

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

ACADEMIE SERBE DES SCIENCES ET DES ARTS

GLAS

CDXXX

CLASSE DES SCIENCES MEDICALES

№ 52

Rédacteur
DRAGAN MICIĆ
Membre régulier de l'Académie

BELGRADE
2020

ISSN 0371-4039

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

У р е д н и к
академик
ДРАГАН МИЦИЋ

БЕОГРАД
2020

Издавач
Српска академија наука и уметности
Кнеза Михаила 35, Београд

Технички уредник
Никола Стевановић

Лектор
Невена Ђурђевић

Коректор
Марија Алексић Шљука

Тираж
300

Штампа
Colorgrafx, Београд

РАДОВИ САОПШТЕНИ НА НАУЧНОМ СИМПОЗИЈУМУ
„НОВИНЕ У ЕНДОКРИНОЛОГИЈИ”,
одржаном у САНУ, 16. децембра 2019. године

САДРЖАЈ – CONTENT

Увод – Драган Мицић	9
Небојша Лалић <i>Савремена терапија типа 2 дијабетеса: достигнућа и дилеме</i>	11
Nebojša Lalić <i>Contemporary treatment of type 2 diabetes: achievements and dilemmas</i>	21
Ђ. Мацут, И. Божић-Антић, Ј. Бјекић-Мацут, С. Огњановић, О. Станојловић, Д. Војновић Милутиновић, Д. Мицић <i>Неалкохолна масна болест јетре и синдром полицистичних јајника: да ли постоји повезаност?</i>	23
Ђ. Macut, I. Božić-Antić, J. Bječić-Macut, S. Ognjanović, O. Stanojlović, D. Vojnović Milutinović, D. Micić <i>Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome: is there a connection?</i>	41
Катарина Лалић <i>Новине у лечењу липидних поремећаја</i>	43
Katarina Lalić <i>Novelties in the treatment of lipid disorders</i>	54
Драган Мицић <i>Поновно добијање у телесној тежини: механизми настанка и терапијски приступ</i>	57
Dragan Micić <i>Body weight regain: mechanisms of occurrence and therapeutic approach</i>	70
Милан Петаков <i>Савремени концепт хипофизитиса</i>	73
Milan Petakov <i>Contemporary concept of hypophysitis</i>	81
Светлана Вујовић <i>Утицај гонадних стероида на кардиоваскуларне болести у менопаузи и инволутивном хипоандрогенизму</i>	83
Svetlana Vujić <i>Influence of gonadal steroids on cardiovascular diseases in the menopause and involutive hypoandrogenism</i>	91
Снежана Половина <i>Гојазност и репродуктивни систем код мушкараца</i>	93
Snežana Polovina <i>Obesity and male gonadal function</i>	108

Мирјана Шумарац-Думановић <i>Фенотипови у гојазности и њихова парадоксална повезаност са кардиоваскуларним болестима</i>	109
Mirjana Šumarac-Dumanović <i>Phenotypes in obesity and their paradoxical connection with cardiovascular diseases</i>	122
Милош Жарковић <i>Новине у лечењу Гревјсове болести</i>	123
Miloš Žarković <i>Novelties in treatment of Graves' disease</i>	131
Александра Јотић <i>Гојазност у гестацијском дијабетесу: ризик за кардиоваскуларно обољење</i>	133
Aleksandra Jotić <i>Obesity in gestational diabetes: risk for cardiovascular disease</i>	138
Александра Кендерешки <i>GLP-1 аналози у терапији гојазности</i>	139
Aleksandra Kendereški <i>GLP-1 analogues in treatment of obesity</i>	149
Милена Митровић <i>Глукозни метаболизам и метаболички синдром код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа</i>	151
Milena Mitrović <i>Glucose metabolism and metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease</i>	157
Срђан Поповић, Драшко Гостиљац, Саша Илић <i>Да ли је витамин Д нови хормон?</i>	159
Srđan Popović, Draško Gostiljac, Saša Ilić <i>Is vitamin D a new hormone?</i>	167
Весна Димитријевић-Срећковић <i>Медитеранска исхрана у превенцији и лечењу депресије код гојазних</i>	169
Vesna Dimitrijević-Srećković <i>Mediterranean diet in the prevention and treatment of depression in obese people</i>	187
Саша П. Раденковић <i>Супклинички поремећаји функције штитне жлезде код старијих</i>	189
Saša P. Radenković <i>Subclinical thyroid dysfunction in the elderly population</i>	196

УВОД

У Српској академији наука и уметности 16. децембра 2019. године одржан је Научни симпозијум „Новине у ендокринологији“, у организацији Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Симпозијум је организовао академик Драган Мицић, председник Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Академик Владимир С. Костић, председник САНУ, отворио је Симпозијум и поздравио предаваче и слушаоце. У раду Симпозијума учествовало је 16 изврских предавача, академика и ендокринолога са Универзитета у Београду, Новом Саду и Нишу. Током Симпозијума, кроз предавања учесника, изнете су новине у области ендокринологије за различита патолошка стања и болести у овој области. На завршетку Симпозијума донета је одлука да сви предавачи доставе своја предавања како би се публиковала у *Гласу Одељења медицинских наука САНУ*.

Као организатор Научног симпозијума и уредник овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, желим да се захвалим свим учесницима Симпозијума на достављеним текстовима и прецизном поштовању рокова.

Објављивањем овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, саопштења са Научног симпозијума „Новине у ендокринологији“ постају доступна широј научној јавности, чиме испуњавамо једну од мисија САНУ.

Уредник
академик Драган Мицић

ЂУРО МАЦУТ*, ИВАНА БОЖИЋ-АНТИЋ*, ЈЕЛИЦА БЈЕКИЋ-МАЦУТ**,
САЊА ОГЊАНОВИЋ*, ОЛИВЕРА СТАНОЈЛОВИЋ***,
ДАНИЈЕЛА ВОЈНОВИЋ МИЛУТИНОВИЋ****, ДРАГАН МИЦИЋ*****

НЕАЛКОХОЛНА МАСНА БОЛЕСТ ЈЕТРЕ И СИНДРОМ ПОЛИЦИСТИЧНИХ ЈАЈНИКА: ДА ЛИ ПОСТОЈИ ПОВЕЗАНОСТ?

С а ж е т а к. – Синдром полицистичких јајника (ПЦОС, енгл. *polycystic ovary syndrome – PCOS*) се сматра најчешћом ендокринопатијом код жена у репродуктивном периоду. Поред често присутних метаболичких поремећаја, као што су гојазност, инсулинска резистенција (ИР), хиперинсулинемија, поремећена гликорегулација и дислипидемија, среће се и поремећена функција јетре, као важног регулаторног метаболичког органа. Због тога се код жена са ПЦОС све чешће потврђује постојање неалкохолне масне болести јетре (НАФЛД, енгл. *nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD*). Бројни гени укључени у синтезу андрогена, цитокини, ИР, као и стечени фактори, као што су ендокрини реметиоци, могу бити укључени у етиопатогенезу настанка ПЦОС и НАФЛД. Иако се биопсија јетре сматра златним стандардом за постављање дијагнозе оштећења јетре, рутинска употреба ове инвазивне методе се не препоручује, већ се саветује употреба неинвазивних метода, попут ултразвука абдомена, као и различитих серолошких биомаркера које можемо користити за прерачунавање индекса, попут индекса масне јетре и НАФЛД скорa масти у јетри (НАФЛД-ЛФС). Терапијске опције у лечењу НАФЛД укључују, пре свега, хигијенско-дијететске мере, повећање физичке активности и губитак

* Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма КЦС, Медицински факултет Универзитета у Београду, и-мејл: djmacut@gmail.com;

** Одељење ендокринологије, КБЦ Божанијска коса, Медицински факултет Универзитета у Београду;

*** Институт за медицинску физиологију, Медицински факултет Универзитета у Београду;

**** Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду

***** Одељење медицинских наука Српске академије наука и уметности, Београд.

тежине код прекомерно ухрањених или гојазних ПЦОС. Примена метформина код гојазних пацијената са ПЦОС показала је значајно снижење ензима јетре, док је примена омега-3-масних киселина утицала на смањење садржаја масти. Недавни подаци показују да примена лираглутида код гојазних жена са ПЦОС може утицати на смањење телесне тежине и имати повољне ефекте на предикторе фиброзе јетре.

Кључне речи: синдром полицистичних јајника, неалкохолна масна болест јетре, хиперандрогенизам, инсулинска резистенција, метформин

УВОД

Синдром полицистичких јајника (ПЦОС, енгл. *polycystic ovary syndrome – PCOS*) је најчешћи ендокринолошки поремећај код жена у репродуктивном добу, са преваленцијом 6–10% у различитим популацијама (1). Основне клиничке манифестације ПЦОС су хронична ановулација, поремећај менструалних циклуса, клинички и/или биохемијски хиперандрогенизам и полицистично измењени јајници. ПЦОС је удружен са различитим репродуктивним (менструална дисфункција, инфертилитет, спонтани побачаји у раној трудноћи, гестациони дијабетес, хипертензивни поремећаји у трудноћи, неонаталне компликације) и метаболичким поремећајима (тип 2 дијабетес мелитуса (Т2ДМ), хиперлипидемија, хипертензија). Већина ових метаболичких поремећаја се обично испољава заједно, формирајући метаболички синдром (МетС), који представља познати фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести. По свему судећи, инсулинска резистенција је кључни фактор у етиологији, како метаболичких тако и репродуктивних компликација ПЦОС. Међутим, и даље није јасно да ли ИР представља интринзичну карактеристику ПЦОС или само последицу гојазности (3–5).

Јетра има кључну улогу у различитим метаболичким процесима. Ова функција јетре је истовремено модификована од стране других органа, система и процеса, укључујући имунолошке, инфламаторне, неуронске и ендокрине. Због тога су гојазност, хиперандрогенизам, дислипидемија, хипергликемија, ИР и инфламација, односно поремећаји који карактеришу ПЦОС, пратећи фактори који стварају и погоршавају неалкохолну масну болест јетре (НАФЛД, енгл. *nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD*) (6,7). Исто тако и лекови који се примењују код пацијената са ПЦОС, као што су орални контрацептиви, антиандро-

гени или лекови у терапији инфертилитета, могу додатно негативно утицати на већ оштећену функцију јетре (6).

ПОВЕЗАНОСТ МАСНЕ БОЛЕСТИ ЈЕТРЕ И МЕТАБОЛИЧКИХ ПОРЕМЕЋАЈА

Неалкохолна масна болест јетре представља најчешћу хроничну болест јетре у развијеним земљама (8). НАФЛД карактерише стеатоза јетре (> 5%), а дијагноза се поставља након искључења других узрока стеатозе, укључујући конзумирање алкохола (< 20 г/дан за жене и < 30 г/дан за мушкарце), хроничне болести јетре (вирусни или аутоимуни хепатитис и / или хемокроматоза) или анамнезу примене стеатогених лекова (нпр. амјодарона, кортикостероида) (9). НАФЛД укључује различите хистолошке ентитете, од изоловане стеатозе до неалкохолног стеатохепатитиса (НАСХ, енгл. *nonalcoholic steatohepatitis* – *NASH*) и цирозе (9). Сматра се да 34–46% опште популације има стеатозу јетре, а 12% НАСХ (10,11).

Као и код ПЦОС, гојазност и ИР су укључени у патогенезу НАФЛД-а (12–15). Због тога је преваленција стеатозе јетре већа код гојазних и код пацијената са Т2ДМ, одн. код 45% и 70% у свакој од наведених група (10,16). Штавише, пацијенти са НАФЛД имају већи ризик од развоја Т2ДМ (17).

ПАТОГЕНЕЗА НЕАЛКОХОЛНЕ МАСНЕ БОЛЕСТИ ЈЕТРЕ

Патогенеза НАФЛД још увек није у потпуности разјашњена, али је најшире прихваћена теорија „два удараца”. „Први ударац” представља последицу абдоминалне гојазности и/или инсулинске резистенције које доводе до супресије липолизе индуковане инсулином и последичног накупљања слободних масних киселина у јетри, односно настанак стеатозе јетре (18). У НАФЛД постоји пораст *de novo* липогенезе, док је ослобађање липида из јетре у облику липопротеинских честица ниске густине (ЛДЛ честица) смањено, што даље погоршава стеатозу (19). „Други ударац” настаје β оксидацијом масних киселина уз продукцију проинфламаторних цитокина, који доводе до апоптозе или некрозе хепатоцита уз настанак инфламације и последичне фиброзе, што подразумева прогресију изоловане стеатозе до НАСХ-а (20). Прогресија стеатозе до НАСХ-а се јавља код 1/3 ових пацијената (21). Гојазност и ИР су независни фактори ризика за настанак инфламаторног процеса и фиброзе (22). Инсулин такође индукује митозу и

продукцију колагена и цитокина у стелатним ћелијама јетре, стимулишући тиме настанак фиброзе (23). Међутим, постоје и други, додатни фактори укључени у напредовање стеатозе према НАСХ-у. Оксидативни стрес је повећан код пацијената са НАФЛД-ом и корелира са тежином инфламације и фиброзе (24).

ДИЈАГНОЗА НЕАЛКОХОЛНЕ МАСНЕ БОЛЕСТИ ЈЕТРЕ

НАФЛД је најчешће асимптоматска болест праћена благо повишеним аминотрансферазама и као таква се најчешће открива инцидентално на систематским прегледима или током посете лекару из неког другог разлога. Нивои аминотрансфераза у серуму су неспецифични индикатори присуства НАФЛД. Биопсија јетре је златни стандард за постављање дијагнозе НАФЛД. Постоји неколико ограничења када је у питању постављање дијагнозе биопсијом јетре, у које се, пре свега, убраја инвазивност поступка уз могућност настанка компликација, као и ограничење изводљивости биопсије за све пацијенте са сумњом на НАФЛД, с обзиром на велику преваленцију болести. Узимајући у обзир наведена ограничења, данас се користе различите неинвазивне методе које укључују употребу имиџинг метода, и комбинације различитих антропометријских и серолошких маркера. У имиџинг методе се убраја најшире коришћен ултразвук, компјутеризована томографија, магнетна резонанција, као и новије методе магнетне резонантне спектроскопије и магнетне резонантне еластографије, чија је доступност ограничена. Различити антропометријски и серолошки маркери се користе у алгоритмима за дијагнозу НАФЛД и фиброзе јетре, као што су индекс садржаја масти у јетри (ЛФ%), индекс масне јетре (ФЛИ), НАФЛД скор масти у јетри (НАФЛД-ЛФС), НАФЛД скор фиброзе (НАФЛД-ФС), индекс фиброзе и БАРД скор, укључујући у различитој комбинацији старост, параметре постојања МетС и Т2ДМ, вредност индекса телесне масе (ИТМ), обима струка, нивоа гликемије и инсулина на таште, трансaminaза, гама ГТ, албумина, триглицерида и параметара крвне слике (25). Недавно је развијен ПЦОС-ХС индекс који код адолесценткиња са ПЦОС омогућава откривање НАФЛД-а. Наведени индекс је поред обима струка, ИТМ и аланин-аминотрансферазе укључио и ниво секс-хормон везујућег глобулина (СХБГ), чиме се постигла висока сензитивност и специфичност у постављању дијагнозе НАФЛД код адолесценткиња са ПЦОС (26).

ЕТИОПАТОГЕНЕТСКА ПОВЕЗАНОСТ СИНДРОМА ПОЛИЦИСТИЧНИХ ЈАЈНИКА И НЕАЛКОХОЛНЕ МАСНЕ БОЛЕСТИ ЈЕТРЕ

Постоји све већи број доказа који показују да НАФЛД и ПЦОС деле исти метаболички пут. Епидемиолошке студије спроведене у различитим кохортама одраслих жена са ПЦОС показале су да је НАФЛД повезан са ИР, измењеним липидним метаболизмом и нивоима андрогена (7,27,28). Иако су развијени и одговарајући анимални модели, тачан механизам који повезује ПЦОС и НАФЛД још увек није у потпуности разјашњен (29).

Бројни генетски и стечени фактори сматрају се важним у етиопатогенези НАФЛД код ПЦОС. У повезаности ПЦОС и НАФЛД укључени су гени важни за синтезу и транспорт андрогена (ЦИП17, ЦИП11А, СХБГ), активацију цитокина (ТНФ-а, ТНФР2, ИЛ6) и испољавање инсулинске резистенције (ИНС-Р, инсулин) (30). Иако недостају студије које би потврдиле узрочно-последични однос хиперандрогенизма у развоју оштећења јетре код људи, до сада спроведене студије на анималном моделу су испитивале појаву фенотипова сличних ПЦОС, путем пренаталне андрогенизације женског плода (29,31). На анималном моделу овце показано је да излагање мајке тестостерон-пропионату доводи до повећања броја хепатичних рецептора за андрогене, естрогене и глукокортикоиде, УДП-глукозе церамид глукозилтрансферазе, митоген-активирани протеинске киназе 4 и ИГФ1, а што је у даљем току довело и до развоја ИР-а и масне јетре, независно од гојазности (32). На анималном моделу пацова је показано да примена дихидротестостерона утиче на хепатични глукокортикоидни пререцепторски метаболизам путем повећане доступности кортикостерона, а што је последично довело до појачане активације глукокортикоидних рецептора, супресије инфламације и повећане хипертриглицеридемије (33).

Клиничке студије су показале да је ИР заједничка карактеристика и ПЦОС и НАФЛД (7,34,35) али да углавном није постојала разлика у вредностима укупних андрогена између ПЦОС испитаница са НАФЛД-ом и без њега (36–38). Међутим, нижи СХБГ, независно од гојазности, као и последично виши индекс слободних андрогена (ФАИ), пре свега указује на већу изложеност ткива биолошки активним слободним андрогенима (27,28,39). СХБГ може бити могући посредник између ИР и НАФЛД, као носилац хормона и показатељ метаболичког и нутритивног статуса (40), а чија је синтеза у јетри регули-

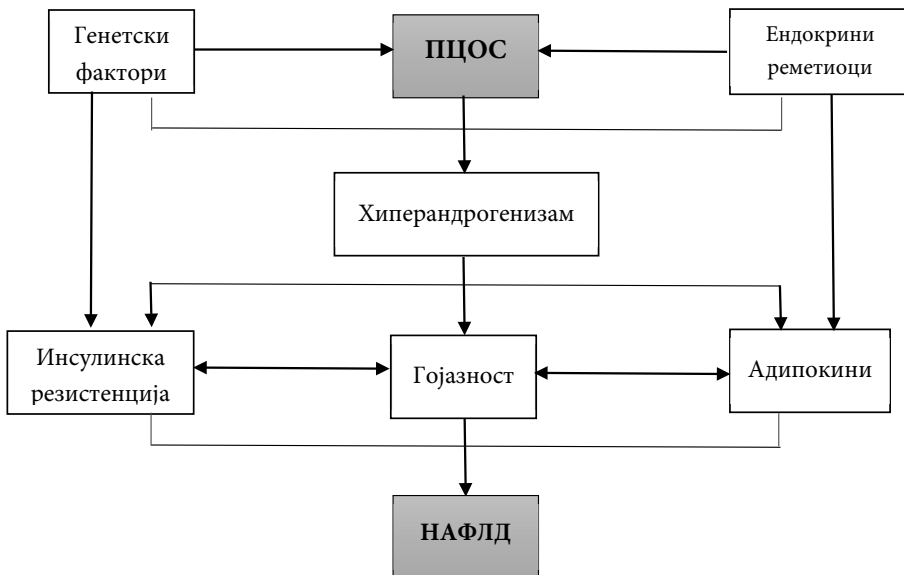
сана инсулином. Такође, студија на великој популацији постменопаузалних жена различите етничке припадности показала је повезаност између високих нивоа биорасположивог тестостерона и естрадиола са НАФЛД-ом, независно од старосне доби, етничке припадности, односа обима струка и кука, нивоа липида, хипертензије, употребе хормонске супституционе терапије и ИР (41). И друге студије показују утицај андрогена на настанак НАФЛД, истичући да андрогени имају директан проапоптотски ефекат на хепатоците (42). Тако у поређењу са здравим контролама, жене са ПЦОС имају виши ниво проапоптотских маркера, као што је *caspase-cleaved CK18*, независно од индекса телесне масе (43) и могу бити показатељ даљег оштећења јетре од НАФЛД-а до НАСХ-а (44).

Адипокини се такође сматрају значајним факторима у посредовању хиперандрогенизма и ИР за настанак НАФЛД код жена са ПЦОС. Адипонектин поседује антиинфламаторно, антиапоптотичко и последично антистеатозно и антифибротичко дејство на хепатоците (45,46). У досадашњим клиничким студијама бележио се нижи ниво адипонектина код пацијената са НАФЛД-ом у односу на контроле и нижи ниво код пацијената са НАСХ-ом у односу на пацијенте са изолованом стеатозом (47–49). Показана је нижа експресија адипонектинских рецептора у јетри пацијената са НАСХ у односу на особе са изолованом стеатозом, при чему ниво експресије рецептора негативно корелира са степеном запаљења и фиброзе (50,51).

За разлику од потенцијално протективног деловања адипонектина на јетру, већина других адипокина обично индукује стеатозу јетре и НАФЛД. Показано је да повишени нивои лептина представљају фенотипску карактеристику гојазних жена са ПЦОС (52). Са друге стране, виши нивои лептина су присутни код пацијената са НАСХ-ом и изолованом стеатозом јетре (53). Међутим, студије на анималном моделу указују на двоструки утицај лептина у настанку НАФЛД: у почетним фазама болести јетре лептин може имати антистеатотски ефекат, док у каснијим фазама, када се развије резистенција на лептин, овај цитокин може потенцирати инфламацију и настанак фиброзе. У досадашњим студијама нивои лептина нису били у корелацији са степеном запаљења или фиброзе (53). Постоје различити подаци о нивоима резистина и његовог односа према НАФЛД-у (54,55), а слична хетерогеност постоји у погледу улоге резистина у патогенези ИР-а код ПЦОС (56).

Комплексна интеракција масног ткива и имуног система такође може утицати на развој НАФЛД. Постоји позитивна корелација између количине масног ткива и броја имунолошких ћелија које га инфилтришу (57). Показано је да су интерлеукин 6, фактор некрозе тумора алфа и висфатин, укључени у патогенезу НАФЛД (58).

Данас се сматра да ендокрини реметиоци или дисраптори (ЕД) могу имати важну улогу у настанку НАФЛД и ИР (59), као и у настанку последичних поремећаја у вези са ИР, као што су гојазност (60), Т2ДМ (61) и ПЦОС (28). Диоксини, фталати и бисфенол А (БПА) представљају ЕД-е који су најчешће повезани с ИР-ом. Механизми дејства ЕД на настанак НАФЛД и ИР-е се односе на поремећаје у транскрипцији гена, експресији протеина и последично повећаном акумулацији липида, као и изазивању оксидативног стреса и смањењу броја инсулинских рецептора (62). Показано је да у серуму жена са ПЦОС постоје виши нивои БПА (63) али и непостојање довољно доказа за узрочно-последични однос између ЕД-ова и НАФЛД код ових жена. На слици су приказани фактори укључени у развој НАФЛД код ПЦОС.



Слика 1. Фактори укључени у развој неалкохолне масне болести јетре (НАФЛД) код пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника (ПЦОС). (25)

ПРЕВАЛЕНЦИЈА И ДИЈАГНОЗА НЕАЛКОХОЛНЕ МАСНЕ БОЛЕСТИ ЈЕТРЕ У СИНДРОМУ ПОЛИЦИСТИЧНИХ ЈАЈНИКА

Преваленција НАФЛД-а код жена са ПЦОС-ом је већа (35–70%) у односу на здраве жене истих година старости, ИТМ и обима струка (20–30%) (7,27,28,39). Такође, постоји висока преваленција ПЦОС (50–70%) код пацијенткиња код којих је потврђен НАФЛД (39,64). Метаанализа досадашњих студија показала је да жене са ПЦОС имају четири пута већи ризик од НАФЛД-а у поређењу са здравим женама (65).

НАФЛД се обично сматра хепатичном манифестацијом МетС (66). Узимајући у обзир чињеницу да су жене са ПЦОС претежно младе, код њих постоји висок ризик развијања хепатичних коморбидитета и компликација у периоду репродуктивног доба до менопаузе, уколико имају и НАФЛД. Тако је показано да пацијенткиње са ПЦОС, старости између 20 и 30 година, имају релативно унапредовали стадијум НАСХ-а. Слични резултати су добијени у другим студијама, што потврђује да је НАСХ често у унапредовалој фази код жена са ПЦОС млађих од 40 година (39,64,67). Ови резултати указују на значај испитивања пацијенткиња са ПЦОС у правцу постојања НАФЛД.

Имајући у виду велику преваленцију ПЦОС у општој популацији жена репродуктивног доба, и чињеницу да је биопсија јетре као инвазивни поступак повезан са потенцијалним компликацијама, не може се и не треба изводити код свих жена са ПЦОС. Због тога је управо код ове групе пацијената неопходна употреба једноставних и неинвазивних метода за откривање НАФЛД. Баш као и у општој популацији, већина жена са ПЦОС и потврђеним НАФЛД обично имају нормалне нивое аминотрансфераза (7,68), због чега се не могу сматрати поузданим маркерима болести јетре у овој групи пацијенткиња. НАФЛД у ПЦОС популацији се обично дијагностикује ултразвуком (27), мада постоје подаци о употреби алтернативних метода, попут магнетне резонантне спектроскопије (28). Две студије пресека спроведене на великим кохортама жена са ПЦОС потврдиле су успешну употребу биохемијских индекса у постављању сумње на стеатозу јетре (7,69). Показано је да се често налази висок индекс масне јетре код гојазних жена са ПЦОС и да је он уско повезан са МетС (69), као и да НАФЛД-ЛФС представља одличан маркер за степен НАФЛД код жена са ПЦОС (7). У новијој студији на адолесценткињама са ПЦОС, показано је да ПЦОС-ХС има високу сензитивност (82%) и специфичност (69%) у постављању дијагнозе НАФЛД (26).

НЕАЛКОХОЛНА МАСНА БОЛЕСТ ЈЕТРЕ И МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ У ПЦОС

Код жена са ПЦОС је у значајном проценту испољен МетС (7). Међутим, већина студија о НАФЛД у ПЦОС показала је повезаност између НАФЛД, ИР и МетС (27,28,64), који заправо деле сличне клиничке карактеристике, укључујући ИР и абдоминалну гојазност. Доказано је да ИР представља независни предиктор Т2ДМ, хипертензије, гојазности, кардиоваскуларних болести, МетС и НАФЛД (70). Претпоставља се да је НАФЛД директно одговоран за развој ИР на нивоу јетре (71,72), као и да може погоршати ИР у ПЦОС, што се доводи у везу са хроничном ановулацијом, хиперандрогенизмом, атерогеном дислипидемијом и супклиничком инфламацијом (73,74). Масно ткиво резистентно на инсулин, попут оног код жена са ПЦОС, индукује липолизу и повећава прилив слободних масних киселина у јетру, доводећи до стеатозе јетре (75). НАФЛД се сматра хепатичном манифестацијом МетС-а, али се истовремено може користити и као предиктор МетС-а (76,77).

ТЕРАПИЈСКЕ МОГУЋНОСТИ КОД НЕАЛКОХОЛНЕ МАСНЕ БОЛЕСТИ ЈЕТРЕ

Терапијске опције у лечењу НАФЛД укључују, пре свега, хигијенско-дијететске мере, повећање физичке активности и губитак тежине код прекомерно ухрањених или гојазних пацијената. Студије су показале да губитак од само 5–7% од почетне телесне тежине током наведеног комбинованог терапијског режима води смањењу ризика за настанак НАСХ код 26% болесника (78). Оптимална исхрана за НАФЛД још није јасно утврђена. Недавна истраживања су показала смањење инсулинске резистенције и стеатозе јетре код примене медитеранске исхране у односу на дијету са мало масти, и упркос сличном губитку тежине (79,80). Такође је показано да умерено до интензивно вежбање особа са НАФЛД доводи до снижења нивоа аминотрансфераза, нивоа масти у јетри и степена хистолошке измењености јетре. Штавише, вежбање позитивно делује на ниво интрахепатичних триглицерида, чак и у одсуству губитка тежине (81). Са друге стране, у узнапредовалој фази болести јетре, промена стила живота није довољна мета и мора бити праћена и применом фармаколошке терапије (82).

Витамин Е и пиоглитазон представљају прву терапијску линију у лечењу НАФЛД (7), док код пацијената са НАСХ могу бити подједнако ефикасни у смањењу стеатозе и инфламације, али без ефекта на фиброзу (81). Међутим, нежељени ефекти ових фармаколошких агенаса, као што су ризик од срчане инсуфицијенције, прелома и рака мокраћне бешике (83,84) ограничавају њихову примену.

Када говоримо о пацијенткињама са ПЦОС, и даље нема довољно клиничких студија о утицају исхране на настанак и еволуцију НАФЛД/НАСХ код ових жена. У погледу утицаја метформина на појаву НАСХ код пацијенткиња са ПЦОС, дванаестомесечна примена метформина је показала значајно смањење активности аминотрансфераза уз смањење нивоа ИР и нивоа андрогена, као последицу његове примене (37). Модел Т2ДМ на пацову је показао да метформин утиче на експресију инсулинских рецептора и гена повезаних са метаболизмом липида. Метформин доводи до усходне регулације ацил-ЦоА оксидазе, карнитин палмитоил трансферазе 1 и ППАР алфа, док истовремено доводи до нисходне регулације експресије фетуин-А и РБП-4, уз укупан ефекат на регенерацију хепатоцита (85). Недавна студија на животињама је показала да примена метформина доводи до смањења висцералног масног ткива, независно од његовог анорексигеног ефекта и да доводи до усходне регулације адаптивне термогенезе, као и ензима повезаних са оксидацијом масти у јетри (86). Недавни подаци указују да примена инкретина лираглутида код гојазних жена са ПЦОС може утицати на смањење телесне тежине и аминок-терминалног пептид типа 3 проколагена, независног предиктора фиброзе јетре (67). Примена омега 3 масних киселина може представљати још један терапијски приступ у третману НАСХ. У студији у којој је коришћена МР спектроскопија, показано је да примена омега 3 масних киселина доводи до смањења масти у групи пацијената са ПЦОС и НАСХ, а што је објашњено утицајем омега 3 масних киселина на интрахепатички метаболизам липида преко активације ППАР алфа (87). Истраживање на анималном моделу ПЦОС показало је повољан утицај 3-јодтиромина, аналога хормона штитасте жлезде, на ИР и последично на НАФЛД и НАСХ, уз испољавање специфичног антилипогеног ефекта у јетри снижавањем експресије кључних гена метаболизма липида као што је ПТП1Б и ПЛИН 2 (88).

ЗАКЉУЧАК

ПЦОС представља хиперандрогено стање које карактерише синдром инсулинске резистенције, што подразумева постојање хиперлипидемије, хипергликемије, ИР и последичне инфламације. Сви наведени фактори истовремено доводе до настанка НАФЛД и даље прогресије фиброзе. Због тога жене које имају комбинацију ПЦОС и НАФЛД имају већи ризик и од метаболичких и кардиоваскуларних компликација. Сматра се да хиперандрогени фенотипови ПЦОС имају повећан ризик од развоја НАФЛД (28), али недостају рандомизоване студије у потврди оваквог става.

Данас се код пацијенткиња са ПЦОС и потенцијалним НАФЛД у дијагностичком смислу предлаже употреба неинвазивних метода, као што је ултразвук јетре у комбинацији са серолошким маркерима НАФЛД. Када говоримо о терапијским могућностима, умерено смањење тежине доводи до смањења стеатозе јетре (89). Иако су досадашње студије показале повољне метаболичке ефекте метформина код жена са ПЦОС (37,90), дуготрајне студије примене овог и других метаболичких агенаса на различитим фенотиповима ПЦОС и даље недостају.

ЛИТЕРАТУРА

- Livadas S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome: definitions, phenotypes and diagnostic approach. *Front Horm Res.* 2013;40:1-21.
- Ayonrinde OT, Adams LA, Doherty DA, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH, Hickey M, Sloboda DM, Olynyk JK, Hart R. Adverse metabolic phenotype of adolescent girls with non-alcoholic fatty liver disease plus polycystic ovary syndrome compared with other girls and boys. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):980-987.
- Macut D, Damjanovic S, Panidis D, Spanos N, Glisic B, Petakov M, Rousso D, Kourtis A, Bjekic J, Milic N. Oxidised low-density lipoprotein concentration - early marker of an altered lipid metabolism in young women with PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):131-136.
- Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brannstrom M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3794-3803.
- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R et al. The poly-

- cystic ovary syndrome: an endocrinological perspective from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1-P29.
- Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):553-563.
- Macut D, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Tziomalos K. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1347-1353.
- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Shrishord M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524-530.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ, American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):811-826.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-131.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274-285.
- Macut D, Bjekić-Macut J, Livadas S, Stanojlović O, Hrnčić D, Rašić-Marković A, Milutinović DV, Mladenović V, Andrić Z. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2018;24(38)4593-4597.
- Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A. Non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: pathogenesis and treatment options. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(2):162-172.
- Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, Tsourdi EA, Tantanasis T, Mavromatidis G, Katsikis I. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(4):586-592.
- Savic-Radojevic A, Bozic Antic I, Coric V, Bjekic-Macut J, Radic T, Zarkovic M, Djukic T, Pljesa-Ercegovac M, Panidis D, Katsikis I, Simic T, Macut D. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on glutathione peroxidase activity in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2015;14(1):101-108.

- Leite NC SG, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009;29:113–119.
- Bae JC Rhee EJ, Lee WY, Park SE, Park CY, Oh KW, Park SW, Kim SW. Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *Diabetes Care.* 2011;34:727–729.
- Gastaldelli A CK, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria, R BE, Sironi AM, Cersosimo E, Ferrannini E et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology.* 2007;133:496–506.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115:1343–1351.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two ‘hits’? *Gastroenterology.* 1998;114:842–845.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313-1321.
- Neuschwander-Tetri BA Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, Brunt EM, Kleiner DE, McCullough AJ et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52:913-924.
- Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, Conti M, Huet S, Ba N, Buffet C, Bedossa P. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2001;34(4 Pt 1):738-744.
- Chalasanani N DMCD. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1497-1502.
- Macut D, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Tziomalos K. Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:R145-R158.
- Carreau AM, Pyle L, Garcia-Reyes Y, Rahat H, Vigers T, Jensen T, Scherzinger A, Nadeau KJ, Cree-Green M. Clinical prediction score of nonalcoholic fatty liver disease in adolescent girls with polycystic ovary syndrome (PCOS-HS index). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(4):544-552.
- Vassilatou E, Lafoyianni S, Vryonidou A, Ioannidis D, Kosma L, Katsoulis K, Papavassiliou E, Tzavara I. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25(1):212-220.

- Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, Daousi C, Irwin A, Aziz N, Adams VL, Thomas EL, Bell JD, Kemp GJ, Cuthbertson DJ. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3709-3716.
- Manneras L, Cajander S, Holmang A, Seleskovic Z, Lystig T, Lonn M, Stener-Victorin E. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 2007;148(8):3781-3791.
- Baranova A, Tran TP, Bireddinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:801-814.
- Nikolic M, Macut D, Djordjevic A, Velickovic N, Nestorovic N, Bursac B, Antic IB, Macut JB, Matic G, Vojnovic Milutinovic D. Possible involvement of glucocorticoids in 5alpha-dihydrotestosterone-induced PCOS-like metabolic disturbances in the rat visceral adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;399:22-31.
- Hogg K, Wood C, McNeilly AS, Duncan WC. The in utero programming effect of increased maternal androgens and a direct fetal intervention on liver and metabolic function in adult sheep. *PLoS One.* 2011;6(9):e24877.
- Brown AJ, Tendler DA, McMurray RG, Setji TL. Polycystic ovary syndrome and severe nonalcoholic steatohepatitis: beneficial effect of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings. *Endocr Pract.* 2005;11(5):319-324.
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:330-344.
- Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59:713-723.
- Qu Z, Zhu Y, Jiang J, Shi Y, Chen Z. The clinical characteristics and etiological study of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese women with PCOS. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(9):725-732.
- Gangale MF, Miele L, Lanzone A, Sagnella F, Martinez D, Tropea A, Moro F, Morciano A, Ciardulli A, Palla C, Pompili M, Cefalo C, Grieco A, Apa R. Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(4):520-527.
- Dawson AJ, Sathyapalan T, Smithson JA, Vince RV, Coady AM, Ajjan R, Kilpatrick ES, Atkin SL. A comparison of cardiovascular risk indices in patients with polycystic ovary syndrome with and without coexisting nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(6):843-849.
- Hossain N, Stepanova M, Afendy A, Nader F, Younossi Y, Rafiq N, Goodman Z, Younossi ZM. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(4):479-484.

- Pascal N, Amouzou EK, Sanni A, Namour F, Abdelmoutaleb I, Vidailhet M, Gueant JL. Serum concentrations of sex hormone binding globulin are elevated in kwashiorkor and anorexia nervosa but not in marasmus. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):239-244.
- Lazo M, Zeb I, Nasir K, Tracy RP, Budoff MJ, Ouyang P, Vaidya D. Association between endogenous sex hormones and liver fat in a multiethnic study of atherosclerosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(9):1686-1693 e1682.
- Dai R, Yan D, Li J, Chen S, Liu Y, Chen R, Duan C, Wei M, Li H, He T. Activation of PKR/eIF2 α signaling cascade is associated with dihydrotestosterone-induced cell cycle arrest and apoptosis in human liver cells. *J Cell Biochem.* 2012;113(5):1800-1808.
- Tan S, Bechmann LP, Benson S, Dietz T, Eichner S, Hahn S, Janssen OE, Lahner H, Gerken G, Mann K, Canbay A. Apoptotic markers indicate nonalcoholic steatohepatitis in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):343-348.
- Baranova A, Tran TP, Afendy A, Wang L, Shamsaddini A, Mehta R, Chandhoke V, Biredinc A, Younossi ZM. Molecular signature of adipose tissue in patients with both non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Transl Med.* 2013;11:133.
- Heiker JT, Kosel D, Beck-Sickinger AG. Molecular mechanisms of signal transduction via adiponectin and adiponectin receptors. *Biol Chem.* 2010;391(9):1005-1018.
- Jung TW LY, Lee MW & Kim SM. Full-length adiponectin protects hepatocytes from palmitate-induced apoptosis via inhibition of c-Jun NH2 terminal kinase. *FEBS Journal.* 2009;276:2278-2284.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, Falezza G. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(6):679-683.
- Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology.* 2004;40(1):46-54.
- Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2011;60(3):313-326.
- Ma H, Gomez V, Lu L, Yang X, Wu X, Xiao SY. Expression of adiponectin and its receptors in livers of morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(2):233-237.
- Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, Ebenbichler CF, Patsch JR, Tilg H. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005;54(1):117-121.
- Micic D, Macut D, Popovic V, Sumarac-Dumanovic M, Kendereski A, Colic M, Dieguez C, Casanueva FF. Leptin levels and insulin sensitivity in obese and

- non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1997;11(5):315-320.
- Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016;59(1):30-43.
- Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, Basan L, Milan G, Donnini D, Faggian D, Mussap M, Plebani M, Avellini C, Federspil G, Sechi LA, Vettor R. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):1081-1086.
- Senates E, Colak Y, Yesil A, Coskunpinar E, Sahin O, Kahraman OT, Erkalma Senates B, Tuncer I. Circulating resistin is elevated in patients with non-alcoholic fatty liver disease and is associated with steatosis, portal inflammation, insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis scores. *Minerva Med*. 2012;103(5):369-376.
- Pangaribuan B YI, Mansyur M, Wijaya A. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2:235-245.
- Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(3):512-518.
- Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1062-1079.
- Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304(1-2):49-54.
- Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)*. 2010;9(3):206-217.
- Lim JS, Lee DH, Jacobs DR, Jr. Association of brominated flame retardants with diabetes and metabolic syndrome in the U.S. population, 2003-2004. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1802-1807.
- Polyzos SA, Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Mantzoros CS. The emerging role of endocrine disruptors in pathogenesis of insulin resistance: a concept implicating nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Mol Med*. 2012;12(1):68-82.
- Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, Palimeri S, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E480-484.
- Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(2):243-247.
- Ramezani-Binabaj M, Motalebi M, Karimi-Sari H, Rezaee-Zavareh MS, Alavian SM. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepat Mon*. 2014;14(11):e23235.

- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):722-728.
- Kahal H, Abouda G, Rigby AS, Coady AM, Kilpatrick ES, Atkin SL. Glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, improves liver fibrosis markers in obese women with polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(4):523-528.
- Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):496-501.
- Lerchbaum E, Gruber HJ, Schwetz V, Giuliani A, Moller R, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Fatty liver index in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(6):935-943.
- Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1219-1225.
- Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118-127.
- Targher G, Byrne CD. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):483-495.
- Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Gonzalez F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1048-1058 e1041-1042.
- Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2013;56(3):137-142.
- Staehr P, Hother-Nielsen O, Landau BR, Chandramouli V, Holst JJ, Beck-Nielsen H. Effects of free fatty acids per se on glucose production, gluconeogenesis, and glycogenolysis. *Diabetes.* 2003;52(2):260-267.
- Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(18):3415.
- Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis.* 2015;47(3):181-190.
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-378 e365.
- Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, O'Dea K, Desmond PV, Johnson NA, Wilson AM. The Mediterranean diet improves

- hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;59(1):138-143.
- Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, Russo D, Foti DP, Brunetti A. Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases. *Nutrients.* 2020;12(4):1066.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR, Nash CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-1685.
- Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(4):313-324.
- Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone.* 2014;68:115-123.
- Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(2):258-273.
- Ismail TA, Soliman MM, Nassan MA. Molecular and immunohistochemical effects of metformin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2015;9(5):1921-1930.
- Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, Hara K, Wada N, Hashinaga T, Nakayama H, Mifune H, Yamada K. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171293.
- Cussons AJ, Watts GF, Mori TA, Stuckey BG. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3842-3848.
- Selen Alpergin ES, Bolandnazar Z, Sabatini M, Rogowski M, Chiellini G, Zucchi R, Assadi-Porter FM. Metabolic profiling reveals reprogramming of lipid metabolic pathways in treatment of polycystic ovary syndrome with 3-iodothyronamine. *Physiol Rep.* 2017;5(1):e13097.
- Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, Gasbarrini A, Loguercio C, Lonardo A, Marchesini G, Marra F, Persico M, Prati D, Baroni GS, Fegato NECotAIplsd. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010;42(4):272-282.
- Preiss D, Sattar N, Harborne L, Norman J, Fleming R. The effects of 8 months of metformin on circulating GGT and ALT levels in obese women with polycystic ovarian syndrome. *Int J Clin Pract.* 2008;62(9):1337-1343.

*Đuro Macut, Ivana Božić-Antić, Jelica Bjekić-Macut, Sanja Ognjanović,
Olivera Stanojlović, Danijela Vojnović Milutinović, Dragan Micić*

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: IS THERE A CONNECTION?

S u m m a r y

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered to be the most frequent endocrinopathy in women during reproductive period. Obesity, insulin resistance (IR) and type 2 diabetes are prominent metabolic characteristics of PCOS together with liver derangement as an important metabolic regulatory organ. Therefore, we have very frequent nonalcoholic fatty liver disease in PCOS women. Multiple genes involved in the synthesis of androgens, cytokines and IR, as well as acquired factors, such as endocrine disruptors, could associate the etiopathogenesis of PCOS and NAFLD. Although liver biopsy is considered to be the gold standard for diagnosing liver damage, its routine use in such a prevalent condition as PCOS can be related to a higher rate of complications. Therefore, it is necessary to be able to diagnose NAFLD using simple and reliable surrogate markers such as fatty liver index and NAFLD fatty liver score. Therapeutic options for the management of NAFLD are including dietary regimens, physical activity and loss of weight in overweight or obese PCOS. Metformin use in obese patients with PCOS significantly reduces liver enzymes, while omega-3 fatty acids use decreases liver fat content. A recent study with liraglutide in obese women with PCOS influenced body weight reduction and showed favorable effects on the predictors of liver fibrosis.

Key words: polycystic ovary syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, hyperandrogenism, insulin resistance, metformin

