

Utjecaj prehrane na inzulinsku rezistenciju u žena sa sindromom policističnih jajnika

Lončarić, Katarina

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:127856>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

**Katarina Lončarić
0058217253**

**UTJECAJ PREHRANE NA INZULINSKU
REZISTENCIJU U ŽENA SA SINDROMOM
POLICISTIČNIH JAJNIKA**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Prehrana žene kroz životnu dob

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

Zagreb, 2023. godina.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Utjecaj prehrane na inzulinsku rezistenciju u žena sa sindromom policističnih jajnika

Katarina Lončarić, 0058217253

Sažetak:

Sindrom policističnih jajnika (PCOS), karakteriziran ovulacijskim poremećajima, hiperandrogenizmom i policističnom morfologijom jajnika je najčešći metabolički i endokrini poremećaj žena reproduktivne dobi. Uz povećane rizike od razvoja dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti, većina žena s PCOS-om ima inzulinsku rezistenciju, nemogućnost organizma da učinkovito reagira na inzulin, te povećanu prevalenciju pretilosti. Inzulinska rezistencija i hiperandrogenizam kao simptomi PCOS-a, povezani su te se međusobno pogoršavaju pri čemu hiperinzulinemija doprinosi povišenom lučenju androgena koji povratno pogoršavaju inzulinsku rezistenciju. Neadekvatna prehrana ključan je čimbenik u razvoju pretilosti i inzulinske rezistencije kod žena s PCOS-om, a povezano s time su dane opće preporuke za pacijentice s PCOS-om u vidu smanjenja ukupnog energijskog unosa, povećanja raznolikosti prehrane te tjelesne aktivnosti. Mediteranska, ketogena, DASH i dijeta s niskim glikemijskim indeksom spadaju u najčešće predložene obrasce prehrane za žene s ovim sindromom zbog dokazanih pozitivnih učinaka na gubitak tjelesne mase, indeks tjelesne mase, koncentraciju inzulina te indeks inzulinske rezistencije.

Ključne riječi: sindrom policističnih jajnika, inzulinska rezistencija, prehrana, pretilost

Rad sadrži: 27 stranica, 3 slike, 39 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarain

Datum obrane: 14. rujna 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

The impact of diet on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome

Katarina Lončarić, 0058217253

Abstract:

Polycystic ovary syndrome (PCOS), characterized by ovulatory disorders, hyperandrogenism, and polycystic ovarian morphology, is the most common metabolic and endocrine disorder in women of reproductive age. Along with increased risks of developing type 2 diabetes and cardiovascular diseases, most women with PCOS have insulin resistance, which is the body's inability to effectively respond to insulin, and a higher prevalence of obesity. Insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS have a bidirectional relationship, where hyperinsulinemia contributes to increased androgen secretion, which in turn worsens insulin resistance. Inadequate nutrition is a key factor in the development of obesity and insulin resistance in women with PCOS, and general recommendations for PCOS patients include reducing energy intake and increasing the variety of diet and physical activity. Mediterranean, ketogenic, DASH, and low glycemic index diet are among the commonly suggested diets for women with PCOS, with proven positive effects on weight loss, body mass index, insulin levels, and insulin resistance index.

Keywords: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, diet, obesity

Thesis contains: 27 pages, 3 figures, 39 references

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Ivana Rumora Samarin, PhD, Associate Professor

Thesis defended: 14th September 2023

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA	2
2.1.1. DEFINICIJA I OBILJEŽJA	2
2.1.2. DIJAGNOZA	3
2.1.3. PREVALENCIJA	4
2.1.4. INCIDENCIJA	5
2.1.5. KOMORBIDITETI	5
2.1.6. LIJEČENJE	6
2.2. INZULINSKA REZISTENCIJA	7
2.2.1. DEFINICIJA I OBILJEŽJA	7
2.2.2. DIJAGNOZA	8
2.2.3. PREVALENCIJA	10
2.2.4. INCIDENCIJA	10
2.2.5. KOMORBIDITETI	10
2.2.6. LIJEČENJE	11
2.3. MEĐUODNOS PCOS-A I INZULINSKE REZISTENCIJE	12
2.3.1. PCOS I INZULINSKA REZISTENCIJA – DVOSMJERNA VEZA	12
2.3.2. SIGNALNI PUTEVI INZULINA, HIPERINZULINEMIJA I DISFUNKCIJA KOD PCOS-A	14
2.3.3. UTJECAJ HIPERANDROGENIZMA NA INZULINSKU REZISTENCIJU KOD PCOS-A	15

2.3.4 GENETSKI I OKOLIŠNI ČIMBENICI U ODNOSU PCOS-IR.....	16
2.4. UTJECAJ PREHRANE NA INZULINSKU REZISTENCIJU KOD ŽENA S PCOS-OM.....	17
2.4.1. ULOGA DIJETE U LIJEČENJU PCOS-A.....	17
2.4.2. MEDITERANSKA DIJETA	18
2.4.3. KETOGENA DIJETA	19
2.4.4. DASH DIJETA.....	20
2.4.5. DIJETE NISKOG GLIKEMIJSKOG INDEKSA	21
3.ZAKLJUČCI.....	23
4.POPIS LITERATURE	24

1. UVOD

Sindrom policističnih jajnika (engl. *Polycystic Ovary Syndrome*, PCOS) je najčešći endokrini i metabolički poremećaj žena reproduktivne dobi, neutvrđene etiologije, karakteriziran ovulacijskim poremećajima, hiperandrogenizmom i policističnim jajnicima s prevalencijom od 5,5 % do 19,9 % kod žena reproduktivne dobi. Često je udružen s inzulinskom rezistencijom i pretilosti s povećanim udjelom visceralnog masnog tkiva uz brojne druge manifestacije i komorbiditete, kao što su dijabetes tipa 2, kardiovaskularne bolesti, hiperplazija i karcinom endometrija, neplodnost, psiho-seksualne disfunkcije i opstruktivna apneja u snu. Dvije od tri žene reproduktivne dobi imaju inzulinsku rezistenciju što posljedično može dovesti do kompenzatorne hiperinzulinemije i glukotoksičnosti te razvoja dislipidemije, hipertenzije, hiperuricemije, dijabetesa tipa 2, gestacijskog dijabetesa, kardiovaskularnih poremećaja i nealkoholne masne bolesti jetre. Točni mehanizmi kako inzulinska rezistencija utječe na PCOS, točnije na manifestacije koje ga karakteriziraju, hiperandrogenizam i ovulacijske poremećaje te načini na koji povišeni androgeni mogu uzrokovati ili pogoršati inzulinsku rezistenciju su predmet rasprave brojnih istraživanja stoga je cilj ovog rada bio pobliže istražiti i objasniti odnos između inzulinske rezistencije i PCOS-a kao i, uzevši u obzir visoku prevalenciju pretilosti kod žena sa sindromom policističnih jajnika, istražiti prehrambene navike i moguće nefarmakološke pristupe upravljanja inzulinskom rezistencijom kod žena sa sindromom uključujući prilagođene i prihvatljive obrasce prehrane.

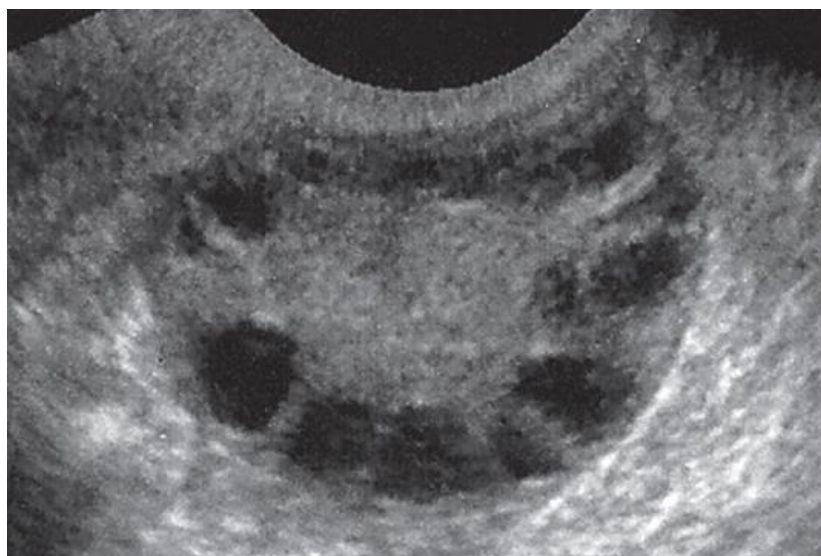
2. TEORIJSKI DIO

2.1. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA

2.1.1. Definicija i obilježja

Sindrom policističnih jajnika najčešći je endokrini i metabolički poremećaj kod žena fertile dobi (Pentz, 2010). Glavne karakteristike PCOS-a su poremećaji ovulacije, hiperandrogenizam i policistični izgled jajnika utvrđen na temelju pregleda ultrazvukom (Deans, 2019). Klinički znakovi viška androgena kod žena najčešće dovode do dijagnoze PCOS-a zbog pojave simptoma kao što su akne, alopecija i/ili hirsutizam. Povišena koncentracija dehidroepiandrosteron-sulfata (engl. *Dehydroepiandrosterone sulfate*, DHEA-S), androgenog hormona koji luči nadbubrežna žlijezda, uzrokuje pojavu akni, jedne od prvih mogućih kliničkih znakova povišenih androgena. Kod pacijentica oboljelih od PCOS akne se najčešće pojavljuju na licu ili leđima. Hirsutizam je pretjerana dlakavost, obično na području brade, nosnice, prsa i pupka, kod žena pri čemu poprimaju sličan izgled (obilježja) muškarcima. Alopecija je za razliku od hirsutizma i akni manje česta kod žena s dijagnosticiranim PCOS-om, ali je ipak moguća te se pojavljuje u obliku ćelavosti muškog uzorka. Za dijagnozu PCOS-a provode se i biokemijski testovi koji mjere ukupne koncentracije DHEA-S-a, testosterona i slobodnih androgena, iako neki stručnjaci predlažu da bi se prilikom dijagnoze trebale mjeriti i koncentracije androstendiona te slobodnog testosterona, no zbog kompleksnosti mjerenja nisu identificirane specifične granice za hiperandrogenizam. Međutim, postoje posebni rasponi za pojedinačne androgene koji mogu ukazati na prisutnost PCOS-a (Bernier, 2012). Kod žena s dijagnosticiranim PCOS-om česti su poremećaji ovulacija, oligoovulacija ili anovulacija. Oligoovulacija karakterizirana je rijetkim ovulacijama i stvaranjem nedovoljno jajašaca, dok je anovulacija karakterizirana izostankom ovulacija tj. potpunim izostankom stvaranja jajašaca. Ovi poremećaji obično se klinički očituju kao poremećaji menstrualnog ciklusa, tj. oligomenoreja ili amenoreja koji se razlikuju po učestalosti menstrualnih ciklusa – kod oligomenoreje je manje od 9 godišnje, a kod amenoreje ciklus može izostati 3 ili više mjeseci (Pulić i Klobučar-Majanović, 2017). Normalan menstrualni ciklus je moguć kod žena s PCOS-om, što ne znači da će se dogoditi ovulacija, stoga prisutnost menstruacije nije dovoljna za određivanje prisutnosti / izostanka ovulacije. Mjerenjem koncentracije progesterona u razdoblju od 20. do 24. dana u ciklusu može se dijagnosticirati kronična anovulacija (Bernier,

2012). Zbog navedenih ovulacijskih nepravilnosti, žene s PCOS-om često imaju problema s plodnosti i početkom trudnoće (Pulić i Klojučar-Majanović, 2017). Policistični izgled jajnika (engl. *Polycystic Ovary Morphology*, PCOM) (slika 1) utvrđuje se transvaginalnim ultrazvukom te je za dijagnozu potrebno da volumen jajnika bude veći od 10 mL u kojem je 12 ili više folikula koje su promjerom između 2 i 9 mm (Pavičić Baldani, 2013).



Slika 1. Tipična morfologija policističnih jajnika (Azziz i sur., 2016)

2.1.2. Dijagnoza

Sindrom policističnih jajnika je kompleksno stanje te kao takvo predstavlja izazove u dijagnostici. Liječnici Stein i Leventhal 1935. godine, prvi su opisali PCOS na osnovi pacijentica s nepravilnostima u menstrualnom ciklusu i policističnim izgledom jajnika. Iako se nekada vjerovalo da ultrazvuk može pomoći u dijagnozi, kasnija istraživanja su pokazala da policistični jajnici nisu strogo specifični za PCOS te da se isključivo na osnovi tog nalaza ne može postaviti dijagnoza. Oko 70 % žena s dijagnosticiranim PCOS-om pokazuje policistični izgled jajnika, ali isto tako oko 50 % žena s policističnim jajnicima nema PCOS. Omjer luteinizirajućeg (engl. *Luteinizing Hormone*, LH) i folikulstimulirajućeg (engl. *Follicle-Stimulating Hormone*, FSH) hormona (LH : FSH) je kod žena s PCOS-om često povišen, ali ne konstantno pa se također ne koristi za dijagnozu. Slično tome, inzulinska rezistencija često prati PCOS, ali je prisutna u samo 50 - 70 % pacijentica. Heterogena priroda PCOS-a te proturječna istraživanja doveli su do održavanja brojnih stručnih sastanaka s ciljem definiranja dijagnostičkih kriterija. Na konferenciji Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. *US National*

Institutes of Health, NIH) 1990. godine došlo je do zaključka da su najčešće značajke za dijagnozu sindroma policističnih jajnika klinički i/ili biokemijski androgenizam i kronična anovulacija nakon isključenja povezanih bolesti poput kongenitalne adrenalne hiperplazije, tumora koji luče androgene, hiperprolaktinemije i poremećaja štitnjače. Policistični jajnici smatrani su sugestivnima, ali ne i dijagnostičkima za PCOS. Novi kriteriji za dijagnozu PCOS-a predloženi su 2003. godine na konferenciji Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (engl. *European Society for Human Reproduction and Embriology*, ESHRE) i Američkog društva za reproduktivnu medicinu (engl. *American Society for Reproductive Medicine*, ASRM) u Rotterdamu, uključujući policistične jajnike utvrđene na temelju ultrazvuka kao značajku za dijagnozu, tzv. Rotterdamski kriterij. Na sastanku je predloženo da se, nakon isključenja drugih mogućih uzroka, dijagnoza PCOS-a utvrdi ako su ispunjena barem dva od sljedeća tri kriterija: oligo ili anovulacija, klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam i policistični izgled jajnika (utvrđen na temelju ultrazvuka) (Azziz, 2004). AES (engl. *Androgen Excess Society*) kriterij donesen je 2006. godine od strane Međunarodne organizacije za istraživanje stanja i bolesti povezanih s povećanim stvaranjem androgena te nalaže da je moguće dijagnosticirati PCOS ako su prisutni, nakon isključenja bolesti sa sličnim simptomima, disfunkcija jajnika u obliku PCOM-a i/ili oligo-anovulacije te klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam (Pavičić Baldani, 2013). Rotterdamski kriterij, prihvaćen od strane NIH-a 2012. godine, je najčešće korišten kriterij za dijagnozu PCOS-a u odraslih žena budući da pruža sveobuhvatnu definiciju koja obuhvaća širok spektar fenotipova PCOS-a te je kao takav dominantni dijagnostički pristup (Bašić, 2019).

2.1.3. Prevalencija

Primjena različitih dijagnostičkih kriterija (NIH, Rotterdam i AES) uzrokuje varijacije u prevalenciji, što otežava njezino točno određivanje. Primjenom NIH kriterija iz 1990. godine na žene fertile dobi iz Sjedinjenih Američkih Država, Europe, Azije i Australije, prevalencija se kreće između 5 % i 9 %. Prevalencija je nešto veća primjenom Rotterdamskih kriterija (prihvaćenih međunarodno i od strane NIH-a) te iznosi od 5,5 % do 19,9 % kod žena fertile dobi (Azziz i sur., 2016). Dodatni izazov u utvrđivanju prevalencije PCOS-a je nedostatna dijagnoza bolesti uzevši u obzir da se adolescentice rijetko kontroliraju za PCOS rezultirajući nižom prevalencijom procijenjeno za otprilike 3 % (Bernier, 2012). U istraživanju prevalencije PCOS-a u kojem je sudjelovalo 728 žena iz SAD-a, March i sur. (2010) utvrdili su da 68 - 69

% žena s PCOS-om nije prethodno dijagnosticirano.

2.1.4. Incidencija

Kao i za prevalenciju, određivanje incidencije ovog sindroma može predstavljati izazove. Iako je sindrom identificiran 1935. godine, prvi dijagnostički kriterij određen je tek 1990. godine (NIH). Zbog toga je proučavanje incidencije u razdoblju prije 1990. godine otežano. Određivanje incidencije dodatno je komplicirano primjenom različitih dijagnostičkih kriterija u praksi. U posljednjih nekoliko godina, incidencija PCOS-a je naizgled porasla, međutim nije u potpunosti jasno je li razlog tome povećanje broja žena koje razvijaju PCOS ili poboljšano prepoznavanje i dijagnoza od strane medicinskih stručnjaka (Bernier, 2012).

2.1.5. Komorbiditeti

Dijagnoza sindroma policističnih jajnika povezana je s mnoštvom zdravstvenih komplikacija od kojih neke mogu trajati cijeli život. Prisutnost metaboličkih anomalija i njihove povezane manifestacije su najčešći povezani rizici. Prekomjerna tjelesna masa i pretilost je prisutna kod otprilike 35 do 80 % pacijentica s PCOS-om, ali točna veza između pretilosti i PCOS-a i dalje nije u potpunosti jasna (Pulić i Klobučar-Majanović, 2017). Kod pacijentica s prekomjernom tjelesnom masom prevladavaju androidna pretilost te povećani udio visceralnog masnog tkiva (Pavičić Baldani, 2013). Žene s dijagnosticiranim PCOS-om pokazuju veću incidenciju inzulinske rezistencije, ali i poremećene tolerancije glukoze, dijabetesa tipa 2 kao i gestacijskog dijabetesa. Spomenuti metabolički poremećaji uz hipertenziju povećavaju rizik pacijentica za aterosklerozu, što posljedično povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti. Rizik od kardiovaskularnih bolesti je također veći kod starijih žena s PCOS-om te kod ozbiljnijih fenotipova PCOS-a (Barthelmess i Naz, 2014). Uzevši u obzir visoku prevalenciju kronične anovulacije i hiperinzulinemije kod žena s PCOS-om očekivano je da pacijentice imaju veću vjerojatnost od razvoja hiperplazije te karcinoma endometrija (Azziz i sur., 2016). Menstrualne nepravilnosti, s PCOS-om kao vodećim uzrokom, mogu dovesti do neplodnosti koja je česti razlog liječničke intervencije kod žena s PCOS-om. Postotak parova koji su pogođeni anovulacijom i traže liječničku pomoć zbog neplodnosti je oko 30 %, a procijenjeno je da je PCOS zaslužan za 90 % slučajeva anovulacije (Barthelmess i Naz, 2014). Uz redovite probleme sa začećem, istraživanja su pokazala da žene s PCOS-om imaju povećan rizik od ranog

neželjenog gubitka trudnoće (Pulić i Klobučar-Majanović, 2017). Dijagnoza sindroma policističnih jajnika također je pokazala značajno smanjenje kvalitete života što se očituje u povećanoj prevalenciji anksioznosti i depresije. Psiho-seksualna disfunkcija kao što su nezadovoljstvo seksualnim životom i osjećaj neprivlačnosti uzrokovani psihološkim poremećajima je isto tako zabilježena kod žena sa sindromom. Zanimljivo je da se opstruktivna apneja u snu (engl. *Obstructive Sleep Apnea*, OSA) javlja u jednakom broju ili češće kod žena s PCOS-om nego kod muškaraca čemu uzrok može biti pretilost, hiperandrogenizam i inzulinska rezistencija (Bašić, 2019). Ako se ne liječi, opstruktivna apneja u snu može uzrokovati srčanu insuficijenciju i hipertenziju te time predstavlja još jedan rizik od kardiovaskularnih bolesti (Nandi i sur., 2014). Navedene komplikacije, uz manifestacije hiperandrogenizma i ovulacijske nepravilnosti, ističu kompleksnost i ozbiljnost sindroma policističnih jajnika kao i potrebu rane dijagnoze i liječenja.

2.1.6. Liječenje

Budući da sindrom policističnih jajnika ima brojne manifestacije, a s tim i komplikacije, tretman liječenja ovisi o pojedincu te o njezinim prioritetima. Liječnici su stoga skloniji pružanju simptomatske terapije. Promjena životnog stila se u pravilu preporuča svim pacijenticama, neovisno o tjelesnoj masi i dobi. Obično se kreće od restrikcije unosa energije i gubitka na tjelesnoj masi jer čak i malo smanjenje u tjelesnoj masi može uravnotežiti menstrualni ciklus kao i incidenciju metaboličkih anomalija. Za postizanje rezultata ovisno o prioritetima pojedinca preporuča se prilagođeni prehrambeni režim, idealno ukoliko je siromašan ugljikohidratima i zasićenim masnim kiselinama te bogat vlaknima. Kako tjelovježba ima ključnu ulogu u gubitku tjelesne mase, kao i smanjenju razina androgena i inzulina, pacijentice se potiče da se više bave tjelesnom aktivnosti (Sadeghi i sur., 2022). Nakon modifikacije načina života, ako pacijentice i dalje traže terapiju propisuju se inzulinsenzitivirajući lijekovi, hormonski pripravci ili se za dugotrajne učinke provodi kirurško liječenje, sve ovisno o simptomima i dobi pacijentice (Pentz, 2010). Ako je pacijentici prioritet uravnotežiti menstrualni ciklus, daju se kombinirani oralni kontraceptivi ili progestini (Sadeghi i sur., 2022). Oralne kontracepcijske pilule potiču smanjenu proizvodnju androgena u jajnicima tako što djeluju na razinu LH-a (Nandi i sur., 2014). Uglavnom se kombiniraju s antiandrogenom gestagenom komponentom, a najsnažnije djeluju oralna kontracepcija u kombinaciji s drospirenonom, norgestimatom i ciproteron acetatom. U kombinaciji s oralnom

kontracepcijom ili getagenom mogu se davati i inzulin senzitivirajući lijekovi (Pentz, 2010), npr. metformin koji ima inhibitorni učinak na glukoneogenezu te kao rezultat ima povećanu osjetljivost mišića i masti na inzulin, uz što pozitivno djeluje na hiperandrogenemiju. Uz metformin, koristi se i tiazolidinedion koji je isto tako učinkovit u poboljšanju inzulinske rezistencije, hiperandrogenizma, posebno hirsutizma te poboljšanju ovulacije (Nandi i sur., 2014). Alternativno tome, neke pacijentice se odluče za kirurško liječenje, najčešće laparoskopsku elektrokoagulaciju jajnika (Drilling) koja uništava stromu jajnika što mijenja endokrinološke procese, prvenstveno smanjenjem razine androgena. Žene koje se odluče za ovaj tretman uz dugotrajnost učinka imaju smanjenu vjerojatnost spontanih pobačaja (Pentz, 2010).

2.2. INZULINSKA REZISTENCIJA

2.2.1. Definicija i obilježja

Inzulin je peptidni hormon koji luči gušterača, točnije β -stanice Langerhansovih otočića. Ima važnu ulogu u održavanju normalne koncentracije glukoze u krvi što postiže olakšavanjem apsorpcije glukoze te sudjelovanjem u raznim metaboličkim procesima, metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Nakon hranjenja, inzulin regulira anaboličke procese za ostvarenje optimalnog iskorištenja nutrijenata, on osigurava prijenos glukoze u inzulin-ovisna tkiva, masno tkivo i mišiće. U slučaju obilja energije izvan stanice, inzulin inhibira razgradnju masti u masnom tkivu te potiče njihovu sintezu. Kada glukoza uđe u stanicu, omogućena je sinteza brzo dostupnog izvora energije - glikogena kao i njegova pohrana. Dakle, u mišićnim stanicama inzulin stimulira sintezu lipida i glikogena uz istodobnu inhibiciju glukoneogeneze i lipolize (Wilcox, 2005). Inzulinsku rezistenciju karakterizira nemogućnost tijela da učinkovito reagira na inzulin pri koncentracijama koje bi kod zdravih osoba bile dostatne za biološki odgovor. Ovo stanje smanjene osjetljivosti na inzulin temeljni je čimbenik u razvoju metaboličkog sindroma, koji pored inzulinske rezistencije uključuje poremećaj metabolizma lipida i purina, hipertenziju, centralnu pretilost, kao i kardiovaskularne implikacije (Metelko i Crkvenčić, 2004). Oštećena eliminacija glukoze uslijed inzulinske rezistencije dovodi do povećane sekrecije inzulina u β -stanicama i razvoja hiperinzulinemije (Freeman i Pennings, 2022). Glavna tri područja koje inzulinska rezistencija zahvaća su jetra te mišićno i masno tkivo. Kaskada promjena uzrokovanih inzulinskom rezistencijom počinje u mišićima,

primarnom mjestu za eliminaciju glukoze. Ono postaje preopterećeno, rezultirajući povećanjem slobodnih masnih kiselina i ektopičnim nakupljanjem masti u masnom tkivu, jetri i mišićima. Utvrđeno je da je lipoliza najosjetljivija na inzulin, pa u inzulin-ovisnom tkivu, kao što je masno tkivo, u slučaju inzulinske rezistencije ne dolazi do inhibicije lipolize, čime je posebno pogođeno visceralno masno tkivo, a kao rezultat toga dolazi do povećanja broja cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina dodatno pogoršavajući posljedice inzulinske rezistencije. Zbog povećane opskrbe i smanjene apsorpcije glukoze, razina glukoze koja se vraća u jetru raste. Inzulin inače inhibira razgradnju glikogena kako bi ograničio porast glukoze nakon obroka, međutim ovaj mehanizam je kod inzulinske rezistencije oštećen što rezultira dodatnim nakupljanjem glukoze u jetri te može dovesti do glukotoksičnosti (Freeman i Pennings, 2022).

2.2.2. Dijagnoza

Za mjerenje osjetljivosti na inzulin, tj. za određivanje prisutnosti inzulinske rezistencije, trenutno postoje različite tehnike, ali s ograničenim konsenzusom o optimalnoj metodi. U kliničkim istraživanjima, dinamički testovi inzulinske aktivnosti, poput *clamp* tehnike ili često uzorkovanih intravenskih testova tolerancije glukoze, često se koriste za točnu procjenu osjetljivosti na inzulin, dok neki liječnici predlažu jednostavnije metode (vrijednost inzulina natašte i vrijednost inzulina i glukoze natašte) koje se koriste za stvaranje matematičkih modela za procjenu inzulinske rezistencije. Ostali zagovaraju upotrebu kriterija za identifikaciju osoba s više karakteristika sindroma inzulinske rezistencije koji uključuju osnovna laboratorijska mjerenja i rutinske kliničke pokazatelje poput opsega struka, tjelesne mase i indeksa tjelesne mase (Simonson i Kendall, 2005). *Clamp* tehnika se smatra zlatnim standardom te se koristi kao referentna tehnika za određivanje osjetljivosti na inzulin. Uključuje primjenu fiksne količine inzulina uz održavanje konstantne razine glukoze putem infuzije te se osjetljivost tijela na inzulin određuje mjerenjem potrebne brzine infuzije glukoze. Niže brzine infuzije glukoze sugeriraju na prisutnost inzulinske rezistencije, a veće brzine na veću osjetljivost na inzulin. Iako ova metoda pruža izravne i kvantitativne podatke za procjenu inzulinske rezistencije te je prihvaćena kao standard za analizu djelovanja inzulina zbog svoje složenosti i visoke cijene, rijetko se koristi u rutinskoj praksi (Muačević-Katanec, 2004). Često uzorkovani intravenski test tolerancije glukoze (engl. *Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test*, FSIVGTT) također je dobro prihvaćena metoda za procjenu inzulinske rezistencije u kliničkim

istraživanjima u kojem se primjenom glukoze i inzulina intravenski mjeri razina inzulina i glukoze u plazmi pri početnom stanju i više puta tijekom nekoliko sati. Ova metoda pokazuje sličnu točnost i osjetljivost za određivanje inzulinske rezistencije kao i *clamp* tehnika, ali je rijetko korištena u kliničkoj praksi zbog istih razloga - složenost i visoka cijena (Simonson i Kendall, 2005). Često su povišene razine inzulina natašte i poslije obroka povezane s inzulinskom rezistencijom uz moguću varijabilnost kod pojedinaca. Tako je kod osobe s dijabetesom tipa 2 i poremećenom tolerancijom glukoze slabija korelacija između povišenih vrijednosti inzulina natašte i inzulinske rezistencije, te samo razine inzulina nisu dovoljne za dijagnosticiranje inzulinske rezistencije zbog ne postojanja univerzalnog praga, ograničavajući upotrebu razine inzulina kao rutinskog mjerenja inzulinske rezistencije. Stoga postoje matematički modeli za procjenu inzulinske rezistencije / osjetljivosti na inzulin koji koriste vrijednosti inzuline natašte (Simonson i Kendall, 2005). Model procjene homeostaze – inzulinska rezistencija (engl. *Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance*, HOMA-IR) procjenjuje funkciju β -stanica gušterače i razinu inzulinske rezistencije koristeći vrijednosti glukoze i inzulina natašte ($\text{inzulin natašte} \times \text{glukoza natašte} / 22,5$) (Muačević-Katanec, 2004). Nešto novija je QUICKI metoda (engl. *Quantitative Insulin-sensitivity Check Index*) koja koristi formulu: $1 / \logaritam \text{ inzulina natašte} + \logaritam \text{ glukoze natašte}$. Obje metode se podjednako koriste za dijagnozu inzulinske rezistencije kod osoba s normalnom tolerancijom na glukozu te pokazuju visoku korelaciju s *clamp* tehnikom, iako QUICKI pokazuje bolju točnost određivanja inzulinske rezistencije kod pretilih osoba (Simonson i Kendall, 2005). Centralna (abdominalna) pretilost česta je karakteristika i inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma te se može definirati mjerama kao što su opseg struka, indeks tjelesne mase (ITM) ili omjer opsega struka i bokova. U okviru metaboličkog sindroma, granice opsega struka za definiranje centralne pretilosti su: > 89 cm za žene, odnosno > 102 cm za muškarce. Centralna pretilost prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organization*, WHO) definira se kao omjer opsega struka i bokova $> 0,85$ kod žena, odnosno $> 0,9$ kod muškaraca i/ili $\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$. Zbog različitih definicija pretilosti još uvijek nisu točno određene mjere za procjenu inzulinske rezistencije, a dodatni nedostatak je ograničena primjena među etničkim skupinama, npr. Azijati za definiranje centralne pretilosti zahtijevaju niže granice ITM i opsega struka (> 80 cm za žene i > 90 cm za muškarce južno-azijskog i kineskog podrijetla). Prisutnost drugih metaboličkih abnormalnosti može biti korisna za procjenu inzulinske rezistencije - utvrđeno je da povišeni trigliceridi u plazmi i niski HDL kolesterol mogu ukazati na pojavu metaboličkog sindroma te je predloženo da njihov omjer

može ukazati na inzulinsku rezistenciju (Simonson i Kendall, 2005).

2.2.3. Prevalencija

Prema trenutnim podacima, prevalencija inzulinske rezistencije varira ovisno o geografskom položaju i etnicitetu te iznosi 15,5 % - 46,5 %. Najniža prevalencija od 15,5 % utvrđena je kod odraslih Europljana, točnije Danaca dok je najviša od 46,5 % uočena u istraživanju prevalencije inzulinske rezistencije u Venezueli. Provedena su istraživanja prevalencije inzulinske rezistencije i u Thailandu i Texasu, a dobivene vrijednosti su 23,3 % i 39,1 % (Fahed i sur., 2020). Prema kriterijima *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* oko 24 % odraslih starijih od 20 godina u SAD-u boluje od inzulinske rezistencije (Freeman i Pennings, 2022).

2.2.4. Incidencija

Iako je većina istraživanja usmjerena na određivanje prevalencije inzulinske rezistencije, sve veći porast pretilosti, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti ukazuje na značajni porast incidencije inzulinske rezistencije, kardiometaboličkog sindroma (engl. *Cardiometabolic Syndrome*, CMS) i dijabetesa. Postotak djece i odraslih osoba prekomjerne tjelesne mase u SAD-u trenutno iznosi oko 34,4 %, a prognozira se da će brojke pretilih i teško pretilih do 2023. godine doseći 50 % i 25 % rezultirajući porastom incidencije inzulinske rezistencije i kardiovaskularnih bolesti (Lebovitz, 2001).

2.2.5. Komorbiditeti

Dva klinička sindroma s kojima je inzulinska rezistencija najčešće povezana su dijabetes tipa 2 (DMT2) i metabolički sindrom (MS) (Wilcox, 2005). Inzulinska rezistencija prepoznata je kao temeljni čimbenik u nizu metaboličkih poremećaja koji uključuju dislipidemiju, hipertenziju, poremećenu toleranciju glukoze, hiperuricemiju te kardiovaskularne poremećaje. Unatoč varijabilnosti u točnom definiranju sindroma, prisutnost navedenih metaboličkih poremećaja najčešće se opisuje kao metabolički sindrom ili sindrom inzulinske rezistencije (engl. *Insulin Resistance Syndrome*, IRS). MS i IRS često se koriste kao sinonimi te se klinički karakteriziraju markerima pretilosti (centralna pretilost ili ITM), niskim koncentracijama kolesterola visoke gustoće (HDL) te povišenim koncentracijama triglicerida u plazmi, kao i

poremećenom tolerancijom glukoze (Simonson i Kendall, 2005). Karakteristike IRS-a, poput povišenih triglicerida, niskih koncentracija HDL kolesterola, centralne pretilosti te blagih povećanja koncentracija glukoze natašte i nakon obroka, doprinose razvoju dijabetesa tipa 2. U većini studija, ali ne i u svim, hipertenzija je pokazatelj razvoja DMT2 (Lebovitz, 2001). Uz povećan rizik od razvoja DMT2, pojedinci s IRS-om / MS-om izloženi su značajno većem riziku od razvoja kardiovaskularnih bolesti (engl. *Cardiovascular Disease*, CVD), uz brojne dokaze koji povezuju komponente metaboličkog sindroma s većom incidencijom nefatalne i fatalne koronarne arterijske bolesti (engl. *Coronary Artery Disease*, CAD), iako još uvijek nije potpuno jasno je li inzulinska rezistencija samostalni čimbenik rizika za razvoj CVD / CAD (Lebovitz, 2001). Inzulinska rezistencija često se pojavljuje kod osoba s PCOS-om prije pojave kliničkih simptoma te se pogoršava tijekom adolescencije i razvoja pretilosti. Značajnu ulogu u sve većoj prevalenciji nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *Non-alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) kod pretilih pojedinaca ima inzulinska rezistencija, a NAFLD, ukoliko se ne liječi, može napredovati u ozbiljne bolesti jetre. Kompenzatorna hiperinzulinemija, karakteristika inzulinske rezistencije, može potaknuti proliferaciju stanica i utjecati na stanične signalne putove te se povezuje s razvojem kolorektalnog karcinoma, kao i raka gušterače, endometrija, bubrega i dojke (Wilcox, 2005). Kako inzulinska rezistencija djeluje kao zajednički temeljni čimbenik u razvoju brojnih komorbiditeta i komplikacija, pravovremena dijagnoza inzulinske rezistencije može biti važna klinička mjera za sprječavanje, između ostalog, dijabetesa i smanjenje rizika od CVD-a.

2.2.6. Liječenje

Ključnu ulogu u kontroli i upravljanju inzulinske rezistencije ima promjena životnog stila, uključujući promjenu prehrambenih navika, točnije restrikciju unosa energije i smanjen unos ugljikohidrata, te redovitu tjelesnu aktivnost, što povećava energijsku potrošnju, ali i poboljšava osjetljivost na inzulin u mišićnom tkivu (Freeman i Pennings, 2022). Farmakološko liječenje inzulinske rezistencije usmjereno je na antihiperглиkemijska sredstva (antidijabetici). Inhibitori α -glukozidaze kao što su akarboza, miglitol i voglibos, usporavaju probavu ugljikohidrata, što rezultira smanjenom apsorpcijom glukoze i smanjenjem postprandijalne hiperглиkemije, te posljedično poboljšava osjetljivost na inzulin. Primarno se preporučuju pacijentima s postprandijalnom hiperглиkemijom kod poremećene tolerancije glukoze, kao i ranog stadija DMT2-a, a učinkovitost im je niža kod pojedinaca koji imaju povišenu glukozu

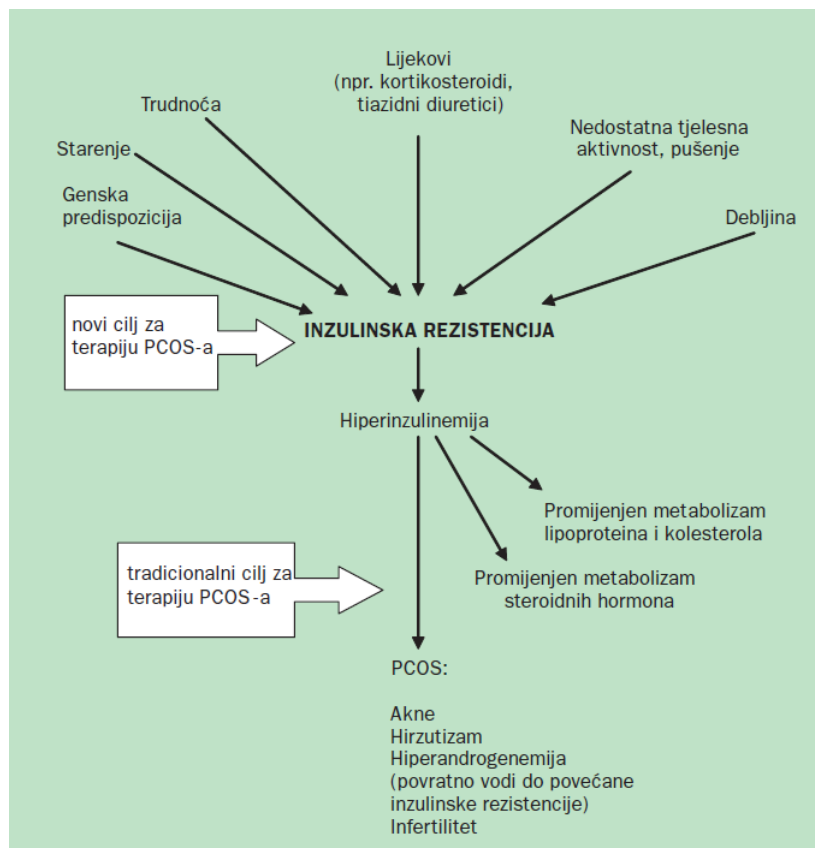
natašte, ali se mogu kombinirati s drugim antihyperglikemijskim lijekovima, poput metformina i sulfonilureje. Metformin, koji spada u skupinu bigvanida, ima široku primjenu i učinkovitost u liječenju dijabetesa tipa 2, posebno kod pretilih osoba i osoba s inzulinskom rezistencijom. Poboljšava hiperglikemiju i osjetljivost na inzulin bez izravnog utjecaja na sekreciju inzulina iz β -stanica, najvjerojatnije zbog svoje sposobnosti smanjenja glukotoksičnosti na te stanice putem poboljšanja regulacije razine šećera u krvi inhibicijom glukoneogeneze. Nova skupina hipoglikemijskih lijekova, tiazolidinedioni su razvijeni za snižavanje razine glukoze u krvi kod pacijenata s dijabetesom tipa 2, posebno kod pacijenata s inzulinskom rezistencijom, a trenutno su klinički dostupni rosiglitazon i pioglitazon. Djeluju na peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor γ (engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*, PPAR- γ), aktiviraju transkripciju gena u adipocitima dok poboljšavaju osjetljivost na inzulin u mišićima i regulaciju glukoze u jetri. Sulfonilureja i njezini derivati također se koriste u terapiji DMT2-a te djeluju smanjenjem koncentracije glukoze u krvi stimuliranjem izlučivanja inzulina iz β -stanica gušterače. Konzumacija ovih lijekova preporuča se pacijentima kod kojih nefarmakološki tretmani i inzulotropni agensi nisu bili dovoljni za postizanje željenog terapijskog učinka. Terapija inzulinom je pokazala poboljšanje osjetljivosti na inzulin i smanjenje proizvodnje glukoze kod dijabetesa tipa 1 i tipa 2, s utvrđenim dugoročnim prednostima za inzulinsku rezistenciju i proizvodnju glukoze kod kratkotrajne primjene te pojačanom sekrecijom inzulina kod dugoročne primjene. Kako bi se kod prekomjerne tjelesne mase i pretilih osoba s dijabetesom tipa 2 smanjio dobitak tjelesne mase i optimizirali zdravstveni ishodi treba se uzeti u obzir individualan pristup (Matthaei i sur., 2000).

2.3. MEĐUODNOS PCOS-A I INZULINSKE REZISTENCIJE

2.3.1. PCOS i inzulinska rezistencija – dvosmjerna veza

Inzulinska rezistencija (IR) može biti stečena ili genski uvjetovana (Čolak i sur., 2004) (slika 2) te ima visoku prevalenciju kod žena s PCOS-om, između 50 i 70 % (Azziz, 2004), uz konsenzus znanstvenika da fenotip A ili klasični fenotip PCOS-a, koji odlikuju hiperandrogenizam, policističan izgled jajnika i kronična anovulacija, ima najveće razine inzulinske rezistencije (Diamanti i Christakou, 2009). Već dugi niz godina, značajna povezanost između metaboličkih poremećaja u PCOS-u i inzulinske rezistencije je poznata, uz sve veće zanimanje njezinog utjecaja na reproduktivne i endokrine anomalije sindroma (Diamanti i Christakou, 2009). Unatoč opsežnim istraživanjima, točan uzrok PCOS-a ostaje

nejasan. Neki znanstvenici vjeruju da potječe od abnormalnosti jajnika, dok drugi predlažu da je primarni uzrok disfunkcija hipofize i hipotalamusa. Predloženo je da inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija doprinose hiperandrogenizmu i ovulacijskim poremećajima, a dosadašnja istraživanja upućuju stvaranje samopojačavajućeg učinka jednom kad se razviju hiperandrogenizam i hiperinzulinemija, dodatno doprinoseći kompleksnosti njihove povezanosti. Djelovanjem na gušteraču, jetru, abdominalno masno i mišićno tkivo, povišeni androgeni mogu potaknuti hiperinzulinemiju a, IR i posljedično hiperinzulinemija svojim utjecajem na abdominalno masno tkivo, jajnike i jetru dovode do povećanja sekrecije androgena što ukazuje na dvosmjernan, recipročan odnos. Predloženi neovisni čimbenici koji negativno djeluju na već prisutnu hiperinzulinemiju i hiperandrogenizam su genetska predispozicija i pretilost (Čolak i sur., 2004).



Slika 2. Razvoj inzulinske rezistencije i PCOS-a (Čolak i sur., 2004)

2.3.2. Signalni putevi inzulina, hiperinzulinemija i disfunkcija kod PCOS-a

Nakon što β -stanice izluče inzulin, on se veže na inzulinski receptor (engl. *Insulin receptor*, INSR) na površini stanice koji je građen od 2 podjedinice, α -podjedinica koja se veže za ligande i β -podjedinica koja ima aktivnost tirozin-kinaze (Zhao i sur., 2023). Vežanjem inzulina pokreće se aktivacija kinazne aktivnosti receptora što dovodi do autofosforilacije određenih tirozinskih ostataka na β -podjedinici te fosforilacije molekula supstrata INSR-a. Fosforilirani ostaci na supstratima INSR-a služe kao vezna mjesta za proteine sa Sh2 domenom, uključujući fosfatidilinozitol 3-kinazu (PI3-kinaza) (Venkatesan i sur., 2001). Metabolički učinci inzulina tj. ulazak glukoze u stanicu, skladištenje glukoze u obliku glikogena te sinteza masnih kiselina i proteina, prvenstveno su posredovani PI3-kinazom i serin/treonin kinazom Akt/protein kinazom B (PKB) (Zhao i sur., 2023). Inzulin isto tako može izazvati mitogene učinke (rast i diferencijacija stanica), neovisno o aktivaciji PI3-kinaze putem signalnog puta RAS-mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAPK) (Venkatesan i sur., 2001). Promijenjeni obrasci fosforilacije INSR-a i supstrata INSR-a, s povećanom serinskom fosforilacijom i smanjenom tirozinskom fosforilacijom, mogu ometati signalizaciju inzulina i doprinijeti disfunkciji inzulina kod žena s PCOS-om (Zhao i sur., 2023). Kod žena s PCOS-om inzulinska rezistencija javlja se zbog oštećene funkcije inzulina u različitim tkivima, što rezultira smanjenim odgovorom na opterećenje glukozom i kompenzatornom hiperinzulinemijom. Inzulinska rezistencija kod žena s PCOS-om utječe na metabolizam ili mitogene učinke u klasičnim inzulinskim ciljanim tkivima, kao što su masno tkivo, jetra i mišići, ali i drugim tkivima poput jajnika i hipofize, uz međusobni utjecaj između ovih tkiva. Ključnu ulogu u metabolizmu glukoze i osjetljivosti na inzulin ima masno tkivo. Velik broj žena s PCOS-om doživljava povećano nakupljanje masnog tkiva, posebno u potkožnom i visceralnom području što nerijetko dovodi do inzulinske rezistencije. Inzulinska rezistencija u masnom tkivu dovodi do smanjenja apsorpcije glukoze i nakupljanja lipida. Također dolazi do inhibicije lipolize, a višak masnih kiselina pronalazi put do jetre i mišića, pogoršavajući inzulinsku rezistenciju u tim tkivima. Povećavajući razine androgena te time doprinoseći hiperandrogenizmu, hiperinzulinemija dodatno pogoršava stanje. Mišićno tkivo kod žena s PCOS-om također pokazuje poremećen metabolizam glukoze posredovan inzulinom, što ukazuje na inzulinsku rezistenciju i veći rizik od DM2-a. Utvrđene su abnormalnosti u signalnim putevima inzulina u mišićnom tkivu, npr. povećana serinska fosforilacija supstrata 1/2 inzulinskog receptora (IRS1/2), smanjena aktivacija PI3-K i Akt/PKB, kao i disfunkcija mitohondrija, nakupljanje

intramuskularnih lipida i abnormalna ekspresija gena. Pretile žene s PCOS-om često imaju inzulinsku rezistenciju u jetri što, zajedno s hiperinzulinemijom, posljedično dovodi do smanjene sinteze glikogena i povećane proizvodnje glukoze narušavajući hormonsku ravnotežu i uzrokujući povišene razine androgena i disfunkciju u razvoju folikula. Inzulinski receptori u jajnicima izravno utječu na proizvodnju steroida i regulaciju ovulacije. Inzulin i lutenizirajući hormon zajedno potiču sintezu androgena, a učinak inzulina na metabolizam glukoze smanjen je u lutealnim stanicama kod žena s PCOS-om, dok je učinak na proizvodnju steroida nepromijenjen. Inzulin također ima značajan utjecaj na hipotalamo-hipofiznu osovinu, točnije na izlučivanje gonadotropin-oslobađajućeg hormona (engl. *Gonadotropin-Releasing Hormone*, GnRH) i LH, stoga hipofiza ima značajnu ulogu u PCOS-u, budući da inzulin izravno potiče lučenje LH, što dovodi do poremećene reproduktivne funkcije (Zhao i sur., 2023).

2.3.3. Utjecaj hiperandrogenizma na inzulinsku rezistenciju kod PCOS-a

Iako postoji više dokaza koji podupiru da inzulinska rezistencija, točnije kompenzatorna hiperinzulinemija, prethodi PCOS-u, predloženi su mehanizmi koji upućuju da hiperandrogenizam može potaknuti hiperinzulinemiju. Utjecaj hiperandrogenizma na osjetljivost na inzulin, u kontekstu PCOS-a, može biti posredovan povećanom ekspresijom β -adrenergičkih receptora i hormon-osjetljive lipaze u viscelarnom masnom tkivu putem signalizacije dehidroepiandrosteron-sulfata ili testosterona što dovodi do modifikacije lipolitičke aktivnosti i oslobađanja slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju. Povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina, kao rezultat ovog procesa, dovodi do strukturnih i funkcionalnih promjena u stanicama skeletnih mišića (miocitima) i jetre (hepatocitima). Također dovodi do nakupljanja diacilglicerola i acil-CoA, metabolita reesterifikacije dugoloančanih slobodnih masnih kiselina, koji imaju sposobnost aktivacije specifične serin/treonin kinaze - protein kinaze C (engl. *Protein Kinase C*, PKC), koja kao ključni čimbenik kroz proces serinske fosforilacije doprinosi inzulinskoj rezistenciji (Rojas i sur., 2014). Izravna inhibicija perifernog i hepatičkog djelovanja inzulina smanjenjem efikasnosti i/ili broja tip 4 glukoznih transportera (GLUT4) odgovornih za prijenos glukoze u stanice masnog tkiva i skeletnih mišića, također predstavlja mogući mehanizam utjecaja androgena na metabolizam glukoze, uzrokujući hiperinzulinemiju (Čolak i sur., 2004). Dodatno, postoje dokazi da androgeni, točnije višak androgena, mijenjaju metaboličku strukturu i funkciju

skeletnih mišića tako što smanjuju udio mišićnih vlakana tipa I, uz istodobno povećanje udjela mišićnih vlakana tipa II, koja su manje osjetljiva na inzulin (Rojas i sur., 2014). Neki protivni argumenti su da muškarci s znatno većim razinama androgena nemaju značajno veću inzulinsku rezistenciju od žena, te da ne dolazi do smanjenja razina inzulina uz eliminaciju hiperandrogenizma kod žena s ovarijskim hiperandrogenizmom tretiranih s gonadotropin-oslobađajućim hormonom (Čolak i sur., 2004).

2.3.4 Genetski i okolišni čimbenici u odnosu PCOS-IR

Istraživanja među obiteljima žena oboljelih od PCOS-a potvrdila su genetsku komponentu kod PCOS-a s povećanom učestalosti oligomenoreje kod majki i sestara te povećanom dlakavošću kod muških rođaka. Metabolički poremećaji su česti kod muških i ženskih članova obitelji. Proučavanje žena s PCOM-om utvrđenog ultrazvukom i obiteljskih obrazaca premašilo je očekivane omjere za nasljeđivanje i sugeriralo značajni genetski utjecaj. Inzulinska rezistencija uočena je kod braće i sestara žena s PCOS-om te su često sestre s inzulinskom rezistencijom također oboljele od PCOS-a. U kultiviranim stanicama 50 % žena s PCOS-om prisutni su defekti u fosforilaciji inzulinskog receptora. Hiperinzulinemija, koja nastaje zbog različitih problema u djelovanju inzulina, od kojih su neke genetske prirode može imati ulogu u razvoju PCOS-a kod genetski osjetljivih žena (Dunaif, 1997). Inzulinska rezistencija rjeđe se pojavljuje kod žena s PCOS-om adekvatne tjelesne mase, dok je njena prevalencija znatno veća kod pretilih žena s PCOS-om uzevši u obzir povezanost povećanog udjela visceralnog masnog tkiva s inzulinskom rezistencijom i metaboličkim disfunkcijama kod žena s PCOS-om. Uvažavajući značajan utjecaj ukupne i centralne pretilosti, uloga prehrane i tjelesne aktivnosti je ključna u kontekstu inzulinske rezistencije te se smatra da je kontinuiran kalorijski suficit važan čimbenik u razvoju inzulinske rezistencije, posebno kod žena s PCOS-om (Diamanti i Christakou, 2009).

2.4. UTJECAJ PREHRANE NA INZULINSKU REZISTENCIJU KOD ŽENA S PCOS-OM

2.4.1. Uloga dijete u liječenju PCOS-a

Budući da je učestalost inzulinske rezistencije, bez obzira na tjelesnu masu, kod žena sa PCOS-om velika, primarnom terapijom trebale bi se smatrati promjene u životnom stilu koje poboljšavaju osjetljivost na inzulin (Faghfoori i sur., 2017). Prevalencija prekomjerne tjelesne mase i pretilosti kod žena sa sindromom policističnih jajnika veća je u odnosu na prevalenciju kod zdravih žena te iznosi oko 35 - 80 % (Pulić i Klobučar-Majanović, 2017) te je pojava iste povezana s pojavom hirsutizma i menstrualnih anomalija u PCOS-u. Pretilost udružena s inzulinskom rezistencijom povećava rizik od dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti (Faghfoori i sur., 2017). Brojna međunarodna istraživanja dosljedno su utvrdila značajne razlike u obrascima prehrane između žena s i bez sindroma policističnih jajnika, uključujući tendenciju većeg unosa energije, nedovoljnog unosa vlakana te prevelike konzumacije zasićenih masnih kiselina. Loša prehrana ima značajnu ulogu u razvoju metaboličkih rizičnih čimbenika, takozvanog „smrtonosnog kvarteta“ (engl. „*deadly quartet*“) koji uključuje pretilost, hiperinzulinemiju, hipernadrogenizam i blage upalne procese. Nadalje, žene s PCOS-om imaju veću prevalenciju poremećaja prehrane, što ističe važnost ne samo rješavanja fizičkih simptoma PCOS-a, već i brige o psihičkom blagostanju oboljelih žena (Che i sur., 2021). Utvrđeno je da gubitak od svega 5 - 10 % tjelesne mase može imati značajne pozitivne učinke na reproduktivne, endokrine i metaboličke anomalije sindroma kao i na rizik od povezanih komorbiditeta, uključujući DMT2 i CVD. Kod žena sa PCOS-om uočeni su poremećaji hormona uključenih u regulaciju apetita – koleocistokinina i grelina te povećana glad nakon konzumiranja obroka u odnosu na zdrave žene. Restrikcija energijskog unosa (500 - 1000 kcal) te redovita tjelesna aktivnost pokazali su se uspješnima za gubitak tjelesne mase kod žena s PCOS-om, uz društvenu i psihološku podršku te terapije za smanjenje stresa (Faghfoori i sur., 2017). Bolje razumijevanje uloge inzulinske rezistenciju u patogenezi PCOS-a dovelo je do pojave novih pristupa, poput modifikacije prehrambenih obrazaca, u upravljanju ovim stanjem (Asemi i Esmailzadeh, 2015). Unatoč generalnim preporukama za prehrambeni unos i tjelovježbu, ne postoji preporuka za jednu specifičnu dijetu za žene s PCOS-om, a principi (slika 3) i učinci na endokrine i metaboličke aspekte, uključujući inzulinsku rezistenciju, od najčešće predloženih obrazaca prehrane, uključujući mediteransku, ketogenu, DASH dijetu i

dijetu niskog glikemijskog indeksa, objašnjene su u nastavku.

Mediterranska dijeta	<ul style="list-style-type: none">• Ukupni dnevni energetska unos 2222 kcal, masti 37 %, jednostruko nezasićene 18 %, zasićene 19 %, vlakna 33 g; 3 do 9 porcija povrća, 0,5 do 2 porcije voća, 1 do 13 porcija žitarica i do 8 porcija maslinovog ulja dnevno
Ketogena dijeta	<ul style="list-style-type: none">• Ukupni dnevni energetska unos 1672±90 kcal, masti 71,1±9,3 %, jednostruko nezasićene 50,9±6,5 %, zasićene 38,8±6,9 %, višestruko nezasićene 9,7±5,6 % ugljikohidrati 4,8±1,2 %, proteini 24,1±5,6 %
DASH dijeta	<ul style="list-style-type: none">• Ukupni dnevni energetska unos 1600 kcal, masti 25-30 %, ugljikohidrati 50-55 %, proteini 15-20 %, natrij manje od 2400 mg• Bogata povrćem, voćem, cjelovitim žitaricama i nisko-masnim mliječnim proizvodima uz niski udio zasićenih masti, kolesterola, rafiniranih žitarica i slatkiša.
Dijeta niskog glikemijskog indeksa	<ul style="list-style-type: none">• Ugljikohidrati (s niskim i srednjim GI-om) 50 %, masti 30 %, proteini 20 %• Nemasno meso, cjelovite žitarice, nisko-masni mliječni proizvodi, povrće s niskim udjelom škroba, biljna ulja

Slika 3. Opći principi i karakteristike mediteranske, ketogene, DASH dijete i dijete niskog glikemijskog indeksa (prema Che i sur., 2021)

2.4.2. Mediteranska dijeta

Mediterranska dijeta (engl. *Mediterranean Diet* – MedDiet) je već dugi niz godina priznata kao jedan od najučinkovitijih načina očuvanja zdravlja i kontrole tjelesne mase te se u međunarodnim smjernicama preporučuje zbog svojih jedinstvenih karakteristika. Karakteristike ovog obrasca prehrane uključuju redovitu konzumaciju namirnica niskog glikemijskog indeksa, vlakana, nezasićenih masnih kiselina, antioksidansa, vitamina i odgovarajućih količina proteina životinjskog podrijetla (Che i sur., 2021). Ograničenje unosa energije i pridržavanje smjernica mediteranske dijete se, prema trenutnom stajalištu, smatra da ima pozitivne učinke na različite metaboličke i reproduktivne abnormalnosti PCOS-a, kao što su poboljšanje krvnog tlaka, održavanje ravnoteže glukoze, poticanje redovitog menstrualnog ciklusa i smanjenje rizika od CVD-a (Mirabelli i sur., 2020). Dosadašnja istraživanja utvrdila su da mediteranski obrazac prehrane može pružiti zaštitu od bolesti poput dijabetesa tipa 2, nealkoholne masne bolesti jetre, pretilosti, kronične bolesti bubrega, CVD-a, raka dojke i kognitivnog oštećenja, što su bolesti povezane s inzulinskom rezistencijom te se

također smatra učinkovitim sredstvom prevencije metaboličkog sindroma (MS) koji često prati PCOS (Che i sur., 2021). Barrea i sur. (2019) su istražili vezu između pridržavanja smjernica mediteranskog obrasca prehrane, prehrambenog unosa, sastava tijela i koncentracije testosterona kod žena s PCOS-om uz usporedbu s kontrolnom skupinom. Rezultati su pokazali da se žene s PCOS-om manje pridržavaju smjernica mediteranskog obrasca prehrane te da konzumiraju manje ribe, orašastih plodova, mahunarki i maslinovog ulja te više zasićenih masnih kiselina i jednostavnih ugljikohidrata. Ovakav obrazac prehrane povezan je s teškim hiperandrogenizmom, inzulinskom rezistencijom i upalima. S druge strane, žene koje su se pridržavale smjernica mediteranskog obrasca prehrane imale su manje izražene simptome PCOS-a. Istraživanje je istaklo potencijal mediteranskog obrasca prehrane u tretiranju PCOS-a zbog svojih pozitivnih učinaka na inzulinsku rezistenciju, upale i kardiovaskularno zdravlje (Barrea i sur., 2019). Naknadno, suplementacija omega-3 masnim kiselinama pokazala se korisnom za metabolizam, poboljšavajući osjetljivost na inzulin (Che i sur., 2021). Postoje dokazi koji sugeriraju da žene reproduktivne dobi koje slijede smjernice mediteranske prehrane mogu doživjeti poboljšanja u morfologiji jajnika i posljedično poboljšanu funkciju jajnika te se čini da je ta pozitivna korelacija povezana sa smanjenjem hiperandrogenizma, tjelesne mase i inzulinske rezistencije (Kazemi i sur., 2020). Uzevši u obzir snažnu povezanost između PCOS-a i IR-a te pretilosti velika je vjerojatnost da mediteranska dijeta predstavlja jednu od najprikladnijih nefarmakoloških strategija za upravljanje PCOS-om.

2.4.3. Ketogena dijeta

Protokol ketogene dijete je sljedeći: unos ugljikohidrata manji od 30 g dnevno ili 5 % ukupnog unosa energije uz relativno povećanje udjela masti i proteina. Budući da unos ugljikohidrata regulira lučenje inzulina iz gušterače i utječe na koncentraciju glukoze u krvi, dijete s niskim udjelom ugljikohidrata, kao što je ketogena, mogle bi pomoći u poboljšanju metaboličkih i endokrinih parametara, gubitku tjelesne mase, postizanja osjećaja sitosti, kao i plodnosti u usporedbi sa standardnim restriktivnim dijetama (Paoli i sur., 2020). Endokrine i metaboličke koristi ketogene dijete vidljive su u značajnom smanjenju postotka slobodnog testosterona, omjeru luteinizirajućeg hormona i folikul-stimulirajućeg hormona te gubitku tjelesne mase, kao i koncentraciji inzulina u krvi natašte kod pretilih žena s PCOS-om (Che i sur., 2021). Ketogena dijeta je nakon 12 tjedana imala značajan utjecaj na ITM ($-3,35 \text{ kg/m}^2$), masu masnog tkiva (engl. *Fat Body Mass*, FBM) ($-8,29 \text{ kg}$) i visceralnog masnog tkiva uz značajno smanjenje

koncentracija glukoze i inzulina u krvi kao i HOMA-IR indeksa u istraživanju koje su proveli Paoli i sur. (2020). Uz to, praćenje smjernica ketogene dijete dovelo je do smanjenja ukupnog kolesterola, LDL-a i triglicerida. Pilot istraživanje koje su proveli Mavropolous i sur. (2005) utvrdilo je slične rezultate – značajno smanjenje tjelesne mase, slobodnog testosterona, omjera LH/FSH te koncentracije inzulina natašte kod 11 žena s PCOS-om nakon 24 tjedna. Iako je ketogena dijeta pokazala obećavajuće kratkoročne učinke, uzevši u obzir činjenicu da je PCOS kronično stanje, potrebno je napomenuti da dugoročna ketogena dijeta može doprinijeti nakupljanju masti u jetri te fibrozi i steatozi. Zbog zabrinutosti oko potencijalnih štetnih učinaka prehrane bogate mastima, vrlo niskokalorična ketogena dijeta (engl. *Very-Low-Calorie Ketogenic Diet*, VLCKD) privukla je pažnju kao terapijska opcija za pretilost povezana s komorbiditetima, NAFLD i epilepsiju, karakterizirana niskim udjelom masti (oko 20 g) uglavnom iz maslinovog ulja, stoga vrlo slično mediteranskoj dijeti. Kako je pretilost česta kod žena s PCOS-om, vrlo niskokalorična ketogena dijeta mogla bi biti korisna za poboljšanje simptoma i gubitak tjelesne mase, ali je potrebno još istraživanja kako bi se utvrdili potencijalni pozitivni učinci (Che i sur., 2021).

2.4.4. DASH dijeta

DASH (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) dijeta niskog glikemijskog indeksa i niske energijske gustoće naglašava konzumaciju cjelovitih žitarica, voća, povrća i nisko-masnih mliječnih proizvoda uz istovremeno ograničavanje unosa kolesterola, rafiniranih žitarica, zasićenih masnih kiselina i slatkiša. DASH dijeta obiluje antioksidansima, magnezijem, kalcijem, folatima i vlaknima u usporedbi s drugim dijetama niskog glikemijskog indeksa što može potencijalno pozitivno utjecati na metaboličke abnormalnosti i inzulinsku rezistenciju kod žena s PCOS-om. Prvotno osmišljena za liječenje hipertenzije, DASH dijeta pokazala je povoljne učinke na dijabetes tipa 2, gestacijski dijabetes, inzulinsku rezistenciju i metabolički sindrom (Asemi i Esmailzadeh, 2015). Foroozanfard i sur. (2017) proveli su 12-tjedno randomizirano kontrolirano istraživanje u kojem su istraživali učinke DASH dijete na 60 pretilih žena s PCOS-om koje je pokazalo pozitivan utjecaj na ITM i markere metabolizma inzulina, kao i smanjenje HOMA-IR indeksa. Asemi i Esmailzadeh (2015) utvrdili su da je pridržavanje smjernica DASH dijete 8 tjedana, dovelo do značajnih smanjenja koncentracija inzulina u serumu (– 1,88 vs. 2,89 $\mu\text{IU/mL}$), HOMA-IR indeksa (– 0,45 vs. 0,80) kao i smanjenja opsega struka (– 5,2 vs. – 2,1 cm) i bokova (– 5,9 vs. – 1 cm) kod žena s PCOS-

om, u odnosu na kontrolnu skupinu. Predložili su da bi se pozitivni učinci DASH dijeta na koncentraciju inzulina u serumu i inzulinsku rezistenciju pored adekvatnog unosa magnezija, kalcija i vlakana, mogli pripisati i visokom sadržaju arginina čija konzumacija može potencijalno poboljšati endotelnu funkciju. Analizom postojećih radova o utjecaju različitih dijeta (nisko-ugljikohidratne dijeta, DASH dijeta, nisko-kalorične dijeta, nisko-masne dijeta i mediteranske dijeta) na inzulinsku rezistenciju kod žena s PCOS-om sugerirano je da je DASH dijeta najbolji izbor za smanjenje inzulinske rezistencije i gubitak tjelesne mase (Shang i sur., 2020).

2.4.5. Dijete niskog glikemijskog indeksa

Glikemijski indeks (eng. *Glycemic Index*, GI) odnosi se na brzinu kojom određena hrana koja sadrži ugljikohidrate povećava koncentraciju glukoze u krvi u usporedbi s referentnom hranom, obično čistom glukozom ili bijelim kruhom. Viši glikemijski indeks ukazuje na brži i viši porast koncentracije glukoze u krvi nakon konzumacije hrane. Dijete niskog glikemijskog indeksa karakterizirane su konzumacijom namirnica niskog glikemijskog indeksa koje se polako probavljaju, apsorbiraju i metaboliziraju. Pozitivan utjecaj na regulaciju glukoze i smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti daju dijetama niskog glikemijskog indeksa kliničku važnost, dok dijeta s visokim glikemijskim indeksom mogu rezultirati povišenjem koncentracije glukoze u krvi i većom potrebom za inzulinom. Osim u kontroli koncentracije glukoze u krvi, dijeta niskog glikemijskog indeksa pokazale su se korisnima u održavanju zdravog lipidnog profila i gubitku tjelesne mase. Unos hrane niskog glikemijskog indeksa može smanjiti rizik od koronarne bolesti srca i dijabetesa tipa 2 te se preporučuje za prevenciju metaboličkog sindroma. Dijete s niskim glikemijskim indeksom sve su više prihvaćene od strane nutricionista za tretiranje PCOS-a, budući da žene s PCOS-om obično konzumiraju namirnice višeg glikemijskog indeksa u odnosu na zdrave žene, što se može povezati s metaboličkim abnormalnostima (Che i sur., 2021). Istraživanje iz 2019. godine ukazuje na značajne gubitke tjelesne mase, smanjenje indeksa tjelesne mase, razine gladi, inzulina u krvi i inzulinske rezistencije kao i pozitivne učinke na redovitost menstrualnog ciklusa i reproduktivne hormone u vidu smanjenja indeksa androgena, razine testosterona i povećanja globulina koji veže spolne hormone (engl. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) nakon 6-mjesečne primjene energetske restriktivne dijeta s niskim glikemijskim indeksom kod zdravih žena i oboljelih od PCOS-a (Shishehgar i sur., 2019). Marsh i sur. (2010) usporedili su

promjene u osjetljivosti na inzulin kod 96 žena s PCOS-om u trajanju od 12 mjeseci nakon gubitka tjelesne mase uslijed pridržavanja smjernica dijeta niskog glikemijskog indeksa u odnosu na konvencionalnu pravilnu prehranu te je indeks osjetljivosti na inzulin bio veći kod skupine s dijetom niskog glikemijskog indeksa, uz poboljšanje menstrualnog ciklusa. Dodatno, studija kojoj je bio cilj procijeniti učinkovitost dijeta niskog glikemijskog indeksa, neovisno o promjenama u tjelesnoj masi, u poboljšanju osjetljivosti na inzulin nakon 12 tjedana, ukazala je na poboljšanja u tom području kao i na razine neesterificiranih masnih kiselina što je od velikih značaja uzevši u obzir da ima malo saznanja o djelovanju izokaloričnih nisko glikemijskih dijeta na metabolizam i osjetljivost inzulina kod žena s PCOS-om (Barr i sur., 2013). Rezultati spomenutih studija sugeriraju da bi dijeta s niskim glikemijskim indeksom mogla pružiti dodatnu prednost u tretiranju inzulinske rezistencije, nepravilnih menstrualnih ciklusa i kardiovaskularnih rizika kod žena s PCOS-om.

3. ZAKLJUČCI

1. Sindrom policističnih jajnika je heterogeni endokrini i metabolički poremećaj s mnoštvom različitih simptoma i manifestacija zbog čega se preporučuje individualizirani tretman liječenja, primjenjiv i u kontekstu odabira obrazaca prehrane.
2. Prema mnogobrojnim istraživanjima, žene s PCOS-om imaju tendenciju većeg unosa energije, prevelike konzumacije zasićenih masnih kiselina i nedovoljnog unosa vlakana te takva prehrana ima značajnu ulogu u razvoju rizičnih metaboličkih čimbenika, uključujući hiperinzulinemiju.
3. Gubitak od 5 - 10 % tjelesne mase može imati pozitivne učinke na reproduktivne i metaboličke anomalije koje dolaze sa sindromom policističnih jajnika te na rizike od razvoja dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti, stoga je općenita preporuka za žene s PCOS i inzulinskom rezistencijom restrikcija energijskog unosa (500 - 1000 kcal) i redovita tjelesna aktivnost.
4. Predloženi su brojni obrasci prehrane za žene s PCOS-om i inzulinskom rezistencijom, od kojih su najznačajniji mediteranska dijeta, za koju se smatra da može pružiti zaštitu od bolesti povezanih s inzulinskom rezistencijom (DMT2, NAFLD, pretilost, kronična bolest bubrega, metabolički sindrom, CVD, rak dojke i kognitivna oštećenja); ketogena dijeta s utvrđenim učincima na smanjenje koncentracija glukoze i inzulina u krvi, HOMA-IR indeksa, ITM-a, uz smanjenje razine androgena; DASH dijeta koja je predložena kao optimalna za smanjenje inzulinske rezistencije i gubitak tjelesne mase; te dijeta niskog glikemijskog indeksa, korisna u održavanju zdravog lipidnog profila, gubitku tjelesne mase te smanjenju osjećaja gladi, inzulina u krvi i inzulinske rezistencije.
5. Ne postoji preporuka za jednu specifičnu dijetu za žene s PCOS-om, ali se gubitak tjelesne mase, neovisan o prehranbenom obrascu, pokazao najučinkovitijim u ublažavanju simptoma PCOS-a te posljedično inzulinske rezistencije.
6. Potrebna su dodatna istraživanja u svrhu prikupljanja podataka o sigurnosti, dugoročnoj učinkovitosti i zdravstvenim koristima različitih prehranbenih intervencija za PCOS.

4. POPIS LITERATURE

Asemi Z, Esmailzadeh A (2015) DASH Diet, Insulin Resistance, and Serum hs-CRP in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Horm Metab Res* **47**(3), 232–238. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376990>

Azziz R (2004) PCOS: a diagnostic challenge. *Reprod Biomed Online* **8**(6), 644–648. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61644-6](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61644-6)

Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, i sur. (2016) Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* **2**, 16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>

Barr S, Reeves S, Sharp K, Jeanes YM (2013) An isocaloric low glycemic index diet improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Acad Nutr Diet* **113**(11), 1523–1531. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.06.347>

Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, i sur. (2019) Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients* **11**(10), 2278. <https://doi.org/10.3390/nu11102278>

Barthelmeß EK, Naz RK (2014) Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite ed)* **6**(1), 104–119. <https://doi.org/10.2741/e695>

Bašić A (2019) Sindrom policističnih jajnika - izazovi i mogućnosti liječenja (diplomski rad), Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb.

Bernier D (2012) Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis, health consequences, and treatment of PCOS in relation to insulin resistance (Honors Theses and Capstones 3), University of New Hampshire

Che X, Chen Z, Liu M, Mo Z (2021) Dietary Interventions: A Promising Treatment for Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Nutr Metab* **77**(6), 313–323. <https://doi.org/10.1159/000519302>

Čolak B, Jukić P, Kljajić K, Čolak Z (2004) Metabolička inzulinska rezistencija u sindromu policističnih jajnika. *Medicus* **13** (2_Diabetes mellitus), 77-83. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/18992>

Deans R (2019) Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Med Sci (Basel)* **7**(10), 101. <https://doi.org/10.3390/medsci7100101>

Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD (2009) Insulin Resistance in PCOS. *Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome*, Springer, Boston, MA, str. 35–61. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09718-3_4

Dunaif A (1997) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* **18**(6), 774–800. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>

Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnough M, Goodarzi R (2017) Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr* **11** Suppl 1, S429–S432. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.030>

Fahed M, Abou Jaoudeh MG, Merhi S, Mosleh JMB, Ghadieh R, Al Hayek S, i sur. (2020) Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. *BMC Endocr Disord* **20**(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00558-9>

Foroozanfard F, Rafiei H, Samimi M, Gilasi HR, Gorjizadeh R, Heidar Z, i sur. (2017) The effects of dietary approaches to stop hypertension diet on weight loss, anti-Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* **87**(1), 51–58. <https://doi.org/10.1111/cen.13333>

Freeman AM, Pennings N (2022) Insulin Resistance. *StatPearls [Internet]*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Kazemi M, Jarrett BY, Vanden Brink H, Lin AW, Hoeger KM, Spandorfer SD, i sur. (2020) Obesity, Insulin Resistance, and Hyperandrogenism Mediate the Link between Poor Diet Quality and Ovarian Dymorphology in Reproductive-Aged Women. *Nutrients* **12**(7), 1953. <https://doi.org/10.3390/nu12071953>

Lebovitz HE (2001) Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **109** Suppl 2, S135–S148. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18576>

March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ (2010) The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic critetia. *Hum Reprod* **25**(2), 544–551. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>

Marsh KA, Steinbeck KS, Atkinson FS, Petocz P, Brand-Miller JC (2010) Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr* **92**(1), 83–92. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29261>

- Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC (2005) The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutr Metab (Lond)* **2**, 35. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-35>
- Metelko Ž, Crkvenčić N (2004) Sindrom metaboličke inzulinske rezistencije i metabolizam ugljikohidrata. *Medicus* **13** (2_Diabetes mellitus), 41-49. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/18999>
- Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, i sur. (2020) Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients* **12**(4), 1066. <https://doi.org/10.3390/nu12041066>
- Muačević-Katanec D (2004) Dijagnoza metaboličke inzulinske rezistencije. *Medicus* **13** (2_Diabetes mellitus), 91-94. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/19001>
- Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L (2014) Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* **43**(1), 123–147. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.10.003>
- Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M (2020) Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med* **18**(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02277-0>
- Pavičić Baldani D (2013) Sindrom policističnih jajnika – PCOS. *Medix* **19**(104/105), 124 – 130.
- Pentz I (2010) Sindrom policističnih jajnika. *Medicus* **19** (1_Adolescencija_2), 5-12. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/59999>
- Pulić K, Klobučar Majanović S (2017) ENDOKRINOLOŠKI ASPEKTI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA. *Liječnički vjesnik* **139** (9-10), 0-0. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/193283>
- Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, i sur. (2014) Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med* **2014**, 719050. <https://doi.org/10.1155/2014/719050>
- Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, i sur. (2022) Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci* **23**(2), 583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
- Shang Y, Zhou H, Hu M, Feng H (2020) Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic

Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **105**(10), 3346-3360.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa425>

Shishehgar F, Mirmiran P, Rahmati M, Tohidi M, Ramezani Tehrani F (2019) Does a restricted energy low glycemic index diet have a different effect on overweight women with or without polycystic ovary syndrome?. *BMC Endocr Disord* **19**(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0420-1>

Simonson GD, Kendall DM (2005) Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* **16**(8), 465–472. <https://doi.org/10.1097/00019501-200512000-00002>

Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU (2000) Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* **21**(6), 585–618.
<https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0413>

Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A (2001) Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* **56**, 295–308.
<https://doi.org/10.1210/rp.56.1.295>

Wilcox G (2005) Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* **26**(2), 19–39.

Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B (2023) Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res* **16**(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>

Izjava o izvornosti

Ja Katarina Lončarić izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.



Vlastoručni potpis