

UNIwersytet Medyczny w Łodzi

**WYDZIAŁ LEKARSKI**

lek. Sylwia Bednarska

**Analiza stężeń wybranych cytokin uczestniczących w procesach  
adipogenezy u chorych z zespołem policystycznych jajników –  
korelacja z parametrami metabolicznymi**

Praca doktorska wykonana w Klinice Endokrynologii Uniwersytetu  
Medycznego w Łodzi  
pod kierunkiem dr hab. n.med. Agnieszki Siejki, prof. UM

Łódź 2021

## **8. Streszczenie**

Patogeneza zespołu policystycznych jajników jest wciąż przedmiotem intensywnych badań. W ostatnim czasie zwrócono uwagę na możliwy udział czynników wzrostu fibroblastów (FGFs), będących białkami sygnałowymi, które mogą brać udział w patogenezie zespołu jak i być powiązane z niektórymi parametrami biochemicznymi i hormonalnymi.

Celem niniejszej pracy była ocena związku pomiędzy stężeniami czynników wzrostu fibroblastów a ryzykiem wystąpienia PCOS, ocena różnic pomiędzy stężeniem FGFs w grupie badanej i w grupie kontrolnej a także określenie zależności pomiędzy stężeniami wybranych czynników wzrostu fibroblastów a parametrami metabolicznymi i hormonalnymi. Dodatkowo zbadalam, czy istnieją istotne statystycznie różnice w stężeniach FGFs u kobiet szczupłych i otyłych z PCOS. Podjęłam też próbę oceny czy badane czynniki mogą służyć do odpowiedniej kwalifikacji kobiet do grupy PCOS i grupy kontrolnej.

Do badania włączono 67 pacjentek z PCOS. Grupę kontrolną stanowiło 18 zdrowych kobiet w wieku reprodukcyjnym, prawidłowo miesiączkujących, bez obrazu jajnika policystycznego w badaniu ultrasonograficznym oraz bez cech hiperandrogenizmu. U wszystkich włączonych do badania osób oznaczano stężenia wybranych czynników wzrostu fibroblastów i ich receptorów (FGF 1,7,10,19,21, FGFR 1,2,4, beta-Klotho) metodą ELISA a także parametrów metabolicznych pomiędzy 2 a 9 dniem cyklu miesięcznego.

Stwierdzono, że stężenia FGFs i  $\beta$ -Klotho między grupami różnią się i mogą być istotnymi statystycznie predyktorami występowania zespołu PCO. FGFR1, FGF19,  $\beta$ -Klotho oraz beta-Klotho wykraczające poza zakres referencyjny były najsilniej skorelowane. Porównując parametry metaboliczne oraz hormonalne, w grupie badanej obserwowano wyższe stężenia LH, 17-OH progesteronu, androstendionu, testosteronu, DHEA-S, prolaktyny, zaś w grupie kontrolnej wyższe FSH, aTG, SHBG i triglicerydów. Badając wzajemne zależności otrzymano istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem prolaktyny a FGFR2, FGFR4, FGF1, FGFR1, FGF19, FGF10 i  $\beta$ -Klotho oraz pomiędzy aTG a wartościami FGFR4, FGF19, FGF10 i  $\beta$ -Klotho. ALT korelował ujemnie z poziomem FGF7/KGF i FGF21 a kwas moczowy ujemnie z FGFR2, FGFR4, FGF1, FGFR1, FGF19, FGF7/KGF i FGF21. Wykazano ponadto, iż stężenie glukozy na czczo korelowało ujemnie z  $\beta$ -Klotho zaś stężenie glukozy po 60 minutach OGTT ujemnie z FGFR2, FGFR4, FGF1, FGFR1, FGF7/KGF, FGF10, FGF21 i  $\beta$ -Klotho.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężenia czynników wzrostu fibroblastów w zależności od masy ciała kobiet z PCOS chociaż u kobiet otyłych obserwowano nieco niższe ich stężenia.

## Wnioski:

1. Stężenia FGFs, ich receptorów i koreceptora  $\beta$ -Klotho różnią się istotnie pomiędzy PCOS a grupą kontrolną. Czynniki te mogą w przyszłości stać się markerami zespołu jak i powiązanego z nim często zespołu metabolicznego i insulinooporności, co wymaga dalszych badań.
2. Średnie stężenia LH, progesteronu, androstendionu, testosteronu, DHEA-S i prolaktyny są wyższe w zespole PCOS, co potwierdza wcześniejsze obserwacje. Niższe stężenie TG w grupie badanej może wynikać z wpływu hiperandrogenizmu na lipolizę, na zmniejszenie poziomu bioaktywnych lipidów oraz z działania przeciwzapalnego.
3. Kwas moczowy wykazuje ujemną koreację z cytokinami, które prowadzą do poprawy funkcji nerek i wątroby, więc może przyczyniać się do rozwoju NAFLD czy niewydolności nerek.
4. U kobiet otyłych obserwuje się tendencję do występowania niższych stężeń FGFs niż u kobiet z prawidłową masą ciała.
5. Współwystępowanie w zespole Steina-Leventhala insulinooporności, otyłości i zaburzeń metabolicznych może wskazywać na wspólny czynnik etiologiczny tych zaburzeń. Jednocześnie sugeruje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u tych kobiet. Opracowanie nowych metod terapeutycznych, opartych na terapii FGFs stanowi obiecującą nadzieję na przyszłość.
6. Dalsze badania nad rolą FGFs, FGFRs i białka  $\beta$ -Klotho pozwolą w pełni wyjaśnić ich znaczenie w rozwoju, a niewykluczone także w diagnostyce i leczeniu PCOS.

## **1. Abstract**

The pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is not completely understood. Recently, it has been observed that fibroblast growth factors (FGFs), are likely to have an impact on the pathogenesis of the syndrome and have been related to some of the metabolic and hormonal parameters.

The aim of this study was to evaluate the correlation between fibroblasts growth factors and the risk of PCOS, assess the differences between FGFs levels in a control and study group and determine correlation between specific FGFs as well as metabolic and hormonal factors. In addition, differences between FGFs concentration in lean and obese PCOS women were evaluated. I also made an attempt to assess whether the examined factors can be used to adequately qualification to the PCOS group and the control group among women.

The study comprised 67 were finally selected as a PCOS group. The control group consisted of 18 healthy patients in the reproductive age, with normal menstrual cycles, without polycystic ovaries in vaginal ultrasound scan or symptoms of hyperandrogenism. In all women the level of the fibroblast growth factors and their receptors (FGF 1,7,10,19,21, FGFR 1,2,4,  $\beta$ -Klotho) was determined by ELISA technique. Also, the metabolic parameters were recorded between days 2 and 9 of the menstrual cycle.

The study revealed that FGFs and  $\beta$ -Klotho concentrations vary between groups and they can be statistically significant predictors of PCO incidence. FGFR, FGF19,  $\beta$ -Klotho and  $\beta$ -Klotho beyond the reference range were the most strongly correlated. Having compared the metabolic and hormonal parameters, higher values of LH, 17-OH progesterone, androstenedione, testosterone, DHEA-S and prolactin were observed in the study group, whereas in the control group higher levels of FSH, aTG, SHBG and triglycerides were noted.

Statistically significant positive correlations between the level of prolactin and FGFR2, FGFR4, FGF1, FGFR1, FGF19, FGF10 as well as  $\beta$ -Klotho and between the level of aTG and FGFR4, FGF119, FGF10 and  $\beta$ -Klotho were seen. The level of ATL correlated negatively with FGF7/KGF i FGF21 and the uric acid negatively with FGFR2, FGFR4, FGF1, FGFR1, FGF19, FGF7/KGF i FGF21. It was also revealed that the fasting glucose level correlated negatively with  $\beta$ -Klotho, and the glucose level after 60 minutes of glucose load correlated negatively with the levels of FGFR2, FGFR4, FGF1, FGFR1, FGF7/KGF, FGF10, FGF21 and  $\beta$ -Klotho.

The variations in FGFs concentrations depending on body mass in women with PCOS did not occur, however slightly lower concentrations were observed in obese women.

It was concluded that:

1. The concentrations of FGFs, their receptors and the  $\beta$ -Klotho coreceptor differ significantly between PCOS and control group. These factors are claimed to be the markers of PCOS as well as of metabolic syndrome and insulin-resistance in the future, which requires further research.
2. The mean levels of LH, progesterone, androstenedione, testosterone, DHEA-S and prolactin are higher in PCOS, which confirms the previous observations. The lower levels of TG in the study group may result from the impact of hyperandrogenism on lipolysis, reducing the bioactive lipid levels and anti-inflammatory effect.
3. Uric acid level correlated negatively with cytokines, which lead to liver and kidneys regeneration, so it may contribute to the development of NAFLD or renal insufficiency.
4. Obese women tend to have lower concentrations of FGFs than women with normal body weight.
5. The coexistence in Stein-Leventhal syndrome, insulin resistance, obesity and metabolic abnormalities may indicate common etiological background for these disorders. At the same time it suggests an increased cardiovascular risk in these women. The development of new therapeutic approaches based on FGFs therapy offers promising hope for the future.
6. Further studies on the role of FGFs, FGFRs and  $\beta$ -Klotho protein will help to fully elucidate their role in the development, and possibly also in the PCOS diagnosis and treatment.