

Dorota Szydłarska, Wiesław Grzesiuk, Ewa Bar-Andziak

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kontrowersje wokół patogenezy zespołu policystycznych jajników

Controversies concerning the pathogenesis of polycystic ovary syndrome

STRESZCZENIE

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest jedną z najczęstszych endokrynopatii, występującą u około 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Dotychczas nie ustalono jednoznacznej przyczyny rozwoju tej jednostki chorobowej. Głównymi objawami PCOS są zaburzenia miesiączkowania, będące przyczyną niepłodności, oraz hiperandrogenizm. Objawy kliniczne u pacjentek są wyrażone w różnym stopniu, co powoduje różnorodność obrazu klinicznego. U części kobiet współistnieją insulinooporność, cukrzyca typu 2, otyłość lub zaburzenia gospodarki lipidowej. Definicja PCOS ewoluowała przez okres niespełna jednego wieku. Jednak mimo posiadania coraz lepszych narzędzi diagnostycznych są wątpliwości, czy obowiązująca definicja jest do końca słuszna.

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników, insulinooporność, hiperandrogenizm

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a very common endocrinopathy with a heterogeneous presentation whose etiology is still uncertain. It appears in about 10% women of reproductive age. The criteria of PCOS take account of the broad spectrum of presenting features of PCOS, including women with menstrual disturbance, signs of androgen excess. PCOS is common of its heterogeneity. The prevalence of obesity, disturbances of lipid profile, diabetes mellitus type 2, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance in women with PCOS is higher than in normal pop-

ulation. Definition of PCOS has been evaluated through the years, but still although having better diagnostic tools there is doubt if actual definition is complete.

Wstęp

Zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) jest jedną z najczęściej występujących endokrynopatii dotyczących około 3–12% kobiet w wieku rozrodczym, a jednocześnie jednym z najbardziej heterogennych zespołów endokrynologicznych [1, 2]. Stwierdzono różnice w częstości występowania PCOS, jego obrazie i przebiegu klinicznym zależne od czynników etnicznych i rasy badanych kobiet [3, 4]. Dowiedziono rodzinnej podatności na występowanie PCOS [5, 6].

Definicja zespołu policystycznych jajników

Za odkrywców zespołu policystycznych jajników uznaje się Steina i Leventhala, choć pierwsze doniesienia na ten temat były opisywane przez włoskiego naukowca Vallisneriego w 1721 roku [7–9]. W 1958 roku po raz pierwszy opisano podwyższone stężenie hormonu luteotropowego (LH, *luteinizing hormone*) w moczu u kobiet ze zmianami w obu jajnikach [10]. W latach 70. i 80. XX wieku uważano podwyższone stężenie LH oraz testosteronu za kluczowe w diagnosty-

Adres do korespondencji: lek. Dorota Szydłarska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: dszydłarska@op.pl
tel.: 22 599 12 63
Copyright © 2010 Via Medica
Nadesłano: 28.07.2010 Przyjęto do druku: 11.10.2010

ce zespołu wielotorbielowatych jajników (tak wtedy nazywano tę jednostkę chorobową) [11, 12]. W 1990 roku odbyła się konferencja sponsorowana przez *National Institutes of Health* (NIH), podczas której ustalono, że u kobiet można rozpoznać PCOS, jeśli są spełnione następujące kryteria: objawy nadmiaru androgenów (kliniczne lub biochemiczne), rzadkie owulacje przy wykluczeniu innych jednostek chorobowych przebiegających z podobnym obrazem klinicznym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej <http://consensus.nih.gov/previous.htm>. Jednak w świetle prowadzonych badań naukowych widziano potrzebę modyfikacji tej definicji [13]. Od 2004 roku obowiązują kryteria ustanowione przez grupę ekspertów podczas konferencji w Rotterdamie (*The Rotterdam ESHRE/ASRM — European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine, Consensus Workshop Group 2003*). Według nich o rozpoznaniu PCOS decyduje obecność 2 spośród 3 kryteriów: rzadkie owulacje lub ich brak, nadmierna aktywność hormonów o działaniu androgenym potwierdzona w badaniu klinicznym lub laboratoryjnym, cechy policystycznych jajników w obrazie ultrasonograficznym po wykluczeniu innych patologii cechujących się hiperandrogenizmem [14].

W 2006 roku naukowcy zrzeszeni w *Androgen Excess Society* (AES) wydali oświadczenie, zgodnie z którym w celu potwierdzenia podejrzenia PCOS należy stwierdzić u pacjentki cechy hiperandrogenizacji [15]. Innymi słowy, u pacjentek bez cech nadmiaru androgenów, z zaburzeniami miesiączkowania i typowym dla PCOS obrazem ultrasonograficznym jajników nie stwierdza się PCOS.

Obecnie toczy się dyskusja, co należy rozumieć pod pojęciem hiperandrogenizmu laboratoryjnego. Wobec tak znacznej krytyki testów immunoenzymatycznych testosteronu całkowitego u kobiet poszukuje się innych sposobów oceny stężenia androgenów w surowicy. Dylematem jest także, które spośród androgenów powinny być oceniane? Czy wobec różnej sily androgenowej hormonów analiza stężenia androstendionu ma także znaczenie?

Hiperandrogenizm, hiperinsulinizm, insulinooporność

Problemy z definicją PCOS wynikają między innymi z faktu, że w zespole tym występują zaburzenia metaboliczne i hormonalne. Do głównych nieprawidłowości można zaliczyć: nadmiar androgenów, hiperinsulinizm, insulinooporność, zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej. Pod względem me-

tabolicznym jest to niejednorodna jednostka chorobowa, gdyż nie ma zdefiniowanego podziału na kobiety szczupłe i otyłe z PCOS oraz towarzyszące im różne zaburzenia, a także odpowiedź na proponowane leczenie. W zespole tym stwierdza się wysokie stężenia LH i prawidłową insulinemię, jak również brak zaburzeń wydzielania gonadotropin i podwyższone stężenie insuliny w surowicy [16].

Dokładny mechanizm patogenezy PCOS nie został dotychczas do końca wyjaśniony. Objawy kliniczne zależą nie tylko od profilu hormonalnego, ale także od wrażliwości tkanek docelowych na hormony steroidowe oraz od współistnienia otyłości, co tłumaczy występowanie różnych fenotypów tej jednostki chorobowej. Wyniki badań na adipocytach i miocytach u kobiet z PCOS wykazały istnienie defektu postreceptorowego polegającego na zaburzeniach fosforylacji kinazy tyrozynowej [17]. W etiopatogenezie PCOS wydaje się mieć istotne znaczenie zwiększona aktywność cytochromu P450c17 (gen *CYP 17*), niezbędnego katalizatora syntezy androgenów, który wykazuje działanie 17-hydroksylazy i 17,20-liazy [18]; 17-hydroksylaza w komórkach tekalnych jajnika powoduje konwersję progesteronu do 17-hydroksyprogesteronu, który z kolei pod wpływem 17,20-liazy jest przekształcany do androstendionu. Zmieniona aktywność enzymatyczna może prowadzić do nadmiernej produkcji androgenów zarówno pochodzenia jajnikowego, jak i nadnerczowego [19, 20]. Poza tym insulina może nie tylko zwiększać aktywność enzymu dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej, czego efektem jest zwiększona produkcja androstendionu, ale również może zmniejszać aktywność aromatazy przekształcającej testosteron w estradiol [21, 22]. W tkance tłuszczowej u kobiet z PCOS i z towarzyszącą insulinoopornością opisano defekty, które odpowiadają za obniżoną wrażliwość na insulinę. Do najważniejszych należą: nadmierna fosforylacja seryny w receptorze insuliny, mutacje genu receptora insuliny, zmiany obejmujące receptory jądrowe typu gamma: polimorfizm Pro12Ala genu *PPAR- γ 2* oraz defekty transportera glukozy GLUT4 w tkance tłuszczowej. Do czynników wpływających na aktywność reszt serynowych zalicza się wolne kwasy tłuszczowe, czynnik martwicy guza α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukinę 6 (IL-6) i interleukinę 18 (IL-18), a te z kolei bywają podwyższone u kobiet z PCOS i występują w większym stężeniu niż u odpowiednio dobranej grupy kontrolnej [23–25]. Poza tym, podobnie jak w insulinooporności występującej w populacji ogólnej, w komórkach mięśni szkieletowych kobiet z PCOS obserwuje się zablokowanie dróg przewodzenia sygnałów regulujących procesy metaboliczne, ale nie mitogenne [26, 27]. Nie bez znaczenia pozostaje także lipotoksyczność, która również

proceeds to the development of insulin resistance. In women with PCOS, increased lipolysis is associated with increased free fatty acid levels and lipotoxicity [28], which depends on changes in lipolytic and antilipolytic receptors in adipose tissue. It was observed that the adipose tissue of women with PCOS is resistant to the lipolytic action of catecholamines. This phenomenon depends on a decrease in the number of receptors and activity of hormone-sensitive lipase (HSL, *hormone sensitive lipase*). These changes, according to the authors, explain the increase in body mass in women with PCOS [29]. In women with PCOS and normal body mass, a disturbed postreceptor sensitivity to catecholamines, caused by a defect in the HSL and protein kinase A (PKA, *protein kinase A*), leads to an increase in lipolysis and an increase in free fatty acid levels [30]. It was shown that in obese women, factors such as: increase in leptin levels (as well as serum leptin receptor — sOB-R), insulin-like growth factor (IGF-I and IGF-II, *insulin-like growth factor*) and IGF-binding proteins (IGFBP-I [*insulin-like growth factor binding protein I*]) together with insulin synergistically affect ovarian steroidogenesis [31]. An elevated insulin level in the serum, often observed in women with PCOS, causes a decrease in the production of insulin-dependent proteins by hepatocytes, and in particular globulin binding sex hormones (SHBG, *sex hormone binding globulin*), the consequence of which is an increase in free hormone levels. It should be emphasized that insulin stimulates steroidogenesis not only through interaction with the insulin receptor and the IGF-I receptor — localized in the granulosa and theca cells of the ovary, but also through simultaneous stimulation of the ovary by LH [32]. An abnormal course of receptor activation for insulin is a cause of disturbance in signal transmission inside the cell and in the development of insulin resistance [33, 34]. An elevated LH secretion by theca cells is confirmed in about 40% of women with PCOS. As it is generally known, LH stimulates steroidogenesis in theca cells of the ovary, which in turn has an effect on an increase in androgen levels. Hyperinsulinemia causes an increase in the sensitivity of theca cells to LH, and this may be due to an increase in the amplitude of LH pulses from the anterior pituitary [26, 35]. An elevated LH level may lead to premature maturation of theca cells, which in turn makes it possible to reach the dominant follicle stage.

and in the consequence it causes disturbances in ovulation of a rare type of follicles, primary or secondary anovulation [36]. Simultaneously, insulin through synergistic action with LH stimulates theca cells to an increased synthesis of androgens [37].

According to some researchers, the definition of PCOS remains incomplete, as it does not include many important associated metabolic disturbances [38]. It was shown that metabolic disturbances in women with PCOS occur more often than in the population of healthy women. It is estimated that impaired glucose tolerance occurs in about 10% of women with PCOS and normal body mass [39], and the risk of developing type 2 diabetes in women with PCOS is 3–7 times higher than in the appropriately selected group of healthy women [40]. In the group of women with PCOS, the prevalence of insulin resistance varies between 62–80% of affected women with a BMI (body mass index) above 30 kg/m² and 11–50% of women with a BMI below 25 kg/m² [41]. It is estimated that about 40–60% of women with PCOS are overweight or obese [42–44]. As mentioned earlier, regarding the ethnic differences in PCOS, obesity in Hispanics, Chinese, Poles and Americans occurs respectively in 20%, 43%, 38% and 69% [45–48]. Genetic or individual risk factors are recognized in about 43% of studies in the population of American women with PCOS, which is a 2-fold higher percentage than in the general population of women and is independent of body mass [49].

Soares et al., studying the population of women in Brazil, showed that the criteria for diagnosis of the metabolic syndrome are fulfilled in about 28% of patients with PCOS [50]. On the other hand, the results of studies conducted by Italian researchers show the prevalence of the metabolic syndrome in about 8% of women with PCOS and in 2.5% of the control group [51]. In the population of Italian women with PCOS, they have a lower BMI and a lower triglyceride level compared to Americans, but the risk of developing the metabolic syndrome is 4-fold higher compared to women in the population of a similar age group.

Metabolic disturbances, such as obesity, disturbances in lipid metabolism, abnormal fibrinolysis and hypertension, often develop even in young women [52–55]. On the basis of epidemiological studies, it was not shown that the mortality of women with PCOS, however, the risk of developing cardiovascular diseases is higher [56–58]. Apart from PCOS, it is considered as a single disease associated with the risk of developing the metabolic syndrome and the reproductive system [59].

Nie można zapomnieć o czynniku genetycznym związanym z PCOS, który jest zespołem chorobowym uwarunkowanym wieloczynnikowo, przy czym w większości przypadków stwierdza się dziedziczenie autosomalne dominujące. Odkryto geny odpowiedzialne za przebieg poszczególnych etapów biosyntezy i metabolizmu hormonów steroidowych oraz działanie gonadotropin, za występowanie otyłości oraz regulację procesów energetycznych, za wydzielanie insuliny oraz mechanizm jej działania [60–62].

Stres oksydacyjny a zespół policystycznych jajników

W ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę na rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie PCOS. Do tej pory nie ustalono, czy stres tlenowy wpływa na rozwój PCOS, czy jest on jedynie wtórnym zaburzeniem powstałym w wyniku hiperglikemii i insulinooporności występujących w tej grupie kobiet. Sabuncu i wsp. zwrócili uwagę na występowanie podwyższonego poziomu stresu oksydacyjnego w PCOS w odniesieniu do ryzyka chorób serca [63]. Stwierdzili, że przed rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych u kobiet z PCOS stwierdza się istotny wzrost stężenia malonaldehydu (MDA), który jest produktem utleniania

lipidów. Związek ten powstaje w wyniku uszkodzenia lipidów przez wolne rodniki. Wykazano również, że podwyższenie peroksydacji lipidów dodatnio koreluje z hiperglikemią i sugerowano zależność od insulinooporności. Jednak obecnie nie ma przekonujących danych, czy powikłania sercowo-naczyniowe u pacjentek z PCOS zależą od stresu oksydacyjnego czy od otyłości towarzyszącej tej patologii. Badacze zajmujący się opisywanym zagadnieniem stwierdzili zwiększone stężenie wskaźników stresu oksydacyjnego przy jednoczesnym obniżeniu stężenia antyoksydantów u kobiet z PCOS. Stwierdzono obecność ujemnej korelacji pomiędzy insulinoopornością i insulinemią na czczo a mechanizmami obronnymi przed działaniem wolnych rodników [64]. Wobec tak znacznego zróżnicowania fenotypowego kobiet z PCOS i rozbudowanej patogeny wydaje się, że należało wprowadzić podtypy kobiet z PCOS charakteryzujące się grupą danych cech, uzależniając od tego sposób leczenia.

Chociaż nikt nie kwestionuje jednostki chorobowej, jaką jest PCOS, to jednak przedstawienie krótkiej i prostej definicji nie jest możliwe. Jak przedstawiono wyżej, choroba ta jest bardzo zróżnicowana zarówno pod względem etiopatogenezy, jak i przebiegu klinicznego. Dlatego należy sądzić, że ukażą się nowe doniesienia przybliżające zagadnienia związane z PCOS.

Piśmiennictwo

1. Azziz R., Woods K., Reyna R., Key T., Knochenhauer E., Yildiz B.: The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2745–2749.
2. Solomon C.G.: The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999; 28: 247–263.
3. Carmina E., Koyama T., Chang L., Stanczyk F., Lobo R.: Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1807–1812.
4. Dunaif A., Sorbara L., Delson R., Green G.: Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes* 1993; 42: 1462–1468.
5. Legro R., Bentley-Lewis R., Driscoll D., Wang S., Dunaif A.: Insulin Resistance in the sisters of women with Polycystic Ovary Syndrome: Association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2128–2134.
6. Legro R., Kunselman A., Demers L., Wang S., Bentley-Lewis R., Dunaif A.: Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2134–2138.
7. Insler V., Lunenfeld B. Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. *Gynecol. Endocrinol.* 1990; 4: 51–69.
8. Stein I., Leventhal M.: Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1935; 29: 181–191.
9. Stein I., Cohen M., Elson R.: Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1948; 58: 267–273.
10. McArthur J., Ingersoll F., Worcester J.: The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with disease of the reproductive system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1958; 18: 1202–1215.
11. Yen S., Vela P., Rankin J.: Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1970; 30: 435–442.
12. Rebar R., Judd H., Yen S., Rakoff J., Vandenberg G., Naftolin F.: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 57: 1320–1329.
13. Franks S.: Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovary syndrome: in defence of Rotterdam criteria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 786–789.
14. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2004; 81: 19–25.
15. Azziz R., Carmina R., Dewailly D. i wsp. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4237–4245.
16. Gambineri A., Pelusi C., Vicennati V., Pagotto U., Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 883–896.
17. Dunaif A., Thomas A.: Current conceptions in the polycystic ovary syndrome. *Ann. Rev. Med.* 2001; 52: 401–419.
18. Zhang L., Rodriguez H., Ohno S., Miller W.: Serine phosphorylation of hu-

- man P450c17 increases 17-20-lyase activity: implications for adrenarache and polycystic ovary syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995; 92: 10619–10623.
19. Gillig-Smith C., Story H., Rogers V., Franks S.: Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1997; 47: 93–99.
 20. Rosenfield R., Barnes R., Ehrmann D.: Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 1686–1692.
 21. Erickson G., Garzo V., Magoffin D.: Insulinlike growth factor-I regulates aromatase activity in human granulosa and granulosa luteal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69: 716–724.
 22. Magoffin D., Weitsman S.: Differentiation of ovarian theca-interstitial cells in vitro: regulation of 17 α hydroxylase messenger ribonucleic acid expression by luteinizing hormone and insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 1993; 132: 1945–1951.
 23. Milnar B., Marc J., Janez A., Pfeifer M.: Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin. Chim. Acta* 2007; 375: 20–35.
 24. Gonzalez F., Rote N., Minium J., Kirvan J.: *In vitro* evidence that hyperglycemia stimulates tumor necrosis factor- α release in obese women with polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol.* 2006; 188: 521–529.
 25. Zhang Y., Yang Y., Hong J. i wsp.: Elevated serum levels of interleukin-18 are associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2006; 29: 419–423.
 26. Dunaif A.: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.* 1997; 18: 774–800.
 27. Dunaif A., Wu X., Lee A., Diamanti-Kandarakis E.: Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 281: 392–399.
 28. Morin-Papunen L., Vauhkonen I., Kivunen R., Ruokonen A., Tapanainen J.: Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 1266–1274.
 29. Faulds G., Ryden M., Ek I., Wahrenberg H., Arner P.: Mechanisms behind lipolytic catecholamine resistance of subcutaneous fat cells in the polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2269–2273.
 30. Ek I., Arner P., Ryden M. i wsp.: A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51: 484–492.
 31. Poretsky L., Cataldo N., Rosenwaks Z., Giudice L.: The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr. Rev.* 1999; 20: 535–582.
 32. Zhang G., Garmey J.C., Veldhuis J.D. Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory (STAR) protein and 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology* 2000; 141: 2735–2742.
 33. Dunaif A., Xia J., Book C., Schenker E., Tang Z.: Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 801–810.
 34. Li M., Youngren J., Dunaif A. i wsp.: Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 4088–4093.
 35. Nestler J., Jakubowicz D.: Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N. Eng. J. Med.* 1996; 335: 617–623.
 36. Willis D., Watson H., Mason H., Galea R., Brincat M., Franks S.: Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 3984–3991.
 37. Nestler J., Jakubowicz D., De Vargas A., Brik C., Quintero N., Medina F.: Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human theca 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.
 38. Pasquali R., Gambineri A.: Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154: 763–775.
 39. Legro R., Kusanman A., Dodson W., Dunaif A.: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 165–169.
 40. Ehrmann D., Barnes R., Rosenfield R., Cavaghan M., Imperial J.: Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–146.
 41. Carmina E.: Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2006; 58: 109–114.
 42. Balen A., Conway G., Kaltsas G. i wsp.: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum. Reprod.* 1995; 10: 2107–2111.
 43. Yildirim B., Sabir N., Kaleli B.: Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2003; 79: 1358–1364.
 44. Ehrmann D., Liljenquist D., Kasza K., Azziz R., Legro R., Ghazzi M., PCOS/Troglitazone Study Group.: Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 48–53.
 45. Asuncion M., Calvo R., San Millan J., Sancho J., Avila S., Escobar-Morreale H.: A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2434–2438.
 46. Shi Y., Guo M., Yan J. i wsp.: Analysis of clinical characteristics in large-scale Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Neuroendocrinol. Lett.* 2007; 28: 807–810.
 47. Carmina E., Legro R., Stamets K., Lowell J., Lobo R.: Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 2289–2293.
 48. Ogden C., Yanovski S., Carroll M., Flegal K.: The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132: 2087–2102.
 49. Apridonidze T., Essah P., Luomo M. i wsp.: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 1929–1935.
 50. Soares E.M., Azevedo G.D., Gadelha R.G. i wsp.: Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 649–655.
 51. Carmina E., Napoli N., Longo R.A. i wsp.: Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154: 141–145.
 52. Barber T., Golding S., Alvey C. i wsp.: Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 999–1004.
 53. Talbott E., Guzik D., Clerici A. i wsp.: Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 821–826.
 54. Yildiz B., Haznedarodlu I., Kirazli S., Bayraktar M.: Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3871–3875.
 55. Sampson M., Kong C., Patel A., Unwin R., Jacobs H.: Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 623–629.
 56. Tarkun I., Arslan B., Canturk Z., Turmen E., Sahin T., Duman C.: 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.
 57. Meyer C., McGrath B., Teede H.: Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5711–5716.

58. Orio J.F., Palomba S., Cascella T. i wsp.: Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4588–4593.
59. Jakimiuk A., Issat T.: PCOS and cancer risk. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2009; 47: 101–105.
60. Xita N., Georgiou I., Tsatsoulis A.: The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 147: 717–725.
61. El Mkaem S., Lautier C., Macari F. i wsp.: Role of allelic variants Gly0972Arg of IRS and Gly1057 Asp of IRS-2 in moderate to severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 2164–2168.
62. Yen H., Jakimiuk A., Munir I., Magoffin D.: Selective alterations in insulin receptor substrates-1, -2 and -4 in theca but not granulosa cells from polycystic ovaries. *Mol. Hum. Reprod.* 2004; 10: 473–479.
63. Sabuncu T., Vural H., Harma M.: Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin. Biochem.* 2001; 34: 407–413.
64. Fenkci V., Fenkci S., Yilmazer M. i wsp.: 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.