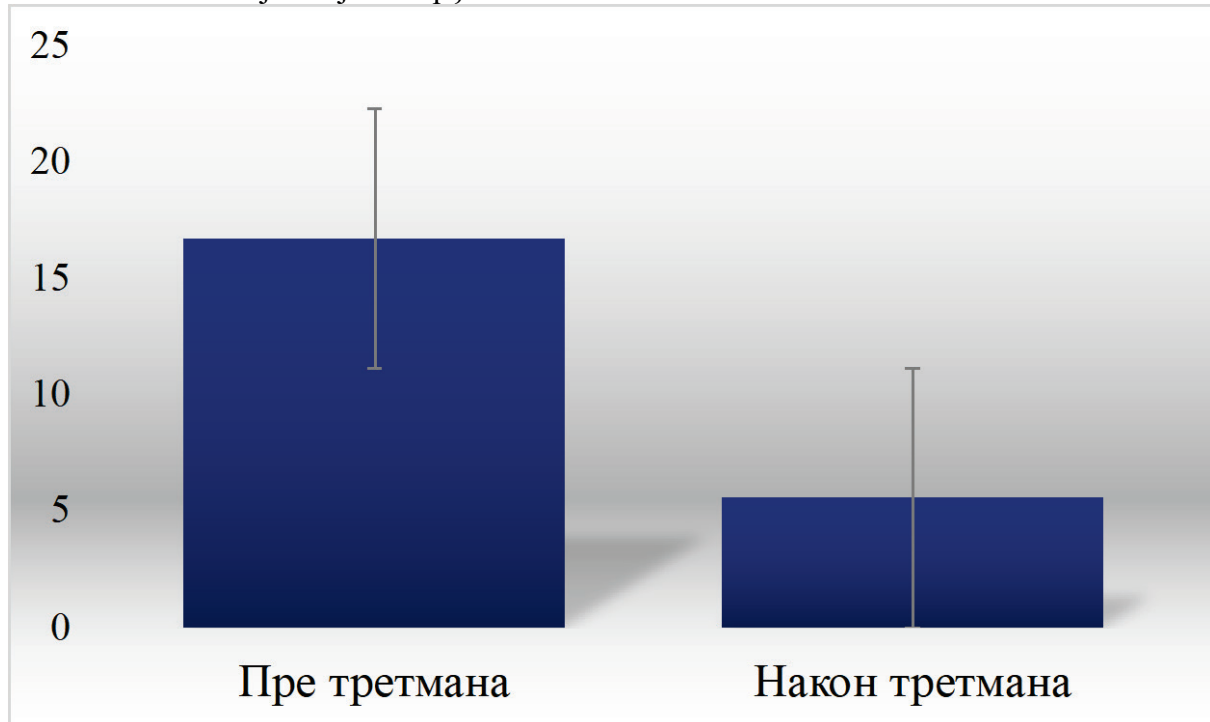
Тиреостимулишући хормон се статистички значајно снизио након третмана инозитолом. Статистичка значајност је утврђена на $p=0.042$ (Графикон 7).

Графикон 7. Средње вредности TSH-а пре и након третмана. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



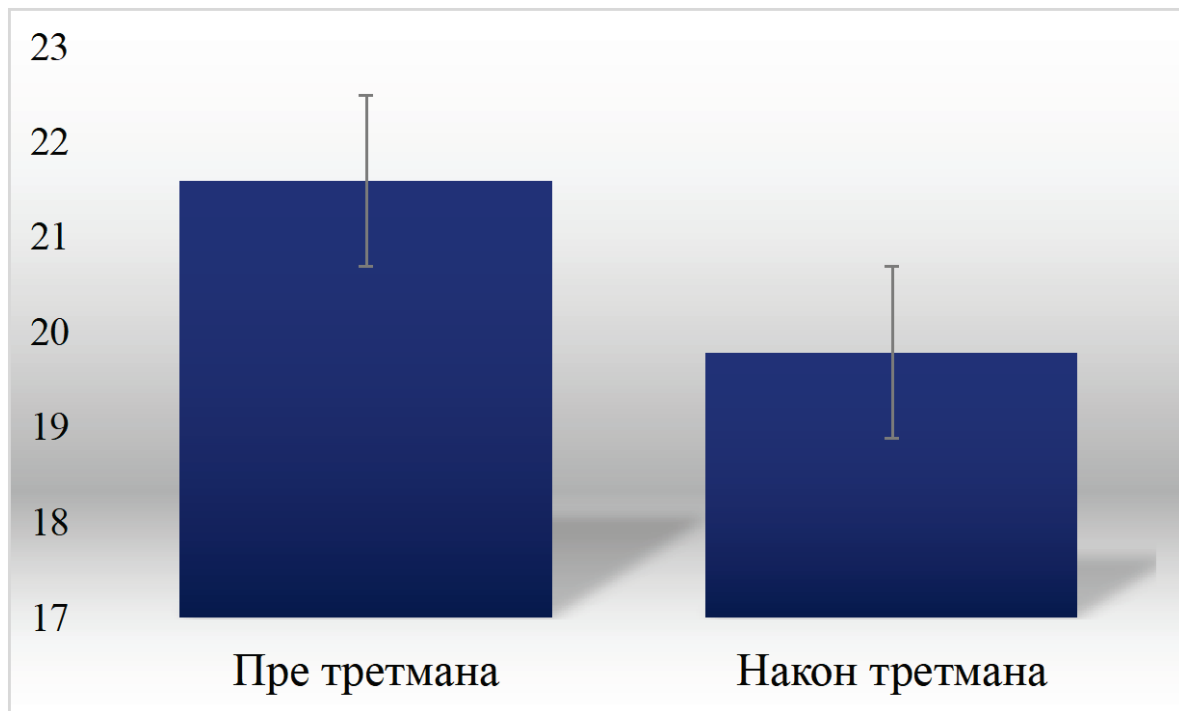
Концентрација инсулина у нултом минути се статистички значајно снизила након третмана инозитолом. Статистичка значајност је утврђена на $p=0.038$ (Графикон 8).

Графикон 8. Средње вредности инсулина у нултом минути пре и након третмана. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



Концентрација инсулина у 120-ом минути се није статистички значајно променила након третмана инозитолом. Статистичка значајност је утврђена на $p=0.077$ (Графикон 9).

Графикон 9. Средње вредности инсулина у 120-ом минути пре и након третмана. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



4.5. АНАЛИЗА БИОМАРКЕРКА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА ПРЕ И ПОСЛЕ ТРЕТМАНА

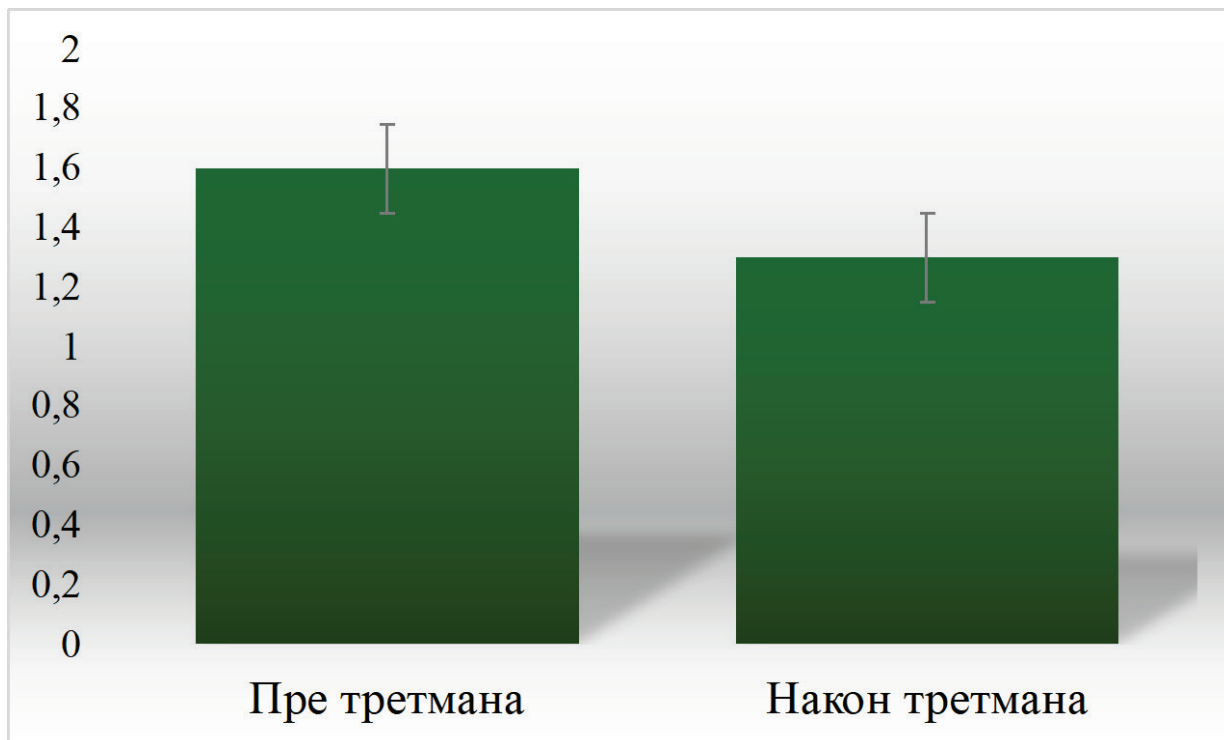
У нашој интервентној клиничкој студији, пратили смо и биомаркере оксидационог стреса из узорака крви пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом и то пре и након тромесечног третмана Д-хиро-инозитолом. Статистичка анализа је указала на значајне разлике у вредностима индекса липидне пероксидације, водоник пероксида, супероксид анјон радикала као и у значајној разлици након третмана у односу на почетне вредности ензима антиоксидативне заштите, као што су супероксид дисмутаза и каталаза (Табела 6).

Табела 6. Средње вредности и стандардне девијације ($X \pm SD$) биомаркера редокс равнотеже. Статистичка значајност је утврђена непараметријским Вилкоксоним тестом.

Биомаркери	На почетку (n=38)	Након третмана ДХИ (n=38)	Статистичка значајност
TBARS ($\mu\text{mol/ml}$)	1,6 \pm 0.02	1,3 \pm 0.04	p=0.023*
H ₂ O ₂ (nmol/ml)	1,75 \pm 0.01	1,4 \pm 0.02	p=0.032*
NO ₂ - (nmol/ml)	0,002 \pm 0.001	0,002 \pm 0.001	p=0.999
O ₂ - (nmol/ml)	1,9 \pm 0.02	1,4 \pm 0.02	p=0.043*
SOD (U/Hgx10 ³)	27,2 \pm 1,2	31,45 \pm 0,9	p=0.028*
GSH (U/Hgx10 ³)	107413,9 \pm 238,2	110851,14 \pm 298,1	p=0.056
CAT (U/Hgx10 ³)	2,1 \pm 0.03	2,5 \pm 0.07	p=0.045*

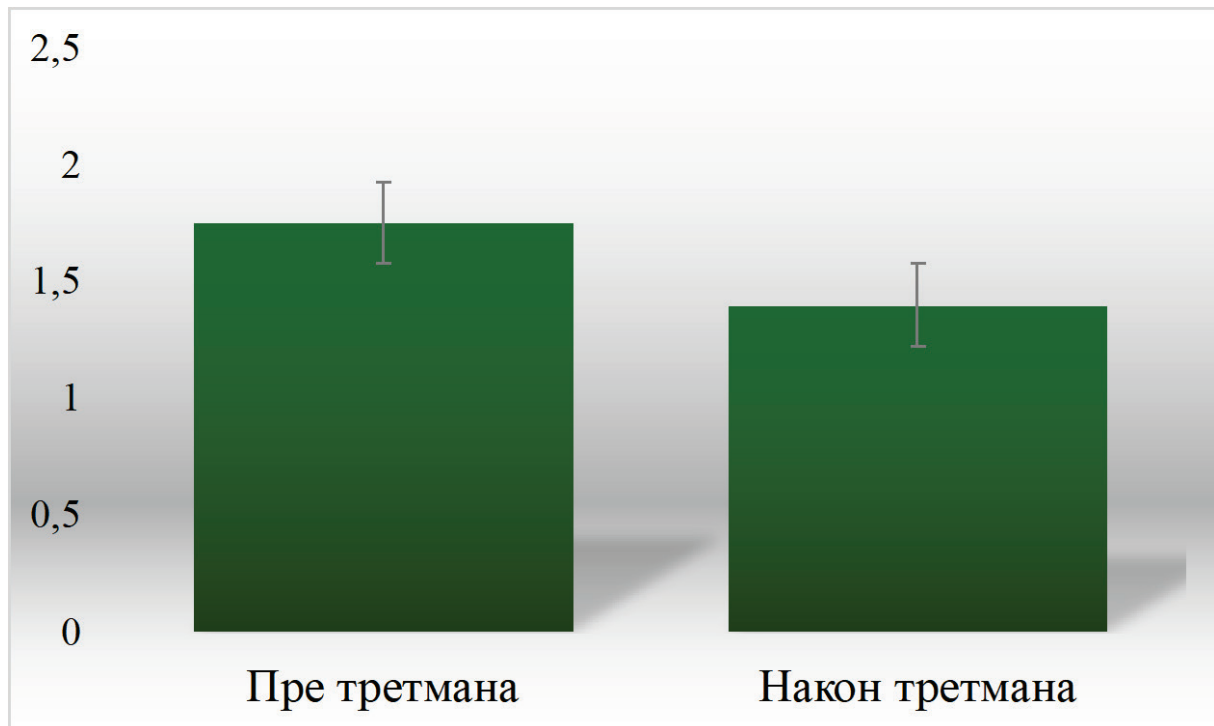
Након третмана пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом, дошло је до статистички значајног пада индекса липидне пероксидације у крви пацијенткиња. Статистичка вредност је утврђена на $p=0.023^*$ (Графикон 10).

Графикон 10. Индекс липидне пероксидације мерен као ТБАРС. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



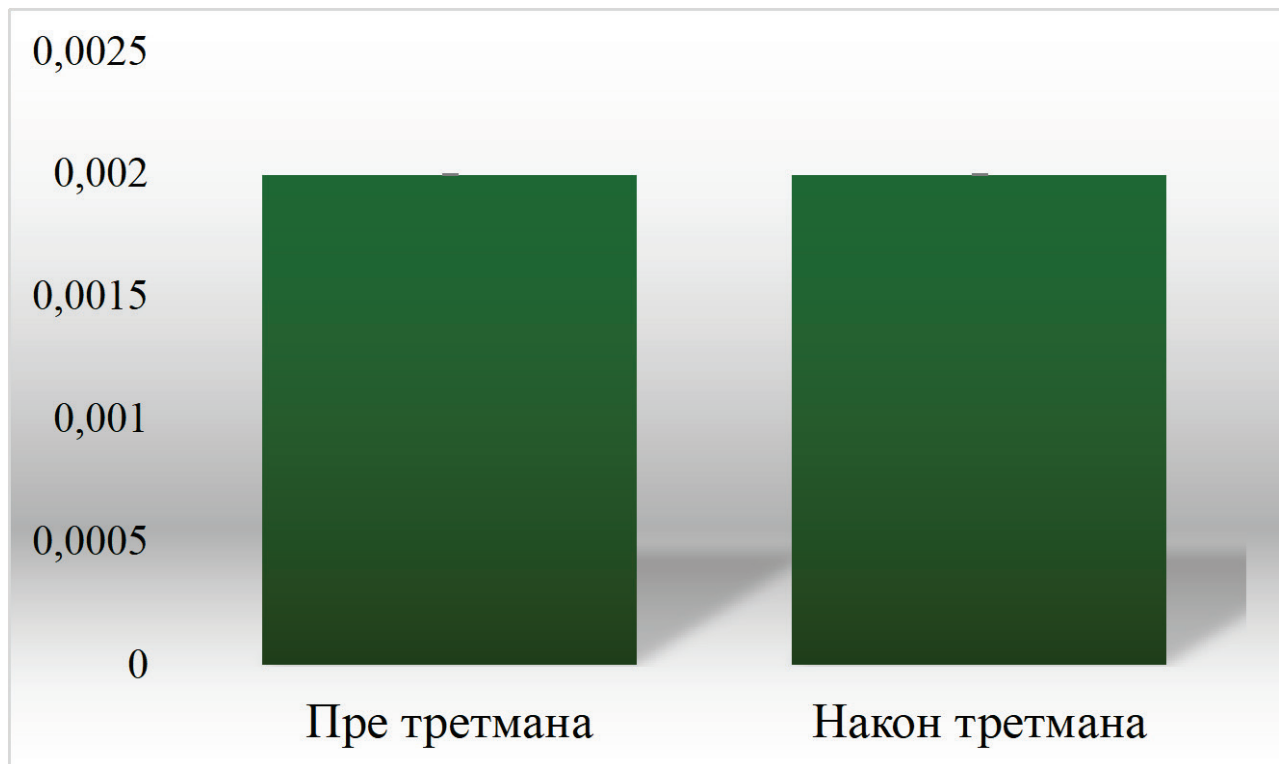
Након третмана пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом, дошло је до статистички значајног пада водоник пероксида у крви пацијенткиња. Статистичка вредност је утврђена на $p=0.032^*$ (Графикон 11).

Графикон 11. Водоник пероксид. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



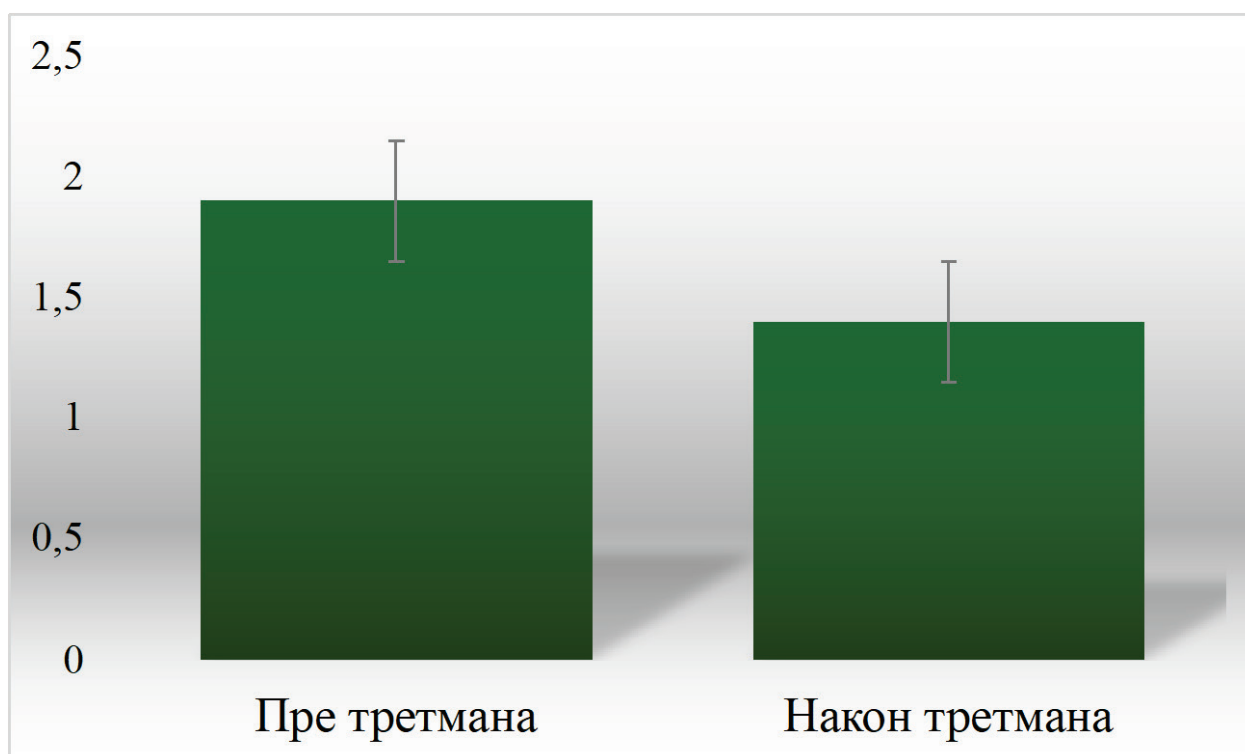
У односу на почетне вредности, након третмана пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом, није дошло је до статистички значајне промене биорасположивости нитрита у крви пацијенткиња. Статистичка вредност је утврђена на $p=0.999$ (Графикон 12).

Графикон 12. Нитрити. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



Након третмана пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом, дошло је до статистички значајног пада концентрације супероксид анјон радикала у крви пацијенткиња. Статистичка вредност је утврђена на $p=0.043^*$ (Графикон 13).

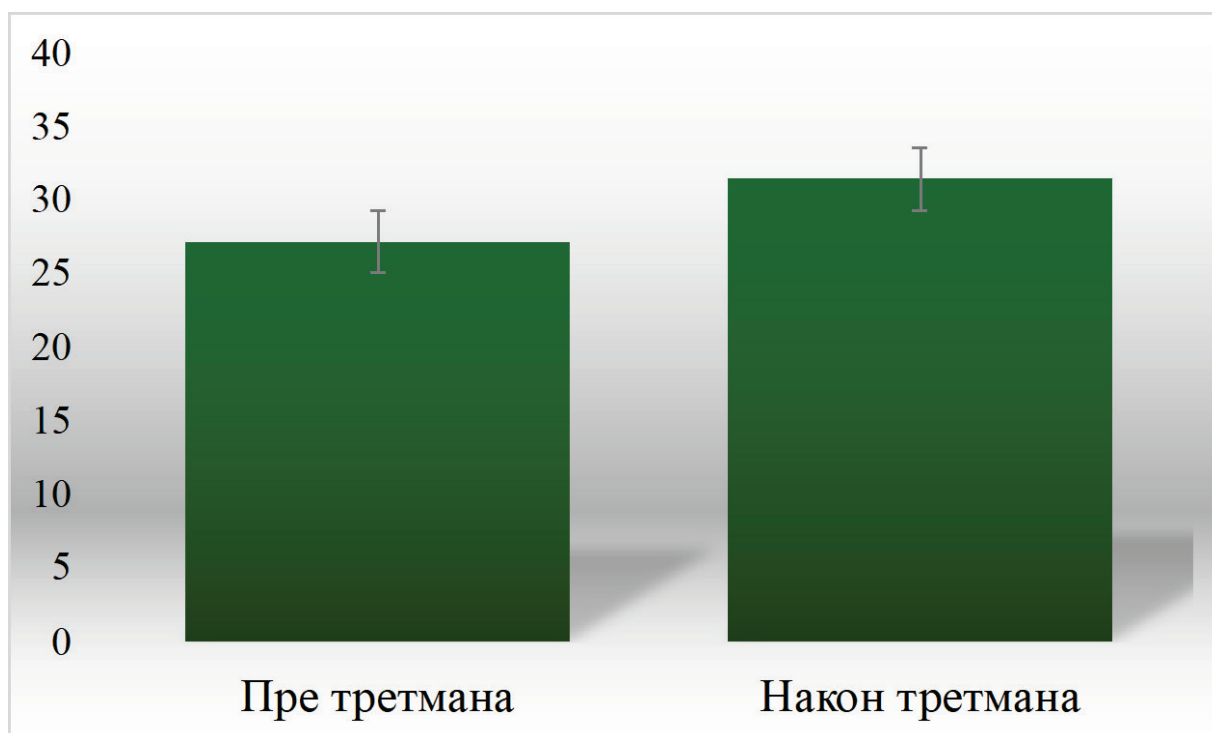
Графикон 13. Супероксид анјон радикал. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



4.6. АНАЛИЗА ЕНЗИМА АНТИОКСИДАТИВНОГ СИСТЕМА ЗАШТИТЕ ПРЕ И ПОСЛЕ ТРЕТМАНА

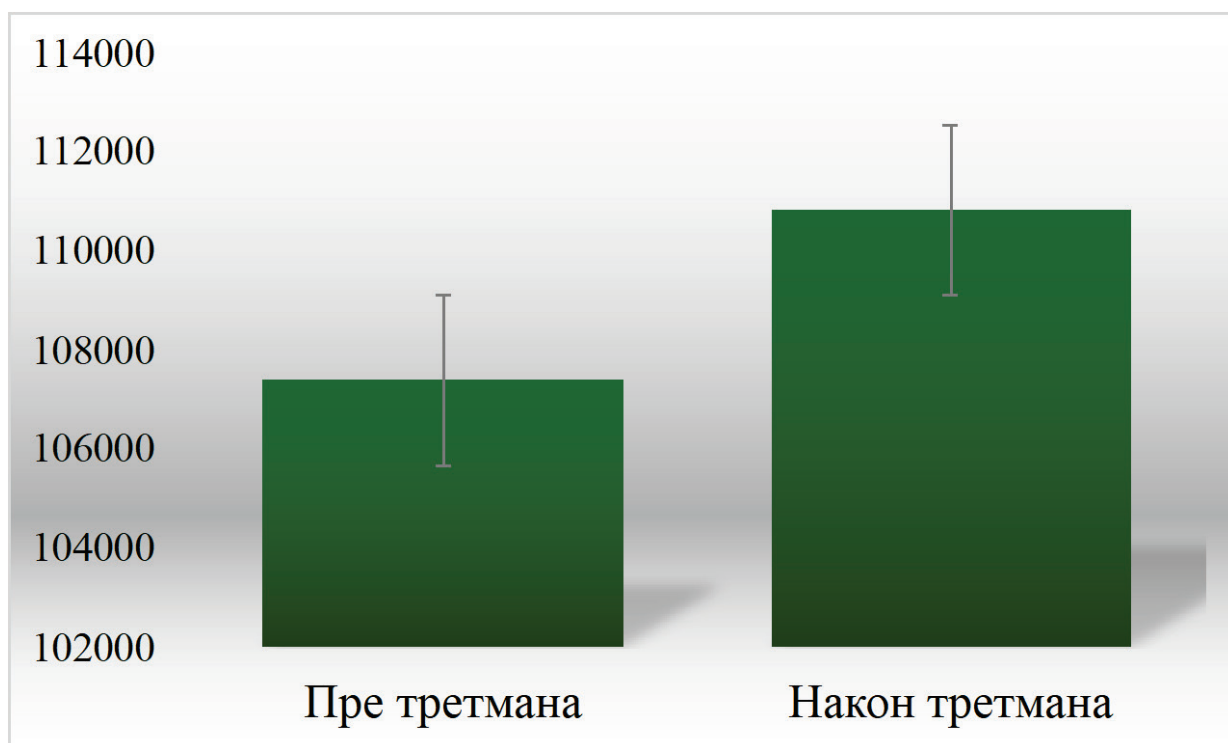
Након третмана пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом, дошло је до статистички значајног повећање активности супероксид дисмутазе у крви пацијенткиња. Статистичка вредност је утврђена на $p=0.028^*$ (Графикон 14).

Графикон 14. Супероксид дисмутаза Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



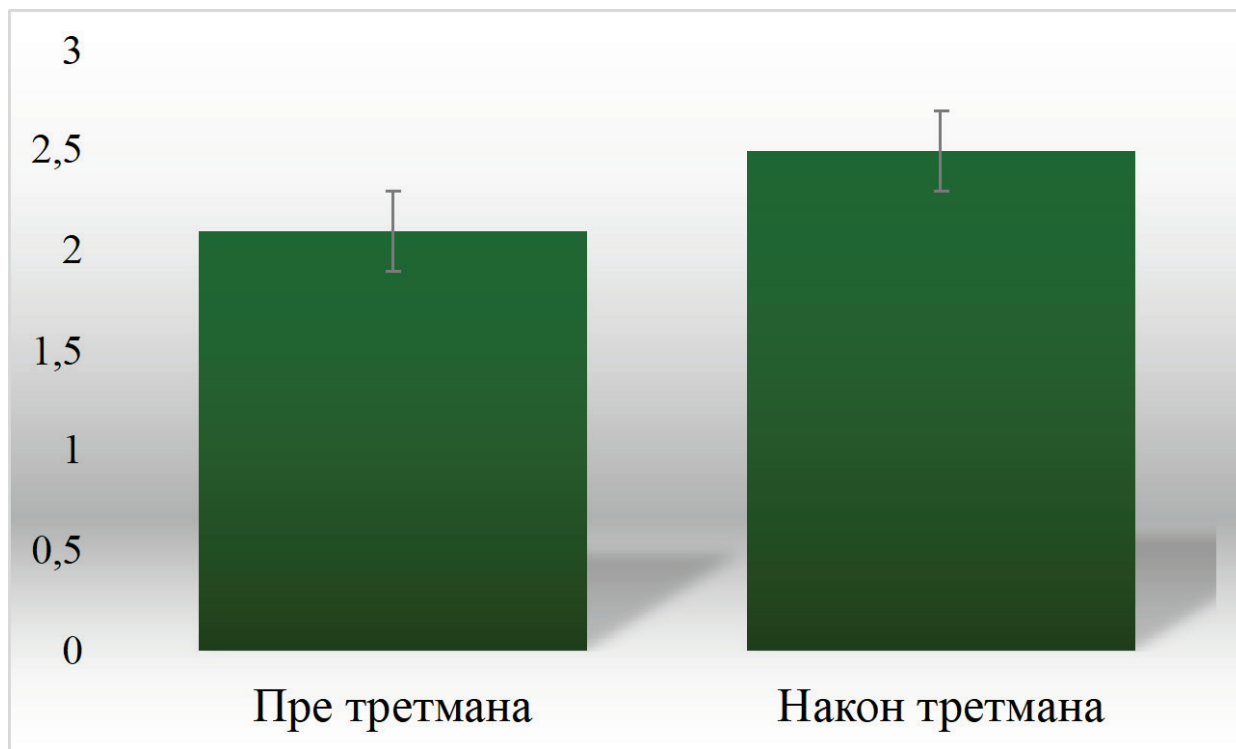
У односу на почетне вредности, након третмана пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом, није дошло је до статистички значајне промене биорасположивости редукованог глутатиона у крви пацијенткиња. Статистичка вредност је утврђена на $p=0.056$ (Графикон 15).

Графикон 15. Редуковани глутатион. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



Након третмана пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом, дошло је до статистички значајног повећање активности каталазе у крви пацијенткиња. Статистичка вредност је утврђена на $p=0.045^*$ (Графикон 16).

Графикон 16. Каталаза. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Статистичка значајност је потврђена *Wilcoxon*-овим тестом.



4.7. АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА О КВАЛИТЕТУ ЖИВОТА И ПРИСУТНИМ СИМПТОМИМА ПРЕ И ПОСЛЕ ТРЕТМАНА

Анализом интерне валидности и конзистентности упитника у нашем студијском узорку утврђена је висока конзистентност и валидност упитника. Прорачунат *Cronbach alfa* је износио 0,86 што указује на адекватну поузданост употребљеног инструмента.

Упитник је анализиран по доменима и кроз посматрање укупног скорa, а затим су статистичким методама упоређене средње вредности скорова по доменима али и укупних скорова. Такође, упитник је анализиран и анализом најчешћих одговора на свако појединачно питање (Табела 7).

Табела 7. Домени Упитник о синдрому полицистичне оваријалне болести (PCOS questionnaire, *Cronin et al., 1998*)

Домени	Редни број питања
Емоције	2, 4, 6, 11, 14, 17, 18, 20
Косматост	1, 9, 15, 16, 26
Телесна тежина	3, 10, 12, 22, 24
Инфертилитет	5, 13, 23, 25
Менструални проблеми	7, 8, 19, 21

У Табели 8 су приказане разлике у одговорима пре и после третмана. Поједини одговори су се разликовали статистички значајно. Питања која се тичу менструалних тегоба и емоција су се највише разликовала, па можемо закључити да је примена Д-хироинозитола највише и утицала на интензитет менструалних тегоба, па самим тим и постојање примарних емоција у вези тога. Такође, осећаји везани за промене у телесној тежини испитаница су се такође разликовали након тромесечног периода, што не мора бити последица примењене суплементације јер знамо да промена у телесној тежини није било (Табела 8).

Табела 8. Упитник о синдрому полицистичне оваријалне болести. Резултати су приказани као средња вредност одговора према Ликертовој скали према следећем: 1=Увек; 2=Скоро увек; 3=Добар део времена, 4=Понекад; 5=Ретко; 6=Веома ретко; 7=Никада, или 1=Огроман проблем; 2=Велики проблем; 3=Умерен проблем, 4=Неки проблем; 5=Мали проблем; 6=Једва да има проблема; 7=Није проблем.

*Статистичка значајност утврђена је Хи квадрат тестом, са прагом значајности од 0,05.

(n=38)	На почетку	Након третмана ДХИ	Статистичка значајност (p)*
Током последње две недеље, да ли сте:			
22. Имали осећај да нисте привлачни због своје прекомерне тежине?	4,2	4,2	p>0,05
23. Имали осећај да губите контролу над ситуацијом са синдромом полицистичних јајника?	3,5	4,0	p<0,05*
24. Имали потешкоће са одржавањем своје идеалне телесне тежине?	3,2	3,0	p>0,05
25. Осећали тужно због проблема са неплодношћу?	4,2	4,3	p>0,05
У којој мери је наведена ситуација представљала проблем током протекле две недеље?			
26. Појачана маљавост на лицу?	4,7	4,4	p<0,05*

27.	Осећај стида због изражене маљавости?	4,6	5,0	p<0,05*
Колико често сте се током претходне две недеље осећали?				
15.	Забринути због постојања синдрома полицистичних јајника?	2,9	3,5	p<0,05*
16.	Самоуверени због постојања синдрома полицистичних јајника?	4,5	5,0	p<0,05*
Када су у питању симптоми везани за последњу менструацију, шта за Вас представљају следећи симптоми?				
17.	Надутост у стомаку?	3,3	3,5	p>0,05
18.	Закаснала менструација?	3,5	3,6	p>0,05
19.	Менструални болови?	3,1	3,7	p<0,05*
20.	Главобоље?	3,7	4,2	p<0,05*
21.	Нерегуларни менструални циклуси?	3,5	3,3	p>0,05
У којој мери је раст длака на телу, наусницама и бради за Вас представљао проблем током протекле две недеље?				
7.	Појачана маљавост на телу?	4,4	3,9	p<0,05*
8.	Раст наусница?	4,2	4,2	p>0,05
9.	Раст длака на бради?	4,4	4,6	p>0,05
Током претходне две недеље, да ли сте?				
10.	Имали потешкоће са телесном тежином?	3,1	3,7	p<0,05*
11.	Имали ниско самопоуздање због постојања синдрома полицистичних јајника?	3,4	3,7	p<0,05*

12. Осећали фрустрирано у покушајима да смањите телесну тежину?	3,8	3,5	p<0,05*
13. Осећали уплашено да можда нећете моћи имати децу?	3,5	3,3	p>0,05
14. Осећали уплашено да ћете добити канцер?	4,0	4,2	p>0,05
Колико често сте се током претходне две недеље осећали?			
1. Депресивно, због постојања синдрома полицистичних јајника?	3,7	4,3	p<0,05*
2. Забринуто, због прекомерне телесне тежине?	3,7	3,6	p>0,05
3. Благо уморно?	3,5	3,6	p>0,05
4. Забринуто због проблема са неплодоношћу?	3,6	3,4	p>0,05
5. Безвољно, због постојања синдрома полицистичних јајника?	3,9	4,4	p<0,05*

Посматрајући укупне скорове по доменима упитника, у Табели 9 су приказани резултати. Наиме, примећена је статистички значајна разлика у појави менструалних проблема пре и након тромесечног третмана Д-хиро-инозитолом, док промене у осталим доменима није било ако посматрамо укупан скор у том домену. Интересатно је да је суплементација довела до ублажавања менструалних тегоба код већине испитаница, а уз резултате хормонских анализа и концентрација биомаркера оксидациониг стреса, сигурни смо да је није у питању плацебо ефекат Д-хиро-инозитола (Табела 9).

Табела 9. Скор по доменима у студијској популацији пре и после тромесечног третмана на основу Упитника о синдрому полицистичне оваријалне болести (PCOS questionnaire, Cronin et al., 1998). *Статистичка значајност утврђена је Хи квадрат тестом, са прагом значајности од 0,05.

Домени	Пре третмана	После третмана	Статистичка значајност
Емоције	3,68	3,86	p=0.788
Косматост	4,46	4,42	p=0.923
Телесна тежина	3,78	3,88	p=0.956
Инфертилитет	3,68	3,68	p=0.879
Менструални проблеми	3,5	3,83	p=0.048*

Табела 10. Укупан скор у студијској популацији пре и после тромесечног третмана на основу Упитника о синдрому полицистичне оваријалне болести (PCOS questionnaire, Cronin et al., 1998)

	Пре третмана	После третмана	Статистичка значајност
Укупан скор	3,77	3,93	p=0.044*

ДИСКУСИЈА

5. ДИСКУСИЈА

Циљ ове студије био је испитати потенцијалну улогу Д-хиро-инозитола у регулисању оваријалне функције жена са полицистичном оваријалном болешћу. Посебан акценат овог истраживања биће на испитивању утицаја тромесечне суплементације Д-хиро-инозитолом на ендокринолошки и метаболички профил пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника, као и на промене системског редокс статуса у крви испитаница. Сагледавајући хормонски статус испитаница као и компонентне метаболичког и липидног профила покушали смо да испитамо конкретну улогу Д-хиро инозитола током полицистичне оваријалне болести код жена у репродуктивном периоду. Посебну пажњу посветили смо трагању за молекуларним механизмима којима овај суплемент у хроничном третману остварује своје дејство.

5.1. УТИЦАЈ Д-ХИРО ИНОЗИТОЛА НА АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ МЕРЕ И ЛИПИДНИ ПРОФИЛ

У првом делу истраживања испитивали смо ефекат ДХИ на опште антропометријске карактеристике испитаница. Како су у нашој студијској популацији биле заступљене негојазне жене просечне телесне масе $76,4 \pm 5,22$ и просечне старости $27,2 \pm 1,34$, нисмо ни очекивали значајне промене у телесној маси након тромесечног третмана Д-хиро инозитолом. Поред тога, ни вредности обима струка, гликемије нити теста оптерећења глукозом али и вредности систолног и дијастолног притиска нису се значајно промениле након периода суплементације. Овај резултат је очекиван, иако у литератури постоје и другачији резултати.

Жене са PCOS-ом обично имају ретке или одсутне менструације због недостатка овулације, што може довести до неплодности (134). Жене са PCOS-ом су такође изложене ризику од развоја метаболичких проблема, као што су дијабетес, висок крвни притисак и висок ниво холестерола. Сматра се да високи нивои инсулина играју улогу у PCOS-у и генерално су гори код гојазности. Третмани који повећавају осетљивост на инсулин који се сматрају као што су метформин, росиглитазон, пиоглитазон и Д-хиро-инозитол (129).

Genazzani и сарадници су испитивали ефекат инозитола на метаболички профил код гојазних пацијенткиња (160). Синдром полицистичних јајника (PCOS) је уобичајено ендокрино стање које утиче на плодност кроз олигоовулацију, хиперандрогенизам и полицистичну морфологију јајника. Пошто је доказана висока инциденца инсулинске резистенције код пацијената са PCOS-ом, ова студија је имала за циљ да процени ефикасност интегративног третмана са Д-хиро-инозитолом (ДХИ) (500 мг, орално, током 12 недеља) на хормонске параметре и осетљивост на инсулин у групи пацијената са прекомерном телесном тежином/гојазним PCOS (индекс телесне масе; БМИ > 26). Након третмана, побољшао се интервал неколико ендокриних параметара (лутеинизирајући хормон, LH/фоликулостимулирајући хормон [FSH], андростендион и инсулин), инсулински одговор на орални тест оптерећењем глукозе је значајно био бољи након третмана као и гонадотропин-LH одговор, изазван ослобађајућим хормоном (GnRH) (10 μ г, у болусу). Индекс телесне масе се смањео, иако није тражена модификација начина живота. Када су подаци анализирани на основу присуства или одсуства сродника са дијабетесом првог реда, пацијенти са PCOS-ом са сродницима дијабетичарима показали су бољи одговор и побољшање након примене ДХИ. У закључку ове студије, аутори наводе да примена ДХИ је ефикасна у обнављању боље инсулинске осетљивости и побољшаног хормонског обрасца код гојазних

хиперинсулинемичних пацијената са PCOS-ом, посебно код пацијената са хиперинсулинемичним PCOS-ом са позитивном породичном анамнезом (160).

У другој студији (161), аутори су испитивали утицај инозитола на липидни профил пацијенткиња са полицистичним синдромом. Ово истраживање је спроведено да би се проценило поређење мио-инозитола и метформина у погледу контроле гликемије, профила липида и експресије гена у вези са метаболизмом инсулина и липида код жена са синдромом полицистичних јајника (PCOS). Ово рандомизовано контролисано испитивање спроведено је на 53 жене са PCOS, старости 18-40 година. Испитаници су насумично распоређени у две групе да узимају или мио-инозитол (n = 26) или метформин (n = 27) током 12 недеља. Додатак мио-инозитола, у поређењу са метформиним, значајно је смањивао ниво глукозе у плазми наташте, нивое инсулина у серуму, модел хомеостазе процене инсулинске резистенције, серумски триглицериди (и нивое VLDL-а и значајно повећао индекс квантитативне провере инсулинске осетљивости у поређењу са метформиним. Штавише, суплементација мио-инозитолом повећала је експресију гена гама рецептора активираних пролифератором пероксизома (PPAR- γ) (p=.002) у поређењу са метформиним. Све у свему, ова студија је показала да узимање мио-инозитола, у поређењу са метформиним, током 12 недеља од стране жена са PCOS-ом, је имало благотворне ефекте на контролу гликемије, нивое триглицерида и VLDL-а и експресију гена PPAR- γ (161).

Стереоизомери инозитола, мио-инозитол (МИ) и Д-хиро-инозитол (ДХИ), су хексахидроксициклохексани, са истом молекулском формулом као и глукоза. Они су два најзаступљенија члана породице од девет стереоизомерних инозитола и широко се налазе у природи (119). С друге стране, три циљна органа инсулина, односно масно ткиво, јетра и скелетни мишићи имају различит однос главних изомера инозитола. У овим ткивима је потребан релативно већи удео ДХИ за одржавање хомеостазе (128).

Резултати клиничких студија наводе да инозитол миоинозитол и ДХИ могу смањити инсулинску резистенцију, побољшати функцију јајника и смањити нивое андрогена код жена са PCOS. Ефекат миоинозитол на функцију јајника и квалитет ооцита је независан од њихове концентрације у циркулацији (124, 127).

5.2. УТИЦАЈ Д-ХИРО ИНОЗИТОЛА НА ХОРМОНСКИ СТАТУС

У другом делу истраживања пратили смо утицај тромесечне суплементације, на хормонски статус. До промене готово свих хормона, естрогена, прогестерона, тестостерона, FSH, LH, LH и инсулина је дошло. Пролактин је хормон који се није значајно променио након третмана.

Познато је да је ДХИ укључен у метаболизам инсулина (133, 139). Ниво ДХИ у урину је нижи код пацијената са дијабетесом или поремећеном толеранцијом на глукозу. Извештава се да су нивои ДХИ у серуму нижи код жена са PCOS, како на почетку тако и након примене оптерећења глукозом. Утврђено је да третман ДХИ смањује нивое инсулина, липида и крвног притиска код жена са PCOS (141).

У студији на педесет жена са PCOS, откривено је да 2 г миоинозитол смањује ризик од синдрома хиперстимулације јајника уз протоколе за индукцију овулације (111, 115). Концентрације LH, пролактина, андростендиона, инсулина и однос LH/FSH су значајно смањене. Такође се побољшала осетљивост на инсулин. Трајање индукције овулације и потреба за дозом рекомбинантног FSH били су значајно нижи са терапијом МИ. Примена миоинозитол је постигла ниже преузимање ооцита, али је имала већи удео јајних ћелија великих димензија (врхунског квалитета), што је довело до веће стопе трудноће. Биохемијска трудноћа се догодила код 15, клиничка трудноћа код 10, а успешан порођај код 8 жена лечених ИМ, у поређењу са 8, 4 и 3 учесника који нису лечени ИМ. Све ове разлике су биле статистички значајне (142).

Студија Нордиа и сарадника (162) је испитивала ефекат фиксне комбинације мио и д-хиро инозитола на хормонски статус пацијенткиња са оваријалним поремећајима. Циљ: Циљ овог клиничког испитивања био је да се процени ефикасност седам различитих односа између два стереоизомера инозитола, мио-инозитола (МИ) и Д-хиро-инозитола (ДХИ), у терапији синдрома полицистичних јајника (PCOS). Педесет шест пацијената са PCOS (8 за сваку групу) лечено је оралним путем коришћењем следећих формулација: само ДХИ и 1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1, 80:1 МИ/ДХИ однос. Добијали су 2 г инозитола два пута дневно током 3 месеца. Примарни исход је била овулација, секундарни исход укључивао је побољшање FSH, LH, глобулина који везује полне хормоне (СХБГ), 17-бета-естрадиола (E2), слободног тестостерона, базалног и постпрандијалног нивоа инсулина, као и ХОМА индекса, БМИ и менструације. Открили смо да је однос МИ/ДХИ 40:1 најбољи за терапију PCOS-а која има за циљ обнављање овулације и нормализацију важних параметара код ових пацијената. Друге формулације су биле мање ефикасне. Посебно, смањена активност је примећена када је однос 40:1 модификован у корист ДХИ. Подаци ове студије су показали да је активност ДХИ корисна углавном у специфичном односу са ИМ, док повећање ДХИ узрокује губитак корисних ефеката на репродуктивном нивоу (162).

Друга студија (163) је испитивала ефекат на хормонски статус али и на степен фертилности који итекако зависи од статуса хормона. Циљ студије је био процена предности миоинозитола плус метформина у односу на сам миоинозитол код жена са синдромом неплодних полицистичних јајника (PCOS) које су подвргнуте циклусу индукције овулације. Поменута студија је укључила укупно 116 жена са неплодним PCOS: Група 1 (n = 57): метформин (1500 мг) плус миоинозитол (4 г) дневно; Група 2 (n=59): миоинозитол 4 г дневно. Субјектима је саветовано да покушају спонтано зачеће. Оне које нису затруднеле после три месеца добиле су три циклуса индукције овулације. Примарни исход је клиничка стопа трудноће након 6 месеци. Секундарни исходи били су побољшање метаболичких и ендокриних параметара, текућа трудноћа, абортус и стопа вишеплодне трудноће. После 3 месеца терапије, обе студијске групе су имале

упоредиво побољшање метаболичких и хормоналних параметара. Након 6 месеци, стопа клиничке трудноће била је 42,0% у групи 1 и 45,5% у групи 2. Нежељени ефекти (углавном гастроинтестинални) били су значајно већи у групи 1 него група 2. Студија је донела закључак да миоинозитол (у дози од 4 г) се може користити сам као инсулински сензибилизатор за побољшање метаболичког, хормонског и репродуктивног исхода код неплодних жена са PCOS-ом. Даље студије са великим бројем су оправдане како би се потврдила улога миоинозитола као јединог инсулинског сензибилизатора (163).

Студија на 95 учесника објавила је да је комбинација инозитола 500 мг, са холином 500 мг и метформином 850 мг, а све давана два пута дневно током 6 месеци, довела до значајног смањења индекса телесне масе (БМИ), серумског лептина и серумских анти-Муллеров хормон (АМХ), у поређењу са монотерапијом метформином и само управљањем животним стилем (134).

Различити аутори су проучавали ефекат ДХИ на ендокрине, метаболичке и репродуктивне параметре код PCOS (122, 134, 143). Примена 600 мг ДХИ/дан током 6-8 недеља за витке жене са PCOS (БМИ 20,0–24,4 kg/m²) смањује ниво инсулина и слободног тестостерона, док истовремено смањује систолни крвни притисак, дијастолни крвни притисак и триглицериде у серуму. Већа стопа овулације је примећена код ДХИ, иако разлика није статистички значајна.

Код гојазних жена са PCOS-ом (БМИ >26 kg/m²), такође је утврђено да ДХИ побољшава ендокрине параметре укључујући серумски тестостерон, серум андростендион и ЛН одговор изазван гонадотропин-ослобађајућим хормоном (137). Такође смањује БМИ и побољшава маркере осетљивости на инсулин код пацијената са PCOS-ом са рођацима са дијабетесом, који показују већи одговор у поређењу са онима који немају породичну историју дијабетеса.

5.3. УТИЦАЈ Д-ХИРО ИНОЗИТОЛА НА ПАРАМЕТРЕ РЕДОКС РАВНОТЕЖЕ

У трећем делу истраживања испитивали смо ефекте Д-хиро инозитола на редокс статус пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом.

Наша студија је потврдила антиоксидативни потенцијал ДХИ смањењем биомаркера оксидативног стреса и повећањем SOD и CAT. Оксидациони стрес (ОС) је укључен у патогенезу и будуће компликације PCOS. Ово стање се јавља када се реактивне врсте кисеоника (РОС), које су посредници нормалног метаболизма кисеоника, производе брже него што ендогени антиоксидативни одбрамбени системи могу да неутралишу. Претходне студије су показале да хипергликемија повећава генерисање РОС из леукоцита периферне крви (131, 139).

Липотоксичност, која се првобитно користила да опише деструктивне ефекте акумулације вишка масти на метаболизам глукозе, узрокује функционална оштећења у неколико метаболичких путева, како у масном ткиву тако и у периферним органима, као што су јетра, срце, панкреас и мишићи. Липотоксичност има улогу у резистенцији на инсулин и дисфункцији бета ћелија панкреаса. Повећани нивои липида у циркулацији и метаболичке промене у коришћењу масних киселина и интрацелуларној сигнализацији повезани су са инсулинском резистенцијом у мишићима и јетри. Различити путеви, као што су нови путеви протеин киназе ц и пут ЈНК-1, укључени су као механизми како липотоксичност доводи до инсулинске резистенције у органима ненадипозног ткива, као што су јетра и мишићи. Митохондријална дисфункција игра улогу у патогенези инсулинске резистенције. Стрес ендоплазматског ретикулума, углавном преко повећаног оксидативног стреса, такође игра важну улогу у етиологији инсулинске резистенције, посебно уочено код неалкохолне масне болести јетре. Висцерална адипозност и инсулинска резистенција повећавају кардиометаболички ризик, а чини се да липотоксичност игра кључну улогу у патофизиологији ових асоцијација (164).

Настали ОС може допринети проинфламаторном стању које индукује ИР и хиперандрогенизам код жена са овим поремећајем (129) и такође повећава ризик од кардиоваскуларних болести. Два различита пута могу зависити од МИО: трансдукција сигнала повезана са фосфоинозитидом и метаболички одговор повезан са инсулином. У првом путу, МИО, синтетизован из глукоза 6-фосфата, који се преноси у ћелију из плазме или се добија рециклажом интрацелуларног инозитол 1,4,5-трифосфата, инкорпорира се у активiranу фосфатидну киселину да формира мембранске фосфатидилинозитоле (ПИ). У другом путу, или МИО или његова епимераза конвертована (160) хиро изоформа ДХИ (119, 137) чине ИПГ, који се ослобађају из гликозилфосфатидилинозитола ћелијске мембране као одговор на инсулин. Једном пуштени, ИПГ могу утицати на било које ткиво и ћелије укључене у деловање инсулина (109, 117, 142), чиме се појачавају ефекти инсулина. Такође, ин витро студија је открила да ДХИ делује директно на регулацију гена стероидогених ензима у ћелијама хумане гранулозе, смањујући експресију иРНК гена ароматазе ЦИП19А1 и цитохрома П450 (П450сцц) у зависности од дозе у зрелим ћелијама гранулозе-лутеина. Ово дејство ДХИ као инхибитора ароматазе (АИ) може се сматрати у складу са запажањем штетних ефеката на квалитет бластоциста у случају високог нивоа ДХИ у фоликуларној течности. То значи да би ДХИ могао бити у корелацији са бољим квалитетом ооцита, али вероватно са комбинацијом са миоинозитолом (143). Што се тиче штетних ефеката третмана ДХИ, најновија студија о овом третману сугерише да се може приметити токсичност за хистологију и функцију јајника препоручује опрез када се дају ДХИ

пацијентима са PCOS у високим дозама и/или током периода који обухвата неколико овулационих циклуса. Ова студија на животињама потврдила је ефикасност ове формулације (8,2 мг/дан Мио и 0,2 мг/дан ДХИ током 10 дана) на моделу PCOS миша, али је такође приметила негативне ефекте на хистологију јајника и функцију формулација које садрже 0,4-1,6 мг/дан ДХИ (122).

У погледу антиоксидативног потенцијала инозитола уопште се доста зна (165). Чак неке студије су истраживале и утицај инозитола на редокс статус током трудноће, јер се зна да мање дозе инозитола се могу примењивати и у трудноћи. Са друге стране, број трудноћа компликованих дијабетесом увелико се повећао у последњих 50 година. Трудноћу карактерише физиолошко повећање инсулинске резистенције, што, повезано са повећаним оксидативним стресом и упалама, може изазвати промене у метаболизму глукозе и дијабетес. Ако се не контролишу оптимално, ова стања имају негативан утицај на исходе мајке и фетуса. До данас се може прибегавати само исхрани и начину живота за лечење гојазности и инсулинске резистенције током трудноће, а инсулин остаје једина терапијска опција за лечење дијабетеса током трудноће. Међутим, последњих година, у различитим експерименталним моделима, суплементација инозитола и антиоксиданата показала је инсулин-сензибилна, антиинфламаторна и антиоксидативна својства, која би могла бити посредована неким могућим комплементарним механизмом деловања. Тренутно су доступни различити изомери и вишеструке комбинације ових једињења: Овакве информације и истраживања би могла помоћи клиничару у процени и избору одговарајућег режима суплементације (165).

Де Лео и сарадници (166) су испитивали ефекат д-хиро инозитола на оксидативни стрес.

Недавне студије о патофизиологији неплодности показале су да оксидативни стрес (ОС) може бити један од узрочних фактора. ОС је, по дефиницији, неравнотежа између производње реактивних врста кисеоника (РОС) и антиоксидативних одбрамбених система. Чини се да оксидативни стрес игра важну улогу у скоро свим фазама људске репродукције. Заправо, РОС су укључени у модулацију великог спектра репродуктивних функција као што су сазревање ооцита, стероидогенеза јајника, функције жутог тела и укључени су у процесе оплодње, развоја ембриона и трудноће, али и код неких болести које изазивају неплодност. Синдром полицистичних јајника (PCOS) је недавно био повезан са повећаним оксидативним стресом, који се често доводи у везу са типичним метаболичким поремећајем за овај синдром. Инозитол је интрацелуларни медијатор инсулина, који се тренутно много користи као терапеутско средство за PCOS. Док се његово главно дејство одвија преко инсулинске сензибилизације, мало се зна о могућим ефектима других поремећаја, као што је оксидативни стрес, повезан са PCOS. Стога је сврха ове студије била да се процени ефекат Д-хиро-инозитола на стање оксидативног стреса у фоликуларној течности жена са PCOS. У наведеној студији жене су лечене Д-хиро-инозитолом (500 мг к 2 дневно) током 3 месеца пре него што су биле подвргнуте циклусима вантелесне оплодње (ИВФ). Стање оксидативног стреса је мерено обележавањем слободних тиолних група протеина у фоликуларној течности са 3-(Н-малеимидопропионил)-биоцитином. Студија је утврдила мање присуство слободних тиол протеинских група од 77,8% у фоликуларној течности жена са PCOS које нису лечене Д-хиро-инозитолом, у поређењу са пацијентима који су уместо тога спроводили такав третман. Резултати ове студије сугеришу да код жена са PCOS постоји повећање оксидације тиолних група фоликуларних протеина, у корелацији са прогресивним повећањем оксидативног стреса и да примена Д-хиро-инозитола код пацијената са овом болешћу изгледа смањује оксидација тиолних група (166).

Ограничење ове студије могло би бити недостатак мерења дневног уноса калорија, па би повећано узимање калорија могло ометати третман ДХИ и умањити његове ефекте.

5.4. УТИЦАЈ Д-ХИРО ИНОЗИТОЛА НА КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНТКИЊА СА PCOS

У последњем делу истраживања испитивали смо повезаност присутних симптома и уопште оваријалног поремећаја на квалитет живота и емоционално стање пацијенткиња. Све испитанице су анкетирани два пута, на почетку и на крају третмана, како би се испитивала могућа повезаност бенефита примене ДХИ и смањења ирегуларности менструалних циклуса и смањене фертилности са квалитетом живота и свакодневним емоционалним статусом. У нашој студији на основу резултата упитника можемо закључити да је примена Д-хиро-инозитола највише и утицала на интензитет менструалних тегоба, па самим тим и постојање примарних емоција у вези тога. Такође, осећаји везани за промене у телесној тежини испитаница су се такође разликовали након тромесечног периода, што не мора бити последица примењене суплементације јер знамо да промена у телесној тежини није било.

Студија спроведена од стране Катлер и сарадника (167) је пратила квалитет живота испитаница које су биле на третману инозитолима услед смањене фертилности. Синдром полицистичних јајника (PCOS) погађа између 8 и 18% жена и водећи је узрок женске ановулацијске неплодности. Нажалост, уобичајени третмани за жене које покушавају да затрудне могу бити неефикасни, као и ометајући или штетни по квалитет живота пацијената. Упркос доказима да су жене са PCOS изразиле потребу за алтернативним третманима плодности, интервенције у начину живота које укључују план исхране са суплементацијом, повећаном физичком активношћу и техникама управљања стресом нису комбиноване као програм и проучаване у овој популацији. Литература сугерише да свака од ових појединачних компоненти може позитивно утицати на репродуктивне хормоне и метаболичко здравље. Ово рандомизовано контролисано испитивање је укључило 240 жена са дијагнозом PCOS, према Ротердамским критеријумима, које покушавају да затрудне. Учесници ће бити рандомизирани или на свеобухватан програм интервенције у начину живота или ће им бити прописан орални лек за плодност, летрозол. Ове две групе ће бити даље рандомизоване да конзумирају или мио-инозитол или плацебо. Примарни исход је био стопа овулације, а секундарни исход зачеће. Остали исходи укључују стопе побачаја, валидиране мере оцењивања укупног квалитета живота (укључујући друштвене, релационе, ум/тело и емоционалне подкатегије) и оцене менталног здравља (депресија, анксиозност и стрес).

Поменута студија је одредила ефикасност структурираног свеобухватног програма интервенције заснованог на начину живота за жене са PCOS-ом које доживљавају неплодност као и квалитет живота.

Терапија Д-хиро-инозитолом може се користити код PCOS-а као монотерапија или као комбинација са другим модалитетима лечења и пошто инозитол делује као секундарни гласник за инсулин, а њихов недостатак доприноси различитим карактеристикама PCOS-а. Текућа истраживања ће помоћи да се повећа поверење у научну употребу ових молекула. До тада, треба саветовати прагматичну употребу ДХИ

код жена са контраиндикацијама или нетолеранцијом и неадекватношћу других модалитета лечења (167).

Литературни подаци указују да интервенције у начину и промена начина живота код жена са PCOS побољшавају гликемијске резултате, андрогене симптоме и антропометријске исходе поред познатих фармаколошких опција (167-175). Улога Д-хиро инозитола код жена са PCOS-ом захтева даље опсежније испитивање како би се јасније проценила узрочно последична веза примене инозитола и позитивних примарних у секундарних исхода.

ЗАКЉУЧЦИ

6. ЗАКЉУЧЦИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу свега наведеног, закључци ове студије би били следећи:

1. Тромесечна примена Д-хиро инозитола је ефикасна код пацијенткиња са дијагнозом полицистичног оваријалног синдрома у смислу побољшања оваријалне функције;
2. Хормонски статус пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом је био значајно повољнији након тромесечне терапије Д-хиро инозитолом;
3. Најзначајније промене концентрације хормона се огледају у вредностима тестостерона, које су биле значајно више након тромесечне суплементације Д-хиро инозитолом;
4. Индекс телесне масе, обим струка и телесна тежина као главне антропометријске мере нису се значајно промениле код пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом након суплементације у односу на период пре примене Д-хиро инозитола;
5. Наша студија је потврдила антиоксидативни потенцијал Д-хиро инозитола смањењем концентрације биомаркера оксидативног стреса и повећањем активности супероксид дисмутазе и каталазе што потврђује тезу да је оксидациони стрес је укључен у патогенезу и будуће компликације дисфункције јајника;
6. У нашој студији на основу резултата упитника можемо закључити да је примена Д-хиро-инозитола највише и утицала на интензитет менструалних тегоба, па самим тим и постојање примарних емоција у вези тога. Такође, осећаји везани за промене у телесној тежини испитаница су се такође разликовали након тромесечног периода, што не мора бити последица примењене суплементације јер знамо да промена у телесној тежини није било;
7. Улога Д-хиро инозитола код жена са PCOS-ом захтева даље опсежније испитивање како би се јасније проценила узрочно последишна веза примене инозитола и позитивних примарних и секундарних исхода.

ЛИТЕРАТУРА

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Umland EM, Weinstein LC, Buchanan EM. Menstruation-related disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al., editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 1393.
2. Lin LH, Baracat MC, Gustavo AR, et al. Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120:115–118.
3. Aubuchon M, Legro RS. Polycystic ovary syndrome: Current infertility management. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):675–684.
4. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009;114(4):936–949.
5. National Institutes of Health Department of Health and Human Services. Beyond Infertility: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) NIH Pub. No. 08-5863, April 2008. Available at: www.nichd.nih.gov/publications/pubs/upload/PCOS_booklet.pdf. Accessed March 27, 2021.
6. McFarland C. Treating polycystic ovary syndrome and infertility. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2012;37(2):116–121.
7. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:717–725.
8. Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine*. 2006;30:19–26.
9. Shannon M, Wang Y. Polycystic ovary syndrome: A common but often unrecognized condition. *J Midwifery Womens Health*. 2012;57:221–230.
10. Urbanek M. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Natl Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:103–111.
11. Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med*. 2003;70(1):31–33. 36–41, 45.
12. Strauss JF. Some new thoughts on the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2003;997:42–48.
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyper-androgenic syndrome. An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4237–4245.
14. Terry NL, Ryan ME. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) 2012. Bethesda, Md: National Institutes of Health Library; 2012. Available at: http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/PCOS_Bibliography.pdf. посећено Март 27, 2021.
15. Lee TT, Rausch ME. Polycystic ovarian syndrome: Role of imaging in diagnosis. *Radiographics*. 2012;32(6):1643–1657.
16. Legro RS. Polycystic ovarian syndrome: Current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:S101–S108.
17. Wang R, Mol BW. The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Hum Reprod*. 2017 Feb;32(2):261–264. doi: 10.1093/humrep/dew287.
18. Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2004;103(1):181–193.
19. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.2-11.
20. Clomid (clomiphene), prescribing information. Bridgewater, N.J.: Sanofi-Aventis U.S.; 2006. Available at: <http://products.sanofi.us/clomid/clomid.html>. посећено March 21, 2021.

21. Tan BK, Heutling D, Chen J, et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes*. 2008;57:1501–1507.
22. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, d-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea, and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD003053.
23. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6):551–566.
24. Cataldo NA, Barnhart HX, Legro HS, et al. Extended-release metformin does not reduce the clomiphene citrate dose required to induce ovulation in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3124–3127.
25. Du Q, Wang YJ, Yang S, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing pioglitazone versus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(5):723–730.
26. Homburg R, Hendriks ML, Konig TE, et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized multinational study. *Hum Reprod*. 2012;27(2):468–473.
27. Menotropins for injection (Menopur), prescribing information. Parsippany, N.J.: Ferring; 2010. Available at: <https://www.ferringfertility.com/downloads/menopurpi.pdf>. посећено април 27, 2021.
28. Badawy A, Mosbah A, Shady M. Anastrozole or letrozole for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovarian syndrome: A prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1209–1212.
29. Tredway D, Schertz JC, Bock D, et al. Anastrozole vs. clomiphene citrate in infertile women with ovulatory dysfunction: A phase II, randomized, dose-finding study. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1720–1724.
30. Femara (letrozole), prescribing information. East Hanover, N.J.: Novartis; 2011.
31. Studen KB, Sebestjen M, Pfeifer M, et al. Influence of spironolactone treatment on endothelial function in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(3):389–395.
32. Nair S. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. In: Merchant R, Allahbadia GN, Agrawal R, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Kent, U.K.: Anshan Ltd.; 2007. pp. 183–184.
33. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011;3:25–35.
34. Ciotta L, Cianci A, Marletta E, et al. Treatment of hirsutism with flutamide and a low-dosage oral contraceptive in polycystic ovarian disease patients. *Fertil Steril*. 1994;62(6):1129–1135.
35. Haydardedeoglu B, Simsek E, Kilicdag EB, et al. Metabolic and endocrine effects of metformin and metformin plus cyclic medroxyprogesterone acetate in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(1):32–35.
36. Ozdemir S, Gorkemli H, Gezginc K, et al. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;103(1):44–49.
37. Bagis T, Gokcel A, Zeyneloglu HB, et al. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4536–4540.

38. Gao L, Zhao FL, Li SC. Statin is a reasonable treatment option for patients with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(6):357–375.
39. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, et al. Comparison of simvastatin and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: Prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4938–4945.
40. 1. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:453.
41. 2. Carmina E, Rosato F, Janni A, et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2.
42. 3. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev*. 1995;16:322.
43. 4. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:787.
44. 5. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1035.
45. 6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181.
46. 7. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, et al., editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377.
47. 8. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19.
48. 9. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. 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.
49. Baird DT, Glasier AF. Hormonal contraception. *N Engl J Med*. 1993 May 27;328(21):1543-9.
50. Maguire K, Westhoff C. The state of hormonal contraception today: established and emerging noncontraceptive health benefits. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Oct;205(4 Suppl):S4-8.
51. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstet Gynecol*. 2012 Nov;120(5):1239-42.
52. Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Oct;205(4 Suppl):S9-13.
53. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2010 Jan;115(1):206-218.
54. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):88-97.e14.
55. Weerasinghe M, Konradsen F, Eddleston M, Pearson M, Agampodi T, Storm F, Agampodi S. Overdose of oral contraceptive pills as a means of intentional self-

- poisoning amongst young women in Sri Lanka: considerations for family planning. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2017 Apr;43(2):147-150.
56. Nanda K, Stuart GS, Robinson J, Gray AL, Tepper NK, Gaffield ME. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. *AIDS*. 2017 Apr 24;31(7):917-952.
 57. McCarthy KJ, Gollub EL, Ralph L, van de Wijgert J, Jones HE. Hormonal Contraceptives and the Acquisition of Sexually Transmitted Infections: An Updated Systematic Review. *Sex Transm Dis*. 2019 May;46(5):290-296.
 58. Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, et al. NIH EbMW Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2013. [accessed 14 Nov, 2021]. National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS) p. 1. <https://prevention.nih.gov/programs-events/pathways-to-prevention/previous-workshops/pcos/workshop-resources>.
 59. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Jr, et al. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4343.
 60. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, et al. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2007;66:513.
 61. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94:2197.
 62. Carmina E, Chu MC, Longo RA, et al. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2545.
 63. Burgers JA, Fong SL, Louwers YV, et al. Oligoovulatory and anovulatory cycles in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): what's the difference? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E485.
 64. Brower M, Brennan K, Pall M. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1967.
 65. Pelusi C, Fanelli F, Pariali M, et al. Parallel variations of insulin-like peptide 3 (INSL3) and antimüllerian hormone (AMH) in women with the polycystic ovary syndrome according to menstrual cycle pattern. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1575.
 66. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E628.
 67. Hosseinpanah F, Barzin M, Keihani S, et al. Metabolic aspects of different phenotypes of polycystic ovary syndrome: Iranian PCOS Prevalence Study. *Clin Endocrinol*. 2014;81:93.
 68. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4565.
 69. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3572.
 70. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:201.e1. [PubMed] [Google Scholar]
 71. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, et al. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod*. 2011;26:3138.

72. Rosenfield RL, Wroblewski K, Padmanabhan V, et al. Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 2012;98:242.
73. Mortensen M, Ehrmann DA, Littlejohn E, et al. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1579.
74. Ibañez L, Hall JE, Potau N, et al. Ovarian 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist challenge in women with polycystic ovary syndrome is not mediated by luteinizing hormone hypersecretion: evidence from GnRH agonist and human chorionic gonadotropin stimulation testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4103.
75. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, 3rd, et al. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol*. 1999;13:946.
76. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*. 2004;10:107.
77. Littlejohn EE, Weiss RE, Deplewski D, et al. Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:41.
78. Ibañez L, Lopez-Bermejo A, del Rio L, et al. Combined low-dose pioglitazone, flutamide, and metformin for women with androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1710.
79. Goldzieher MW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab*. 1962;22:325.
80. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis" *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37:59.
81. Walters KA, Allan CM, Handelsman DJ. Androgen actions and the ovary. *Biol Reprod*. 2008;78:380.
82. Hoffman F, Meger RC. On the effect of androgens of the maturation of the follicle and the formation of the corpus luteum in the woman by intra-ovarian application. *Geburtshilfe Frauenheilklinic*. 1965;25:1132.
83. Hillier S, Ross C. Effects of exogenous testosterone on ovarian weight, follicular morphology and intraovarian progesterone concentration in estrogen-primed hypophysectomized immature female rats. *Biol Reprod*. 1979;20:261.
84. Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:16.
85. Melo AS, Dias SV, Cavalli Rde C, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to me- 35. nopause. *Soc Reprod Fertil* 2015;150:R11–24.
86. Ben-Shlomo I, Younis JS. Basic research in PCOS: are we reaching new frontiers? *Reprod Biomed* 2014;28:669–83.
87. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Argyrakopoulou G, et al. Polycystic 36. ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Hormones* 2006;5:17–34.
88. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assess- 37. ment. *Fertil Steril* 2005;83:1454–60.

89. Ravn P. New paradigms in PCOS: impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. Clinical approach. *Minerva Ginecol* 2015;67: 217–23. 38.
90. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, et al. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. *Endocrine* 2013;44:583–90.
91. Nybacka Å, Carlström K, Ståhle A, et al. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;96:1508–13. 40.
92. Dumeq JP, Prutsky G, Mullan RJ. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4655–63. 41.
93. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812–19. 42.
94. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am* 2008;92:1163–92.
95. Wickenheisser J, Nelson-Degrave VL, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome P450 17 α -hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1720–7.
96. Medeiros SF, Barbosa JS, Yamamoto MM. Comparison of steroidogenic pathways among normoandrogenic and hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients and normal cycling women. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:254–63.
97. Alpanes M, Luque-Ramirez M, Martinez-Garcia MA, et al. Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2015;103:795–801.
98. Wu S, Divall S, Nwaopara A, et al. Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell. *Diabetes* 2014;63:1270–82.
99. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1027–36.
100. Luque-Ramirez M, Marti D, Fernandez-Duran E. Office blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, and echocardiographic abnormalities in women with polycystic ovary syndrome: role of obesity and androgen excess. *Hypertension* 2014;63:624–9.
101. Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology*. 1991;19:445.
102. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, et al. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E238.
103. Pigny P, Jonard S, Robert Y, et al. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:941.
104. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and

- of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011;26:3123.
105. Stubbs SA, Hardy K, Da Silva-Buttkus P, et al. Anti-müllerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5536.
 106. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14:367.
 107. Zhang T, Liang W, Fang M, et al. Association of the CAG repeat polymorphisms in androgen receptor gene with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gene.* 2013;524:161.
 108. Rosenfield RL, Bordini B. Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. *Brain Res.* 2010;1364:186.
 109. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries—a common finding in normal women. *Lancet.* 1988;331:870.
 110. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, et al. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1994;34:67.
 111. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, et al. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:93.
 112. Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, et al. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone-agonist testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:995.
 113. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2571.
 114. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, et al. The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4965.
 115. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, et al. Serum antimüllerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS) *Fertil Steril.* 2010;94:1118.
 116. Villarroel C, Merino PM, López P, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2011;26:2861
 117. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Anti-müllerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1673.
 118. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, et al. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3878.
 119. Corbett S, Morin-Papunen L. The Polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;373:39.
 120. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3786.
 121. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril.* 2011;95:702.e1–706.e1.

122. Balen AH, Laven JS, Tan SL, et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 2003;9:505.
123. Duijkers IJ, Klipping C. Polycystic ovaries, as defined by the 2003 Rotterdam consensus criteria, are found to be very common in young healthy women. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26:152.
124. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH. Ovarian antral follicle subclasses and anti-mullerian hormone during normal reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1602.
125. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20:334.
126. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4961.
127. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod*. 2013;28:1361.
128. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, et al. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril*. 1993;60:456.
129. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Hum Reprod*. 2011;26:1469.
130. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res*. 1995;38:974.
131. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril*. 2000;74:49.
132. Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, et al. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15:170.
133. Chen Y, Yang D, Li L, et al. The role of ovarian volume as a diagnostic criterion for Chinese adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008;21:347.
134. Brown M, Park AS, Shayya RF, et al. Ovarian imaging by magnetic resonance in adolescent girls with polycystic ovary syndrome and age-matched controls. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38:689.
135. Adams J, Franks S, Polson DW, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet*. 1985;2:1375.
136. Villa P, Rossodivita A, Sagnella F, et al. Ovarian volume and gluco-insulinaemic markers in the diagnosis of PCOS during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:285.
137. Radivojevic UD, Lazovic GB, Kravic-Stevovic TK, et al. Differences in anthropometric and ultrasonographic parameters between adolescent girls with regular and irregular menstrual cycles: a case-study of 835 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27:227.
138. Jones MR, Goodarzi MO. Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions *Fertil Steril*. 2016; 106: 25-32.

139. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome *Fertil Steril*. 2016; 106: 16-24.
140. Kulhan M, Kulhan N, Nayki U, et al. Assessment of the relationship between serum vitamin (A, B12, C, D, folate) and zinc levels and polycystic ovary syndrome *Arch Med Sci Civil Dis*. 2017; 2: e62-9.
141. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma *Lancet*. 2003; 361: 1810-2.
142. Zawadzki JK, Dunaif A, Givens JHF, Merriman G. The Polycystic Ovary Syndrome. 1992; 377-84.
143. Jalilian A, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Khodae Z, Akbari M. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women: a meta-analysis *Iran J Reprod Med*. 2015; 13: 591-604.
144. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2081-6.
145. Asuncion M, Calvo RM, San Millán, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2434-8.
146. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 4006-11.
147. Ding T, Baio G, Hardiman PJ, Petersen I, Sammon C. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004–2014): a retrospective cohort study *BMJ Open*. 2016; 6: e012461.
148. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: 489-98.
149. GBD 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 *Lancet*. 2017; 390: 1211-59.
150. Flaxman AD, Vos T, Murray CJL. An integrative metaregression framework for descriptive epidemiology, 1st edn. University of Washington Press, Seattle. 2015.
151. Cronin L, Guyatt G, Griffith L, Wong E, Azziz R, Futterweit W, Cook D, Dunaif A. Development of a health-related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jun;83(6):1976-87.
152. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351–358.
153. Pick E, Keisari Y. A simple colometric method for the measurement of hydrogen peroxide by cells in culture. *J Immunol Methods* 1980; 38: 161–70.
154. Auclair C, Voisin E. Nitrobluetetrazolium reduction. In: Greenwald RA (ed) *Handbook of methods for oxygen radical research*. CRP Press, Boca Raton 1985: pp 123–32.
155. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PI, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126: 131–8.
156. McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. I. Radicals generated by the interaction of sulfite, dimethyl sulfoxide, and oxygen. *J Biol Chem* 1969; 244: 6056–63.

157. Beutler E. Catalase. In: Beutler E (ed) Red cell metabolism, a manual of biochemical methods. Grune and Stratton, New York 1982: pp 105–6..
158. Beutler E. Reduced glutathione (GSH). In: Beutler E (ed) Red cell metabolism, a manual of biochemical methods. Grune and Stratton, New York 1975: pp 112–4
159. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof.* 2021;18:17.
160. Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, Marini G, Prati A, Simoncini T. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jun;30(6):438-43.
161. Shokrpour M, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, Vahedpoor Z, Aghadavod E, Ghaderi A, Asemi Z. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019 May;35(5):406-411.
162. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Jun;23(12):5512-5521.
163. Prabhakar P, Mahey R, Gupta M, Khadgawat R, Kachhawa G, Sharma JB, Vanamail P, Kumari R, Bhatla N. Impact of myoinositol with metformin and myoinositol alone in infertile PCOS women undergoing ovulation induction cycles - randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2021 Apr;37(4):332-336.
164. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:277-304.
165. Formoso G, Baldassarre MPA, Ginestra F, Carlucci MA, Bucci I, Consoli A. Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019 Jul;35(5):e3154.
166. De Leo V, La Marca A, Cappelli V, Stendardi A, Focarelli R, Musacchio MC, Piomboni P. Valuzione del trattamento con D-chiro-inositolo sui livelli di stress ossidativo nelle pazienti con PCOS [Evaluation of the treatment with D-chiro-inositol on levels of oxidative stress in PCOS patients]. *Minerva Ginecol.* 2012 Dec;64(6):531-8.
167. Cutler DA, Shaw AK, Pride SM, Bedaiwy MA, Cheung AP. A randomized controlled trial comparing lifestyle intervention to letrozole for ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a study protocol. *Trials.* 2018;19(1):632.
168. Pundir J, Charles D, Sabatini L, Hiam D, Jitpiriyaraj S, Teede H, Coomarasamy A, Moran L, Thangaratnam S. Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2019 Mar 1;25(2):243-256.
169. Talbott E. et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995; 15, 821–6.
170. Teede H. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*, 2015; 8, 41.
171. Tosi F. Insulin enhances ACTH-stimulated androgen and glucocorticoid metabolism in hyperandrogenic women. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010; 164, 197–203.
172. Weiss JM. et al. Effects of insulin on luteinizing hormone and prolactin secretion and calcium signaling in female rat pituitary cells. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2003; 269, 45–50.

173. Wild S. et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin. Endocrinol.* 2000; (Oxf), 52, 595–600.
174. Xu X. et al. Postreceptor events involved in the up-regulation of β -adrenergic receptor mediated lipolysis by testosterone in rat white adipocytes. *Endocrinology*, 1993; 132, 1651–1657.
175. Zawadzki JK, and Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach 2013; 2-13.

БИОГРАФИЈА

Др Душан Симић рођен је 27.09.1974. године у Нишу, а своје основно и средње образовање похађао је у Нишу, након чега је уписао основне студије медицине на Медицинском факултету, Универзитета у Нишу, где је и дипломирао 2000.године са просечном оценом 9,42. Након обављеног стажа и положеног државног испита, своју лекаску праксу започиње 2000.године у Дому Здравља у Нишу, у Служби за здравствену заштиту одраслих.

Током 2002. године започиње свој специјалистички стаж, да би 2007.године положио специјалистички испит на Клиници за гинекологију и акушерство, Клиничког Центра у Нишу, чиме је стекао звање специјалисте гинекологије и акушерства. Од 2015. године је и начелник Службе за здравствену заштиту жена, Дома Здравља у Нишу. Члан је ASCCP (American society for colposcopy and cervical pathology), као и ESC (European society of contraception and reproductive health), чији је уједно и лиценцирани тренер. Такође члан је и Републичке стручне комисије за борбу против рака грлића материце. Активно је учествовао и учествује у раду више радних група Министарства здравља. 2019. године под менторством професора Радомира Живадиновића, формирао је Школу за цервикалну цитологију, при Дому Здравља у Нишу, у оквиру које изводи практични део обуке за будуће цитоскринере и цитологе. Студент је завршне године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. У последње време посвећен је и усавршавању и из области естетске медицине у гинекологији. Говори одлично енглески језик и служи се немачким.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Simic D.**, Nikolic Turnic T, Dimitrijevic A, Zivadinovic A, Milosevic-Stevanovic J, Djuric D, Zivkovic V and Jakovljevic V. Potential role of d-chiro-inositol in reducing oxidative stress in the blood of nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 00: 1–8 (2022) | dx.doi.org/10.1139/cjpp-2021-07661
2. **Simic D.**, Stefanovic K, , Djuric D, Nikolic Turnic T. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation and Treatment a Mini-Review Article. *Serbian J of Exper and ClinRes*, vol.0, no.0, 2021, pp.-. <https://doi.org/10.2478/sjecr-2020-0053>
3. Živaljević B, Golubović I, Seratlić J, Nikolić P, **Simić D.** Efikasnost leka fentikonazol u lečenju vaginalne kandidijaze. *Srp Arh Celok Lek.* 2012 Jul-Aug;140(7-8):469-474
4. Živadinović R, Petrić A, Simić D.: „Recurrence of cervical intraepithelial neoplasias after conization – persistent HPV infection and smoking at risk factors“ Eurogin Abstracts 2013
5. Živadinović R, Živadinović B, Petrić A, Krtinić D, Simić D.: „Is a three-year cytological screening for cervical cancer safe and is it important for possible early treatment of premalignant intraepithelial lesions?“ Eurogin Abstracts 2017
6. Sedlecky K, Pantić Aksentijević S, Živanović A, Kapamadzija A, Mitrović Jovanović A, Simić D, Relić G.:“ Kliničke smernice za kontracepciju“; Populacioni fond Ujedinjenih nacija u Srbiji (UNFPA) 2020

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

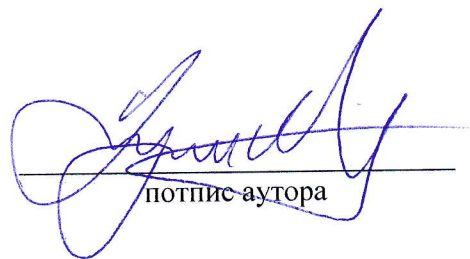
Утицај инозитола на ендокрино-метаболички
профил и редокс статус пацијенткиња са
синдромом полицистичних јајника

представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

у Крагујевцу, 21. 10. 2022 године,


потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

Утицај инозитола на ендокрино-метаболички
профил и редокс статус пацијенткиња
са синдромом полицистичних јајника.

истоветне.

у Крагујевцу, 21.10.2022 године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Душан Симић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Утицај инозитага на ендокрино-метаболички профил и редокс статус пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника.

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

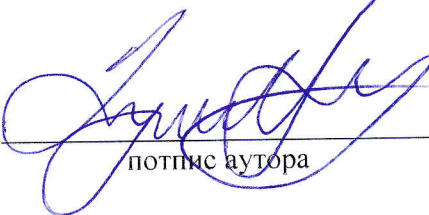
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Крагујевцу, 21.10.2022 године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>