

*Wojciech Bik¹, Agnieszka Baranowska-Bik², Ewa Wolińska-Witort¹, Lidia Martyńska¹,
Bogusława Baranowska¹

Adiponektyna, leptyna i rezystyna u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCO)

Adiponectin, Leptin and Resistin in women with polycystic ovary syndrome

¹Zakład Neuroendokrynologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
p.o. Kierownika Zakładu: dr med. Wojciech Bik

²Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Streszczenie

Wstęp: Zespół policystycznych jajników (PCOS) należy do najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych u kobiet w okresie rozrodczym. Charakteryzuje się występowaniem w różnym stopniu nasilenia i z różną częstotliwością nieprawidłowych owulacji (oligo- lub anowulacji), niepłodności, hiperandrogenizmu, otyłości i insulinooporności, a w obrazie usg obserwuje się powiększenie jajników z dużą ilością pęcherzyków preantralnych. W zespole PCO stwierdza się skłonność do gromadzenia się tkanki tłuszczowej o charakterystycznej lokalizacji brzusznej. Adipocyty zdolne są do syntetyzowania i wydzielania substancji biologicznie czynnych, w tym leptyny, rezystyny i adiponektyny, które mogą wpływać na gospodarkę lipidową i węglowodanową oraz potencjalnie mogą posiadać zdolność do modulacji przebiegu klinicznego zespołu policystycznych jajników.

Cel pracy: Ocena stężeń leptyny, rezystyny i adiponektyny u szczupłych i otyłych pacjentek z zespołem PCO.

Materiał i metody: 148 kobiet zostało zakwalifikowanych do udziału w badaniu, w tym 81 z rozpoznaniem zespołem PCO (47 szczupłych i 34 z nadwagą lub otyłością) oraz 67 jako grupa kontrolna. U wszystkich badanych osób oceniono stężenia adiponektyny, leptyny i rezystyny, profil lipidowy oraz gospodarkę węglowodanową (glukoza, insulina, wskaźnik HOMA). Poza tym przeprowadzono pomiary antropometryczne (obwód talii i bioder, BMI i BIA). Wyniki podano analizie statystycznej.

Wyniki: W grupie pacjentek z PCO i BMI ≥ 25 stwierdzono najniższe wartości adiponektyny i najwyższe wartości leptyny. Stężenia rezystyny nie różniły się znacząco pomiędzy badanymi grupami. Zgodnie z przewidywaniami najbardziej zaburzony profil lipidowy oraz węglowodanowy charakteryzował podgrupę kobiet z PCO i nadwagą/otyłością.

Wnioski: Stwierdzone u pacjentek z zespołem policystycznych jajników odmienności w poziomach adiponektyny i leptyny są najsilniej wyrażone u chorych z nieprawidłowym BMI. Niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych badań, w tym oceny polimorfizmu genów danych adipokin w celu uzyskania kompleksowego obrazu zespołu PCO.

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników, adiponektyna, rezystyna, leptyna

Summary

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) belongs to the most frequent endocrine disorders found in women of reproductive age. It is characterized by several abnormalities in different grade of frequency and intensity, amongst them: abnormal ovulations (oligo- or anovulation), infertility, hyperandrogenism, obesity and insulin resistance. In addition, ultrasound examination may reveal ovaries enlargement with enhanced number of preantral follicles. In PCOS prevalence to abdominal obesity is also found. Adipocytes are able to produce and secrete biologically active substances, e.g. leptin, resistin and adiponectin, that may influence lipid and carbohydrate metabolism and potentially may modulate clinical course of PCOS.

Aim: Evaluation of leptin, resistin and adiponectin concentration in lean and overweight/obese women with PCOS.

Material and methods: 148 women attended the study: 81 subjects with PCOS (47 lean and 34 overweight/obese) and 67 controls. In all individuals we assessed adiponectin, resistin and leptin concentration as well as lipid profile and carbohydrate metabolism (fasting glucose and insulin levels, HOMA-IR). In addition, anthropometric parameters (waist and hip circumferences, BMI and BIA) were also estimated. Statistical analyses were performed.

Results: In overweight/obese subjects with PCOS the lowest values of adiponectin and the highest concentrations of leptin were found. Resistin levels did not differ between studied groups. As predicted the most disturbed lipid and carbohydrate profiles were seen in individuals with PCOS being overweight/obese.

Conclusions: Variability of adiponectin and leptin levels seen in women with PCOS was the most intensive in individuals with BMI above the normal range. However, additional studies are needed, including adipokine gene polymorphisms, to obtain complex assessment of PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome, adiponectin, resistin, leptin

WSTĘP

Zespół policystycznych jajników (ang. *Polycystic ovary syndrome* – PCOS) należy do najczęściej występujących zaburzeń endokrynologicznych u kobiet w okresie rozrodczym. Szacuje się, że dotyczy on około 4-12% tej populacji (1). Fenotyp pacjentek z tym rozpoznaniem nie jest jednorodny. W różnym nasileniu i z różną częstotliwością obserwuje się zaburzenia miesiączkowania, niepłodność, skórne objawy hiperandrogenizmu, zwiększoną ilość pęcherzyków preantralnych w jajniku, powiększenie jajników, otyłość, hiperinsulinizm z insulinoopornością (1). Ze względu na zróżnicowanie obrazu klinicznego kobiety z zespołem policystycznych jajników szukają porady m.in. u ginekologów, endokrynologów, dermatologów. Zatem problem zespołu PCOS staje się problemem interdyscyplinarnym.

Po raz pierwszy zespół PCO został opisany w latach 30. ubiegłego stulecia przez Steina i Leventhala, którzy przedstawili opis grupy kobiet z brakiem miesiączki, niepłodnością, hirsutyzmem oraz znacznie powiększonymi jajnikami. Z powodu heterogennego spektrum objawów konieczne było utworzenie kryteriów rozpoznania. W 2003 roku powstały tzw. Kryteria Rotterdamskie opracowane przez dwa Towarzystwa: European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) i American Society for Reproductive Medicine (ASRM), wymagające do postawienia rozpoznania spełnienia 2 spośród 3 warunków: zaburzenia miesiączkowania z oligo- lub anowulacją, obecność klinicznych (pod postacią hirsutyizmu, trądziku, łysienia typu męskiego) lub biochemicznych wykładników hiperandrogenizmu, obraz usg jajników (jajniki policystyczne z co najmniej 12 pęcherzykami o średnicy 2-9 mm w każdym jajniku i/lub objętość jajnika > 10 ml). Dodatkowo należy wykluczyć wrodzony przerost nadnerczy, guzy wydzielające androgeny, zespół Cushinga, hiperprolaktynemię oraz zaburzenia czynności tarczycy (2). W 2006 roku Towarzystwo Nadmiaru Androgenów (The Androgen Excess Society – AES) wydało własne wytyczne służące rozpoznaniu zespołu PCO, wg których konieczne jest spełnienie wszystkich warunków spośród poniższych: stwierdzenie hiperandrogenizmu (hirsutyzm i/lub hiperandrogenemia), zaburzenia jajnikowe (oligo- lub anowulacja i/lub policystyczne jajniki), wykluczenie patologii przebiegających z nadmiarem androgenów (nieklasyczny przerost nadnerczy, nowotwory wydzielające androgeny, nadużywanie egzogennych androgenów lub substancji o działaniu

anabolicznym, hiperprolaktynemia, zaburzenia czynności tarczycy, zespół Cushinga, zespół oporności insulinowej) (3). Należy podkreślić fakt, iż ani w Kryteriach Rotterdamskich, ani w mniej rozpowszechnionych kryteriach AES nie bierze się pod uwagę występującej u około 50% pacjentek z zespołem PCO nadwagi/otyłości z nadmiarem tkanki tłuszczowej o charakterystycznej lokalizacji brzusznej (4) oraz insulinooporności, którą stwierdza się nawet w 50-70% przypadków (5).

Zarówno otyłość typu brzuszego, jak i insulinooporność, oraz wtórna do nich hiperinsulinemia mogą mieć wpływ na patomechanizm zaburzeń hormonalnych i biochemicznych stwierdzanych w zespole PCO.

Badania prowadzone w ostatnich latach dotyczące roli tkanki tłuszczowej i adipocytów wskazują, iż tkanka tłuszczowa nie powinna być już dłużej rozpatrywana jako jedynie magazyn energetyczny. Okazało się, że adipocyty są zdolne do syntezy i uwalniania szeregu substancji biologicznie czynnych wywierających działanie auto-, para- i endokrynne.

Leptyna, odkryta w 1994 roku, jest białkiem wytwarzanym głównie w podskórnej tkance tłuszczowej (6). Receptory leptynowe, należące do receptorów cytokinowych klasy I, rozmieszczone są w różnych tkankach i narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym (głównie w podwzgórzu), tkance mięśniowej szkieletowej, komórkach beta trzustki, wątrobie, szpiku oraz jajnikach. Leptyna wywiera swoje działanie nie tylko na regulację przyjmowania pokarmów, ale także moduluje gospodarkę węglowodanową i lipidową, wpływa na procesy immunologiczne oraz na procesy rozrodcze (7). Wyniki niektórych badań wskazują, że u kobiet z zespołem PCO występuje skłonność do hiperleptynemii, a poziomy leptyny w surowicy odwrotnie koreluje ze wskaźnikami płodności (8). Jednakże inni badacze nie potwierdzają statystycznie istotnych podwyższonych wartości leptyny u kobiet z PCO w porównaniu do grupy kontrolnej po skorygowaniu wyników względem BMI (9).

Rezystyna, adipocytokina odkryta w 2001 roku, syntetyzowana jest w adipocytach tkanki tłuszczowej wisceralnej oraz w makrofagach (10). Badania doświadczalne wskazują na rolę rezystyny w procesach zapalnych, albowiem wykazano, iż podwyższone stężenia rezystyny towarzyszą przewlekłemu zapaleniu (11). Ponadto stwierdzono, że rezystyna może wpływać na nasilenie insulinooporności w mechanizmie stymulacji glukoneogenezy

i glikogenolizy oraz może modyfikować ekspresję transportera GLUT4, co prowadzi do zmniejszenia utylizacji glukozy w komórkach mięśni szkieletowych (12).

W przeciwieństwie do rezystyny, którą uważa się za białko antagonizujące działanie insuliny, adiponektyna wywiera szereg korzystnych działań metabolicznych (13). **Adiponektyna** jest wydzielana w tkance tłuszczowej wisceralnej, ale ostatnie doniesienia wskazują na możliwość syntezy tej adipocytokiny również przez kardiomiocyty (14). Istnieje odwrotna zależność pomiędzy ilością tkanki tłuszczowej a stężeniami krążącej adiponektyny. Sugeruje się, że adiponektyna posiada właściwości przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe, korzystnie wpływa na profil lipidowy oraz moduluje insulinowrażliwość. Szereg badań wskazuje, że u pacjentek z zespołem PCO stężenia adiponektyny są niższe niż u kobiet zdrowych (15), co może wpływać na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych (16).

Celem pracy była ocena stężeń leptyny, rezystyny i adiponektyny w grupie kobiet z zespołem PCO, zarówno szczupłych, jak i z nieprawidłową masą ciała (z nadwagą lub otyłością).

MATERIAŁ I METODY

Materiał

Do badania zakwalifikowano 148 kobiet, w tym 81 z rozpoznaniem zespołem PCO oraz 67 stanowiących grupę kontrolną. W grupie osób z PCO wyodrębniono dwie podgrupy: 47 osób z prawidłową masą ciała ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) oraz 34 osoby z nadwagą i otyłością ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$).

Rozpoznanie zespołu PCO zostało postawione wg obowiązujących kryteriów, zgodnie z następującymi wytycznymi: obecność oligoowulacji lub anowulacji, kliniczne lub biochemiczne wykładniki hiperandrogenizmu, po wykluczeniu hiperprolaktynemii, wrodzonego przerostu nadnerczy oraz guzów wydzielających androgeny. U wszystkich pacjentek z zespołem PCO w badaniu usg sondą transwaginalną wykazano obecność policystycznych jajników. Nasilenie hirsutyizmu oceniono na podstawie zmodyfikowanej skali Ferrimana-Gallwey'a.

Kryteria wykluczające z udziału w badaniach były następujące: ostre i przewlekłe choroby zapalne, choroby nowotworowe, choroby nerek i wątroby, przyjmowanie leków antykoncepcyjnych w ciągu 6 miesięcy poprzedzających udział w badaniu, palenie papierosów, nadmierne spożywanie alkoholu.

Krew pobierano na czczo (po co najmniej 8-godzinnej przerwie w jedzeniu i picciu) do próbek zawierających inhibitory proteaz (aprotyninę i EDTA) oraz próbek do badań biochemicznych. Bezpośrednio po pobraniu próbki materiału biologicznego zostały odwirowane, a następnie uzyskana surowica została rozpipetowana do 2 ml próbek i zamrożona w temperaturze -70°C .

Wykonano pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI, obwód talii i bioder, wskaźnik talia/biodra). Zawartość tkanki tłuszczowej badano metodą bioimpedacji elektrycznej (BIA) z użyciem aparatu Tanita.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej CMKP. Wszystkie osoby biorące udział w badaniu podpisały formularz świadomej zgody.

Metody

Stężenie adiponektyny całkowitej oraz leptyny w surowicy oceniano za pomocą metody RIA (*Linco Research*). Rezystyna była badana z użyciem metody ELISA (*Bio Vendor Laboratory Medicine*). Stężenie insuliny było mierzone przy pomocy metody IRMA (*BioSource*).

Glukoza i parametry lipidowe były oceniane przy użyciu rutynowych badań laboratoryjnych.

Czułość oznaczenia adiponektyny wynosiła 1 ng/ml ze zmiennością wewnątrzserijną $< 10\%$ i międzyseryjną $< 10\%$.

Czułość oznaczenia leptyny wynosiła 0,5 ng/ml ze zmiennością wewnątrzserijną $< 10\%$ i międzyseryjną $< 10\%$.

Czułość oznaczenia rezystyny wynosiła 0,1 ng/ml ze zmiennością wewnątrzserijną $< 10\%$ i międzyseryjną $< 10\%$.

Insulinooporność oceniano przy pomocy wskaźnika HOMA, który definiowano jako: stężenie insuliny na czczo ($\mu\text{U/ml}$) X stężenie glukozy na czczo (mmol/l)/22,5. Wartości HOMA-IR $> 2,5$ uznawano za insulinooporność.

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona z użyciem pakietu Statistica wersja 7.1 PL.

Normalność rozkładu badano testem Shapiro-Wilka i Kołomogorowa-Smirnova z poprawką Lilleforsa.

Ze względu na brak normalności rozkładu danych w części badanych parametrów do weryfikacji hipotezy dotyczącej zróżnicowania więcej niż 2 grup stosowano test Kruskala-Wallisa, a przy porównaniu dwóch grup stosowano test Manna-Whitney'a.

Istotność statystyczną ustalono na poziomie $p < 0,05$.

WYNIKI

Dane antropometryczne, wiek oraz wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego podane zostały w tabeli 1.

Wszystkie osoby biorące udział w badaniu były w porównywalnym wieku. Pomiedzy podgrupą kobiet z rozpoznaniem zespołem PCO i prawidłową masą ciała, a grupą kontrolną nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic w zakresie parametrów oceniających dystrybucję tkanki tłuszczowej (BMI, BIA, obwód talii i bioder) oraz w pomiarach ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego.

Porównanie parametrów antropometrycznych pomiędzy pacjentkami z ze-

Tabela 1. Dane kliniczne i antropometryczne.

	PCO (BMI ≥ 25) n = 34	PCO (BMI < 25) n = 47	Grupa kontrolna n = 67
Wiek	27,65 ± 7,12	25,91 ± 5,33	28,19 ± 11,12
RR skurczowe (mmHg)	130 ± 15,8	130 ± 17,25	122 ± 14,2
RR rozkurczowe (mmHg)	81 ± 7,1 ^b	80 ± 7,35	75 ± 5,59
BMI (kg/m ²)	30,1 ± 4,8 ^{a,c}	22,35 ± 2,355	21,96 ± 1,80
Obwód talii (cm)	90,66 ± 9,56 ^{a,c}	75,17 ± 6,92	75,33 ± 7,06
Obwód bioder (cm)	108,93 ± 9,03 ^{a,c}	94,17 ± 8,23	96,67 ± 6,78
BIA	38,62 ± 4,65 ^{a,c}	27,78 ± 5,78	28,00 ± 4,98

^ap < 0,001 PCO (BMI ≥ 25) vs. PCO (BMI < 25)

^bp < 0,01 PCO (BMI ≥ 25) vs. grupa kontrolna

^cp < 0,001 PCO (BMI ≥ 25) vs. grupa kontrolna

społem PCO i co najmniej nadwagą, a kobietami z grupy kontrolnej wykazano istotnie wyższe wartości w zakresie BMI, obwodu talii i bioder oraz BIA w grupie badanej. Takie same różnice stwierdzono po dokonaniu porównania pomiędzy podgrupami kobiet z PCO. Dodatkowo grupa kobiet z nadwagą lub otyłością i cechami PCO charakteryzowała się istotnie wyższymi wartościami ciśnienia rozkurczowego w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, ale nie podgrupy pacjentek z PCO i prawidłową masą ciała.

Dane dotyczące stężeń w surowicy badanych adipokin oraz wyniki badań biochemicznych (profil lipidowy, a także ocena gospodarki węglowodanowej – glukoza, insulina, wskaźnik HOMA) zostały przedstawione w tabeli 2.

Analiza wartości rezystyny wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami. Stężenia adiponektyny w surowicy były statystycznie najwyższe w grupie kontrolnej (p < 0,05 przy porównaniu z obydwoma grupami pacjentek z zespołem PCO). Nie było istotnych statystycznie różnic

przy porównaniu wyników adiponektyny uzyskanych w podgrupach pacjentek z zespołem PCO, ale należy zauważyć tendencję do niższych wartości u kobiet z nadwagą i otyłością. Najwyższe stężenia leptyny zaobserwowano w podgrupie kobiet z zespołem PCO i BMI ≥ 25, różniły się one statystycznie w porównaniu do dwóch pozostałych grup biorących udział w badaniu.

W zakresie profilu lipidowego nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentkami szczupłymi z zespołem PCO a grupą kontrolną. Znamienności statystyczne stwierdzono natomiast w podgrupie pacjentek z PCO i nieprawidłową masą ciała. Cholesterol całkowity był istotnie wyższy w tej podgrupie kobiet przy porównaniu z podgrupą pacjentek szczupłych z PCO, ale nie w odniesieniu do grupy kontrolnej. HDL cholesterol był istotnie niższy a stężenia triglicerydów wyższe przy porównaniu z wynikami uzyskanymi w dwóch podgrupach osób z prawidłową masą ciała. Porównanie stężeń glukozy nie wykazało istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami, pomimo rysującej się tendencji do wyższych wartości u osób z nieprawidłową masą ciała. Wartości insuliny w tej podgrupie były najwyższe z za-

Tabela 2. Stężenia adipokin w surowicy, profil lipidowy oraz parametry gospodarki węglowodanowej.

	PCO (BMI ≥ 25) n = 34	PCO (BMI < 25) n = 47	Grupa kontrolna n = 67
Rezystyna (ng/ml)	4,4 ± 2,03	4,06 ± 1,64	4,08 ± 2,69
Adiponektyna (ug/ml)	8,11 ± 4,68 ^d	9,50 ± 4,8 ^f	11,92 ± 6,72
Leptyna (ng/ml)	22,98 ± 8,83 ^{b,e}	11,21 ± 4,99	12,24 ± 6,17
Cholesterol całkowity (mg/dl)	204 ± 40,26 ^a	173 ± 20,53	182 ± 20,23
HDL (mg/dl)	60 ± 20,79 ^{a,d}	70 ± 13,05	71 ± 13,13
LDL (mg/dl)	124 ± 22,38 ^{a,e}	82,8 ± 16,02	81 ± 25,98
Triglicerydy (mg/dl)	113 ± 46,15 ^{a,d}	80,5 ± 15,08	87,47 ± 34,15
Glukoza (mmol/l)	5,07 ± 1,96	4,57 ± 1,48	4,57 ± 0,76
Insulina (IU/ml)	20,99 ± 18,60 ^c	14,92 ± 11,10	11,47 ± 13,35
HOMA	5,27 ± 5,29 ^{a,d}	3,04 ± 2,92 ^f	1,69 ± 0,89

^ap < 0,05 PCO (BMI ≥ 25) vs. PCO (BMI < 25)

^bp < 0,001 PCO (BMI ≥ 25) vs. PCO (BMI < 25)

^cp < 0,05 PCO (BMI ≥ 25) vs. grupa kontrolna

^dp < 0,01 PCO (BMI ≥ 25) vs. grupa kontrolna

^ep < 0,001 PCO (BMI ≥ 25) vs. grupa kontrolna

^fp < 0,05 PCO (BMI < 25) vs. grupa kontrolna

znaczoną istotnością statystyczną przy porównaniu do grupy kontrolnej. Najwyższe wartości wskaźnika insulinooporności HOMA stwierdzono u pacjentek z PCO i nadwagą/otyłością, a najniższe w grupie kontrolnej.

DYSKUSJA

Leptyna jest jedną z pierwszych odkrytych adipokin. Szereg badaczy skupiło się nad rolą leptyny w zespole PCO. **Pomimo wieloletnich badań ich wyniki pozostają nadal niejednoznaczne.** Dane z naszego obecnego projektu wskazują na obecność znacznie wyższych stężeń leptyny w surowicy u kobiet z rozpoznaniem PCO oraz towarzyszącą nadwagą lub otyłością. Nie stwierdziliśmy różnic w średnich wartościach leptyny pomiędzy dwoma grupami kobiet z prawidłową masą ciała. Jest to zgodne ze stwierdzeniem, że podwyższone wartości leptyny stwierdzane są u osób z nadwagą lub otyłością oraz opornością na leptynę (5). Niektórzy autorzy sugerują, że stężenia leptyny w PCO są porównywalne pomiędzy kobietami zdrowymi a tymi z rozpoznaniem zespołem PCO po wyłączeniu BMI jako parametru zakłócającego (9). Przeciwnie, inni badacze wykazują wyższe poziomy leptyny u kobiet z PCO w porównaniu do kobiet zdrowych dobranych pod względem BMI (17).

W badaniach prowadzonych przez Ravishankar Ram i wsp., wykazano znamienne wyższe stężenie tej adipokiny u pacjentek z zespołem PCO niezależnie od masy ciała w porównaniu do zdrowych, szczupłych kobiet (18). Interesujące się wyniki badań Calvar i wsp. w których stwierdzono, że pacjentki z zespołem PCO i insulinoopornością niezależnie od masy ciała wykazują wyższe poziomy leptyny (19). Również Li i wsp. potwierdzają, że obecność zespołu PCO wiąże się z hiperleptynemią (8). Dodatkowo, autorzy ci wykazali podwyższone stężenia leptyny również w płynie z pęcherzyków jajnikowych. Interesujące jest również odkrycie tych badaczy, iż hiperleptynemia wydaje się odwrotnie korelować ze stopniem płodności w zespole PCO, a to stwierdzenie zostało postawione na podstawie wyników procedury zapłodnienia *in vitro* (8).

Dyskusyjne pozostają także dane dotyczące poziomów rezystyny w surowicy pacjentek z zespołem PCO. W naszym obecnym badaniu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy chorymi z zespołem policystycznych jajników, zarówno z prawidłową masą ciała, jak i podwyższonym BMI, a kobietami zdrowymi. Wyniki te są zgodne z pracami ostatnio opublikowanymi przez Olszanecką-Glinianowicz i wsp. (20). Autorzy ci wykazali także brak korelacji pomiędzy rezystyną a poziomami insuliny, wskaźnikiem insulinooporności HOMA oraz BMI. Również Arikani i wsp. przeprowadzili badania nad szczupłymi kobietami z zespołem PCO i ich rezultaty są porównywalne do uzyskanych w naszym projekcie (21). Interesujące dane pochodzą z pracy opublikowanej przez Seow i wsp. (22), w której wykazano, iż pomimo porównywalnych

wartości rezystyny w surowicy pacjentek z zespołem policystycznych jajników i zdrowych kobiet mRNA dla rezystyny w adipocytach uzyskanych od osób z PCO jest dwukrotnie wyższe. Z drugiej strony, inni badacze potwierdzili podwyższone wartości rezystyny w surowicy u kobiet z PCO (23), ale nie można wykluczyć, że wzrost ten związany jest z masą ciała, co sugerują badania prowadzone przez Panidis i wsp. (24). Natomiast prace opublikowane przez Carmina i wsp. wskazują na porównywalne poziomy rezystyny u kobiet z rozpoznaniem PCO i odpowiadających im pod względem BMI zdrowych osób z grupy kontrolnej (25, 26).

Kontrowersje dotyczą także wartości adiponektyny w surowicy pacjentek z zespołem PCO. Nasze badania wskazują na obniżenie poziomów adiponektyny u kobiet chorych w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, jednakże bez znamienych różnic pomiędzy pacjentkami z PCO szczupłymi a otyłymi lub z nadwagą. Dane te potwierdzają rezultaty opublikowane przez Sharifi i wsp., według których hipoadiponektynemia w przebiegu zespołu policystycznych jajników jest niezależna od BMI (27). Nasze wyniki pozostają również w zgodzie z metaanalizą przeprowadzoną przez Toulis i wsp. (28). Dane uzyskane w serii badań prowadzonych przez Carmina i wsp. wskazują na niższe wartości adiponektyny u otyłych kobiet z zespołem PCO w porównaniu do odpowiadających im pod względem masy ciała kobiet z grupy osób zdrowych. W pracach tych uzyskano także znamienne niższe poziomy adiponektyny pomiędzy podgrupami PCO podzielonymi w zależności od BMI, niższe wartości obserwowano u osób otyłych. Dodatkowo potwierdzono, iż u kobiet z prawidłową masą ciała i towarzyszącym zespołem policystycznych jajników, poziomy adiponektyny są niższe w porównaniu do grupy kontrolnej i ten rezultat pozostawał prawdziwy także w odniesieniu do kobiet zdrowych, lecz otyłych (25, 29, 30). Jednakże inni badacze wykazali obniżenie stężeń adiponektyny w surowicy jedynie u pacjentek z PCO i podwyższonym ponad normę BMI (15, 20, 28). Interesujące są wyniki uzyskane przez Arikani i wsp. (21). W grupie szczupłych kobiet z niedawno rozpoznaniem zespołem PCO wartości adiponektyny były wyższe niż w dobranej pod względem BMI grupie kontrolnej. Autorzy tłumaczą te wyniki nieobecnością insulinooporności, jak również brakiem cech przewlekłego zapalenia.

Podsumowując wyniki naszej pracy oraz dane z piśmiennictwa, można stwierdzić, że istniejące rozbieżności w ocenie wartości badanych adipokin w grupie kobiet z zespołem policystycznych jajników potwierdzają zróżnicowanie szeroko pojętych zaburzeń hormonalnych i metabolicznych, i są wynikiem heterogenności obrazu klinicznego. Wydaje się, że niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych badań, w tym badań polimorfizmów genów adipokin, celem uzyskania kompleksowego obrazu zespołu PCO.

PIŚMIENNICTWO

1. Skalba P: Zespół policystycznych jajników. [W:] Endokrynologia Ginekologiczna. PZWL, Warszawa 2008.
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004 Jan; 81 (1): 19-25.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al.: Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov; 91 (11): 4237-45.
4. Faloiu E, Canibus P, Gatti C et al.: Body composition, fat distribution and metabolic characteristics in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2004 May; 27 (5): 424-9.
5. Garuti G, Depalo R, Vita MG et al.: Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reprod Biomed Online* 2009 Oct; 19 (4): 552-63.
6. Auwerx J, Staels B: Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-742.
7. Israel D, Chua S Jr: Leptin receptor modulation of adiposity and fertility. *Trends Endocrinol Metab* 2010 Jan; 21 (1): 10-6.
8. Li MG, Ding GL, Chen XJ et al.: Association of serum and follicular fluid leptin concentrations with granulosa cell phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 expression in fertile patients with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec; 92 (12): 4771-6.
9. Bideci A, Camurdan MO, Yeşilkaya E et al.: Serum ghrelin, leptin and resistin levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2008 Aug; 34 (4): 578-84.
10. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ et al.: Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 Jan 10; 300 (2): 472-6.
11. Pang SS, Le YY: Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006 Feb; 3 (1): 29-34.
12. Skowrońska B, Fichna M, Fichna P: Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2005; tom 1, nr 3: 21-29.
13. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR: Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007 May; 9 (3): 282-9.
14. Wang Y, Lau WB, Gao E et al.: Cardiomyocyte-derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010 Mar; 298 (3): E663-70.
15. Ardawi MS, Rouzi AA: Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005 Jun; 83 (6): 1708-16.
16. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R et al.: Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Apr; 93 (4): 1276-84.
17. Pusalkar M, Meherji P, Gokral J et al.: Obesity and polycystic ovary syndrome: association with androgens, leptin and its genotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2010 May 26 [Epub ahead of print].
18. Ravishankar Ram M, Gokulakrishnan Sundararaman P, Malathi R. Body fat distribution and leptin correlation in women with polycystic ovary syndrome: endocrine and biochemical evaluation in South Indian population. *Reproductive Medicine and Biology* 2005 (4): 71-78.
19. Calvar CE, Intebi AD, Bengolea SV et al.: Leptin in patients with polycystic ovary syndrome. Direct correlation with insulin resistance. *Medicina (B Aires)* 2003; 63 (6): 704-10.
20. Olszanecka-Glinianowicz M, Kuglin D, Dąbkowska-Huś A, Skalba P: Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Oct 1; [Epub ahead of print].
21. Arikian S, Bahceci M, Tuzcu A et al.: Serum resistin and adiponectin levels in young non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010 Mar; 26 (3): 161-6.
22. Seow KM, Juan CC, Wu LY et al.: Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Hum Reprod* 2004 Jan; 19 (1): 48-53.
23. Munir I, Yen HW, Baruth T et al.: Resistin stimulation of 17alpha-hydroxylase activity in ovarian theca cells in vitro: relevance to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Aug; 90 (8): 4852-7.
24. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A et al.: Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004 Feb; 81 (2): 361-6.
25. Carmina E, Orio F, Palomba S et al.: Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005 Mar; 152 (3): 389-94.
26. Carmina E, Orio F, Palomba S et al.: Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006 Apr; 119 (4): 356.e1-6.
27. Sharifi F, Hajhosseini R, Mazloomi S et al.: Decreased adiponectin levels in polycystic ovary syndrome, independent of body mass index. *Metab Syndr Relat Disord* 2010 Feb; 8 (1): 47-52.
28. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D et al.: Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009 May-Jun; 15 (3): 297-307.
29. Carmina E, Napoli N, Longo RA et al.: Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol* 2006 Jan; 154 (1): 141-5.
30. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A et al.: Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jul; 92 (7): 2500-5.

otrzymano/received: 07.01.2011
zaakceptowano/accepted: 10.02.2011

Adres/address:
*Wojciech Bik
Zakład Neuroendokrynologii i Klinicznej CMKP
ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa
tel.: (22) 569-38-50, fax: (22) 569-38-59
e-mail: zncmkp@op.pl, zne@cmkp.edu.pl