

Insuliiniresistenssi ja hedelmättömyys

Riitta Koivunen ja Laure Morin-Papunen

Insuliiniresistenssillä tarkoitetaan insuliinin stimuloiman glukoosinkäytön heikkenemistä perifeerisissä kudoksissa. Se on metabolisen oireyhtymän ja munasarjojen monirakkuloireyhtymän (PCOS) keskeinen tekijä ja liittyy useimmiten keskivartalolihavuuteen. Insuliiniresistenssi on ylipainoisten PCOS-naisten hirsutismin, kuukautishäiriöiden, anovulaation ja lapsettomuuden pääaiheuttaja. Insuliiniresistenssin merkitys normaali-painoisilla PCOS-naisilla on kuitenkin edelleen epävarmaa. Insuliiniresistenssin yhteydessä esiintyy lapsettomuuden lisäksi lukuisia raskauteen liittyviä pulmia, kuten keskenmeno- ja toksemiariskin lisääntymistä ja raskausdiabetesta. Näistä ongelmista gynekologin olisi kerrottava vastaanotolla jo hyvissä ajoin ennen lapsettomuuden hoitojen aloittamista. Lihavilla PCOS-naisilla ensisijainen hoito on laihduttaminen. Insuliiniherkisteet, kuten metformiini, säännöllistävät useimmiten kuukautiskiertoa, parantavat hedelmällisyyttä sekä vähentävät hyperandrogenismia ja mahdollisesti keskenmenovaa-
raa, mutta niiden käytöstä raskauden aikana ja normaalipainoisilla PCOS-naisilla tarvitaan lisätutkimuksia.

Insuliiniresistenssillä tarkoitetaan insuliinin vaikutuksen heikkenemistä perifeerisissä kudoksissa, ensisijaisesti lihaskudoksessa, maksassa ja rasvakudoksessa. Insuliinin spesifisiin vaikutuksiin luetaan veren glukoosin kulkeutuminen soluihin ja insuliinin stimuloimat metaboliset ketjutapahtumat (DNA-, proteiini-, lipidi- ja glykogeenisynteesi). Insuliiniresistenssin seurauksena haiman insuliinieritys lisääntyy kompensatorisesti ja sen seurauksena seerumin insuliinipitoisuus suurenee. Tämä ns. sekundaarinen hyperinsulinemia aiheuttaa puolestaan erilaisia ei-toivottuja metabolisia ja hormonaalisia muutoksia elimistössä. Insuliiniresistenssi on metabolisen oireyhtymän (MBO) keskeinen piirre ja liittyy useimmiten lihavuuteen. Lihavuuden yleisyydessä siihen liittyvät ongelmat tulevat lisääntymään myös gynekologin vastaanotolla.

Insuliini ja sen vaikutukset

Haiman beetasolujen erittämä insuliini vaikuttaa glukoosi-, rasva- ja valkuaisainemetaboliaan, kasvuun, elektrolyyttitasapainoon ja geenien ilmentymiseen. Insuliini sitoutuu ensin solun pinnassa olevaan insuliinireseptoriin, joka koostuu kahdesta alfa- ja kahdesta beeta-alayksiköstä. Insuliinin sitoutuminen reseptoriinsa stimuloi glukoosin kuljetusproteiinin (GLUT-4) siirtymistä solukalvolle ja glukoosin kuljetusta soluun. Lisäksi insuliinin aiheuttama signaali johtaa monimutkaiseen tapahtumaketjuun, jolla on vaikutuksia glukoosi-, rasva- ja proteiini-aineenvaihduntaan ja munasarjaan (taulukot 1 ja 2).

Vaikuttaa siltä, että vaikka muualla perifeerisissä kudoksissa vallitsisi insuliiniresistenssi,

Taulukko 1. Insuliinin vaikutukset glukoosi-, rasva- ja proteiiniaineenvaihduntaan (Koivisto ym. 2000).

Glukoosiaineenvaihdunta

Kiihdyttää glukoosin käyttöä lihaskudoksessa
Glykogeenisynteesi lisääntyy (glukoosin ei-oksidiatiivinen metabolia)
Glukoosin oksidaatio lisääntyy
Jarruttaa maksan glukoosintuotantoa
Glukoneogeneesi vähenee
Glykogenolyysi vähenee

Rasva-aineenvaihdunta

Stimuloi lipoproteiinilipaasia rasvakudoksessa
Triglyseridien varastointi lisääntyy
Estää hormonisensitiivistä lipaasia
Triglyseridien vapautuminen vähenee
Stimuloi maksassa rasvahapposynteesiä ja VLDL-triglyseridien muodostumista

Proteiiniaineenvaihdunta

Lisää haaraketjuisten aminohappojen siirtymistä lihassoluun
Stimuloi proteiinisynteesiä
Vähentää proteiinikataboliaa

Taulukko 2. Insuliinin vaikutukset munasarjaan (Poretsky ym. 1999).

Stimuloi steroidogeneesiä
Synergistinen vaikutus yhdessä LH:n ja FSH:n kanssa steroidogeenin stimulaatioon
Stimuloi 17 α -hydroksylaasia
Stimuloi tai estää aromataasia
Lisää LH-reseptorien määrää
Vähentää insuliinireseptorien määrää
Lisää tyypin 1 IGF-reseptorien määrää
Estää IGFBP-1:n tuotantoa

LH = luteinisoiva hormoni, FSH = follikkelia stimuloiva hormoni, IGF-I = insuliininkaltainen kasvutekijä 1, IGFBP-1 = insuliininkaltaisten kasvutekijöiden sitojaproteiini 1.

munasarjan herkkyys insuliinin vaikutuksille säilyy (taulukko 2) (Dunaif 1999). Vaikka insuliini pystyy sitoutumaan myös tyypin 1 insuliininkaltaisen kasvutekijän (IGF) reseptoriin, se todennäköisesti välittää vaikutuksensa munasarjaan sitoutumalla munasarjan insuliinireseptoreihin. Insuliinin vaikutukselle on mahdollisesti olemassa vaihtoehtoinen tie. Tässä vaihtoehdossa insuliinin sitoutuminen reseptoriin saa aikaan solukalvolla inositoliglykaanien muodostumista ilman että beeta-alayksikön aktivoituminen on tarpeen. Tämä tie saattaa välittää insuliinin vaikutusta steroidogeneesiin vaadittaviin ensyymeihin ja selittää sitä, että munasarja ei ole insuliiniresistentti (Dunaif 1997, Poretsky ym. 1999, Yen ym. 1999).

Insuliininkaltaiset kasvutekijät IGF-I ja IGF-II ovat pieniä polypeptidejä, jotka muistuttavat rakenteeltaan ja biologisilta ominaisuuksiltaan insuliinia. Niillä on pääasiassa kolmenlaisia biologisia vaikutuksia: metabolisia insuliininkaltaisia vaikutuksia sekä solujen erilaistumista ja kasvua stimuloivia vaikutuksia. Metaboliset vaikutukset välittyvät sekä insuliinireseptoreihin että näiden aineiden omien reseptoreiden kautta ja kohdistuvat pääasiassa rasva- ja lihassoluihin. IGF:t ovat sitoutuneina sitojaproteiineihin (IGFBP-1, -2, -3, -4, -5 ja -6), jotka kilpailevat IGF-reseptoreiden kanssa IGF:istä ja täten säätelevät IGF:ien biologisia vaikutuksia. IGFBP-1 syntyy pääasiassa maksassa. Hyperinsulinemia vähentää IGFBP-1:n tuotantoa maksassa. Tämä voi lisätä biologisesti aktiivisen IGF-I:n määrää seerumissa. Lisääntyneellä IGF-I:llä saattaa olla myös suoria vaikutuksia munasarjoihin, joissa ne voivat lisätä entisestään teekasolujen steroidisynteesiä (Suikkari ym. 1989).

Insuliiniresistenssin syyt ja seuraukset

Insuliinireseptorin toimintahäiriöt. Achard ja Thiers (1921) kuvasivat ensimmäisinä suysuhteen glukoosiaineenvaihdunnan ja hyperandrogenismin välillä («le diabète des femmes à barbe»). Sen jälkeen kuvattiin hyperandrogenemia-, insuliiniresistenssi- ja acanthosis nigricans-syndroomat eli HAIR-AN-oireyhtymät, joissa esiintyy insuliiniresistenssiä, hyperandrogenismin oireita, amenorreaa, molemminpuolinen munasarjojen monirakkulatauti ja acanthosis nigricans -ihomuutoksia (ruskea pigmentaatio niskassa ja ihopoimuissa) (Kahn ym. 1976). Näissä oireyhtymissä perushäiriöksi osoittautuivat insuliinireseptorin mutaatio tai insuliinireseptorin vasta-aineet (Dunaif 1997).

Insuliiniresistenssi ja lihavuus. Insuliiniresistenssin kehittyminen liittyy ylipainoon. Kun painoindeksi on yli 27 kg/m², on insuliiniherkkyys jo heikentynyt (Campbell ja Gerich 1990). Arvioitaessa painon vaikutusta insuliiniresistenssiin ja hedelmällisyyteen on erotettava vyötärö- ja lantiolihavuus. Vyötärö- eli keskivartalolihavuuteen liittyy enemmän hormonaalisia ongelmia, ja sen on todettu liittyvän läheisesti insu-

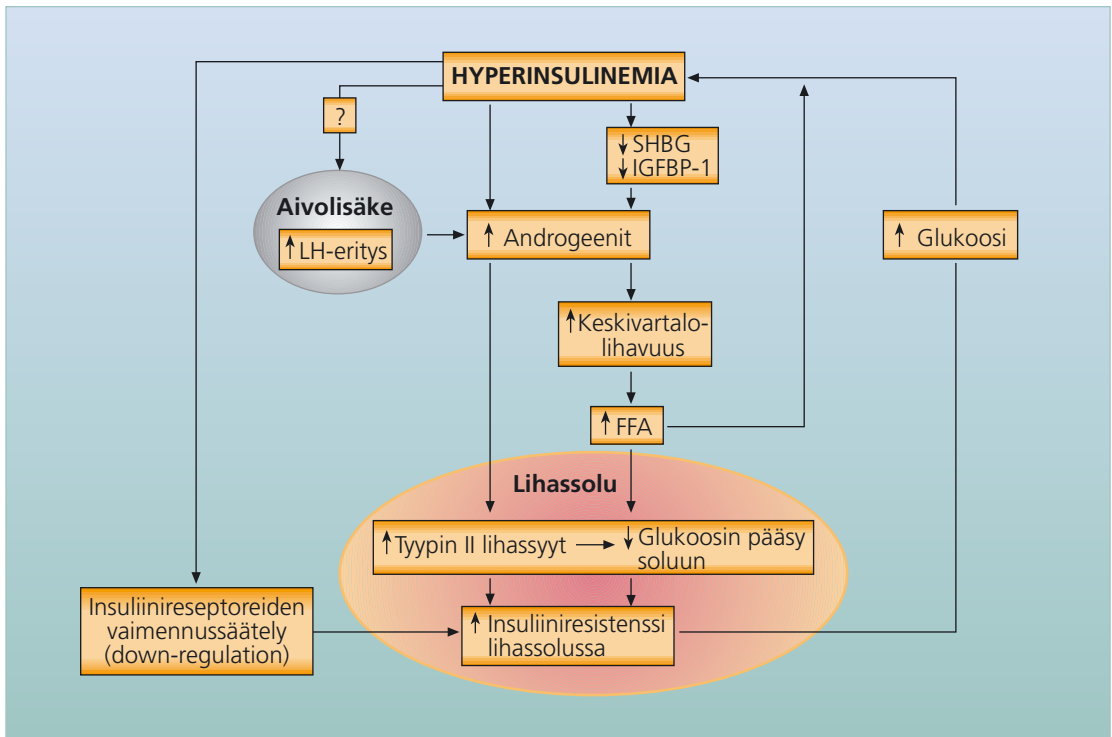
liiniresistenssiin. Nimenomaan viskeraalinen (vatsapaidan) rasva on »vaarallisempaa» kuin subkutaaninen rasva. Lisääntynyt viskeraalinen rasva suurentaa lisääntyneen lipolyysin johdosta vapaiden rasvahappojen määrää verenkierrassa. Ilmeisesti vapailla rasvahapoilla on keskeinen rooli insuliiniresistenssin synnyssä (Randle ym. 1963, Bjorntorp 1996, Vague 1999).

Insuliiniresistenssi vaikuttaa laajasti elimistössä sokeri- ja rasva-aineenvaihduntaan aiheuttaen noidankehän hyperinsulinemian, hyperandrogenemian ja vyötärölihavuuden kautta. Vaikka yleisesti ajatellaan, että insuliiniresistenssi on PCOS:ssä primaarihäiriö, josta hyperandroge-

nismi johtuu, insuliinin ja androgeenien vuorovaikutus on kompleksinen. Androgeenien tiedetään myös lisäävän tyypin II insuliiniresistenttien lihassyiden määrää ja indusoivan tai lisäävän tällä mekanismilla insuliiniresistenssiä (Holmang ym. 1992) (kuva).

Insuliiniresistenssi ja PCOS

Stein ja Leventhal (1935) havaitsivat ensimmäisinä yhteyden ovulaation puuttumisen ja androgeenien liikatuotannon välillä ja kuvasivat munasarjojen monirakkulaoireyhtymän (hirsutismi, kuukautishäiriöt, lihavuus ja lapsettomuus).



Kuva. Insuliiniresistenssin noidankehä munasarjojen monirakkulaoireyhtymässä. Hyperinsulinemia aiheuttaa hyperandrogenismia suoraan stimuloimalla munasarjan androgeenisynteesiä potentoimalla luteinisoivan hormonin (LH) vaikutusta steroidogeneesiin ja epäsuorasti vähentämällä sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) ja insuliininkaltaisten kasvutekijöiden sitojaproteiini 1:n (IGFBP-1) eritystä maksasta. SHBG:n ja IGFBP:n erityksen väheneminen lisää vapaana verenkierrossa liikkuvien androgeenien ja insuliininkaltaisen kasvutekijä 1:n (IGF-I) määrää. Hyperandrogenismi lisää tyypin 2 lihassyiden suhteellista määrää lihaskudoksessa ja vapaiden rasvahappojen (FFA) pitoisuutta seerumissa. Seerumin vapaat rasvahapot kilpailevat glukoosin kanssa perifeerisissä kudoksissa (lihas- ja rasvakudos) estämällä glukoosin kuljetusta soluun, glykogeenisynteesiä (= glukoosin ei-oksidiatiivinen metabolia) ja glukoosin oksidaatiota, mistä on seurauksena heikentynyt insuliiniherkkyys. Lisäksi vapaat rasvahapot lisäävät insuliinin eritystä haimasta ja vähentävät insuliinin poistoa elimistöstä maksan kautta, jolloin seurauksena on hyperinsulinemia (Randle ym. 1963). Insuliini myös vähentää omien reseptoreidensa määrää (vaimennussäätely, down-regulation) ja saattaa myös stimuloida epäsuorasti androgeenien eritystä munasarjoista lisäämällä LH:n eritystä aivolisäkkeestä tai herkistämällä aivolisäkkeen GnRH-stimulaatiolle.

Vuonna 1980 Burghen ym. havaitsivat syysuhteen insuliiniresistenssin ja hyperinsulinemian välillä. Ylipainoisilla PCOS-naisilla on sittemmin osoitettu poikkeuksetta insuliiniresistenssi ja hyperinsulinemia, mutta hoikilla tulokset ovat olleet ristiriitaisia, ja joissakin tutkimuksissa osalla heistä on todettu normaalin insuliiniherkkyyden rinnalla luteinisoivan hormonin lisääntynyt erityys (Dunaif ym. 1987, Dunaif ym. 1989, Ovesen 1993, Yen ym. 1999). Edelleenkin ei tiedetä, onko PCOS sama »tauti» lihavilla ja hoikilla naisilla.

Lisääntymisiässä olevilla naisilla tavallisin syy anovulatoriseen lapsettomuuteen on insuliiniresistenssi.

Vaikka osalla PCOS-naisista on osoitettu insuliinireseptorin tyrosiinikinaasin aktiivisuuden heikentyneen (Dunaif ym. 1995, Dunaif 1997), tutkijat ovat edelleen eri mieltä siitä, onko PCOS:ään liittyvä insuliiniresistenssi oireyhtymälle tyypillinen vai seuraus laajemmasta metabolisesta häiriöstä. Joissakin tutkimuksissa keskivartalolihavuuden on todettu olevan yhteinen tekijä kaikilla PCOS-naisilla, ja sen on arveltu olevan perushäiriö PCOS:n patogeneesissä (Holte 1996, Morin-Papunen ym. 2000). Vaikka PCOS:ää voidaan pitää metabolisen oireyhtymän (MBO) alalajina, sen patogeneesi on kuitenkin edelleen selvittämättä.

Toisaalta vaikka insuliiniresistenssi on MBO:n keskeinen piirre (Uusitupa 2001), kaikilla MBO-naisilla ei ole todettavissa PCOS:ää (Korhonen ym. 2001), joten oireyhtymän synty edellyttää ilmeisesti geneettistä taipumusta tai muutosta. PCOS:n syiksi on oletettu useita geenimuutoksia follistatiinigeenistä insuliinigeeneihin, mutta selkeää yksittäistä geenimutaatiota ei ole pystytty osoittamaan (Urbanek ym. 1999, Franks 2001).

Insuliiniresistenssistä ja hyperinsulinemiasta johtuva hyperandrogenismi aiheuttaa hirsutismin lisäksi PCOS:n keskeisen ilmiön, munarakkulan kehityksen pysähtymisen ja sen seurauksena kroonisen anovulaation, kuukautishäiriöitä (amenorrea tai oligomenorrea) ja hedelmättömyyttä. PCOS onkin tavallisin syy naisen ovulaatioperäiseen lapsettomuuteen. (Yen ym. 1999).

Insuliiniresistenssiin ja PCOS:ään liittyy huomattava alkuraskauden keskenmenon riski (eri tutkimusten mukaan 39–73 %), joka johtuu ilmeisesti ainakin osittain hyytymismekanismien toimintahäiriöstä – plasminogeenin aktivaattorin estäjän (PAI-1) aktiivisuus on suurentunut fibrinolyysin häiriön merkkinä (Talbot ym. 1998, Glueck ym. 1999). Insuliiniresistenssin on myös todettu lisäävän raskaudenaikaisen toksemian ja raskausdiabeteksen riskiä, ja raskauden aikaisten ongelmien riski näyttäisi olevan PCOS-naisilla suurempi kuin terveillä (Anttila ym. 1998, Kaaja ym. 1999, Koivunen ym. 2001, Mikola ym. 2001). Nämä riskit olisi otettava huomioon, ja gynekologin tulisi kertoa niistä PCOS-potilaalle hyvissä ajoin ennen lapsettomuuden hoitojen aloittamista.

PCOS-potilaan lapsettomuuden hoito

PCOS:ään liittyvää lapsettomuutta on totunnaisesti hoidettu ja hoidetaan edelleenkin ovulaationinduktiolääkkeillä, kuten klomifeenilla tai gonadotropiineilla. On kuitenkin huomattu, että on tärkeää hoitaa myös näiden tapausten taustalla mahdollisesti olevaa insuliiniresistenssiä, sillä jos insuliiniherkkyyttä pystytään parantamaan, saattaa ovulaatiokin tapahtua helpommin tai ainakin vaste ovulaationinduktiolääkkeisiin on usein parempi (Martikainen 2001).

Laihduttaminen, liikunta ja ruokavalio. Jo 5 %:n suuruinen painon väheneminen parantaa insuliiniresistenssiä ja hyperandrogenismia ja palauttaa ovulaation 30 %:lle PCOS-naisista (Kiddy ym. 1989, Kiddy 1992, Pasquali ym. 1997, Pasquali 1989). Säännöllinen liikunta parantaa myös insuliiniherkkyyttä painon vähemisestä riippumatta (Pedersen ym. 1980, Suik-

kari ym. 1989). Lisäksi vähärasvainen, runsaasti hiilihydraatteja ja kuituja sisältävä ruokavalio parantaa glukoosinsietoa ja insuliiniherkkyyttä (Sharma 1992). Näin ollen ylipainoisten PCOS-naisten ensisijainen hoito on laihduttaminen, liikunta ja ruokavalio (Franks ym. 1991).

Lääkkeet. Viime vuosina insuliinin vaikutusta parantavilla lääkkeillä, joista yleisimmin käytetty on metformiini, on saatu korjattua PCOS:n sekä metabolisia että hormonaalisia häiriöitä.

Metformiini on biguanideihin kuuluva anti-hyperglykeeminen lääke, jota on käytetty jo vuosikymmeniä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Sen tärkeimpiä vaikutusmekanismeja ovat insuliinin vaikutuksen (insuliiniherkkyyden) parantaminen solutasolla, sokerin hitaampi imeytyminen suolistosta ja maksan glukoosintuotannon vähentäminen. Metformiini ei stimuloi insuliinineritystä eikä näin ollen aiheuta vaarallisia hypoglykemia-kohtauksia. Joidenkin tutkimusten mukaan se vähentää keskivartalolihavuutta ja sitä kautta vapaiden rasvahappojen vapautumista viskeraalisesta rasvakudoksesta (Morin-Papunen ym. 2000, Pasquali 2000). Seerumin vapaiden rasvahappojen pitoisuuksien väheneminen parantaa glukoosin käyttöä eli insuliiniherkkyyttä. Suositeltu annos on 1,5–2,5 g/vrk jaettuna kahteen tai kolmeen ottokertaan. Tavallisimmat sivuvaikutukset ovat ripuli, ilma-vaivat ja pahoinvointi, joiden esiintymisen vähentämiseksi annosta on syytä suurentaa vähitellen, esimerkiksi 0,5 g viikossa. Oireet loppuvat yleensä 2–3 viikon päästä hoidon aloittamisesta (Ehrmann 1999).

Insuliinipitoisuuden vähenemisen seurauksena metformiini pienentää seerumin testosteronipitoisuuksia ja suurentaa sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuuksia. Kliinisenä seurauksena ovulaatiotaajuus paranee ja kuukautiskierto säännöllistyy 50–90 %:lla potilaista, ja jopa 20–25 % on tullut raskaaksi hoidon aikana (Morin-Papunen ym. 1998, Glueck ym. 1999, Moghetti 2000). Selkeä vaikutus hirsutismiin on todettu yhdessä ainoassa tutkimuksessa, joten pelkkään hirsutismin hoitoon suositellaan muita lääkkeitä (Kolodziejczyk ym. 2000).

Metformiinilla on oletettu olevan merkitystä alkuraskauden keskenmenojen ehkäisyssä. Yh-

dessä tutkimuksessa metformiini vähensi keskenmenojen esiintymistajuutta 45 %:sta 9 %:iin, ilmeisesti pienentämällä PAI-1:n seerumin pitoisuuksia (Glueck ym. 2001). Toisessa tutkimuksessa se paransi endometriumin verenvirtausta ja lisäsi seerumin glykodeliinipitoisuuksia (Jakubowicz ym. 2001). Näillä ilmiöillä arvellaan olevan merkitystä implantaation onnistumisessa. Metformiinin käytöstä raskauden aikana on kuitenkin edelleen eriäviä mielipiteitä, koska sen sikiövaikutuksista ei ole tehty riittävän laajoja tutkimuksia (Taylor 2000). Toistaiseksi lienee parempi lopettaa lääkitys viimeistään silloin, kun raskaustestin tulos on positiivinen.

Metformiini toimii synergisesti klomifeenin ja gonadotropiinin kanssa ovulaation induktiossa, ja se saattaa vähentää tarvittavaa gonadotropiinimäärää ja hyperstimulaatiovaaraa lihavilla PCOS-potilailla (Nestler ym. 1998, De Leo 1999).

Metformiini parantaa lipidiprofiilia ja laskee diabeetikoiden verenpainetta. Samansuuntaisia vaikutuksia on todettu myös PCOS-naisilla (Velezquez ym. 1994). Metformiinin käytöstä normaalipainoisilla PCOS-potilailla on julkaistu vain yksi tutkimus, jossa kahden kuukauden metformiinihoito pienensi seerumin insuliini-, glukoosi- ja testosteronipitoisuuksia ja suurensi SHBG-pitoisuutta (Nestler ja Jakubowicz 1997). Meidän aineistossamme se näyttää parantavan insuliinin vaikutusta samoilla mekanismeilla ja samoin seurauksin kuin ylipainoisilla PCOS-naisilla (Morin-Papunen, julkaisematon havainto). Metformiini voisi tarjota uuden hoitovaihtoehdon normaalipainoisille PCOS-naisille, mutta lisätutkimuksia tarvitaan.

Alustavissa tutkimuksissa glitlatsoni-insuliiniherkisteiden ryhmään kuuluvilla troglitlatsonilla, rosiglitlatsonista ja pioglitlatsonista sekä D-chiro-inositolista on todettu edullisia vaikutuksia PCOS-tapauksissa (Dunaif ym. 1996, Ehrmann ym. 1997). Troglitlatsoni vedettiin v. 1997 pois markkinoilta useimmissa Euroopan maissa maksatoksisuuden vuoksi. D-chiro-inositoli ei ole vielä myynnissä (Nestler ym. 1999). Rosiglitlatsonin ja pioglitlatsonin käytöstä PCOS:n hoidossa ei ole vielä riittävästi tutkimustuloksia.

Lopuksi

Lisääntymisiässä olevilla naisilla tavallisin syy anovulatoriseen lapsettomuuteen on insuliiniresistenssi. Ensisijainen hoito tähtää ovulaation palautumiseen. Lihavilla naisilla ensisijainen hoito on laihdutus. Ellei laihduttaminen onnistu, ruokavaliohoitoon kannattaa liittää insuliiniherkistäjälääke, kuten metformiini. Metformiinin käyttöön PCOS:ssä liittyy edelleen run-

saasti avoimia kysymyksiä: onko metformiinin käyttö turvallista raskauden aikana ja onko metformiinista hyötyä hoikkien PCOS-potilaiden hoidossa? Uusien diabeteslääkkeiden, kuten pioglitatsonin, rosiglitatsonin ja D-chiro-inositolin käytöstä, tarvitaan vielä laajempia tutkimuksia.

Kirjallisuutta

- Achard M, Thiers MJ. Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921;86:51-64.
- Anttila L, Karjala K, Penttilä RA, Ruutiainen K, Ekblad U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;92:13-6.
- Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:291-302.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6.
- Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1114-8.
- De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:282-5.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
- Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:341-59.
- 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;65:499-507.
- Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
- Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3299-306.
- Ehrmann DA. Insulin-lowering therapeutic modalities for polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:423-38.
- Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, ym. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2108-16.
- Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Updat.* 2001;7(4):405-10.
- Franks S, Kiddy D, Sharp P, ym. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1991;626:201-6.
- Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-52.
- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore, SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:1589-95.
- Holmgang A, Larsson BM, Brzezinska Z, Bjorntorp P. Effects of short-term testosterone exposure on insulin sensitivity of muscles in female rats. *Am J Physiol* 1992;262:E851-5.
- Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:221-47.
- Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, ym. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1126-33.
- Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism* 1999;48:892-6.
- Kahn CR, Flier JS, Bar RS, ym. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976;294:739-45.
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, ym. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36:105-11.
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppälä M, ym. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol* 1989;31:757-63.
- Koivisto V, Sipilä I. Sokeritauti. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. 1. painos. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim, 2000, s. 562-613.
- Koivunen RM, Juutinen J, Vauhkonen I, Morin-Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen JS. Metabolic and steroidogenic alterations related to increased frequency of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2591-9.
- Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:1149-54.
- Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:289-96.
- Martikainen H. Milloin ja miten munasarjojen monirakkulatautia pitää hoitaa? *Duodecim* 2001;117:1323-7.
- Mikola M, Hillesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:226-9.
- Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69:691-6.
- Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3161-8.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4075-9.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-80.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan, G. Ovarian and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-20.

- Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, ym. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1636–40.
- Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, ym. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2767–74.
- Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12:82–7.
- Pedersen O, Beck-Nielsen H, Heding L. Increased insulin receptors after exercise in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1980;302:886–92.
- Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999;20:535–82.
- Randle R, Hales C, Garlandy P, Newsholme E. The glucose fatty acid cycle and its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785–9.
- Sharma AM. Effects of nonpharmacological intervention on insulin sensitivity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:527–34.
- Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181–6.
- Suikkari AM, Ruutianen K, Erkkola R, Seppälä M. Low levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein in patients with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 1989;4:136–9.
- Talbott E, Clerici A, Berga SL, ym. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:415–22.
- Taylor AE. Insulin-lowering medications in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:583–95.
- Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, ym. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin [see comments]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:8573–8.
- Uusitupa M. Liikunta ja ruokavalio ovat metabolisen oireyhtymän täsmähoitoa. *Duodecim* 2001;117:621–30.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. 1956. *Nutrition* 1999; 15:89–90.
- Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647–54.
- Yen SCC, Jaffe RB, Barbieri RL. Polycystic ovary syndrome (hyperandrogenic chronic anovulation). Kirjassa: *Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management*. W. B. Saunders Company 1999, s. 436–78.

RIITTA KOIVUNEN, LT, erikoislääkäri
rkoivune@cc.oulu.fi

LAURE MORIN-PAPUNEN, LT, erikoislääkäri
OYS:n naistentautien ja synnytysklinikka
Kajaanintie 52 A
90220 Oulu