1. STRESZCZENIE

WSTĘP: Zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome, PCOS) jest najczęstszą endokrynopatią występującą u kobiet w wieku rozrodczym. Obecnie stosowane kryteria rozpoznania PCOS, tzw. kryteria Rotterdamskie, obejmują kliniczny i/lub biochemiczny hiperandrogenizm, zaburzenia miesiączkowania o typie oligomenorrhoea oraz obraz policystycznego jajnika w USG. W zależności od spełnionych kryteriów, pacjentki można podzielić na cztery fenotypy.

Istotnym czynnikiem patogenetycznym PCOS jest insulinooporność, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zaburzeń metabolicznych, w tym zespołu metabolicznego (metabolic syndrome, MetS), oraz chorób układu sercowo-naczyniowego (cardiovascular disease, CVD) w porównaniu do zdrowych kobiet. Wykazano, że ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych oraz CVD jest różne u kobiet z różnymi fenotypami PCOS, co wskazuje na konieczność zindywidualizowanego podejścia do diagnostyki i leczenia w tej grupie pacjentek.

MikroRNA (miRNA) są krótkimi niekodującymi cząsteczkami RNA, których główną funkcją jest potranskrypcyjna regulacja ekspresji genów. Profil ekspresji miRNA u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi czy endokrynologicznymi jest inny niż u zdrowych osób. Wykazano, że miRNA obecne we krwi, z uwagi na ich dużą stabilność oraz stosunkową łatwość oznaczenia, mogą posłużyć jako potencjalne biomarkery chorób metabolicznych. Profil ekspresji miRNA w surowicy krwi pacjentek z PCOS jest odmienny niż u zdrowych kobiet, jednak nie scharakteryzowano dotychczas różnic pomiędzy pacjentkami z różnymi fenotypami zespołu. Wykazanie różnic w profilu krążących miRNA może przyczynić się do identyfikacji fenotypów związanych z wyższym ryzykiem rozwoju zaburzeń metabolicznych.

CEL PRACY: Celem badania była ocena częstości występowania zaburzeń metabolicznych, w tym pośrednich wskaźników subklinicznej CVD, u pacjentek z poszczególnymi fenotypami PCOS oraz zbadanie ich związku z poziomem ekspresji wybranych miRNA w surowicy krwi.

MATERIAŁ I METODYKA: Do badania włączono 154 pacjentki z PCOS rozpoznanym na podstawie kryteriów Rotterdamskich oraz 113 zdrowych kobiet stanowiących grupę kontrolną. Pacjentki z PCOS podzielono na cztery fenotypy (I – 63 pacjentki; II – 30 pacjentek; III – 24 pacjentki; IV – 23 pacjentki). U wszystkich badanych wykonano pomiary antropometryczne oraz doustny test tolerancji glukozy, oznaczono stężenia lipidów i hormonów płciowych,

wykonano transwaginalne USG oraz oceniono grubość kompleksu warstwy wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (carotid intima-media thickness, cIMT) i rozszerzalność tętnicy ramiennej po przekrwieniu biernym (flow-mediated dilation, FMD). Poziom ekspresji badanych miRNA w surowicy krwi (miR-27a, miR-34a, miR-106b, miR-193b, miR-181a, miR-181b, miR-320, miR-518f) oceniono z wykorzystaniem łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym.

WYNIKI: Częstość występowania MetS była istotnie wyższa u pacjentek z PCOS w porównaniu do grupy kontrolnej, przy czym najwyższą częstość obserwowano u pacjentek z fenotypem I i II. Nie stwierdzono różnic w zakresie cIMT i FMD pomiędzy grupą z PCOS a grupą kontrolną. U pacjentek z PCOS i MetS obserwowano niższe wartości FMD w porównaniu do pozostałych kobiet z PCOS. W grupie z PCOS stwierdzono korelacje pomiędzy wartościami FMD a wszystkimi kryteriami MetS. W surowicy pacjentek z PCOS obserwowano istotnie wyższy poziom ekspresji miR-27a, miR-106b i miR-193b, a także niższy poziom miR-181a, miR-181b, miR-320 i miR-518f w porównaniu do grupy kontrolnej. Poziom miR-106b był istotnie wyższy u pacjentek z fenotypem I w porównaniu do fenotypu II. U pacjentek z PCOS stwierdzono korelacje pomiędzy poziomem miR-27a i miR-320 a stężeniami glukozy i insuliny. W surowicy pacjentek z PCOS i stanem przedcukrzycowym obserwowano istotnie wyższy poziom miR-27a oraz niższy poziom miR-320 w porównaniu do pacjentek z PCOS i prawidłowym metabolizmem glukozy. Kombinacja miR-27a i miR-320 związana była z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego tylko w grupie pacjentek z PCOS.

WNIOSKI: Występowanie MetS jest istotnie częstsze u pacjentek z PCOS, szczególnie w fenotypach związanych z hiperandrogenizmem. Wyższa częstość występowania MetS może być związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju CVD. Profil miRNA w surowicy krwi jest różny u pacjentek z PCOS i zdrowych kobiet, a krążące miR-27a, miR-106b i miR-320 mogłyby posłużyć jako biomarkery PCOS. miR-27a i miR-320 wydają się być związane z metabolizmem glukozy u pacjentek z PCOS i mogłyby posłużyć jako potencjalne markery zaburzeń tolerancji glukozy w tej grupie kobiet.