

# Stężenie adiponektyny u otyłych kobiet z zaburzeniami miesiączkowania i insulinoopornością

## The level of adiponectin in the obese women with menstruation disorders and insulin resistance

© GinPolMedProject 3 (13) 2009

Artykuł oryginalny/Original article

PIOTR SKAŁBA, DOROTA KUGLIN, ANNA DĄBKOWSKA-HUĆ

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Piotr Skałba

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Anna Dąbkowska-Huć

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

ul. Medyków 14, 40-752 Katowice

tel. 0606 614 561, e-mail: anndh@o2.pl

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1987/2479

Tabele/Tables 7

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 25

Received: 04.06.2009

Accepted: 10.07.2009

Published: 31.08.2009

### Streszczenie

*Wstęp.* Adiponektyna poprawia tolerancję glukozy i insulino-wrażliwość tkankową, a ponadto posiada właściwości przeciwzmiażdżycowe i przeciwzapalne. W przebiegu PCOS często dochodzi do zaburzeń metabolicznych, takich jak otyłość, zaburzenia gospodarki tłuszczowej i węglowodanowej. Dotychczasowe wyniki badań sugerują, iż rolę w etiopatogenezie zespołu, a zwłaszcza rozwoju zaburzeń metabolicznych mogłaby pełnić adiponektyna.

*Materiały i metody.* Do badań zakwalifikowano chore z rozpoznaniem zespołem policystycznych jajników. Grupę porównawczą stanowiły zdrowe kobiety z regularnymi cyklami miesiączkowymi. W obrębie każdej z grup wyodrębniono pacjentki z prawidłową masą ciała i otyłością. Krew do badań pobierano między 2-5 dniem cyklu, celem wykonania oznaczeń adiponektyny oraz wskaźników insulinooporności, a także oceniono BMI pacjentek.

*Wyniki.* Średni wiek pacjentek i BMI w grupie badanej oraz kontrolnej były porównywalne. Wskaźnik HOMA był znamienne wyższy u pacjentek otyłych w porównaniu do pacjentek z prawidłową masą ciała w grupie badanej i porównawczej. Obliczając wskaźnik Quicki wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy otyłymi pacjentkami grupy badanej i porównawczej, a także pomiędzy pacjentkami otyłymi i z prawidłową masą ciała. Wykazano znamienne niższe stężenia adiponektyny w surowicy krwi w grupie badanej. Ponadto zarówno w grupie badanej, jak i porównawczej stężenia adiponektyny były wyższe u pacjentek z prawidłową masą ciała. Nie wykazano korelacji pomiędzy wskaźnikami insulinooporności oraz masą ciała i BMI a stężeniem adiponektyny w surowicy krwi.

*Wnioski.* Wydzielanie adiponektyny przez tkankę tłuszczową u kobiet z zespołem policystycznych jajników jest obniżone. Na stężenie adiponektyny w surowicy krwi nie wpływa otyłość i insulinooporność tkankowa.

**Słowa kluczowe:** adiponektyna, insulinooporność, otyłość, zespół policystycznych jajników.

### Summary

*Introduction.* Adiponectin is a molecule that improves glucose tolerance and tissular insulin sensitivity. Furthermore, it demonstrates anti-atherogenic and anti-inflammatory properties. Common episodes in the course of PCOS are metabolic disorders such as obesity, and fat and carbohydrate metabolism. Findings of past studies suggest that adiponectin could play a potential role in the syndrome aetiopathogenesis, especially in the development of metabolic disorders.

*Materials and methods.* Patients with diagnosed polycystic ovary syndrome were included in the study. The control group was composed of healthy women with regular menses. Within each of the groups patients were divided into subgroups on the ground of either normal body weight

or obesity. Blood for tests was collected between the second and the fifth day of the menstruation cycle to evaluate adiponectin level, insulin resistance indices and patients' BMI.

*Results.* Mean patient age and mean BMI both in the study group and in the control group were comparable. HOMA index was significantly higher in obese patients than in patients of normal body weight in both groups. Having calculated Quicki index, statistically significant differences were found between the obese patients of the study group and the control group, and between both the groups when patients of normal body weight were compared.

*Conclusion.* Significantly lower serum adiponectin levels were detected in the study group compared to the reference (control) group. Moreover, both in the study group and the reference group adiponectin levels were higher in normal body weight patients. No correlation has been found between insulin resistance indices, body weight, BMI and serum adiponectin level.

**Key words:** adiponectin, insulin resistance, obesity, polycystic ovary syndrome.

## WSTĘP

Adiponektyna należy do rodziny kolektyn. Jest aktywnym biologicznie białkiem zbudowanym z 244 aminokwasów wydzielanym wyłącznie przez komórki białej tkanki tłuszczowej. Stężenie adiponektyny w surowicy krwi wynosi 5-30 µg/ml, co stanowi około 0,01% białek osocza. Wykazano, że stężenia adiponektyny są wyższe u kobiet [1-6].

Adiponektyna działa przez receptory Adipo-R1, wykazujące ekspresję głównie w mięśniach szkieletowych oraz receptory Adipo-R2, zlokalizowane głównie na hepatocytach [7]. Wykazano także, że T-katheryna służy, jako receptor dla hexamerycznej ciężkiej formy molekularnej cząsteczki adiponektyny [5]. Część autorów uważa, że adiponektyna działa także przez receptory C1q dopełniacza. Syntezę i wydzielanie adiponektyny pobudzają insulina oraz agoniści receptora PPAR $\gamma$ , a hamują TNF $\alpha$  oraz agoniści receptora PPAR $\alpha$  [8,9].

Rola adiponektyny nie została do tej pory jednoznacznie wyjaśniona. Badania wykazały, że poprawia ona tolerancję glukozy i insulinowrażliwość tkankową, a ponadto posiada właściwości przeciwmiażdżycowe i przeciwzapalne. Cząsteczki adiponektyny degradowane są przez nerki. Podwyższone wartości opisywanego białka występują w przebiegu niewydolności nerek, jadłowstrętu psychicznego, uogólnionej lipodystrofii oraz w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów [2,10]. Niższe stężenia adiponektyny występują w otyłości, cukrzycy typu II, w przebiegu nadciśnienia tętniczego, zespołu metabolicznego, choroby wieńcowej oraz miażdżycy [1,2,11,12].

Badania wykazały, że stężenia adiponektyny w krwi u osób z podwyższoną masą ciała są obniżone. U osób dorosłych stężenie opisywanego białka wykazuje korelację ujemną z wskaźnikiem talia/biodro, BMI, stężeniem triglicerydów oraz procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie [13]. Redukcja masy ciała osiągnięta dzięki stosowaniu diety, jak i w wyniku interwencji chirurgicznej, powoduje wzrost osoczowego stężenia adiponektyny [14]. U pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową stężenia adiponektyny są istotnie niższe.

## INTRODUCTION

Adiponectin belongs to the family of collectins. It is a biologically active protein built from 244 aminoacids secreted only by the cells of white adipose tissue. Adiponectin concentration in blood serum amounts to 5-30 µg/ml, what constitutes about 0,01% of plasma protein. It was proved that adiponectin concentrations are higher in women [1-6].

Adiponectin acts through Adipo-R1 receptors, showing expression mainly in skeletal muscles and Adipo-R2 receptors, localized mainly in hepatic cells [7]. It was also proved that T-cadherin serves as a receptor for the hexameric severe molecular form of the adiponectin molecule [5]. Some authors think that adiponectin acts also through C1q receptors of the complement. The synthesis and secretion of adiponectin are stimulated by insulin and PPAR $\gamma$  receptor agonists, and inhibited by TNF $\alpha$  and PPAR $\alpha$  receptor agonists [8,9].

The role of adiponectin has not been explicitly explained so far. Researches demonstrated that it improves the glucose tolerance and tissue insulin resistance, and moreover possesses anti-atherogenic and anti-inflammatory properties. Adiponectin molecules are degraded through the reins. Elevated values of the described protein occur during the course of renal failure, anorexia nervosa, generalized lipodystrophy and rheumatoid arthritis [2,10]. Lower adiponectin concentrations occur in obesity, type 2 diabetes, in the course of arterial hypertension, metabolic syndrome, coronary arterial disease and atherosclerosis [1,2,11,12].

Researches demonstrated that adiponectin concentrations in blood in people with elevated body mass are reduced. In adults, the concentration of the described protein show a negative correlation with the waist/hip rate, BMI, triglycerides concentration and a percentage content of adipose tissue in the organism [13]. Reduction of body mass, obtained through diet, as well as a result of surgical intervention, causes an increase of plasmic adiponectin concentration [14]. In patients with diagnosed coronary arterial disease, adiponectin concentrations are significantly lower.

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest zaburzeniem endokrynologiczno - metabolicznym występującym u około 4-6% kobiet w wieku rozrodczym [15]. Kryteria rozpoznania tego zespołu wielokrotnie się zmieniały. Obecnie obowiązującymi są kryteria ustalone w 2003 roku w Rotterdamie. Zgodnie z nimi za podstawę rozpoznania uważa się występowanie 2 z 3 podanych niżej objawów: rzadkich owulacji lub ich braku, biochemicznych lub klinicznych cech hyperandrogenizmu oraz występowanie policystycznych jajników w obrazie ultrasonograficznym. Ważne jest także wykluczenie występowania innych przyczyn hyperandrogenizmu, jak: wrodzonego przerostu nadnerczy, guzów wydzielających androgeny, zespołu Cushinga lub innych przyczyn zaburzeń miesiączkowania, jak dysfunkcja powzgórzowo-przysadkowa, czy przedwczesne wygasanie czynności jajników (POF) [16,17].

W przebiegu PCOS często dochodzi do zaburzeń metabolicznych, takich jak otyłość, zaburzenia gospodarki tłuszczowej i węglowodanowej. Objawy te nie stanowią jednak kryterium rozpoznawczego.

Otyłość trzewna występuje u około 50% kobiet ze stwierdzonym zespołem policystycznych jajników. Tkanka tłuszczowa rozmieszcza się w miejscach typowych dla mężczyzn, co wiąże się ze zwiększeniem wskaźnika talia-biodro (WHR). Dochodzi także do zmniejszenia się stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), czego następstwem jest wzrost stężenia testosteronu wolnego i estradiolu we krwi. Otyłość współistnieje z insulinoopornością tkankową i zwiększonym ryzykiem występowania cukrzycy typu II.

Hyperinsulinemia i insulinooporność odgrywają kluczową rolę w patogenezie zespołu policystycznych jajników. Insulina stymuluje syntezę androgenów w komórkach tekalnych jajnika oraz powoduje zmniejszenie stężenia SHBG w surowicy krwi. Nasilenie syntezy androgenów jest wynikiem podwyższonego stężenia insuliny.

Częste współwystępowanie zaburzeń metabolicznych, a szczególnie insulinooporności i otyłości u kobiet z rozpoznaniem PCOS pozwala przypuszczać, że istnieje cały szereg czynników predysponujących do rozwoju tego zespołu. Dotychczasowe wyniki badań sugerują, iż potencjalną rolę w etiopatogenezie zespołu, a zwłaszcza rozwoju zaburzeń metabolicznych mogłaby pełnić adiponektyna.

## MATERIAŁ I METODY

Do badań zakwalifikowano chore hospitalizowane w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach z rozpoznaniem zespołem policystycznych jajników. Grupę porównawczą stanowiły zdrowe kobiety z regularnymi cyklami miesiączkowymi. W obrębie każdej z grup wyodrębniono pacjentki z prawidłową masą ciała i otyłością.

Kryteriami włączenia do grupy badanej były: rozpoznanie zespołu policystycznych jajników wg kryteriów Rotterdamskich z 2003r, BMI (wskaźnik masy

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is an endocrinologic-metabolic disorder occurring in about 4-6% of women in procreative age [15]. Diagnosis criteria of this syndrome have changed manifold. At present, the binding criteria are those established in 2003 in Rotterdam. According to them, the occurrence of two from three following symptoms are considered as a base for their identification: rare ovulations or their lack, biochemical or clinical traits of hyperandrogenism and the prevalence of polycystic ovaries in ultrasound image. It is important to exclude the prevalence of other causes of hyperandrogenism, as: congenital hypertrophy of suprarenal glands, tumours secreting adrenotropic hormones, Cushing syndrome or other causes of menstruation disorders, as hypothalamus-adrenal dysfunction, or premature ovarian failure. (POF) [16,17].

In the course of PCOS, there are often metabolic derangements, such as obesity, disorders of adipoid and carbohydrate metabolisms. These symptoms do not constitute, however, an identification criteria.

Celiac obesity occurs in about 50% women with diagnosed polycystic ovarian syndrome. The fat tissue is located in typical places for men, which is linked with an increased waist/hip rate (WHR). There is also a reduction of the concentration of sex hormone-binding globulin (SHBG), resulting in an increase in free testosterone concentration and estradiol in blood. Obesity coexists with tissue insulin resistance and elevated risk of type 2 diabetes occurrence.

Hyperinsulinaemia and insulin resistance play a key role in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. Insulin stimulates the synthesis of adrenotropic hormones in theca cells of the ovary and causes a reduction of SHBG concentration in blood serum. The potentiation of adrenotropic hormones synthesis is a result of elevated insulin concentration.

Frequent coexisting of metabolic derangements, and especially insulin resistance and obesity in women with diagnosed PCOS allows to expect that there is a whole series of factors predisposing to the development of such syndrome. The researches results to date suggest that adiponectin could play a potential role in the etiopathogenesis of the syndrome, and especially in the development of metabolic derangements.

## MATERIAL AND METHODS

Patients hospitalized in the Clinic of Gynaecologic Endocrinology of the Silesian Medical University of Katowice with diagnosed Polycystic Ovarian Syndrome were qualified to the research. The comparative group consisted of healthy women with regular menstrual cycles. Within each group, patients with normal body mass and obesity were singled out.

Criteria of including to the examined group were: diagnosis of polycystic ovarian syndrome according to the Rotterdam criteria from 2003, BMI (body mass index) >30 (kg/m<sup>2</sup>) for obese people, BMI<25 for

ciała)  $>30$  (kg/m<sup>2</sup>) dla osób otyłych, BMI  $<25$  dla osób z prawidłową masą ciała, wiek 18-40 lat oraz świadoma zgoda pacjentki

Kryteriami włączenia do grupy porównawczej były: prawidłowy stan hormonalny, BMI  $>30$  (kg/m<sup>2</sup>) dla osób otyłych, BMI  $<25$  dla osób z prawidłową masą ciała, wiek 18-40 lat oraz świadoma zgoda pacjentki

U wszystkich pacjentek w grupie badanej rozpoznano hyperandrogenizm i/lub hyperandrogenię.

Kryteria wyłączenia z badań stanowiły: leczenie hormonalne w ciągu ostatnich 5 miesięcy, stosowanie leków mogących mieć wpływ na profil hormonalny i metaboliczny, istnienie innych endokrynopatii, które mogły być powodem hirsutyizmu, zaburzeń miesiączkowania, czy hiperandrogenizmu.

Grupa badana liczyła 60 pacjentek, w tym 30 z prawidłową masą ciała i 30 otyłych. Średni wiek pacjentek wynosił  $26 \pm 6$  lat. Średnia masa ciała dla grupy kobiet z prawidłową masą ciała wynosiła  $62 \pm 7$  kg. Średnia masa ciała dla grupy kobiet z otyłością wynosiła  $91 \pm 9$  kg.

Krew do badań pobierano między 2-5 dniem cyklu, celem wykonania oznaczeń: adiponektyny oraz testosteronu wolnego (Tw), testosteronu całkowitego (Tc), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Ponadto na podstawie uzyskanych wyników obliczono wskaźnik wolnego testosteronu (FAI) na podstawie wzoru: [testosteron całkowity / SHBG  $\times$  100%]. Oznaczono również stężenia we krwi: andostendionu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS), 17-hydroksyprogesteronu (17OHP), folikulotropiny (FSH), lutropiny (LH), estradiolu (E2) i prolaktyny (PRL) w profilu dobowym. Ponadto wykonano doustny test tolerancji glukozy (OGTT), obliczono wskaźnik glukoza/insulina (G/I), HOMA [(insulina na czczo ( $\mu$ U/ml)  $\times$  glukoza na czczo (mmol/l) / 22,5] oraz Quicki [ $1 / \{ \text{LOG}(\text{glukoza na czczo [mg/dl]} + \text{LOG}(\text{insulina na czczo [}\mu\text{IU/ml}]\} )$ . Wykonano również przezpochwowe USG narządu rodowego oznaczając objętość jajników, liczbę i średnicę pęcherzyków.

W grupie porównawczej wykonywano te same badania w tych samych dniach cyklu miesięcznego z wyjątkiem OGTT, zamiast którego wykonano wyłącznie oznaczenie glukozy.

Wszystkie pacjentki z obu grup zostały zbadane ginekologicznie. Oceniono u nich masę ciała, BMI oraz stopień nasilenia hirsutyizmu za pomocą skali Ferrimana-Galleweya. Oznaczenia stężeń adiponektyny wykonywano w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach metodą ELISA gotowymi zestawami firmy DRG. Badania hormonalne przeprowadzono w Zakładzie Diagnostyki Izotopowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Oznaczenia stężeń we krwi: FSH, LH, PRL, wykonano metodą immunoradiometryczną (IRMA J125), korzystając z zestawów firmy ORION (Finlandia), natomiast estradiolu i wolnej tyroksyny - wykonano metodą radioimmunologiczną

people with normal body mass, aged 18-40 and informed consent of the patient.

Criteria of including to the comparative group were: normal hormone state, BMI  $>30$  (kg/m<sup>2</sup>) for obese people, BMI  $<25$  for people with normal body mass, aged 18-40 and informed consent of the patient.

In all patients in the examined group, hyperandrogenism and/or hyperandrogenaemia were diagnosed.

Criteria of exclusion from the researches were: hormone therapy in last 5 months, application of drugs that could influence the hormone and metabolic profiles, the existence of other endocrinopathies, which could lead to hirsutism, menstruation disorders, or hyperandrogenism.

In the examined group, there were 60 patients, including 30 with normal body mass and 30 obese. The average age of the patients amounted to  $26 \pm 6$  years. The average body mass for the group of patients with normal body mass amounted to  $62 \pm 7$  kg. The average body mass for the group of women with obesity amounted to  $91 \pm 9$  kg.

Blood sample was drawn between the 2-5 day of the cycle, in order to determine: adiponectin and free androstenedion (Af), total androstenedion (At), sex hormone-binding globulin (SHBG). Moreover, on the base of obtained results, the free androstenedion rate (FAI) was counted on the base of the formula: [total androstenedion / SHBG  $\times$  100%]. Concentration in blood were also determined: androstenedion, dihydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), 17-Hydroxyprogesterone (17OHP), Follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2) and prolactin (PRL) in a 24-hour profile. Moreover, an oral glucose tolerance test was made (OGTT), the glucose/insulin rate was counted (G/I), HOMA [(insulin on empty stomach ( $\mu$ U/ml)  $\times$  glucose on empty stomach (mmol/l) / 22,5] and Quicki [ $1 / \{ \text{LOG}(\text{glucose on empty stomach [mg/dl]} + \text{LOG}(\text{insulin on empty stomach [}\mu\text{IU/ml}]\} )$ . The transvaginal echography was also made determining the volume of the ovaries, the number and diameter of the follicles.

In the comparative group, the same tests were carried out on the same days of the menstrual cycle except for OGTT, instead of which only glucose determination was made.

All patients from both groups were gynaecologically examined. Their body mass, BMI and hirsutism growth level were evaluated by means of Ferriman-Gallewey scale. Determinations of adiponectin concentration were made in the Clinic of Gynaecologic Endocrinology of the Silesian Medical University in Katowice by means of ELISA method with the application of ready-made sets of DRG company. Hormone tests were carried out in the Zakład Diagnostyki Izotopowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach [Faculty of Isotope Diagnostics of the Silesian Medical University in Katowice]. The determinations of concentrations in blood: FSH, LH, PRL were made by means of immunoradiometric application (IRMA J125), using the sets of ORION company (Finland), whereas the determinations of estradiol and free thyroxine were made with a radioimmunologic application (RIA J 125) using the sets of ORION company

(RIA J 125) zestawami firmy ORION (Finlandia). Oznaczenia testosteronu całkowitego i wolnego, oraz kortyzolu wykonano metodą RIA zestawami firmy DPC (USA). Oznaczenia androstendionu i 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP) wykonano metodą Elisa, przy użyciu gotowych zestawów firmy IBL. Siarczan dehydroepiandrosteronu (S-DHEAS) oznaczono przy użyciu metody immunofluorescencji na analizatorze Immuno-lite 2000 firmy DPC. Oznaczenia SHBG wykonano metodą ELISA przy użyciu gotowych zestawów firmy DRG (Niemcy). Badania wykonano w podwójnych próbach z równoczesnym testowaniem próbek standardu i surowic wzorcowych.

Opracowanie uzyskanych wyników wykonano przy wykorzystaniu oprogramowania Excel firmy Microsoft i Statistica firmy Statsoft. W celu oceny zgodności rozkładu próby z rozkładem normalnym i jednorodności wariancji wartości zmiennych opisujących daną grupę zastosowano test Kolmogorowa-Smirnowa. Jeśli rozkład wyników w badanej grupie nie był normalny zastosowano testy nieparametryczne U-Manna Whitneya. W celu oceny korelacji użyto testu Spearmana. Za wynikii znamienne statystycznie uznano wartości  $p < 0,05$ .

Praca powstała dzięki finansowaniu projektu o nr KNW-2-226/08 realizowanemu w ramach podstawowej działalności statutowej Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę komisji bioetycznej działającej przy Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach.

(Finland). The determination of total and free androstenedion, and cortizole were made by means of the RIA method using the sets of the DPC company (USA). Determination of androstenedion and 17-Hydroxyprogesterone (17-OHP) were made by means of the Elisa method, using ready-made sets of the IBL company. Dihydroepiandrosterone sulfate (S-DHEAS) was determined by means of the immunofluorescence method on the Immuno-lite analyser 2000 of the DPC company. SHBG determination were made by means of the ELISA method using ready-made sets of the DRG company (Germany). The tests were carried out in double samples with simultaneous testing of standard samples and standard serum samples.

The study compilation of obtained results was made using the software Excel of Microsoft and Statistica of Statsoft. In order to evaluate the conformity of the sample arrangement with the standard arrangement and the homogeneity of the variance of variable values describing a given group, the Kolmogorow-Smirnow test was applied. If the arrangement of results in the examined group was not normal, non-parametric Mann-Whitney U tests were applied. In order to evaluate the correlation, the Spearman test was applied. The values  $p < 0,05$  were considered as statistically significant.

The work came into existence thanks to the funding of the Project no KNW-2-226/08 carried out within the frame of basic statutory activity of the Clinic of Gynecologic Endocrinology of the Silesian Medical University in Katowice. We received the consent for carrying out the research from the bioethic commission functioning by the Silesian Medical University in Katowice.

**Tab. 1.** Wiek pacjentek grupy badanej i porównawczej (lat)

	Grupa porównawcza			Grupa badana		
	Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość	Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość
N	60	30	30	60	30	30
sr ± SD	28 ± 7	27 ± 6	29 ± 8	26 ± 6	26 ± 6	27 ± 6
Min	17	19	17	17	17	17
Max	42	40	45	44	44	42
Porównanie grup (test t-Studenta)	0,3818		0,3630			
	0,2261					
	0,3765					
	0,4067					

**Tab. 1.** Patients age from the examined and comparative groups (years)

	Comparative group			Examined group		
	Total	Normal body mass	Obesity	Total	Normal body mass	Obesity
N	60	30	30	60	30	30
sr ± SD	28 ± 7	27 ± 6	29 ± 8	26 ± 6	26 ± 6	27 ± 6
Min	17	19	17	17	17	17
Max	42	40	45	44	44	42
Comparison of groups (test t - of a student)	0,3818		0,3630			
	0,2261					
	0,3765					
	0,4067					

## WYNIKI

Średni wiek pacjentek w grupie badanej i porównawczej był podobny i wynosił odpowiednio  $28 \pm 7$  lat i  $26 \pm 6$  lat (tab.1.). Średnie masy ciała u pacjentek z obu grup były odpowiednio porównywalne (tab.2.). Średnie wartości BMI u pacjentek z obu grup były odpowiednio porównywalne (tab.3.).

## RESULTS

The average age of the patients in the examined and comparative groups was similar and amounted to  $28 \pm 7$  and  $26 \pm 6$  years respectively (table 1). The average body masses in patients from both groups were respectively comparable (table 2). The average BMI values in patients from both groups were respectively comparable (table 3).

**Tab. 2.** Masa ciała u pacjentek z grupy badanej i porównawczej (kg)

	Grupa porównawcza			Grupa badana		
	Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość	Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość
N	60	30	30	60	30	30
sr ± SD	75 ± 19	59 ± 7	91 ± 12	76 ± 17	62 ± 7	91 ± 9
Min	50	50	74	50	50	80
Max	118	73	118	122	72	122
Porównanie grup (test t-Studenta)	<0,001			<0,001		
	0,7278			0,1911		
	0,9587			0,9587		

**Tab. 2.** Body mass of patients from the examined and comparative groups (kg)

	Comparative group			Examined group		
	Total	Normal body mass	Obesity	Total	Normal body mass	Obesity
N	60	30	30	60	30	30
sr ± SD	75 ± 19	59 ± 7	91 ± 12	76 ± 17	62 ± 7	91 ± 9
Min	50	50	74	50	50	80
Max	118	73	118	122	72	122
Comparison of groups (test t - of a student)	<0,001			<0,001		
	0,7278			0,1911		
	0,9587			0,9587		

**Tab. 3.** Wartości masy BMI u pacjentek z grupy badanej i porównawczej (kg/m<sup>2</sup>)

	Grupa porównawcza			Grupa badana		
	Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość	Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość
N	60	30	30	60	30	30
sr ± SD	27,4 ± 6,3	21,8 ± 1,8	33,1 ± 3,4	27,7 ± 6,5	21,9 ± 2,1	33,4 ± 3,7
Min	19,3	19,3	30,0	18,1	18,1	30,1
Max	43,8	24,9	43,8	45,3	24,9	45,3
Porównanie grup (test t-Studenta)	<0,001			<0,001		
	0,8649			0,9799		
	0,6543			0,6543		

**Tab. 3.** Values of the BMI in patients from the examined and comparative groups (kg/m<sup>2</sup>)

	Comparative group			Examined group		
	Total	Normal body mass	Obesity	Total	Normal body mass	Obesity
N	60	30	30	60	30	30
sr ± SD	27,4 ± 6,3	21,8 ± 1,8	33,1 ± 3,4	27,7 ± 6,5	21,9 ± 2,1	33,4 ± 3,7
Min	19,3	19,3	30,0	18,1	18,1	30,1
Max	43,8	24,9	43,8	45,3	24,9	45,3
Comparison of groups (test t - of a student)	<0,001			<0,001		
	0,8649			0,9799		
	0,6543			0,6543		

Wskaźnik HOMA był znacznie wyższy u pacjentek otyłych w porównaniu do pacjentek z prawidłową masą ciała w grupie badanej i porównawczej (odpowiednio:  $p < 0,001$  i  $p < 0,0060$ ). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i porównawczą (tab.4.).

The HOMA indicator was significantly higher in obese patients in comparison to patients with normal body mass in the examined and comparative groups (respectively:  $p < 0,001$  i  $p < 0,0060$ ). No significant differences, however, were stated between the examined and comparative groups (tab.4.).

**Tab. 4.** Wartości wskaźnika HOMA u pacjentek z grupy badanej i porównawczej

		Grupa porównawcza			Grupa badana		
		Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość	Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość
	N	60	30	30	60	30	30
HOMA	sr ± SD	1,56 ± 1,05	1,19 ± 0,75	2,21 ± 1,22	1,90 ± 0,92	1,47 ± 0,51	2,32 ± 1,05
	Min	0,46	0,46	1,22	0,78	0,78	1,12
	Max	4,29	3,56	4,29	5,37	2,86	5,37
Porównanie grup (test U Manna-Whitneya)		0,0060			<0,001		
		0,1237					
		0,1211			0,6769		

**Tab. 4.** Values of HOMA indicator in patients from the examined and comparative groups

		Comparative group			Examined group		
		Total	Normal body mass	Obesity	Ogółem	Normal body mass	Obesity
	N	60	30	30	60	30	30
HOMA	sr ± SD	1,56 ± 1,05	1,19 ± 0,75	2,21 ± 1,22	1,90 ± 0,92	1,47 ± 0,51	2,32 ± 1,05
	Min	0,46	0,46	1,22	0,78	0,78	1,12
	Max	4,29	3,56	4,29	5,37	2,86	5,37
Comparison of groups (Mann-Whitney U test)		0,0060			<0,001		
		0,1237					
		0,1211			0,6769		

**Tab. 5.** Wartości wskaźnika Quicki u pacjentek grupy badanej i porównawczej

		Grupa porównawcza			Grupa badana		
		Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość	Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość
	N	60	30	30	60	30	30
QUICKI	sr ± SD	0,370 ± 0,032	0,382 ± 0,029	0,349 ± 0,023	0,354 ± 0,026	0,367 ± 0,021	0,341 ± 0,023
	Min	0,310	0,320	0,310	0,300	0,326	0,300
	Max	0,440	0,440	0,370	0,440	0,440	0,380
Porównanie grup (test U Manna-Whitneya)		0,0066			<0,001		
		0,0267					
		0,0358			0,4633		

**Tab. 5.** Values of Quicki indicator in patients from the examined and comparative groups

		Comparative group			Examined group		
		Total	Normal body mass	Obesity	Ogółem	Normal body mass	Obesity
	N	60	30	30	60	30	30
QUICKI	sr ± SD	0,370 ± 0,032	0,382 ± 0,029	0,349 ± 0,023	0,354 ± 0,026	0,367 ± 0,021	0,341 ± 0,023
	Min	0,310	0,320	0,310	0,300	0,326	0,300
	Max	0,440	0,440	0,370	0,440	0,440	0,380
Comparison of groups (Mann-Whitney U test)		0,0066			<0,001		
		0,0267					
		0,0358			0,4633		

Obliczając wskaźnik Quicki wykazano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy otyłymi pacjentkami grupy badanej i porównawczej, a także pomiędzy pacjentkami otyłymi i z prawidłową masą ciała ( $p=0,0201$ ) (tab.5.).

Stężenie adiponektyny w surowicy krwi różniło się znamiennej pomiędzy grupą badaną a porównawczą ( $p<0,001$ ). Wykazano znamiennej niższe stężenia adiponektyny w surowicy krwi w grupie badanej. Ponadto zarówno w grupie badanej, jak i porównawczej stężenia adiponektyny różniły się pomiędzy pacjentkami otyłymi i z prawidłową masą ciała znamiennej statystycznie i były wyższe u pacjentek z prawidłową masą ciała. ( $p<0,001$ ) (tab.6.).

Badano korelacje pomiędzy wskaźnikami insulinooporności (glukoza/insulina, HOMA, Quicki) oraz masą ciała i BMI a stężeniem adiponektyny w surowicy krwi, jednak nie uzyskano wyników istotnych statystycznie (tab.7.).

## DYSKUSJA

Zespół policystycznych jajników jest najczęstszą przyczyną hiperandrogenizmu u kobiet w wieku rozrodczym. Patomechanizm tego zespołu polega na zaburzeniu osi podwzgórze-przysadka-jajnik, w wyniku czego dochodzi do nadmiernej produkcji androgenów jajnikowych. Ważną rolę w patogenezie tego zespołu przypisuje się zaburzeniom metabolicznym tj: otyłości, zaburzeniom metabolizmu węglowodanów i lipidów, hiperinsulinemii, czy insulinooporności tkankowej, choć nie stanowią one kryteriów rozpoznawczych zespołu.

When calculating the Quicki indicator, a statistically significant difference between obese patients from the examined and comparative groups was stated, and also between obese patients and those with normal body mass ( $p=0,0201$ ) (table 5).

Adiponectin concentration in blood serum differed significantly between the examined group and the comparative group ( $p<0,001$ ). Significantly lower adiponectin concentrations in blood serum in the examined group were stated. Moreover, both in the examined group, as in the comparative group, adiponectin concentrations differed statistically significantly between obese patients and those with normal body mass and were higher in patients with normal body mass ( $p<0,001$ ) (table 6).

Correlations between insulin resistance indicators were examined (glucose/insulin, HOMA, Quicki) and body mass and BMI and adiponectin concentration in blood serum, but no statistically significant results were obtained (table7).

## DISCUSSION

The Polycystic Ovarian Syndrome is the most frequent cause of hyperandrogenism in women at a procreative age. The pathomechanism of this syndrome consists in the derangement of the axis hypothalamus-pituitary-ovary, as a result of which an excessive production of adrenotropic hormones of the ovary takes place. An important role in the pathogenesis of this syndrome is attributed to the metabolic derangements that is: obesity, carbohydrates and lipids metabolism derangements, hyperinsulinaemia, or tissue insulin resistance, although they do not constitute identification criteria of the syndrome.

**Tab. 6.** Wartości stężeń adiponektyny w grupie badanej i porównawczej (ng/ml)

	Grupa porównawcza			Grupa badana		
	Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość	Ogółem	Prawidłowa masa ciała	Otyłość
N	60	30	30	60	30	30
sr ± SD	36,82 ± 16,55	45,03 ± 17,98	28,60 ± 9,70	25,53 ± 16,84	35,28 ± 17,99	15,79 ± 7,55
Min	11,00	11,00	11,48	2,53	11,87	2,53
Max	74,50	74,50	49,26	73,60	73,60	29,03
Porównanie grup (test t-Studenta)	<0,001			<0,001		
	<0,001			0,0459		
				<0,001		

**Tab. 6.** Values of adiponectine concentrations in the examined and comparative groups (ng/ml)

	Comparative group			Examined group		
	Total	Normal body mass	Obesity	Total	Normal body mass	Obesity
N	60	30	30	60	30	30
sr ± SD	36,82 ± 16,55	45,03 ± 17,98	28,60 ± 9,70	25,53 ± 16,84	35,28 ± 17,99	15,79 ± 7,55
Min	11,00	11,00	11,48	2,53	11,87	2,53
Max	74,50	74,50	49,26	73,60	73,60	29,03
Comparison of groups (test t - of a student)	<0,001			<0,001		
	<0,001			0,0459		
				<0,001		

Zaburzenia rytmu miesiączkowania występują u około 80% kobiet ze stwierdzonym zespołem policystycznych jajników [18]. W populacji badanych pacjentek zaburzenia miesiączkowania w postaci rzadkich miesiączek stwierdzono u 26 kobiet (87%) z prawidłową masą ciała i u większości otyłych kobiet (97%). Regularne miesiączki występowały u 3 (10%) pacjentek z prawidłową masą ciała i tylko jednej otyłej pacjentki (3%). Częste miesiączki stwierdzono u jednej pacjentki z prawidłową masą ciała (3%).

Zaburzenia wydzielania i działania insuliny odgrywają znaczącą rolę w kaskadzie wielu patologii związanych z PCOS. Insulinoporność tkankowa występuje u około 50% kobiet z zespołem policystycznych jajników, przy czym częściej pojawia się u pacjentek otyłych. Podwyższone wskaźniki insulinoporności odnotowano zarówno w grupie badanej, jak i porównawczej. W obu grupach średnie wartości wskaźnika HOMA nie różniły się istotnie. Zaobserwowano jedynie wyższe jego wartości u kobiet otyłych w grupie badanej i porównawczej. W grupie pacjentek z PCOS z prawidłową masą ciała stwierdzono tylko 1 (3%), a u otyłych 12 (40%) przypadków insulinoporności. W grupie porównawczej insulinoporność stwierdzono u 2 (7%) kobiet z prawidłową masą ciała i 5 otyłych (17%).

Panidis i wsp. stwierdzili obniżone stężenia adiponektyny w surowicy krwi u otyłych kobiet z zespołem

The disturbances in the menstruation cycle occur in about 80% of women with diagnosed polycystic ovarian syndrome [18]. In the population of examined patients, disturbances in the menstruation cycle in the form of rare menstruation were stated in 26 women (87%) with normal body mass and in most obese women (97%). Regular menstruations occurred in 3 (10%) patients with normal body mass and only in one obese patient (3%). Frequent menstruations were stated in one patient with normal body mass (3%).

Disorders in the secretion and action of the insulin play a significant role in many pathologies linked with PCOS. Tissue insulin resistance occurs in about 50% of women with polycystic ovarian syndrome, at the same time it appears more frequently in obese patients. Elevated insulin resistance indicators were observed both in the examined group, as in the comparable group. In both groups, the average values of the HOMA indicator did not differ significantly. Its higher values were observed only in obese women in the examined and comparable groups. In the group of patients with PCOS with a normal body mass, only 1 (3%) case of insulin resistance was stated, whereas among obese women - 12 (40%) cases of insulin resistance. In the comparative group, insulin resistance was stated in 2 (7%) women with normal body mass and 5 obese women (17%).

Panidis et al. observed reduced adiponectin concentrations in blood serum in obese women with polycys-

**Tab. 7.** Współczynniki korelacji (R) i wartości p pomiędzy wskaźnikami insulinoporności, masą ciała i BMI a stężeniem adiponektyny w surowicy krwi

Parametr	N	Grupa porównawcza		Grupa badana	
		Prawidłowa masa ciała	Otyłość	Prawidłowa masa ciała	Otyłość
Masa ciała [kg]	R p	-0,0694 0,7154	-0,2677 0,1527	-0,3006 0,1065	0,2164 0,2595
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	R p	-0,1638 0,3871	-0,2132 0,2580	-0,2719 0,1461	0,2624 0,1612
HOMA	R p	0,3147 0,2352	-2167,0000 0,5755	-0,1099 0,5630	0,1604 0,3971
QUICKI	R p	-0,3361 0,2032	0,5001 0,1704	-0,0617 0,7462	-0,1458 0,4420

**Tab. 7.** Coefficients of correlation (R) and values p between predictors of insulin resistance, body mass and BMI towards adiponectine concentration on blood serum

Parameter	N	Comparative group		Examined group	
		Normal body mass	Obesity	Normal body mass	Obesity
Body mass [kg]	R p	-0,0694 0,7154	-0,2677 0,1527	-0,3006 0,1065	0,2164 0,2595
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	R p	-0,1638 0,3871	-0,2132 0,2580	-0,2719 0,1461	0,2624 0,1612
HOMA	R p	0,3147 0,2352	-2167,0000 0,5755	-0,1099 0,5630	0,1604 0,3971
QUICKI	R p	-0,3361 0,2032	0,5001 0,1704	-0,0617 0,7462	-0,1458 0,4420

policystycznych jajników [19]. Nie opisali natomiast istotnych różnic w jej stężeniu pomiędzy pacjentkami z prawidłową masą ciała i z PCOS oraz zdrowymi z prawidłową masą ciała. Carmina i wsp. [20] potwierdzili obniżone stężenia adiponektyny w surowicy krwi otyłych pacjentek z zespołem policystycznych jajników. Korelowały one ujemnie ze zwiększoną grubością kompleksu błona wewnętrzna - błona środkowa tętnicy szyjnej. W grupie badanych kobiet, także zaobserwowano znamienne niższe stężenia adiponektyny u otyłych kobiet z zespołem policystycznych jajników. Z takimi wynikami nie zgadzają się Orio i wsp. [21], którzy opisali porównywalne stężenia adiponektyny w surowicy kobiet otyłych z PCOS i otyłych zdrowych, natomiast stężenia te były istotnie niższe niż stwierdzone u kobiet z należną masą ciała zdrowych i z PCOS. Spranger i wsp. [22] wykazali brak różnic w stężeniu adiponektyny w surowicy krwi pomiędzy pacjentkami z zespołem policystycznych jajników i grupą porównawczą. Po podziale pacjentek grupy badanej i porównawczej na podgrupy w zależności od BMI stwierdzili istotnie niższe poziomy adiponektyny u kobiet otyłych z PCOS. Zaobserwowali także dodatnie korelacje pomiędzy wskaźnikami insulinooporności oraz BMI.

W przeprowadzonych badaniach zarówno w grupie badanej, jak i porównawczej nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny a wskaźnikami insulinooporności (HOMA, QUICKI) i BMI. Ardawi i Rouzi [23] wykazali natomiast, że obniżone stężenia adiponektyny występują zarówno u kobiet z prawidłową masą ciała, jak i otyłych kobiet z PCOS z różnym stopniem nasilenia insulinooporności. Potwierdzeniem tych sugestii są wyniki badań przeprowadzone przez Escobar-Morreale i wsp. [24]. Autorzy stwierdzili, że u kobiet z zespołem policystycznych jajników występują niższe stężenia adiponektyny w porównaniu do kobiet grupy kontrolnej, niezależnie od stopnia otyłości.

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano istotnie niższe stężenia adiponektyny u kobiet z PCOS otyłych i kobiet z PCOS z prawidłową masą ciała w stosunku do kobiet z grupy porównawczej dobranej pod względem BMI. Sepilian i wsp. [25] opisali istotnie niższe poziomy adiponektyny u kobiet z PCOS oraz ujemne korelacje pomiędzy stężeniem adiponektyny w surowicy a poziomem insuliny i glukozy. Nie wykazali istotnych korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny a BMI w grupie pacjentek z PCOS. W grupie porównawczej opisali ujemną korelację pomiędzy poziomem adiponektyny we krwi a BMI.

W naszych obserwacjach zarówno w grupie badanej, jak i porównawczej nie zaobserwowano istotnych korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny we krwi a BMI i wskaźnikami insulinooporności (HOMA, QUICKI). Przedstawione wyniki oznaczeń surowiczych stężeń adiponektyny u kobiet z zespołem policystycznych jajników zarówno z prawidłową masą ciała, jak i otyłych oraz dobranych pod względem BMI grupach

tic ovarian syndrome [19]. They did not, however, describe any significant differences in its concentration between patients with normal body mass and with PCOS and healthy women with normal body mass. Carmina et al. [20] confirmed reduced adiponectin concentrations in blood serum of obese patients with polycystic ovarian syndrome. They correlated negatively with the increased thickness of complex tunica intima – tunica media of the carotid artery. In the group of examined women, significantly lower concentrations of adiponectin in obese women with polycystic ovarian syndrome were also observed. Orio et al. [21] do not agree with such results. They described comparable adiponectin concentrations in the serum of obese women with PCOS and obese healthy, whereas these concentrations were significantly lower than those stated in women with the body mass proper to healthy women with PCOS. Spranger et al. [22] demonstrated a lack of differences in adiponectin concentration in blood serum between patients with polycystic ovarian syndrome and the comparative group. After the division of patients of the examined and comparative groups into subgroups depending on the BMI, they stated significantly lower adiponectin levels in obese women with PCOS. They also observed positive correlations between insulin resistance and BMI indicators.

In the carried out tests, both in the examined group as in the comparative group, no significant correlations between adiponectin concentration and insulin resistance indicators were stated (HOMA, QUICKI) and BMI. Ardawi and Rouzi [23] demonstrated, however, that reduced adiponectin concentrations occur both in women with normal body mass, as well as obese women with PCOS with a different intensity level of insulin resistance. The result of the researches carried out by Escobar-Morreale et al. [24] confirm these suggestions. The authors stated that in women with polycystic ovarian syndrome, there are lower adiponectin concentrations in comparison to women in the control group, irrespective of the level of obesity.

In the carried out researches, significantly lower adiponectin concentrations were observed in obese women with PCOS and women with PCOS and with normal body mass compared to women from the comparative group selected on account of BMI. Sepilian et al. [25] described significantly lower levels of adiponectin in women with PCOS and negative correlations between adiponectin concentration in serum and the level of insulin and glucose. They did not show any significant correlations between adiponectin concentration and BMI in the group of patients with PCOS. In the comparative group, they described the negative correlation between the level of adiponectin in blood and BMI.

In our observations, both in the examined group as in the comparative group, no significant correlations between adiponectin concentration in blood and BMI and insulin resistance indicators (HOMA, QUICKI) were stated. The presented determination results of

porównawczych pozwalają stwierdzić, że w zespole policystycznych jajników występują znacznie niższe stężenia adiponektyny we krwi niezależnie od BMI. Nie wykazano natomiast istotnych korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny a BMI i wskaźnikami insulinoporności.

## WNIOSKI

1. Wydzielanie adiponektyny przez tkankę tłuszczową u kobiet z zespołem policystycznych jajników jest obniżone.
2. Otyłość i insulinoporność tkankowa nie wpływa na stężenie adiponektyny w surowicy krwi.

serum adiponectin concentrations in women with polycystic ovarian syndrome, both with normal body mass and obese, and selected for their BMI in comparative groups, allow to state that in the polycystic ovarian syndrome there are significantly lower adiponectin concentrations in blood regardless of BMI. No significant correlations, however, between adiponectin concentration and BMI and insulin resistance indicators were revealed.

## RESULTS

1. Secretion of adiponectin through adipose tissue in women with polycystic ovarian syndrome is reduced.
2. Obesity and tissue insulin resistance do not influence the adiponectin concentration in blood serum.

### Piśmiennictwo / References:

1. **Beltowski J.** Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003;9(2):55-61.
2. **Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S.** Adiponectin and metabolic syndrome. *Am Heart J* 2004;24(1):29-33.
3. **Rajala MW, Scherer PE.** Minireview: The adipocyte — at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144(9):3765–3773.
4. **Pajvani UB, Xuelinag D, Combs T et al.** Structure-function studies of adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. *J Biol Chem* 2003;278:9073-9085.
5. **Meier U, Gressner A.** Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004;50(9):1511-1522
6. **Calvani M, Scarfone A, Granato I et al.** Restoration of Adiponectin Pulsatility in Severely Obese Subjects After Weight Loss. *Diabetes* 2004;53(4):939-947.
7. **Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ et al.** Adiponectin- a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:264-280.
8. **Żurawska M, Drzewoski J.** Rola adiponektyny w cukrzycy i chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Me Metabol* 2004;7(2):43–48
9. **Kadowaki T, Yamauchi T.** Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocr Rev* 2005;26(3):439–451.
10. **Duncan B, Schmidt M, Pankow J et al.** Adiponectin and the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2004;53:2473-2478.
11. **Chandran M, Phillips S.** Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone? *Diab Care* 2003;26(8):2442-2450.
12. **Szopa M, Malczeska-Malec M, Wybrański I.** Adiponektyna o szerokim spektrum. *Przegl Lek* 2004;92:347-355.
13. **Chan KC, Chou HH, Wu J et al.** Diabetes Mellitus has an additional effect on coronary artery disease. *Jpn J* 2004;45:921-927.
14. **Yang WS, Lee WJ, Funahashi T et al.** Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1930–1935.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497.
16. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-47.
17. **Balen AH, Laven JS, Tan SL et al.** Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;9(6):505-514.
18. **Nestler JE.** Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis polycystic ovary syndrome. *Seminars Reprod Endocrinol* 1997;15:111-122.
19. **Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D et al.** Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003 Sep;18(9):1790-1796.
20. **Carmina E, Orio F, Palomba S et al.** Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *A J Med* 2006;119:356:e1-6.
21. **Orio F, Palomba S, Cascella T et al.** Adiponectin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2619-2623.
22. **Spranger J, Möhlig M, Wegewitz U et al.** Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(6):738-46.
23. **Ardawi MS, Rouzi AA.** Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83(6):1708-1716.
24. **Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI et al.** Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod* 2006;21(9):2257-2265.
25. Sepilian V, Nagamani M. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Soc Gynecol Invest* 2005 Feb;12(2):129-134.