

Współczesne koncepcje etiopatogenezy zespołu policystycznych jajników

Present conceptions of etiopathogenesis of polycystic ovary syndrome

Radomski Dariusz, Orzechowska Aleksandra, Barcz Ewa

Klinika Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Warszawie.

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników jest jedną z najczęstszych endokrynopatii występujących u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Pomimo 70-letniej historii badań, etiopatogeneza tego zespołu jest nieznana, jak również definicja zespołu PCOS budzi kontrowersje. W pracy omówiono najnowsze koncepcje patofizjologii PCOS, koncentrując się na koncepcji gonadotropowo-jajnikowej oraz insulinozależnej. Przedstawiono także znaczenie stanu zapalnego, uszkodzenia śródbłonna i stresu oksydacyjnego w rozwoju zmian metabolicznych współistniejących z PCOS oraz postulowane mechanizmy genetyczne. Na podstawie omówionych koncepcji zaproponowano hipotetyczny model opisujący biologiczne mechanizmy powstawania zespołu policystycznych jajników

Słowa kluczowe: **zespół policystycznych jajników – etiopatogeneza, diagnostyka, patofizjologia / jajnik – patofizjologia / hiperandrogenizm / hiperinsulinizm – powikłania / otyłość /**

Abstract

Polycystic ovary syndrome is one of the most common endocrinopathies, occurring in women in reproductive ages. Despite a long history of studies on PCOS, its etiology is still unknown and the very definition remains controversial. This paper presents the most modern concepts which explain the pathophysiology of PCOS, concentrating on a gonadotropic-ovarian and an insulin-dependent model, the roles of an inflammatory state, an endothelium injury and an oxidative stress in PCOS development, as well as postulated genetic mechanisms. The hypothetical model of PCOS etiopathogenesis is proposed on the base of the discussed partial concepts.

Key words: **polycystic ovary syndrome – etiopathogenesis, diagnosis / ovary – etiopathogenesis / obesity / hyperandrogenism / hiperinsulinism / hypogonadism /**

Definicja i epidemiologia

Morfologia policystycznych jajników została po raz pierwszy opisana przez Chereau w 1844 [1], zaś w 1935 Stein i Leventhal przedstawili pierwsze doniesienie o zespole policystycznych jajników (PCOS) [2].

Pomimo ponad 70-letniej historii badań nad patofizjologią

PCOS etiopatogeneza tego zespołu jest wciąż nieznana, zaś definicja budzi wciąż wiele kontrowersji. Obecnie nadal dominuje nozologiczna definicja PCOS, której podstawą są uzgodnione, w wyniku konsensusu ekspertów, kryteria diagnostyczne. W piśmiennictwie wciąż stosowane są dwa zestawy kryteriów diagnostycznych (Tabela 1).

Adres do korespondencji:

Ewa Barcz

I Klinika Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Warszawie. Warszawa, pl. Starynkiewicza 1/3

e-mail: ewa.barcz@interia.pl

Otrzymano: 22.12.2006

Zaakceptowano do druku: 2.04.2007

Tabela I. Kryteria rozpoznania zespołu policystycznych jajników.

NIH (1990)	EHRE/ARSM (2003)	Modyfikacja NIH (2005)
spełnienie 2 kryteriów:	spełnienie 2 z 3 kryteriów:	spełnienie 2 kryteriów:
<ul style="list-style-type: none"> występowanie bezowulacyjnych cykli miesięczkowych występowanie klinicznych lub biochemicznych objawów hiperandrogenizmu 	<ul style="list-style-type: none"> występowanie bezowulacyjnych cykli miesięczkowych występowanie klinicznych lub biochemicznych objawów hiperandrogenizmu stwierdzenie obrazu policystycznych jajników w badaniu USG (obecność co najmniej 12 pęcherzyków Graafa o średnicy 2-9mm lub objętość jajnika >10ml) 	<ul style="list-style-type: none"> występowanie klinicznych lub biochemicznych objawów hiperandrogenizmu stwierdzenie obrazu policystycznych jajników w badaniu USG lub występowanie bezowulacyjnych cykli miesięczkowych
o r a z		
<ul style="list-style-type: none"> wykluczenie innych chorób związanych z hiperandrogenizmem (wrodzony lub nabyty przerost nadnerczy, zespół Cushinga, guzy wydzielające androgeny) 		

Pierwszy z nich został zaproponowany w 1990 roku i jest rekomendowany przez Narodowy Instytut Zdrowia USA [3]. Drugi, rekomendowany przez *European Society for Human Reproduction & Embryology* i *American Society of Reproductive Medicine* był wprowadzony podczas konferencji w Rotterdamie w 2003 r. [4]. W 2005 r. Azziz zaproponował modyfikację kryteriów NIH, które stanowią połączenie dwóch poprzednich rekomendacji [5].

Powyższe zestawy kryteriów diagnostycznych prowadzą do różnej liczby fenotypów pacjentek z rozpoznaniem PCOS. Najbardziej restrykcyjne są kryteria z 1990 roku, według których można wyróżnić 6 fenotypów kobiet z PCOS. Liberalne kryteria rotterdamskie prowadzą do 10 fenotypów, zaś stosując zmodyfikowane kryteria NIH otrzymuje się 9 różnych fenotypów.

Ponadto nie ma także zgodności dotyczącej listy chorób, które powinny być wykluczone podczas rozpoznania PCOS. Niektórzy autorzy sugerują także wykluczenie innych przyczyn zaburzeń owulacji takich jak: zaburzenia czynności tarczycy, hiperprolaktynemii, braku miesiączkowania pochodzenia podwzgórzowego oraz zespołu HAIRAN [6].

Zróznicowanie nozologicznej definicji zespołu policystycznych jajników jest ważnym problemem metodologicznym wpływającym na interpretacje i porównywanie wyników badań klinicznych dotyczących zespołu policystycznych jajników. Trudno jest szacować rzeczywistą częstość występowania PCOS wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym, gdyż dotychczas przeprowadzone badania przekrojowe oparte były tylko o kryteria NIH z 1990. Częstość występowania PCOS szacowana jest na 4-8% kobiet w wieku prokreacyjnym [7, 8, 9]. Przyпуска się, że zastosowanie kryteriów rotterdamskim mogłoby 2-3 krotnie zwiększyć częstotliwość PCOS [6].

W piśmiennictwie brak jest wyników dużych badań epidemiologicznych dotyczących czynników ryzyka zespołu policystycznych jajników. W badaniach przeprowadzonych na małych grupach pacjentek obserwowano istotnie statystycznie zwiększoną częstość występowania PCOS wśród kobiet z: niską masą urodzeniową, przedwczesnym rozpoczęciem dojrzewania płciowego oraz występowaniem *menarche* powyżej 15 r.ż. [10, 11, 12]. Dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka towarzyszącym zespołowi policystycznych jajników jest

otyłość [13]. Ponadto obserwuje się tendencję do rodzinnego występowania PCOS. Kahsar-Miller i wsp. wykazali, że u 35% matek oraz u 40% siostr pacjentek z PCOS rozpoznano także ten zespół [14]. Również zaobserwowano podwyższone stężenie DHEAS u braci pacjentek z PCOS [15].

Koncepcje patofizjologiczne PCOS

Pierwszą koncepcję patofizjologiczną zespołu policystycznych jajników sformułował Yen w 1980r. Zgodnie z tą koncepcją, czynnikiem etiologicznym jest stres, który w okresie dojrzewania nadmiernie stymuluje nadnercza. Zwiększone stężenie estrogenów pochodzących z obwodowej konwersji androgenów hamuje wydzielanie FSH. Z kolei podwyższone stężenie LH stymuluje produkcję androgenów przez komórki tekalne jajnika [16].

W najnowszym piśmiennictwie dominują następujące, wzajemnie nie wykluczające się modele patofizjologiczne zespołu policystycznych jajników:

- model gonadotropowy – zaburzenie wydzielania LH oraz biologicznej aktywności FSH jako pierwotny mechanizm etiologiczny,
- model jajnikowy – zaburzenie syntezy i metabolizmu androgenów w jajniku jako pierwotny mechanizm etiologiczny,
- model insulinozależny – zaburzenie wydzielania i aktywności insuliny jako pierwotny mechanizm etiologiczny [17].

W ostatnich latach pojawiają się także sugestie o roli czynników immunologicznych i produktów stresu oksydacyjnego w patofizjologii PCOS.

Model gonadotropowy i jajnikowy

Jedną z najwcześniejszych koncepcji powstawania PCOS jest nadmierna aktywność komórek tekalnych jajnika, stymulowanych przewlekłe przez acyklicznie wydzielane LH. Brak jajeczkowania jest spowodowany przez względny niedobór FSH, który jest niezbędny do prawidłowej proliferacji komórek ziarnistych jajnika. Powód dla którego u pacjentek z PCOS występuje względny niedobór FSH nadal pozostaje nieznany. Niektóre prace sugerują, że FSH wykazuje większy wpływ na hormony jajnikowe w pętli sprzężenia zwrotnego niż LH, lub wykazuje częściową desensybilizację na pulsacyjne wydzielanie GnRH.

Współczesne koncepcje etiopatogenezy zespołu policystycznych jajników.

Pierwotna rola wysokiego poziomu LH w patogenezie zespołu PCOS jest sporna. Wydaje się, że u kobiet z PCOS izolowana stymulacja LH nie może spowodować hiperandrogenizmu jajnikowego. Prawdopodobnie dodatkowo występująca dysregulacja FSH na poziomie jajnika stanowi ważny czynnik patogenetyczny tego zespołu. Być może to zaburzenie wywodzi się z nieprawidłowej odpowiedzi komórek ziarnistych na FSH [18].

Badania *in vitro* wykazują zdecydowanie większą produkcję estradiolu w komórkach ziarnistych, w odpowiedzi na stymulację FSH u kobiet z PCOS niż u zdrowych. Ta zwiększona odpowiedź E2 na FSH może być spowodowana zwiększoną czułością komórek ziarnistych na FSH, zwiększoną ilością pęcherzyków antralnych lub obiema tymi sytuacjami [19].

Wachs i wsp. stwierdzają również, co pozostaje w zgodzie z pracami innych autorów, że wzrost estradiolu wyprzedza podwyższenie poziomu inhibiny B, po podaniu rekombinowanego FSH [20]. Laven i Fauser wykazują dodatkowo, że w trakcie indukcji owulacji podczas procedur IVF odpowiedź inhibiny A i B na stymulację gonadotropinami koreluje z liczbą uzyskanych oocytów i wiąże się z większym prawdopodobieństwem udanego IVF [21]. Natomiast Maciel i Baracat dowodzą, że w trakcie indukcji owulacji zwiększone uwalnianie inhibiny B u kobiet z PCOS wraz ze wzrostem estradiolu jest charakterystyczne dla zwiększonej liczby pęcherzyków preantralnych i małych antralnych oraz wiąże się z wyższym ryzykiem zespołu hiperstymulacji [22].

Zatrzymanie rozwoju pęcherzyka przy prawidłowym poziomie FSH w surowicy i prawidłowej odpowiedzi pęcherzyka na FSH sugeruje lokalny defekt pęcherzykowy w zespole PCO. Istnieją prace, w których stwierdzano obniżone poziomy inhibiny A, B i progesteronu w płynie pęcherzykowym u kobiet z PCOS w porównaniu ze zdrowymi.

Welt i Sidis sugerują, że zarówno jajnikowa inhibina, aktywna i/lub folisatyna biorą udział w modulowaniu prawidłowego dojrzewania pęcherzyka dominującego [23]. Produkcja inhibiny A może być istotna w prawidłowym dojrzewaniu pęcherzyka, nawet przed jego wyselekcjonowaniem jako pęcherzyka dominującego. Fujiwara i Sidis stwierdzają również, że poziom mRNA podjednostki α i β -A w komórkach ziarnistych pobranych od kobiet z PCOS (z zahamowanym wzrostem pęcherzyków) jest niższy niż u zdrowych [24].

Nie wykazano również żadnego związku między rozmiarem pęcherzyka a poziomem hormonów w płynie pęcherzykowym u kobiet w PCO, a takie zmiany obserwuje się u zdrowych kobiet, prawidłowo owulujących.

Welt i Taylor twierdzą, że w porównaniu do prawidłowych pęcherzyków dominujących w płynie pęcherzykowym pobranym od pacjentek z PCOS jest o 40-50% niższy poziom progesteronu, inhibiny A i B oraz estradiolu. Wskazują oni przy tym na zwiększone poziomy androstendionu i wyższy stosunek androgenów do estrogenów w porównaniu z grupą kontrolną [25].

Welt i Sidis sugerują, że zwiększony poziom LH w surowicy odgrywa rolę w niedoborze inhibin u kobiet z PCOS. LH w tym zespole stymuluje komórki ziarniste do sekrecji progesteronu i estradiolu wcześniej niż to się dzieje u zdrowych kobiet i odpowiada za przedwczesną luteinizację pęcherzyków. Obniżona produkcja inhibiny może skutkować funkcjonalny-

mi konsekwencjami dla dojrzewania pęcherzyków antralnych. Na modelu zwierzęcym Woodruff i Lyon wykazali, że podawanie inhibiny dorosłym osobnikom przyspieszało rozwój pęcherzyków antralnych, a wstrzykiwanie aktywny zwiększało ich atrezę [26]. Wydaje się również, że inhibina B jest markerem jakościowego i ilościowego wzrostu pęcherzyków, a inhibina A markerem ich dojrzewania. Wykonywano badania, w których oznaczano poziomy m.in. inhibin po podaniu dożylnym FSH i stwierdzono, że poziom inhibiny B wzrastał znacząco u kobiet z PCOS w porównaniu ze zdrowymi, natomiast poziom inhibiny A pozostawał podobny jak u zdrowych kobiet po takiej stymulacji. W innych pracach z kolei wykazywano podobny a nawet niższy podstawowy poziom inhibiny B w surowicy krwi. Należy tu zaznaczyć, że poziom inhibiny B jest ujemnie skorelowany z BMI i tym można tłumaczyć rozbieżności w cytowanych pracach [27].

Hohmann i Laven stwierdzili natomiast, co zgadza się z doniesieniami innych autorów, że poziom inhibiny A po stymulacji FSH jest podobny w grupie pacjentek z PCOS jak i w grupie kontrolnej [28]. Poza tym sugeruje się zwiększoną wrażliwość przysadki na inhibinę B. Jest więc prawdopodobnym fakt, że nie stężenie inhibiny B, ale jej biodostępność jest istotna w patogenezie PCOS.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że poziom inhibiny w płynie pęcherzykowym jest wielokrotnie wyższy niż w surowicy krwi, w której stężenie zależne jest również od indywidualnego transportu hormonalnego [29].

Zwraca się uwagę również na fakt, że pacjentki z PCOS z hiperandrogenizmem reagują nadmierną produkcją DHEA po stymulacji ACTH. W wielu badaniach wykazywano, że izolowane defekty enzymatyczne nie są odpowiedzialne za wzrost androgenów w PCOS. Moran i wsp. wykazali m.in., że defekt dehydrogenazy 3-B hydroksysteroidowej nie ma związku ze wzrostem androgenów u kobiet z PCOS [30]. Inni autorzy wykazali dodatkowo brak wpływu defektu takich enzymów jak: 17,20-liaza, B-hydroksylaza czy 12-hydroksylaza na wzrost androgenów u kobiet.

Uważa się, że hiperandrogenizm może być związany z nadmierną odpowiedzią na stymulację ACTH, która nie jest związana ani z uszkodzoną reakcją przysadki na CRH ani zwiększoną czułością kory nadnerczy na ACTH [31]. P450c17 α jest pojedynczym enzymem mikrosomalnym, katalizującym aktywność zarówno $\Delta 5$ 17-OH dehydrogenazy jak i $\Delta 4$ 17,20-liazy dla C21 steroidów. Wydaje się, że droga $\Delta 5$, a nie $\Delta 4$ jest naturalną i przeważającą drogą syntezy androgenów u ludzi. Sugeruje się, że nadmierna aktywność $\Delta 5$ 17-OH dehydrogenazy jest przyczyną hiperandrogenizmu w PCOS, zgadza się to również z pracami innych autorów [32].

Niestety molekularne i genetyczne badania nie potwierdzają faktu, aby P450c17 α był uszkodzony w PCOS. Gen CYP 17, kodujący ten kompleks znajduje się zarówno w komórkach jajnika, jak i w korze nadnerczy. Jakkolwiek były opisywane mutacje genu CYP 17, ale wszystkie dotyczyły deficytów enzymatycznych, żadna z nich nie skutkowała hiperaktywnością 17-OH dehydrogenazy lub 17,20-liazy. Oczywiście teoretycznie możliwa jest determinowana genetycznie posttranskrypcyjna modyfikacja P450c17 α , skutkująca wzrostem aktywności 17-OH dehydrogenazy, ale wymaga to jeszcze udokumentowania naukowego.

Model insulinozależny

Według tej koncepcji, pierwotnym czynnikiem etiologicznym PCOS jest zaburzenie aktywności i wydzielania insuliny. Negatywny wpływ nietolerancji glukozy na rozwój PCOS może mieć miejsce już w okresie płodowym. Badanie przeprowadzone przez Koustę i wsp. wykazało, że występowanie cukrzycy w ciąży jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju PCOS u córek [33].

Wyniki najnowszych badań wskazują na występowanie dwóch równoległych patomechanizmów prowadzących do rozwoju hiperinsulinemii u kobiet z PCOS: oporność tkanek na wrażliwych na działanie insuliny oraz upośledzenie funkcji komórek beta trzustki. Jednym z mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za insulinooporność tkanek jest upośledzenie insulino-zależnej fosforylacji receptora insulinowego w tkance tłuszczowej [34]. Z kolei badania przeprowadzone przez Goodarzi i wsp. wykazują, że u pacjentek z PCOS może dochodzić do uszkodzenia komórek beta trzustki, co skutkuje zwiększonym wydzielaniem insuliny [35]. Na obecnym etapie badań nie można rozstrzygnąć, jaka jest wzajemna relacja między powyższymi mechanizmami odpowiedzialnymi za rozwój hiperinsulinemii u pacjentek z PCOS.

Zgodnie z insulinozależnym modelem patofizjologii zespołu policystycznych jajników podwyższone stężenie insuliny jest czynnikiem sprawczym rozwoju hiperandrogenizmu, zaburzeń płodności oraz zaburzeń metabolicznych. Insulina wykazuje bezpośrednie i pośrednie działanie na steroidogenezę jajnikową oraz wydzielanie gonadotropin i GnRH. Badania przeprowadzone przez Nestlera i wsp. wykazały, że insulina pobudza syntezę androgenów w komórkach tekalnych jajnika, przy czym produkcja ich jest większa u kobiet z PCOS w porównaniu z kobietami zdrowymi [17]. Przypuszcza się, że insulina jest odpowiedzialna za aktywację ekspresji genu CYP-17, który odgrywa ważną rolę w produkcji androgenów [32].

Insulina wykazuje także biologiczną aktywność w komórkach ziarnistych. Postuluje się, że hormon ten aktywuje, synergistyczne działanie z LH, syntezę androstendionu. U kobiet z zespołem policystycznych jajników insulina przedwcześnie uwrażliwia niedojrzałe komórki ziarniste na działanie LH prowadząc do zatrzymania dojrzewania pęcherzyka jajnikowego [32]. Powyższe bezpośrednie oddziaływania insuliny na proces steroidogenezy i folikulogenezy może wyjaśniać kliniczny obraz PCOS.

Liczne badania przeprowadzane *in vivo* i *in vitro* wykazują, że insulina wykazuje także pośrednie działanie na proces steroidogenezy jajnikowej przez insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF). Zwiększone stężenie IGF-1 obserwowane w płynie pęcherzykowym kobiet z PCOS, nasila synergistycznie z insuliną syntezę androgenów, a także przyczynia się do przedwczesnej atrezji pęcherzyka jajnikowego. Obserwowane ujemne sprzężenie zwrotne między stężeniem białek wiążącym IGF-1 a insulinozależnym czynnikiem wzrostu również zwiększa opisane działanie [36].

Tegoroczne badania przeprowadzone przez Buggsa i wsp. na myszach wykazały, że insulina może także działać synergistycznie z GnRH, zwiększając ekspresję genu dla jednostki β LH [37]. Potwierdzenie tej obserwacji u ludzi byłoby elemen-

tem łączącym model gonadotropowy i model inusulinozależny.

Badania eksperymentalne przeprowadzone przez Kalme i wsp. wykazały, że insulina hamuje produkcję SHBG w komórkach wątroby, co także przyczynia się do zwiększonego stężenia wolnego testosteronu w osoczu pacjentek z PCOS [38].

Wykazany wpływ hiperinsulinemii na dynamikę osi podwzgórze-przysadka-jajnik oraz na prawidłowy przebieg folikulogenezy i owulacji dowodzi, że nieprawidłowe wydzielanie insuliny jest jednym z czynników etiologicznych niepłodności towarzyszącej PCOS. W piśmiennictwie są jednak doniesienia sugerujące, że hiperinsulinemia może odgrywać rolę także w regulacji procesu implantacyjnego. Craig i wsp. wykazali istotne statystycznie zwiększenie częstości poronień samonistnych w grupie kobiet z rozpoznaną hiperinsulinemią. Jednym z postulowanych mechanizmów jest wpływ zależnego od insuliny inhibitora aktywatora plazminogenu, który upośledza prawidłowy rozwój łożyska [39, 40].

Wyniki licznych badań wskazują, że wzrost stężenia insuliny u kobiet z PCOS jest również prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym rozwoju zaburzeń metabolicznych będących odległym skutkiem PCOS. Badania przekrojowe Mather i wsp. udowodniły, że hiperinsulinemia jest niezależnym od BMI i hiperandrogenizmu czynnikiem ryzyka chorób układu serca. U kobiet z PCOS oraz hiperinsulinemią częściej obserwowano spadek stężenia HDL oraz wzrost koncentracji trójglicerydów [31]. Ponadto wyniki badań zarówno eksperymentalnych jak i klinicznych wskazują, że insulina może upośledzać syntezę tlenu azotu w śródbłonku naczyń. Obserwacja ta może tłumaczyć zwiększone ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u kobiet z PCOS [42].

W świetle obecnych badań nie ma już wątpliwości, że hiperinsulinemia jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Badania prowadzone nad rozwojem PCOS u dziewcząt wykazały jednak, że może istnieć związek między występowaniem PCOS i cukrzycy typu 1 [43]. Są to jednak wstępne doniesienia wymagające potwierdzenia na większej populacji

Analizując rolę insuliny w patogenezie zespołu PCOS należy zwrócić uwagę na postulowany przez niektórych autorów wpływ masy ciała jako czynnika modyfikującego patofizjologiczne działanie insuliny. Badania przeprowadzone przez Holte i wsp. wykazują, że otyłość jest czynnikiem prognostycznym występowania hiperinsulinemii [44].

Bulayos zaproponował w 1995 model, który zakłada, że u kobiet otyłych w patogenezie PCOS dominuje bezpośredni wpływ insuliny na produkcję androgenów, zaś u kobiet z prawidłową masą ciała przeważa wpływ insulinopodobnych czynników wzrostu [45].

Koncepcja stanu zapalnego, uszkodzenia śródbłonka i stresu oksydacyjnego

W ostatnich latach dużą wagę przykładana się do znaczenia stanu zapalnego dla patogenezy tego schorzenia.

W chwili obecnej powszechnie uznaje się, że w patogenezie zespołu metabolicznego, a w tym miażdżycy naczyń i choroby wieńcowej bierze udział przewlekły stan zapalny, którego wykładnikami potencjalnie mogą być: podwyższony poziom

CRP, leukocytoza czy też podwyższony poziom cytokin zapalnych takich jak IL-6 [46]. Nie ma już obecnie wątpliwości, co do istnienia związku między zespołem PCOS a ryzykiem wystąpienia schorzeń wchodzących w skład zespołu metabolicznego. Wydaje się więc, że i w patogenezie tego zespołu znaczącą rolę odgrywa stan zapalny.

Istnieją doniesienia wskazujące na istnienie znaczenia podwyższonego poziomu hsCRP dla zjawisk zachodzących w PCOS (*high sensitivity serum C-reactive protein*) [47]. Autorzy cytowanej pracy wykazali istotny statystycznie związek między stężeniem hsCRP, a insulinoopornością oraz otyłością trzewną. Sugerują oni, że ocena poziomu hsCRP może być nowym markerem w rozpoznawaniu zespołu PCO. Autorzy ci sugerują również, że tkanka tłuszczowa jest źródłem czynników zapalnych, w tym cytokin prozapalnych, biorących udział w patogenezie schorzenia. Podobny związek wykazali Boulman i współpracownicy sugerując dodatkowo, że podwyższone stężenia CRP, mogą być wczesnym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego u tych pacjentek [48].

Dodatkowym potwierdzeniem powyższych obserwacji są spostrzeżenia Tarkuna i wsp., którzy wskazują na istnienie zależności między hsCRP a BMI, insulinoopornością oraz zaburzeniem funkcji śródbłonna naczyniowego wyrażanego jako zmiany przepływów w tętnicy ramiennej pod wpływem wazodylatorów zależnych od komórek endotelialnych [49].

Na związek uszkodzenia śródbłonna naczyniowego oraz stanu zapalnego dla patogenezy PCOS wskazują również Diamanti-Kandarakis i wsp. Wykazali oni, że w zespole PCO wykładniki stanu zapalnego oraz aktywacji komórek śródbłonna naczyniowego korelują wzajemnie ze sobą, jak również ze stężeniami androgenów oraz BMI (*body mass index*) [50].

Wykładnikiem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego jest także podwyższony poziom endoteliny -1, niezależnie od występowania otyłości u kobiet z PCO [51].

Inni autorzy sugerują, że źródłem czynników prozapalnych jest sama tkanka tłuszczowa i nie jest to w sposób niezależny związane z zespołem PCO, a w szczególności z nadmiarem tłuszczu trzewnego. Puder i wsp. wskazują na silny związek między wisceralną postacią otyłości, a wykładnikami stanu zapalnego takimi jak: prokalcytonina i hs-CRP. Sugerują oni również, że prokalcytonina może być niezależnym markerem dla tych parametrów [52]. Potwierdzeniem tych obserwacji są prace opisujące podwyższone stężenia IL-6, TNF α , WBS i CRP u pacjentek z PCOS [53, 54].

Kolejną cytokiną prozapalną, którą wiąże się w ostatnich latach z patogenezą zespołu PCO jest IL-18. Jest to czynnik indukujący syntezę TNF alfa, co z kolei wpływa na stymulację wydzielania IL-6, która w sposób bezpośredni odpowiedzialna jest za produkcję CRP w komórce wątrobowej. Podobnie jak wymienione wcześniej czynniki, uznaje się, że IL-18 stanowi marker ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych [55].

Escobar-Morreale i współpracownicy wykazali zwiększone stężenia IL-18 u pacjentek z PCOS oraz kobiet z otyłością trzewną, sugerując, że źródłem tej cytokiny jest tkanka tłuszczowa. Autorzy wskazują również na istnienie potencjalnego związku między nadprodukcją IL-18 a wczesnymi zmianami miażdżycowymi, bez towarzyszących objawów klinicznych ze

względu na młody wiek badanych kobiet [56]. Dodatkowo wykazano, że stężenia IL-18 w surowicy krwi pacjentek z zespołem PCO są ściśle powiązane z insulinoopornością i mogą stanowić powiązanie między nią a stanem zapalnym [57].

Innymi wykładnikami stanu zapalnego w zespole PCOS są rozpuszczalne cząstki adhezyjne takie jak: sICAM-1 (*soluble intracellular adhesion molecule-1*) oraz s E-selektyna, których normalizację uzyskuje się pod wpływem leczenia metforminą [58].

Wykazano również, że znaczący udział w generacji stanu zapalnego w zespole PCOS mogą brać wolne rodniki tlenowe. Stwierdzono, że w schorzeniu tym dochodzi do zwiększonej produkcji wolnych rodników przez mononukleary krwi obwodowej pod wpływem hiperglikemii. Wykazano również, że jest to zjawisko niezależne od otyłości w badanej grupie pacjentek. Autorzy sugerują również, że nadprodukcja wolnych rodników tlenowych w przypadku pacjentek z PCOS, może brać udział w indukcji insulinooporności oraz hiperandrogenizmu [57].

W zgodzie z powyższymi doniesieniami pozostają również wyniki badań Fenkciego i wsp. wskazujące również na obniżony potencjał antyoksydacyjny u pacjentek z PCOS, co stanowi dodatkowo czynnik ryzyka wystąpienia schorzeń układu sercowo naczyniowego u tych kobiet [59].

Uwarunkowania genetyczne etiopatogenezy PCOS

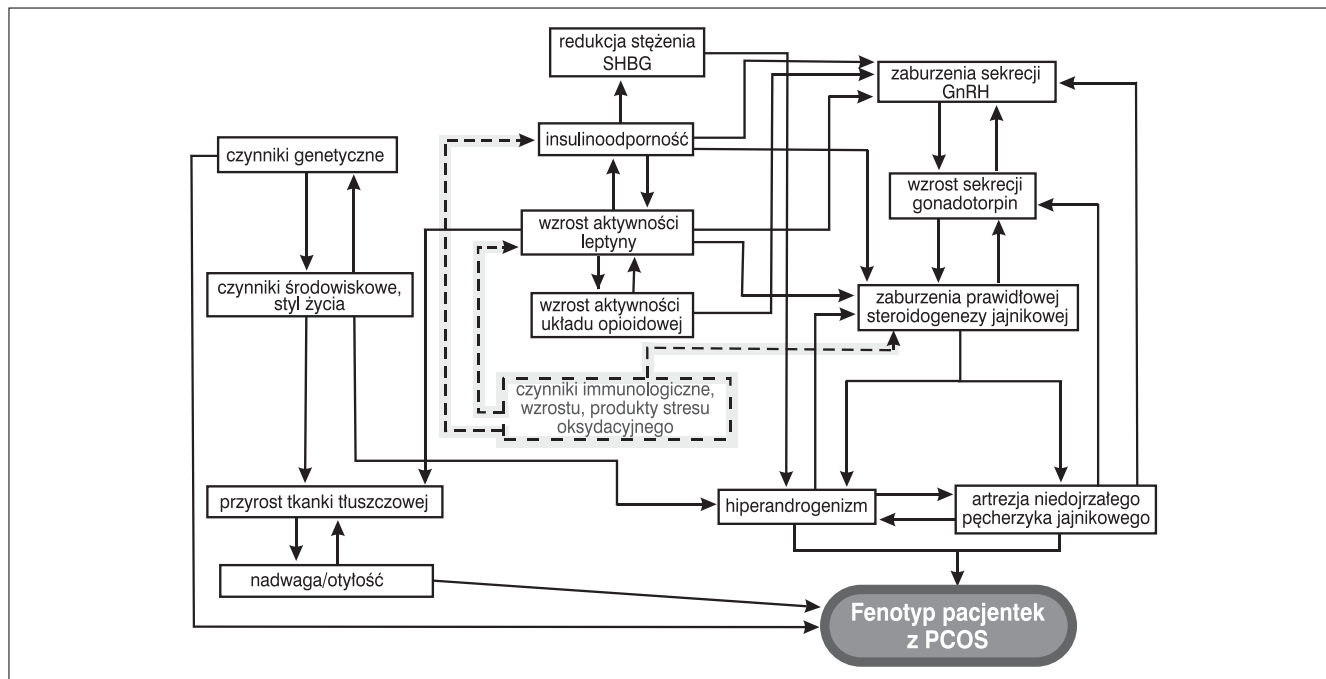
Złożoność objawów oraz różnice osobnicze w obrazie klinicznym PCOS mogą wynikać nie tylko z potencjalnego udziału niektórych genów i ich ekspresji, ale również ze skomplikowanych przemian potranslacyjnych produktów tych genów [60].

Analizowany jest ciągle szereg genów mogących odpowiadać za wiele objawów związanych z PCOS. Bierze się pod uwagę geny odpowiedzialne za poszczególne etapy biosyntezy steroidów, np.: CYP 11, CYP 17, StAR, HSD17B1-3, HSD17B1-2. W związku z tym, że większość pacjentek z PCOS jest otyłych badane są geny związane z otyłością i regulacją procesów energetycznych jak: MC4R, OB, OBR, POMC. Dodatkową komponentą zespołu policystycznych jajników często są zaburzenia gospodarki insulinowej, stąd zainteresowanie takimi genami, jak: IGF1, IGF1R, PPARG, ISR, INS VNTR.

U kobiet z PCOS zauważalna jest zwiększona produkcja androgenów zarówno pochodzenia jajnikowego jak i nadnerczowego. W badaniach *in vitro* stwierdzano, że komórki tekalne pobrane od tych pacjentek charakteryzują się wzrostem aktywności wielu enzymów uczestniczących w steroidogenezie. Wyizolowano wówczas proteiny WNT, które są elementem rodziny wydzielniczych molekuł, których charakterystyczną cechą jest parakryne sterowanie wieloma funkcjami komórki. Cząsteczki te wiążą się z receptorami w błonie komórkowej inicjując kaskadę wewnątrzkomórkowych sygnałów prowadzących do aktywacji określonych genów [61, 62].

Vainio i inni wyhodował myszy pozbawione genu Wnt-4 i zaobserwował, że osobniki płci żeńskiej prezentowały oznaki wirylicacji (brak przewodów Muellera, obecność przewodów Wolffa) [63]. Stąd pojawiła się hipoteza, że Wnt-4 jest supresorem syntezy gonadalnych androgenów u zdrowych myszy płci żeńskiej.

Radomski D, et al.



Rycina 1. Hipotetyczny model patofizjologii PCOS zaproponowany na podstawie współczesnych koncepcji etiopatogenetycznych. Linią przerywaną zaznaczono nowe, niezbadane mechanizmy.

Kolejnym ciekawym odkryciem było wyizolowanie Calpain. Jest to duża rodzina proteaz wewnątrzkomórkowych, aktywowanych wapniem i biorących udział w szeregu funkcji komórkowych jak: apoptoza, proliferacja czy różnicowanie [64]. Geny kodujące calpains to m.in. CAPN 10 i jego homolog CAPN 5. Niewiele jest informacji dotyczących produktów tych genów i ich funkcji, ale sugeruje się, że mogą one być odpowiedzialne za zaburzenia sekrecji insuliny i insulinooporność.

Calpaina-5 oddziałuje poprzez śródkomórkową proteinę TRA 2, która wiąże się i blokuje u kobiet działanie protein FEM-1, FEM-2, FEM-3. Lu i Ventura-Holman wykazali, że myszy pozbawione genu Fem 1 i Fem 1b prezentują nieprawidłowy profil gospodarki insulinowej – nieprawidłowe testy tolerancji glukozy, defekty wydzielania glukozy podczas stymulacji insuliną [65].

Maher i wsp. donoszą natomiast, że nonsensowne mutacje, powodujące inaktywację genu Fem 1a w komórkach germinalnych wykryto u 198 kobiet z PCOS. Postulują oni nawet, aby uznać ten gen za odpowiedzialny za PCOS.

Saez i wsp. zgromadzili również dowody na występowanie genu CAPN5 u kobiet, które wraz z zespołem policystycznych jajników prezentowały również takie objawy zespołu metabolicznego jak otyłość, hipercholesterolemia i nadciśnienie [66]. Calpaina jest zaangażowana w mitochondrialne mechanizmy stresu oksydacyjnego, prowadzącego do dysfunkcji naczyń i następnego nadciśnienia tętniczego.

Wiele badań molekularnych dotyczy genów dla receptorów hormonów płciowych. Wydaje się, że nieprawidłowa ekspresja genu receptora estrogenowego α i β może mieć związek z nieprawidłowym rozwojem pęcherzyków jajnikowych. Natomiast skrócenie sekwencji powtórzonych CAG w obrębie genu receptora androgenowego może powodować hirsutyzm u pacjentek z PCOS i prawidłowymi poziomami testosteronu.

Podsumowanie

Przedstawione koncepcje opisujące etiopatogenezę zespołu policystycznych jajników można potraktować jako wzajemnie uzupełniające się części modelu patofizjologicznego PCOS. Taki hipotetyczny model został zaproponowany na rycinie 1.

Złożoność zależności między poszczególnymi procesami patofizjologicznymi prowadzącymi do rozwoju PCOS sprawia, że trudno jest zweryfikować jednocześnie cały model. Wymagałoby to jednoczesnego zbierania dużej liczby danych klinicznych i biologicznych, a także wielowymiarowej analizy tych obserwacji. Dlatego wydaje się zasadne koncentrowanie badań na składowych mechanizmach, a następnie poszukiwanie relacji między tymi składnikami.

Piśmiennictwo

- Chereau A. Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires. Premier mécontentant: 1° Les considérations anatomiques et physiologiques; 2° L'agénésie et les vices de conformation des ovaires; 3° L'inflammation aigue des ovaires (ovarite aigue). 1844 Paris: Fortin, Masson, 1844.
- Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29,181-191.
- Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Dunaif A. Polycystic ovary syndrome. Ed by Dunaif A, Givens J, Haseltine F. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992, p. 377-383.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil.* 2004, 81, 19-25.
- Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Seril.* 2005, 83, 1343-1346.
- Goodarzi M, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006, 20, 193-205.
- Azziz R, Woods K, Reyna R, [et al.]. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 2745-2749.
- Kousta E, White D, Cela E, [et al.]. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod.* 1999, 14, 2720-2723.

Współczesne koncepcje etiopatogenezy zespołu policystycznych jajników.

9. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, [et al.]. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83, 3078-30.
10. Witchel S. Puberty and polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2006, 254-255: 146-153.
11. Ibanez L, Potau N, Carrascosa A. Insulin resistance, premature adrenarche, and a risk of the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Trends Endocrinol Mol.* 1998, 9, 72-76.
12. Sadrzadeh S, Klip W, Broekmans F, [et al.]. Birth weight and age at menarche in patients with polycystic ovary syndrome or diminished ovarian reserve, in a retrospective cohort. *Hum Reprod.* 2003, 18, 2225-2230.
13. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, [et al.]. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism.* 2004, 53, 358-376.
14. Kahsar-Miller M, Nixon C, Boots L, [et al.]. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001, 75, 53-58.
15. Legro R, Bentley-Lewis R, Driscoll D, [et al.]. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 2128-2133.
16. Yen S. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1980, 12, 177-207.
17. Nestler J, Jakubowicz D, de Vargas A, [et al.]. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83, 2001-2005.
18. Pigny P, Merlen E, Robert Y, [et al.]. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, 5957-5962.
19. Coffler M, Patel, Dahan M, [et al.]. Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in woman with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, 1742-1747.
20. Wachs D, Coffler M, Malcom P, [et al.]. Comparison of follicle-stimulating-hormone-stimulated dimeric inhibin and estradiol responses as indicators of granulosa cell function in polycystic ovary syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91, 2920-2925.
21. Laven J, Fauser B. Inhibins and adult ovarian function. *Mol Cell Endocrinol.* 2004, 225, 37-44.
22. Maciel G, Baracat E, Benda J, [et al.]. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 5321-5327.
23. Welt C, Sidis Y, Keutmann H, [et al.]. Activins, inhibins, and follistatins: from endocrinology to signaling. A paradigm for the new millennium. *Exp Biol Med.* 2002, 227, 724-752.
24. Fujiwara T, Sidis Y, Welt C, [et al.]. Dynamics of inhibin subunit and follistatin mRNA during development of normal and polycystic ovary syndrome follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 4206-4215.
25. Welt C, Taylor A, Fox J, [et al.]. Follicular arrest in polycystic ovary syndrome is associated with deficient inhibin A and B biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5582-5587.
26. Woodruff TK, Lyon R, Hansen S, et al. Inhibin and activin locally regulate rat ovarian folliculogenesis. *Endocrinology.* 1990, 127, 196-205.
27. Welt C, Taylor A, Martin K, [et al.]. Serum inhibin B in polycystic ovary syndrome: regulation by insulin and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 5559-5565.
28. Hohmann F, Laven J, de Jong F, [et al.]. Relationship between inhibin A and B, estradiol, and follicle growth dynamics during ovarian stimulation in normo-ovulatory women. *Eur J Endocrinol.* 2005, 152, 395-401.
29. Schneyer A, Fujiwara T, Fox J, [et al.]. Dynamic changes in the intrafollicular inhibin/activin/follistatin axis during human follicular development: relationship to circulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85, 3319-3333.
30. Moran C, Reyna R, Boots L, [et al.]. Adrenocortical hyperresponsiveness to corticotropin in polycystic ovary syndrome patients with adrenal androgen excess. *Fertil Steril.* 2004, 81, 126-131.
31. Azziz R, Bradley E Jr, Potter H, [et al.]. Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17,20-lyase dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995, 80, 400-405.
32. Zhang G, Garmey J, Veldhuis J. Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and 17alpha-hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology.* 2000, 141, 2735-2742.
33. Kousta E, Cela E, Lawrence N, [et al.]. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol.* 2000, 53, 501-507.
34. Diamanti-Kandarakis E, Papavasiliou A. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med.* 2006, 12, 324-334.
35. Goodarzi M, Erickson S, Port S, [et al.]. beta-Cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90, 310-315.
36. Druckmann R, Rohr U. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002 *Maturitas.* 2002, 41, Suppl 1, 65-83.
37. Buggs C, Weinberg F, Kim E, [et al.]. Insulin augments GnRH-stimulated LHbeta gene expression by Egr-1. *Mol Cell Endocrinol.* 2006, 249, 99-106.
38. Kalme T, Koistinen H, Loukovaara M, [et al.]. Comparative studies on the regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) and sex hormone-binding globulin (SHBG) production by insulin and insulin-like growth factors in human hepatoma cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003, 86, 197-200.
39. Craig L, Ke R, Kutteh W. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2002, 78, 487-490.
40. Glueck C, Wang P, Fontaine R, [et al.]. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* 1999, 48, 1589-1595.
41. Mather K, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril.* 2000, 73, 150-156.
42. Dokras A, Jagasia D, Maifeld M, [et al.]. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006, 86, 1702-1709.
43. Escobar-Morreale H, Roldan B, Barrio R, [et al.]. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85, 4182-4187.
44. Holte J, Bergh T, Berne C, [et al.]. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, 78, 1052-1058.
45. Buyalos R. Insulin-like growth factors: clinical experience in ovarian function. *Am J Med.* 1995, 98, 55S-65S.
46. Hoffman M, Blum A, Baruch R, [et al.]. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2004, 172, 1-6.
47. Forouhi N, Sattar N, McKeigue P. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001, 25, 1327-1331.
48. Boulman N, Levy Y, Lesba R, [et al.]. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 2160-2165.
49. Tarkun I, Arslan B, Canturk Z, [et al.]. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 5592-5596.
50. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, [et al.]. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2006, 36, 691-697.
51. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, [et al.]. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 4666-4673.
52. Puder J, Varga S, Kraenzlin M, [et al.]. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90, 6014-6021.
53. Gonzalez F, Thusi K, Abdel-Rahman E, [et al.]. Elevated serum levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1999, 48, 437-441.
54. Sayin N, Gucer F, Balkanli-Kaplan P, [et al.]. Elevated serum TNF-alfa levels in normal-weight women with polycystic ovaries or the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.* 2003, 48, 165-170.
55. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, [et al.]. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation.* 2002, 106, 24-30.
56. Escobar-Morreale H, Botella-Carretero J, Villuendas G, [et al.]. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 806-811.
57. Gonzalez F, Rote N, Minium J, [et al.]. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91, 336-340.
58. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Kandarakis A. Indices of low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006, 1092, 175-186.
59. Fencki V, Fencki S, Yilmazer M, [et al.]. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril.* 2003, 80, 123-127.
60. Jakubowski L. Aspekty genetyczne zespołu policystycznych jajników. *Endokrynol Pol.* 2005, 56, 285-293.
61. Dale T. Signal transduction by Wnt family of ligands. *Biochem J.* 1998, 329, 209-223.
62. Bason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, [et al.]. A WNT4 mutation associated with Mullerian-duct regression and virilization in 46, XX woman. *N Eng J Med.* 2004, 351, 792-798.
63. Vainio S, Heikkila M, Kispert A, [et al.]. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature.* 1999, 397, 405-409.
64. Goll D, Thompson V, Li H, [et al.]. The calpain system. *Physiol Rev.* 2003, 83, 731-801.
65. Lu D, Ventura-Holman T, Li J, [et al.]. Abnormal glucose homeostasis and pancreatic islet function in mice with inactivation of the Fem 1b gene. *Mol Cell Biol.* 2005, 25, 6570-6577.
66. Saez M, Martinez-Larrad M, Ramirez-Lorca R, [et al.]. Calpain-5 gene variants are associated with diastolic blood pressure and cholesterol levels. *BMC Med Genet.* 2007, 8, 1.