

Mateja Legan¹, Andreja Kocijančič²

Funkcionalna androgenizacija

Functional Hyperandrogenism

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: funkcionalna androgenizacija, androgeni, insulin, odpornost na insulin, rastni hormon, IGF-I

Funkcionalna androgenizacija je klinična entiteta, ki jo označujejo zvišane serumske koncentracije androgenov in hirsutizem z androgeno plešavostjo ali brez nje. Menstrualni cikel je reden ali pa je prisotna oligo- ali amenoreja. Etiopatogeneza funkcionalne androgenizacije ni povsem pojasnjena. Zdi se, da je etiopatogeneza funkcionalne androgenizacije odvisna od telesne mase. Pri bolnicah s prekomerno telesno maso je najpomembnejši dejavnik za nastanek funkcionalne androgenizacije povečana periferna odpornost na insulin in posledična hiperinsulinemija. Insulin na ravni hipofize spodbuja izločanje luteotropnega hormona in na ravni jajčnikov skupno z luteotropnim hormonom spodbuja tvorbo androgenov. Insulin znižuje serumsko koncentracijo prenašalne beljakovine za spolne hormone. Zato je več androgenov biološko učinkovitih. Hkrati insulin spodbuja tvorbo androgenov v skorji nadledvičnih žlez in v jajčnikih tako, da pospešuje aktivnost citokroma P-450c17alfa. Pri bolnicah z normalno telesno maso je rastni hormon najpomembnejši etiopatogenetski dejavnik za nastanek funkcionalne androgenizacije. Zvišane serumske koncentracije rastnega hormona neposredno in posredno preko insulinu-podobnega rastnega faktorja-I delujejo na celice jajčnikov in spodbujajo tvorbo androgenov. Možne so medsebojne povezave obeh poznanih etiopatogenetskih dejavnikov na nastanek funkcionalne androgenizacije: rastni hormon poveča odpornost na insulin in tako povzroči hiperinsulinemijo, ki zvečuje občutljivost perifernih tkiv za rastni hormon.

183

ABSTRACT

KEY WORDS: functional hyperandrogenism, androgens, insulin, insulin resistance, growth hormone, insulin-like growth factor-I

Functional hyperandrogenism is a common endocrinological disorder of premenopausal women characterized by hyperandrogenism, hirsutism with or without androgenic alopecia and chronic anovulation. The controversy regarding the pathophysiological mechanism underlying the disease still persists. Insulin resistance and hyperinsulinism are now well recognized features of obese women with functional hyperandrogenism and accepted pathogenetic factor of disorder in obese patients. Insulin enhances luteotropic hormone secretion and together with it promotes synthesis of androgens in ovaries. Insulin affects the degree of free androgens by lowering serum concentrations of sex-hormone binding globuline. It stimulates synthesis of androgens in adrenal glands and ovaries by enhancing activity of citocrom P450c17alpha.

Non-obese women with functional hyperandrogenism have less expressed insulin resistance and higher serum growth hormone concentrations than obese androgenized women as well as weight matched controls. Higher growth hormone directly and indirectly (through insulin-like growth factor-I) influence ovarian cells and stimulates androgen synthesis. There is possible link between both known aetiopathogenetic factors of functional hyperandrogenism: growth hormone induces insulin resistance and hyperinsulinaemia, which in turn sensitise peripheral tissues for growth hormone.

¹ Asist. dr. Mateja Legan, dr. med., Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

² Prof. dr. Andreja Kocijančič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, SPS Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

UVOD

Funkcionalna androgenizacija (FA) je klinični sindrom pri predmenopavzni ženski, ki ga v prvi vrsti označujejo povišane koncentracije serumskih androgenov, ki niso posledica avtonomnega izločanja androgenov (tumor, ki izloča androgene), adrenogenitalnega sindroma, hiperprolaktinemije, Cushingovega sindroma ali akromegalije (1, 2). Gre za funkcionalno motnjo tvorbe androgenov, ki jih pri ženskah sintetizirajo skorja nadledvičnih žlez in jajčnika (teka celice).

Klinična slika FA lahko obsega vse ali posamezne od naštetih simptomov in znakov: hirzutizem, akne, androgena plešavost, motnje menstrualnega ciklusa v smislu oligo- in amenoreje, redkeje polimenoreje, policistični jajčniki (ugotovljeni z ultrazvokom ali laparoskopsko), subfertilnost, včasih akantozis nigrikans. Prav poimenovanje FA pa izpostavlja značilnost, ki je skupna tem bolnicam, ne glede na bogastvo izraženosti klinične slike: povišani serumski androgeni brez očitnega patološkega substrata, ki bi pojasnil mesto njihove tvorbe.

HIPOTEZE O HORMONSKIH IN METABOLNIH DEJAVNIH NASTANKA FUNKCIONALNE ANDROGENIZACIJE

Estronska hipoteza je najstarejša hipoteza, ki skuša pojasniti FA. Estron deluje preko pozitivne povratne zanke na gonadotropne celice hipofize in vzpodbudi izločanje luteotropnega hormona (LH), ki povzroči in vzdržuje sekrecijo androgenov jajčnikov. Pri zvišani serumski koncentraciji estrona pride do prekomernega izločanja LH in povečane tvorbe androgenov. Po »estrnski hipotezi« naj bi bilo mesto povečane tvorbe estrona maščobno tkivo, kjer dokazano poteka pretvorba androstendiona v estron (3, 4). Pretvorba androgenov v estrogene pa poteka tudi v celicah možganov (5, 6), kar naj bi pojasnilo zvišano raven serumskega estrona in hiperandrogenemijo pri ženskah z malo maščobnega tkiva.

V prid estronski hipotezi je opažanje, da antiestrogeni (npr. klomifen citrat) popravijo nepravilno sekrecijo gonadotropinov (7). Hipoteza ima več šibkih točk; estron je šibek

estrogen in poskusi s povečanjem serumskih koncentracij estrona na opicah *rhesus* in pri ženskah s policističnimi jajčniki niso prinesli pričakovanih rezultatov (8–10).

Druga hipoteza je, da je **motnja v delovanju hipotalamusa** vzrok za nastanek FA. Zvišane plazemske koncentracije LH in spremembe v njegovem pulzatilnem izločanju so si razložili z zmanjšanim dopaminergičnim in opioidnim zaviranjem hipotalamičnega gonadotropine sproščujočega hormona (iz angl. *gonadotropin releasing hormone*, GnRH) (11, 12).

Vendar je več podatkov, ki govorijo proti tej hipotezi: zvišan prosti estradiol zveča občutljivost hipofize za GnRH (13), androgeni lahko zvišajo frekvenco in amplitudo GnRH-pulzov (14), insulin in insulinu-podoben rastni faktor-I (iz angl. *insulin-like growth factor*, IGF-I) lahko zvišata izločanje LH (15).

Po tretji teoriji leži vzrok za funkcionalno androgenizacijo v perifernih žlezah – skorji nadledvičnih žlez in jajčnikih. Ugotovili so **povečano aktivnost citokroma P450c17alfa** v nadledvični žlezi in jajčnikih, kar pojasni presežno produkcijo androgenov vsaj pri delu bolnic (16–18). Zvečana aktivnost citokroma P450c17alfa pospeši dejavnost encimov 17, 20-liaze in 17-hidroksilaze in poveča tvorbo androgenov v jajčnikih in skorji nadledvičnih žlez.

Naslednja hipoteza o nastanku funkcionalne androgenizacije je vezana na **insulin in tkivno odpornost na insulin**.

Povezavo med FA in moteno toleranco za glukozo sta v davnem letu 1921 opazila Archard in Thiers (19). Njun je opis 'diabetes of bearded women'. Ponovno pozornost je ugotovitev doživela šele v sedemdesetih letih, ko je Kahn s sodelavci poročal, da imajo ženske s FA povečano odpornost na insulin zaradi mutacij na ravni receptorja za insulin, poreceptorske motnje ali pa protiteles proti insulinu (20).

Številne klinične študije potrjujejo, da so debele in suhe ženske s FA bolj odporne na insulin in imajo višje koncentracije insulina v serumu kot po starosti in teži primerljive zdrave ženske (21–33). Glede na najnovejše študije gre za poreceptorsko motnjo v delovanju insulina (34). Dokazana je motnja v avtofosforilaciji receptorja, pa tudi motnja na ravni prenašalca za glukozo GLUT-4. K po-

večani neodzivnosti na insulin prispevajo tudi negenetski dejavniki, tj. večja telesna masa, večje razmerje pas/boki ter manjša telesna dejavnost.

Insulin učinkuje sinergistično z LH; povzroča in pospešuje luteinizacijo strome in teke v ovariju, kar vodi sprva v blago hiperprodukcijo androgenov, ki že zadošča za atrezijo foliklov. Produkcija estrogenov in progesterona ter androgenov se pomakne v prid androgenom (35).

Možno je, da hiperinsulinemija povzroči ali dodatno pospeši moteno pulzatilno izločanje LH, ki je pri androgeniziranih ženskah višjih amplitud (36).

Insulin vpliva na biološko moč androgenov tudi posredno z uravnavanjem koncentracije vezalne beljakovine za spolne hormone (iz angl. *sex hormone-binding globulin*, SHBG), in sicer niža plazemske koncentracije SHBG (37). Z znižanjem SHBG se zviša koncentracija in s tem razpoložljivost biološko aktivnega prostega testosterona.

Dokazali so pozitivno soodvisnost med bazalno in stimulirano aktivnostjo insulina ter androgeni v plazmi. Hiperinsulinemija in povečana odpornost na insulin sta ocenjena kot primarna in vzročna dejavnika hiperandrogenemije in ne obratno. Trditev je podprta s številnimi dokazi: ženske z mutacijami gena za insulinski receptor razvijejo hiperandrogenemijo, moški z 10–30-krat višjimi koncentracijami androgenov kot androgenizirane ženske nimajo insulinske resistence, zdravljenje z metforminom, ki zmanjšuje odpornost na insulin, zniža koncentracije serumskih androgenov (38).

Insulin pospešuje tvorbo androgenov preko lastnih (39), manj verjetno preko IGF-I in/ali hibridnih receptorjev (39, 40). Zakaj tudi insulinski receptorji jajčnikov niso odporni na insulin, razlagata Nestlerjeva (41) in Romerova študija (42), ki dokazujeta, da za vplive insulina na steroidogenezo obstaja druga signalna transdukcijska pot v receptorju kot za vplive insulina na glukozni transport. Pri steroidogenezi teče signalizacija preko inozitolfosfoglikanskega sistema, ki ostane nespremenjen in polno aktiven tudi ob povečani odpornosti na insulin zaradi okvarjenega sistema tirozin-kinaze.

Pri androgeniziranih ženskah obstaja še vrojen, najbrž genetsko opredeljen defekt jajčnikov, ki naredi jajčnik občutljivejši za stimulacijo z insulinom. To pojasnjuje, zakaj vsaka debela ženska ne razvije androgenizacije. Barbieri je *in vitro* pokazal, da insulin stimulira sproščanje testosterona iz strome jajčnikov žensk s FA, ne pa iz strome jajčnikov zdravih žensk (43). Tudi *in vivo* raziskave to potrjujejo – infuzija insulina ni zvišala plazemske ravni testosterona pri zdravih ženskah (44).

Danes tudi vemo, da lahko patogenetično povežemo hipotezo o primarni motnji v funkciji encima citokroma P450c17alfa z odpornostjo na insulin: hiperinsulinemija stimulira aktivnost citokroma P450c17alfa pri ženskah s FA (38).

NAJNOVEJŠA HIPOTEZA O NASTANKU FA JE VEZANA NA RASTNI HORMON

Vpliv rastnega hormona na nastanek FA je možen in zelo verjeten.

Rastni hormon (iz angl. *growth hormone*, GH) ima pomembno vlogo pri uravnavanju delovanja spolnih žlez. Pomanjkanje GH zavre puberteto (45, 46), z dodajanjem GH se razvoj normalizira.

Klinični dokaz, da GH deluje na jajčnike in pospešuje tvorbo androgenov, najdemo pri bolnicah z akromegalijo. Te imajo pogosto policistične jajčnike in znake FA. Ženske z Laronovim sindromom, ki jih zdravimo z višjimi odmerki rekombinantnega IGF-I, lahko razvijejo FA (47).

Rastni hormon deluje na tkiva neposredno preko lastnih receptorjev in posredno preko insulino-podobnih rastihi faktorjev (IGF).

V humanem serumu je 40–60% cirkulirajočega rastnega hormona vezanega na vezalni protein za rastni hormon (iz angl. *growth hormone-binding globulin*, GHBP) (48, 49).

IGF-I in IGF-II sta v plazmi vezana na vezalne beljakovine (BP). Vežalne beljakovine za IGF (iz angl. *insuline-like growth factor-binding protein*, IGFBP) sestavljajo družino več heterogenih beljakovin, glede na čas odkritja so poimenovani IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 in IGFBP-6 (50). Zbirajo se dokazi in predvidevanja za obstoj IGFBP-7-10 (50).

Vežalne beljakovine imajo številne funkcije: omejujejo in vzdržujejo raven prostega, biološko aktivnega IGF (za vezavo na IGF-receptorje), preprečujejo z insulinom-podobnimi rastnimi faktorji izzvano hipoglikemijo, uravnavajo transport IGF med znotraj- in zunajceličnim prostorom, podaljšujejo razpolovni čas IGF v obtoku, omogočajo počasi sproščujoči bazen IGF in vplivajo na celično proliferacijo in njihovo smrt preko IGF1BP-receptorjev (50).

GH neposredno nadzira rast in delovanje foliklov v jajčnikih. Odkrili so receptorje za GH na celicah granulose (51) in v rumenem telescu (52).

GH posredno preko svojega mediatorja IGF-I uravnava sintezo steroidov v celicah granulose (53, 54) in pospešuje sintezo androgenov v teka celicah jajčnikov (55). IGF-I deluje na celice jajčnikov neposredno preko specifičnih celičnih receptorjev (56).

IGF-I in IGF-2 se tvorita tudi lokalno v foliklkih jajčnika. Določamo jih v folikularni tekočini, kjer se nahajajo tudi vezalne beljakovine za IGF (57).

Rastni hormon je posredno in neposredno povezan z zvečano odpornostjo na insulin. Dokazano je, da tudi fiziološka zvišanja GH inducirajo stanje insulinske odpornosti znotraj 2–12 ur (58) in celo neprekinjena normalna fiziološka koncentracija ravnega hormona (brez diurnalnega ritma) deluje na enak način (59, 60). Insulinska odpornost nastane na postreceptorskem nivoju (61), primarno mesto zanj so periferna tkiva. Posledica je hiperinsulinemija. Hiperinsulinemija zvečuje občutljivost za rastni hormon (62, 63), vsaj delno tudi preko zvečanja števila njegovih receptorjev, in ustvarja pozitivno povratno zanko.

Zato ne čudi, da so raziskovalci že zgodaj začeli iskati povezavo med GH in FA. Že leta 1988 je Urdl s sodelavci (64) objavil rezultate študije, ki jo je opravil na 33 ženskah s FA. Ugotovil je, da imajo ženske s FA nižje serumske koncentracije GH in višje serumske koncentracije IGF-I kot kontrolna skupina zdravih prostovoljk.

Insler s sodelavci (65–67) in Prelevičeva s sodelavci (68) so opozorili, da so serumske koncentracije GH pri ženskah s FA predvsem odvisne od njihove telesne teže. Pri normalno težkih ženskah s FA so bile serum-

ske koncentracije GH značilno višje kot pri debelih androgeniziranih ženskah. Serumske koncentracije IGF-I so bile od telesne teže neodvisne. Zaključek študije je bila hipoteza, da relativni presežek GH pri normalno težkih androgeniziranih ženskah spodbuja presežno nastajanje jajčnikih IGF-I, ki v sinergiji z LH zviša aktivnost citokroma P-450c17alfa. Posledica je čezmerno nastajanje androgenov v teki jajčnikov.

Yen s sodelavci (69) ugotavlja pri vitkih androgeniziranih ženskah za 30 % višje srednje pulzne amplitude ravnega hormona v 24 urah kot pri vitkih ženskah kontrolne skupine. Debele androgenizirane ženske in debele ženske kontrolne skupine so imele glede na primerljive vitke ženske za 50 % nižje 24-urne serumske koncentracije GH.

Leganova (70) ugotavlja primerljive bazalne serumske koncentracije GH pri normalno težkih androgeniziranih ženskah in pri normalno težkih zdravih prostovoljkah iste starosti, vendar značilno višje koncentracije GHBP pri androgenizirani skupini. Ker je GHBP zrcalo gostote perifernih receptorjev za GH (49), obstaja možnost, da imajo androgenizirane ženske večjo gostoto tkivnih receptorjev za GH in s tem večjo občutljivost perifernih tkiv za iste serumske koncentracije GH.

Splošno soglasje dosedanjih raziskav je, da so bazalne serumske koncentracije GH in odgovor GH na stimulacijo (hipoglikemija ali GhRH) pri normalno težkih ženskah s FA enake ali višje kot pri zdravih z normalno telesno težo. Prekomerna telesna teža pa ne glede na FA spremeni tako bazalne serumske koncentracije GH kot tudi odgovor na stimulacijo. Pri debelih ženskah so serumske koncentracije GH nižje in se na stimulacijo slabše odzivajo (71).

ZAKLJUČEK

Prvotne hipoteze, ki so skušale pojasniti klinično entiteto funkcionalne androgenizacije (estronska, hipotalamična, primarna motnja delovanja skorje nadledvičnih žlez in ovarijev), niso uspele pojasniti vseh hormonskih in metabolnih karakteristik androgeniziranih žensk. Danes je vse bolj uveljavljena hipoteza o pe-

riferni odpornosti na insulin in posledični hiperinsulinemiji kot temeljnem etiopatogenetskem dejavniku FA predvsem pri debelih ženskah s FA. Pri vitkih androgeniziranih ženskah z manj izraženo odpornostjo na insulin je bistven patogenetski dejavnik GH in spremembe v osi GH/IGF-I. V nasprotju

z insulinsko hipotezo, ki je pokazala jasne povezave med odpornostjo na insulin in serumskimi androgeni, dosedanje klinične raziskave niso pokazale neposredne povezave med zvečanim izločanjem GH in stopnjo androgenizacije. V tej smeri bodo potrebne še dodatne raziskave.

LITERATURA

- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Sci; 1992. p. 337-84.
- Chang RJ, ed. *Proceedings of the Serono Symposia on polycystic ovary syndrome*. New York: Springer Verlag; 1996.
- Forney JP, Milewich L, Chen GT et al. Aromatization of androstendione to estrone by humane adipose tissue in vitro: correlation with adipose tissue mass, age and endometrial neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 192-99.
- Lueprasitsakul P, Latour D, Langcope C. Aromatase activity in human adipose tissue stromal cells: effect of growth factors. *Steroids* 1990; 55: 540-44.
- Naftolin F, Brawer JR. The effects of estrogens on hypothalamic structure and function. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 758-65.
- Naftolin F, MacLusky NJ, Leranath C, Sakamoto HS, Garcia-Segura LM. The cellular effects of estrogens on neuroendocrine tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1988; 30: 195-207.
- McKenna TJ. Current concepts: pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318: 558-62.
- Billiar RB, Richardson D, Anderson E, Mahajan D, Little B. The effect of chronic and acyclic elevation of circulation androstendione or estrone concentrations on ovarian function in the rhesus monkey. *Endocrinology* 1985; 116: 2209-20.
- Chang RJ, Manfredi FP, Lu JK, Judd HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 490-94.
- Dunaif A, Longcope C, Canick J, Badger T, Crowley Jr WF. The effects of aromatase inhibitor delta 1 - testolactone on gonadotropin release and steroid metabolism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 773-80.
- Barnes RB, Lobo RA. Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 779-82.
- Cumming DC, Reid RL, Quigley ME, Rebar RW, Yen SCC. Evidence for decreased endogenous dopamine and opioid inhibitory influences on LH secretion in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 643-8.
- Yen SCC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 117-208.
- Melrose P, Gross L. Steroid effects on the secretory modalities of gonadotropin-releasing hormone release. *Endocrinology* 1987; 121: 190-9.
- Yen SCC, Laughlin GA, Morales AJ. Interface between extra- and intraovarian factors in polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1993; 6787: 98-111.
- Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P45017alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 785-90.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrinology Reviews* 1995; 16: 322-53.
- Rosenfield RL. Editorial: Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 878-90.
- Archard C, Thiers J. Le virilisme pileaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabetes des femmes a barbe). *Bull Acad Nati Med* 1921; 86:51.
- Kahn CR, Flier JS, Bar RS et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin - receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294-.
- Pasquali R, Venturoli S, Paradis R, Capelli M, Parenti M, Melchionda N. Insulin and C-peptide levels in obese patients with polycystic ovaries. *Horm Metab Res* 1982; 14: 284-7.
- Mahabeer S, Jialal I, Norman RJ, Naidoo C, Reddi K, Joubert M. Insulin and C-peptide secretion in non-obese patients with polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res* 1989; 21: 502-6.
- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356-9.
- Smith S, Ravnkar VA, Barbieri RL. Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1987; 48: 72-7.

25. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-73.
26. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499-506.
27. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 1: 588-92.
28. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1241-7.
29. Rittmaster RS, Deshwal N, Lehman L. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1295-1300.
31. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520-7.
32. dos Reis RM, Foss MC, de Moura MD, Ferriani RA, Silva de Sa MF. Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 45-50.
33. Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 319-26.
34. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 577-83.
35. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991; 12: 3-13.
36. Berga SL, Guzik DS, Winters SJ. Increased luteinizing hormone and alpha-subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 895-901.
37. Nestler JE. Editorial: Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinaemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 273-4.
38. Nestler JE, Jacobowitz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-23.
39. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3788-90.
40. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod* 1998; 12 (1): 53-62.
41. Nestler JE, Romero G, Huang LC et al. Insulin mediators are the signal transduction system responsible for insulin actions on human placental steroidogenesis. *Endocrinol* 1991; 129: 2951-6.
42. Romero G, Garmey JC, Veldhuis JD. The involvement of inositol phosphoglycan mediators in the modulation of steroidogenesis by insulin and insulin-like growth factor-I. *Endocrinol* 1993; 132: 1561-8.
43. Barbieri RL, Makris A, Randall RW et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-10.
44. Nestler JE, Clore JN, Strauss JF and Blackard WG. Effects of hyperinsulinaemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulphate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 180-4.
45. Advis JP, White SS, Ojeda SR. Activation of growth hormone short loop negative feedback delays puberty in the female rat. *Endocrinology* 1981; 108: 1343-52.
46. Sheikholistam BM, Stempfel RS. Hereditary isolated somatotropin deficiency: effects of human growth hormone administration. *Pediatrics* 1972; 49: 362-75.
47. Klinger B, Anin S, Silbergeld A, Eshet E, Laron Z. Development of hyperandrogenism during treatment with insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female patients with Laron syndrome. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 81-7.
48. Baumann G, Stolar MW, Amburn K, Barsano CP, DeVries BC. A specific growth hormone-binding protein in human plasma: initial characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 143-41.
49. Amit T, Youdim MBH, Hochberg Z. Does serum growth hormone (GH) binding protein reflect human GH receptor function? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (3): 927-32.
50. Ferry RJ, Katz LEL, Grimberg A, Cohen P, Weinzimer SA. Cellular actions of insulin-like growth factor binding proteins. *Horm Metab Res* 1999; 31: 192-202.
51. Carlsson B, Bergh C, Benthag J et al. Expression of functional growth hormone receptors in human granulosa cells. *Hum Reprod* 1992; 7: 1205-9.
52. Tamura M, Sasano H, Suzuki T et al. Immunohistochemical localization of growth hormone receptor in cyclic human ovaries. *Hum Reprod* 1994; 9: 2259-62.
53. Bergh C, Olsson JH, Hillensjo T. Effect of insulin-like growth factor-I on steroidogenesis in cultured human granulosa cells. *Acta Endocrinol Copenh* 1991; 125: 177-85.
54. Ericson GF, Garzo VG, Magoffin DA. Insulin-like growth factor-I regulates aromatase activity in human granulosa and granulosa luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 716-24.
55. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor-I and insulin. *Fertil Steril* 1993; 59: 323-31.

56. Balboni GC, Vannelli GB, Barni T, Orlando C, Serio M. Transferrin and somatomedin C receptors in the human ovarian follicles. *Fertil Steril* 1987; 48: 796-801.
57. Guidice LC, Farell EM, Pham H, Rosenfeld RG. Identification of insulin like growth factor-binding proteins-3 (IGFBP-3) and IGFBP-2 in human follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1330-7.
58. Brarusch-Marrain PR, Smith D, DeFronzo RA. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55 (5): 973-82.
59. Orskov L, Schmitz O, Jorgensen JO et al. Influence of growth hormone on glucose-induced glucose uptake in normal men as assessed by the hyperglycemic clamp technique. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 276-82.
60. Metcalfe P, Johnston DG, Nosadini R et al. Metabolic effects of acute and prolonged growth hormone excess in normal and insulin-deficient men. *Diabetologia* 1981; 20: 123-8.
61. Rosenfeld RG, Wilson DM, Dollar LA, Bennett A, Hintz RL. Both human pituitary growth hormone and recombinant DNA- derived human growth hormone cause insulin resistance at a postreceptor site. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54 (5): 1033-8.
62. Mercado M, Molitch ME, Baumann G. Low plasma growth hormone-binding protein in IDDM. *Diabetes* 1992; 41: 605-9.
63. Massa G, Verharghe J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Bouillon R. Normalization of decreased plasma concentrations of growth hormone-binding protein by insulin treatment in spontaneously diabetic BB rats. *Horm Metab Res* 1993; 25: 325-6.
64. Urdl W. Polycystic ovarian disease: endocrinological parameters with specific reference to growth hormone and somatomedin C. *Arch Gynecol Obstet* 1988; 243: 13-36.
65. Insler V, Lunenfeld B, Seppala M. Possible pathophysiological mechanisms of polycystic ovarian disease - new interpretation of facts and findings. In: Genazzani AR, Petraglia F, ed. *Hormones in Gynecological Endocrinology*. Carnforth, Lancs: Parthenon Publishing Group; 1992. pp. 493-501.
66. Insler V, Shoham Z, Barash A et al. Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. *Human Reprod* 1993; 8: 379-84.
67. Insler V, Lunenfeld B. Opinion: Pathophysiology of polycystic ovarian disease: new insights. *Hum Reprod* 1991; 6: 1025-9.
68. Prelević GM, Wurzbürger MI, Balint-Perić L, Ginsburg J. Twenty-four hour serum growth hormone, insulin, C-peptide and blood glucose profiles and serum insulin-like growth factor - I concentrations in women with polycystic ovaries. *Horm Res* 1992; 37: 125-31.
69. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC. Insulin, somatotrophic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2854-64.
70. Legan M. Rastni hormon pri funkcionalni androgenizaciji [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2000.
71. Gennarelli G, Holte J, Stridsberg M, Niklasson F, Berne C, Backstrom T. The counterregulatory response to hypoglycemia in women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 167-74.

Prispelo 17. 5. 2001