

**FERTIL YOSHDAGI AYOLLARDA GIPERPROLAKTINEMIYANING  
INSULINOREZISTENTLIKGA TA`SIRI.**

*Toshkent tibbiyot akademiyasi 2- ichki kasalliklar va Endokrinologiya kafedrası  
magistranti*

**Qurbonova Dilnozaxon Asilbek qizi**

**Ilmiy rahbar: Rahimberdieva Z.A**

**Annotatsiya:** *Giperprolaktinemiya (GP) - bu qondagi prolaktin gormoni darajasi normaga nisbatan yuqori bo'lgan holat. Bu sindrom eng keng tarqalgan klinik endokrinologiya muammolaridan biridir. Kattalar aholisining 0,4% ni GP bilan kasallangan bemorlar tashkil qiladi. Reproaktiv kasalliklar ichida esa 9-17% ayollar kasallanadi. Insulin rezistentlik (IR)- endogen yoki ekzogen insulinga metabolik javobning buzilishi. Insulinorezistentlik tarqalishi, ayniqsa, rivojlanayotgan mamlakatlarda va yosh populyatsiyalarda 20% dan 40% gacha ortmoqda. Odatda plazmada prolaktin miqdorining ortishi insulinorezistentlik fenomeni bilan birga keladi.*

**Аннотация:** *Гиперпролактинемия (ГП) – состояние, при котором уровень гормона пролактина в крови превышает норму. Этот синдром является одной из наиболее частых клинических проблем эндокринологии. 0,4% взрослого населения являются пациентами общей практики. Репродуктивными заболеваниями страдают 9-17% женщин. Инсулинорезистентность (ИР) — нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин. Распространенность инсулинорезистентности увеличивается с 20% до 40%, особенно в развивающихся странах и молодом населении. Обычно увеличение количества пролактина в плазме сопровождается явлениями инсулинорезистентности.*

**Abstract:** *Hyperprolactinemia (GP) is a condition in which the level of prolactin hormone in the blood is higher than normal. This syndrome is one of the most common clinical endocrinology problems. 0.4% of the adult population are patients with GP. 9-17% of women suffer from reproductive diseases. Insulin resistance (IR) is a disorder of the metabolic response to endogenous or exogenous insulin. The prevalence of insulin resistance is increasing from 20% to 40%, especially in developing countries and young populations. Usually, an increase in the amount of prolactin in the plasma is accompanied by the phenomenon of insulin resistance.*

**Kalit so'zlar:** *giperprolaktinemiya; insulinorezistentlik; metabolik sindrom*

**Ключевые слова:** *гиперпролактинемия; инсулинорезистентность; метаболический синдром*

**Key words:** *hyperprolactinaemia; insulin resistance; metabolic syndrome*

## KIRISH

Giperprolaktinemiya va insulinresistentlik endokrin tizimining bir-biri bilan bogʻliq murakkab kasalliklari hisoblanadi. Giperprolaktinemiya, ya'ni prolaktin gormonining yuqori darajada ishlab chiqarilishi, asosan gipofiz bezining faoliyatidagi buzilishlar bilan bogʻliq boʻlib, ayollarda ham, erkaklarda ham turli xil klinik asoratlarni keltirib chiqaradi. Shu bilan birga, insulinresistentlik qandli diabet va metabolik sindrom bilan bevosita bogʻliq boʻlib, organizmning insulin gormoniga javobining pasayishi natijasida kuzatiladi. Ushbu ikki patologiyaning oʻzaro aloqasi oʻrganilgan sari, ular orasidagi murakkab mexanizmlar va ta'sirlar tarmogʻi ham aniqroq namoyon boʻlayotgani koʻzga tashlanmoqda. Bu maqolada biz giperprolaktinemiya va insulinresistentlikning rivojlanish omillari, ularning klinik namoyon boʻlish shakllari va oʻzaro bogʻliqligini ilmiy nuqtai nazardan tahlil qilamiz.

Insulinorezistentlik (IR). Nishon to'qimalar birinchi navbatda, jigar, mushak va yog 'to'qimasining insulin stimulyatsiyasiga sust biologik javobi IR kelib chiqqanini bildiradi. IR plazmada glukoza miqdorini pasaytirilishini buzadi, natijada beta-hujayra insulin ishlab chiqarishning kompensatsion o'sishi va giperinsulinemiya kelib chiqadi. IR ning metabolik oqibatlarini giperqlikemiya, gipertenziya, dislipidemiya, yallig'lanish belgilarining ko'payishi, endotelial disfunktsiya va protrombotik holatga olib kelishi mumkin. Hayot tarzini o'zgartirish Hayot tarzini o'zgartirish insulin qarshiligini davolashda asosiy e'tibor bo'lishi kerak. Kaloriyani kamaytirish va ortiqcha insulin talabini rag'batlantiradigan uglevodlardan voz kechish bilan ovqatlanish aralashuvi davolashning asosidir. Jismoniy faollik energiya sarfini oshirishga va skelet mushaklarining insulinga sezgirligini oshirishga yordam beradi. Dori-darmonlar, shuningdek, insulin reaksiyasini yaxshilashi va insulinga bo'lgan ehtiyojni kamaytirishi mumkin. Insulin qarshiligidan kelib chiqadigan asoratlarning aksariyati qon tomir asoratlari va alkogolsiz yog'li jigar kasalliklarining rivojlanishi bilan bog'liq. IRni davolashda asosiy jihatlar quyidagilar. Kaloriyani kamaytirish va ortiqcha insulin talabini rag'batlantiradigan uglevodlardan voz kechish. Jismoniy faollik energiya sarfini oshirishga va skelet mushaklarining insulinga sezgirligini oshirishga yordam beradi. Dori-darmonlar, shuningdek, insulin reaksiyasini yaxshilashi va insulinga bo'lgan ehtiyojni kamaytirishi mumkin. Insulin qarshiligidan kelib chiqadigan asoratlarning aksariyati qon tomir asoratlari va alkogolsiz yog'li jigar kasalliklarining rivojlanishi bilan bog'liq.

Insulin faoliyatiga boshqa ko'plab gormonlar ham ta'sir qiladi; masalan, o'sish gormoni, glyukokortikoidlar, qalqonsimon bez gormonlari, katekolaminlar, androgenlar, qalqonoldi bez gormoni, aldosteron, glyukagon hamda somatostatin insulinga qarshi ta'sir ko'rsatib, uning faoliyatini pasaytiradi [9, 10]. Bu esa karbohidrat almashinuvida buzilishlarga va insulin rezistentligining pre-retseptor, retseptor va post-retseptor mexanizmlarida oshishiga olib keladi.

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) tekshiruvini insulin rezistentligini baholash uchun ishlatiladi. Bu tekshiruv och qoringa olingan glyukoza va insulin darajalari asosida insulin sezgirligini oddiygina hisoblash usuli hisoblanadi. Formulasi:

$$(\text{insulinemiya } [\mu\text{U/mL}] \times \text{glyukozemiya } [\text{mmol/L}]) / 22.5$$

HOMA-IR baland bo'lishi insulin sezgirligining kamayganligini, ya'ni insulin rezistentligini anglatadi. Bu usul oddiy va oson qo'llanilishi bilan afzal arzon va amaliy hisoblanadi.

Adabiyotlarda qalqonsimon bez faoliyati va IR o'rtasidagi munosabatlar haqida ko'plab misollar keltirilgan. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, semiz erkaklarda insulin sezgirligining pasayishi qalqonsimon bez faoliyatining buzilishi bilan sezilarli darajada bog'liq. Boshqa tomondan, boshqa bir tadqiqotda esa eutiroid (qalqonsimon bez faoliyati normal) odamlarda qalqonsimon bez faoliyati metabolik sindrom komponentlari, asosan qon zardobidagi lipidlar va IR bilan bog'liq ekanligi aniqlangan. Shuningdek, normal darajadan past erkin tiroksin (FT4) darajalari to'qimalarda IR oshishi bilan sezilarli darajada bog'liqligi ko'rsatilgan. Oldin davolanmagan qalqonsimon bez yetishmovchiligi va ikkilamchi semizlik, shuningdek, nazoratsiz diabet va IR bilan tashxis qo'yilgan bemorda levotiroksin davolashni boshlash periferik insulin sezgirligi ko'rsatkichlarining yaxshilanishiga olib kelgan. IR, shuningdek, polikistik tuxumdon sindromi, akromegaliya, giperkortizolizm, gipofiz yetishmovchiligi, birlamchi giperparatiroidizm, va buyrak usti bezlaridagi buzilishlar bilan ham sezilarli darajada bog'liqdir.

3. Giperprolaktinemiya. Prolaktin (PRL) oldingi gipofiz bezida, aniqrog'i, laktotrof hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi. Prolaktinning sekreti tezligi kuniga 200 dan 536 mkg / m<sup>2</sup> gacha va yarim yemirilish davri 25 dan 50 minutgacha. Prolaktin jigar (75%) va buyraklar (25%) tomonidan metabollanadi. Ayollarda prolaktinning bazal darajasi o'rtacha 13 ng / ml ni, erkaklarda esa 5 ng / ml ni tashkil qiladi. Ko'pgina laboratoriyalarda qon zardobidagi prolaktin darajasining yuqori normal chegarasi 15-20 ng / ml ni tashkil qiladi. Uning ayollardagi asosiy vazifasi tug'ruqdan keyin sut ishlab chiqarishni tartibga solish va homiladorlik davrida sut bezlarini o'stirishdir. Shuningdek, u reproduktiv organlarga ta'sir qiladi. Prolaktin darajalari uyqu vaqtida eng yuqori bo'ladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, prolaktin ishlab chiqarishda faqatgina gipofiz bezi emas, balki inson yog' to'qimasi ham ishtirok etadi. PRL lipidlar va adipokinlarning (adiponektin, interleykin 6 va leptin) to'planishini to'xtatadi va adipogenezni tartibga solishda ishtirok etadi. Shuningdek, u adipokin sifatida energiya gomeostaziga ta'sir ko'rsatadi va IR namoyon bo'lishida rol o'ynaydi.

Giperprolaktinemiya fertillikdagi buzilishlarga sabab bo'ladigan keng tarqalgan kasallik bo'lib, har ikkala jinsda ham gipogonadizmga va ayollarda, kamdan-kam hollarda erkaklarda galaktoreyaga sabab bo'ladi. Giperprolaktinemiya gipotalamusda gonadoliberin (GnRH) ning pulsi sekreti yasini buzadi va shu bilan follikulni

stimullovchi gormon (FSH) va lyuteinizatsiyalovchi gormon (LH) sekretsiasiga ta'sir qiladi. Natijada Graaf follikulasining yetilish jarayoni to'xtatiladi va ovulyatsiya sodir bo'lmaydi. . Simptomsiz giperprolaktinemiya holatlari ham uchraydi. Bu holatning eng keng tarqalgan sababi prolaktinoma deb ataluvchi adenomalar hisoblanadi, ular gipofiz o'simalarining 40 foizigacha tashkil etadi Ehtimoliy mexanizm gipotalamus neyronlarida dopaminergik faoliyatning bostirilishidir. Prolaktinoma o'smasi va boshqa gipofiz o'smasi monoklonal o'sma hisoblanadi. Farmakologik davolash o'smasi 1 sm dan katta bo'lgan, gipogonadizm, bepustlik, bezovta qiluvchi galaktoreya, xusnbuzar, girsutizm yoki bosh og'rig'i kabi simptomlari mavjud bemorlarda ko'rib chiqilishi kerak. Davolashda tanlov vositasi sifatida dopamin agonistlari — asosan bromokriptin yoki kabergolin qo'llaniladi. Farmakologik davolash samarasiz bo'lgan bemorlarda, ayniqsa o'simta katta bo'lsa, rezektsiyani (o'simtani jarrohlik yo'li bilan olib tashlash) ko'rib chiqish tavsiya etiladi.

Giperprolaktinemiya va IR o'rtasidagi o'zaro munosabatlarning klinik eksperimental dalillari.

Ko'plab tadqiqotlar qon zardobida prolaktin (PRL) darajasining yuqori bo'lishi va periferik to'qimalarning insulin ta'siriga rezistentligi o'rtasida bog'liqlik mavjudligini ko'rsatgan. Pankreatik  $\beta$  hujayralar, adipotsitlar, 2-tur dofamin retseptorlari va dofamin insulin ta'sirini modulyatsiya qilishda muhim rol o'ynaydi. Ortiqcha prolaktin glyukoza va insulin metabolizmi buzilishlariga olib kelishi mumkin, bu esa periferik to'qimalarning glyukoza sezgirligini kamaytiradi, bu holat semiz va semiz bo'lmagan odamlar uchun ham amal qiladi. Tadqiqotlarida prolaktin ajratilgan pankreatik orolchalar orqali harakat qilib, insulin sekretsiasini rag'batlantirishi va pankreatik  $\beta$  hujayralarning ko'payishiga ta'sir ko'rsatishi aniqlangan. Homiladorlik davrida PRL konsentratsiasining fiziologik oshishi  $\beta$  hujayralarda insulin sekretsiasini oshiradi. PRL  $\beta$ -hujayralarning ko'payishini, insulin geni transkripsiasini va glyukoza bog'liq insulin sekretsiasini oshiradi. AQShdan olingan tadqiqotlar natijalari glyukoza va prolaktin birgalikda insulin genining transkripsiasini induktsiya qilishini ko'rsatadi. O'tkazilgan kuzatishlar prolaktin insulin genlari ifodasiga glyukoza bog'liq va bog'liq bo'lmagan ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi. Normal tana vazniga ega, ortiqcha vaznli va semiz bemorlarda visseral va teri osti yog' to'qimalaridan olingan biopsiyalar, qon zardobidagi PRL (prolaktin) konsentratsiyasi va yog' to'qimalari sog'lomligi belgilariga, masalan, peroksizoma proliferatorini faollashtiruvchi gamma retseptori (PPARG), adiponektin (ADIPOQ) va glyukoza tashuvchi 4-tur (GLUT4) bilan bog'liqligini ko'rsatgan . Giperprolaktinemiya bilan og'rikan ayollarda to'qimalarning insulinga sezgirligi normoprolaktinemiya bilan og'rikan ayollarga qaraganda pastroq . PRL konsentratsiasining pasayishi endoteliyning funksiasini va insulinga sezgirlikni yaxshilanishi bilan bog'liq. Boshqa tadqiqotlarga ko'ra, giperprolaktinemiya bilan og'rikan bemorlarda insulinga rezistentlik (IR) na semizlik va na yog' miqdori, bel atrofi yoki tana massasi indeksi (BMI) kabi antropometrik parametrlar bilan bog'liq emas

.Odamlarda og‘ir giprerprolaktinemiya to‘qima IR uchun javobgar mexanizm, hech bo‘lmaganda, qisman insulin retseptorlarining past darajadagi faollashishi bilan bog‘liq ko‘rinadi . Turli tadqiqotlar natijalari prolaktinning ta‘siri odamlar uchun murakkab yoki sharoitga qarab o‘zgaruvchan bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi. PRL pankreatik  $\beta$  hujayralarining o‘shishiga ta‘siridan tashqari, glyukoza bilan rag‘batlantirilgan insulinga sezgirlik chegarasining pasayishi haqida ham xabar berilgan, bu esa PRL 2-toifa diabetga qarshi himoya ta‘siriga ega ekanligini ko‘rsatishi mumkin . Xitoylik olimlar giprerprolaktinemiya chalinmagan erkaklar va ayollar populyatsiyasini o‘rganib, fiziologik konsentratsiyalarda erkin aylanayotgan prolaktin diabet va IRning kamroq uchrashi bilan bog‘liq ekanligini ko‘rsatganlar.

Metformin diabetni davolashda qo‘llaniladigan asosiy dori vositalaridan biridir. Metformin ishlatilishi gipofiz bezidagi ayrim gormonlar darajasiga ta‘sir ko‘rsatadi. U prolaktin (PRL) konsentratsiyasini kamaytiradi, lekin asosan davolanishdan oldin PRL darajasi yuqori bo‘lgan bemorlarda bu ta‘sir kuzatiladi . Prolaktinoma rivojlangan bemorlar ba‘zan dopamin agonistlari bilan davolashga chidamli bo‘ladi. Bunday holatda metformin qo‘llanilishi mumkin, chunki o‘rganilgan bemorlarda u prolaktin darajasini 12 ng/mL ga tushirgan. Bir yillik davolanishdan so‘ng metformin o‘simta hajmini sezilarli darajada kamaytirgan. Masalan, faqat bromokriptin bilan davolashga chidamli bo‘lgan bemorda PRL darajasi oshgan, ammo metformin bilan birgalikda qo‘llanganda PRL konsentratsiyasi sezilarli darajada pasaygan..

Giprerprolaktinemiya bilan og‘rigan bemorlarda insulinga rezistentlik ham kuzatiladi; shuning uchun giprerprolaktinemiya samarali davolash glyukoza darajasiga ijobiy ta‘sir ko‘rsatadi . Bir yoki ikkita oral dori bilan qoniqarli darajada glikemik nazoratga erisholmagan 2-toifa diabet bilan og‘rigan bemorlarda tez ta‘sir qiluvchi bromokriptin (bromokriptin QR) glikemik nazoratni sezilarli darajada yaxshilagan . Bemorlarning metabolik ko‘rsatkichlarini yaxshilash uchun bromokriptin bilan davolash kamida olti oy davom etishi kerak . Giprerprolaktinemiya davolash va shu bilan IRni kamaytirish uchun qo‘llanilishi mumkin bo‘lgan boshqa bir dori kabergolin hisoblanadi

Prolaktin (PRL) darajasining oshishi va periferik to‘qimalarning insulinga qarshiligi faqat endokrin kasalliklarda emas, balki boshqa holatlarda ham birgalikda kuzatiladi. Masalan, neyroleptik dorilarni qabul qilishda ham ushbu ikki holatning uchrashini kuzatish mumkin.

### XULOSA

Ko‘plab ilmiy tadqiqotlar insulinresistentlik va giprerprolaktinemiya o‘rtasida bog‘liqlik borligini ko‘rsatdi. Ushbu hodisaning ehtimoliy mexanizmlarini tushuntiruvchi ko‘plab ilmiy nazariyalar mavjud. Ulardan biri glyukoza va prolaktin birgalikda insulin genlarining transkripsiyasini induktsiya qilishda sinergistik ta‘sir ko‘rsatishini ko‘rsatadi. Shuningdek, prolaktin adipoza (yog‘) to‘qimalarida insulin sezgirligi va metabolik gomeostazni tartibga soluvchi omil sifatida harakat qilishi

mumkinligi ham taklif qilingan. Qon plazmasidagi prolaktin darajasining oshishi ko‘pincha to‘qimalarning insulinga rezistentligini oshishi bilan bog‘liq. Giprerprolaktinemiya va insulin qarshiligi o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik mavzusi nihoyatda qiziqarli bo‘lib, shubhasiz, qo‘shimcha tadqiqotlar va kuzatishlarni talab qiladi.

#### FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013; 6(3): 168–175, doi: 10.4103/0974-1208.121400, indexed in Pubmed: 24347930.
2. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999; 44(12 Suppl): 1075–1084, indexed in Pubmed: 10649814.
3. Prasad DS, Kabir Z, Dash AK, et al. Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Asian Indians: A community study from urban Eastern India. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012; 3(3): 204–211, doi: 10.4103/0975-3583.98895, indexed in Pubmed: 22923938.
4. Ford ES, Li C, Zhao G, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the International Diabetes Federation. *Diabetes Care.* 2008; 31(3): 587–589, doi: 10.2337/dc07-1030, indexed in Pubmed: 18071007.
5. James D, Umekwe N, Edeoga C, et al. Multi-year reproducibility of hyperinsulinemic euglycemic clamp-derived insulin sensitivity in free-living adults: Association with incident prediabetes in the POP-ABC study. *Metabolism.* 2020; 109: 154263, doi: 10.1016/j.metabol.2020.154263, indexed in Pubmed: 32445642.
6. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes.* 2017; 66(4): 815–822, doi: 10.2337/db16-1167, indexed in Pubmed: 28052966.
7. Cree-Green M, Bergman BC, Coe GV, et al. Hepatic steatosis is common in adolescents with obesity and PCOS and relates to de novo lipogenesis but not insulin resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2016; 24(11): 2399–2406, doi: 10.1002/oby.21651, indexed in Pubmed: 27804265.
8. Qaid M, Abdelrahman M. Role of insulin and other related hormones in energy metabolism — A review. *Cogent Food Agriculture.* 2016; 2(1), doi: 10.1080/23311932.2016.1267691.
9. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237(3): E214–E223, doi: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214, indexed in Pubmed: 382871.



10. Cree-Green M, Newnes L, West A, et al. Insulin resistance, but not excess liver fat, is related to hyperandrogenism in adolescent PCOS. Paper presented at Endocrine Society Annual Meeting; June 1, 2014; Washington, DC.
11. Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynol Pol.* 2014; 65(1): 70–76, doi: 10.5603/EP.2014.0010, indexed in Pubmed: 24549605.
12. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2016; 18(8): 75, doi: 10.1007/s11886-016-0755-4, indexed in Pubmed: 27312935.
13. Kim JK. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp to assess insulin sensitivity in vivo. *Methods Mol Biol.* 2009; 560: 221–238, doi: 10.1007/978-1-59745-448-3\_15, indexed in Pubmed: 19504253.
14. Owei I, Jain N, Jones D, et al. Physiology of Glycemic Recovery and Stabilization After Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp in Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11): 4155–4162, doi: 10.1210/jc.2018-01569, indexed in Pubmed: 30239760.
15. Carreau AM, Xie D, Garcia-Reyes Y, et al. Good agreement between hyperinsulinemic-euglycemic clamp and 2 hours oral minimal model assessed insulin sensitivity in adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2020; 21(7): 1159–1168, doi: 10.1111/pedi.13072, indexed in Pubmed: 32592269.
16. Eldin AWJ. Natural history of ROHHAD syndrome: development of severe insulin resistance and fatty liver disease over time. *Clin Diabetes.*
17. Cali AMG, Man CD, Cobelli C, et al. Primary defects in beta-cell exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. *Diabetes Care.* 2009; 32(3): 456–461, doi: 10.2337/dc08-1274, indexed in Pubmed: 19106382.
18. Soop M, Nygren J, Brismar K, et al. The hyperinsulinaemic–euglycaemic glucose clamp: reproducibility and metabolic effects of prolonged insulin infusion in healthy subjects. *Clinical Science.* 2000; 98(4): 367–374, doi: 10.1042/cs19990268, indexed in Pubmed: 10731469.
19. Le DS, Brookshire T, Krakoff J, et al. Repeatability and reproducibility of the hyperinsulinemic-euglycemic clamp and the tracer dilution technique in a controlled inpatient setting. *Metabolism.* 2009; 58(3): 304–310, doi: 10.1016/j.metabol.2008.09.029, indexed in Pubmed: 19217443.
20. Bokemark L, Frödén A, Attvall S, et al. The euglycemic hyperinsulinemic clamp examination: variability and reproducibility. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000; 60(1): 27–36, doi: 10.1080/00365510050185010, indexed in Pubmed: 10757451.
21. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, et al. (on behalf of the European Group for the Study of Insulin Resistance: Relationship between Insulin Sensitivity and

Cardiovascular Disease Risk Study Group). Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance

in non-diabetic individuals. *Diabetologia*. 2009; 52(11): 2345–2349, doi: 10.1007/s00125-009-1508-3, indexed in Pubmed: 19756488.

22. Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003; 17(3): 305–322, doi: 10.1016/s1521-690x(03)00042-3, indexed in Pubmed: 12962688.

23. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, et al. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2007; 30(1): 89–94, doi: 10.2337/dc06-1519, indexed in Pubmed: 17192339.

24. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22(9): 1462–1470, doi: 10.2337/diacare.22.9.1462, indexed in Pubmed: 10480510.

25. Galofré JC, Pujante P, Abreu C, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone and insulin in euthyroid obese men. *Ann Metab*. 2008; 53(3-4): 188–194, doi: 10.1159/000172981, indexed in Pubmed: 19011282.

26. Roos A, Bakker SJJ, Links TP, et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin in Pubmed*: 17090642.

27. Tesić D, Pantelinac P, Radosavljević J, et al. [Hashimoto's hypothyroidism associated with insulin resistance in type 2 diabetes]. *Med Pubmed*: 17066592.

28. Pallotti S, Gasbarrone S, Franzese IT. Relationship between insulin secretion, and thyroid and ovary function in patients suffering from polycystic ovary. *Minerva Endocrinol*. 2005; 30(3): 193–197, indexed in Pubmed: 16208308.

29. Diamanti Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36(10): 691–697, doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01712.x, indexed in Pubmed: 16968464.

30. Bahceci M, Tuzcu A, Bahceci S, et al. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *J Endocrinol Invest*. 2003; 26(7): 655–659, doi: 10.1007/BF03347025, indexed in Pubmed: 14594118.