



Insulin resistance and serum concentrations of ovarian and adrenal androgen in obese women without additional disease and with polycystic ovary syndrome

Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Michał Banaś, Barbara Zahorska-Markiewicz, Dorota Kuglin*, Joanna Mokrzycka*, Alicja Mentel*

Department of Pathophysiology Medical University of Silesia

* Student Scientific Society in Department of Pathophysiology Medical University of Silesia

Abstract

The aim of the present study was to evaluate serum concentrations of adrenal and ovarian androgens and sex hormone – binding globulin in obese women without additional diseases and in obese women with polycystic ovary syndrome with and without insulin resistance.

Material and methods: The study group involved 73 obese women (39 with PCOS - A and 34 obese without additional diseases – B). The serum concentration of glucose and insulin were measured and the study group was divided on the basis of HOMA index into two subgroups: A I – PCO without insulin resistance (n = 18, mean age $27,2 \pm 5,9$ yr ; BMI $33,2 \pm 3,5$ kg/m²); AII - PCO with insulin resistance (n = 21, mean age $27,5 \pm 7,1$ yr; BMI $37,6 \pm 6,5$ kg/m²); B I – obese without insulin resistance (n = 8, age $33,5 \pm 7,5$ yr; BMI $35,2 \pm 4,8$ kg/m²); B II – obese with insulin resistance (n = 24, age $30,3 \pm 5,2$ yr; BMI $36,4 \pm 5,8$ kg/m²). Body mass and height were measured and body mass index was calculated with formula. Body composition was measured using bioimpedance method. The serum concentrations of FSH, LH, total and free testosterone, androstendione, DHEAS, SHBG and insulin were determined by RIA method and glucose was determined by enzymatic procedure.

Results: We observed significantly higher body mass, fat mass and BMI in AII subgroup when compared to AI,

BI and BII subgroups. Only serum concentration of free testosterone was significantly higher in AII subgroup when compared to AI subgroup. We observed a positive correlation between serum concentrations of insulin and free testosterone in both groups A and B, moreover we observed positive correlations between serum concentrations of insulin and both DHEAS and LH in group B.

Conclusions: It seems that insulin resistance plays a key role in the development of hyperandrogenism in obese women. However mechanisms leading to hyperandrogenism in PCOS are still unrevealed and seem to be more complex.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 6(56): 921-926)

Key words: obesity, insulin resistance, PCO syndrome



M. Olszanecka-Glinianowicz
Department of Pathophysiology Medical University
of Silesia
Medyków Street 18
40-752 Katowice, Poland



Insulinooporność a stężenie androgenów jajnikowych i nadnerczowych w surowicy otyłych kobiet bez chorób towarzyszących i z zespołem policystycznych jajników

Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Michał Banaś, Barbara Zahorska-Markiewicz, Dorota Kuglin*, Joanna Mokrzycka*, Alicja Mentel*

Katedra Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

* Koło STN przy Katedrze Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Streszczenie

Celem prezentowanej pracy była ocena stężenia w surowicy androgenów nadnerczowych i jajnikowych oraz globuliny wiążącej hormony płciowe w 2 grupach kobiet: otyłych bez chorób towarzyszących i otyłych z zespołem PCO z uwzględnieniem występowania u nich stanu insulinooporności.

Materiał i metody: Badaniom poddano grupę 73 otyłych kobiet (39 z zespołem PCO - A i 34 z otyłością prostą bez chorób towarzyszących - B). Po wykonaniu oznaczeń stężenia w surowicy glukozy i insuliny na czczo, na podstawie wskaźnika HOMA badane grupy podzielono na podgrupy: A I - PCOS insulinooporne (n = 18, wiek $27,2 \pm 5,9$ lat; BMI $33,2 \pm 3,5$ kg/m²); AII - PCOS insulinooporne (n = 21, wiek $27,5 \pm 7,1$ lat; BMI $37,6 \pm 6,5$ kg/m²); B I - otyłe insulinooporne (n = 8, wiek $33,5 \pm 7,5$ lat; BMI $35,2 \pm 4,8$ kg/m²); B II - otyłe insulinooporne (n = 24, wiek $30,3 \pm 5,2$ lat; BMI $36,4 \pm 5,8$ kg/m²). Zmierzono masę ciała i wzrost, wskaźnik masy ciała wyliczono ze wzoru. Oceny składu ciała dokonano metodą bioimpedancji przy użyciu aparatu Bodystat. Metodą radioimmunologiczną (RIA) oznaczono stężenia: FSH, LH, testosteronu całkowitego i wolnego, androstendionu, DHEAS, SHBG oraz insuliny a metodą kolorymetryczną stężenia glukozy.

Wyniki: Podgrupa AII charakteryzowała się istotnie wyższą masą ciała i masą tłuszczu oraz BMI w porównaniu z pozostałymi podgrupami. Tyko stężenie testosteronu wolnego było wyższe w podgrupie AII w porównaniu z podgrupą AI.

W obu grupach A i B zaobserwowaliśmy dodatnie korelacje między stężeniami insuliny i testosteronu wolnego, ponadto w grupie B występowały dodatnie korelacje między stężeniami insuliny a DHEAS i LH.

Wnioski: Wydaje się, że insulinooporność odgrywa kluczową rolę w rozwoju hiperandrogenizmu u otyłych kobiet ale w zespole PCO mechanizmy prowadzące do hiperandrogenizacji są o wiele bardziej złożone.

(Endokrynol Pol 2005; 6(56): 921-926)

Słowa kluczowe: otyłość, insulinooporność, zespół PCO



M. Olszanecka-Glinianowicz
Katedra Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej
w Katowicach
ul. Medyków 18
40-752 Katowice
tel./fax (032) 2526091
e-mail: magols@esculap.pl

Wstęp

W 1988 roku Reaven [1] sformułował pojęcie metaboliczny zespół X (obecnie nazywany zespołem metabolicznym), który charakteryzuje się otyłością brzuszną, insulinoopornością, hiperinsulinemią i dyslipidemią. Aktualnie do zespołu metabolicznego zalicza się również m. in. zaburzenia osi podwzgórze - przysadka - nadnercza, nadciśnienie i chorobę niedokrwienną serca.

W zespole metabolicznym otyłość androidalna indukuje insulinooporność i hiperinsulinemię poprzez wzrost wydzielania przez adipocyty kwasów tłuszczowych [2], hormonów peptydowych - leptyny i rezystyny i cytokin prozapalnych - czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) i interleukiny - 6 [3].

Insulinooporność tkanek mięśniowej i tłuszczowej u otyłych powoduje wyrównawczy wzrost

syntezy insuliny i hiperinsulinemii. Hiperinsulinemia powoduje wzrost aktywności osi przysadka - podwzgórze - nadnercza, co z kolei prowadzi do wzrostu wytwarzania i wzrostu stężenia w surowicy androgenów nadnerczowych u otyłych [4] Zwiększone stężenie insuliny hamuje także wątrobową syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co powoduje zwiększone stężenie w surowicy frakcji wolnego testosteronu [5].

W latach 80-tych zaobserwowano, że insulinooporność i podwyższony poziom krążącej insuliny, mogą także uczestniczyć w patogenezie zespołu policystycznych jajników [6,7]. Częstość występowania hiperinsulinemii i insulinooporności u pacjentek z zespołem PCO wynosi około 50%, przy czym częściej występują one u otyłych (około 70 %) niż u szczupłych (około 20 - 40%) pacjentek z tym zespołem [8].

Na poziomie jajnika, insulina może działać poprzez własne receptory [9] i receptory dla insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I (IGF- I) [10].

Efektami działania na jajnik podwyższonego stężenia insuliny są :

- zwiększona odpowiedź jajników na gonadotropiny prawdopodobnie poprzez wzrost ilości receptorów dla LH [11] oraz receptorów dla IGF [10], co powoduje wzrost produkcji androgenów [12]
- zwiększona proliferację komórek tekalnych [13],
- wzrost aktywności 17 α -hydroksylazy oraz 17-20 liazy [14,15],
- wzrost ekspresji dehydrogenazy 3 β -OH steroidowej w komórkach ziarnistych [16].

Mimo licznych dowodów na udział insuliny w patogenezie zaburzeń hormonalnych w otyłości i zespole PCO nie do końca jest jasne czy insulinooporność i hiperinsulinemia są jedynymi czynnikami odpowiedzialnymi za występowanie hiperandrogenizmu i niskiego poziomu SHBG w tych stanach chorobowych.

Dlatego celem prezentowanej pracy była ocena stężenia w surowicy androgenów nadnerczowych i jajnikowych oraz globuliny wiążącej hormony płciowe w 2 grupach kobiet otyłych bez chorób towarzyszących i otyłych z zespołem PCO z uwzględnieniem występowania u nich stanu insulinooporności.

Materiał i metoda

Badaniom poddano grupę 73 otyłych kobiet, z których 39 miało zdiagnozowany zespół policytycznych jajników (grupa A) a 34 było zdiagnozowanych jako otyłość prosta bez chorób towarzyszących (grupa B).

Kryteriami wykluczenia w obu badanych grupach były amenorrhoea i stosowanie leków w ostatnich 6 miesiącach.

Po wykonaniu oznaczeń stężenia w surowicy glukozy i insuliny na czczo, na podstawie wskaźnika HOMA (wyliczonego ze wzoru $HOMA = \text{glukoza mmol/l} \times \text{insulina } \mu\text{IU/ml} / 22,5$; wartości prawidłowe $< 2,77$), badane grupy podzielono na cztery podgrupy :

A I – otyłe z zespołem PCO bez insulinooporności (n = 18);

AII - otyłe z zespołem PCO z insulinoopornością (n = 21);

B I – otyłe bez insulinooporności (n = 8);

B II – otyłe z insulinoopornością (n = 24).

Charakterystykę badanych podgrup przedstawia tabela 1.

Badanie przeprowadzono po udzieleniu informacji i wyrażeniu zgody przez pacjentki. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej.

Zmierzono masę ciała i wzrost, wskaźnik masy ciała wyliczono ze wzoru $BMI = \text{masa ciała (kg)} / [\text{wzrost (m)}]^2$. Oceny składu ciała dokonano metodą bioimpedancji przy użyciu aparatu Bodystat.

Próbki krwi były pobierane rano na czczo (15 godzin od ostatniego posiłku), w fazie folikularnej pomiędzy 2 a 6 dniem cyklu miesięcznego z żyły łokciowej przy użyciu systemu zamkniętego Vacutiner.

Po odwirowaniu surowica była przechowywana w temperaturze od -20 do -70 ° C w zależności od metody.

U wszystkich badanych oznaczono następujące parametry:

- metodą radioimmunologiczną (RIA) stężenia: hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu lutropowego (LH), testosteronu całkowitego i wolnego, androstendionu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) oraz insuliny
- metodą kolorymetryczną stężenie glukozy.

Uzyskane dane analizowano przy użyciu programu komputerowego STATISTICA.

Ponieważ rozkład większości zmiennych różnił się od rozkładu normalnego stosowano statystyki nieparametryczne. Do wykazania różnic między badanymi grupami w zakresie poszczególnych zmiennych zastosowano test Kołmogorowa - Smirnowa. Zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi badano za pomocą testu korelacji rang Spearmana. Za warunek znamienności statystycznej uznawano wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Podgrupa AII charakteryzowała się istotnie wyższym BMI a także masą ciała i masą tłuszczu w porównaniu z podgrupą AI, nie obserwowaliśmy takich różnic między podgrupami BII i BI (tabela 1).

Stężenie w surowicy glukozy było istotnie wyższe w podgrupie AII w porównaniu z podgrupami BI i BII. Nie zaobserwowaliśmy różnic w stężeniu insuliny między podgrupami AI i BI oraz podgrupami AII i BII (tabela 2).

Stężenie w surowicy gonadotropin przysadkowych FSH i LH nie różniło się między podgrupami AI i AII, ale jak można było oczekiwać było istotnie wyższe w obu tych podgrupach w porównaniu z podgrupami BI i BII (tabela 3).

Nie zaobserwowaliśmy różnic w stężeniu w surowicy SHBG i DHEAS między badanymi podgrupami. Stężenie w surowicy androstendionu było najwyższe w podgrupie AII ale różnice istotne statystycznie występowały tylko między tą podgrupą a podgrupami BI i BII. Również stężenie testosteronu wolnego było najwyższe w podgrupie AII, ale istotna statystycznie różnica występowała tylko między podgrupami AII i AI (tabela 3).

W podgrupie AI stężenie insuliny korelowało ujemnie ze stężeniem LH ($r = -0,49$; $p = 0,04$); nie zaobserwowaliśmy natomiast istotnych korelacji między stężeniem w surowicy insuliny i wartościami wskaźnika HOMA a stężeniem androgenów jajnikowych i nadnerczowych oraz stężeniem białka SHBG.

W podgrupie AII stwierdziliśmy ujemną korelację między BMI a stężeniem w surowicy SHBG ($r = -0,60$; $p = 0,01$). Stężenie insuliny korelowało dodatnio tylko z BMI ($r = 0,44$; $p = 0,04$) ale również nie zaobserwowaliśmy istotnych korelacji między stężeniem w surowicy insuliny i wartościami wskaźnika HOMA a stężeniem androgenów jajnikowych i nadnerczowych oraz stężeniem białka SHBG. Natomiast kiedy ocenialiśmy związki między tymi parametrami w całej grupie pacjentek z zespołem PCO zaobserwowaliśmy dodatnie korelacje między stężeniem insuliny i wartościami wskaźnika HOMA a BMI, masą ciała, masą tłuszczu w kg i stężeniem testosteronu wolnego (tabela 4).

W podgrupie BI wartości wskaźnika HOMA korelowały ujemnie ze stężeniem SHBG ($r = -0,71$; $p = 0,04$), ale nie zaobserwowaliśmy istotnych korelacji między stężeniem w surowicy insuliny i wartościami wskaźnika HOMA a stężeniem androgenów jajnikowych i nadnerczowych oraz parametrami antropometrycznymi.

W podgrupie BII zaobserwowaliśmy dodatnią korelację między masą ciała a stężeniem testosteronu całkowitego ($r = 0,39$; $p = 0,04$) oraz ujemną korelację między BMI a stężeniem w surowicy SHBG ($r = -0,40$; $p = 0,04$). Stężenie insuliny w surowicy korelowało dodatnio ze stężeniem w surowicy LH i testosteronu wolnego oraz masą tłuszczu, a wartości wskaźnika HOMA ze stężeniem w surowicy LH i testosteronu wolnego oraz BMI, masą ciała i masą tłuszczu (tabela 5). Kiedy ocenialiśmy całą grupę otyłych bez chorób towarzyszących zaobserwowaliśmy dodatnie korelacje między stężeniem w surowicy insuliny a stężeniami w surowicy DHEAS, LH i testosteronu wolnego oraz BMI, masą ciała i masą tłuszczu (tabela 6).

Tabela 1. Charakterystyka badanych podgrup

| | AI n = 18 | AII n = 21 | BI n = 8 | BII n = 26 |
|--------------------------|--------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Wiek (lata) | 27,2 ± 5,9 | 27,5 ± 7,1 | 33,5 ± 7,5 [#] ^ | 30,3 ± 5,2 |
| Masa ciała (kg) | 88,2 ± 10,1 | 101,2 ± 17,2 ^{**} | 93,6 ± 13,7 | 95,4 ± 18,9 |
| BMI (kg/m ²) | 33,2 ± 3,5 | 37,6 ± 6,5 ^{**} | 35,2 ± 4,8 | 36,4 ± 5,8 [*] |
| FFM (kg) | 50,6 ± 3,8 | 55,1 ± 7,8 [*] | 53,4 ± 3,2 | 53,7 ± 6,4 |
| FFM (%) | 58,0 ± 6,9 | 55,0 ± 5,7 | 57,7 ± 5,0 | 57,1 ± 5,3 |
| Tłuszcz (kg) | 37,6 ± 10,6 | 46,1 ± 12,6 [*] | 40,1 ± 11,3 | 41,8 ± 13,9 |
| Tłuszcz (%) | 42,0 ± 7,0 | 45,0 ± 5,9 | 42,3 ± 5,0 | 42,9 ± 5,3 |

^{**} $p < 0,01$ AI vs. AII

[#] $p < 0,05$ AI vs. BI

^{*} $p < 0,05$ AI vs. BII

[^] $p < 0,05$ AII vs. BI

Tabela 2. Stężenie w surowicy glukozy i insuliny, oraz wartości wskaźnika HOMA

| | AI | AII | BI | BII |
|------------------|-----------|---------------------------|-------------------------|--|
| Glukoza (mmol/l) | 5,0 ± 0,5 | 5,3 ± 0,7 | 4,9 ± 0,6 [^] | 4,9 ± 0,6 [%] |
| Insulina (μIU/l) | 7,6 ± 2,3 | 23,0 ± 7,8 ^{***} | 9,9 ± 3,1 ^{^^} | 22,0 ± 10,6 ^{++++ &&&&} |
| HOMA | 1,7 ± 0,5 | 5,5 ± 2,2 ^{***} | 2,1 ± 0,5 ^{^^} | 4,8 ± 2,6 ^{++++ &&&&} |

^{**} $p < 0,01$; ^{***} $p < 0,000$ AI vs. AII

^{&&&&} $p < 0,00005$ AI vs. BII

[^] $p < 0,05$; ^{^^} $p < 0,005$ AII vs. BI

[%] $p < 0,05$ AII vs. BII

⁺⁺⁺⁺ $p < 0,000001$ BI vs. BII

Tabela 3. Stężenie w surowicy gonadotropin, androgenów i SHBG

| | AI | AII | BI | BII |
|------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|---|
| FSH (IU/l) | 7,5 ± 3,2 | 6,3 ± 2,4 | 4,4 ± 1,2 [#] ^ | 4,7 ± 2,1 ^{&} % |
| LH (IU/l) | 8,8 ± 6,8 | 7,5 ± 4,9 | 3,2 ± 1,9 [#] ^ | 3,5 ± 2,3 ^{&} % |
| DHEAS (umol/l) | 6,9 ± 4,2 | 6,2 ± 4,4 | 5,5 ± 2,6 | 9,2 ± 6,6 |
| Androstendion (nmol/l) | 15,1 ± 6,2 | 17,4 ± 6,2 | 12,5 ± 4,4 [^] | 12,5 ± 4,4 [%] |
| T. całkowity (nmol/l) | 2,3 ± 1,0 | 2,5 ± 0,7 | 1,6 ± 0,6 ^{^^} | 1,4 ± 0,7 ^{% &&&&} |
| T. wolny (pg/ml) | 12,0 ± 7,1 | 19,3 ± 7,8 ^{**} | 12,8 ± 10,4 | 14,1 ± 12,8 |
| SHBG (nmol/l) | 41,2 ± 27,8 | 32,1 ± 26,4 | 45,5 ± 24,4 | 34,8 ± 22,4 |

^{**} $p < 0,005$ AI vs. AII

[#] $p < 0,05$ AI vs. BI

[&] $p < 0,05$; ^{&&&&} $p < 0,000001$ AI

vs. BII

[^] $p < 0,05$; ^{^^} $p < 0,005$ AII vs. BI

[%] $p < 0,05$ [%] $p < 0,005$ AII vs. BII

Tabela 4. Korelacje w całej grupie z zespołem PCO

| | BMI | Masa ciała | Tłuszcz kg | Testosteron wolny |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| insulina | 0,47 ^{**} | 0,46 ^{**} | 0,40 ^{**} | 0,40 [*] |
| HOMA | 0,53 ^{**} | 0,50 ^{**} | 0,43 ^{**} | 0,36 [*] |

Tabela 5. Korelacje w podgrupie BII

| | BMI | Masa ciała | Tłuszcz kg | LH | Testosteron wolny |
|----------|--------|------------|------------|--------|-------------------|
| insulina | | | 0,41 * | 0,45 * | 0,42 * |
| HOMA | 0,47 * | 0,47 * | 0,46 * | 0,42 * | 0,51 ** |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ **Tabela 6.** Korelacje stężeń insuliny i androgenów w grupie otyłych bez zespołu PCO

| | BMI | Masa ciała | Tłuszcz kg | DHEAS | LH | Testosteron wolny |
|----------|---------|------------|------------|--------|--------|-------------------|
| Insulina | 0,40 * | 0,40 * | 0,38 * | 0,36 * | 0,36 * | 0,37 * |
| HOMA | 0,44 ** | 0,43 * | 0,42 ** | 0,34 * | 0,36 * | 0,45 ** |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Dyskusja

Powyżej opisano znane mechanizmy działania podwyższonego stężenia insuliny na jajnik i oś podwzgórze – przysadka – nadnercza oraz rolę otyłości w rozwoju insulinooporności. Natomiast Pasquali i Casimirri [17] zaobserwowali, że przyrost masy ciała często poprzedza zaburzenia miesiączkowania i objawy hiperandrogenizacji, oraz że u części takich kobiet rozwija się zespół PCO. Powyższe obserwacje są zgodne z uzyskanymi przez nas wynikami ponieważ pacjentki z podgrupy AII charakteryzowały się istotnie wyższą masą ciała, BMI i zawartością tłuszczu w porównaniu z pozostałymi podgrupami.

Także stężenie insuliny i wartość wskaźnika HOMA w podgrupie AII były istotnie wyższe w porównaniu z podgrupami AI i BI, ale nie różniły się od stężeń insuliny i wartość wskaźnika HOMA w podgrupie BII.

W obydwu grupach A i B zaobserwowaliśmy korelacje między masą ciała i BMI oraz masą tłuszczu, takie korelacje nie występowały przy podziale na podgrupy z wyjątkiem korelacji między insuliną masą tłuszczu w podgrupie BII.

Powyższe obserwacje są zgodne z wynikami uzyskanymi przez Aciena i wsp. [18], którzy również zaobserwowali korelacje między stężeniem w surowicy insuliny a BMI w grupach otyłych kobiet z i bez zespołu PCO.

Nie zaobserwowaliśmy różnic w stężeniach w surowicy LH i FSH między podgrupami AI i AII oraz BI i BII, ale stężenia obydwu tych hormonów były istotnie wyższe w podgrupach AI i AII w porównaniu z podgrupami BI i BII. Te obserwacje różnią się od uzyskanych przez Aciena i wsp. [18], którzy nie obserwowali różnic w stężeniach tych hormonów między otyłymi z i bez zespołu PCO.

W naszej pracy występowały także ujemne korelacje między stężeniem insuliny a stężeniem LH w podgrupie AI i dodatnie korelacje między stężeniem insuliny a stężeniem LH w podgrupie BII. Pierwsza korelacja jest trudna do wyjaśnienia i wymaga dalszych badań, natomiast druga jest zgodna z patomechanizmem rozwoju zespołu PCO gdzie hiperinsulinemia i insulinooporność między innymi wywierają wpływ na amplitudę pulsów

uwalniania LH i rozwój hiperandrogenizmu jajnikowego [19]. Dlatego wydaje się, że otyłe kobiety z insulinoopornością powinny być uważniej monitorowane (wywiad dotyczący miesiączkowania i cech hirsutyizmu i okresowe kontrolne badania hormonalne) ponieważ u części z nich może w przyszłości rozwinąć się zespół PCO. Za takim postępowaniem przemawiają również pozostałe stwierdzone w tej podgrupie dodatnie korelacje, tzn. korelacje między stężeniem w surowicy insuliny i wartościami HOMA a stężeniem w surowicy DHEAS i testosteronu wolnego oraz dodatnią korelacją między masą ciała a stężeniem testosteronu całkowitego, które nie występowały w pozostałych podgrupach.

Stężenie androstendionu i testosteronu całkowitego było istotnie wyższe w podgrupie AII w porównaniu z podgrupami BI i BII ale nie obserwowaliśmy różnic między podgrupami AII i AI. Natomiast stężenie testosteronu wolnego było istotnie wyższe w podgrupie AII w porównaniu z podgrupą AI. W obu badanych grupach A i B zaobserwowaliśmy dodatkowo korelacje między stężeniem w surowicy insuliny i wartościami wskaźnika HOMA a stężeniem testosteronu wolnego. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami Kissebaha i wsp. [20] oraz Burghena i wsp. [21]. Nie zaobserwowaliśmy natomiast korelacji między stężeniem surowicy insuliny a stężeniem w surowicy testosteronu całkowitego w żadnej z badanych grup, co różni się od wyników uzyskanych przez Burghena i wsp. [21], którzy obserwowali takie korelacje zarówno u otyłych kobiet z jak i bez zespołu PCO.

Stężenie SHBG nie różniło się istotnie między badanymi podgrupami, ale w podgrupach BII i AII zaobserwowaliśmy ujemną korelację między BMI a stężeniem w surowicy SHBG. Te obserwacje są zgodne z wynikami wcześniejszych badań [4]. Nie stwierdziliśmy natomiast w żadnej z badanych podgrup obserwowanej przez Preziosiego i wsp. [22] ujemnej korelacji między stężeniami w surowicy insuliny i SHBG, ale ci badacze sugerują, że insulinooporność może być zjawiskiem wtórnym do obniżenia stężenia w surowicy SHBG i wzrostu stężenia testosteronu.

Uzyskane przez nas wyniki sugerują, że otyłość i insulinooporność są związane z występowaniem hiperandrogenizmu, ale wydaje się że w zespole

PCO są raczej czynnikiem inicjującym, a toczące się dalej zaburzenia hormonalne mają o wiele bardziej złożony mechanizm. Jest to zgodne z wynikami wielu ostatnich badań, które wykazały, że zespół PCO występuje u predysponowanych genetycznie kobiet po zadziałaniu czynnika inicjującego takiego jak otyłość czy hiperinsulinemia [23,24]. Wśród wielu defektów genetycznych branych pod uwagę w patogenezie zespołu PCOS, znajdują się geny zaangażowane w sekrecję insuliny takie jak gen receptor insuliny, gen VNTR (rozproszone fragmenty genu insuliny), gen substratu receptora insulinowego, gen insulinopodobnego czynnika wzrostu - I (IGF-I), gen receptora IGF - I, gen białka wiążącego IGF-I [25,26].

Wnioski

Wydaje się, że insulinooporność odgrywa kluczową rolę w rozwoju hiperandrogenizmu u otyłych kobiet bez chorób towarzyszących ale w zespole PCO mechanizmy prowadzące do hiperandrogenizacji są o wiele bardziej złożone.

Piśmiennictwo

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
2. Boden G, Chen X, Ruiz J, et al. Mechanisms of fatty acid -induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 1994; 93: 2438-2446
3. Guerre - Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30: 13-19
4. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone - binding globulin in obesity. *Intern J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 suppl.2: 64 -70
5. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 1266-1274
6. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hiperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-116
7. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174
8. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774 -800
9. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, et al. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors in normal human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 728-734
10. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin - related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20: 535-582
11. Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ, et al. Insulin -like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985; 6: 400-420
12. Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, Chang RJ. The effects of insulin and insulin -like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 894-902
13. Dulęba AJ, Spaczyński RZ, Olive DL. Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca - interstitial cells. *Fertil Steril* 1998; 69: 335-340
14. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-623
15. Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocrinol Rev* 1988; 9: 295-318
16. McGee E, Sawetawan C, Bird I, et al.. The effects of insulin on 3 beta hydroksysteroid dehydrogenase expression in human luteinized granulosa cells. *J Soc Gynecol Investing* 1995; 2: 535-541
17. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 1-16
18. Acien P, Quereda F, Matallin P et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72: 32-40
19. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway G. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1-17
20. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocr metab* 1982; 54: 254-260
21. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *J Clin Endocr Metab* 1980; 50: 113-116
22. Preziosi P, Barrett - Connor E, Papoz L et al. Interrelation between plasma sex hormone - binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the telecom study. *J Clin Endocr Metab* 1993; 76: 283-287
23. Govind A, Obhrai MS, Clayton R. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 38-43
24. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first - degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75: 53-58
25. Franks S, Gharani N, Waterworth D et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod* 1997; 12: 2641-2648
26. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 717-725