

Wpływ insulinooporności na stężenie wybranych parametrów biochemicznych w grupie kobiet z zespołem policystycznych jajników

The influence of insulin resistance on the concentration of the
selected biochemical parameters in a group of women with
polycystic ovary syndrome

Anna Brończyk-Puzoń¹,
Aneta Koszowska²,
Justyna Nowak³,
Karolina Kulik-Kupka³,
Barbara Zubelewicz-
Szkodzińska^{3, 4}

¹Poradnia metaboliczna, Śląskie Centrum
Rehabilitacji i Prewencji w Ustroniu
²Wydział Ochrony Zdrowia, Śląska Wyższa
Szkoła Medyczna w Katowicach
³Zakład Profilaktyki Chorób
Żywnościowo-zależnych, Śląski Wydział
Zdrowia Publicznego w Bytomiu,
Uniwersytet Medyczny w Katowicach
⁴Oddział Endokrynologii, Piekarskie Centrum
Medyczne, Szpital Miejski Piekary Śląskie

STRESZCZENIE

Wstęp: Zespół policystycznych jajników jest jedną z najczęściej rozpoznawalnych endokrynopatii wśród kobiet. Wczesne rozpoznanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej kobiet z tym zespołem pozwala na wczesne rozpoznanie chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy typu 2. Celem pracy była ocena różnic w zakresie średnich stężeń parametrów biochemicznych między grupą kobiet z insulinoopornością (IR[+]PCOS) i bez stwierdzonej insulinooporności (IR[-]PCOS).

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono wśród 45 kobiet hospitalizowanych na oddziale endokrynologii spełniających kryteria Rotterdamskie rozpoznania zespołu policystycznych jajników. Ocenę insulinooporności dokonano za pomocą wskaźnika HOMA-IR. Według wytycznych Europejskiej Grupy Badań nad Insulinoopornością, przyjęto wartość HOMA-IR < 2 za wartości prawidłowe. Skład ciała oceniono metodą impedancji bioelektrycznej. Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Wyniki: Do badania włączono kobiety w wieku 18–38 lat ($26,4 \pm 5,6$). Stwierdzono istotne różnice między grupą kobiet IR(+)PCOS a grupą IR(-) PCOS w zakresie średnich wartości: stężenia w surowicy cholesterolu frakcji HDL (mg/dl) ($54,96 \pm 13,35$ v. $66,72 \pm 17,56$; $p = 0,0193$), SHGB (nmol/l) ($36,64 \pm 21,09$ v. $71,28 \pm 33,48$; $p = 0,0008$), insuliny (uU/ml) ($14,78 \pm 6,06$ v. $6,70 \pm 2,68$; $p < 0,0001$) i indeksu FAI ($7,53 \pm 4,19$ v. $3,43 \pm 2,85$; $p = 0,0028$).

Wnioski: Insulinooporność wpływa na wartości wybranych parametrów biochemicznych. Wskaźnik HOMA-IR może być łatwym i efektywnym narzędziem do oceny insulinooporności i tym samym ryzyka chorób układu krążenia, cukrzycy typu 2 oraz hiperandrogenemii pośród kobiet z zespołem policystycznych jajników.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 1, 45–51)

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników, otyłość, insulinooporność

Adres do korespondencji:

Anna Brończyk-Puzoń
Śląskie Centrum Rehabilitacji i Prewencji
w Ustroniu
Poradnia metaboliczna, ul. Zdrojowa 6,
43–450 Ustron, tel. 501 710 514, e-mail: anna.puzon@op.pl

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2081–2450

ABSTRACT

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome is the most common recognized endocrinopathy in women. Early detection of carbohydrate and fat metabolism disorders in women with the syndrome allows the early prevention of cardiovascular diseases and type II diabetes. The purpose of this study was to assess the differences between the biochemical parameters in a group of women with insulin resistance (IR(+)) PCOS) and without insulin resistance (IR(-)) PCOS).

Material and methods: The study was conducted in a group of 45 women hospitalized in the endocrinology department who met the Rotterdam criteria of PCOS syndrome. Insulin resistance was assessed with HOMA-IR index. In accordance with the guidelines of the European Group for the Study of Insulin Resistance, we adopted HOMA-IR < 2 as the valid values. Body composition was analyzed via bioelectrical impedance analysis (BIA). During the statistical analysis it was assumed that $\alpha = 0.05$.

Results: The group of women aged 18-38 years (26.4 ± 5.6) entered the study. Significant differences were found between the group of women IR(+)) PCOS and the group IR(-)) PCOS in terms of mean values of: HDL cholesterol (mg/dl) (54.96 ± 13.35 vs. 66.72 ± 17.56 ; $p = 0.0193$), SHGB (nmol/l) (36.64 ± 21.09 vs. 71.28 ± 33.48 ; $p = 0.0008$), insulin (uU/ml) (14.78 ± 6.06 vs. 6.70 ± 2.68 ; $p < 0.0001$) and FAI index (7.53 ± 4.19 vs. 3.43 ± 2.85 ; $p = 0.0028$).

Conclusion: Insulin resistance was associated with differences in the studied biochemical parameters. Index HOMA-IR may be easy and effective tool to assess insulin resistance, thereby risk of cardiovascular diseases, type II diabetes and hyperandrogenaemia among polycystic ovary syndrome women.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 1, 45–51)

Key words: polycystic ovary syndrome, obesity, insulin resistance

▶▶ Wśród kobiet z PCOS częściej stwierdza się nadwagę i otyłość, szczególnie otyłość wisceralną ◀◀

▶▶ Insulinooporność zwiększa ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy typu 2 ◀◀

WSTĘP

Zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*) jest najczęstszą endokrynopatią występującą u kobiet w wieku reprodukcyjnym [1]. Wśród kobiet z PCOS częściej stwierdza się nadwagę i otyłość, szczególnie otyłość wisceralną. W populacji europejskiej 35–38% kobiet z tym schorzeniem jest otyła. Insulinooporność i hiperinsulinemia występują u prawie 50% kobiet z PCOS i częściej dotyka osoby otyłe [2, 3]. Jednak insulinooporność i otyłość brzuszna u kobiet PCOS nie zawsze wiąże się z podwyższoną wartością wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [3]. Pośród kobiet z tym schorzeniem, insulinooporność częściej występuje u kobiet z brakiem owulacji [4]. W przypadku tego zespołu, ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest siedmiokrotnie wyższe niż w popula-

cji ogólnej. Rozpoznanie insulinooporności zwiększa ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy typu 2 [5]. Do czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 w PCOS zalicza się: otyłość, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, zaburzenia działania insuliny (insulinooporność lub dysfunkcja komórek β trzustki) oraz oligomenorrhoea [6]. Na podstawie aktualnych badań klinicznych, dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę w 2017 roku, kobiety z zespołem policystycznych jajników stanowią grupę podwyższonego ryzyka, u których należy co roku wykonywać badania przesiewowe w kierunku cukrzycy [7].

Celem pracy jest ocena różnic w zakresie średnich stężeń wskaźników metabolizmu węglowodanów i lipidów oraz parametrów gospodarki hormonalnej między kobietami

z zespołem policystycznych jajników i insulinoopornością a kobietami z zespołem policystycznych jajników i bez stwierdzonej insulinooporności.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto kobiety z zaburzeniami miesiączkowania i/lub hiperandrogenizmem przyjęte w latach 2014–2016 do Miejskiego Szpitala pw. Św. Łukasza w Piekarach Śląskich na Oddział Endokrynologii w celu przeprowadzenia diagnostyki zaburzeń układu dokrewnego. Spośród analizowanych pacjentek do badania zakwalifikowano osoby, które spełniały następujące kryteria włączenia: zgoda pacjenta na udział w badaniu, rozpoznanie zespołu policystycznych jajników na podstawie kryteriów rotterdamkich z 2003 roku [8, 9]. Jednocześnie z badania wykluczono kobiety, które stosowały w ciągu ostatnich sześciu miesięcy hormonalną antykoncepcję, fibraty, glikokortykosteroidy, u których rozpoznano choroby przebiegające z nadmiarem androgenów (wrodzony lub późno ujawniający się wrodzony przerost nadnerczy, guzy wydzielające androgeny, zespół lub choroba Cushinga, hiperprolaktynemia, hirsutyzm idiopatyczny), niewyrównane choroby tarczycy, choroby psychiczne, kobiety powyżej 40. roku życia lub stosujące dietę ubogenergetyczną. Ze względu na liczne kryteria wyłączenia do badania zakwalifikowano 45 kobiet.

Otrzymano zgodę adekwatnej Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (KNW/0022/KB1/53/14) w 2014 roku. Krew do badań pobrano rano na czczo podczas rutynowych badań pacjentów między 3. a 6. dniem cyklu w fazie folikularnej cyklu miesięczkowego. Testy wykonano w akredytowanym laboratorium analitycznym. Wybrane parametry biochemiczne: pełen lipidogram, stężenie glukozy, hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), testosteronu całkowitego, testo-

steronu wolnego, androstendionu, globuliny wiążącej hormony płciowe (SHGB, *sex hormone binding globulin*), siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS), hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*), hormonu luteinizującego (LH, *luteinising hormone*), insuliny wykonano immunoenzymatyczną metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) przy użyciu komercyjnych zestawów producenta Thermo Scientific oraz ABBOTT Laboratories w akredytowanym laboratorium analitycznym KORLAB Rudzkie Laboratorium Analityczno-Bakteriologiczne. Wartość indeksu wolnych androgenów (FAI, *free androgen index*) otrzymano z ilorazu wartości stężeń we krwi testosteronu całkowitego i SHGB pomnożonych przez 100% [10]. Z kolei wartość wskaźnika insulinooporności HOMA-IR (*homeostasis model assessment*), który jest homeostatycznym modelem oceny insulinooporności, obliczono na podstawie stężenia glukozy i insuliny w surowicy krwi za pomocą wzoru:

Stężenie glukozy na czczo (mmol/l) \times stężenie insuliny na czczo (μ U/ml)/22,5 [11]
Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Grupy Badań nad Insulinoopornością, występowanie insulinooporności stwierdzono na podstawie wskaźnika HOMA-IR $> 2,0$ [12]. Badane osoby zakwalifikowano do jednej z dwóch grup: z rozpoznaną insulinoopornością (HOMA-IR ≥ 2 ; grupa IR[+]PCOS) oraz bez rozpoznanej insulinooporności (HOMA-IR < 2 ; grupa IR[-]PCOS).

Analizę składu masy ciała wykonano rano, na czczo, w lekkim ubraniu bez obuwia przy użyciu Analizatora Składu Masy Ciała Tanita BC — 420 MA (produkt zgodny z dyrektywą dla wyrobów medycznych MDD93/42 EEC) producenta TANITA Corporation (14-2, 1-Chome, Maeno-Cho Itabashi-Ku, Tokyo, Japan) [13]. Obwód talii (cm), zmierzono w połowie odległości między najwyższym punktem grzebienia kości biodrowej, a najniższą częścią łuku żebrowego

Tabela 1. Analiza występowania różnic w zakresie średnich wartości wybranych parametrów i wskaźników antropometrycznych między analizowanymi grupami kobiet
Table 1. Analysis of the occurrence of differences in the range of average values of selected parameters and anthropometric indicators between the analyzed groups of women

	IR(-) PCOS	IR(+) PCOS	N	p
Masa ciała [kg]	64,38 ± 14,66	83,90 ± 17,06	42	0,0004
Obwód talii [cm]	80,03 ± 14,56	96,27 ± 14,40	42	0,0009
BMI [kg/m ²]	24,20 ± 5,57	30,62 ± 6,37	42	0,0015
WHR	0,80 ± 0,08	0,86 ± 0,08	42	0,0129
FM [%]	29,64 ± 8,29	39,41 ± 8,15	42	0,0005

Objaśnienia skrótów w tekście

w linii pachowej środkowej [14]. Do tego celu wykorzystano standardową miarkę antropometryczną. Do pomiaru wzrostu wykorzystano wzrostomierz Tanita HR 100 producenta TANITA Corporation.

Analiza statystyczna została wykonana za pomocą oprogramowania STATISTICA 10.0. producenta StatSoft Polska. Użyto testu Kołmogorowa-Smirnowa do zweryfikowania występowania rozkładu normalnego dla analizowanych zmiennych. W celu określenia różnic między grupami w zakresie zmiennych ilościowych, zastosowany został parametryczny rodzaj testu t-Studenta dla grup niezależnych. Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Niniejsza praca jest kontynuacją badania opublikowanego w 3 numerze czasopisma „Forum Zaburzeń Metabolicznych” z 2016 roku, w którym autorzy dokonali oceny wpływu dystrybucji tkanki tłuszczowej na stężenie wybranych badań biochemicznych w grupie kobiet z zespołem policystycznych jajników [15].

WYNIKI

Prospektywne badanie przeprowadzono w grupie kobiet w wieku 18–38 lat ($26,4 \pm 5,6$). Średnia wartość wybranych parametrów antropometrycznych wyniosła: masa ciała $74,25 \pm 18,68$ kg; obwód talii $88,22 \pm 16,53$ cm; BMI $27,40 \pm 6,78$ kg/m²; WHR (*waist-to-hip ratio*) $0,83 \pm 0,08$; tkanka tłuszczowa wyrażona w procentach

(% FM [*fat mass*]) $34,51 \pm 9,56$. W tabeli 1 przedstawiono szczegółową charakterystykę kobiet z podziałem na grupę IR(-) PCOS i IR(+) PCOS.

Między badanymi grupami kobiet stwierdzono występowanie istotnych różnic w zakresie średnich wartości następujących parametrów i wskaźników antropometrycznych: masa ciała, obwód talii, wskaźnik BMI, WHR oraz % FM. W badaniu wykazano również istotne różnice między analizowanymi grupami kobiet w zakresie średniej wartości stężenia we krwi cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) ($p < 0,05$). Średnia wartość HOMA-IR dla całej grupy wyniosła $2,5 \pm 1,5$. W tabeli 2 przedstawiono różnice między analizowanymi grupami kobiet IR(-) PCOS i IR(+) PCOS a wybranymi badaniami biochemicznymi.

Średnie stężenie cholesterolu HDL (*high-density lipoprotein*) jest istotnie niższe u kobiet z wartością HOMA-IR > 2 niż u kobiet z HOMA-IR < 2 . Z kolei spośród parametrów gospodarki hormonalnej wykazano istotnie wyższe średnie stężenie SHGB, DHEAS oraz wartości Indeksu FAI w grupie kobiet z rozpoznaną insulinopornością w porównaniu z grupą kobiet bez stwierdzonej insulinoporności ($p < 0,05$) (tab. 3).

DYSKUSJA

Otyłość jest chorobą, która stanowi jedno z największych wyzwań zdrowia publicznego współczesnego świata [16]. Jednocześnie

Tabela 2. Analiza występowania różnic w zakresie średnich wartości wskaźników metabolizmu węglowodanów i lipidów między analizowanymi grupami kobiet
Table 2. Analysis of the statistical differences in the range of average indicators of carbohydrates metabolism and lipids between the analyzed groups of women

	IR(-) PCOS	IR(+) PCOS	N	p
HOMA-IR	1,26 ± 0,44	3,37 ± 1,44	42	< 0,0001
Insulina [uU/ml]	6,70 ± 2,68	14,78 ± 6,06	42	< 0,0001
HbA _{1c} (%)	5,23 ± 0,22	5,43 ± 0,27	24	0,0708
TC [mg/dl]	183,22 ± 28,63	184,46 ± 24,63	42	0,8814
HDL-C [mg/dl]	66,72 ± 17,56	54,96 ± 13,35	41	0,0193
LDL-C [mg/dl]	97,26 ± 26,62	106,21 ± 25,21	41	0,2775
TG [mg/dl]	96,00 ± 64,22	107,65 ± 46,05	41	0,5026

Objaśnienia skrótów w tekście

Tabela 3. Analiza występowania różnic w zakresie średnich wartości wybranych badań gospodarki hormonalnej między analizowanymi grupami kobiet
Table 3. Analysis of the occurrence of differences in the range of mean values of selected hormone management studies between the analyzed groups of women

	IR(-) PCOS	IR(+) PCOS	N	p
FSH [mIU/ml]	5,07 ± 1,90	4,31 ± 1,20	42	0,1195
LH [mIU/ml]	10,56 ± 10,77	7,99 ± 3,87	42	0,2853
SHGB [nmol/l]	71,28 ± 33,48	36,64 ± 21,09	34	0,0008
Estradiol [pg/ml]	71,91 ± 53,55	88,50 ± 91,35	21	0,6133
Testosteron [ng/ml]	0,54 ± 0,22	0,66 ± 0,24	42	0,1091
Wolny testosteron [pg/ml]	6,52 ± 4,37	9,91 ± 6,93	42	0,0765
DHEAS [ug/dl]	292,12 ± 125,64	389,09 ± 116,03	41	0,0149
Androstendion [ng/ml]	4,02 ± 2,03	4,53 ± 1,80	41	0,4018
Indeks FAI	3,43 ± 2,85	7,53 ± 4,19	34	0,0028

Objaśnienia skrótów w tekście

nie jest jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka wielu chorób, w tym cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i wielu innych. W badaniu Szczuko i wsp. [17] uzyskane średnie wartości pomiarów i wskaźników antropometrycznych podobnie jak w badaniu własnym potwierdzają problem nadmiernej masy ciała z centralną dystrybucją pośród polskich kobiet z zespołem policystycznych jajników zdiagnozowanych według kryteriów rotterdamkich. Ponadto zespołowi często towarzyszą insulinooporność oraz hiperinsulinemia [18]. „Złotym standardem” oceny insulinooporności jest

metoda kłamry euglikemicznej, jednak wymaga ona przeprowadzenia dodatkowych, uciążliwych dla pacjenta procedur medycznych [1]. Inne, powszechniej dostępne metody opisywane w literaturze, to wskaźnik QUICKI oraz HOMA-IR, a także stosunek stężenia insuliny na czczo do stężenia glukozy na czczo: IRI/G, oraz stosunek stężeń triglicerydów do cholesterolu frakcji HDL: TAG/HDL w surowicy, które pomimo swoich ograniczeń, stanowią łatwy i powszechnie dostępny sposób oceny gospodarki węglowodanowej [19–21]. Pośród nich wskaźniki QUICKI oraz HOMA-IR,

które wykorzystano w niniejszym badaniu, najlepiej korelują z wynikami uzyskanymi w teście euglikemicznej klamry metabolicznej [22]. Różnorodność metod oceny insulinooporności i brak jednolitych standardów, utrudnia określenie częstości występowania zaburzenia oraz porównania uzyskanych danych z wynikami innych prac. Kozakowski i wsp. [23] podobnie jak w pracy własnej do oceny insulinooporności wykorzystał wskaźnik HOMA-IR. W grupie 39 kobiet z PCOS uzyskał średnią wartość HOMA-IR $2,68 \pm 2,4$ zbliżoną do wyników niniejszej pracy [23]. Podobnie wyniki uzyskali także badacze z Turcji [24]. Pośród 71 kobiet z PCOS średnia wartość tego wskaźnika wyniosła $2,92 \pm 2,15$. Dodatkowo w pracy Özer i wsp. [24] dokonali oceny wpływu insulinooporności na stężenie wybranych parametrów biochemicznych, przyjmując wartości HOMA-IR $> 2,5$ za insulinooporność. Autorzy wykazali istotną różnicę między średnimi wartościami glikemii na czczo oraz insuliny między grupą kobiet z insulinoopornością i bez stwierdzonej insulinooporności (odpowiednio ($96,5 \pm 6,9$ v. $88,1 \pm 5,7$; $p = 0,050$) ($16,8 \pm 9,0$ v. $10,1 \pm 8,6$; $p = 0,001$)) [24]. W pracy własnej uzyskano również wyższe średnie stężenia glikemii na czczo oraz insuliny w grupie kobiet z insulinoopornością, jednak nie uzyskano znamienności statystycznej ($p > 0,05$). Ponadto, w pracy własnej wykazano istotnie wyższe średnie wartości stężenia DHEAS, SHGB oraz niższe stężenie HDL-C w grupie kobiet ze stwierdzoną insulinoopornością. Jednak w pracy własnej insulinooporność stwierdzono na podstawie niższych wartości wskaźnika HOMA-IR, co mogło wpłynąć na różnice w uzyskanych wynikach własnych i cytowanego badania [24]. Z kolei w badaniu Majid i wsp. [25] pośród 91 pakistańskich kobiet z zespołem policystycznych jajników oceniono insulinooporność za pomocą wskaźnika HOMA-IR > 2 podobnie jak w badaniu własnym. W cytowanej pra-

cy autorzy wykazali istotnie wyższe średnie stężenie insuliny na czczo między grupą IR(+)PCOS a IR(-)PCOS (odpowiednio $17,5 \pm 6$ v. $6,8 \pm 2,1$; $p < 0,001$).

Rozpoznanie insulinooporności zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy typu 2 [5]. Dlatego wydaje się ważne, aby wcześniej rozpoznawać insulinooporność pośród kobiet z PCOS w celu zapobiegania ryzyku wyżej wymienionych schorzeń. W tym celu należy stworzyć jednolite standardy oceny insulinooporności pośród kobiet z tym zespołem.

ZALETY BADANIA

Niniejsza praca jest pierwszym opublikowanym badaniem oceny wpływu insulinooporności na wybrane parametry biochemiczne w grupie polskich kobiet z PCOS z wykorzystaniem wskaźnika HOMA-IR.

OGRANICZENIA BADANIA

Ograniczeniem metodologicznym prezentowanego badania jest mała liczba analizowanych osób oraz brak grupy kontrolnej zdrowych kobiet. Autorzy pracy kontynuują badania pośród badanych kobiet z zespołem policystycznych jajników.

WNIOSKI

Wydaje się ważne, aby wcześniej rozpoznawać insulinooporność pośród kobiet z PCOS w celu zapobiegania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy typu 2. W tym celu należy stworzyć jednolite standardy oceny insulinooporności pośród kobiet z tym zespołem. Łatwym i efektywnym narzędziem do oceny insulinooporności wydaje się wykorzystany w powyższym badaniu wskaźnik HOMA-IR.

PIŚMIENNICTWO:

1. Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome. *Med Clin North Am.* 2015; 99(1): 221–235, doi: [10.1016/j.mcna.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.09.003), indexed in Pubmed: [25456652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456652/).
2. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002; 77(6): 1095–1105, indexed in Pubmed: [12057712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057712/).

3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997; 18(6): 774–800, doi: [10.1210/edrv.18.6.0318](https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318), indexed in Pubmed: [9408743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9408743/).
4. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 39(3): 351–355, indexed in Pubmed: [8222298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8222298/).
5. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002; 106(3): 286–288, indexed in Pubmed: [12119239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12119239/).
6. Kuligowska-Jakubowska M, Dardzińska J, Rachoń D. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet z zespołem wielotorbielawatych jajników (PCOS). *Diabetologia Kliniczna.* 2012; 1: 185.
7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna.* 2016; 5: A1.
8. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(3): 781–785, doi: [10.1210/jc.2005-2153](https://doi.org/10.1210/jc.2005-2153), indexed in Pubmed: [16418211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418211/).
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41–47, indexed in Pubmed: [14688154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688154/).
10. Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
11. Ikeda Y, Suehiro T, Nakamura T, et al. Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. *Endocr J.* 2001; 48(1): 81–86, indexed in Pubmed: [11403106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11403106/).
12. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999; 16(5): 442–443, indexed in Pubmed: [10342346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10342346/).
13. Polski Komitet Normalizacyjny, PKN: URL: http://www.pkn.pl/var/resources/1/1/808/93_42_EWG.pdf.
14. Waist Circumference. *Encyclopedia of Obesity.*, doi: [10.4135/9781412963862.n474](https://doi.org/10.4135/9781412963862.n474).
15. Brończyk-Puzoń A, Kulik-Kupka K, Koszowska A, Nowak J, Zubelewicz-Szkodzińska B. Wpływ dysfunkcji tkanki tłuszczowej na stężenie wybranych parametrów biochemicznych w grupie kobiet z zespołem policystycznych jajników. *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 2016; 7: 131.
16. World Health Organization. Regional office of Europe. WHO/Europe approaches to obesity. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/obesity>.
17. Szczuko M, Malarczyk I, Zapalowska-Chwyć M. Improvement in anthropometric parameters after rational dietary intervention in women with Polycystic Ovary Syndrome as the best method to support treatment. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2017; 68(4): 409–417, indexed in Pubmed: [29280371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280371/).
18. Barber TM, McCarthy MI, Franks S, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol.* 2007; 58(1): 34–41, indexed in Pubmed: [17354203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17354203/).
19. Nawrocka-Rutkowska J, Ciećwież S, Marciniak A, et al. Insulin resistance assessment in patients with polycystic ovary syndrome using different diagnostic criteria — impact of metformin treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20(3): 528–532, indexed in Pubmed: [24069859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24069859/).
20. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(7): 2402–2410, doi: [10.1210/jcem.85.7.6661](https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6661), indexed in Pubmed: [10902785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10902785/).
21. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* 2003; 139(10): 802–809, indexed in Pubmed: [14623617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623617/).
22. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(11): 5457–5464, doi: [10.1210/jcem.86.11.7880](https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.7880), indexed in Pubmed: [11701722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11701722/).
23. Kozakowski J, Jeske W, Zgliczyński W, et al. Body composition, glucose metabolism markers and serum androgens — association in women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol.* 2013; 64(2): 94–100, indexed in Pubmed: [23653271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23653271/).
24. Özer A, Bakacak M, Kiran H, et al. Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol.* 2016; 87(11): 733–738, doi: [10.5603/GP.2016.0079](https://doi.org/10.5603/GP.2016.0079), indexed in Pubmed: [27958630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27958630/).
25. Majid H, Masood Q, Khan AH. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR): A Better Marker for Evaluating Insulin Resistance Than Fasting Insulin in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017; 27(3): 123–126, doi: [2569](https://doi.org/10.2569), indexed in Pubmed: [28406767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28406767/).