

leczenia objawów wypadowych. Dopiero w 1948 roku Albright i Reinfensten zasugerowali celowość stosowania estrogenów w prewencji osteoporozy. Dopiero jednak w latach 60. po publikacji małżeństwa Roberta i Thelmy Wilson oraz R.E. Brevetti „Specific procedures for the elimination of the menopause” w Western Journal of Surgery zaczęto na dużą skalę popularyzować stosowanie terapii substytucyjnej. Idea ta zawarta została w książce Roberta Wilsona „Feminine for ever” która ukazała się w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii w 1966 roku. Koncepcja bycia „kobietą na zawsze” rozbudowana została przez W.Coopera w wydanej w Anglii w 1975 roku książce „No Change”. W okresie tym zaczęto analizować związek pomiędzy stosowaniem estrogenów a chorobą wieńcową, pierwsze prace epidemiologiczne ukazały się na początku lat osiemdziesiątych. Związek pomiędzy terapią substytucyjną a chorobą Alzheimera, problemami stomatologicznymi, okulistycznymi to dopiero ostatnia dekada ubiegłego stulecia.

Międzynarodowe Towarzystwo Menopauzy powstało w Jerozolimie w 1978 roku, Europejskie powołano w Nicei w roku 1990. Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy powstało w 1995 roku z inicjatywy profesora Stefana Zgliczyńskiego.

Po okresie bezgranicznego, często bezmyślnego zachwytu i założenia, że estrogenoterapia u kobiet w peri- i postmenopauzie uczyni je wszystkie pięknymi, zdrowymi, mądrymi i bogatymi, po ukazaniu się wyników badań Nurses Health Study, HERS, ERA, WISDOM, obu odnóg badania WHI, badania Million Women Study, HABITS i wielu, wielu innych rozpoczął się odwrót od substytucji hormonalnej, który w ostatnich latach doprowadził do osiągnięcia pewnego konsensusu i dość już precyzyjnego określenia zysków i strat wynikających z przedłużonej ekspozycji na wysokie stężenia hormonów płciowych.

Ciągle dążymy do znalezienia tego rzeczywistego złotego środka, chyba jesteśmy już dość blisko, ale...

Historia HTZ to okresy wzlotów i upadków, to rzeczywista sinusoida zachwytności i zastrzeżeń, bezdyskusyjnego zaufania i bezgranicznej negacji. W historii tej obok ogromnego postępu wiedzy, poznania zjawisk fizjologicznych, rozwoju biochemii, farmakologii, niewątpliwego wpływu na upowszechnienie badań epidemiologicznych mają swoje, wcale nie takie małe miejsce emocje, strach, nadzieje, carcinofobia, narastające oczekiwania, próby poszukiwania „winnych” dolegliwości wynikających ze schorzeń, wieku czy nawyków. Historia terapii substytucyjnej jest w pewnym stopniu historią życia kobiet w drugiej połowie XX wieku, odmiennych postaw, oczekiwań. To historia zmiany postawy kobiety w stosunku do własnego dojrzewania, osiągnięcia apogeum życia.

S-17

Gonady

*Przewodniczący sesji:
Piotr Skalba, Marek Mędraś*

Wykłady programowe

PR16

ETIOPATOGENEZA HIRSUTYZMU*Piotr Skalba*

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Hirsutyzm nazywa-oraz hirsutyzm idiopatyczny, który definiowany jest jako hirsutyzm z prawidłowym stężeniem androgenów we krwi i owulacyjnymi, regularnymi cyklami menstruacyjnymi.

Hirsutyzm u większości pacjentek stanowi objaw chorób przebiegających z podwyższonym wydzielaniem androgenów. Ich źródłem mogą być zarówno nadnercza, jak i jajniki, a także, wtórnie, tkanka tłuszczowa. Jednakże wzrost włosów ostatecznych i rozwój gruczołów łojowych jest zależny nie tylko od stężenia androgenów we krwi, ale i od wrażliwości na nie jednostki włosowo-łojowej. Z jednej strony, u części pacjentek z bardzo wysokimi stężeniami androgenów we krwi nie dochodzi do rozwoju hirsutyizmu, z drugiej - istnieje grupa pacjentek z prawidłowymi wartościami hormonów we krwi i regularnymi, owulacyjnymi cyklami menstruacyjnymi, u których pojawia się hirsutyizm.

Mieszek włosowy jest strukturą złożoną z elementów nabłonka, pochodzących z ektodermy i skóry właściwej, wywodzącej się z mezodermy. Leżące u podstawy mieszka komórki nabłonkowe, zwane macierzą, są zdolne do proliferacji i różnicowania, a w wyniku ich rogowacenia powstaje łodyga włosa. Zasadniczym, łącznotkankowym elementem mieszka włosowego jest brodawka włosa. Brodawka włosa odpowiada za wzrost włosa i różnicowanie komórek części nabłonkowej mieszka włosowego, a ponadto wpływa na rodzaj powstałego włosa i reguluje jego cykl wzrostu. Zniszczenie brodawki powoduje trwałą utratę włosa, podczas gdy uszkodzenie części nabłonkowej jest odwracalne. Formowanie mieszków włosowych rozpoczyna się w obrębie brodawki włosa (części mezodermalnej), w której powstaje sygnał indukujący różnicowanie ektodermy, co w konsekwencji pozwala na rozwój włosa. Wzrost włosów u ludzi odbywa się cyklicznie przez fazy: anagenu (wzrostu), katagenu (zahamowania i inwolucji), telogenu (spoczynku i wypadania). Dynamika cykli wzrostowych włosów zależy od części ciała i typu mieszka włosowego. Faza anagenu trwa średnio 2-7 lat, przy czym dla włosów na owłosionej skórze głowy okres ten wynosi średnio 4 lata, podczas gdy dla włosów zlokalizowanych na ciele 3-6 miesięcy. Fazy katagenu i telogenu dla włosów na głowie i na ciele są do siebie zbliżone i trwają odpowiednio 2-3 tygodni i 3-4 miesięcy. Faza anagenu jest krytyczna dla rozwoju hirsutyizmu, bowiem to w tym okresie dochodzi do wzrostu brodawki i trzonu włosa, czego efektem może być zamiana włosa meszkowego na końcowy. Z kolei długość cykli włosowych wiąże się z czasem życia włosa,

co przekłada się na okres konieczny do uzyskania efektu leczniczego u pacjentek z hirsutyzmem.

Androgeny pełnią kluczową rolę w rozwoju mieszków włosowych większości okolic ciała. Przed dojrzewaniem w okolicach ciała androgeno-zależnych włosy są typu męskiego, a gruczoły łojowe są małe. Wraz ze wzrastającymi stężeniami androgenów jednostki włosowo-łojowe są stymulowane do tworzenia włosów ostatecznych, bądź gruczołów łojowych w zależności od płci i okolicy ciała. Potwierdzeniem udziału androgenów w tym procesie jest obserwacja, że hirsutyzm nigdy nie pojawia się przed okresem dojrzewania. Interesujący jest fakt, że androgeny wydłużają fazę anagenu dla włosów zlokalizowanych na skórze ciała, a skraca ją dla włosów skóry głowy.

Wzrost produkcji hormonów androgennych jest zaliczany do najczęściej występujących endokrynopatii u kobiet. Wzrost stężenia androgenów we krwi może być spowodowany nadmierną ich produkcją w obrębie nadnerczy, jak w przypadku czynnościowego hiperandrogenizmu (FAH), wrodzonego przerostu nadnerczy, czy nowotworów lub też pochodzić z jajników (zespół policystycznych jajników, nowotwory).

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest uważany za najczęstszą przyczynę hiperandrogenizmu u kobiet w okresie rozrodczym, a podstawę jego rozpoznania stanowi występowanie 2 spośród 3 objawów: oligo- lub anowulacji, hiperandrogenizmu stwierdzonego klinicznie i/lub w badaniach laboratoryjnych, policystycznych jajników w badaniu ultrasonograficznym (występowanie 12 lub więcej pęcherzyków o śr. 2-9mm w jednym jajniku lub objętość jajnika >10ml), przy wykluczeniu innych przyczyn występowania w/w zaburzeń, jak: nieklasyczny przerost nadnerczy, nowotwory, dysfunkcja podwzgórzowo-przysadkowa i.t.p.

Działanie androgenów w obrębie tkanek docelowych następuje po ich przyłączeniu do receptora androgenowego (AR). Receptor androgenowy w mieszkach włosowych jest zlokalizowany w brodawkach skórnych i zewnętrznej pochewce włosa. Po przyłączeniu androgenów do ich receptorów komórki brodawek skórnych uwalniają czynniki wzrostu pobudzające na drodze parakrynej mieszki włosowe do wzrostu. W aspekcie powyższych informacji oczywistym staje się występowanie hirsutyzmu u pacjentek z chorobami przebiegającymi z podwyższonymi stężeniami androgenów. Należy jednak zauważyć, iż chociaż hiperandrogenizm jest istotnym czynnikiem dla stymulacji wzrostu włosów końcowych, to do podtrzymania tego wzrostu wystarczające są fizjologiczne stężenia tych hormonów. Obecnie uważa się, że w patogenezie hirsutyzmu uczestniczy większa ilość czynników niż tylko androgeny. Świadczy o tym chociażby zróżnicowanie owłosienia w poszczególnych regionach skóry, oraz brak ścisłej korelacji między stężeniami androgenów we krwi a nasileniem hirsutyzmu.

Rola czynników miejscowych jest szczególnie istotna w patogenezie hirsutyzmu idiopatycznego. Uważa się, że jedynie 5-15% kobiet z hirsutyzmem spełnia kryteria rozpoznania idiopatycznego hirsutyzmu. U tych kobiet czynniki miejscowe, takie jak: polimorfizm receptora androgenowego, aktywność izoenzymów 5- α -reduktazy, hormon wzrostu (GH), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF), insulinę, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy i estrogeny, działające w obrębie skóry i mieszków włosowych wydają się pełnić dominującą rolę.

Gen dla AR znajduje się na chromosomie X. Region kodujący białko obejmuje 8 egzonów, poprzedzielanych intronami. W 1 egzonie znajduje się polimorficzny obszar obejmujący 11-31 powtórzeń (średnio 21 +/- 2) trójnukleotydu, zawierającego zasady: cymetydynę, adeninę, guaninę (CAG). Wzrost liczby powtórzeń nukleotydu wiąże się ze spadkiem jego aktywności, a tym samym spadkiem wrażliwości tkanek na androgeny, natomiast krótsze allele sprzyjają rozwojowi objawów hiperandrogenizacji u kobiet. U kobiet z hirsutyzmem stwierdzono 16 +/- 3 powtórzeń CAG, a ponadto wykazano odwrotną korelację między nasileniem hirsutyzmu a liczbą powtórzeń CAG. Nadmierna aktywność AR u tych kobiet powoduje wzrost siły działania androgenów na tkanki docelowe przy ich prawidłowych stężeniach we krwi.

Skóra nie jest zdolna do produkcji androgenów *de novo*, jednak dzięki obecnym w niej izoenzymom 5- α -reduktazy, dochodzi w jej obrębie do przekształcania testosteronu do działającego na mieszki włosowe dihydrotestosteronu. Aktywność 5- α -reduktazy jest wypadkową działania jej dwóch izoenzymów: typu 1 i 2. Oba izoenzymy działają przez redukcję testosteronu w pozycji 5- α , jednak są one kodowane przez dwa niezależne geny, wykazują różnice biochemiczne, a ponadto mają inny rozkład tkankowy. Typ 1 5- α -reduktazy jest kodowany przez gen SRD5A1, zlokalizowany na chromosomie 5 w pozycji p15, podczas gdy gen dla 5- α -reduktazy typu 2 (SRD5A2) jest położony na krótkim ramieniu chromosomu 2 w pozycji p23. Oba izoenzymy są hydrofobowe, ich masa wynosi około 29kDa, a struktura aminokwasowa wykazuje 50%-ową homologię. Optymalne pH dla typu 1 5- α -reduktazy jest zasadowe (pH 6-8,5), podczas gdy typ 2 5- α -reduktazy ma swoje optimum w zakresie wartości charakterystycznych dla kwaśnego pH (pH 5-6). Oba izoenzymy zostały zlokalizowane w mieszkach włosowych.

Wzrost ekspresji i aktywności 5- α -reduktazy w skórze był rozważany w patogenezie hirsutyzmu. W badaniach własnych nie potwierdziliśmy tej hipotezy, chociaż należy podkreślić, iż nie badaliśmy aktywności enzymu, a tylko ekspresję jego genów. Ponadto istnieją doniesienia, iż pomiędzy poszczególnymi brodawkami włosowymi u tej samej pacjentki występują indywidualne różnice w aktywności 5- α -reduktazy, co również sugeruje ograniczoną rolę enzymów w patogenezie hirsutyzmu.

Kolejnym czynnikiem mogącym wywierać wpływ na rozwój hirsutyzmu jest hormon wzrostu, którego działanie na wzrost tkanek i różnicowania komórek zachodzi poprzez wpływ na produkcję insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF), który wykazuje działanie mitogenne i anaboliczne w tkankach. Zarówno receptor dla hormonu wzrostu, jak i receptor dla IGF zostały zlokalizowane w obrębie mieszków włosowych. W badaniach *in vitro* wykazano działanie IGF-I jako czynnika wzrostu dla włosów, którego działanie dokonuje się poprzez hamowanie przejścia włosów do fazy katagenu. Ponadto IGF-I, pośrednicząc w stymulacji aktywności 5- α -reduktazy pod wpływem dihydrotestosteronu, wpływa na miejscowe stężenie androgenów w obrębie jednostki włosowo-łojowej.

Insulina jest kolejnym hormonem, który pełni rolę czynnika wzrostu dla mieszków włosowych. Wykazuje ona 50% - ową homologię w budowie aminokwasowej w stosunku do IGF, w związku z czym może się przyłączać do receptora dla IGF. Wykazano, iż insuliną w stężeniach wyższych od fizjologicznych stymuluje wzrost mieszków

włosowych *in vitro*, a w przypadku jej niedoborów dochodzi do szybszego przejścia włosów do fazy katagenu.

Wzrost włosów zależy również od stężeń we krwi hormonów tarczycy. Hormony tarczycy działając poprzez swoje receptory zlokalizowane w komórkach zewnętrznej pochewki mieszka włosowego i w brodawce skórnej wpływają na wydłużenie fazy anagenu włosów, a ich niedobór powoduje przejście włosów do fazy telogenu. Glikokortykosterydy wywierają wpływ na wzrost włosów poprzez nasilenie proliferacyjnego działania IGF – I. Stwierdzono wzrost nadmiernego owłosienia u chorych z zespołem Cushinga oraz po farmakoterapii kortykosteroidami, jednak zazwyczaj ma on charakter *hypertrichosis*, a nie hirsutyizmu.

Prolaktyna (PRL) jest kolejnym hormonem, którego nadmiar może prowadzić do rozwoju hirsutyizmu, ponieważ w wysokich stężeniach stymuluje ona produkcję hormonów androgennych.

Estrogeny również mogą wpływać na cykle wzrostowe włosów poprzez wydłużenie fazy anagenu. Zjawisko to można zaobserwować po porodzie, gdy nagły spadek stężeń estrogenów we krwi prowadzi do przejścia włosów do fazy telogenu i w efekcie ich wypadania. Badania wykazały również, że estrogeny w niskich dawkach stymulują wzrost owłosienia łonowego i pachowego, co potwierdzone zostało u pacjentów z hipogonadyzmem stosujących hormonalną terapię (HT). Ponadto stwierdzono, że wysokie dawki estradiolu i progesteronu hamują aktywność 5- α -reduktazy w skórze narządów płciowych.

Poznanie wszystkich zależności warunkujących wzrost włosów ostatecznych w miejscach typowych dla mężczyzny jest niezbędnym etapem w drodze do poprawy skuteczności terapii hirsutyizmu. Należy jednak zaznaczyć, iż leczenie nadmiernego owłosienia jest zagadnieniem trudnym, bowiem długość cykli włosowych określa czas potrzebny do uzyskania zmniejszenia nasilenia owłosienia. Zatem należy planować dalsze badania u chorych z hirsutyizmem z użyciem różnych modeli doświadczalnych, aby opracować skuteczne i bezpieczne metody leczenia.

PR17 ETIOPATOGENEZA AZOOSPERMII

Marek Mędraś

(nie nadesłane)

Doniesienia ustne

17-1 PRZEDWCZESNE WYGASANIE CZYNNOŚCI JAJNIKÓW

Alina Warenik-Szymankiewicz

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Akademii
Medycznej w Poznaniu

Mianem przedwczesnego wygasania czynności jajników (premature ovarian failure - POF) określa się stan

związany z wtórnym brakiem miesiączki, hypoestrogenizmem i podwyższonym poziomem gonadotropin u kobiet przed 40 rokiem życia. Częstość występowania POF wynosi 1 na 100 kobiet przed 40 rokiem życia i 1 na 1000 kobiet przed 30 rokiem życia.

Wśród przyczyn POF wymienia się dwie grupy czynników: zaburzenia prowadzące do zmniejszenia liczby pęcherzyków jajnikowych oraz stany prowadzące do przyspieszonej atrezji pęcherzyków. W pierwszej grupie główną rolę odgrywają czynniki genetyczne podczas gdy w drugiej takie przyczyny jak defekty enzymatyczne, zaburzenia autoimmunologiczne, limfocytarne zapalenie jajników, czynniki jatrogenne (chemioterapia, radioterapia), toksyny środowiskowe (palenie papierosów), zakażenia oraz zaburzenia przekazywania sygnału regulującego czynność komórek jajnika na poziomie błon komórkowych. Wiele z wymienionych czynników występuje łącznie tworząc złożony obraz etiopatogenetyczny zespołu.

Wśród czynników genetycznych biorących udział w etiopatogenezie POF wymienia się mutacje genów zlokalizowanych na chromosomach: 2, 3, 11, 21 i X oraz mutacje genu receptora dla LH.

Spośród defektów enzymatycznych, których występowanie wiąże się z POF zwraca się uwagę na niedobór 17- α -hydroksylazy, 17-20 desmolazy, desmolazy cholesterolowej i urydylotransferazy glukozy-1 fosforanowej.

Za immunologicznym podłożem POF przemawia fakt współwystępowania limfocyтарnego zapalenia jajników z POF oraz współwystępowanie chorób autoimmunologicznych z POF takich jak: niedoczynność tarczycy (27% chorych z POF), chorobę Addisona (2,5% chorych z POF), cukrzycę (2,5% chorych z POF), miastenię, chorobę Crohna, bielactwo, anemię złośliwą, toczeń układowy oraz reumatoidalne zapalenie stawów.

W obrazie klinicznym POF zwraca się uwagę na: brak miesiączki przed 40 rokiem życia, niecharakterystyczny wywiad miesiączkowy, występowanie objawów wazomotorycznych i innych objawów hypoestrogenizmu. W diagnostyce różnicowej POF bierze się pod uwagę: idiopatyczne POF (najczęstsza postać), zaburzenia związane z nieprawidłowym kariotypem, czystą dyzgenезją gonad, jatrogenną niewydolność jajników, autoimmunologiczną niewydolność jajników izolowaną i w związku z innymi chorobami autoimmunologicznymi, stany rzekomej niewydolności jajników do których zalicza się takie sytuacje kliniczne jak gonadotropinoma, izolowany niedobór gonadotropin jak również niedoczynność tarczycy.

Porada lekarska w POF powinna obejmować następujące informacje: może wystąpić samoistna remisja, brak skutecznych metod indukcji jajczkowania, podawanie gonadotropin wiąże się z teoretycznym ryzykiem nasilenia nierozpoznanych zaburzeń autoimmunologicznych, oczekiwanie na samoistną remisję może być zalecane dla niektórych pacjentek, adopcja lub zmiana planów życiowych dla niektórych par, podanie oocytu dla innych par.

Słowa kluczowe: przedwczesne wygasanie czynności jajników, menopauza, hormonalna terapia zastępcza

PREMATURE OVARIAN FAILURE

Alina Warenik-Szymankiewicz

Department of Gynecological Endocrinology University of Medical
Sciences of Poznań

Premature ovarian failure (POF) is diagnosed in women with secondary amenorrhea, low estrogen level and high gonadotropin level before the age of 40. Frequency of POF in general population is 1: 100 in women before the age of 40 and 1: 1000 in women before the age of 30.

Among the causes of POF two groups of factors are reported: decrease of follicular number and increase of follicular atresia. In the first group genetic factors are the most important whereas in the second enzymatic defects, immunologic factors, iatrogenic causes, environmental factors and infections are reported.

Among genetic factors gene mutations in chromosome 2, 3, 11, 21 and X and mutations of gene of LH receptor are reported.

Among enzymatic defects 17 α -hydroxylase, 17-20 desmolase, cholesterol desmolase and glucose-1 fosfate urydyltransferase.

Among immunological factors limphocyta oophoritis and other autoimmune diseases like Hashimoto disease (27% patients with POF), Addison disease (2,5% patients with POF), diabetes mellitus (2,5% patients with POF), myasthenia, Crohn disease, vitiligo, pernicious anemia, lupus erythematosus and reumatoid arthritis coexist with POF.

In clinical picture secondary amenorrhea, low estrogen level and high gonadotropin level before the age of 40 are typical. In differential diagnosis idiopathic POF, abnormal karyotype disorders, pure gonada dysgenesis, iatrogenic ovarian failure, autoimmune ovarian failure, gonadotropinoma and thyroid diseases are important.

Key words: przedwczesne wygasanie czynności jajników, menopause, hormonal replacement therapy

S17-2

GENETYCZNE UWARUNKOWANIA NIEPŁODNOŚCI

Błażej Męczekalski, Alina Warenik-Szymankiewicz

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu

Pomimo bardzo dynamicznego rozwoju medycyny rozrodo niepłodność stanowi bardzo istotny problem kliniczny. Dotyczy ona 15% par. Niepłodność o niewyjaśnionej etiologii stanowi 17-20% wszystkich przyczyn niepłodności. Uważa się, że niepłodność idiopatyczna ma przede wszystkim podłoże genetyczne.

Bardzo istotne znaczenie mają mutacje poszczególnych genów prowadzące do niepłodności. Mutacje wymienionych genów można zaklasyfikować do 4 kompartmentów: I podwzgórzowy, II przysadkowy, II gonadalny, IV dróg wyprowadzających. W obrębie podwzgórzowego istotne znaczenie mają mutacje w zakresie genu KAL 1, AHC i LEP. Mutacja w obrębie genu Kal 1 jest odpowiedzialna za idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy z towarzyszącą anosmią. Mutacja w obrębie genu AHC (adrenal hypoplasia congenita) prowadzi do hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Z kolei mutacja w obrębie receptora Lep (leptyny) prowadzi do fenotypu z otyłością i hipogonadyzmem hipogonadotropowym. W obrębie kompartmentu przysadki bardzo istotne znaczenie w aspekcie zaburzeń płodności mają mutacje

następujących genów: GnRHR (gen kodujący receptor dla GnRH), FSHbeta (gen kodujący podjednostkę beta FSH), LHbeta (gen kodujący podjednostkę beta LH, PROP1). Do zaburzeń genetycznych w zakresie kompartmentu gonad należy zaliczyć: zaburzenia chromosomalne (chromosom X, delecje chromosomu X, translokacje chromosomu X), zaburzenia pojedynczego genu w obrębie chromosomu X (gen diaphanous, gen FMR1, gen SRY), zaburzenia autosomalne (FSHR, gen receptora FSH, LHCG gen receptora LH, geny kodujące enzymy steroidowe, gen GALT, gen FOX2, gen SOX9). Do genów dróg wyprowadzających, których mutacje mają związek z niepłodnością należą gen Ar (receptora androgenowego), gen HOXA 13.

Obecnie znana jest stosunkowo mała liczba mutacji genów powodujących niepłodność. Dalsze intensywne badania genetyczne w zakresie medycyny rozrodo powinny przyczynić się do lepszego poznania przyczyn niepłodności idiopatycznej.

GENETIC DETERMINATIONS OF FEMALE INFERTILITY

Błażej Męczekalski, Alina Warenik-Szymankiewicz

Department of Gynecological Endocrinology, Poznan University of Medical Sciences

Despite of important progress in reproductive medicine infertility is important clinical problem. It concerns 15% of couples. Idiopathic infertility accounts for approximately 17-20% of all causes of infertility and probably is mainly associated with genetic disorders. The mutation of different genes may lead to infertility. Mutations of these genes can be classified into 4 compartments: I – hypothalamic, II – pituitary, III – gonadal, IV – outflow tract. Regarding hypothalamus following genes are important: KAL1, AHC, LEP. KAL1 mutations is responsible for hypogonadotropic hypogonadism with anosmia. Mutation in LEP gene (leptin) leads to obesity and hypogonadotropic hypogonadism. The pituitary compartment represents the mutations in following genes: GnRHR, FSHbeta, LHbeta, PROP1.

Genetic disorders which lead to infertility include chromosomal disorders (chromosome X deletion, translocation), disorders within single gene of chromosome X (diaphanous gene, FMR1 gene, SRY gene), autosomal disorders (FSHR, GALT, FOX2, SOX9).

Androgen receptor gene and HOXA 13 gene are classified to outflow tract compartment. Further intensive research in this field is required.

S17-3

WPLYW ESTROGENÓW NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

Radosław Słopień, Alina Warenik-Szymankiewicz

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej AM w Poznaniu

Badania ostatnich lat wykazały, że jednym z narządów docelowych dla estrogenów jest ośrodkowy układ nerwowy. Badania in vitro wykazały, że estrogeny są produkowane w mózgu w obrębie astrocytów, dodat-

kowo astrocyty jak i neurony zawierają aromatazę i dzięki temu mogą przekształcać androgeny do estrogenów. Estrogeny wywierają wpływ na strukturę mózgu regulując powstawanie połączeń między neuronami – to działanie zaczyna się już w okresie prenatalnym i trwa do pokwitania. Równocześnie estrogeny aktywują różnorodne funkcje różnych obszarów mózgu – to działanie występuje w każdym okresie życia

Na poziomie mózgu podobnie jak na poziomie innych tkanek estrogeny działają na poziomie receptorów wewnątrzkomórkowych, na poziomie jądra komórkowego. Oprócz dwóch głównych typów receptorów estrogenowych głównym ośrodkowym układzie nerwowym występują podtypy, które różnią się w mniejszym stopniu sekwencją białkową. W obrębie hipokampa i kory mózgowej dominują receptory estrogenowe beta.

Oprócz receptorów jądrowych estrogeny działają też na poziomie receptorów błonowych w błonie komórkowej neuronów. Struktura tych receptorów nie została na razie poznana. Za pośrednictwem tych receptorów estrogeny regulują pobudliwość neuronów i uwalnianie neurotransmiterów. Receptory błonowe są związane z kanałami jonowymi w błonie komórkowej i receptorami dla neurotransmiterów bezpośrednio lub za pośrednictwem drugiego przekaźnika. W obrębie hipokampa – części mózgu odpowiedzialnej za procesy uczenia się i pamięci – tylko część neuronów ma wewnątrzkomórkowe receptory dla estrogenów. Mimo to estrogeny wywierają istotny wpływ na organizację połączeń między neuronami hipokampa i ich funkcje.

Estrogeny wywierają wpływ na mózg poprzez bezpośredni wpływ na neurony jak i pośredni wpływ na te komórki poprzez wpływ na komórki gleju (astrogleju), komórki immunokompetentne, wpływ na mózgowy przepływ krwi i zużycie glukozy w obrębie mózgu. Wpływ estrogenów na neuron wiąże się z wydłużaniem czasu przeżycia neuronów, zmniejszeniem ich wrażliwości na stres oksydacyjny, wzrostem liczby dendrytów i powstawaniem nowych połączeń synaptycznych.

W pracy przedstawiono rolę estrogenów oraz ich niedoboru w patofizjologii depresji, choroby Alzheimera, udaru mózgu, choroby Parkinsona, migreny oraz stwardnienia rozsianego, jak również efekty podawania estrogenów w tych chorobach oraz przyszłe kierunki badań w tej dziedzinie endokrynologii.

Słowa kluczowe: estrogeny, depresja, choroba Alzheimera, schizofrenia, migrena, udar mózgu, choroba Parkinsona, padaczka, stwardnienie rozsiane.

INFLUENCE OF ESTROGEN ON THE LEVEL OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Radostaw Słopeń, Alina Warenik-Szymankiewicz

Department of Gynecological Endocrinology University of Medical Sciences of Poznań

Central nervous system is one of the most important target tissues for estrogen. In vitro studies revealed estrogen local synthesis and aromatization in the brain. Estrogen influence brain plasticity and synaptic transmission since prenatal period. In the brain estrogen act through nuclear receptors. The distribution of various estrogen

receptors differs among various brain areas. In the hippocampus and brain cortex beta estrogen receptors are dominant. Apart of nuclear receptors estrogen act also through membrane receptors. Through these receptors estrogen influence neuronal activity and neurotransmitters secretion.

Estrogen influence brain processes though their action on the level of neurons, glia, immunologic system, brain blood flow and glucose metabolism. Estrogen increase neuronal activity, decrease oxidative stress damage and increase number of synapses.

Article provides also information about implications for treatment and prophylactics of depression, Alzheimer disease, schizophrenia, migraine, brain stroke, Parkinson disease, epilepsy and multiple sclerosis.

Key words: estrogen, depression, Alzheimer disease, schizophrenia, migraine, brain stroke, Parkinson disease, epilepsy and multiple sclerosis

S17-4 EKSPRESJA GHRELINY W JAJNIKACH CHORYCH Z ZESPOŁEM POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Hanna Komarowska¹, Ryszard Waško¹, Katarzyna Iwanik², Przemysław Majewski², Alina Warenik - Szymankiewicz³, Helena Kędzia⁴, Jerzy Sowiński¹

¹ Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu

² Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej AM w Poznaniu

³ Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej AM w Poznaniu

⁴ Pracownia Patomorfologii Szpitala Ginekologiczno - Położniczego AM w Poznaniu

Ghrelin to endogeny ligand receptora dla substancji pobudzających wydzielanie hormonu wzrostu. Stwierdzono, że ghrelin ma wpływ m.in. na regulację wydzielania hormonów przysadkowych, wydzielanie i aktywność insuliny, metabolizm glukozy, równowagę energetyczną organizmu, proliferację komórek oraz funkcjonowanie układu rozrodczego. Jednym z zaburzeń, którego patofizjologia może być związana z ghreliną, jest zespół policystycznych jajników. Etiopatogeneza zespołu nie została jak dotąd wyjaśniona. Uważa się, że za wystąpienie PCOS odpowiada szereg czynników, do których zalicza się czynniki regulujące: steroidogenezę, wydzielanie gonadotropin, działanie insuliny i osi GH-IGF1 oraz czynniki wpływające na regulację równowagi energetycznej organizmu. Ghrelin wydaje się być idealnym ogniwem łączącym dla tych czynników.

Celem naszej pracy była ocena immunohistochemiczna ekspresji ghreliny w komórkach jajnika policystycznego.

Materiał do badań stanowiły skrawki 10 jajników policystycznych uzyskanych podczas zabiegu klinowej resekcji jajników wykonywanego u chorych z PCOS oraz skrawki 5 jajników prawidłowych jako kontrola.

Metody: Ekspresję ghreliny oceniono dwiema różnymi metodami immunohistochemicznymi przy użyciu przeciwciał firmy Phoenix Pharmaceuticals Inc.

Wyniki: stwierdzono dodatnią reakcję cytoplazmatyczną w komórkach śródmiąższowych zrębu i komórkach atretycznego ciała żółtego jajników policystycznych i prawi-

dłowych oraz dodatnią reakcję jądrową w komórkach ziarnistych i komórkach rozrośniętej warstwy wewnętrznej otoczki torbielek pęcherzykowych jajników w PCOS, w komórkach ziarnistych i tekalnych torbielek pęcherzykowych jajników prawidłowych oraz komórkach młodego ciała żółtego jajników prawidłowych.

Wnioski: wydaje się, że lokalne działanie ghreliny w jajnikach ma istotne znaczenie dla rozwoju i czynności jajników i może brać udział w patomechanizmie powstawania PCOS. Hipoteza ta wymaga jednak wielu dalszych badań.

Słowa kluczowe: ghrelina, jajniki, PCOS

GHRELIN EXPRESSION IN OVARIES OF PATIENTS WITH PCOS

Hanna Komarowska¹, Ryszard Waśko¹, Katarzyna Iwanik², Przemysław Majewski², Alina Warenik - Szymankiewicz³, Helena Kędzia⁴, Jerzy Sowiński¹

¹ Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznań University of Medical Sciences

² Department of Clinic Pathomorphology, Poznań University of Medical Sciences

³ Department of Gynecological Endocrinology, Poznań University of Medical Sciences

⁴ Department of Pathomorphology, Obstetrics and Gynaecology Hospital, Poznań University of Medical Sciences

Ghrelin is an endogenous ligand of the GH secretagogue receptor. The influence of ghrelin on different organs has been studied recently e.g. in the regulation of pituitary hormone release, regulation of energy homeostasis, glucose metabolism and insulin secretion, cell proliferation and reproductive function.

The pathophysiology of polycystic ovary syndrome may be connected with ghrelin. The etiology of PCOS has not been firmly explained, although several pathways have been implicated – the regulatory pathways of steroid hormone synthesis, regulatory pathways of gonadotropin and GH-IGF-1 axis action, the insulin signaling pathway and pathways regulating body weight. Ghrelin seems to link these pathways.

The aim of our study was to estimate the occurrence of ghrelin in polycystic ovaries cells.

Material and Methods: Ten polycystic ovaries and five ovaries without ovarian pathology for control were estimated. The ghrelin was detected using two different immunohistochemical methods with the polyclonal rabbit anti-ghrelin antibodies (Phoenix Pharmaceuticals Inc.).

Results: Strong ghrelin immunostaining was demonstrated in ovarian secondary interstitial cells and in cells from regressing corpora lutea. The cytoplasm was stained in those cells. The cell nuclei were positive in granulosa and theca layers of follicular cyst in polycystic and healthy ovaries and in luteal cells of young corpora lutea in healthy ovaries.

Conclusions: It is possible that local ghrelin expression has an important role in the direct control of ovarian development and function and ghrelin may take part in patomechanism of PCOS.

Key words: ghrelin, ovaries, PCOS.

S17-5 PORÓWNANIE PARAMETRÓW METABOLICZNYCH I HORMONALNYCH U SZCZUPŁYCH I OTYŁYCH KOBIET Z ZESPOŁEM POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW (PCO), BEZ ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Małgorzata Godziejewska-Zawada, Jadwiga Słowińska-Srzednicka

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp: Zespół policystycznych jajników (PCOS) występuje u 5-10% kobiet w wieku rozrodczym. U około 50% kobiet z zespołem PCO stwierdza się otyłość, która sprzyja zaburzeniom metabolicznym i hormonalnym, a także występowaniu późnych powikłań, w tym zaburzeniom tolerancji glukozy i chorobom układu krążenia.

Celem pracy było porównanie parametrów metabolicznych i hormonalnych u szczupłych i otyłych kobiet z zespołem PCO, bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Materiał i metody: Badaniem objęto 95 szczupłych (BMI średnio 22,05 kg/m²) i 82 otyłe (BMI średnio 34,73 kg/m²) pacjentki z zespołem PCO, bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Wyniki: Otyłe kobiety z zespołem PCO były znacznie statystycznie starsze niż szczupłe (średni wiek odpowiednio: 26,63 lat vs. 23,22 lata), miały wyższe stężenia cholesterolu całkowitego (194,29 vs. 174,17 mg/dl), triglicerydów (136,99 vs. 82,69 mg/dl) i kwasu moczowego 5,49 vs. 4,15 mg/dl, a niższe HDL-cholesterolu (49,65 vs. 60,42) oraz SHBG (33,43 vs. 41,51 ng/dl). Otyłe kobiety z zespołem PCO nie różniły się pod względem stężeń FSH, estradiolu, androstendionu i DHEA-S, miały natomiast znacznie wyższe stężenia testosteronu (0,95 vs. 0,76 ng/dl), a niższe LH (7,53 vs. 10,56 U/l). We wszystkich punktach OGTT, otyłe pacjentki z zespołem PCO miały znacznie wyższe stężenia glukozy i insuliny, w porównaniu ze szczupłymi. Również wskaźniki insulinooporności i insulino-wrażliwości wskazywały na znacznie większą oporność na insulinę u otyłych kobiet z zespołem. W całej grupie stwierdzono znamienne korelacje między wiekiem, a BMI i cholesterolem oraz między BMI, a insuliną w każdym punkcie OGTT, stężeniem triglicerydów i testosteronu.

Podsumowanie: U otyłych kobiet z zespołem PCO bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej stwierdza się znacznie wyższe stężenia testosteronu, insuliny, cholesterolu całkowitego i triglicerydów, a niższe HDL-cholesterolu i SHBG.

Wnioski: Otyłość w zespole PCO nasila androgenizację i zaburzenia metaboliczne.

THE COMPARISON OF METABOLIC AND HORMONAL PARAMETERS IN LEAN AND OBESE WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS), WITHOUT GLUCOSE INTOLERANCE

Małgorzata Godziejewska-Zawada, Jadwiga Słowińska-Srzednicka

Department of Endocrinology, Medical Centre of Postgraduate Education, Warsaw

Background and Aims: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is found in 5-10% women in reproductive age. About 50% women with PCOS are obese. Obesity could accelerate metabolic and hormonal disturbances in PCOS and lead to the late complications as impaired glucose tolerance and cardiovascular diseases. The aim of the study was the comparison of clinical, metabolic and hormonal parameters in lean and obese women with PCOS, without glucose intolerance.

Materials and Methods: 95 lean (BMI mean 22.05 kg/m²) and 82 obese (BMI mean 34.73 kg/m²) women with PCOS, without glucose intolerance and without diabetes.

Results: Obese women with PCOS were statistically significant older than lean women (mean age was accordingly: 26.63 y vs. 23.22 y). Obese group had higher levels of total cholesterol (194.29 vs. 174.17 mg/dl), triglycerides (136.99 vs. 82.69 mg/dl), urine acid (5.49 vs. 4.15 mg/dl), and lower levels of HDL cholesterol (49.65 vs. 60.42 mg/dl), as well as SHBG (33.43 vs. 41.51 ng/dl). The levels of FSH, estradiol, androstenedione and DHEA-S were not different, but obese women had statistically significant higher levels of testosterone (0.95 vs. 0.76 ng/dl) and lower of LH (7.53 vs. 10.56 U/l). Although we exclude women with glucose intolerance, obese women with PCOS had higher glucose and insulin levels in all points of OGTT in comparison with lean women. Insulin resistance indexes and insulin sensitivity indexes also indicate that obese women with PCOS are more insulin resistant than lean. In a whole group women with PCOS we have found statistically significant correlation between age and BMI, and cholesterol levels as well as between BMI and insulin in all points of OGTT, triglycerides and testosterone levels.

Summary: Obese women with PCOS have higher levels of testosterone, insulin, total cholesterol, triglycerides and lower levels of HDL cholesterol and SHBG than lean.

Conclusions: Obesity intensifies hormonal and metabolic disturbances in PCOS.

do zidentyfikowania z powodu prawidłowej masy ciała, z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi prowadzącymi do rozwoju cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia i zwiększonej śmiertelności. Zespół ten charakteryzuje podwyższony depozyt tłuszczu brzuszego w badaniu TK powyżej 130 cm² lub w badaniu DEXA (L₄-L₅) 44,0±16,0cm², prawidłowa lub niska masa ciała poniżej 25,0 kg/m². Podwyższona zawartość tkanki tłuszczowej powyżej 35% u kobiet i 25% u mężczyzn. Insulinooporność – wartość HOMA powyżej 1,30. Podwyższone stężenie trójglicerydów w surowicy krwi powyżej 150,0 mg/dl oraz nieznacznie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Pomiar obwodu talii jest mało przydatny, ponieważ jest on zmieniony dopiero przy znacznym depozycie tłuszczu trzewnego. Analiza 9 277 kobiet i mężczyzn na Dolnym Śląsku w wieku 40 lat wykazała jedynie u 0,5% występowanie podwyższonego obwodu talii przy indeksie masy ciała poniżej 25,0 kg/m². Zespół ten występuje u 13 do 18% populacji w wieku 20-40 lat, co stanowi ogromne zagrożenie społeczne i stanowi istotne wyzwanie do działań prewencyjnych. Omówiono postulowane czynniki etiopatogenetyczne, klinikę oraz wyniki badań własnych tego zespołu zakończone standardem diagnostyczno-terapeutycznym.

METABOLIC OBESITY WITH NORMAL BODY MASS IS NOT A JOKE, THIS IS A NEW SYNDROME WITH INCREASED RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Andrzej Milewicz

Department and Clinic of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Medical University in Wrocław

Two basic types of obesity are easy to identify in view of increased body mass and its different distribution. However much attention has been paid recently to a third phenotype of obesity, which is more difficult to identify due to normal body weight associated with metabolic disturbances, which lead to the development of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and increased mortality. The syndrome is characterized by increased deposits of visceral fat on CT scan to above 130 cm² or on DEXA (L₄-L₅) examination 44.0±16.0 cm². Body mass is normal or low, below 25.0 kg/m². Adipose tissue content is increased to above 35% in women and 25% in men. Insulin resistance – HOMA above 1.30. Serum triglycerides level is above 150.0 mg/dl. The patients develop mild hypertension. Waist circumference measurement is of no use as it increases only with significant deposit of visceral adipose tissue. The analysis of 9 277 men and women aged over 40, residents of Lower Silesia, revealed increased waist circumference only in 0.5% of subjects whose BMI was below 25 kg/m². The syndrome affects 13 to 18% of population in 20-40 age group, causing a significant social risk and calls for preventive actions. Postulated etiopathogenic factors, clinics and own investigations of the team have been discussed and diagnostic and therapeutic standards have been proposed.

S-18

Otyłość

*Przewodniczący sesji:
Ida Kinalska, Maciej Małecki*

Wykład programowy

PR18

METABOLICZNA OTYŁOŚĆ Z PRAWIDŁOWĄ MASĄ CIAŁA, TO NIE ŻART, TO NOWY ZESPÓŁ Z ZWIĘKSZONYM RYZYKIEM CHOROÓB UKŁADU KRĄŻENIA

Andrzej Milewicz

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Dwa podstawowe fenotypy otyłości są łatwe do zidentyfikowania w związku z nadmierną masą ciała, przy różnej jej dystrybucji. Natomiast ostatnio wiele uwagi poświęca się trzeciemu fenotypowi otyłości, trudnemu