

Ανασκόπηση

## Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας, οφειλόμενες στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1

Δ. Πανίδης  
Α. Κόιου  
Ε. Καλαϊτζάκης  
Ε. Τιμαμοπούλου  
Η. Κατσίκης  
Β. Ζουρνατζή

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου-1 προκαλεί διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Ανάλογα με την ηλικία έναρξης, μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση της εμμηναρχής, ολιγομηνόρροια, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και υπογονιμότητα. Οι διαταραχές αυτές, που είναι αποτέλεσμα της πλημμελούς ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη και των μεταβολικών του επιπτώσεων, αποδίδονται σε πιθανή καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση. Σε υψηλή αναλογία ασθενών (δύο έως τρεις φορές συχνότερα από ό,τι στις υγιείς μάρτυρες) παρατηρείται πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα, εύρημα που αποδίδεται στη χορήγηση υψηλών θεραπευτικών δόσεων ινσουλίνης. Αρκετά συχνά διαπιστώνεται υπερανδρογοναιμία. Η εισαγωγή της ινσουλίνης στη θεραπεία του διαβήτη οδήγησε σε βελτίωση των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως και της γονιμότητας στις γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1.

*Όροι ευρετηρίου: σακχαρώδης διαβήτης τύπου-1, άξονας υποθάλαμος-υπόφυση, αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας.*

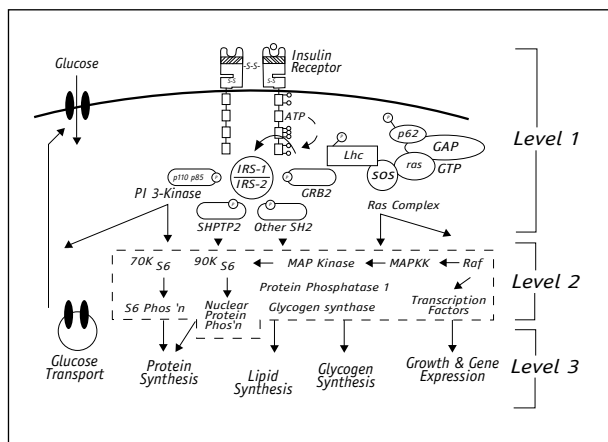
### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έχει αναφερθεί ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου-1 συνδέεται με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (ΕΡ) και με υπογονιμότητα. Συστηματικές μελέτες των μεταβολικών επιδράσεων του σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες (ΥΥΩ) έχουν δώσει στοιχεία, που ενισχύουν την άποψη της ύπαρξης σχέσης ανάμεσα στην πάθηση αυτή και στις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (καθυστέρηση της εμμηναρχής, ολιγομηνόρροια, πρωτοπαθής και δευτεροπαθής αμηνόρροια). Οι διαταραχές αυτές οδηγούν σε μείωση της αναπαραγωγικής δυνατότητας και της γονιμότητας<sup>1</sup>.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου-1 και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου-2, όπως είναι σήμερα αποδεκτό, αποτελούν ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες<sup>1</sup>. Για την καλύτερη κατανόηση της επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 στις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, θεωρείται σκόπιμη η παράθεση ορισμένων στοιχείων του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες και της επίδρασης του ρυθμιστικού συστήματος της ωοθήκης που σχετίζεται με την ινσουλίνη στον άξονα αυτό.

Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία:  
Δ. Πανίδης,  
Ενδοκρινολόγος,  
Μητροπόλεως 119  
546 22, Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: (2310)992915 (8.00-13.30)  
(2310)230333 (15.00-20.00)  
Κινητό: 6944528324  
E-mail: panidisd@med.auth.gr  
Κατατέθηκε: 30/10/08  
Εγκρίθηκε: 31/12/08



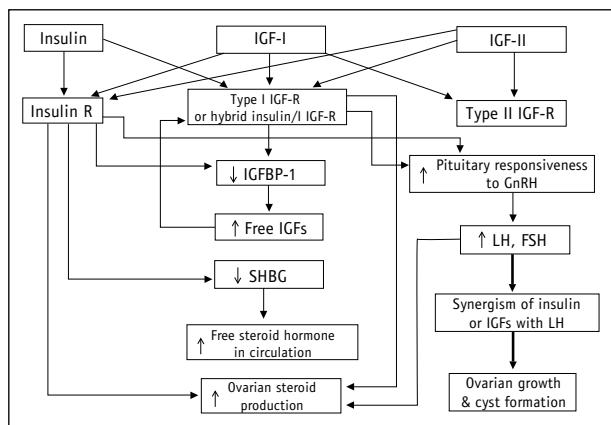
**Εικόνα 1.** Δράση της ινσουλίνης, ύπερα από τη σύνδεσή της με τον υποδοχέα. Η πλειοτρόπος δράση της ινσουλίνης και η πολυπλοκότητα του συνδυασμού της με άλλους αυξητικούς παράγοντες και ορμόνες καθιστά το μόριό της ιδιαίτερα ενδιαφέρον, καθώς συνδυάζεται με πληθώρα μεταβολικών και αναβολικών λειτουργιών, αλλά και με σημαντικές παθολογικές καταστάσεις<sup>48</sup>.

**ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΩΟΘΗΚΕΣ**

Ο υποθάλαμος διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης των ορμονών του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Η αλληλουχία των γεγονότων, που οδηγούν στον εμμηνορρυσιακό κύκλο, επάγεται από τη δράση των ορμονών, οι οποίες εκκρίνονται από τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση, και επιδρούν στα ωοθυλάκια των ωοθηκών<sup>2</sup>.

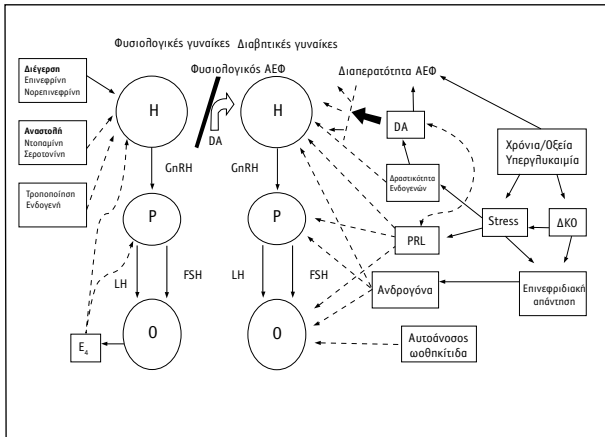
Ο κύριος ρυθμιστής της αναπαραγωγικής λειτουργίας είναι η εκλυτική των γοναδοτροπινών υποθαλαμική ορμόνη (GnRH). Η GnRH είναι δεκαπεπτίδιο, που εκκρίνεται από τον μεσοκοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου. Η σύνθεση και η απελευθέρωση της GnRH στο πυλάιο σύστημα της υπόφυσης επάγεται και ελέγχεται από ποικίλα διεγερτικά ερεθίσματα, που προέρχονται από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και μεταφέρονται μέσω νευροδιαβιβαστών.

Οι νευροδιαβιβαστές εκδηλώνουν διεγερτική ή ανασταλτική δράση στην απελευθέρωση της GnRH, και ενδέχεται να είναι: α) αμινοξέα, όπως το γλουταμινικό οξύ, το οποίο προκαλεί διέγερση, και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), που προκαλεί αναστολή, β) βιογενείς αμίνες, όπως η δοπαμίνη και η σεροτονίνη, που προκαλούν καταστολή, και η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη, που επιφέρουν διέγερση. Σημειώνεται ότι η δράση των ουσιών αυτών είναι σύνθετη και εξαρτάται από την περιοχή στην οποία ενεργούν, από τα χαρακτηριστικά των υποδοχέων, καθώς και από την επίδραση άλλων



**Εικόνα 2.** Σχηματική απεικόνιση της λειτουργίας του ρυθμιστικού συστήματος της ωοθήκης που σχετίζεται με την ινσουλίνη. Η σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της ή με άλλους υποδοχείς, καθώς και η σύνδεση άλλων αυξητικών παραγόντων με τους υποδοχείς αυτούς έχουν ως αποτέλεσμα την αρμονική λειτουργία της ωοθήκης σε φυσιολογικές συνθήκες. Σε καταστάσεις, όμως, που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη, η αντισταθμιστική υπερινσουλιναμία φαίνεται να προκαλεί σειρά λειτουργικών μεταβολών, οι οποίες, δρώντας σε βεβαρημένο γενετικό υπόστρωμα, οδηγούν στην κλινική εκδήλωση του PCOS ή του σακχαρώδη διαβήτη τύπου-2<sup>12</sup>.

ουσιών<sup>3</sup>, γ) ορμόνες, όπως η οιστραδιόλη, με διφασική δράση στην υπόφυση και στους υποθαλαμικούς νευρώνες της GnRH (αρχικά αναστέλλει την έκκριση και, στη συνέχεια, τη διεγείρει), η προλακτίνη (PRL), που αναστέλλει την έκκριση των γοναδοτροπινών στο επίπεδο του υποθαλάμου, η προγεστερόνη, με άμεση ανασταλτική δράση στους νευρώνες της GnRH, η ωοθυλακιοτρόπος (FSH) και η ωχρινοτρόπος (LH) ορμόνες, οι οποίες με βραχύ μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης ελέγχουν την έκκριση της GnRH από τον υποθάλαμο και τη δική τους έκκριση από την υπόφυση και, τέλος, η ανασταλτίνη, η ακτιβίνη και η φολιστατίνη, ουσίες που εκκρίνονται από το ωοθυλάκιο και οι οποίες αποτελούν βασικούς ρυθμιστές της απελευθέρωσης και της δράσης της FSH<sup>3</sup>, δ) το σύστημα των ενδογενών οπιούχων, που αποτελείται από τις ενδορφίνες (μετεγκεφαλίνη, λιεγκεφαλίνη, μελανινοκορτίνη, β-ενδορφίνη), οι οποίες προέρχονται από μία πρόδρομη μεγαλομοριακή ουσία, την προ-οπιο-μελανοκορτίνη (POMC), και οι οποίες αναστέλλουν την έκλυση της GnRH<sup>3</sup>, ε) πεπτίδια, πρωτεϊνικές ουσίες, στις οποίες περιλαμβάνονται μόρια που εκδηλώνουν ορμονική δραστηριότητα στο υποθαλαμικό και στο υποφυσιακό επίπεδο, όπως η υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη του φλοιού των επινεφριδίων (CRH), η υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη της θυρεοτρόπου (TRH), η θυρεοτρόπος ορμόνη (TSH), η βαζοπρε-



**Εικόνα 3.** Λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες, στις φυσιολογικές γυναίκες και στις γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1, και πιθανοί παράγοντες που επηρεάζουν τον άξονα αυτό προκαλώντας διαταραχές της εμμήνου ρύσεως<sup>1</sup>. Συνομογραφίες: ΑΕΦ: Αιματοεγκεφαλικός φραγμός, ΔΚΟ: Διαβητική Κετοοξέωση:

σίνη, η οξυτοκίνη, η σωματουστατίνη, το νευροπεπτίδιο Y (NPY), η μελανοκορτίνη, η υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη της αυξητικής (GHRH), η GnRH και 50 άλλα πεπτίδια, που συνδέονται με ειδικούς νευρωνικούς δρόμους και εκδηλώνουν ευρύ φάσμα ομοιοστατικών και μεταβολικών λειτουργιών στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες και σε άλλα μέρη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)<sup>3</sup>.

### ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΩΟΘΗΚΕΣ

Η GnRH ρυθμίζει τη σύνθεση, την αποθήκευση και την κινητοποίηση των γοναδοτροπινών, καθώς και την αιφνίδια έκκρισή τους<sup>3</sup>. Ο μηχανισμός δράσης της GnRH περιλαμβάνει τη σύνδεσή της με το διαμεμβρανικό υποδοχέα του κυττάρου στόχου, η οποία οδηγεί στην αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου ( $Ca^{++}$ ) ή την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης  $C^4$ . Η GnRH, η οποία έχει ημιπερίοδο ζωής 2-4 λεπτά, φτάνει πολύ γρήγορα στην υπόφυση και επάγει την απελευθέρωση της FSH και της LH.

Η GnRH απελευθερώνεται κατά εκκριτικά επεισόδια. Συγκεκριμένα, εκλύονται 11-12 εκκριτικά επεισόδια της GnRH το εικοσιτετράωρο (ένα εκκριτικό επεισόδιο κάθε δύο, περίπου, ώρες), με αποτέλεσμα την παλμική έκκριση της FSH και της LH. Η τονική απελευθέρωση της GnRH, η απελευθέρωσή της, δηλαδή, ανάμεσα στα εκκριτικά επεισόδια, δεν οδηγεί σε έκκριση της FSH και της LH, οι οποίες είναι απαραίτητες για

τη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες<sup>2</sup>.

Η FSH και η LH εκκρίνονται με εναρμονισμένο τρόπο, ώστε να προάγουν την ανάπτυξη του ωοθυλακίου, την ωοθυλακιορρηξία και την υποστήριξη του ωχρού σωματίου. Η έκλυση των γοναδοτροπινών ρυθμίζεται, θετικά ή αρνητικά, από τα επίπεδα της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης<sup>5</sup>. Τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων ασκούν ανασταλτική δράση στην έκλυση της FSH και της LH. Απότομη, όμως, αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης, όπως συμβαίνει στο μέσο του εμμηνορρυσιακού κύκλου, ασκεί θετική δράση και προκαλεί έκλυση υψηλών επιπέδων και των δύο γοναδοτροπινών και, ιδιαίτερα, της LH, γεγονός απαραίτητο για τη δράση του μηχανισμού αυτού. Το πρώτο είναι η αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης, πάνω από 200pg/ml (700pmol/l), και το δεύτερο, η αύξηση αυτή της οιστραδιόλης να παραμένει για 48-50 ώρες<sup>1</sup>. Η προγεστερόνη, σε υψηλά επίπεδα, οδηγεί σε αραίωση των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH, αναστέλλει, δηλαδή, την έκλυση και της FSH και της LH. Σε χαμηλά επίπεδα, η προγεστερόνη διεγείρει την έκλυση της LH, αλλά μόνο εφόσον εκτεθεί η υπόφυση για μεγάλο χρονικό διάστημα σε οιστρογόνα<sup>2</sup>.

Σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της απελευθέρωσης της FSH, εκτός από τις στεροειδείς ωοθηκικές ορμόνες, διαδραματίζουν και ωοθηκικές πρωτεΐνες, δηλαδή η ακτιβίνη (ασκεί διέγερση στη σύνθεση και στην έκλυση της FSH)<sup>2</sup>, η ανασταλτίνη (ασκεί ανασταλτική δράση) και η φολιστατίνη (καταστέλλει την έκλυση της FSH)<sup>6</sup>.

### ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΗΣ, ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η ινσουλίνη, ορμόνη που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών (Εικόνα 1). Τα κλασικά όργανα-στόχοι της ινσουλίνης είναι οι μύες, ο λιπώδης ιστός και το ήπαρ. Ο Joslin και οι συνεργάτες του<sup>7</sup> παρατήρησαν ότι νέες γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 εμφάνιζαν διαταραχές της ωοθηκικής λειτουργίας. Επιπλέον, η διάπισωση ότι η ινσουλίνη έχει τη δυνατότητα να διεγείρει in vitro τη στεροειδογένεση από τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων<sup>8</sup> και η εντόπιση υποδοχέων ινσουλίνης στο στρώμα και στα ωοθυλάκια<sup>9</sup>, τεκμηριώνουν την άποψη ότι η ωοθήκη αποτελεί στόχο της δράσης της ινσουλίνης. Στη συνέχεια, διαπιστώθηκαν στις ωοθήκες υποδοχείς των παρόμοιων με την ινσουλίνη αυξητικών παραγόντων (IGF-I, IGF-II). Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι ωοθήκες παράγουν δεσμευτικές πρωτεΐνες του IGF-I και του IGF-II (IGFBPs-I, IGFBPs-II)<sup>10,11</sup>. Με την πάροδο του χρόνου, συσσωρεύτηκε μεγάλος όγκος πλη-

ροφοριών, σχετικά με το ρόλο της ινσουλίνης και των αυξητικών παραγόντων στη λειτουργία της ωοθήκης σε μοριακό, κυτταρικό και κλινικό επίπεδο, και σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Η μελέτη όλων αυτών των παραγόντων και των σχέσεων μεταξύ τους και με την ωοθηκική λειτουργία οδήγησε στην εισαγωγή του όρου: ρυθμιστικό σύστημα της ωοθήκης που σχετίζεται με την ινσουλίνη (The insulin-related ovarian regulated system)<sup>12</sup>. Το σύστημα αυτό αποτελείται από τα εξής στοιχεία<sup>12</sup> (Εικόνα 2):

1. Ινσουλίνη και υποδοχέας της ινσουλίνης
2. Παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας-I
3. Παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας-II
4. Υποδοχέας του παρόμοιου με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα-I
5. Υποδοχέας του παρόμοιου με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα-II
6. Δεσμειτικές πρωτεΐνες 1-6 των IGFs (IGFBPs)
7. Ένζυμα που διασπούν (πρωτεάσες) τις IGFBPs.

Κυρίαρχο ρόλο στη ρύθμιση της ωοθηκικής λειτουργίας έχει η υπόφυση, με την έκκριση της FSH και της LH, ενώ το ρυθμιστικό σύστημα της ωοθήκης που σχετίζεται με την ινσουλίνη, συμμετέχει στη φυσιολογική ανάπτυξη του ωοθυλακίου<sup>10,11,13</sup>. Μεταβολές του συστήματος αυτού ενδέχεται να παίζουν ρόλο στην εκδήλωση δυσλειτουργίας των ωοθηκών, που παρατηρείται σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και τα σύνδρομα έντονης αντίστασης στην ινσουλίνη.

### ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της, ετεροτετραμερές γλυκοπρωτεϊνικό μόριο, που αποτελείται από δύο α και δύο β υπομονάδες, έχει, ως αρχική εκδήλωση, την αυτοφωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση του ενδοκυττάριου τμήματος της υπομονάδας-β, η οποία εκδηλώνει δράση τυροσινικής κινάσης. Στη συνέχεια, η τυροσινική κινάση προκαλεί αντίδραση τύπου καταρράκτη και φωσφορυλιώνει σειρά άλλων υποστρωμάτων, όπως το υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης-1 (IRS-1) και το υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης-2 (IRS-2), τα οποία οδηγούν στην εκδήλωση πληθώρας μεταβολικών αντιδράσεων. Στις μεταβολικές αντιδράσεις περιλαμβάνονται η διέγερση σύνθεσης DNA και πρωτεϊνών, η λιπογένεση και η διαμεμβρανική μεταφορά ηλεκτρολυτών. Ακόμη, εκδηλώνεται και ποιικιλία επιδράσεων στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, η σημαντικότερη των οποίων είναι η ενεργοποίηση της μεταφοράς της γλυκόζης στα κύτταρα, μέσω των μεμβρανών<sup>14</sup>. Η μεταφορά αυτή γίνεται από ομάδα πρω-

τεϊνών-μεταφορέων της γλυκόζης (GLUTs)<sup>15</sup>, οι οποίες ενεργοποιούνται με τη δράση του ενζύμου φωσφατιδύλινοσιτόλ-3-κινάση (PI-3K). Το ένζυμο αυτό δραστηριοποιείται από το IRS-1. Επιπλέον, φωσφορυλιώνεται και δραστηριοποιείται το ένζυμο μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK), το οποίο θεωρείται υπεύθυνο για τις αυξητικές ενέργειες της ινσουλίνης<sup>14</sup>. Το ένζυμο αυτό, εκτός από τον υποδοχέα της ινσουλίνης, μπορούν να το ενεργοποιήσουν και άλλοι υποδοχείς της πρωτεϊνικής κινάσης, όπως ο IGF-IR, ο EGFR, ο PDGFR και οι υποδοχείς των G-πρωτεϊνών<sup>14,28</sup> (Εικόνα 1).

Έχει περιγραφεί και άλλος δρόμος μεταφοράς του σήματος της ινσουλίνης, ύστερα από τη σύνδεσή της με τον υποδοχέα της. Ο δρόμος αυτός περιλαμβάνει τη σύνθεση ινοσιτολικών-φωσφογλυκανών (IPGs) στην κυτταρική μεμβράνη, ως δεύτερου αγγελιοφόρου, ύστερα από τη σύνδεση με την α-υπομονάδα του υποδοχέα, ανεξάρτητα, όμως, από την β-υπομονάδα<sup>16</sup>. Είναι ενδεχόμενο, μέσω του δρόμου αυτού, να σηματοδοτούνται διάφορες δράσεις της ινσουλίνης, στις οποίες περιλαμβάνεται και η στεροειδογένεση της ωοθήκης<sup>17</sup>.

Στον άνθρωπο, αλλά και σε πρότυπα ζώων, έχει διαπιστωθεί ευρεία κατανομή των υποδοχέων της ινσουλίνης στα διάφορα ωοθηκικά διαμερίσματα, όπως στα κύτταρα της έσω θήκης και στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων, καθώς και στα κύτταρα του στρώματος<sup>9,18</sup>.

Η μέση τιμή της ινσουλίνης ορού στις φυσιολογικές γυναίκες είναι, περίπου, 10μU/ml, σε κατάσταση νηστείας, και 50μU/ml μία ώρα ύστερα από τη φόρτιση με γλυκόζη. Στις παχύσαρκες γυναίκες, οι αντίστοιχες τιμές είναι υψηλότερες, με μέση τιμή τις 15μU/ml σε νηστεία και πάνω από τις 60μU/ml, ύστερα από φόρτιση με γλυκόζη. Καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως το PCOS και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου-2, στα πρώιμα στάδια, εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα, της τάξης των 20-35μU/ml στη νηστεία και των 120-180μU/ml ύστερα από φόρτιση με γλυκόζη<sup>19</sup>. Στο ωοθυλακικό υγρό, τα επίπεδα της ινσουλίνης κυμαίνονται από 2-65μU/ml, με μέση τιμή τις 16μU/ml. Είναι ενδεχόμενο, η ινσουλίνη στο ωοθυλακικό υγρό να προέρχεται από το περιφερικό αίμα κατόπιν διήθησής<sup>20</sup>.

### ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΙΣ ΩΟΘΗΚΕΣ

Η ινσουλίνη και στις ανθρώπινες ωοθήκες και στις ωοθήκες πειραματοζώων ασκεί πολλές δράσεις, οι οποίες δεν διαφέρουν, ουσιαστικά, ανάμεσα στα διάφορα είδη<sup>21</sup>. Οι δράσεις της ινσουλίνης in vitro και in vivo, που σχετίζονται με την ωοθηκική λειτουργία, είναι οι εξής<sup>12</sup>:

1. Άμεση διέγερση της στεροειδογένεσης (δράση στην ωοθήκη)

2. Συνεργιστική δράση με την FSH και την LH στη διέγερση της στεροειδογένεσης (δράση στην ωοθήκη)
3. Διέγερση της 17-α-υδροξυλάσης (δράση στην ωοθήκη)
4. Διέγερση ή αναστολή της αρωματάσης (δράση στην ωοθήκη και στο λιπώδη ιστό)
5. Ρύθμιση προς τα πάνω των υποδοχέων της LH (δράση στην ωοθήκη)
6. Ρύθμιση προς τα κάτω των υποδοχέων της ινσουλίνης (δράση στην ωοθήκη)
7. Προαγωγή της αύξησης του μεγέθους της ωοθήκης και σχηματισμός κύστεων συνεργιστικά με την LH και τη χοριονική γοναδοτροπίνη (δράση στην ωοθήκη)
8. Ρύθμιση προς τα πάνω των υποδοχέων του IGF-I ή των υβριδικών υποδοχέων ινσουλίνης/IGF-I (δράση στην ωοθήκη)
9. Αναστολή της σύνθεσης της δεσμευτικής πρωτεΐνης του IGF-I (IGF-IBPI) (δράση στην ωοθήκη και στο ήπαρ)
10. Αναστολή της σύνθεσης της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) (δράση στο ήπαρ)
11. Ενίσχυση της δράσης της GnRH στην έκλυση των FSH και LH (δράση στον υποθάλαμο και στην υπόφυση)

Φαίνεται, λοιπόν, ότι η ινσουλίνη ασκεί διεγερτική ή ανασταλτική δράση στα ένζυμα της στεροειδογένεσης των ωοθηκών, η απάντηση, όμως, των ειδικών αυτών ενζύμων διαφέρει στα διάφορα κύτταρα και, ενδεχομένως, στα διάφορα είδη. Θεωρείται ότι η δράση της ινσουλίνης ασκείται, κυρίως, μέσω των υποδοχέων της<sup>12</sup>.

Στο επίπεδο των ωοθηκών, η ινσουλίνη ενισχύει τη στεροειδογενετική δράση των γοναδοτροπινών και *in vitro* και *in vivo*<sup>22</sup>. Στα κύτταρα της θήκης, η δράση της ινσουλίνης ασκείται, πιθανόν, μέσω αύξησης του αριθμού των υποδοχέων της LH, δεδομένου ότι η ινσουλίνη, σε συνδυασμό με την FSH, αυξάνει την ικανότητα σύνδεσης της LH στην ωοθήκη<sup>10</sup>. Επιπλέον, η ινσουλίνη δρα, ενδεχομένως, στην υπόφυση, ευαισθητοποιώντας τα γοναδοτρόπα κύτταρα στη δράση της GnRH<sup>23</sup>. Ωστόσο, δεν έχει, ακόμη, διευκρινιστεί εάν η υπερινσουλιναμία αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία της υπόφυσης στη GnRH *in vivo*, όπως την αυξάνει *in vitro*.

Στενά συνδεδεμένη με τη στεροειδογενετική δράση της ινσουλίνης είναι η ανασταλτική της δράση στη σύνθεση της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου από το ήπαρ, δράση που έχει αποδειχθεί και *in vitro* και *in vivo*<sup>24</sup>. Η καταστολή της σύνθεσης της SHBG θα μπορούσε να θεωρηθεί

υπεύθυνη για την εκδήλωση του υπερανδρογονισμού σε ορισμένες ασθενείς με υπερινσουλιναμία, απότοκη της αντίστασης στην ινσουλίνη. Συνδεδεμένη με τη ρυθμιστική δράση της ινσουλίνης είναι η σύνθεση της IGFBP-I. Η ινσουλίνη καταστέλλει τη σύνθεση της πρωτεΐνης αυτής από το ήπαρ και από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων, αυξάνοντας, έτσι, τα επίπεδα του βιολογικά δραστικού κλάσματος του IGF-I<sup>25</sup>.

Η σχέση μεταξύ του βάρους του σώματος και της ωοθυλακιορρηξίας, καθώς και ο ρόλος που παίζει η ινσουλίνη στην τροποποίηση της σχέσης αυτής ερευνώνται, συνεχώς, με αποτέλεσμα την ανακάλυψη και άλλων ουσιών, οι οποίες συμμετέχουν στη σχέση αυτή. Σημαντική ανακάλυψη αποτέλεσε η ανεύρεση της λεπτίνης, ορμόνης που παράγεται από το λιπώδη ιστό<sup>26</sup>.

Η λεπτίνη ρυθμίζει το βάρος του σώματος, ύστερα από τη σύνδεσή της με ειδικούς υποδοχείς στον υποθάλαμο, ελαττώνοντας την πρόσληψη της τροφής. Σωρεία μελετών και παρατηρήσεων οδήγησαν στη διαπίστωση ύπαρξης σύνθετης σχέσης μεταξύ της ινσουλίνης, της λεπτίνης, του βάρους του σώματος, της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών από την ωοθήκη και της ωοθυλακιορρηξίας. Εφόσον είναι απαραίτητο κάποιο συγκεκριμένο επίπεδο λεπτίνης (ουδός), για την ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκης, για να συμβεί ωοθυλακιορρηξία απαιτείται μία συγκεκριμένη μάζα λιπώδη ιστού<sup>27</sup>. Σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από υποϊνσουλιναμία, όπως η πείνα, η απώλεια βάρους και ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης τύπου-1, η αμηνόρροια, που μπορεί να εκδηλωθεί, οφείλεται, ενδεχομένως, στα χαμηλά επίπεδα της λεπτίνης, με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκης<sup>29-31</sup>. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης είναι πιθανό να συμμετέχει στις διαταραχές της ωοθηκικής λειτουργίας είτε άμεσα, επηρεάζοντας τις γοναδοτροπίνες ή την ωοθήκη, ή έμμεσα, επηρεάζοντας αρνητικά την έκκριση της λεπτίνης.

Συμπερασματικά, το ρυθμιστικό σύστημα της ωοθήκης που σχετίζεται με την ινσουλίνη αποτελείται από την ινσουλίνη και τους υποδοχείς της, τους αυξητικούς παράγοντες IGF-I και IGF-II και τους υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων, καθώς και τις πρωτεΐνες που συνδέουν τους IGFs (IGFBPs 1-5) και τις πρωτεάσες τους. Η σύνδεση των στοιχείων αυτών είναι πολύπλοκη (Εικόνα 2). Το σύστημα αυτό φαίνεται να συμμετέχει στη ρύθμιση της φυσιολογικής λειτουργίας της ωοθήκης, η οποία περιλαμβάνει την έναρξη της εφηβείας και της ωοθυλακιορρηξίας. Είναι, όμως, δυνατό, σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης δια-

βήτης τύπου-1 και τύπου-2, η παχυσαρκία, η μεγάλη απώλεια βάρους, η πείνα, το PCOS και παθολογικές καταστάσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη, να τροποποιήσουν τα στοιχεία που αποτελούν αυτό το ρυθμιστικό σύστημα, με αποτέλεσμα την εκδήλωση διαταραχών της ωοθηκικής λειτουργίας (Εικόνα 2).

Συστηματικές μελέτες των επιδράσεων των δύο τύπων του σακχαρώδη διαβήτη στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες έχουν αποκαλύψει συσχέτιση των νόσων αυτών και των διαταραχών της εμμηνου ρύσεως. Έτσι, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση της ήβης, μεταβολή της περιοδικότητας της εμμηνου ρύσεως και αμηνόρροια, καθώς και μείωση της γονιμοποιητικής ικανότητας και υπογονιμότητα<sup>1</sup>.

Σημειώνεται ότι οι δύο τύποι του σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν διαφορετικές νοσολογικές οντότητες. Για το λόγο αυτό, θα συζητηθούν ξεχωριστά οι επιπτώσεις τους στις διαταραχές του αναπαραγωγικού άξονα.

### ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ-1

Επιδημιολογία των διαταραχών της εμμηνου ρύσεως

Ήδη από τη δεκαετία του 1950, έγινε γνωστό ότι τα κορίτσια που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 εκδήλωναν, ενδεχομένως, καθυστέρηση στην έναρξη της σεξουαλικής ωρίμανσης και στην εμμηναρχή, ιδιαίτερα εάν ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζονταν πριν από την εφηβεία<sup>32,33</sup>.

Πριν από την εισαγωγή της ινσουλίνης στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη, τα κορίτσια που εκδήλωναν τη νόσο στην παιδική τους ηλικία σπάνια εμφάνιζαν έμμηνο ρύση. Η θεραπεία με ινσουλίνη είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση εμμηνου ρύσεως στις περισσότερες ασθενείς<sup>34</sup>. Οι κύριες διαταραχές της εμμηνου ρύσεως στις διαβητικές γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 είναι η ολιγομηνόρροια και η αμηνόρροια. Οι διαταραχές αυτές είναι τρεις φορές συχνότερες στις διαβητικές γυναίκες από ό,τι στις μάρτυρες<sup>35</sup>. Σε επιδημιολογική μελέτη της εμμηναρχής και των διαταραχών της εμμηνου ρύσεως, σε μη επιλεγμένη ομάδα διαβητικών γυναικών, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1, διαπιστώθηκε ότι η εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη πριν από την ηλικία των 10 ετών οδηγεί σε καθυστέρηση της εμμηναρχής κατά ένα έτος<sup>33</sup>. Διαταραχές της εμμηνου ρύσεως, και συγκεκριμένα ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια, εμφανίζονται δύο φορές, τουλάχιστον, συχνότερα στις διαβητικές γυναίκες από ό,τι στις μάρτυρες. Στις διαβητικές γυναίκες, η καθυστέρηση της εμμηναρχής και οι διαταραχές της εμμηνου ρύσεως σχετίζονται με το χαμηλό βάρος και τα υψηλά επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Επο-

μένως, το χαμηλό σωματικό βάρος και ο ανεπαρκής μεταβολικός έλεγχος ενδέχεται να ευθύνονται για την εμμόνη των διαταραχών αυτών στις διαβητικές γυναίκες. Επιπλέον, οι διαταραχές αυτές αντανακλούν γενικότερη δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες.

### ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ

Μελέτες σε διαβητικά πειραματόζωα, πριν και ύστερα από κατάλληλη αγωγή με ινσουλίνη, αποκάλυψαν καταστολή της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση. Η ανεπαρκής έκκριση της GnRH<sup>36</sup> ή η ελάττωση της ευαισθησίας της υπόφυσης στη δράση της GnRH<sup>37</sup> θεωρήθηκαν ως βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες (Εικόνα 3).

Η απάντηση των γοναδοτροπινών στη GnRH σε διαβητικές γυναίκες έδειξε ότι υπάρχει επίδραση του μεταβολισμού της γλυκόζης στη λειτουργία της υπόφυσης. Εντούτοις, η απάντηση αυτή δεν μπορεί να ερμηνεύσει, από μόνη της, όλες τις διαταραχές της εμμηνου ρύσεως<sup>38</sup>. Σε διαβητικές ασθενείς, που δε ρυθμίζονται σωστά, το μεταβολικό stress, το οποίο προκαλείται από τη διαβητική κετοξέωση, ενεργοποιεί κατεχολαμινεργική απάντηση από τα επινεφρίδια, δεδομένου ότι διαπιστώνεται αύξηση των επιπέδων της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης<sup>39</sup>. Η δοπαμίνη, πρόδρομη ουσία της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης, δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Είναι, όμως, δυνατό, η διαπερατότητα του νευροϋποδοχέα της δοπαμίνης να τροποποιείται στις διαβητικές γυναίκες<sup>40</sup>. Η δοπαμίνη αναστέλλει την έκκριση της LH<sup>41</sup>, είναι, όμως, αιτία αύξησης των επιπέδων άλλων κατεχολαμινών στο κεντρικό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Η αύξηση αυτή προκαλεί, στη συνέχεια, μεταβολικές διαταραχές σε μη θεραπευόμενες ασθενείς. Οι μεταβολικές διαταραχές οδηγούν σε παθολογική έκκριση των γοναδοτροπινών<sup>42</sup>. Εκτός από τις λειτουργικές ανωμαλίες στον υποθάλαμο και στην υπόφυση, οι μεταβολές του τόνου των ενδορφινών (σύστημα ενδογενών οπιούχων) οδηγούν, άμεσα ή έμμεσα, στην αύξηση του δοπαμινεργικού τόνου και στην ελάττωση της έκκρισης της LH, μεταβολές οι οποίες θεωρούνται ως πιθανές αιτίες των διαταραχών της εμμηνου ρύσεως<sup>43</sup> (Εικόνα 3).

### ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η στεροειδογένεση στην ωοθηκική καταστέλλεται, ως άμεσα ή έμμεσα επακόλουθο της έκπτωσης της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκη. Έχει διαπιστωθεί ότι διαβητικές αμηνόρ-

ροϊκές γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα SHBG, οιστραδιόλης (E2), τεστοστερόνης (T) και άλλων ανδρογόνων και οιστρογόνων, σε σύγκριση με διαβητικές γυναίκες, που παρουσιάζουν φυσιολογική έμμηνου ρύση και με μάρτυρες. Τα χαμηλότερα επίπεδα των παραμέτρων αυτών αποδίδονται στην καταστολή της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκη<sup>44</sup>.

Σημειώνεται ότι, στις γυναίκες με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1, διαπιστώνεται, σε αυξημένο ποσοστό (67,9%), εκδήλωση αυτοάνοσης ωοθηκίτιδας, με ανεύρεση ωοθηκικών αντισωμάτων και πρόωμης εκδήλωσης διαταραχών της εμμηνου ρύσεως, όπως η αμηνόρροια<sup>45</sup>.

### ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

Ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι οι γυναίκες με ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 εκδηλώνουν, συχνά, υπερανδρογονισμό (κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας) και πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα. Βρέθηκε, λοιπόν, υψηλό ποσοστό PCOS σε γυναίκες με ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 (18,8% έναντι 6,5 % στο γενικό πληθυσμό,  $p < 0,005$ )<sup>46,47</sup>. Το υψηλό ποσοστό PCOS, σε γυναίκες με ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1, αποδόθηκε στις αυξημένες θεραπευτικές δόσεις της ινσουλίνης, που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη καλύτερης ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη, και στην υπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1. Έτσι, αυξάνονται οι απαιτήσεις της ινσουλίνης, για καλύτερη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ο συνδυασμός αντίσταση στην ινσουλίνη-υπερινσουλιναιμία, χαρακτηριστικό εύρημα του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Ο συνδυασμός αυτός οδηγεί σε αύξηση της συχνότητας εκδήλωσης υπερτρίχωσης, η οποία αποτελεί το δείκτη της κυκλοφορίας αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων και θεωρείται ως κλινικό σημείο του υπερανδρογονισμού. Πριν από την επιτυχή ρύθμιση του σακχάρου με τη χρήση ινσουλίνης, οι διαταραχές που εμφάνιζαν οι γυναίκες στη λειτουργία του γεννητικού άξονα περιλάμβαναν καθυστέρηση της ήβης, ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια, ολιγοωοθυλακιορρηξία και υπογονιμότητα. Οι διαταραχές αυτές αποδίδονται στην πλημμελή ρύθμιση του σακχάρου αίματος, με αποτέλεσμα την κακή επίπωση στην υγεία της ασθενούς<sup>32</sup>. Ωστόσο, ύστερα από την ευρεία και ορθότερη χρήση της ινσουλίνης, φάνηκε ότι οι διαταραχές της εμμηνου ρύσεως είναι συχνές στις διαβητικές γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1, ανεξάρτητα από την καλή ή μη καλή

ρύθμιση του σακχάρου, ενώ τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων στον ορό φαίνεται ότι διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στις εκδηλώσεις τους<sup>44</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1, ανάλογα με την ηλικία έναρξης, μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση της εμμηναρχής, ολιγομηνόρροια, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και υπογονιμότητα, οι οποίες αποδίδονται σε πιθανές διαταραχές της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες. Η εισαγωγή της ινσουλίνης, στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, οδήγησε σε μεγάλη βελτίωση των διαταραχών της εμμηνου ρύσεως. Δεδομένου ότι η απόλυτη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 είναι, πρακτικά, ανέφικτη, θα υπάρχουν, πάντα, ανάλογες διαταραχές της εμμηνου ρύσεως. Τονίζεται ιδιαίτερα ότι η χρήση μεγάλων δόσεων ινσουλίνης, για τη στενή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, σε συνδυασμό με την υπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση κλινικών σημείων του PCOS, καθώς και στην υπερηχογραφική εικόνα πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών.

### Summary

**Panidis D, Koiou E, Kalaitzakis E, Timamopoulou E, Katsikis I, Zournatzi V.**

**Disorders of reproductive system in women, due to diabetes mellitus type-1**

**Helen Obstet Gynecol 21(1): ???-???, 2009**

Type-1 diabetes mellitus is associated with different disturbances in menstrual cycle. The relationship between type-1 diabetes mellitus and these disturbances depend on the age at the onset of type-1 diabetes, particularly when the onset of diabetes occurred in the pre-pubertal period. The abnormalities consist of delay of the age of menarche, infertility and menstrual irregularities, like oligomenorrhea and amenorrhea. It appears that these disturbances are mainly of hypothalamic origin. There is hypofunction of hypothalamus and pituitary by the action of dopamine and endogenous opium-like peptides and metabolic stress, as a result of poor metabolic control. In patients with type-1 diabetes mellitus there is a greater prevalence of PCOS (two to three times more frequently), and is possibly related to treat with supraphysiological doses of insulin. Hyperandrogenism is very often. The insulin therapy improves the symptoms of ovarian disregulation.

**Key words:** type-1 diabetes mellitus, hypothalamus-



*pituitary axis, reproductive system.*

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arrais RF and Dib SA. The hypothalamus-pituitary-ovary axis and type-1 diabetes mellitus: a mini review. *Hum Reprod* 2006; 21: 327-37.
2. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson J D, Foster D W, Kronenberg HM and Larsen PR (eds) *Williams Textbook physiology of reproduction*. Vol 1. New York: Raven Press, 1988, pp 1349-1377 of *Endocrinology*. 9th edn. Saunders, New York, 1998; 751-817.
3. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR. (eds) *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 165-248.
4. Conn PM. The molecular basis of gonadotrophin-releasing hormone action. *Endocr Rev* 1986; 7: 3-10.
5. Fink G. Gonadotrophin secretion and its control. In: Knobil E. and Neill JD (eds) *The Physiology of Reproduction*, Vol.1. NY: Raven Press 1988; 1349-7.
6. Ying SY. Inhibins, activins and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of FSH. *Endocr Rev* 1988; 9: 269-73.
7. Joslin EP, Root HF, White P. The growth, development and prognosis of diabetic children. *JAMA* 1925; 85: 420-2.
8. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril*. 1983; 40: 237-41.
9. Poretsky L, Smith D, Seibel M, Pазianos A, Moses AC, Flier JS. Specific insulin binding sites in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 809-11.
10. Adashi EY, Resnick CE, D, Ercole AJ, Svoboda ME, Van Wyk JJ. Insulin-like Growth Factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985; 6: 400-20.
11. Giudice LC. Insulin-like Growth Factors and ovarian follicular development. *Endocr Rev* 1992; 13: 641-69.
12. The insulin-related ovarian regulated system in health and disease. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. *Endocr Rev* 1999; 20: 535-82.
13. Erickson GF, Danforth DR. Ovarian control of follicle development. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 736-47.
14. White MF, Kahn CR. Mechanisms of insulin action. In: Moller DE (ed) *Insulin resistance*. John Wiley & Sons, NY 1993; 9-47.
15. Mueckler M. Family of glucose-transporter genes: implications for glucose homeostasis and diabetes. *Diabetes* 1998; 39: 6-11.
16. Saltiel AR. Second messengers of insulin action. *Diabetes Care* 1990; 13: 244-56.
17. Nestler JE, Jacobowitz DJ, De Vagras AF, Brick C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with PCOS by activating its own receptor and using Inositol-glycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001-5.
18. Samoto T, Maruo T, Ladines-Llave CA, Matsuo H. et al. Insulin receptor expression in follicular and stromal compartments of the human ovary over the course of follicular growth, regression and atresia. *Endocr J* 1993; 40: 715-26.
19. Dunaif A. Diabetes mellitus and PCOS. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds) *Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific Publications, Boston 1992; 347-58.
20. Diamond MP, Webster BW, Carr RK, Wentz AC, Osteen KG. Human follicular fluid insulin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 990-2.
21. Poretsky L, Kalin M. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987; 8: 132-41.
22. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin on FSH and LH actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 302-9.
23. Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SCC. Insulin enhancement of LH and FSH release by cultured pituitary cells in vitro. *Endocrinology* 1981; 108: 1441-9.
24. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum SHBG in obese women with PCOS. *JCAM* 1991; 72: 83-9.
25. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of IGFBP-1, IGFBP-2 and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 872-8.
26. Zhang F, Proenca R, Maffei M, Baron M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
27. Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. In: Frisch RE (ed) *Adipose tissue and reproduction*. Karger, Basel 1990; 1-26.
28. Suga J, Yoshimasa Y, Yamada K, Yamamoto Y. et al. Differential activation of MAPK by insulin and



- EGF in 3T3-L1 adipocytes: a possible involvement of PI3-kinase in the activation of MAPK by insulin. *Diabetes* 1997; 46: 735-41.
29. Flier JS. Clinical review 94: What, s in a name? In search of leptin, s physiologic role *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1407-13.
30. Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 25-32.
31. Poretsky L, Glover B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian [125I] Insulin binding, and ovarian [125I] insulin-like growth factor-1 binding in the rat. *Endocrinology* 1988; 122: 581-5.
32. Bergquist N. The gonadal function in female diabetics. *Acta Endocrinol (Suppl)* 1954; 19: 1-20.
33. Kjaer K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 524-9.
34. White P. *Diabetes in Childhood and Adolescence*. Lea & Fibiger, Philadelphia 1932; 110-1.
35. Rzepka I, Prochorow M, Tolwinska Z. Menstruation in diabetics girls. *Ginekol Pol.* 1977; 46: 157-61.
36. Johnson LM, Sidman RL. A reproductive endocrine profile in the diabetes (db) mutant mouse. *Biol Reprod* 1979; 20: 552-9.
37. Howland BE, Zebrowski EJ. Pituitary response to GnRH in diabetic male rats. *Experientia* 1980; 36: 610-1.
38. Distiller LA, Sagel J, Morley JE, et al. Pituitary responsiveness to LH-RH in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1975; 24: 378-80.
39. Christensen NJ. Abnormally high plasma catecholamines at rest and during exercise in ketotic juvenile diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 1970; 26: 343-4.
40. Lorenzi M, Karam JH, Mellroy MB, Forsham PH. Increased GH response to dopamine infusion in insulin-dependent diabetic subjects. Indication of possible blood-barrier abnormality. *J Clin Invest* 1980; 65: 146-53.
41. Hagen C, Andersen AN and Djursing H. Evidence of dopaminergic modulation of PRL, LH, FSH, GH and TSH secretion during chronic partial dopamine receptor blockade in normal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 106: 1-7.
42. Djursing H. Hypothalamic-Pituitary-Gonadal function in insulin treated diabetic women with and without amenorrhea. *Dan Med Bull* 1987; 34: 139-47.
43. Griffin ML, South SA, Yankov VI et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and menstrual dysfunction. *Ann Med* 1994; 26: 331-40.
44. Djursing H, Hagen C, Andersen AN et al. Serum sex hormone concentrations in insulin-dependent diabetic women with and without amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985b; 23: 147-54.
45. Snajderova M, Martinek J, Ho Rej Si et al. Premenarchal and postmenarchal girls with IDDM: ovarian and other organ-specific autoantibodies, menstrual cycle. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12: 209-14.
46. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R et al. High prevalence of the PCOS and hirsutism in women with type-1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4182-7.
47. Codner E, Escobar-Morreale HF. Clinical Review: Hyperandrogenism and PCOS in women with type -1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1209-16.
48. Kahn CR. Insulin action, diabetogenes and the cause of type-2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1994; 43: 1066-84.
- Συντομογραφίες: ΑΕΦ: Αιματοεγκεφαλικός φραγμός, ΔΚΟ: Διαβητική Κετοοξέωση.