

Rola gospodarki żelazowej u kobiet z zespołem policystycznych jajników

Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome

© GinPolMedProject 4 (34) 2014

Artykuł poglądowy/Review article

DAGMARA PLUTA, PAWEŁ MADEJ, MARTA MAKSYM

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Katedry i Kliniki Ginekologii i Płodności Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: dr hab. n. med. Paweł Madej

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Dagmara Pluta

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Katedry i Kliniki Ginekologii i Płodności, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Medyków 14, 40-752 Katowice

Tel./fax: +48 32 789 43 51, e-mail: dagmarapluta@hotmail.com

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2466/2407

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 2

Piśmiennictwo/References 28

Received: 17.04.2014

Accepted: 07.07.2014

Published: 29.12.2014

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników jest jedną z najczęstszych endokrynopatii kobiet w wieku rozrodczym. Etiopatogeneza tego zespołu nie została dotychczas w pełni poznana, jednak wyniki badań wskazują, iż na wystąpienie PCOS mają wpływ zarówno czynniki genetyczne, hormonalne, jak i środowiskowe. Rozpoznanie zespołu policystycznych jajników stawia się najczęściej w oparciu o kryteria rotterdamskie. Zakładają one, iż PCOS można rozpoznać u kobiety, u której występują: zaburzenia miesiączkowania, najczęściej pod postacią rzadkich miesiączek, objawy hiperandrogenizmu kliniczne bądź biochemiczne oraz charakterystyczny obraz ultrasonograficzny jajników.

Zespół policystycznych jajników związany jest z częstym występowaniem zaburzeń metabolicznych, takich jak: insulinooporność tkankowa, hiperinsulinemia, dyslipidemia i otyłość, szczególnie typu brzusznej. Jak wynika z najnowszych badań, do insulinooporności tkankowej i szeroko pojętych zaburzeń gospodarki węglowodanowej może prowadzić także nadmiar żelaza w organizmie. Zespół policystycznych jajników jest stanem swoistego nadmiaru żelaza, co wynika m.in. z rzadko występujących miesiączek, a więc niejako zablokowania fizjologicznej drogi utraty tego mikroelementu oraz ze zmniejszonego stężenia hepcydyny prowadzącego do zwiększonej absorpcji żelaza. Dalsze badania powinny zostać ukierunkowane na możliwość obniżenia stężenia żelaza w PCOS, co mogłoby w długotrwałej terapii przełożyć się na normalizację zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet z zespołem policystycznych jajników.

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników; metabolizm żelaza; nadmiar żelaza

Summary

Polycystic ovary syndrome is one of the most common endocrinopathies in women of reproductive age. Although the etiopathogenesis of PCOS is still unknown, the results of studies indicate that the disorder has a number of suspected causative factors, including genetic, hormonal, and environmental factors. The most common diagnostic criteria used today for diagnosing PCOS are the Rotterdam criteria: presence of menstrual cycle irregularities (mainly oligomenorrhea), clinical or biochemical evidence of androgen excess, and ultrasound evidence of polycystic ovaries.

Patients with the polycystic ovary syndrome can also have features of the metabolic syndrome, including insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, and obesity (specifically central obesity). As demonstrated in the latest studies, insulin resistance and carbohydrate metabolism imbalance may be also caused by iron overload. The polycystic ovary syndrome has been associated with iron overload, which can be explained by oligomenorrhea and decreased circulating hepcidin concentrations, leading to increased iron accumulation and ab-

sorption. Further studies should focus on ways to reduce iron levels in PCOS, which in the long run could help restore the balance of carbohydrate metabolism in women suffering from this syndrome.

Key words: polycystic ovary syndrome; iron metabolism; iron overload;

WSTĘP

Zespół policystycznych jajników (*PCOS, polycystic ovary syndrome*) należy do jednej z najczęstszych endokrynopatii wieku rozrodczego kobiet. W zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych zachorowalność na ten zespół wynosi od 6 do 10% według *National Institutes of Health*, i sięgać może nawet 15% w przypadku kryteriów rotterdamskich [1]. Etiologia tego zespołu wciąż pozostaje nie w pełni wyjaśniona, a obraz kliniczny w połączeniu z zaburzeniami metabolicznymi powoduje, że opieka nad kobietami chorującymi na PCOS wciąż sprawia wiele trudności, przechylając szalę opieki i terapii na rzecz internistów, bariatrów czy dietetyków.

ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Pełnoobjawowy zespół PCOS charakteryzuje się występowaniem zaburzeń miesiączkowania, najczęściej pod postacią rzadkich miesiączek, a co za tym idzie występowaniem oligoowulacji, objawów hiperandrogenizmu pod postacią hirsutyzmu, trądzika, łysienia androgenowego, hiperandrogenemii oraz typowego obrazu ultrasonograficznego – zwiększonej powyżej 12. liczby pęcherzyków antralnych (pęcherzyków o wym. 2-9 mm) w przynajmniej jednym jajniku o charakterystycznym ich obwodowym ułożeniu bądź zwiększonej powyżej 10ml objętości jajnika. W zależności od tego, w jakiej kombinacji pojawiają się objawy, można wyróżnić następujące fenotypy PCOS:

- Typ A: HA + PCO + O, gdy występuje hiperandrogenizm kliniczny i/lub biochemiczny (HA), objaw policystyczności w obrazie USG (PCO) oraz zaburzenia miesiączkowania i związane z nimi brak owulacji (O);
- Typ B: HA + O, gdy występuje hiperandrogenizm kliniczny i/lub biochemiczny (HA) oraz zaburzenia miesiączkowania i związane z nimi brak owulacji (O) przy prawidłowym obrazie ultrasonograficznym jajników;
- Typ C: HA + PCO, gdy występuje hiperandrogenizm kliniczny i/lub biochemiczny (HA) oraz objaw policystyczności w obrazie USG (PCO), a brak jest zaburzeń miesiączkowania i związanego z nimi braku owulacji;
- Typ D: O + PCO, gdy występują zaburzenia miesiączkowania i związane z nimi brak owulacji (O)

INTRODUCTION

The polycystic ovary syndrome, PCOS, is one of the most common endocrinopathies in women of reproductive age. The National Institutes of Health criteria estimate its prevalence to be between 6% and 10%, while the Rotterdam criteria estimate the prevalence to be as high as 15% [1]. Its cause is not entirely known, and the clinical presentation along with metabolic disorders makes PCOS management very challenging, placing the highest burden of patient care on internists, bariatricians, and dieticians.

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Symptomatic PCOS is manifested by menstrual cycle irregularities, mainly oligomenorrhea typically associated with oligoovulation; evidence of androgen excess, such as hirsutism, acne, androgenic alopecia, hyperandrogenemia; and ultrasound evidence of polycystic ovaries – at least one ovary containing 12 or more follicles measuring 2-9 mm in a peripheral distribution, or an ovarian volume greater than 10 ml. Phenotypes of PCOS patients can be classified as follows, depending on the combination of symptoms:

- Type A: HA + PCO + O: clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism (HA), polycystic ovary by ultrasound examination (PCO), irregularity of menstrual periods associated with anovulation (O);
- Type B: HA + O: clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism (HA) irregularity of menstrual periods associated with anovulation (O), and normal ultrasound appearance of the ovaries;
- Type C: HA + PCO: clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism (HA), polycystic ovarian morphology (PCO), but no irregularity of menstrual periods associated with anovulation;
- Type D: O + PCO: irregularity of menstrual periods associated with anovulation (O) polycystic ovarian morphology (PCO), but no evidence of hyperandrogenism [2].

oraz objaw policystyczności w obrazie USG (PCO), a brak jest objawów hiperandrogenizacji [2].

Biorąc pod uwagę dodatkowe objawy takie, jak: nadwaga, insulinooporność tkankowa, hiperinsulinemia, to można wyróżnić kolejne fenotypy kobiet z PCOS, utrudniające klasyfikację:

- kobiety otyłe z insulinoopornością tkankową;
- kobiety otyłe bez insulinooporności tkankowej;
- kobiety otyłe metabolicznie z prawidłową masą ciała;
- kobiety o prawidłowej masie ciała z insulinoopornością tkankową;
- kobiety o prawidłowej masie ciała bez insulinooporności tkankowej [3].

Heterogenność fenotypów PCOS jest główną przyczyną wciąż trwających kontrowersji dotyczących kryteriów rozpoznania tego zespołu. Pierwsze próby zdefiniowania tej jednostki chorobowej podjęte zostały w 1990 roku przez *National Institutes of Health* (NIH), czego efektem było wprowadzenie kryteriów obejmujących występowanie wszystkich trzech objawów: hiperandrogenizmu i/lub hiperandrogenemii, oligoowulacji oraz wykluczenie innych znanych przyczyn powyższych zaburzeń.

W 2003 roku wprowadzono kryteria rotterdamskie (*The Rotterdam ESHRE/ASRM*) obejmujące dwa z trzech objawów: oligoowulacja i/lub brak owulacji, kliniczne i/lub biochemiczne cechy hiperandrogenizmu oraz charakterystyczny obraz policystyczności w badaniu USG, przy jednoczesnym wykluczeniu innych znanych przyczyn powyższych zaburzeń.

W 2006 roku Międzynarodowe Towarzystwo ds. Nadmiaru Androgenów (*Androgen Excess Society, AES*) zaproponowało, aby PCOS rozpoznawać u kobiet, u których występuje hirsutyzm i/lub hiperandrogenemia, oligoowulacje lub brak owulacji i/lub objaw policystyczności w obrazie USG oraz wykluczono inne stany przebiegające z nadmiarem androgenów [4]. Jednak nadal zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach naukowych do rozpoznania zespołu policystycznych jajników najczęściej stosuje się kryteria rotterdamskie.

Opisując zespół PCO, za typową cechę zwykło się uznawać nadmierne przysadkowe uwalnianie LH. Jednak żadne z powyższych kryteriów nie uwzględnia stosunku stężeń LH do FSH w surowicy krwi. Co więcej, podwyższone stężenie LH w surowicy występuje tylko u 50% kobiet, u których stwierdza się charakterystyczny obraz policystycznych jajników w obrazie USG. Natomiast jedynie 43% kobiet ze zwiększonym stężeniem LH ma zmiany w jajnikach [5].

Stosunkowo często w zespole policystycznych jajników występują zaburzenia metaboliczne. Otyłość, szczególnie typu brzuszego, insulinooporność tkankowa, hiperinsulinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej mają szczególne znaczenie, ponieważ przekładają się na późniejsze występowanie powikłań metabolicznych i sercowo-naczyniowych. Jednak oprócz tych tak szeroko omawianych i podkreślanych

More phenotypes of women with PCOS can be defined based on additional symptoms, including obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia:

- obesity with insulin resistance;
- obesity without insulin resistance;
- metabolic obesity with normal body weight;
- normal body weight with insulin resistance;
- normal body weight without insulin resistance [3].

The heterogeneity of the syndrome is the reason for continued controversy over the diagnostic criteria. The first attempt to define PCOS was made in 1990, with the publication of the National Institutes of Health (NIH) criteria, which make obligatory for the diagnosis the concomitant presence of three symptoms: hyperandrogenism and/or hyperandrogenemia, oligoovulation, and the exclusion of all known causes of these conditions.

In 2003, the Rotterdam (ESHRE/ASRM) criteria required the presence of at least two of three criteria: oligoovulation and/or anovulation, clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism, and polycystic ovarian morphology; with the exclusion of all known causes of these conditions.

In 2006, the Androgen Excess Society (AES) pointed out that the presence of hirsutism and/or hyperandrogenemia, oligoovulation or anovulation, and/or polycystic ovarian morphology constitutes the condition for PCOS diagnosis, provided that all known causes of these conditions have been excluded [4]. However, both in clinical practice and in scientific studies, the Rotterdam criteria are most commonly used today to diagnose PCOS.

Excess LH released by the pituitary gland is typically mentioned in the context of the polycystic ovary syndrome. Yet the LH:FSH ratio in blood serum is not mentioned in any of the mentioned criteria. Only 50% of women with polycystic ovaries by ultrasound exhibit elevated LH concentrations. Only 43% of women with elevated LH were diagnosed with polycystic ovarian morphology [5].

Metabolic abnormalities are relatively common in PCOS. Obesity (specifically the central obesity), insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, lipid and carbohydrate metabolic disorders are particularly important as they may develop into metabolic and cardiovascular complications. Apart from the broadly discussed and researched complications, there are some conditions which appear equally significant, although perhaps less attention-getting, the aetiology of which has not been fully discovered.

zaburzeń, występują jeszcze takie, których waga i znaczenie okazują się być równie istotne, choć nie poświęca im się należytej uwagi, także ze względu na fakt, iż są one ciekawe, a nie do końca zbadane etiologicznie.

METABOLIZM ŻELAZA

Żelazo jest kluczowym mikroelementem niezbędnym dla prawidłowego funkcjonowania wszystkich żywych organizmów [6]. Posiada unikalną zdolność wymiany elektronów w warunkach tlenowych, co przekłada się na jego rolę w transporcie tlenu do komórek, jako kofaktora hemowego w hemoglobinie i mioglobinie. Jest również składnikiem wielu życiowo ważnych enzymów takich jak: cytochromy, peroksydazy czy reduktaza rybonukleotydomowa. Jednak w nadmiarze, żelazo wykazuje działanie toksyczne, sprzyja tworzeniu wolnych rodników tlenowych, powoduje peroksydację lipidów, uszkodzenie DNA, zwłóknienie tkanek i inne. Stąd tak ważne jest zachowanie homeostazy w tym zakresie i prawidłowego funkcjonowania gospodarki żelazowej.

Zapotrzebowanie na żelazo jest zmienne i zależy od płci, wieku i aktualnego stanu organizmu. Na przykład absorpcja żelaza u rocznego dziecka wynosi ok. 10mg, w okresie dojrzewania wzrasta do ok. 15mg, a u kobiety ciężarnej do 20mg [7]. Zrównoważona dieta europejska zawiera 10-15mg żelaza na dobę, z czego wchłanianiu ulega poniżej 10%. Reszta wydalana jest głów-

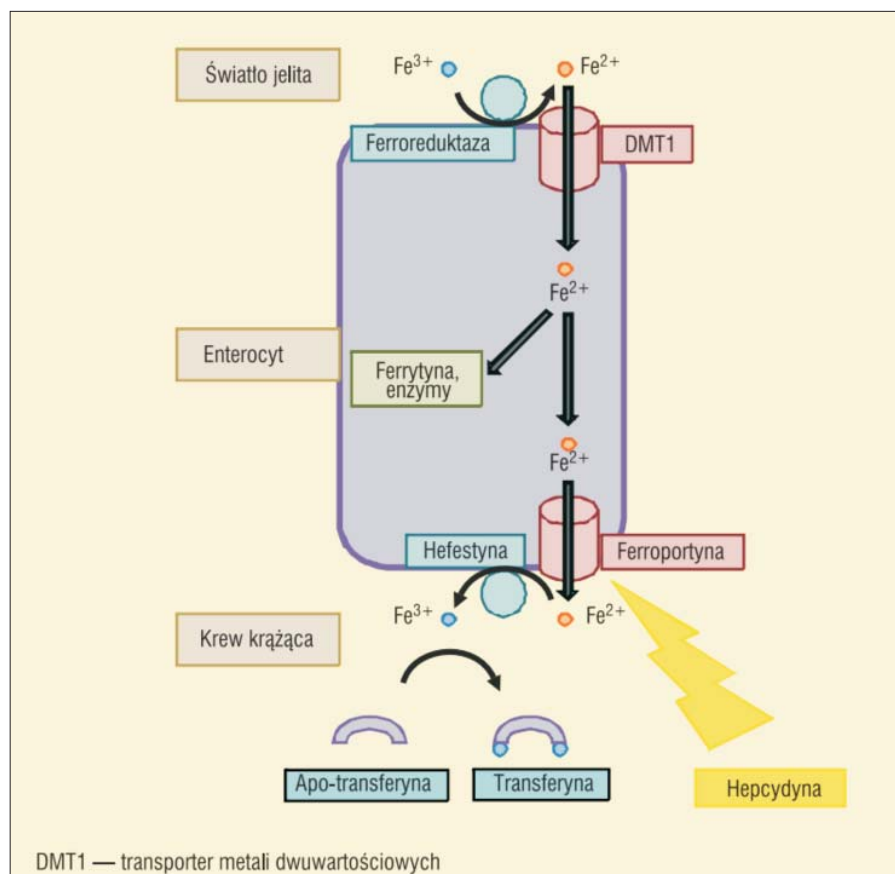
IRON METABOLISM

Iron is an essential metallic microelement for all living organisms [6]. It has the unique ability of biological electron transfer in aerobic systems, and it plays a central role in oxygen transport to cells, as a heme cofactor in haemoglobin and myoglobin. There are many important iron-containing enzymes: cytochrome, peroxidase, or ribonucleic reductase. When in excess, iron can be toxic, is known to be an important initiator of free radical oxidations, lipid peroxidation, DNA damage, tissue fibrosis, and may have other adverse effects. This is why systemic iron homeostasis and proper iron metabolism are so important.

The amount of iron needed depends on sex, age and health status. For example, the recommended daily allowance (RDA) of iron is 10 mg in 12-month-old children, 15 mg during puberty, and up to 20 mg during pregnancy [7]. A well-balanced diet of a typical European contains 10-15mg of iron daily, of which less than 10% is absorbed. The rest is excreted with the faeces, with only small quantities released from epidermal cells and menstrual blood [6].

Ryc. 1. Schemat wchłaniania żelaza w proksymalnym odcinku jelita cienkiego i miejsce działania hepcydyny – według Filipczyka L, Króla P, Wystrychowski A. [9]

Fig. 1. Iron absorption in the proximal section of the small intestine and the site where hepcidin regulates iron absorption – based on Filipczyk L, Króla P, Wystrychowski A. [9]



nie z kałem i w niewielkich ilościach ze złuszczonego naskórkiem i krwią miesiączkową [6].

Ponad 60% żelaza zawartego w diecie stanowi żelazo niehemowe Fe^{3+} pochodzące głównie z produktów roślinnych, nierozpuszczalne w płynach fizjologicznych. Pozostała część to żelazo pochodzące z przetworów mięsnych, czyli żelazo hemowe Fe^{2+} , rozpuszczalne w płynach fizjologicznych, a więc ulegające wchłanianiu [8]. Absorpcja żelaza zachodzi w proksymalnym odcinku dwunastnicy (ryc.1.).

Na poziomie enterocyta wchłanianie żelaza niehemowego Fe^{3+} zależy od aktywności przezbłonowego transportera metali dwuwartościowych (*DMT1*, *divalent metal transporter 1*). Jednak w takiej postaci żelazo nie może ulec wchłonięciu, ponieważ wymagana jest jego redukcja, a reakcję katalizuje feroreduktaza obecna na powierzchni rąbka szczoteczki komórki nabłonka jelitowego. W wyniku tego procesu powstaje żelazo dwuwartościowe, które z łatwością zostaje przeniesione przez *DMT1* do wnętrza enterocyta [9]. W komórce nabłonka jelitowego część żelaza hemowego Fe^{2+} zostaje wbudowana do apoferrytyny, białka mającego zdolność wiązania żelaza, w wyniku czego powstaje ferrytyna – swoisty magazyn żelaza. Ferrytyna ma zdolność wiązania jonów trójwartościowych żelaza, występuje głównie w błonie śluzowej jelita, ale także w wątrobie, śledzionie, szpiku oraz łożysku i oddaje związane z nią żelazo na bieżące potrzeby organizmu. Pozostała część żelaza jest transportowana przez podstawno-boczną błonę enterocyta do krwi przez ferroportynę. Ferroportyna jest białkiem transbłonowym, pełniącym funkcję transportera jonów dwuwartościowych przez błonę podstawną, gdzie dochodzi do utleniania żelaza i powstania jonów trójwartościowych. Proces ten zachodzi pod wpływem hefesty – homologu ceruloplazminy. Powstałe w tej reakcji żelazo niehemowe Fe^{3+} wiąże się z apotransferyną, aby następnie utworzyć transferynę, główne białko transportowe żelaza [10]. Transferyna jest beta-1-globuliną mającą zdolność wiązania się ze swoistymi receptorami transferyny (*TfR*, *transferrin receptor*) na powierzchni komórek docelowych, gdzie powstały kompleks na drodze endocytozy wnika do komórki i w ten sposób dostarcza żelazo do układu krwiotwórczego, tkanek i magazynów ustrojowych. Może ona przyłączyć jeden lub dwa jony żelaza trójwartościowego. W przypadku nadmiernej podaży żelaza wysycenie transferyny wzrasta, natomiast w przypadku jego braku – maleje [8].

W metabolizmie żelaza znaczącą rolę odgrywa stosunkowo niedawno odkryte białko, będące 25-amino-kwasowym polipeptydem syntetyzowanym głównie w wątrobie – hepcydyna [9]. Jest ona negatywnym regulatorem absorpcji żelaza. Swoje działanie wykazuje na poziomie ferroportyny, z którą wiąże się i wyzwala fosforylację jej reszt tyrozynowych, powodując jej internalizację i degradację w lizosomach [8]. Poprzez inaktywację ferroportyny, hepcydyna hamuje komórkowy eksport żelaza, co prowadzi do retencji żelaza

Over 60% of iron contained in food is the ferric iron Fe^{3+} from plants, which poorly soluble in body fluids. Meat is the source of ferrous iron (Fe^{2+}), which is more easily absorbed and soluble in body fluids [8]. Iron absorption occurs predominantly in the proximal section of the duodenum (Fig.1).

Within erythrocytes, ferric iron (Fe^{3+}) absorption depends on the activity of the divalent metal transporter 1, *DMT1*. However, Fe^{3+} as such must be first reduced, and the reduction of Fe^{3+} is catalysed by ferric reductase, which is present in the apical membrane of the intestinal epithelium. Fe^{2+} is formed, which can be easily transported by *DMT1* to the inside of erythrocytes [9]. Within the intestinal epithelial cells, ferrous iron (Fe^{2+}) is partly accumulated in apoferritin, a protein that combines with iron to form ferritin, a protein that has the ability to store iron. Ferritin can bind Fe^{3+} ions and is mainly present in the intestinal epithelial cells, but also in the liver, spleen, bone marrow, and placenta, and releases the iron when iron levels in the circulating body fluids become too low. The rest of the iron is transported via ferroportin through the basolateral membrane of erythrocytes to the circulating blood. Ferroportin is a ferrous iron transporter; Fe^{2+} is transported through the basilar membrane and oxidized to Fe^{3+} using hephaestin. Hephaestin is a ceruloplasmin homologue. Fe^{3+} is bound by apotransferrin (aTf) to form transferrin, the main iron transport protein [10]. Transferrin is a Beta-1 metal-binding globulin that binds to specific transferrin receptors (*TfR*) on the surface of target cells, and the transferrin-iron complex is internalized through receptor-mediated endocytosis, delivering iron to the blood system, tissues, and iron stores. Transferrin can bind one or two Fe^{3+} irons. In conditions of excessive iron intake, transferrin saturation is increased; in iron deficiency, transferrin saturation is reduced [8].

Hepcidin is a 25 amino-acid (aa) peptide involved in iron metabolism that was discovered relatively lately and is synthesized mainly in the liver [9]. It is considered a negative regulator of iron absorption. Hepcidin binds to ferroportin at the cell surface, which initiates phosphorylation of adjacent tyrosine residues. Ferroportin is then internalized and degraded in lysosomes [8].

w komórce nabłonka jelitowego i jego usunięcia wraz ze złuszczeniem się dojrzałego enterocyta do światła jelita, co z kolei skutkuje obniżeniem osoczowego stężenia żelaza. Natomiast w makrofagach, inaktywacja ferroportyny hamuje uwalnianie żelaza odzyskanego ze sfagocytowanych erytrocytów, powodując jego nagromadzenie się wewnątrz komórek żernych, co daje dokładnie taki sam efekt w postaci obniżenia osoczowego stężenia żelaza. Odwrotnie, w przypadku niedoboru hepcydyny obserwuje się zwiększoną jelitową absorpcję żelaza i jego zwiększone uwalnianie do krwi z makrofagów [10].

Istnieje, co najmniej kilka laboratoryjnych markerów metabolizmu żelaza. Można do nich zaliczyć stężenie żelaza, transferryny, ferrytyny, rozpuszczalnego receptora transferryny (*sTfR*, *soluble transferrin receptor*) oraz stosunek rozpuszczalnego receptora transferryny do ferrytyny. W optymalnych warunkach, czyli w przypadku braku czynników negatywnie wpływających na gospodarkę żelaza, takich jak zapalenie, brak witaminy C, stres oksydacyjny czy dysfunkcja hepatocytów, stężenie ferrytyny w surowicy krwi jest proporcjonalne do zapasów żelaza zgromadzonych w komórce, podczas gdy stężenie *sTfR* jest proporcjonalne do tempa erytropoezy [11]. Stąd np. stosunek *sTfR* do ferrytyny, służy jako wskaźnik zapotrzebowania na żelazo na poziomie komórki w stosunku do zawartości żelaza w organizmie [8].

Stan łagodnego nadmiaru żelaza w organizmie może objawiać się zwiększonym stężeniem żelaza w surowicy krwi, zwiększonym stężeniem transferryny i ferrytyny oraz zmniejszonym poziomem *sTfR* [12-14]. Zarówno stany niedoboru, jak i nadmiaru żelaza mogą być niebezpieczne dla zdrowia, a nawet życia człowieka. Poza ciężą niedobór żelaza rzadko jest spowodowany jedynie niedostatecznym dostarczaniem tego mikroelementu z dietą. Brak żelaza czy obniżenie jego stężenia w surowicy krwi może powodować objawy ledwo zauważalne przez pacjenta, takie jak przewlekłe zmęczenie czy spadek koncentracji, aż do poważnych i niebezpiecznych takich, jak kołatanie serca, duszność czy anemia. Nadmiar żelaza również nie jest obojętny dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Może doprowadzić do zwłóknienia bądź marskości wątroby, hiperpigmentacji skóry, hipogonadyzmu, hipotyreozy, artropatii, kardiomiopatii i arytmii [12]. Jedną z najczęstszych przyczyn takiego stanu jest hemochromatoza, dziedziczna choroba metaboliczna, polegająca na nadmiernym odkładaniu się żelaza w tkankach i narządach, co doprowadza do ich morfologicznych i czynnościowych zmian. Zwiększone stężenie żelaza może być także spowodowane nieprawidłową dietą, czy wielokrotnymi przetaczaniami krwi. Jednak poza tymi stanami, w których przyczynę nadmiaru żelaza można łatwo wytłumaczyć, istnieją stany, w których patofizjologia żelaza jest wciąż nie do końca wyjaśniona, jak ma to miejsce w przypadku zespołu policystycznych jajników.

By ferroportin inactivation, hepcidin inhibits cellular iron export; iron is retained within the absorptive intestinal cells (enterocytes) and is eliminated from the organism with exfoliated enterocytes, at which point the levels of plasma iron are reduced. In macrophages, ferroportin inactivation reduces the release of iron recovered from erythrocytes internalized by phagocytosis, and iron is then accumulated in phagocytic cells, which also causes iron plasma levels to drop. Conversely, elevated intestinal iron absorption and increased iron release from macrophages to circulation are observed in conditions of hepcidin deficiency [10].

Iron metabolism can be tested with a number of laboratory markers, by testing the levels of iron, transferrin, ferritin, soluble transferrin receptor (*sTfR*) and the *sTfR*/log ferritin index. Under optimal conditions, i.e. if no negative factors affecting iron metabolism are present, such as inflammation, vitamin C deficiency, oxidative stress, or hepatocyte dysfunction, serum ferritin levels are proportional to cellular iron stores, whereas *sTfR* levels are proportional to the degree of erythropoiesis [11]. The *sTfR*/log ferritin index is an indicator for cellular iron demand vs. body iron stores [8].

The condition of mild iron overload can be manifested by elevated serum iron levels, increased transferrin and ferritin levels, and reduced *sTfR* levels [12-14]. Iron deficiency and overdose can both have serious or life-threatening effects. Except for pregnancy, iron deficiency is only rarely caused by too little iron uptake with food. The symptoms of iron deficiency or too low serum levels vary from relatively inconspicuous, such as chronic malaise or lack of concentration, to more severe, such as palpitations, dyspnoea, or anaemia. Likewise, iron overload is not indifferent to the body. It may lead to liver fibrosis or cirrhosis, skin hyperpigmentation, hypogonadism, hypothyreosis, arthropathy, cardiomyopathy, and arrhythmia [12]. Iron overload is most frequently caused by hemochromatosis, a hereditary metabolic disease that causes the body to absorb and store too much iron in tissues and organs, leading to morphological and functional disorders. Other causes of iron overload include imbalanced diet, and repeated blood transfusions. However, apart from cases where the causes of iron overload can be easily identified, there are some conditions, including PCOS, where iron pathophysiology still needs to be investigated.

ZABURZENIA GOSPODARKI ŻELAZA W PCOS

Związek między PCOS a zaburzeniami metabolicznymi takimi, jak nietolerancja glukozy, dyslipidemia czy otyłość brzuszna jest znany od lat. Podstawą tych zaburzeń jest insulinooporność tkankowa i hiperinsulinemia. Jednak zaburzenia gospodarki żelaza występujące w PCOS, będące stosunkowo nową wiedzą i mogące mieć znaczenie w jego patofizjologii, jak również dalszej terapii, wymagają kolejnych badań dla pełnego ich zrozumienia. W oparciu o przeprowadzone badania w 2012 roku Escobar-Morreale stwierdził, że w zespole policystycznych jajników można spotkać się z nadmiarem żelaza [15]. Hiperandrogenemia, insulinooporność tkankowa, otyłość, specyficzny, przewlekły stan zapalny, którym także jest zespół policystycznych jajników z powodu wydzielania z adipocytów adipokin i cytokin prozapalnych mają swoje odzwierciedlenie w gospodarce żelaza [16]. Stwierdzono, że z PCOS związany jest zwiększony poziom ferrytyny należącej do grupy białek ostrej fazy i będącej swoistym magazynem żelaza. Porównując grupę kobiet z zespołem policystycznych jajników z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku, BMI oraz stopnia otyłości, zauważono, że na wzrost poziomu ferrytyny nie wpływa stężenie białka C-reaktywnego, ani żadne przewlekłe zapalenie. Co więcej, kobiety biorące udział w badaniu były młode, bez jakiegokolwiek infekcji czy stanu zapalnego, co mogło być przyczyną ewentualnego wzrostu ferrytyny [15].

W innym badaniu, w którym wzięło udział 149 kobiet z PCOS i 108 kobiet stanowiących kontrolę, otrzymano podobny wynik [17]. Kobiety chorujące na zespół policystycznych jajników miały znamienne wyższy poziom ferrytyny w porównaniu z grupą kontrolną. Zauważono również, że wysokie wartości tego białka były niezależne od BMI – pojawiały się zarówno u kobiet otyłych, jak i tych z prawidłową masą ciała, co dowodzi, że otyłość nie wpływa na poziom ferrytyny [17].

Innym białkiem, które mogło by pełnić funkcję potencjalnego biomarkera metabolizmu żelaza w PCOS jest haptoglobina, białko ostrej fazy wiążące hemoglobinę uwalnianą podczas lizy erytrocytów. Haptoglobina tworzy z hemoglobiną trwałe kompleksy zapobiegając w ten sposób nadmiernej utracie żelaza [18]. Wykazano, że polimorfizm w genach kodujących łańcuch alfa haptoglobiny objawia się istnieniem dwóch różnych alleli Hp¹ i Hp² [19]. Występowanie genotypu Hp²/Hp² wiąże się ze zmniejszeniem stężenia haptoglobiny, a tym samym ze zmniejszeniem antyoksydacyjnych jej właściwości i wydzielania cytokin prozapalnych [20]. Występowanie zespołu policystycznych jajników związane jest z obecnością Hp², co sugeruje, że antyoksydacyjne i przeciwzapalne właściwości haptoglobiny mogą być zredukowane w grupie tych kobiet [21]. Co więcej, w surowicy krwi kobiet z PCOS zaobserwowano istotny spadek stężenia haptoglobiny i alfa-2-makroglobuliny przy równoczesnym wzroście stężenia trans-

IRON METABOLIC DISORDERS IN PCOS

PCOS has been long known to be associated with specific metabolic abnormalities, including glucose intolerance, dyslipidemia, or central obesity. Insulin resistance and hyperinsulinemia are known to be the underlying causes of these conditions. However, iron metabolic disorders in PCOS are a relatively new area of interest and will require further research to elucidate their potential pathophysiology and future therapy. Based on 2012 studies, Escobar-Morreale concluded that PCOS may be accompanied by iron overload [15]. Iron metabolism is known to be affected by hyperandrogenemia, insulin resistance, obesity, and the specific chronic inflammatory condition accompanying PCOS and caused by the secretion of adipokines and proinflammatory cytokines by the adipose tissue [16]. Elevated levels of ferritin, an acute phase protein that stores iron, are also observed in PCOS. In a comparison between women with PCOS and healthy controls of similar age, BMI and obesity status, elevated ferritin levels were not found to be correlated with CRP levels or any chronic inflammation. The study subjects were young women with no signs of infection or inflammation to explain the increased ferritin levels [15].

Similar results were obtained in another study on 149 women with PCOS and 108 controls [17]. Significantly higher ferritin levels were discovered in women with PCOS as compared to the control group. Also, no correlation was identified between elevated ferritin levels and BMI, i.e. ferritin was elevated in obese women and in those with normal body weight [17].

Haptoglobin is an acute phase protein that binds haemoglobin released from the lysed red cells and another potential biomarker for identifying iron metabolism disorders in PCOS. The formation of haptoglobin-haemoglobin complexes prevents excessive iron loss from the body [18]. Polymorphism in the genes encoding the haptoglobin alpha-chains is represented by haptoglobin alleles Hp¹ and Hp² [19]. The presence of Hp²/Hp² genotype reduces haptoglobin levels, limits its antioxidant properties, and decreases the secretion of proinflammatory cytokines [20]. PCOS is considered related to the presence of Hp² alleles of the haptoglobin alpha-chain polymorphism, which implies that the antioxidant and anti-inflammatory properties of haptoglobin may be reduced in women with PCOS [21]. What is more, a significant decrease of serum haptoglobin and alpha-2-macroglobulin was observed in women with PCOS, with concomitant increase of transferrin levels [22]. The conclusion is that the abnormalities in iron metabolism are not unusual in PCOS, although the exact mechanism of these phenomena has not been fully explained.

ferryiny [22]. Jak więc można zauważyć, zaburzenia w metabolizmie żelaza nie są zjawiskiem rzadkim w PCOS, pomimo, że dokładny mechanizm powstawania tych zmian nie został jeszcze w pełni wyjaśniony.

Nadmiar żelaza w organizmie kobiet z zespołem policystycznych jajników wydaje się być wynikiem wielu stanów i procesów metabolicznych. Powszechnie występujący w PCOS nadmiar androgenów stymuluje erytropoezę, a ta w połączeniu z insulinopornością tkankową powoduje zmniejszenie stężenia hepcydyny i jest bodźcem do wzmożonej jelitowej absorpcji żelaza [23]. Pomimo występującego zwiększonego stężenia ferrytyny w surowicy krwi kobiet z PCOS, stężenie rozpuszczalnego receptora transferryiny sTfR nie jest podwyższone, a stosunek sTfR do ferrytyny jest obniżony.

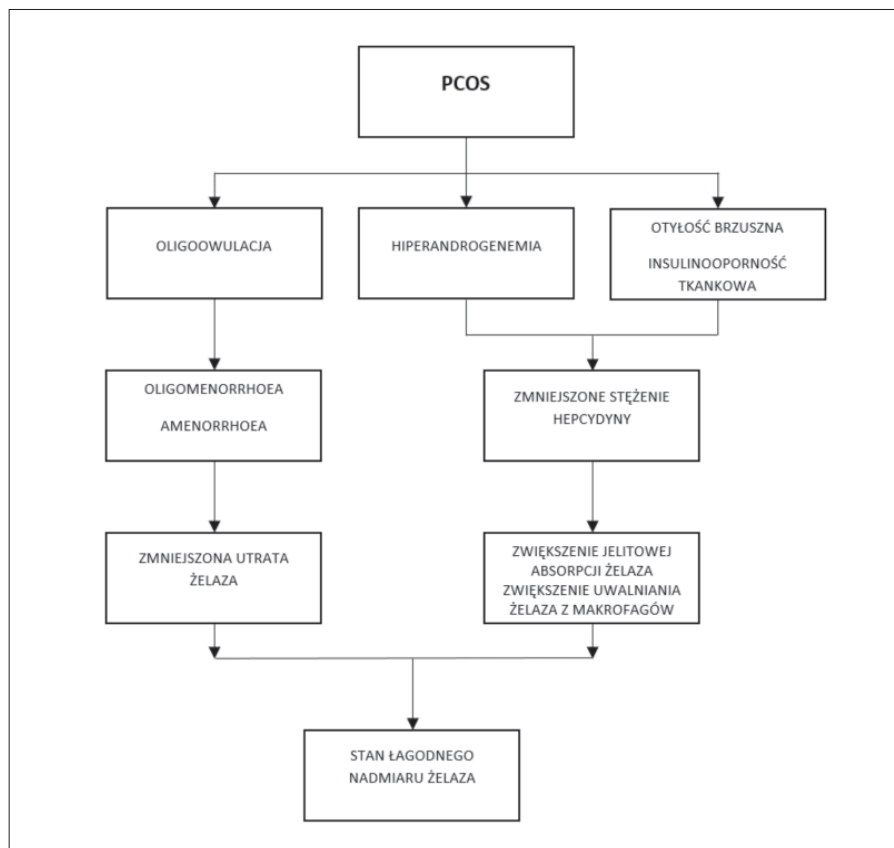
Jednym z podstawowych objawów zespołu policystycznych jajników są oligoowulacje i związane z nimi rzadko występujące miesiączki czy nawet okresy wtórnego braku miesiączki. Regularnie pojawiające się menstruacje są jedną z fizjologicznych przyczyn utraty żelaza przez kobiecy organizm. W przypadku oligomenorrhoea w przebiegu PCOS dochodzi zatem do swistego efektu oszczędzania żelaza i stanu łagodnego przeładowania organizmu tym mikroelementem [24] (ryc.2.).

Jednym z ciekawszych mechanizmów prowadzących do powstania nadmiaru żelaza u kobiet z PCOS, jest występowanie u ok. 50% chorych insulinoporności

Apparently, a number of conditions and metabolic processes contribute to iron overload in women with PCOS. Androgen excess, which is commonly present in PCOS, stimulates erythropoietic activity which, when combined with insulin resistance, reduces hepcidin levels and triggers increased intestinal iron absorption [23]. Despite the elevated serum ferritin levels in women with PCOS, sTfR levels are normal, and the sTfR/log ferritin index is reduced.

Oligoovulation, which is typically associated with oligomenorrhoea or amenorrhoea, is one of the main symptoms of PCOS. On the other hand, regular menstrual cycles are one of physiologic mechanism for excretion of excess iron from the body in women. If PCOS is accompanied by oligomenorrhoea, iron is accumulated in the body and results in mild iron overload [24] (Fig. 2).

Ryc. 2. Mechanizm powstawania nadmiaru żelaza u kobiet z PCOS
Fig. 2. Iron overload mechanism in women with PCOS



tkankowej i związana z nią kompensacyjna hiperinsulinemia. Wrażliwość tkanek docelowych na działanie insuliny jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia ferrytyny, co skutkuje zwiększonym poziomem ferrytyny u kobiet z insulinoopornością [25]. Nadmiar żelaza w organizmie jest również wynikiem procesów zachodzących na poziomie jelitowego wchłaniania tego pierwiastka. Występujący u kobiet z zespołem policystycznych jajników zmniejszony poziom hepcydyny może wpływać na zwiększone jelitowe wchłanianie żelaza i jego zwiększone uwalnianie z makrofagów, dlatego sugeruje się, że obniżony poziom hepcydyny może być mechanizmem, poprzez który insulinooporność tkankowa i nadmiar androgenów są związane ze zwiększonym stężeniem żelaza u kobiet z PCOS [26] (ryc.2.).

Nadmiar żelaza w organizmie może stanowić czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń tolerancji glukozy. Porównując grupę kontrolną oraz grupę kobiet z PCOS i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, zauważono wzrost poziomu ferrytyny u tych ostatnich [17,24,25]. Sam fakt występowania podwyższonego poziomu ferrytyny zwiększa ryzyko pojawienia się zaburzeń tolerancji glukozy około 2. krotnie [17]. Wykazano również, że poziom ferrytyny jest związany z zaburzeniami równowagi pomiędzy insulinoopornością i jej sekrecją u kobiet bez hiperandrogenemii [27]. Badania sugerują, że jedną z przyczyn zaburzeń tolerancji glukozy w PCOS może więc być samo występowanie zwiększonego stężenia żelaza w surowicy krwi. Jednak wyniki tych badań należy poddać dyskusji, ponieważ kobiety, u których występuje zwiększony poziom ferrytyny, cechują się równocześnie insulinoopornością i hiperandrogenemią, a zatem wymaga to dalszych badań [17,24,25]. Zastosowanie nawet krótkotrwałej terapii lekami o właściwościach antyandrogennych w zespole policystycznych jajników, wpływa korzystnie na gospodarkę żelaza. Wprowadzenie na okres 6. miesięcy tabletki antykoncepcyjnej o działaniu antyandrogennym spowodowało znaczące zmniejszenie poziomu ferrytyny u kobiet z PCOS [28]. Wykazano, że takie leczenie nie daje statystycznie istotnych zmian w samym poziomie hepcydyny, ale normalizuje stosunek ferrytyny do hepcydyny, a zmniejszenie poziomu androgenów ma swoje odzwierciedlenie w metabolizmie żelaza [26].

Istnieją badania, które wykazały istotny związek zwiększonego stężenia żelaza w rozwoju insulinooporności tkankowej i zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet w okresie rozrodczym, a szczególnie u kobiet z zespołem policystycznych jajników [15]. Obniżony poziom hepcydyny jest związany z insulinoopornością i nadmiarem androgenów w tej grupie kobiet. Dodatkowo, zwiększona jelitowa absorpcja żelaza i efekt „oszczędzania” żelaza wynikający z zaburzeń cyklu miesięczkowego może mieć znaczenie w rozwoju łagodnego nadmiaru żelaza u kobiet z PCOS.

Insulin resistance and the associated compensatory hyperinsulinemia are observed in around 50% of women with PCOS, which is one of mechanisms leading to iron accumulation in PCOS. Sensitivity of the target tissues to insulin is inversely proportional to ferritin levels, which results in elevated ferritin concentrations in insulin-resistant women [25]. Excess iron in the body can be also explained by abnormalities in intestinal iron absorption. Reduced hepcidin levels in women with PCOS may contribute to increased intestinal iron absorption and iron release from macrophages. Reduced hepcidin levels are postulated to be the link between insulin resistance and excess androgens, and the increased iron levels in women with PCOS [26] (Fig.2).

Iron overload may be a risk factor of glucose intolerance disorders. Ferritin levels were observed to be higher in women with PCOS and carbohydrate metabolism disorders than in controls [17,24,25]. Elevated ferritin levels alone are believed to double the risk of glucose intolerance disorders [17]. Ferritin levels were also linked with the imbalance between insulin resistance and insulin secretion in women without hyperandrogenemia [27]. According to some studies, high serum levels of iron can be one of the causes of glucose intolerance disorders in PCOS. However, this conclusion should be debated and further investigated because insulin resistance and hyperandrogenemia are also observed in women with elevated ferritin levels [17,24,25]. Short-term therapy with antiandrogenic medications may improve iron metabolism in PCOS. Ferritin levels in women with PCOS were shown to be significantly reduced following 6-months therapy with antiandrogenic contraceptive pills [28]. This treatment regimen was proved to produce no statistically significant changes in hepcidin levels, but the hepcidin:ferritin ratio was found to be normalised, and a reduction in androgen levels was evidenced in iron metabolism [26].

A significant link between increased iron concentrations and the development of insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders in women of childbirth potential, specifically in women with polycystic ovary syndrome, was demonstrated in some studies [15]. Reduced hepcidin levels were found to be related to insulin resistance and androgen excess in this group of women. Also, increased intestinal absorption of iron and the “accumulation” of iron due to menstruation disorders may play a role in the development of iron overload in women with PCOS.

PODSUMOWANIE

W związku z ryzykiem, jakie niesie ze sobą nadmierne stężenie żelaza w organizmie w postaci szeroko pojętych zaburzeń, w tym zaburzeń gospodarki węglowodanowej i wynikających z nich powikłań, wydaje się celowe i niezbędne prowadzenie dalszych badań nad strategią obniżania stężenia żelaza u kobiet z zespołem policystycznych jajników.

SUMMARY

There is evidence that iron overload may contribute to the development of carbohydrate metabolism disorders and other complications, and it appears purposeful and necessary to continue research on strategies to reduce iron levels in women with the polycystic ovary syndrome.

Piśmiennictwo / References:

1. The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group; Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2012;27:14-24.
2. **Livadas S, Diamanti-Kandarakis E.** Polycystic ovary syndrome: definitions, phenotypes and diagnostic approach. *Front Horm Res* 2013;40:1-21.
3. **Handzlik-Orlik G, Orlik B, Madej P et al.** Fenotypy otyłości u kobiet z zespołem policystycznych jajników. *Endokrynol Otol Zab Przem Mat* 2011;7:84.
4. **Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al.** Position 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.
5. **Fauser BC, Pache TD, Hop WC et al.** The significance of a single serum LH measurement in women with cycle disturbances: discrepancies between immunoreactive and bioactive hormone estimates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:445-452.
6. **Fairbanks VF and Beutler E.** Iron metabolism. *In Williams Hematology* 2001;295-304.
7. **Lipiński P, Starzyński R.** Regulacja ogólnoustrojowej homeostazy żelaza przez hepcydynę. *Postępy Hig Med Dosw* 2004;58:65-73.
8. **Camaschella C, Schrier SL.** Regulation of iron balance. UpToDate Wolters Kluwer Health 2012.
9. **Filipezyk L, Król P, Wystrychowski A.** Hepcydyna-hormon wątrobowy kontrolujący homeostazę żelaza. *Forum Nefrologiczne* 2010;3(4):233-242.
10. **Andrews NC.** Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112:219-230.
11. **Fischer R and Harmatz PR.** Non-invasive assessment of tissue iron overload. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2009;215-221.
12. **Fairbanks VF, Beutler E.** Disorders of iron storage and transport. *In Williams Hematology* 2001;489-502.
13. **Beutler E, Hoffbrnd AV, Cook JD.** Iron deficiency and overload. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2003;40-61.
14. **Moyer TP, Highsmith WE, Smyrk TC et al.** Hereditary hemochromatosis: laboratory evaluation. *Clin Chim Acta* 2011;412:1485-1492.
15. **Escobar-Morreale HF.** Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(10):509-15.
16. **Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B.** Otyłość jako choroba zapalna. *Post Hig Med Dosw (Online)* 2008;62:249-257.
17. **Martinez-Garcia MA, Luque-Ramirez M, San-Millan JL et al.** Body Iron stores and glucose intolerance in premenopausal women: role of hyperandrogenism, insulin resistance and genomic variants related to inflammation, oxidative stress and iron metabolism. *Diabetes Care* 2009;32:1525-1530.
18. **Langlois MR and Delanghe JR.** Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem* 1996;42:1589-1600.
19. **Bowman B.** Haptoglobin. *Hepatic Plasma Proteins*. 1993;159-167.
20. **Asleh R, Guetta J, Kalet-Litman S et al.** Haptoglobin genotype- and diabetes-dependent differences in iron-mediated oxidative stress in vitro and in vivo. *Circ Res* 2005;96:435-441.
21. **Alvarez-Blasco F, Martinez-Garcia MA, Luque-Ramirez M et al.** Role of haptoglobin in polycystic ovary syndrome (PCOS), obesity and disorders of glucose tolerance in premenopausal women. *PLoS ONE* 2009;4(5):5606.
22. **Insenser M, Martinez-Garcia MA, Montes R et al.** Proteomic analysis of plasma in the polycystic ovary syndrome identifies novel markers involved in iron metabolism, acute-phase response, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3863-3870.
23. **Zitzmann M and Nieschlag E.** Androgens and Erythropoiesis. *Cambridge University Press* 2004.
24. **Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F et al.** Body iron stores are increased in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2042-2044.
25. **Escobar-Morreale HF and Luque-Ramirez M.** Role of androgen-mediated enhancement of erythropoiesis in the increased body iron stores of patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;(95)1730-1735.
26. **Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Alpanes M et al.** Role of decreased circulating hepcidin concentrations in the iron excess of women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;(96):846-852.
27. **Luque-Ramirez M, Alpanes M, Escobar-Morreale HF.** The determinants of insulin sensitivity, β -cell function, and glucose tolerance are different in patients with polycystic ovary syndrome and in non-hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 2010;(94)2214-2221.
28. **Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI et al.** Increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hiperinsulinism and are not a result of reduced menstrual losses. *Diabetes Care* 2007;(30)2309-2313.