

Tomasz Milewicz

Poziomy insulinopodobnego czynnika wzrostu-I
(IGF-I) i białka wiążącego insulinopodobne
czynniki wzrostu (IGFBP-3) w surowicy krwi u
kobiet z zaburzeniami cyklu miesięczkowego

Promotor: Doc. dr hab. n. med. Józef Krzysiek

Badania finansowane decyzją
Przewodniczącego Komitetu Badań Naukowych

nr 365/PO5/97/12

projekt promotorski

4 PO5E 052 12

Katedra i Klinika Endokrynologii i Płodności
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kraków 1997

Bibl. Medyczna CM UJ



1816095567

Promotorowi

Doc. dr hab. n. med. Józefowi Krzyśkowi

Składam najserdeczniejsze podziękowanie
za zainicjowanie, prowadzenie i opiekę
oraz stworzenie wspaniałych warunków do
wykonania tej pracy

Kierownikowi Katedry i Kliniki
Prof. zw. dr hab. n. med. Rudolfowi Klimkowi
dziękuję za udzielone wskazówki i pomoc w
wykonaniu niniejszej pracy

Spis treści

1. Wstęp	str.: 1
2. Cel pracy	str.:11
3. Materiał i metodyka	str.:12
4. Obliczenia statystyczne	str.:22
5. Wyniki	str.:23
6. Dyskusja	str.:45
7. Wnioski	str.:66
8. Streszczenie	str.:67
9. Summary	str.:76
10. Piśmiennictwo	str.:82
11. Spis tabel i rycin	str.:91

Wstęp

Zachowanie regularności cyklu miesięcznego zależy od cyklicznych zmian i współdziałania licznych czynników, tak wchodzących w skład osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej, jak również działających lokalnie w obrębie jajnika i endometrium. Istotną rolę odgrywają także inne narządy wydzielania wewnętrznego, takie jak: gruczoł tarczowy, nadnercza, oraz wyspy beta Langerhansa trzustki. Wpływy hormonalne na wzrastające pęcherzyki jajnikowe oraz proliferujące komórki endometrium modyfikowane są poprzez białka wiążące hormony obecne w surowicy i płynach tkankowych oraz receptory na komórkach docelowych. Czynnikiem modyfikującym produkcję hormonów jajnikowych jest także postępujące z wiekiem zmniejszanie się zapasu komórek pierwotnych w jajniku mogących ulegać przemianom prowadzącym do wzrostu i dojrzewania pęcherzyka. Równie ważną rolę, obok bezwzględnych wartości stężeń hormonów odgrywa rytm wydzielania czynników hormonalnych, który u zdrowej kobiety zmienia się nie tylko w cyklu dobowym, ale również w cyklu miesięcznym. Już tylko zaburzenie tej cykliczności pomimo pozornie prawidłowych stężeń może prowadzić do zaburzeń w narządach efektorowych jakimi są jajnik i błona wyścielająca jamę macicy. Ważną rolę odgrywają także oddziaływujące lokalnie czynniki wzrostu, wytwarzane zarówno centralnie, jak również w tkankach obwodowych, które mogą odgrywać rolę przekaźników i amplifikatorów działania hormonów endokrynnych. Nie należy zapominać o roli białek wiążących, które regulują nie tylko wielkość puli wolnego hormonu dostępnego dla receptora w danej chwili, ale magazynują hormon w surowicy, a także mogą modyfikować oddziaływania między receptorem i jego ligandem [14.73, 76].

Jednym z istotnych czynników wzrostowych, wywierających wpływ na hormonalną i germinatywną funkcję jajnika, jak również na cykliczne zmiany zachodzące w endometrium jest insulinopodobny czynnik wzrostu-I (IGF-I). Jest to jednołańcuchowy polipeptyd o masie cząsteczkowej około 7,5 kD, zawierający 3 mostki dwusiarczkowe [11,60]. Wykazuje on w 48% strukturalne podobieństwo do proinsuliny i w 70% do insulinopodobnego czynnika wzrostu-II (IGF-II) [11,60,80]. Gen kodujący IGF-I znajduje się na ramieniu dłuższym 12 chromosomu [11,32,76]. Początek jego transkrypcji jest regulowany przez kilka promotorów, w tym najważniejsze prowadzące exon-1 i exon-2, co pozwala na dokładną regulację ekspresji tego genu w zależności od rodzaju bodźca [69]. IGF-I jest jednym z elementów układu insulinopodobnych czynników wzrostu, w skład którego oprócz IGF-I wchodzi: IGF-II, sześć rodzajów białek wiążących insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFBP-1 do -6) oraz receptory błonowe typu I i II dla wymienionych czynników wzrostu [48]. IGF-I może wywierać swoje działanie na komórki docelowe w trojaki sposób: na drodze endokrynej, parakrynej i autokrynej. W obrębie układu rozrodczego opisano wszystkie wymienione typy oddziaływania [76].

Jednym z istotnych czynników regulujących biodostępność wolnego IGF-I jest rodzina białek wiążących dla insulinopodobnych czynników wzrostu. Głównym białkiem wiążącym dla IGF-I wydaje się być IGFBP-3, które wychwytuje 90% krążącego IGF-I, a po połączeniu się z kwasowrażliwą alfa podjednostką tworzy duży kompleks o masie cząsteczkowej 150 kD, będący główną formą transportu i magazynowania IGF-I w surowicy [1,59,77]. 5% jest wiązane przez IGFBP-1, które będąc białkiem o małej masie cząsteczkowej - około 25 kD - przenika przez śródbłonek naczyń do przestrzeni tkankowych, a 5% stanowi wolną pulę krążącego IGF-I [6,80]. IGFBP-3, a także kwasowrażliwa podjednostka alfa produkowane są w komórkach Kupfera wątroby [31,40]. Kompleks IGF-I z IGFBP-3 i kwasowrażliwą podjednostką alfa nie jest w stanie

przechodzić przez barierę śródbłonna. Stanowi on jak wspomniano powyżej, nie tylko rezerwę IGF-I ale również wydłuża czas jego półtrwania w surowicy z 30 minut do 15 godzin [41,60,80]. Przesunięcie IGF-I z IGFBP-3 do IGFBP-1 pod wpływem czynników hormonalnych i enzymatycznych jest etapem drogi tego czynnika wzrostu do tkanek docelowych [1,5,6,41,59,80]. W stanach nasilonego katabolizmu dochodzić może - po modyfikacji struktury tego kompleksu w wyniku proteolizy - do spadku siły wiązania IGF-I z pozostałymi elementami układu. Produkcja i wydzielanie IGFBP-3 regulowane są podobnie do IGF-I. Pik pokwitaniowy IGFBP-3 pokrywa się z pikiem IGF-I. Następnie z wiekiem dochodzi do systematycznego spadku poziomów IGFBP-3 w surowicy [60]. Głódzenie nieznacznie obniża surowicze stężenie IGFBP-3 [6]. Ludzki hormon wzrostu oraz estradiol zwiększają stężenie surowicze IGFBP-3 [38,39]. Jednocześnie zwrotnie IGFBP-3 wpływa na stężenie IGF-I w surowicy, nie oddziałując na hGH [8].

Przeważająca część produkcji IGF-I odbywa się w komórkach mięszowych wątroby i pozostaje pod kontrolą wydzielanego z przysadki mózgowej hGH, dla którego IGF-I jest rodzajem 'wtórnego przekaźnika' wydłużającego czas jego wpływu na tkanki [1,11,37]. W pewnym stopniu bezpośredni wpływ na wątrobową syntezę IGF-I wywiera insulina z krążenia wrotnego, regulując ekspresję receptora dla hGH [5,6]. IGF-I wywiera wpływ na wydzielanie ludzkiego hormonu wzrostu (hGH) na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego na poziomie podwzgórza i przysadki mózgowej [76].

Ludzki hormon wzrostu stymuluje wzrost zarówno tkanek miękkich i szkieletu jak również oddziałuje metabolicznie. Ten rodzaj oddziaływania jest mediowany głównie przez insulinopodobne czynniki wzrostu. Hormon wzrostu nasila wychwytywanie wolnych kwasów tłuszczowych przez mięśnie, co powoduje znaczny, ale powolny przyrost ich uwalniania z tkanki tłuszczowej. Wpływ hGH na lipolizę mediowany jest poprzez cAMP. Somatotropina nasila wątrobową glikogenolizę i poprzez wzrost poziomu glukozy w surowicy jej wpływ jest antagonistyczny do działania insuliny. Należy także wspomnieć o

wspólnej roli hGH i insuliny w nasilaniu syntezy białek w komórkach poprzez stymulację wychwytu aminokwasów. Z drugiej jednak strony insulinowe czynniki wzrostu, których synteza jest w różnym stopniu stymulowana przez hGH, wywierają odwrotny do hGH wpływ na poziom glikemii. Działając tak poprzez receptory insulinowe jak i własne prowadzą do wychwytu glukozy przez tkanki i obniżenia jej poziomu w surowicy. Ludzki hormon wzrostu w surowicy jest transportowany w 70% w formie związanej z białkami. Głównym białkiem wiążącym dla hGH jest GHBP, którego struktura jest bardzo podobna do zewnątrzkomórkowej domeny receptora dla hGH [76].

Insulinopodobny czynnik wzrostu-I wywiera wpływ na komórki poprzez receptory typu I i II. Receptor typu I jest głównym receptorem dla IGF-I, stąd często zastępczo nazywany jest receptorem IGF-I [65]. Receptor typu I wraz z receptorem insulinowym należy do klasy II receptorów dla czynników wzrostu [29]. W nieznacznym zakresie IGF-I może też wywierać swoje działanie poprzez receptor typu II, którego głównym ligandem jest IGF-II [26,62]. Receptor typu I jest błonowym heterotetramerem zbudowanym z białkowych podjednostek alfa-beta-beta-alfa połączonych ze sobą mostkami dwusiarczkowymi [42,78]. Część podjednostki beta zwrócona do cytoplazmy komórki wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej mogącej ulegać autofosforylacji poprzez zmianę konformacji [29,42,76]. Po fosforylacji kinazy tyrozynowej dochodzi do połączenia receptora z białkiem cytoplazmatycznym IRS-1, które aktywuje kinazę fosfatydyloinozytolu, powodując zmiany rozmieszczenia nośników glukozy w błonie komórkowej. IGF-I może także, choć w znacznie mniejszym stopniu, stymulować receptor insuliny, z którym posiada element wspólny - kinazę tyrozynową [26,31]. Regulacja transkrypcji genu receptora typu I odbywa się przy udziale tzw. "palców cynkowych" [85].

Receptory typu I dla IGF-I znajdują się na komórkach theca, komórkach warstwy ziarnistej pęcherzyków jajnikowych oraz na komórkach warstwy ziarnistej ulegających luteinizacji. W miarę dojrzewania pęcherzyka Graafa rośnie ilość receptorów typu I na

komórkach ziarnistych [26]. Postranslacyjna modyfikacja IGFBP-1, polegająca na fosforylacji reszt serynowych, zmienia charakter wpływu tego białka z hamującego na stymulujący, który wyraża się w łączeniu z błoną komórkową prawdopodobnie przez integriny i zmianie ekspresji błonowej receptora typu I. W regulacji wiązania IGF-I z receptorem biorą także udział proteazy, które w kwaśnym środowisku płynu tkankowego zwłaszcza w stanach katabolizmu modyfikują N-koniec polipeptydu IGF-I, przez co zmniejsza się jego powinowactwo do białek wiążących, przy zachowaniu powinowactwa do receptora [14]. Proteazy te, podobne do grupy plazminogenu, w okresie ciąży i stanów katabolicznych powodują enzymatyczne uszkodzenie kompleksu IGF-I-IGFBP-3-kwasowrażliwa alfa-podjednostka, które prowadzi do spadku siły wiązania IGF-I z tym kompleksem i wzrostu stężenia wolnego IGF-I dostępnego dla receptorów. Białko wiążące IGF-I (IGFBP-3) może wpływać na łączenie się IGF-I z receptorem typu I dla IGF-I poprzez prezentację liganda receptorowi oraz wywierając bezpośredni wpływ na komórkę poprzez swoisty receptor [42,88]. W przebiegu całego cyklu miesięcznego w błonie śluzowej jamy macicy oraz w doczesnej występują receptory dla IGF typu I i II. Na komórkach nabłonków jajowodów wykazano także obecność receptorów typu I [16]. W komórkach podścieliska i nabłonka endometrium wykazano zagęszczenie receptorów typu I [88].

W przebiegu cyklu płciowego stężenia IGF-I w surowicy pozostają na stałym poziomie [37,76]. Jednocześnie wykazano niższe stężenie IGF-I w żyłach jajnikowej w porównaniu z innymi żyłami obwodowymi [26]. Niektórzy autorzy, w świetle tych danych oraz niższego poziomu IGF-I w płynie pęcherzykowym niż w surowicy jak i korelacji poziomów IGF-I w surowicy i płynie pęcherzykowym, sugerują surowicze pochodzenie części IGF-I występującego w płynie pęcherzykowym [26,61].

IGF-I jest w jajniku mitogenem, jak również odgrywa rolę parakrynnego modulatora wpływu hormonów gonadotropowych [62]. Ekspresję mRNA dla IGF-I wykazano w komórkach theca pęcherzyka jajnikowego. Produkowany w tych komórkach IGF-I pod wpływem LH i hGH wywiera poprzez receptor typu I parakrynnie działanie na komórki warstwy ziarnistej [76]. Połączenie tego receptora z ligandem powoduje przekaz wtórnego sygnału w obrębie komórki i wzrost aktywności aromatazy w komórkach warstwy ziarnistej, a także ekspresję genu kodującego cytochrom P450. Zmiany te prowadzą do nasilenia procesu aromatyzacji androstenedionu i testosteronu (pochodzących z komórek theca) do estradiolu [26]. Działanie IGF-I na komórki warstwy ziarnistej, jak wykazano w badaniach *in vitro*, może mieć charakter izolowany, jednak *in vivo* IGF-I wywiera synergistyczne oddziaływanie wraz z FSH. Oba wspomniane czynniki wzajemnie nasilają swoje efekty [26,61]. Jednocześnie insulinopodobny czynnik wzrostu-I nasila proliferację komórek warstwy ziarnistej we wczesnej fazie wzrostowej synergistycznie z FSH, a w pęcherzykach przedowulacyjnych wraz z LH [76]. Współdziałając z LH, i jak niektórzy autorzy sądzą także z FSH, IGF-I nasila produkcję progesteronu w komórkach warstwy ziarnistej oraz jest regulatorem syntezy estradiolu w komórkach lutealnych. Jak już wspomniano IGF-I jest strukturalnie podobny do IGF-II oraz do insuliny, a mechanizm wewnątrzkomórkowego przekazu sygnału z receptora typu I jest podobny do przekazu z receptora insulinowego [21,76]. Polega on na zmianie ufosforylowania kinazy tyrozynowej, dlatego IGF-II i insulina mogą wywierać wpływ na steroidogenezę, jednak odpowiednio 8 i 36 krotnie słabszy [19].

Parakrynnny wpływ IGF-I na komórki warstwy ziarnistej pęcherzyka jajnikowego regulowany jest lokalnie przez białka wiążące dla IGF-I (IGFBP). Synteza IGFBP-1 przez komórki warstwy ziarnistej jest hamowana tak przez oba insulinopodobne czynniki wzrostu jak również przez FSH [61,76]. Ekspresję genu dla IGFBP-1 opisano głównie we

wzrastających pęcherzykach [76]. Stwierdzono, że surowica kobiet i płyn pęcherzykowy przed pikiem owulacyjnym LH charakteryzują się identycznym profilem białek wiążących IGF-I. Natomiast po piku LH, profil ten zmienia się poprzez pojawienie się białek wiążących o masie cząsteczkowej poniżej 50 kD [68]. Gonadotropiny w czasie wzrostu pęcherzyka Graafa zwiększają aktywność proteolityczną płynu pęcherzykowego w odniesieniu do IGFBP-2,-4 i -5, a także hamują syntezę tych białek wiążących. Działanie to pozwala na wzrost stężenia IGF-I dostępnego dla receptora [76,88]. W procesie atrezji pęcherzyków jajnikowych stwierdzono natomiast wzrost produkcji białek wiążących IGF-I o masie cząsteczkowej poniżej 40 kD, a w komórkach warstwy ziarnistej syntezę IGFBP-2,-4 i -5 [27]. Poziom IGFBP-3 jest niższy w komórkach theca i warstwy ziarnistej pęcherzyka dominującego w porównaniu z poziomem obserwowanym w pęcherzyku wzrastającym [27,76]. Opisano także ciekawy mechanizm wpływu FSH na syntezę białek wiążących IGF u szczura, gdzie niskie stężenia FSH stymulują, a wysokie hamują, wytwarzanie białek wiążących [76].

W hodowli komórek theca jajnika szczura, obserwuje się autokrynnie działanie IGF-I, który we wczesnej fazie wzrostu pęcherzyka jajnikowego nasila ekspresję receptorów dla LH na błonie komórki theca oraz działa synergistycznie z LH na syntezę androgenów poprzez wpływ na cytochrom P450 scc, P450c17 i 3 beta dehydrogenazę hydroksysteroidową. Ekspresja receptora dla LH jest także regulowana przez wysokie poziomy FSH. Podobny efekt wywiera wspólne działanie niskiego poziomu FSH i IGF-I. Nie wykazano tego efektu pod wpływem izolowanego działania IGF-I [47].

W endometrium i myometrium opisano parakrynnie efekty IGF-I. Wykazano mRNA dla IGF-I wyłącznie w komórkach podścieliska endometrium, a receptory dla IGF-I także w komórkach nabłonka. IGF-I jest transportowany z podścieliska do nabłonka endometrium przy udziale IGFBP-4. Jednocześnie IGFBP-1 hamuje (indukowane przez progesteron lub

autokrynnie przez IGF-I) podziały komórek podścieliska [33,34,88]. Progesteron może także, w II fazie cyklu, wywierać działanie hamujące mitozy indukowane przez IGF-I w fazie wzrostowej [79]. W tkance mięśniaków obserwowano większe niż w otaczającej je prawidłowej tkance mięśniowej stężenie zarówno IGF-I, jak i receptorów typu I. Opisano także wydzielanie IGF-I z izolowanych skrawków tkanki mięśniaka [79]. Jednorazowe podanie egzogenego estradiolu powoduje 10-krotny wzrost stężenia IGF-I w endometrium [30]. W świetle tych danych sugeruje się, że IGF-I mediuje wpływ estradiolu na rozrost endometrium [88].

Należy także wspomnieć o kwestionowaniu endokrynnego roli IGF-I w procesie follikulogenezy. U kobiet z zespołem Larona, pomimo braku IGF-I w surowicy krwi, udało się uzyskać prawidłową follikulogenezę po podaniu egzogennych gonadotropin i otrzymać zdolne do zapłodnienia komórki jajowe. Sugerować to może także niezależność jajnikowego układu IGF od hGH [26,76].

Na drugim końcu osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej, w przednim płacie przysadki, wykazano jedną z największych ilości receptorów dla IGF-I w organizmie [20]. Hiperplazja różnych typów komórek przysadki u szczura wydaje się być mediowana przez wpływ estradiolu na poziom IGF-I w przysadce mózgowej. [76]. IGF-I, pośrednio poprzez wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), może oddziaływać na regulację wydzielania prolaktyny [57]. Należy także wspomnieć o roli IGF-I w powiązaniu wpływu insuliny na pulsacyjne wydzielanie GnRH poprzez zmiany stężeń leptyny w surowicy i neuropeptydu Y w jądrze łukowatym [87].

Osobnym zagadnieniem jest znaczenie zmian z wiekiem stężeń IGF-I w surowicy. Powszechnie opisywany jest spadek poziomów IGF-I w surowicy wraz z wiekiem pacjentek [2,11,54-56,60,76]. Najwyższe stężenia IGF-I występują w okresie pokwitania, następnie

od 20-25 roku życia następuje spadek poziomów IGF-I w surowicy, którego dynamika zależy od czynników takich jak: masa ciała, wskaźnik masy ciała oraz od poziomów w surowicy niektórych hormonów, takich jak insulina, hGH, prolaktyna i prawdopodobnie hormony sterydowe [2,15,46]. Spadek ten trwa aż do okresu przekwitania u kobiet, po którym stężenia IGF-I w surowicy stabilizują się na niskim poziomie [86]. Wspomniany spadek stężenia IGF-I powoduje zmniejszenie wychwytu aminokwasów i glukozy przez komórki posiadające receptory dla IGF-I, co prowadzi do zmniejszenia masy tkanki mięśniowej i zastępowania jej, na skutek przewagi wpływu insuliny, przez tkankę tłuszczową [1,4,5,40]. Niskie poziomy IGF-I wpływają także na zmniejszenie produkcji immunoglobulin odpornościowych i zaburzenie aktywacji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej [48]. W zakresie wpływu na kościoc endokrynnie działanie IGF-I jest nieco słabsze od działania lokalnie produkowanego IGF-I. Somatomedyna C (IGF-I) hamuje aktywność kolagenaz i wpływa na proliferację chrząstki i osteoblastów. W regulacji syntezy IGF-I w obrębie kości biorą udział estrogeny i hGH [48,66]. Obserwowano także skuteczność egzogenne podawania niskich dawek IGF-I w leczeniu osteoporozy [25].

Istnieją rozbieżne doniesienia dotyczące wpływu masy ciała na poziom IGF-I w surowicy [6,43,46]. W stanach katabolicznych dochodzi do spadku stężenia IGF-I w surowicy. Pacjentki z jadłowstrętem psychicznym także charakteryzują się niskimi poziomami IGF-I w surowicy. W otyłości obserwowano prawidłowe poziomy IGF-I, natomiast w otyłości brzusznej skojarzonej z cukrzycą insulinoniezależną występowało obniżenie surowiczego stężenia IGF-I [7].

Jak już wspomniano, w układzie rozrodczym insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-I, somatomedyna C) pełni szereg istotnych funkcji w organizmie, działając zarówno na drodze endokrynniej, parakrynniej, jak i prawdopodobnie także na drodze autokrynniej.

Opisano także występowanie w obrębie narządu rodnego różnych typów białek wiążących dla IGF, które wywierają nie tylko modyfikujący wpływ na działanie IGF-I lecz także mogą oddziaływać na komórki jako czynnik bezpośredni. Istnieją doniesienia o roli parametrów takich jak masa ciała, wiek, poziomy w surowicy insuliny, prolaktyny, tyroksyny czy glikokortykoidów w regulacji poziomów IGF-I i IGFBP-3 w surowicy. Wiadomo również, że zmiany masy ciała, nadprodukcja lub niedobór wspomnianych hormonów w istotny sposób wpływają na prawidłowość cykli miesięczkowych. Cykle miesięczne pojawiają się też i zanikają w określonym wieku. Interesującym zatem zagadnieniem wydawało się być znalezienie odpowiedzi na pytanie jakie są poziomy IGF-I w surowicy w zaburzeniach cyklu, w których istnieje określona konstelacja wspomnianych czynników, typowa dla danej grupy zaburzeń, klasyfikowanych zarówno w oparciu o wiodące zmiany hormonalne jak i bardziej szczegółową etiologię.

Kliniczne znaczenie prawidłowych poziomów IGF-I wiąże się między innymi z przypisywaną temu czynnikowi rolę w utrzymaniu funkcji i struktury szeregu narządów. Podjęto kliniczne próby substytucji hormonem wzrostu lub rekombinowanym IGF-I w przypadkach ich obniżenia, jak to ma miejsce np. w geriatric, lub też wpływu na jego poziom pośrednio (np. przy zastosowaniu estrogenowej terapii zastępczej) [12,13,74]. Równoległe więc z powyższym pytaniem rodziło się następne, o zasadniczy czynnik modyfikujący poziom IGF-I w określonym typie zaburzeń cyklu.

Cel pracy:

Celem mojej pracy była:

- 1. Ocena poziomów insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I) i jego białka wiążącego (IGFBP-3) w surowicy w grupach zaburzeń cykli miesięczkowych (zarówno według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia - WHO, jak również uwzględniających ich etiologię).**
- 2. Ocena wpływu parametrów takich jak: wiek, masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI) oraz podstawowe poziomy ludzkiego hormonu wzrostu (hGH), insuliny, prolaktyny, gonadotropin i estradiolu w surowicy na stężenia IGF-I i IGFBP-3 w poszczególnych grupach zaburzeń cyklu miesięcznego.**

Material i metodyka

1. Dobór pacjentek

Obserwacje przeprowadzono u 88 pacjentek z zaburzeniami cykli miesięczkowych - grupa A. Średni wiek tych pacjentek wynosił $34,3 \pm 10,4$ lat [zakres 16-56 lat], średnia masa ciała $67,0 \pm 18,8$ kg [zakres 38,3-130 kg], a średnia wartość współczynnika masy ciała wynosiła $25,2 \pm 6,7$ [zakres 15,2-48,3]. Charakterystykę badanych pacjentek przedstawiono w tabeli I.

2. Kryteria podziału grupy A

W obrębie grupy A wydzielono wstępnie grupy A_1 i A_2 .

Grupa A_1

Grupa A_1 obejmowała pacjentki grupy A z wyłączeniem pacjentek z hiperprolaktynemią. Średni wiek pacjentek w tej grupie wynosił $34,6 \pm 10,8$ lat [zakres 16-56 lat], średnia masa ciała to $67,4 \pm 19,9$ kg [zakres 38,8-130 kg], a średnia wartość wskaźnika masy ciała w tej grupie wynosiła $25,4 \pm 7,1$ [zakres 15,2-48,3].

Grupa A_2

Grupa A_2 obejmowała natomiast pacjentki z grupy A z wyłączeniem pacjentek z hipergonadotropinemią. Średni wiek pacjentek w tej grupie wynosił $31,5 \pm 8,8$ lat [zakres 16-49 lat], średnia masa ciała to $68,3 \pm 20,0$ kg [zakres 38,8-130 kg], a średnia wartość wskaźnika masy ciała w tej grupie wynosiła $25,5 \pm 7,2$ [zakres 15,2-48,3].

Następnie dokonano ponownie podziału grupy A w oparciu o współcześnie stosowane kryteria diagnostyki typu zaburzeń miesięczkowych [73,76]. Test progesteronowy

wykonywano podając doustnie 100 mg progesteronu dziennie przez 5 dni. Jeśli nie uzyskano krwawienia (test progesteronowy ujemny), po wykluczeniu zaburzeń anatomicznych, uszkodzeń narządu rodowego oraz w oparciu o wynik testu estrogenowo-progesteronowego zaliczano pacjentkę do grupy chorych z niewydolnością jajników (grupa I lub III WHO)[73,76]. Jeśli uzyskano krwawienie do 14 dni od przerwania podawania progesteronu (test progesteronowy dodatni) kwalifikowano pacjentkę do grupy chorych z brakiem jajczkowania (grupa II WHO zaburzeń cyklu miesięczkowego).

2.1. Grupa I WHO

Pacjentki z niewydolnością jajników, których poziomy gonadotropin w surowicy były niższe niż 5 mIU/ml, a test stymulacji gonadoliberyną wykazywał zmniejszony wyrzut gonadotropin, zaliczono do *grupy I podziału zaburzeń cyklu miesięczkowego wg WHO*. Średni wiek 13 pacjentek zakwalifikowanych do tej grupy wynosił $31,8 \pm 9,0$ lat [zakres 17-48 lat], a średnia masa ciała $64,5 \pm 23,1$ [zakres 38,8-116 kg]. Średnia wartość współczynnika masy ciała wynosiła $24,4 \pm 8,4$ [zakres 15,2-43,1]. Charakterystykę pacjentek tej grupy przedstawiono w tabeli II.

2.1.1. Grupa I A

Wśród pacjentek grupy I podziału WHO wyodrębniono 4 przypadki z pierwotną niedoczynnością przysadki (*grupa I A*). Średni wiek w grupie I A wynosił $35,3 \pm 5,4$ lat [zakres 29-42 lata], średnia masa ciała $57,7 \pm 13,7$ kg [zakres 38,8-70 kg], a średnia wartość współczynnika masy ciała wynosiła $22,2 \pm 5,0$ [zakres 15,2-26,3]. Charakterystykę grupy I A przedstawiono w tabeli III.

2.1.2. Grupa I B

Pozostałe pacjentki z I grupy WHO (n=9), cechujące się niewydolnością jajników i hipogonadotropinemią [poziomy gonadotropin w surowicy poniżej 5 mIU/ml oraz zmniejszony wyrzut LH i FSH w teście pobudzenia GnRH [73,76], jak również reakcją anorektyczną, kwalifikowano do *grupy I B* (wtórny brak miesiączki pochodzenia podwórzowego - amenorrhoea hypothalamogenes). Średni wiek pacjentek w grupie I B wynosił $27,6 \pm 6,5$ lat [zakres 17-36 lat], a średnia masa ciała $54,8 \pm 15,5$ kg [zakres 38,8-90 kg]. Średnia wartość wskaźnika masy ciała wynosiła $20,5 \pm 4,8$ [zakres 15,2-31,1]. Charakterystykę pacjentek z grupy I B przedstawiono w tabeli III.

2.2. Grupa II WHO

W *grupie II* zaburzeń cyklu miesięczkowego wg klasyfikacji WHO znalazły się 42 pacjentki, których średni wiek wynosił $30,8 \pm 8,8$ lat [zakres 16-48 lat]. Średnia masa ciała wynosiła $70,9 \pm 21,3$ kg [zakres 49-130 kg], a średnia wartość wskaźnika masy ciała w tej grupie pacjentek wynosiła $26,3 \pm 7,6$ [zakres 18-48,3]. Odsetek pacjentek otyłych wyniósł 23,8% [tab.II].

2.2.1. Grupa II A

W obrębie grupy II wydzielono pacjentki (n=18), które wykazywały prawidłowe wyniki testów czynnościowych z metoklopramidem i tyreoliberyną (TRH) oraz prawidłowy obraz tomograficzny przestrzeni wewnątrzjajnikowej, jak również poziom estradiolu w surowicy krwi powyżej 50 pg/ml, a także poziomy LH co najmniej dwukrotnie wyższe od poziomów FSH w surowicy. Obraz ultrasonograficzny jajników tych pacjentek wykazywał liczne drobne pęcherzyki jajnikowe i zwiększoną objętość

podścieliska jajnika. Pacjentki te (n=18) kwalifikowano do *grupy II A* nawet jeżeli podstawowe poziomy prolaktyny w surowicy były nieznacznie podwyższone. U pacjentek tych rozpoznano zespół pęcherzykowego zwyrodnienia jajników (ZPZJ).

Średni wiek pacjentek z grupy II A wynosił $27,7 \pm 8,4$ lat [zakres 16-45 lat]. Średnia masa ciała wynosiła $67,9 \pm 20,5$ kg [zakres 49-116 kg], a średnia wartość wskaźnika masy ciała wynosiła $24,4 \pm 7,2$ [zakres 18-42,2]. Charakterystykę pacjentek z grupy II A przedstawiono w tabeli III.

2.2.2. Grupa II B

Pozostałe pacjentki (n=24) z grupy II WHO cechujące się: nieregularnym miesiączkowaniem typu oligomenorrhoea, poziomami estradiolu w surowicy powyżej 50 pg/ml, gonadotropin powyżej 5 mIU/ml, prolaktyny poniżej 27,3 ng/ml i prawidłowym ultrasonograficznym obrazem jajników zaliczono do *grupy pacjentek z innymi przyczynami anowulacji (II B)*. U kobiet tych nie stwierdzono jajczkowania w seryjnych badaniach ultrasonograficznych (badanie sondą przezbrzuszną i/lub przezpochwową).

Średni wiek pacjentek z grupy II B wynosił $32,4 \pm 8,9$ lat [zakres 16-48 lat]. Średnia masa ciała wynosiła $75,1 \pm 23,3$ kg [zakres 54-130 kg], a średnia wartość wskaźnika masy ciała wynosiła $28,4 \pm 7,9$ [zakres 19-48,3]. Charakterystykę pacjentek z grupy II B przedstawiono w tabeli III.

2.2.2.1. grupa II C

W obrębie grupy II B wydzielono pacjentki z hirsutyzmem bez cech ZPZJ i co oczywiste bez nadczynności kory nadnerczy (n=8). Stanowiły one *grupę II C*. Średni wiek tych pacjentek wynosił $36,0 \pm 8,8$ lat [zakres 19-47 lat], średnia masa ciała $71,2 \pm 13,9$ kg [zakres 56-95 kg]. Średnia wartość wskaźnika masy ciała wynosiła $27,5 \pm 5,3$ [zakres 20,6-35,3]. Charakterystykę pacjentek grupy II C przedstawiono także w tabeli III.

2.3. Grupa III WHO

Pacjentki z niewydolnością jajników, których poziom FSH w surowicy był wyższy od 30 mIU/ml, zaliczono do *grupy III podziału zaburzeń cyklu miesięczkowego wg WHO*. Średni wiek 15 pacjentek zakwalifikowanych do tej grupy wynosił $47,3 \pm 7,5$ lat [zakres 30-56 lat]. Średnia masa ciała w grupie III WHO wynosiła natomiast $60,9 \pm 9,7$ kg [zakres 44-81 kg], a średnia wartość wskaźnika masy ciała wyniosła $23,6 \pm 3,2$. Charakterystykę pacjentek tej grupy przedstawiono w tabeli II.

2.3.1. Grupa III A

W obrębie grupy III WHO wydzielono pacjentki ($n=7$) z przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników, u których objawy kliniczne [wtórny brak miesiączek, poziom FSH powyżej 30 mIU/ml, a poziom estradiolu poniżej 50 pg/ml w surowicy) wystąpiły między 30 a 40 rokiem życia. Zaliczono je do *grupy III A*. Średni wiek pacjentek w grupie III A wynosił $40,9 \pm 5,5$ lat [zakres 30-46 lat], a średnia masa ciała $60,4 \pm 13,3$ kg [zakres 44-81 kg]. Średnia wartość wskaźnika masy ciała wynosiła $23,0 \pm 4,1$ [zakres 17,6-31,0]. Charakterystykę pacjentek z przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników przedstawiono w tabeli III.

2.3.2. Grupa III B

Pozostałe pacjentki ($n=8$) z grupy III podziału WHO, u których objawy niewydolności jajników wystąpiły po 40 roku życia, zaliczono do *grupy III B*. Średni wiek tych pacjentek wynosił $53,0 \pm 2,7$ lat [zakres 49-56 lat], a średnia masa ciała $61,4 \pm 6,1$ kg [zakres 55-75 kg]. Średnia wartość wskaźnika masy ciała w tej grupie wynosiła $24,1 \pm 2,4$ [zakres 20,1-27,9]. Charakterystykę tych pacjentek przedstawiono w tabeli III.

2.4. Grupa V WHO

W przypadkach hiperprolaktynemii, spowodowanej mikrogruczolakiem lub występującej bez stwierdzenia jego obecności w badaniu tomograficznym i/lub z zastosowaniem techniki rezonansu magnetycznego, dalszą diagnostykę prowadzono w oparciu o testy stymulacyjne wydzielania prolaktyny po podaniu metoklopramidu i tyreoliberyny. Jeżeli wynik badań obrazowych i testów czynnościowych wskazywał na obecność mikrogruczolaka przysadki wydzielającego prolaktynę pacjentkę kwalifikowano do *grupy V WHO* (n=5), w której średni wiek pacjentek wynosił $33,8 \pm 6,8$ lat [zakres 23-42 lata]. Średnia masa ciała w tej grupie wynosiła $68,9 \pm 14,8$ kg [zakres 53-87 kg], a średnia wartość wskaźnika masy ciała $26,2 \pm 5,5$ [zakres 21-34]. Charakterystykę tych pacjentek przedstawiono w tabeli II.

2.5. Grupa VI WHO

Natomiast jeśli obraz tomograficzny okolicy siodła tureckiego był prawidłowy, a wynik testów czynnościowych wskazywał na hiperprolaktynemię czynnościową [zaburzenie hamowania dopaminergicznego], pacjentkę zaliczano do *grupy VI wg podziału WHO*. Średni wiek pacjentek (n=13) z grupy V WHO wynosił $32,8 \pm 9,9$ lat [zakres 21-49 lat]. Średnia masa ciała w tej grupie to $64,5 \pm 14,4$ kg [zakres 48-95 kg], a średnia wartość wskaźnika masy ciała wynosiła $23,9 \pm 5,4$ kg [zakres 17,8-37,5]. Charakterystykę tych pacjentek przedstawiono w tabeli II.

2.6. Grupa V+VI WHO

Stworzono także łączną grupę pacjentek z hiperprolaktynemią bez względu na mechanizm jej występowania. Grupa ta objęła pacjentki ($n=18$) spełniające kryteria V i VI grupy WHO. Średni wiek tych pacjentek wynosił $33,1 \pm 8,9$ lat [zakres 21-49 lat], zaś średnia masa ciała wynosiła $65,6 \pm 14,2$ kg [zakres 48-95 kg]. Średnia wartość wskaźnika masy ciała w tej grupie wynosiła $24,6 \pm 5,4$ [zakres 17,8-37,5]. Charakterystykę tych pacjentek przedstawiono w tabeli II.

Klasyfikacja zaburzeń cyklu miesięczkowego wg WHO obejmuje 7 grup przyczyn. W moim materiale nie występowały pacjentki z organicznymi uszkodzeniami narządu rodowego (grupa IV) oraz pozapalnymi uszkodzeniami okolicy przysadki (grupa VII).

Następnie ponownie podzielono grupę A celem obserwacji wpływu wybranych czynników na poziomy IGF-I i IGFBP-3 w surowicy. Parametrami według których podzielono grupę A były: wiek pacjentek, wskaźnik masy ciała oraz podstawowe poziomy estradiolu, prolaktyny i insuliny na czczo.

3. Kryteria doboru pacjentek do grupy kontrolnej

W grupie kontrolnej (K) znalazły się zdrowe, regularnie miesiączkujące, kobiety z cyklami owulacyjnymi ($n=15$). Diagnostykę owulacji prowadzono w oparciu o seryjne badania ultrasonograficzne oraz oznaczanie surowiczych poziomów estradiolu, LH, FSH i progesteronu. Kobiety te przez okres ostatnich 3 miesięcy przed oznaczeniami nie przyjmowały leków i nie stosowały doustnych środków antykoncepcyjnych. Testy stymulacji wydzielania prolaktyny i gonadotropin nie wykazywały odchyleń od normy w tej grupie.

Średni wiek w tej grupie wynosił $36,3 \pm 8,7$ lat [zakres od 18 do 48 lat], średnia masa ciała $68,5 \pm 14,0$ kg [zakres 48-95 kg], a średnia wartość wskaźnika masy ciała wynosiła $25,7 \pm 4,4$ [zakres 19,5-34,1]. Charakterystykę badanych kobiet z grupy kontrolnej przedstawiono w tabelach I i II.

4. Metodyka przygotowywania materiału do oznaczeń i ich wykonywania

W przypadku kobiet miesiączkujących do oznaczeń poziomów insulinowego czynnika wzrostu pierwszego (IGF-I), białka wiążącego insulinowe czynniki wzrostu (IGFBP-3), ludzkiego hormonu wzrostu (hGH), insuliny, prolaktyny (PRL), hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu (E_2) w surowicy, krew pobierano między 8 a 10 dniem po rozpoczęciu się krwawienia, w warunkach podstawowych, po 12 godzinach od ostatniego posiłku (na czczo), około godziny 8⁰⁰. Pacjentki, u których spodziewano się znaleźć podwyższone poziomy hormonów androgennych, miały w analogicznych warunkach oznaczane poziomy testosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) w surowicy. Jeśli występował wtórny brak miesiączek, krew do oznaczeń pobierano w identycznych warunkach.

Krew na skrzep po uzyskaniu zgody pacjentki, pobierano u pacjentek hospitalizowanych z zachowaniem diety szpitalnej, po 48 godzinnym odpoczynku. Krew wirowano, a uzyskaną surowicę zamrażano i przechowywano w temperaturze -20°C do chwili wykonania oznaczeń.

Poziomy IGF-I w surowicy oznaczano 3 krotnie (podane wyniki są wartościami średnimi) przy pomocy zestawów RIA [Medgenix] [czułość 0,1 ng/ml; reakcje krzyżowe: z insuliną 0,001 %, z hGH 0,01 % i z IGF-II 0,2%]. Stężenie hGH i insuliny na czczo mierzono przy pomocy zestawów RIA "Polatom Świerk" [czułość 0,5 ng/ml

dla hGH i 0,5 IU/ml dla insuliny]. Poziomy IGFBP-3 także oznaczano 3 krotnie (podane wyniki są wartościami średnimi) przy pomocy zestawów RIA "Nichols Institute" [czułość 0,06 ug/ml; brak reakcji krzyżowej z IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, bilirubiną, transferyną, hemoglobina]. Zestawy Abbott Lab. MEIA [Microparticle Enzyme Immunoassay] stosowano do pomiarów surowiczych poziomów prolaktyny, estradiolu i gonadotropin [czułość: dla PRL 0,6 ng/ml, dla estradiolu 1 ng/ml,; krzyżowa reakcja z hGH 0,039%, brak krzyżowej reakcji z FSH, LH, TSH, hCG i hPL; czułość dla LH i FSH 0,5 mIU/ml, interferencja z bilirubiną i hemoglobina poniżej 5 %, krzyżowa reakcja z hCG 0,016% i brak krzyżowej reakcji z FSH i TSH]. Pomiary stężeń testosteronu w surowicy wykonywano przy pomocy zestawów RIA "Orion Diagnostica" [czułość 0,1 nmol/l, reakcja krzyżowa z: estradiolem 0,012%, progesteronem 0,01 %, kortyzolem 0,006%, 5-alfa dihydrotestosteronem 4,5%, dehydroepiandrosteronem 0,003 %]. Pomiary poziomów siarczanu dehydroepiandrosteronu w surowicy wykonywano przy pomocy zestawów RIA "Immunotech" [czułość 0,06 ug/ml; krzyżowa reakcja z: testosteronem 0,03 %, estradiolem 0,01 %, kortyzolem 0,01 %, progesteronem 0,01 %]. Oznaczeń poziomów globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) dokonywano przy pomocy zestawów RIA "Farnos Diagnostica" [czułość 0,5 nmol/l; brak reakcji krzyżowej].

Poziomy hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej frakcji tyroksyny (fT_4) oraz kortyzolu w surowicy (oznaczane dwukrotnie w ciągu doby o godz.7 i 17) znajdowały się w granicach normy u wszystkich pacjentek oraz kobiet z grupy kontrolnej, z wyjątkiem tych z pierwotną niedoczynnością przysadki. U pacjentek z pierwotną niedoczynnością przysadki nie przerywano koniecznej suplementacji funkcji nadnerczy i tarczycy.

Ponadto wszystkie kobiety miały oznaczane poziomy glikemii na czczo i/lub testy z obciążeniem doustnym glukozą. W oparciu o pomiar masy ciała i wzrostu pacjentek obliczano wskaźnik masy ciała (BMI).

5. Metodyka wykonywania testów czynnościowych

Testy czynnościowe stymulacji wydzielania prolaktyny wykonywano, podając jednorazowo dożylnie 200 ug syntetycznej tyreoliberyny (TRH) [firmy Berlin-Chemie], następnie oceniano stężenia PRL w surowicy w 15, 30, 60, 90 minucie testu. Wykonywano także test z metoklopramidem, oceniając poziomy PRL w surowicy w 60 i 120 minucie od doustnego podania 10 mg tego leku [73].

W grupach I WHO i kontrolnej wykonywano także test stymulacji wydzielania gonadotropin po podaniu dożylnym 100 ug gonadoliberyny (GnRH) [firmy Hoechst] kolejno oceniając stężenia LH i FSH w surowicy w 20, 30 i 60 minucie testu. W diagnostyce pierwotnej niedoczynności przysadki (grupa I A) stosowano przedłużony test stymulacji z GnRH [73].

Obliczenia statystyczne

Analizę statystyczną rozpoczynano od przeprowadzenia testu jednorodności wariancji Bartletta. W przypadku wyniku pozytywnego kontynuowano obliczenia w ramach modelu analizy wariancji z wykorzystaniem testu wielokrotnych porównań metodą LSD (test najmniej znaczącej różnicy). W pozostałych zaś przypadkach, z powodu niejednorodności wariancji, testowano hipotezę o równości średnich w porównywanych grupach.

Wzajemne zależności pomiędzy badanymi parametrami szacowano przy użyciu współczynnika (r) korelacji liniowej Pearsona. Istotność współczynników korelacji obliczano na podstawie statystyki t-Studenta. Za poziom istotności przyjęto wartość; $\alpha = 0.05$.

Przebieg prostych na rycinach wykresów wzajemnych zależności poszczególnych parametrów dobrano przy użyciu programu komputerowego Origin wersja 3.5.

Wyniki

Charakterystyki grup: kontrolnej (K) i z zaburzeniami miesiączkowania (A) przedstawiono w tabelach I i II. Zarówno średnie wartości wieku jak i masy ciała oraz częściowo zakresy wartości wieku i masy ciała nie różnią się pomiędzy grupą kontrolną, a grupą kobiet z zaburzeniami miesiączkowania (A) [tab.I i IV].

Poziomy IGF-I w surowicy u 15 zdrowych prawidłowo miesiączkujących i nie wymagających leczenia kobiet (grupa K) przedstawiono w rycinie 1. Prosta regresji dla tych danych wykazuje typowe nachylenie do osi wieku od wartości wyjściowych około 450 ng/ml w 18 roku życia do wartości około 150 ng/ml w 50 roku życia. Nie różni się ona w sposób znamieny od prostej regresji dla poziomów IGF-I w surowicy w całej populacji kobiet z zaburzeniami miesiączkowania (grupa A). Również średni poziom IGF-I w surowicy w grupie K nie różni się statystycznie istotnie od średniego poziomu w surowicy obserwowanego u 88 kobiet grupy A [tab.IV]. Jednakże korelacja wartości poziomów IGF-I i wieku, wysoka dla grupy K [$r=-0,72$; $p<0,01$], jest słabsza w grupie kobiet z zaburzeniami miesiączkowania, aczkolwiek statystycznie znamienna [$r=-0,57$; $p<0,05$]. Podobną zależność od wieku wykazują w grupie kontrolnej poziomy białka wiążącego IGF w surowicy (IGFBP-3), jednakże kąt nachylenia do osi wieku jest mniejszy niż w przypadku IGF-I [$r_K=-0,56$] [ryc.2]. Również poziom tego białka w przypadku kobiet z zaburzeniami miesiączkowania nie różni się w sposób istotny od grupy kontrolnej, aczkolwiek i w tym przypadku korelacja ta jest słabsza niż w grupie K [$r=-0,34$; $p<0,05$]. Niższa wartość współczynnika korelacji jest tym bardziej godna uwagi, gdyż może ona świadczyć o występowaniu w grupie kobiet z zaburzeniami miesiączkowania czynników ujemnie wpływających na zależność poziomów IGFBP-3 w surowicy od wieku.

Charakterystyczna dla grupy kontrolnej jest wysoka wartość współczynnika korelacji IGF-I ze swoim najważniejszym białkiem wiążącym (IGFBP-3) w surowicy [$r=0,92$; $p<0,001$], pozostaje ona również wysoka u kobiet z zaburzeniami miesiączkowania [$r=0,63$; $p<0,001$], chociaż jest niższa niż w grupie kontrolnej, co świadczy także o

występowaniu czynników osłabiających tę zależność [ryc.3].

Istotne dla późniejszych rozważań są zależności związane z masą ciała, a w szczególności współczynnikiem masy ciała (BMI). Zarówno w grupie K, jak i A, nie obserwuje się znamienych statystycznie przyrostów masy ciała z wiekiem, to samo dotyczy też współczynnika BMI. Podobnie też poziom IGF-I w surowicy nie wykazuje korelacji z masą ciała i BMI ani w grupie kontrolnej, ani w grupie zaburzeń miesiączkowania. Obserwowano silną korelację poziomu IGFBP-3 z masą ciała [w grupie kontrolnej $r=0,85$; $p<0,001$]. Korelacja ta była stwierdzona także w grupie zaburzeń miesiączkowania [$r=0,22$; $p<0,05$] [ryc.5].

Czynnikiem mogącym wpływać na poziom IGF-I w surowicy krwi jest hormon wzrostu. Zarówno jego średnie podstawowe poziomy w surowicy na czczo, jak również zależności od wieku, były podobne w obu porównywanych grupach [$5,0 \pm 6,1$ ng/ml dla grupy K; zakres 0,6-19 ng/ml, a dla grupy A $5,5 \pm 7,2$ ng/ml; zakres 0,1-36,2 ng/ml]. W obu grupach, czyli w zakresie wieku od 16 do 56 lat, nie stwierdzono istnienia korelacji poziomów hGH w surowicy na czczo z wiekiem. Również nie stwierdzono w obu grupach istnienia korelacji hGH z IGF-I [tab.IV]. Dodatnia korelacja poziomów hGH z masą ciała w grupie K [$r=0,52$; $p<0,05$] nie występowała w grupie kobiet miesiączkujących nieregularnie. Pomimo że w grupie K stwierdzano dodatnią korelację IGFBP-3 z masą ciała to mimo istnienia w grupie kontrolnej też korelacji hGH i masy, dwa te parametry tzn. hGH i IGFBP-3 nie korelują ze sobą w grupach A i K.

Średnie podstawowe poziomy insuliny w surowicy były znamienne wyższe w grupie kobiet z zaburzeniami miesiączkowania [$27,0 \pm 26,2$ mIU/ml] w stosunku do grupy kontrolnej [$19,9 \pm 7,8$ mIU/ml] [$p<0,05$], co jest godne podkreślenia w związku z brakiem statystycznie istotnych różnic średnich mas i BMI w obu grupach [tab.IV]. Ogólnie w obu grupach poranne poziomy insuliny na czczo wykazywały dodatnią korelację z masą ciała [dla grupy kontrolnej $r=0,64$; $p<0,02$, a dla grupy A $r=0,69$; $p<0,001$], a także korelację z BMI [dla grupy K $r=0,71$; $p<0,01$ i dla grupy A $r=0,68$; $p<0,001$]. Zwraca uwagę korelacja poziomów insuliny z białkiem wiążącym

IGF (IGFBP-3), występująca w grupie kontrolnej [$r=0,68$; $p<0,01$], a znacznie słabsza - aczkolwiek jeszcze statystycznie znamienne - w grupie zaburzeń miesiączkowania (A) [$r=0,23$; $p<0,05$] [ryc.6]. W obu grupach poziomy insuliny nie korelowały z podstawowymi poziomami hGH.

Średnie poziomy PRL w grupie kobiet z zaburzeniami miesiączkowania są wyższe [$34,1 \pm 48,5$ ng/ml] niż w grupie kontrolnej [$13,6 \pm 7,2$ ng/ml; $p<0,001$] [tab.IV]. W grupie kontrolnej istniała ujemna korelacja poziomów PRL w surowicy z wiekiem [w zakresie 18-48 lat] [$r=-0,59$; $p<0,05$], której nie stwierdzano w grupie zaburzeń miesiączkowania. Poziom prolaktyny w obu grupach był niezależny od takich parametrów jak masa ciała, BMI, poziom IGFBP-3, hGH czy insuliny w surowicy.

Średni poziom gonadotropin (LH, FSH) w surowicy był wyższy [$p<0,05$] u kobiet z zaburzeniami miesiączkowania [LH- $15,3 \pm 20,6$ mIU/ml; FSH- $19,0 \pm 34,1$ mIU/ml] w porównaniu z grupą kontrolną [LH- $7,5 \pm 1,3$ mIU/ml; FSH- $6,2 \pm 1,0$ mIU/ml] [tab.IV]. W grupie kobiet z zaburzeniami miesiączkowania występowała dodatnia korelacja poziomu gonadotropin z wiekiem (ponieważ grupa ta obejmowała też pacjentki z hipergonadotropinemią) [dla LH $r=0,42$; $p<0,001$, dla FSH $r=0,51$; $p<0,001$]. W grupie kontrolnej nie występowała korelacja poziomu gonadotropin i IGF-I, pojawiła się ona w zaburzeniach miesiączkowania, była statystycznie istotną i przyjmowała ujemne wartości [r dla LH $=-0,27$; $p<0,05$ (ryc.4), r dla FSH $=-0,34$; $p<0,05$]. Wysoki, dodatni współczynnik korelacji poziomu LH i białka wiążącego IGFBP-3 był charakterystyczny dla grupy kontrolnej [$r=0,66$; $p<0,01$], nie było go w grupie A, w której istniała ujemną korelacją FSH i IGFBP-3 [$r=-0,23$; $p<0,05$].

Obserwowana w grupie K dodatnia korelacja poziomów LH i FSH [$r=0,72$; $p<0,01$] nie występowała przy zaburzeniach miesiączkowania. W grupie kobiet z zaburzeniami miesiączkowania pojawia się też szereg dalszych niskich wartości współczynników korelacji związanych z patologią tej grupy, takich jak: ujemna korelacja poziomów PRL i LH [$r=-0,24$; $p<0,05$], czy też dodatnia prolaktyny i estradiolu [$r=0,28$; $p<0,05$] [tab.IV, XIII]. Średnie poziomy estradiolu w

surowicy dla grupy kontrolnej między 8 a 10 dniem cyklu wynoszą $151,2 \pm 111,7$ pg/ml [tab.IV]; w grupie A $85,6 \pm 72,9$ pg/ml $p < 0,05$]. Poziom estradiolu w surowicy w grupie K nie koreluje z poziomami IGF-I, IGFBP-3, natomiast koreluje z poziomem hGH [$r = -0,54$; $p < 0,05$], w zakresie normoprolaktydemii nie koreluje z poziomem PRL w surowicy (grupa K). W grupie z zaburzeniami miesiączkowania stwierdza się niskie współczynniki korelacji poziomu estradiolu z poziomami IGF-I [$r = 0,23$; $p < 0,05$], PRL [$r = 0,28$; $p < 0,05$] i FSH [$r = -0,24$; $p < 0,05$] w surowicy.

Wyróżnienie z grupy zaburzeń miesiączkowania podgrup związanych z określoną patologią może stanowić wyjaśnienie wyżej wymienionych różnic. Obrazują to kolejne ryciny i tabele [7-24, V-XVI].

GRUPA I WHO

Do grupy I wg klasyfikacji WHO zakwalifikowano 13 kobiet. Średnia wartość wieku tych kobiet, aczkolwiek niższa o 5 lat od grupy kontrolnej, nie różni się od niej w sposób statystycznie znamieny [tab.II i VI]. Bardziej zaawansowany wiek niektórych kobiet w tej grupie wynikał z faktu wieloletnich obserwacji, co dotyczyło zwłaszcza 4 przypadków pierwotnej niedoczynności przysadki. Średnia wartość masy ciała tych kobiet pozostawała w granicach masy należnej ($64,5 \pm 23,1$ kg; średni BMI $24,4 \pm 8,4$), chociaż zakres obejmował od 38,8 do 116 kg [BMI od 15,2 do 43,1]. Odsetek kobiet otyłych wynosił w tej grupie 23,1%. Charakterystyczne jest, że tylko w tej grupie chorych zaobserwowano dodatnią korelację zarówno masy ciała jak i współczynnika BMI z wiekiem [odpowiednio $r = 0,78$; $p < 0,01$ i $r = 0,80$; $p < 0,01$ (ryc.17)].

Średni poziom IGF-I w tej grupie wyniósł $189,0 \pm 137,4$ ng/ml [zakres 33,3-460,0 ng/ml] i nie różnił się statystycznie istotnie od opisanego w grupie kontrolnej [tab.V i

VI]. Na niski średni poziom IGF-I wydawały się mieć wpływ przypadki pierwotnej niedoczynności przysadki (grupa I A) z wartościami IGF-I: 33,3; 56,4; 40,7; 89,3 ng/ml, których wartość średnia wynosiła dla grupy IA $54,9 \pm 24,9$ ng/ml i była najniższa w całym materiale [tab.X i XI]. Średni poziom IGF-I dla grupy I WHO bez pacjentek z pierwotną niewydolnością przysadki (czyli grupa IB) wyniósł $229,3 \pm 151,1$ ng/ml i nie wykazywał różnicy z grupą kontrolną [tab.VII]. W grupie pacjentek z pierwotną niewydolnością przysadki (I A) utrzymuje się tylko znamienne, dodatnia korelacja poziomów IGF-I z IGFBP-3 w surowicy [$r=0,97$; $p < 0,05$]. Korelacja poziomów IGF-I z wiekiem w grupie I WHO nie była istotna statystycznie. Wydawała się tu również odgrywać rolę dodatnia korelacja poziomów IGF-I z wiekiem [$r=0,96$; $p < 0,05$] [ryc.8], obserwowana w przypadkach pierwotnej niewydolności przysadki (grupa IA). Po wyłączeniu pierwotnej niewydolności przysadki prosta regresji dla poziomów IGF-I w zależności od wieku rozpoczynała się wprawdzie od niższych poziomów IGF-I w surowicy i przyjmowała niższe wartości IGF-I niż w grupie kontrolnej, ale różnice nie były istotne statystycznie [$r=-0,18$; $p > 0,05$] [ryc.7].

Średnia wartość IGFBP-3 w surowicy w grupie I WHO wynosiła $4,0 \pm 3,3$ ng/ml [zakres od 0,9 do 8,4 ng/ml] i nie różniła się znamienne od grupy kontrolnej. Niskie wartości IGFBP-3 były typowe dla pacjentek z pierwotną niewydolnością przysadki [średnia $1,3 \pm 0,6$ ng/ml; zakres 0,91 - 2,01 ng/ml] [tab.V-VI]. W grupie I WHO zachowana była korelacja IGFBP-3 z wiekiem [$r=-0,63$; $p < 0,05$], stwierdzono również korelację IGFBP-3 z podstawowymi poziomami PRL [$r=0,84$; $p < 0,001$]. W grupie I WHO wartości prolaktynemii mieściły się w granicach od 0 do 16,2 ng/ml. Warto zaznaczyć, że w grupie tej średni poziom prolaktynemii [$6,2 \pm 5,0$ ng/ml] był najniższy w całym materiale i tylko we wspomnianym zakresie stężeń PRL w surowicy stwierdzono istnienie tej znamiennej korelacji. Średni poziom prolaktynemii był niższy niż w grupie kontrolnej [$p < 0,05$] i to zdawało się powodować brak ujemnej korelacji z wiekiem, która występowała w grupie K. Poziomy IGFBP-3 w surowicy nie korelowały w grupie I WHO ani z masą ciała, BMI ani z poziomami insuliny i LH w

surowicy, tak jak obserwowano to w grupie kontrolnej [tab.V, VI].

Średnie poziomy hGH i insuliny na czczo w grupie I WHO nie różniły się od grupy kontrolnej [tab.V i VI]. Nie występowała korelacja hGH z poziomem estradiolu ani z masą ciała istniejąca w grupie K. Poziom insuliny na czczo korelował w I grupie WHO z wartościami BMI [$r=0,59$; $p<0,05$], jak również wykazywał znamienne korelacje z poziomami prolaktyny [$r=0,56$; $p<0,05$] i LH [$r=0,84$; $p<0,001$]. Należy tutaj wspomnieć, że również poziomy LH były w tej grupie chorych najniższe [$0,98 \pm 1,1$ mIU/ml; zakres 0-3,4 mIU/ml]. Zachowana była dodatnia korelacja LH do FSH [$r=0,71$; $p<0,01$], także poziomy estradiolu są w tej grupie najniższe wśród grup podziału WHO [$18,1 \pm 12,7$ pg/ml; zakres 5-48,2 pg/ml]. W tych zakresach wartości LH poziomy tej gonadotropiny korelowały z masą ciała [$r=0,60$; $p<0,05$] i BMI [$r=0,64$; $p<0,05$] [tab.V-VII].

GRUPA II WHO

Do grupy II WHO zakwalifikowano 42 pacjentki, których średni wiek był niższy od obserwowanego w grupie kontrolnej [$p<0,05$]. Średnie wartości masy ciała jak i BMI nie różniły się statystycznie istotnie w odniesieniu do grupy kontrolnej. Średnia wartość wskaźnika masy ciała nieznacznie przekraczała wartości należne, a odsetek pacjentek otyłych wyniósł 26,2% [tab.II, V, VI].

Średni poziom IGF-I w surowicy w tej grupie wyniósł $332,2 \pm 124,1$ ng/ml [zakres 116,1-688 ng/ml] i nie różnił się znamienne statystycznie od grupy kontrolnej. Biorąc pod uwagę znamienne różnice w średnim wieku między tymi grupami [odpowiednio w klasach wieku <20 roku życia, 21-30 lat, 31-40 lat i >40 lat w grupach K i II WHO: 6,6%-7,1%, 20%-38,1%, 40%-38,1%, 33,3%-16,6%] skonstruowano w ramach grupy kontrolnej, grupę o zbliżonym rozkładzie przedziałów wieku [<20 roku życia 9,1%,

21-30 lat 27,3%, 31-40 lat 54,5%, > 40 roku życia 9,1%; średnia wieku 32,8 lat]. Średni poziom IGF-I dla takiej grupy wynosił $303,9 \pm 100$ ng/ml i również nie różnił się od średniego poziomu IGF-I w grupie II WHO. W grupie II WHO zachowana była korelacja IGF-I z wiekiem [$r = -0,60$; $p < 0,001$] [ryc.9], jak również IGF-I z IGFBP-3 [$r = 0,59$; $p < 0,001$] [ryc.18] oraz IGFBP-3 z wiekiem [$r = -0,31$; $p < 0,05$]; we wszystkich tych przypadkach współczynniki wspomnianych korelacji były niższe niż w grupie kontrolnej, jednak statystycznie istotne [tab.V,VI].

Średni poziom IGFBP-3 w surowicy w grupie II WHO wynosił $4,1 \pm 1,1$ ng/ml [zakres 2,7-7,2 ng/ml] i nie różnił się znamienne od grupy kontrolnej. Poziom IGFBP-3 w surowicy wykazywał w opisywanej grupie korelację z masą ciała [$r = 0,35$; $p < 0,05$], oraz z poziomem insuliny na czczo [$r = 0,40$; $p < 0,02$], a nie wykazywał - w odróżnieniu od grupy kontrolnej - korelacji z LH i BMI. Średni poziom LH między 8 a 10 dniem cyklu był znamienne wyższy w grupie II WHO niż w grupie kontrolnej [$10,8 \pm 7,8$ mIU/ml i $7,5 \pm 1,3$ mIU/ml; $p < 0,02$]. Przebieg prostych regresji dla IGF-I i IGFBP-3 w grupie II WHO miał prawie identyczny przebieg jak w grupie kontrolnej. Średni poziom hGH w II grupie WHO [$6,4 \pm 8,6$ ng/ml; zakres 0,1-36,2 ng/ml] nie różnił się od opisywanego w grupie K, jednakże w grupie II WHO poziomy hGH w surowicy nie korelowały dodatnio z poziomem estradiolu w tej samej fazie cyklu [$r = 0,41$; $p < 0,02$]. Średni poziom estradiolu w tej grupie [$107,4 \pm 66,5$ pg/ml; zakres 50,0-281,7 pg/ml] nie różnił się istotnie od grupy kontrolnej. Poziom hGH w surowicy nie wykazywał też korelacji z masą ciała, jaką stwierdzano w grupie kontrolnej.

Średni poziom insuliny w surowicy na czczo w grupie II WHO był wysoki [$32,9 \pm 33,6$ mIU/ml], znamienne statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej [$p < 0,05$]. Poziom ten korelował z masą ciała i BMI [odp. $r = 0,76$ i $r = 0,72$; $p < 0,001$] [tab.V,VI].

Średni poziom prolaktyny w surowicy [$16,2 \pm 8,7$ ng/ml] nie różnił się w tej grupie pacjentek od grupy kontrolnej i nie wykazywał korelacji z wiekiem.

Średni poziom LH w surowicy [$10,8 \pm 7,8$ mIU/ml] był znamienne wyższy niż w grupie kontrolnej [$p < 0,02$], natomiast średni poziom FSH [$6,1 \pm 1,7$] był prawie identyczny jak w grupie kontrolnej. Zachowana była korelacja LH z FSH [$r = 0,45$; $p < 0,02$], jednakże pojawiła się też ujemna korelacja poziomów LH z BMI [$r = -0,34$; $p < 0,05$] [tab.V, VI].

W obrębie II grupy WHO znalazło się 18 pacjentek z zespołem pęcherzykowego zwyrodnienia jajników (ZPZJ) (grupa IIA) i 24 z cyklami anowulacyjnymi bez rozpoznania ZPZJ (grupa IIB). Spośród tych 24 kobiet wyróżniono 8 kobiet z hirsutyzmem (grupa II C) zgodnie z podziałem zaproponowanym przez L.Speroffa i wsp.[65].

GRUPA II A

Średni wiek pacjentek z ZPZJ (grupa II A) był niższy o około 9 lat od grupy kontrolnej, co było różnicą znamieną statystycznie. Fakt ten wpływał prawdopodobnie na - najwyższy w całym materiale - średni poziom IGF-I stwierdzany w tej grupie [$348,4 \pm 103,3$ ng/ml] [tab.X,XI.XII], chociaż nie wykazywał on statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej [tab.VIII] [ryc.10]. W grupie tej pojawiła się zależność poziomów IGF-I od poziomu insuliny [$r = 0,75$; $p < 0,001$] [ryc.11]. Zachowana była korelacja IGF-I z IGFBP-3 [$r = 0,69$; $p < 0,01$].

Średni poziom IGFBP-3 w grupie II A [$4,3 \pm 1,3$; zakres 2,7-7,2 ng/ml] nie wykazywał znamienych różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzano w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, korelacji IGFBP-3 z wiekiem, z BMI i z LH.

Średni poziom hGH w surowicy w grupie pacjentek z ZPZJ [$5,1 \pm 7,9$; zakres 0,1-33,1 ng/ml] nie wykazywał znamienych statystycznie różnic w porównaniu z grupą K. Zaobserwowano natomiast, nie występującą w grupie kontrolnej, zależność poziomów hGH od FSH w surowicy [$r = 0,52$; $p < 0,05$].

Średnie stężenie insuliny w surowicy na czczo [$31,8 \pm 34,6$ mIU/ml] nie różniło się statystycznie znamienne w porównaniu z grupą kontrolną [tab.VIII].

Średni poziom prolaktyny w surowicy [$18,1 \pm 8,0$ ng/ml] w grupie pacjentek z ZPZJ nie wykazywał znamienych różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Stosunek średniego poziomu LH do FSH w surowicy był najwyższy w grupie II A [2,7:1], podczas gdy w grupie K wynosił 1,2:1. Średni poziom LH [$16,6 \pm 7,6$ mIU/ml] był znamienne wyższy niż w grupie kontrolnej. W grupie tej LH nie korelował z poziomem IGFBP-3. Średni poziom FSH w surowicy [$6,2 \pm 1,3$ mIU/ml] nie różnił się od grupy kontrolnej.

Średni poziom estradiolu [$119,5 \pm 76,8$ pg/ml] także nie różnił się znamienne od opisanego w grupie K. Nie występowała ujemna zależność między poziomami estradiolu i hGH w surowicy [tab.VIII].

GRUPA II B

Średni wiek 24 pacjentek z cyklami anowulacyjnymi, bez ZPZJ (grupa II B), nie różnił się znamienne od grupy kontrolnej, podobnie jak najwyższa w całej badanej populacji średnia masa ciała i średnia wartość BMI [tab.VIII].

Średni poziom IGF-I w surowicy [$334,4 \pm 154,3$ ng/ml; zakres 116,1-688ng/ml] nie wykazywał istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej. Stwierdzano natomiast - podobnie jak w grupie kontrolnej - zależności IGF-I od pozostałych parametrów [tab.VIII].

Średni poziom IGFBP-3 w surowicy [$4,2 \pm 1,3$ ng/ml] także nie wykazywał istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy kontrolnej. Poziomy tego białka nie wykazywały tu zależności od BMI i poziomów LH w surowicy.

Średni poziom hGH w surowicy [$7,3 \pm 9,1$ ng/ml], najwyższy w całej badanej populacji, nie różnił się statystycznie znamienne w porównaniu do grupy K. Poziomy hormonu wzrostu, odwrotnie niż w grupie kontrolnej, dodatnio korelowały z poziomami estradiolu [$r=0,65$; $p<0,001$] [ryc.12], a nie korelowały z masą ciała [tab.VIII].

Średnie stężenie insuliny w surowicy [$38,7 \pm 40,7$ mIU/ml] było najwyższe w tej grupie zaburzeń cyklu miesięczkowego i znamienne różne od obserwowanego w grupie

K. Współczynnik korelacji z masą ciała wynosił 0,79 [$p < 0,001$], z BMI 0,73 [$p < 0,001$], a niższy był w odniesieniu do zależności z poziomami IGFBP-3 w surowicy [$r = 0,46$; $p < 0,05$].

Średnie stężenie PRL w surowicy [$14,3 \pm 8,9$ ng/ml; zakres 4-39,3ng/ml] nie wykazywało istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do grupy zdrowych nie wymagających leczenia kobiet (grupa K). Powodem zakwalifikowania 2 pacjentek z nieznaczną hiperprolaktynemią do tej grupy były prawidłowe wyniki testów stymulacyjnych z MCP i TRH.

Średnie stężenie LH w surowicy [$5,9 \pm 3,1$ mIU/ml] w opisywanej grupie było znamienne niższe niż w grupie kontrolnej, a jego stosunek do poziomu FSH w tej samej grupie wynosił 1:1. Średnie stężenie FSH w surowicy [$5,9 \pm 2,0$ mIU/ml] nie wykazywało znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Niższy niż w grupie kontrolnej poziom estradiolu w surowicy [$99,4 \pm 55,9$ pg/ml; zakres 50-244,4 pg/ml] nie różnił się znamienne statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej [tab.VIII].

GRUPA II C

Średni wiek 8 pacjentek z hirsutyzmem [skala Ferriman-Gallaway $20,2 \pm 6,1$ punktów], bez klinicznych cech ZPZJ oraz nadczynności kory nadnerczy (grupa II C), nie różnił się znamienne od grupy kontrolnej, podobnie jak średnia masa ciała i średnie BMI [tab.VIII].

Średni poziom IGF-I w surowicy [$323,5 \pm 133,9$ ng/ml; zakres 212,7-588 ng/ml] nie różnił się istotnie statystycznie od obserwowanego w grupie kontrolnej. Niezwykłą cechą stwierdzoną w tej grupie była ujemna korelacja IGF-I i jego białka wiążącego [$r = -0,82$; $p < 0,02$], przy czym zachowana była ujemna korelacja IGF-I do wieku [$r = -0,92$; $p < 0,01$], a dodatnia IGFBP-3 z wiekiem [$r = 0,75$; $p < 0,05$] [tab.VIII].

Średni poziom IGFBP-3 w surowicy [$3,7 \pm 1,2$ ng/ml] był porównywalny z grupą kontrolną. Grupę II C charakteryzował również znamienne niższy poziom estradiolu

w surowicy [$68,5 \pm 24,6$ pg/ml] w odniesieniu do grupy kontrolnej. W grupie tej wystąpił nie stwierdzany w grupie kontrolnej związek poziomów estradiolu i IGFBP-3 w surowicy [$r=-0,98$; $p<0,001$].

Średni poziom hGH w surowicy [$4,7 \pm 5,4$ ng/ml] nie wykazywał istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy kontrolnej.

Średni poziom insuliny na czczo w surowicy [$28,1 \pm 20,1$ mIU/ml] nie różnił się statystycznie istotnie w odniesieniu do grupy K. Korelację poziomu insuliny w surowicy z masą ciała i BMI nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej. Nie obserwowano korelacji poziomów IGFBP-3 i insuliny w surowicy [tab.VIII].

Średnie stężenia PRL i gonadotropin w surowicy nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej. Tak poziomy prolaktyny, jak i FSH w surowicy, wykazywały powiązanie z poziomami IGFBP-3 [r odp. $0,92$; $p<0,01$ i $0,79$; $p<0,02$] w surowicy. Średni poziom testosteronu wyniósł $0,57 \pm 0,18$ ng/ml [zakres $0,37-0,80$ ng/ml].

GRUPA III WHO

Średni wiek 15 pacjentek z hipergonadotropinemią był najwyższy i różnił się statystycznie istotnie od pozostałych grup. Średnie wartości masy ciała i BMI nie wykazywały znamiennych statystycznie różnic w porównaniu do grupy kontrolnej [tab.V, VI].

Średni poziom IGF-I w surowicy [$170,8 \pm 30,1$ ng/ml; zakres $125,1-226,5$ ng/ml] w obserwowanej grupie był najniższy w badanej populacji (z wyjątkiem grupy kobiet z pierwotną niedoczynnością przysadki) i znamienne różny od grupy kontrolnej, co było zgodne z oczekiwaniem, wzięwszy pod uwagę wiek pacjentek. Niemniej jednak w obrębie tej grupy nie wykazywał on korelacji z wiekiem. Podobnie nie wystąpiła korelacja poziomów IGF-I z poziomami IGFBP-3. Natomiast poziomy IGF-I korelowały

znamiennie dodatnio z poziomami estradiolu [$r=0,60$; $p<0,02$] [tab.V, VI].

Średni poziom IGFBP-3 [$3,2 \pm 1,0$ ng/ml], choć najniższy z omawianych grup WHO, nie różnił się statystycznie istotnie od grupy kontrolnej. Poziom tego białka nie korelował znamiennie ani z wiekiem, masą ciała, BMI, ani z LH. Występowała tutaj natomiast odwrotna korelacja IGFBP-3 z poziomami insuliny [$r=-0,65$; $p<0,01$], jak również ujemna korelacja z poziomami FSH [$r=-0,64$; $p<0,02$] [tab.V, VI].

Średni poziom hGH w surowicy [$2,4 \pm 1,3$ ng/ml] nie różnił się istotnie w odniesieniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzano korelacji hGH z masą ciała. Obserwowano dodatnią zależność hGH od surowiczego poziomu PRL [$r=0,67$; $p<0,01$]. Poziom PRL w tej grupie wynosił średnio $9,6 \pm 6,6$ ng/ml [zakres 2,8-22,1 ng/ml].

Średni poziom insuliny w surowicy był najniższy wśród grup WHO [$16,5 \pm 8,0$ mIU/ml] i nie różnił się znamiennie od grupy kontrolnej. Korelacja jej poziomu z masą ciała i BMI nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej.

Średnie poziomy gonadotropin w surowicy osiągnęły najwyższe poziomy wśród badanych grup WHO [LH - $55,4 \pm 19,9$ mIU/ml; FSH - $90,9 \pm 30,4$ mIU/ml] i różniły się znamiennie od grupy kontrolnej. W grupie tej stwierdzano zależność poziomu FSH w surowicy od BMI [$r=-0,52$; $p<0,05$], a nie obserwowano zależności LH od FSH.

Średni poziom estradiolu w surowicy [$32,6 \pm 17,8$ pg/ml; zakres 17,2-76 pg/ml] był znamiennie niższy od opisywanego w grupie kontrolnej [$p<0,05$]. Nie występowała w tej grupie zależność surowiczego poziomu hGH od estradiolu [tab.V, VI].

Grupa III A

Średni wiek (w chwili badania) 7 pacjentek z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników był nieznacznie wyższy od obserwowanego w grupie kontrolnej, nie była to jednak różnica statystycznie istotna [tab.IX]. Średnie wartości masy ciała i BMI nie wykazywały znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Średnie stężenie IGF-I [$178,9 \pm 35,8$ ng/ml; zakres 125,8-226,5 ng/ml] w surowicy w opisywanej grupie było znamienne niższe od występującego w grupie zdrowych kobiet nie wymagających leczenia (grupa K). Obserwowano zmniejszenie się zakresu stężeń IGF-I w surowicy i, co z tym związane, znaczne w porównaniu z dotychczas opisanymi grupami zmniejszenie wartości odchylenia standartowego. Interesującą obserwacją był brak zależności poziomu IGF-I w surowicy od wieku [ryc.13] (mniejszy zakres wieku niż w opisanych dotychczas grupach - 16 lat w porównaniu do 30-32 lat). W grupie tej występowała - podobnie jak w grupie kontrolnej - wprost proporcjonalna zależność poziomu IGF-I i jego głównego białka wiążącego w surowicy (IGFBP-3) [tab.IX].

Średni poziom IGFBP-3 [$2,5 \pm 0,8$ ng/ml; zakres 1,4-3,3 ng/ml] w surowicy nie różnił się znamienne od obserwowanego w grupie kontrolnej. W grupie III A wystąpiły, nie istniejące w grupie kontrolnej, zależności poziomów IGFBP-3 od hGH [$r=0,99$; $p<0,001$], FSH [$r=-0,99$; $p<0,001$] i estradiolu [$r=0,99$; $p<0,001$] w surowicy. Pomimo głębokiego zaburzenia zależności IGF-I od wieku utrzymywała się, występująca u zdrowych kobiet, zależność IGFBP-3 od wieku [$r=-0,76$; $p<0,05$].

Średni poziom hGH w surowicy [$2,3 \pm 1,5$ ng/ml; zakres 0,3-4,3 ng/ml], o około 50% niższy niż w grupie kontrolnej, nie odbiegał od niej statystycznie istotnie. Jedynie w tej grupie pojawiła się ujemna korelacja poziomu hGH w surowicy z wiekiem [$r=-0,79$].

Średni poziom insuliny w surowicy [$19,4 \pm 9,6$ mIU/ml; zakres 9,8-37,8 mIU/ml] w tej grupie był bardzo zbliżony do występującego w grupie kontrolnej. Zależności poziomu insuliny w surowicy od masy ciała, BMI i poziomu w surowicy IGFBP-3 nie

osiągnęły poziomu znamienności statystycznej.

Nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic średnich poziomów w surowicy prolaktyny między grupą III A [$8,3 \pm 6,5$ ng/ml; zakres 4,2-22,1 ng/ml] a grupą kontrolną.

Stwierdzono natomiast, statystycznie istotne różnice średnich poziomów gonadotropin w surowicy [LH- $60,8 \pm 20,5$ mIU/ml; zakres 21,6-81,5 mIU/ml; FSH- $102,6 \pm 20,3$ mIU/ml zakres 77,8-143,6 mIU/ml], które osiągnęły w opisywanej grupie najwyższe poziomy wśród badanych pacjentek, w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie obserwowano w tym zakresie wartości gonadotropin zależności poziomów LH od FSH i LH od IGFBP-3.

Średnie stężenie estradiolu w surowicy [$43,3 \pm 19,7$ pg/ml; zakres 23,3-76 pg/ml] było znamienne niższe [$p < 0,01$] od występującego w grupie kontrolnej [tab.IX].

GRUPA III B

W grupie 8 pacjentek z menopauzą, średni wiek, najwyższy w całej badanej populacji, różnił się znamienne statystycznie tak w porównaniu do grupy kontrolnej, jak również do opisaney wcześniej grupy pacjentek z przedwczesnym wygasaniem funkcji jajników. Średnie wartości masy ciała i BMI nie wykazywały statystycznie istotnych różnic w odniesieniu tak do grupy kontrolnej, jak i do grupy pacjentek z przedwczesnym wygasaniem funkcji jajników.

Średni poziom IGF-I w surowicy [$162,6 \pm 22,8$ ng/ml; zakres 125,1-187,6 ng/ml] był znamienne różny od obserwowanego w grupie kontrolnej, natomiast pomimo różnicy wieku nie różnił się istotnie od występującego w grupie III A. Z powodu braku nakładania się zakresów wieku nie było możliwe stworzenie odpowiedniej grupy odniesienia. Należy zwrócić uwagę na jeszcze mniejszy niż w grupie III A rozrzut wartości poziomów IGF-I w surowicy, co można wyjaśnić także jeszcze węższym niż w grupie III A zakresem wieku [7 lat w porównaniu do 16 lat]. Poziomy IGF-I w surowicy, podobnie jak w grupie III A, nie wykazywały zależności od wieku. Pojawiała

się, występująca tylko w opisywanej grupie, korelacja poziomów IGF-I i estradiolu w surowicy [$r=0,75$; $p<0,05$] [ryc.14]. Kolejną specyficzną dla grupy III B zależnością była statystycznie istotna, odwrotna niż w grupach kontrolnej i III A, ujemna korelacja poziomów IGF-I i wiążącego go w surowicy białka (IGFBP-3) [$r=-0,76$; $p<0,05$] [tab.IX].

Średni poziom IGFBP-3 w surowicy [$4,0 \pm 0,61$ ng/ml; zakres 3,45-4,7 ng/ml] nie różnił się znamienne od występującego w grupie kontrolnej, natomiast był znamienne wyższy od opisywanego w grupie III A. Obserwowano odwrócenie w porównaniu do grupy kontrolnej, zależności poziomów IGFBP-3 w surowicy od masy ciała, BMI i insuliny [r odpowiednio wynosi $-0,81$; $p<0,02$; $-0,99$, $p<0,001$ i $-0,97$; $p<0,001$], przy jednoczesnym zaniku korelacji IGFBP-3 z wiekiem i LH. Pojawiła się także, nie obserwowana w grupie III A, ujemna korelacja poziomów IGFBP-3 i insuliny w surowicy [$r=-0,97$; $p<0,001$].

Średni poziom hGH w surowicy wynosił $2,5 \pm 1,3$ ng/ml [zakres 1,1-3,9 ng/ml] i chociaż był o połowę mniejszy niż w grupie kontrolnej nie różnił się od niego statystycznie istotnie. Ciekawą obserwacją wydaje się być fakt, że pomimo znacznego obniżenia średnich poziomów w surowicy tak hGH, jak i estradiolu [$21,9 \pm 6,1$ pg/ml; zakres 17,2-31,3 pg/ml], utrzymywała się podobnie jak w grupie kontrolnej ujemna ich korelacja [$r=-0,99$; $p<0,001$]. Pojawiła się natomiast zależność poziomów hGH i prolaktyny w surowicy [$r=0,93$; $p<0,001$] [tab.IX].

Średni poziom insuliny w surowicy [$13,2 \pm 4,1$ mIU/ml; zakres 7,7-19,4 mIU/ml] był statystycznie istotnie niższy od obserwowanego w grupie zdrowych nie wymagających leczenia kobiet (grupa K). Interesującym zjawiskiem był zanik powiązań poziomów insuliny w surowicy z masą ciała i BMI [ryc.19]. W zakresie występujących w tej grupie, znamienie niższych niż w grupie kontrolnej, poziomów insuliny i estradiolu pojawiła się dodatnia korelacja między tymi hormonami [$r=0,91$; $p<0,01$].

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między poziomami prolaktyny w surowicy [$11,5 \pm 7,0$ ng/ml; zakres 2,8-21,3 ng/ml] pomiędzy grupami III B i

kontrolną. Pojawiły się natomiast dodatnie korelacje pomiędzy poziomami w surowicy prolaktyny i hGH [$r=0,93$; $p<0,001$] oraz między poziomem PRL i BMI [$r=0,81$; $p<0,02$].

Średnie poziomy gonadotropin w surowicy [LH- $50,0 \pm 19,3$ mIU/ml; zakres 30,8-89 mIU/ml; FSH- $79,2 \pm 35,7$ mIU/ml; zakres 26,1-143,1 mIU/ml] były znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej oraz nie różniły się od średnich wartości gonadotropin w grupie III A. Nie obserwowano, podobnie jak w grupie III A - w tym zakresie wartości poziomów gonadotropin w surowicy - znamiennej zależności poziomów LH od FSH.

Średni poziom estradiolu w surowicy, należący do najniższych wśród badanych pacjentek, był znamienne niższy od obserwowanego tak w grupie kontrolnej jak i w grupie pacjentek z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników. W tym zakresie poziomów estradiolu w surowicy obserwowano ujemną korelację między poziomami prolaktyny i estradiolu w surowicy [$r=-0,99$; $p<0,001$] [tab.IX].

GRUPA V+VI WHO

Średni wiek 18 pacjentek z hiperprolaktynemią nie wykazywał znamienych różnic w porównaniu z grupą kontrolną. Średnie wartości masy ciała i wskaźnika masy ciała nie różniły się statystycznie istotnie od grupy kontrolnej. Odsetek otyłości w tej grupie wynosił 16,7% [tab.II,V,VI].

Średni poziom IGF-I w surowicy [$291,1 \pm 67,5$ ng/ml; zakres 140,3-428,4 ng/ml] nie wykazywał statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do opisanego w grupie K. W grupie V+VI WHO nie obserwowano spadku z wiekiem poziomu IGF-I w surowicy. Pojawiły się natomiast odwrotne zależności poziomów: IGF-I w surowicy z BMI [$r=-0,49$; $p<0,05$] oraz IGF-I z insuliną [$r=-0,48$; $p<0,05$], pomimo braku

znamiennych różnic między średnimi wartościami wspomnianych parametrów w odniesieniu do grupy kontrolnej. Specyficzną dla pacjentek z hiperprolaktynemią zależnością wydała się być korelacja między poziomami w surowicy IGF-I i prolaktyny [$r=-0,51$; $p<0,05$] [ryc.15], której średni poziom w surowicy [$108,7 \pm 57,3$ ng/ml; zakres 43,2-200 ng/ml] jest w tej grupie istotnie wyższy [$p<0,05$] od opisanego w grupie kontrolnej. W grupie V+VI WHO występowało, podobnie jak w grupie kontrolnej, znamienne powiązanie [$r=0,72$; $p<0,01$] poziomu IGF-I i jego białka wiążącego w surowicy (IGFBP-3) [tab.V, VI].

Średni poziom IGFBP-3 w surowicy [$3,7 \pm 0,9$ ng/ml; zakres 2,7-5,0 ng/ml] nie wykazywał znamienych statystycznie różnic w porównaniu do grupy kontrolnej. Pojawiły się statystycznie istotne korelacje między poziomami IGFBP-3 i hGH [$r=0,72$; $p<0,01$] oraz IGFBP-3 i estradiolem w surowicy [$r=-0,58$; $p<0,02$], nie obserwowano natomiast zależności pomiędzy poziomami IGFBP-3 w surowicy i masą ciała oraz BMI, a także pomiędzy poziomami w surowicy IGFBP-3 i LH. Nie występowała także korelacja poziomów IGFBP-3 i insuliny w surowicy.

Średni poziom hGH w surowicy [$5,7 \pm 7,1$ ng/ml; zakres 0,6-29,4 ng/ml] nie wykazywał statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej, podobnie jak też insuliny w surowicy [$27,8 \pm 18,7$ mIU/ml] w grupie V+VI WHO i w grupie kontrolnej. Interesującą obserwacją wydaje się być wprost proporcjonalne, statystycznie znamienne, powiązanie poziomów insuliny i prolaktyny w surowicy występujące wyłącznie w grupie pacjentek z hiperprolaktynemią [$r=0,57$; $p<0,02$] [ryc.16].

Średnie poziomy gonadotropin w surowicy [LH- $4,2 \pm 3,2$ mIU/ml; zakres 0,9-13,1 mIU/ml; FSH- $4,7 \pm 2,2$ mIU/ml; zakres 1,1-9,5 mIU/ml] były istotnie niższe niż występujące w grupie kontrolnej. Nie obserwowano znamienności relacji poziomów w surowicy LH do FSH.

Średnie stężenie estradiolu w surowicy [$122,8 \pm 87,6$ pg/ml; zakres 6-256,1 pg/ml] nie różniło się istotnie od występującego w grupie kontrolnej [tab.V, VI].

Grupa V WHO

Średni wiek 5 pacjentek z mikrogruczolakiem przysadki nie różnił się istotnie od obserwowanego w grupie kontrolnej. Średnie wartości masy ciała oraz BMI nie wykazywały statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Średni poziom IGF-I w surowicy [$303,0 \pm 66,7$ ng/ml; zakres 242-417 ng/ml] nie różnił się statystycznie istotnie od obserwowanego w grupie kontrolnej. W grupie tej obserwowano korelację poziomu IGF-I z poziomem hGH w surowicy [$r=0,94$; $p<0,02$] [ryc.21] oraz z LH [$r=0,98$; $p<0,01$]. Nie obserwowano natomiast powiązania poziomów IGF-I i IGFBP-3 w surowicy.

Średnie stężenie IGFBP-3 w surowicy [$3,7 \pm 1,1$ ng/ml; zakres 2,7-4,8 ng/ml] nie różniło się znamienne statystycznie od opisanego w grupie kontrolnej. W grupie pacjentek z mikrogruczolakiem przysadki nie występowała korelacja poziomów IGFBP-3 w surowicy z wiekiem [tab.V,VI].

Średnie stężenie hGH w surowicy [$3,4 \pm 4,3$ ng/ml; zakres 0,9-11,0 ng/ml] nie wykazywało istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej. Pojawiła się natomiast statystycznie istotna, dodatnia korelacja poziomów hGH z LH w surowicy [$r=0,97$; $p<0,01$].

Średnie stężenie insuliny w surowicy [$30,0 \pm 17,6$ mIU/ml] nie było znamienne różne od obserwowanego w grupie kontrolnej. Relacja poziomu insuliny w surowicy do masy ciała i BMI nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej.

Średni poziom prolaktyny w surowicy [$115,4 \pm 70,0$ ng/ml; zakres 44-200 ng/ml] był znamienne wyższy niż obserwowany w grupie kontrolnej.

Średnie poziomy gonadotropin w surowicy [LH- $2,9 \pm 2,6$ mIU/ml; zakres 1,1-7,4 mIU/ml; FSH- $5,1 \pm 1,6$ mIU/ml; zakres 4,1-8,0 mIU/ml] były niższe od obserwowanych w grupie kontrolnej, aczkolwiek tylko w przypadku LH różnica sięgnęła poziomu znamienności statystycznej [$p<0,01$]. Przy niskich poziomach gonadotropin nie obserwowano znamiennej korelacji poziomów LH i FSH.

Średni poziom estradiolu w surowicy [$49,8 \pm 2,0$ pg/ml; zakres 48,8-51 pg/ml] był znamienne niższy od obserwowanego w grupie kontrolnej [tab.V,VI].

Grupa VI WHO

Średni wiek 13 pacjentek z czynnościową hiperprolaktynemią nie różnił się statystycznie istotnie od obserwowanego w grupie kontrolnej. Średnia wartość masy ciała nie różniła się znamienne od grupy kontrolnej, a średnia wartość BMI - nie różniąc się istotnie od obserwowanej w grupie kontrolnej - pozostawała w granicach należnej masy ciała. Odsetek otyłości natomiast wynosił 15,4% [tab.II,V,VI].

Średni poziom IGF-I w surowicy [$286,6 \pm 69,9$ ng/ml; zakres 140-428 ng/ml] był bardzo zbliżony do obserwowanego w grupie kontrolnej i co oczywiste nie różnił się od niego znamienne. W opisywanej grupie korelacja z wiekiem nie sięgała poziomu istotności statystycznej. Podobnie jak w grupie V+VI WHO poziomy IGF-I w surowicy wykazywały statystycznie istotną zależność od BMI [$r=-0,63$; $p<0,05$] [ryc.20], jak również od poziomów IGFBP-3 [$r=0,78$; $p<0,01$]. Nie obserwowano zależności poziomów w surowicy IGF-I od insuliny i PRL [tab.V,VI].

Średnie stężenie IGFBP-3 w surowicy [$3,8 \pm 0,9$ ng/ml; zakres 3,1-5,0 ng/ml] nie różniło się istotnie od występującego w grupie kontrolnej. W opisywanej grupie pojawiła się statystycznie istotna zależność poziomów IGFBP-3 i hGH w surowicy [$r=0,76$; $p<0,01$], jak również ujemna korelacja między poziomami IGFBP-3 i FSH [$r=-0,56$; $p<0,05$] oraz IGFBP-3 i estradiolu w surowicy [$r=-0,89$; $p<0,001$]. Nie stwierdzono zależności pomiędzy poziomami IGFBP-3 w surowicy a masą ciała i BMI.

Średnie stężenie hGH w surowicy [$6,6 \pm 7,9$ ng/ml; zakres 0,6-29,4 ng/ml] nie różniło się znamienne w porównaniu do grupy K. Pojawiła się zależność między poziomami hGH a insuliny [$r=0,56$; $p<0,05$] [tab.V,VI].

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi poziomami insuliny w surowicy w grupach VI WHO [27,0 ± 19,7 mIU/ml; zakres 10,8-71 mIU/ml] i K.

W opisywanej grupie średnie stężenie prolaktyny w surowicy [105,9 ± 54,2 ng/ml; zakres 44-200 ng/ml] było znamienne wyższe [p < 0,05] od obserwowanego w grupie kontrolnej.

Średnie poziomy gonadotropin w surowicy [LH-4,7 ± 3,3 mIU/ml; zakres 0,9-13,1 mIU/ml; FSH-4,6 ± 2,5 mIU/ml; zakres 1,1-9,5 mIU/ml] były znamienne niższe niż obserwowane w grupie kontrolnej [tab.V, VI].

Średni poziom estradiolu w surowicy [136,1 ± 89,2 pg/ml; zakres 6-256,1 pg/ml] nie wykazywał znamienych różnic w porównaniu z grupą kontrolną.

Podział grupy A według poziomu estradiolu w surowicy

Średni wiek pacjentek z hipoestrogenemią [37,2 ± 11,6 lat; zakres 17-56 lat] był znamienne statystycznie [p < 0,001] wyższy od obserwowanego w grupie pacjentek z poziomem estradiolu w surowicy powyżej 50 pg/ml [31,6 ± 8,8 lat; zakres 16-49 lat]. Średnie wartości masy ciała nie różniły się między podgrupami.

Średnie stężenie IGF-I w surowicy w grupie pacjentek z hipoestrogenizmem [213,4 ± 115,0 ng/ml; zakres 31,1-472 ng/ml] było istotnie statystycznie niższe [p < 0,001] od opisanego u pozostałych pacjentek w grupie A [324,1 ± 114,0 ng/ml; zakres 116,1-688 ng/ml]. Średnie stężenie IGFBP-3 w surowicy nie różniło się w obu podgrupach [tab.XIII].

W grupie pacjentek z poziomem estradiolu w surowicy powyżej 50 pg/ml, obserwowano istotny statystycznie [p < 0,001] spadek surowiczych poziomów IGF-I z wiekiem [r = -0,50]. Korelacja poziomów IGF-I i IGFBP-3 w surowicy była także

istotna statystycznie [$r=0,54$; $p<0,001$]. Nie obserwowano natomiast zależności pomiędzy poziomami IGF-I i estradiolu w surowicy oraz IGFBP-3 i wiekiem.

Wykonano także odwrotną analizę dzieląc grupą A na 3 przedziały w zależności od uzyskanych powyżej średnich stężeń IGF-I [33,3-214; 214,1-324,1; 324,2-688 ng/ml] i analizując w nich średnie poziomy estradiolu. Średnie poziomy estradiolu w II i III przedziale nie różniły się istotnie między sobą [$100,7 \pm 73,2$ pg/ml i $97,6 \pm 79,1$ pg/ml]. Były natomiast istotnie wyższe [$p<0,01$] od obserwowanego [$40,3 \pm 51,8$ pg/ml] w przedziale najniższych wartości IGF-I. Średni wiek pacjentek w przedziale najniższych wartości IGF-I wynosił $42,5 \pm 9,7$ lat i był istotnie [$p<0,001$] wyższy od obserwowanego w pozostałych przedziałach. Średnie wartości wieku pacjentek w przedziale II i III również różniły się istotnie między sobą [$33,3 \pm 8,1$ lat i $25,3 \pm 6,1$ lat; $p<0,001$].

W grupie pacjentek z hipoestrogenemią (<50 pg/ml) obserwowano także znamienne statystycznie spadki poziomów: IGF-I w surowicy z wiekiem [$r=-0,60$; $p<0,001$] oraz IGFBP-3 z wiekiem [$r=-0,36$; $p<0,05$]. Podobnie jak w grupie A i K poziomy IGF-I i IGFBP-3 w surowicy korelowały ze sobą [$r=0,79$; $p<0,001$]. Pojawiła się natomiast zależność poziomów IGF-I i estradiolu w surowicy [$r=0,40$; $p<0,02$].

Próbując ustalić zakres stężeń estradiolu, w których obserwowano dodatnią korelację poziomów estradiolu z IGF-I podzielono grupę A na grupę pacjentek, których poziom estradiolu nie przekraczał 100 pg/ml i grupę pozostałych pacjentek. W grupie pacjentek, których poziom estradiolu nie przekraczał 100 pg/ml stwierdzono korelację poziomów IGF-I i estradiolu w surowicy [$r=0,44$; $p<0,001$] [ryc.22]. W grupie pozostałych pacjentek wspomniana korelacja nie występowała [ryc.24]. Średnie wartości wieku [$36,3 \pm 10,4$ lat i $31,8 \pm 9,7$ lat] i poziomu IGF-I [$259,1 \pm 124,7$ ng/ml i $321,9 \pm 116,1$ ng/ml] nie różniły się istotnie pomiędzy tymi grupami. Przedział stężeń estradiolu w surowicy od 0,4 do 100 pg/ml podzielono kolejno na przedziały 0,4-25; 25-50; 50-76; 76-100 pg/ml. Tylko w przedziale 25-50 pg/ml uzyskano istotną statystycznie korelację poziomów IGF-I i estradiolu [$r=0,61$; $p<0,02$] (liczebność > 14) [ryc.23].

Podział grupy A według wieku: poniżej 35 rok życia i pozostałe pacjentki

W grupie pacjentek poniżej 35 roku życia średnie stężenie IGF-I w surowicy [$324,0 \pm 136,2$ ng/ml zakres 33,3-688 ng/ml] było znamienne wyższe [$p < 0,001$] od obserwowanego w grupie pacjentek starszych [$215,4 \pm 79,6$ ng/ml; zakres 31,1-419,5 ng/ml]. Średnie poziomy: IGFBP-3 i estradiolu w surowicy nie różniły się istotnie statystycznie [tab.XV]. W grupie pacjentek, których wiek nie przekraczał 35 roku życia obserwowano spadek poziomów IGF-I [$r = -0,42$; $p < 0,05$] i IGFBP-3 [$r = -0,33$; $p < 0,05$] w surowicy wraz z wiekiem. Podobnie istotna statystycznie zależność występowała między poziomami IGF-I i IGFBP-3 w surowicy [$r = 0,67$; $p < 0,001$]. Nie obserwowano zależności między poziomami IGF-I i estradiolu w surowicy. W grupie pacjentek, których wiek przekraczał 35 rok życia zanikła znamienność relacji IGFBP-3 do wieku, natomiast pojawiła się zależność poziomów IGF-I i estradiolu w surowicy [$r = 0,60$; $p < 0,001$]. Zależności poziomu IGF-I od wieku i poziomu IGFBP-3 w surowicy nie uległy zmianie wraz ze wzrostem wieku pacjentek.

Podział grupy A według poziomu insuliny i prolaktyny w surowicy

Analizując podział grupy A według poziomu insuliny (normo i hiperinsulinemia) i prolaktyny (normo i hiperprolaktynemia) w surowicy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic poziomu IGF-I i IGFBP-3 w surowicy [tab.XIV i XVI].



Dyskusja

Podstawowe poziomy insulino podobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I) w surowicy zmieniają się w zależności od wieku, stanu odżywienia i zmian środowiska hormonalnego kobiet [11,76]. W okresie życia płodowego stężenie IGF-I w surowicy krwi płodu zaczyna narastać od II trymestru ciąży, a w jej II i III trymestrze prawdopodobnie współuczestniczy w regulacji wzrostu płodu, wywierając już w tym okresie wpływ insulino podobny na błonowy transport glukozy [67]. W chwili porodu stężenie IGF-I w surowicy płodu wykazuje wprost proporcjonalną zależność od masy urodzeniowej noworodka [11,60,84], a następnie z różną dynamiką narasta, by w 14,5 roku życia u dziewcząt i 15,5 roku u chłopców osiągnąć swoje maksymalne stężenia w surowicy, wahające się od 550 do 800 ng/ml [15,46]. Argeri i wsp. powiązali narastające poziomy IGF-I w surowicy z osiąganiem przez dziewczynki i chłopców kolejnych stopni zmian pokwitaniowych w skali Tannera. Tak chłopcy jak i dziewczęta maksymalne średnie stężenia IGF-I w surowicy, wynoszące odpowiednio dla płci $784,8 \pm 33,6$ ng/ml i $943,7 \pm 35,2$ ng/ml, osiągają w IV stopniu Tannera (poziomy hormonów płciowych typowe dla wieku dojrzałego) [2]. Najmłodsza obserwowana wśród badanych przeze mnie pacjentek miała 16 lat, której poziom IGF-I w surowicy wynosił 674,6 ng/ml. Po pokwitaniu, a więc w okresie życia pacjentek objętych niniejszym badaniem, następuje systematyczny spadek poziomów IGF-I w surowicy wraz z wiekiem. Średnie poziomy IGF-I w surowicy obserwowane w badanym materiale u pacjentek z poziomami estrogenów powyżej 50 pg/ml w surowicy (zakres 282 - 348 ng/ml) nie odbiegały od wyników podanych przez innych polskich autorów [23]. W całym badanym materiale (grupa A, jak również większość grup pacjentek z niej wydzielonych, oraz grupa K) potwierdzono, szeroko znane z piśmiennictwa, przebiegające z różną dynamiką obniżanie się poziomów IGF-I w surowicy z wiekiem [2,11,37,54-56,76]. Czynnikiem różnicującym poszczególne grupy pacjentek był stopień nachylenia prostej obrazującej stopień powiązania poziomów IGF-I w surowicy z wiekiem. Brak zmian poziomów IGF-I w surowicy z wiekiem obserwowano tylko w

grupie pacjentek z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników (III A) oraz wśród pacjentek menopauzalnych (grupa III B). Również inni autorzy obserwowali tę zależność, która wymaga wyjaśnienia. Po okresie menopauzy poziomu IGF-I w surowicy utrzymuje się na niskim poziomie [86].

W obserwowanym materiale istnienie lub niewystępowanie - znamiennej statystycznie - ujemnej korelacji poziomów IGF-I z wiekiem wydaje się zależeć od surowiczego poziomu estradiolu. Taką wartością dyskryminacyjną dla poziomu estradiolu wydaje się być 50 pg/ml (przy braku hiperprolaktynemii). Powyżej tego stężenia występował istotny statystycznie spadek poziomu IGF-I w surowicy z wiekiem - poniżej nie stwierdzano tej zależności. Różnice średnich wartości IGF-I i wieku były istotne statystycznie. W przedziale od 0,4 do 100 pg/ml także stwierdzano silną korelację IGF-I i estradiolu w surowicy [$r=0,44$; $p<0,001$], ale nie występowały już znamienne różnice średnich poziomów IGF-I i wieku. Szczegółowa analiza korelacji IGF-I i estradiolu w wąskich przedziałach zakresu 0,4-100 pg/ml estradiolu wykazała, że za obserwowane korelacje wydaje się być odpowiedzialny przedział stężeń estradiolu od 25 do 50 pg/ml, gdyż ani w niższych stężeniach, ani w przedziale 50-100 pg/ml czy kolejno analizowanych 50-76 i 76-100 jak również powyżej 100 pg/ml korelacja ta nie występowała.

Zmiany poziomu w surowicy białka wiążącego insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFBP-3) z wiekiem przebiegają podobnie jak IGF-I. Pokwitaniowy pik IGFBP-3 pokrywa się z pikiem IGF-I, a następnie dochodzi do spadku poziomu IGFBP-3 w surowicy z wiekiem, co obserwowano nie tylko w grupie kontrolnej, ale również w większości badanych grup, aczkolwiek w niektórych z nich ten spadek poziomu z wiekiem wydaje się niezależny od zmian poziomu IGF-I. Taką sytuację obserwuje się np. w grupach I A (pierwotna niedoczynność przysadki) i II C (hirsutyizm bez cech ZPZJ i/lub nadczynności kory nadnerczy), gdzie relacja ta ma przebieg nawet odwrotny.

Zmniejszanie się poziomów IGF-I w surowicy pociąga za sobą liczne skutki kliniczne mediowane przez receptor typu I dla IGF-I strukturalnie podobny do receptora insulinowego. IGF-I - w 48% homologiczny z sekwencją proinsuliny i posiadający około 5-10% jej aktywności - wywiera insulinopodobne efekty metaboliczne stymulując wychwyty aminokwasów i glukozy przez komórki posiadające receptory typu I dla IGF-I, co prowadzi do nasilenia syntezy białek i glikogenu zwłaszcza w tkance mięśniowej, nerwowej, w wątrobie i fibroblastach tkanki łącznej [1,4,15,80]. IGF-I prawdopodobnie pośrednio poprzez wspomniany receptor typu I stymuluje kinazę 3-fosfatydyloinozytolu, co prowadzi do syntezy tlenku azotu. Substancja ta wraz z pochodnymi eikozanoidów, na metabolizm których IGF-I także wywiera wpływ, rozszerza obwodowe naczynia, zwiększając regionalne przepływy krwi [69]. Wlew egzogenego IGF-I w wysokiej dawce [120-180 ug/kg] powoduje podobne do insuliny obniżenie poziomów glukozy w surowicy [15]. Egzogenne podanie IGF-I w formie mikroinfuzji powodowało przyspieszanie regeneracji uszkodzonego nerwu kulszowego. W eksperymentalnie wywołanym przeroście tkanki mięśniowej stwierdzono podwyższenie ekspresji genów kodujących IGF-I [15]. Natomiast w tkance tłuszczowej wraz ze spadkiem poziomów IGF-I w surowicy dochodzi do stymulacji syntezy kwasów tłuszczowych poprzez przewagę działania insuliny [5,40]. Skutkiem tych zmian jest obserwowana zmiana proporcji składu organizmu z przesunięciem na korzyść tkanki tłuszczowej.

Fizjologicznymi cechami starzenia się organizmu jest spadek masy i siły mięśni oraz kośćca, jak również odporności kości na urazy mechaniczne [40,48]. W badanym materiale obserwowano, mogącą być potwierdzeniem zjawiska wzrostu masy tłuszczowej ciała wraz ze spadkiem poziomów IGF-I w surowicy, tendencję wzrostu wskaźnika masy ciała wraz z wiekiem u pacjentek z wtórną niewydolnością jajników i niskimi poziomami surowiczymi IGF-I oraz w grupie pacjentek z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników. Ta tendencja zmian mogłaby świadczyć o narastaniu masy tkanki tłuszczowej u tych kobiet, co odzwierciedla w pewnym stopniu BMI, stanowiąc częściowo wskaźnik stosunku tkanki tłuszczowej do całkowitej masy ciała.

Wraz z zaawansowaniem wieku dochodzi do osłabienia sił odpornościowych, co może znajdować częściowo swoją przyczynę także w obniżaniu się poziomów w surowicy IGF-I i hGH, które to hormony, a zwłaszcza hGH nazywany "cytokiną limfocytów B in vitro", powodują proliferację komórek szpiku, komórek B i limfocytów pre-T odpowiedzi immunologicznej. IGF-I zwiększa o 51% do 102%, a hGH o 120% do 320% produkcję wszystkich immunoglobulin odpornościowych z wyjątkiem IgE, gdzie jego wpływ musi być wywierany synergistycznie z interleukiną-4 i antyCD-40. Jednocześnie IGF-I i hGH aktywują neutrofile, a zaktywowane granulocyty wydzielają tak hGH jak i IGF-I, którego receptory znajdują się na limfocytach B posiadających także zdolność wydzielania IGF-I [48].

W zakresie działania parakrynnego podkreśla się między innymi rolę IGF-I w utrzymaniu struktury kości. Zawartość tej somatomedyny w tkance kostnej spada między 30 a 60 rokiem życia o 50%, co niektórzy autorzy wiążą z pojawianiem się osteoporozy [15,46]. Lokalnie wytwarzany IGF-I w kościach pozostaje pod wpływem estradiolu i hGH [66]. IGF-I w kości powoduje stymulację odkładania masy kostnej, hamuje aktywność kolagenaz i zmniejsza szybkość degradacji kolagenu, a także wpływa na proliferację chrząstki i osteoblastów [15,28,66]. Wykazano zależność spadku gęstości kości (BMD) wraz ze spadkiem poziomu IGF-I w surowicy, jak również niższe stężenie IGF-I w surowicy u pacjentek z osteoporozą [86]. Potwierdzono skuteczność egzogenego stosowania niskich (30-60 ug/kg) dawek IGF-I w leczeniu osteoporozy [25].

Osobnego omówienia wymaga zagadnienie wpływu masy ciała na poziomy IGF-I w surowicy. W przypadkach jadłowstrętu psychicznego obserwowano niskie poziomy IGF-I, natomiast u otyłych poziomy IGF-I były prawidłowe [46]. Jednocześnie w otyłości brzusznej, współwystępującej często z cukrzycą typu II, obserwuje się także obniżenie stężenia IGF-I i białek wiążących tę somatomedynę w surowicy [7]. Badane pacjentki z nadmiernym wychudzeniem ($BMI < 17$), spowodowanym reakcją anorektyczną (45% pacjentek z grupy I B), wykazywały niskie poziomy IGF-I w surowicy [$156,6 \pm 132,1$

ng/ml]. Średni poziom IGF-I w surowicy u pacjentek z otyłością (BMI > 30) wynosił $284,7 \pm 163,1$ ng/ml, a w przypadku należytnej masy ciała $269,7 \pm 108,1$ ng/ml. Stwierdzone różnice nie sięgnęły jednak poziomu znamienności statystycznej. Podobne wartości obserwowano w grupie kontrolnej, gdzie surowiczy poziom IGF-I u zdrowych nieotyłych (BMI < 25) kobiet wynosił $246,6 \pm 82,1$ ng/ml, a w przypadkach nadwagi i otyłości $411,2 \pm 133,8$ ng/ml ($p > 0,05$). Podobny brak znamienności różnic poziomów IGF-I w surowicy w podgrupach tak pacjentek z zaburzeniami cyklu, jak i zdrowych prawidłowo miesiączkujących kobiet podzielonych według kryterium wskaźnika masy ciała uzyskał Krzysiek i wsp. [52].

Głodzenie - będąc stanem katabolicznym - powoduje spadek poziomów IGF-I, IGFBP-3 oraz insuliny w surowicy bez względu na poziom hGH [6]. Batch i wsp. obserwowali spadek poziomu IGF-I o 50% w przypadku kobiet nieotyłych, u otyłych był on nieco wolniejszy, co mogło być wywołane krótkotrwałym wzrostem poziomu hGH [6]. Wspomniane zmiany kataboliczne przebiegają ze spadkiem komórkowego stężenia mRNA dla IGF-I, jak również z aktywacją proteaz naruszających strukturę IGFBP-3 w kompleksie z IGF-I i alfa podjednostką. Proteolityczna zmiana konformacji tego kompleksu prowadzi do spadku siły wiązania IGF-I i wzrost stężenia jego wolnej frakcji. Okres półtrwania wolnego IGF-I jest znacznie krótszy, a jego eliminacja z surowicy szybsza.

Zastosowanie diety z wysoką zawartością białka u kobiet z niedoborem masy ciała prowadzi do szybszej (15%) normalizacji poziomu IGF-I w surowicy niż stosowanie (6%) standardowej diety o takiej samej wartości kalorycznej [70]. Skład ciała - jako odzwierciedlenie odżywienia - odgrywa rolę w regulacji poziomów IGF-I w surowicy u osób wychudzonych i otyłych [46]. Spadek wskaźnika masy ciała (BMI) o jedną jednostkę w krótkim czasie powoduje wzrost poziomu hGH w surowicy o 6% [43]. W badanym materiale występowała, dodatnia, ale nieosiągająca znamienności statystycznej, tendencja zmiany poziomów IGF-I w surowicy w powiązaniu ze zmianami masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Nie obserwowano jej w grupach kobiet z podwyższonym

poziomem prolaktyny (V i VI grupa) oraz w grupie pacjentek menopauzalnych [III B], gdzie występowała tendencja odwrotna. W przypadku relacji poziomu IGF-I w surowicy do BMI w grupie pacjentek z hiperprolaktynemią czynnościową (grupa V) ta ujemna korelacja jest statystycznie istotna [$r=-0,63$; $p<0,05$]. Pojawienie się tak w grupie kontrolnej, jak i wśród pacjentek z zaburzeniami cyklu, dodatniej korelacji poziomów IGFBP-3 w surowicy i masy ciała mogło się wiązać ze wspomnianą tendencją wzrostu poziomu IGF-I wraz z przyrostem masy ciała oraz wskazuje, że poziom IGF-I w surowicy regulowany jest jeszcze przez szereg dodatkowych czynników poza wiekiem i masą ciała, w przypadku których wartości współczynników korelacji z IGFBP-3 były jeszcze wyższe.

Obserwacje zależności poziomów hGH w surowicy na czczo z innymi parametrami klinicznymi nie wydają się szczególnie przydatne. Spowodowane to mogło być znacznym zakresem wartości prawidłowych. Zjawisko to jest podkreślane w większości procedur diagnostycznych w endokrynologii. Pole pod krzywą zmian stężeń hGH w czasie (zwłaszcza w okresie spoczynku nocnego lub testów czynnościowych), a nie wyniki pojedynczych oznaczeń stężenia hGH w surowicy, wykazuje korelację z poziomami IGF-I. Insulinopodobny czynnik wzrostu-I w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje wydzielanie hGH na poziomie podwzgórza i przysadki [3].

U kobiet z zaburzeniami cykli miesięczkowych obserwuje się znamienne wyższe średnie poziomy insuliny w surowicy, pomimo braku różnic średnich wartości ich masy ciała, BMI oraz poziomów glikemii na czczo. W grupie A znajdują się liczne pacjentki z androgenizacją pochodzenia jajnikowego, której przyczyny współcześnie upatruje się w stymulacji tkanki podścieliska jajnika do produkcji androgenów przez podwyższone poziomy insuliny [73,76]. Poziomy LH - stymulatora produkcji jajnikowych androgenów - są średnio wyższe w grupie zaburzeń cyklu (grupa A) niż w kontrolnej. Odsetek kobiet ze stężeniem testosteronu w surowicy powyżej 0,7 ng/ml grupie II (test chi-kwadrat $\chi^2=4,27$; $p<0,05$) jest wyższy niż w grupie kontrolnej. Androgeny hamują

bezpośrednio zarówno działanie obwodowe, jak i wątrobowe insuliny, a we współdziałaniu z wolnymi kwasami tłuszczowymi hamują wątrobowy klirens insuliny. Androidalny rozkład nadmiaru tkanki tłuszczowej ($WHR > 0,85$), występujący w grupie pacjentek z zaburzeniami cyklu miesięczkowego, powoduje zwiększoną aktywność zawartych w tej tkance enzymów, co prowadzi do wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, powodując hiperglikemię. Podawanie glukozy kobietom z podwyższonym poziomem androgenów prowadzi do wzrostu poziomu tak insuliny, jak i androgenów [73,76]. Niektórzy autorzy sugerują jednak, że normalizacja poziomu androgenów pochodzenia jajnikowego po leczeniu analogami GnRH prowadzi do spadku poziomu insuliny w surowicy na czczo [49]. Nie obserwuje się tego efektu jeżeli bierze się pod uwagę wartości insulinemii w trakcie testu obciążenia glukozą, co wykazano np. dla pacjentek z ZPZJ [73,76]. Jednocześnie nadmierne stężenie insuliny w surowicy, obniżając wątrobową produkcję białek wiążących (między innymi białka wiążącego hormony płciowe - SHBG), prowadzi do wzrostu wolnej frakcji androgenów, które to powodują spadek wrażliwości receptora typu I dla IGF-I [4,27]. Sugeruje się występowanie defektu fosforylacji receptora insulinowego, jako typowej cechy pacjentek z zespołem pęcherzykowego zwyrodnienia jajników [ZPZJ], co prowadzi do występowania jego oporności [44]. W moim materiale pacjentki z ZPZJ stanowiły 20,5% ogółu chorych, co może być powodem wyższego średniego poziomu insuliny w grupie pacjentek z zaburzeniami cykli miesięczkowych. Należy także wspomnieć o wzajemnym powiązaniu IGF-I i insuliny. Ze względu na wspólną w 40%-48% strukturę z insuliną IGF-I działając hipoglikemicznie, wywiera zwrotny wpływ na poziomy insuliny w surowicy [60,80]. Insulina natomiast poprzez IGF-I może regulować wydzielanie jednego ze stymulatorów łaknienia, jakim jest neuropeptyd Y (NPY) [7]. Całkowita ilość IGF-I - znajdująca się w surowicy krwi - posiada 50 krotnie większy potencjał hipoglikemizujący niż insulina [45]. Egzogenne podanie IGF-I powoduje obniżenie poziomu glukozy od 10% do 40% [80]. Hipoglikemizujące działanie IGF-I prowadzi do wzrostu ekspresji receptorów insulinowych na błonie komórkowej, co

zmniejsza o około 60% oporność na insulinę i obniża jej poziom [5,14,64]. Wlew egzogennej IGF-I u zdrowych kobiet powoduje obniżenie syntezy endogennej insuliny i spadek wydzielania hGH. Kompleks IGF-I-IGFBP-3 może samodzielnie wywierać działanie hipoglikemizujące, a dzięki niższej masie niż duży kompleks (z przyłączoną alfa podjednostką) może przenikać przez barierę śródbłonka [10]. Insulina natomiast dostając się do wątroby, będącej głównym miejscem syntezy IGF-I, IGFBP-3 i alfa podjednostki kwasowrażliwej, może bezpośrednio stymulować produkcję IGF-I przez hepatocyt, jak również współdziałać z hGH w stymulacji syntezy IGF-I. Sugeruje się, że insulina - działając poprzez własny receptor - może regulować ekspresję receptorów dla hGH na powierzchni hepatocyta [6]. Insulina może modulować ekspresję receptora komórkowego typu I dla IGF-I, która jest indukowana przez hGH [48]. Obniżanie się z wiekiem poziomów IGF-I w surowicy, a zwłaszcza hGH będącego czynnikiem diabetogennym, może zmieniać oporność receptora insulinowego. Insulina poprzez zmiany poziomu glikemii, odwrotnie proporcjonalnie reguluje poziom IGFBP-1 w surowicy. Prowadzi to do zmiany stopnia usuwania IGF-I z surowicy, gdyż IGFBP-1 dzięki swej niskiej masie cząsteczkowej jest nośnikiem IGF-I przez barierę śródbłonka naczyń [6,31]. IGF-I natomiast może wywierać swoje działanie także poprzez receptor dla insuliny [31]. Stwierdzony w poszczególnych grupach pacjentek wzrost BMI wraz z wiekiem może stanowić wyjaśnienie dla opisywanej w literaturze tendencji narastania poziomów insuliny w surowicy wraz z wiekiem [72]. Tendencję tę znaleziono również w opisywanym materiale [r w zakresie od 0,07 do 0,61] w grupach pacjentek, u których stwierdzano przyrost masy tkanki tłuszczowej [BMI] wraz z wiekiem i nie wykazujących poza grupą IIB hiperinsulinemii. W grupie kontrolnej zależność ta nie występowała [$r_K=0,02$]. W okresie menopauzy jednym z podstawowych zjawisk jest wzrost poziomów insuliny w surowicy, prowadzący do miażdżycy i nadciśnienia [81]. Związany z wiekiem spadek poziomów siarczanu dehydroepiandrosteronu w surowicy także może prowadzić do rozwoju oporności receptora insulinowego. W badanym materiale (grupa A) obserwowano istotnie statystycznie ($p < 0,001$) obniżenie poziomu

siarczaniu dehydroepiandrosteronu w surowicy wraz z wiekiem [$r=-0,40$] i obniżaniem się stężenia IGF-I w surowicy [$r=0,50$; $p<0,001$]. Częściowo podobne zależności w odniesieniu do wieku pojawiły się w grupie zdrowych, regularnie miesiączkujących kobiet [r odp. $-0,61$; $p<0,02$ oraz $0,40$; $p>0,05$]. Wydaje się, iż niskie poziomy estrogenów odgrywają również rolę w modulowaniu wrażliwości receptora insulinowego. Obniżanie się poziomów estrogenów w surowicy powoduje osłabienie wydzielania insuliny z trzustki jako odpowiedzi na poziom glikemii [35,81].

Istotną rolę w regulacji receptora insulinowego odgrywa również poziom prolaktyny w surowicy. Podwyższone, a zwłaszcza przekraczające 100 ng/ml poziomy prolaktyny, powodują oporność receptora insulinowego [58]. Opisano narastanie poziomów insuliny w surowicy spowodowane wzrostem poziomów PRL indukowanych stresem. Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) może odgrywać rolę w lokalnej regulacji przez IGF-I i insulinę wydzielania prolaktyny na poziomie podwzgórzowo-przysadkowym [57].

Wyjaśnieniem ciekawej - statystycznie znamiennej - zależności od wieku spadku [$r=-0,59$; $p<0,05$] poziomów prolaktyny w surowicy w grupie kontrolnej może być mechanizm inicjacji syntezy PRL w laktotropach. Jest on regulowany przez interakcje receptorów dla estrogenów i glikokortykoidów, które wiążą się z regionem promotorowym końca 5' genu dla prolaktyny i wpływają na rozpoczęcie transkrypcji [76]. Zmiany poziomów estrogenów i glikokortykoidów w surowicy z wiekiem mogłyby prowadzić do zaburzenia tego mechanizmu. Potwierdzeniem tej sugestii w pewnym stopniu jest występowanie wspomnianej zależności PRL od wieku także w grupie pacjentek z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników, których zakres wieku pokrywa się z drugą połową zakresu grupy kontrolnej, a średni poziom estradiolu w surowicy jest znamienne niższy.

Znamienne wyższy poziom gonadotropin w surowicy obserwowany w grupie pacjentek z zaburzeniami cyklu miesięczkowego (grupa A) jest zrozumiały z uwagi na obecność w tej grupie pacjentek z hipergonadotropinemią. Potwierdzeniem tego

wyjaśnienia jest brak znamienych różnic poziomów gonadotropin w surowicy między grupą pacjentek z zaburzeniami cykli miesięczkowych - po wyłączeniu pacjentek z hipergonadotropizmem (grupa A₂) - a grupą kontrolną.

Podobne wyjaśnienie odnosi się do obserwowanego w grupie A znamienne wyższego poziomu prolaktyny w surowicy w stosunku do grupy kontrolnej. Po wykluczeniu z grupy A pacjentek z hiperprolaktynemią (grupa A₁) znamienność statystyczna wspomnianej różnicy zanikła.

Niskie wartości ujemnych współczynników korelacji poziomów LH, FSH z IGF-I w surowicy mogą wynikać ze wzrostu poziomów gonadotropin i spadku poziomu IGF-I w surowicy w grupie A wraz z wiekiem. Wykluczenie z grupy A pacjentek z hipergonadotropinemią (grupa A₂) powoduje zanik tych zależności. Natomiast zależność poziomów LH i IGFBP-3 w surowicy w grupie kontrolnej tylko pozornie może się wydawać przypadkowa. Możliwa interpretacja tej zależności pojawia się przy uwzględnieniu silnej korelacji masy ciała z poziomami IGFBP-3 i insuliny w surowicy. Kolejno należy przypomnieć, że IGF-I występuje w 60-70% komórek przysadki mózgowej, gdzie pełni funkcje stymulatora wydzielania FSH i alfa podjednostki gonadotropin [3]. Znana jest również rola wpływu insuliny na produkcję gonadotropin (jeśli zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie pozostaje w fizjologicznych granicach) poprzez wydzielanie leptyny i jej wpływ - jak już wspomniano poprzez IGF-I - na neuropeptyd Y, a tego z kolei na aktywność neuronów GnRH, co mogłoby wiązać takie parametry jak masa ciała, poziomy insuliny i IGF-I w surowicy i pozostające z tym ostatnim w silnej korelacji IGFBP-3 [7,87]. Oczywiście niewielka liczba pacjentek w grupie kontrolnej uniemożliwia bardziej wszechstronną analizę tych powiązań. Powiązania te (LH z IGFBP-3) wydają się odnosić tylko do regulacji w zakresie określonych poziomów gonadotropin (poziom LH do wartości 13,5 mIU/ml) aczkolwiek zaznaczają się również u pacjentek z hipogonadotropinemią (pierwotna niewydolność przysadki).

Kolejna korelacja [FSH/IGFBP-3] obserwowana w grupie pacjentek z zaburzeniami cykli miesięczkowych może wiązać się ze statystycznie znamienne wyższym poziomem FSH w tej grupie. Ponieważ w grupie A (pacjentki z zaburzeniami cykli miesięczkowych) FSH dodatkowo koreluje z wiekiem, a poziomy IGF-I w surowicy ujemnie, wzięwszy pod uwagę ścisłą korelację IGF-I i jego białka wiążącego (IGFBP-3), istnienie tej odwrotnie proporcjonalnej zależności pomiędzy poziomami FSH i IGFBP-3 w surowicy staje się łatwe do wyjaśnienia.

Obserwowane w grupie A słabe, choć statystycznie istotne zależności poziomów prolaktyny w surowicy - wprost proporcjonalna z estradiolem, a odwrotnie proporcjonalna z LH - mogą być bardziej związane z obecnością w grupie A pacjentek z hipergonadotropinemią, niskimi poziomami estradiolu i prolaktyny, a z drugiej strony z obecnością pacjentek z hiperprolaktynemią oraz niskim poziomem LH (grupa V+VI WHO). I rzeczywiście średni poziom estradiolu w surowicy w grupie V+VI WHO jest znamienne wyższy niż w grupie pacjentek z wyczerpaną funkcją generatywną jajnika (III A). Wprawdzie wysoki poziom PRL - poprzez ujemne sprzężenie zwrotne - zmniejsza produkcję dopaminy, a tym samym stymulację neuronu GnRH, co w konsekwencji daje hipogonadotropinemię i niski poziom sterydów jajnikowych, to jednak prolaktyna ma działanie stymulujące na produkcję androgenów pochodzenia jajnikowego i nadnerczowego. One natomiast, ulegając konwersji obwodowej do estrogenów w tkance tłuszczowej przy pomocy aromatazy, mogą prowadzić do wyższego poziomu estrogenów niż oczekiwany. Brak korelacji z poziomami estradiolu, IGF-I i IGFBP-3 w surowicy w grupie kontrolnej zgadza się z faktem nie stwierdzania znamienych zmian poziomów IGF-I w surowicy w zależności od fazy cyklu (poziomu estradiolu). Związki te zaznaczają się jednak wyraźnie w przypadkach zbyt niskich (<50 pg/ml) poziomów estradiolu w surowicy, gdzie poziom IGF-I wydaje się korelować z poziomem estradiolu. W każdej z grup pacjentek z poziomem estradiolu w surowicy poniżej 50 pg/ml występuje tendencja do spadku poziomów estradiolu wraz z obniżaniem się poziomów IGF-I w surowicy, a w grupie pacjentek menopauzalnych -

III B sięga ona poziomu znamienności statystycznej [$r=0,75$; $p<0,05$]. Zależność ta stanowi powiązanie zależnych od wieku zmian stężeń IGF-I i estradiolu, jak również może potwierdzać rolę stymulacji przez IGF-I aromatyzacji na szlaku produkcji estradiolu w komórkach ziarnistych jajnika. IGF-I, działając poprzez wspólne [kinaza tyrozynowa] z FSH wtórne przekaźniki sygnału wewnątrz komórki, jest czynnikiem nasilającym proces aromatyzacji androgennych prekursorów estradiolu w komórkach warstwy ziarnistej [26,62]. Obserwowano także izolowany wpływ IGF-I na produkcję estradiolu w komórkach ziarnistych, choć był on słabszy niż synergistyczne działanie wraz z FSH [61]. Pośrednim potwierdzeniem występującej w mojej pracy zależności poziomów IGF-I i estradiolu w surowicy, jest opisany u szczurów po usunięciu przysadki wzrost poziomu IGF-I w surowicy po podaniu estradiolu lub hGH [58]. Estradiol, podnosząc tak poziom błonowego receptora typu I dla IGF-I, jak również zwiększając ekspresję jego genu mierzoną wzrostem syntezy mRNA, uwrażliwia komórki na działanie IGF-I [38]. Wykazano, że jednorazowe podanie 17-beta estradiolu podnosi 10 krotnie poziom mRNA dla IGF-I w błonie śluzowej trzonu macicy [79]. Sugerowany jest stymulujący wpływ estradiolu na produkcję w jajowodach IGF-I, który może wpływać na wczesne fazy rozwoju zarodka. Jednocześnie istnieją rozbieżne doniesienia dotyczące różnic wpływu doustnej i przezskórnej suplementacji estradiolu u pacjentek z pierwotną niewydolnością jajników na poziomy IGF-I w surowicy [12,13,28,74,75]. Niskie poziomy estradiolu, poprzez niewystarczającą stymulację IGF-I w podścielisku błony śluzowej trzonu macicy, zmniejszają jego wpływ przez znajdujące się w nabłonku błony śluzowej trzonu macicy receptory typu I na strukturę nabłonka [88].

Obserwowana w I grupie podziału WHO znamienna statystycznie, wprost proporcjonalna zależność wieku pacjentek i wartości ich masy ciała oraz BMI, może odzwierciedlać bardzo istotne zależności jakie stwierdzono pomiędzy masą tkanki tłuszczowej, a poziomami IGF-I w surowicy. Pacjentki tej grupy zaburzeń cyklu miesięczkowego cechują się niskimi poziomami IGF-I w surowicy. Wskaźnik masy

ciała, jak już wspomniano, w pewnym zakresie jest odzwierciedleniem stosunku masy tkanki tłuszczowej do całkowitej masy ciała. Opisano także wpływ składu organizmu, który częściowo odzwierciedlony jest przez wartość BMI, zwłaszcza u osób zbyt chudych, na wartości IGF-I w surowicy [46]. Występująca w tej grupie relacja masy ciała do wieku pacjentek wynika z obecności wspomnianych wyżej korelacji w obrębie kobiet z pierwotną niedoczynnością przysadki, cechujących się najniższymi z obserwowanych w moim materiale wartościami poziomów w surowicy IGF-I. Utrzymujące się zatem bardzo niskie wartości IGF-I, jak również hGH, w tej grupie mogłyby wpływać na przyrost masy tkanki tłuszczowej, dając obserwowaną tendencję w opisanym wcześniej mechanizmie insulinopodobnego wpływu IGF-I. Należy zaznaczyć, że mała liczba pacjentek z pierwotną niedoczynnością przysadki stanowi poważne ograniczenie możliwości wnioskowania oraz, że tylko jedna kobieta w tej grupie wykazuje cechy otyłości. Ważnym czynnikiem sprzyjającym przyrostowi masy tłuszczowej ciała są też niskie poziomy estradiolu w surowicy. Przyrost masy tłuszczowej związany z niskimi stężeniami estradiolu i prawidłowymi poziomami IGF-I w surowicy daje w konsekwencji otyłość typu gynoidalnego, a ten typ rozkładu tkanki tłuszczowej występował w I grupie WHO.

Wyraźne zróżnicowanie poziomu IGF-I w surowicy pomiędzy grupami pacjentek z pierwotną niedoczynnością przysadki (I A) i wtórnym brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego (I B) wskazuje na konieczność osobnej analizy tych grup, a nie łącznego ich omówienia jako grupę I WHO. Zastanawiającą zależnością obserwowaną w grupie I A jest - sięgająca znamienności statystycznej - dodatnia korelacja poziomów IGF-I w surowicy z wiekiem [$r=0,96$; $p < 0,05$]. Występuje ona tutaj w zakresie bardzo niskich wartości IGF-I [33 - 89 ng/ml]. Wymaga to dalszych obserwacji i zgromadzenia większej liczby przypadków lub śledzenia zmian poziomów IGF-I w surowicy wraz z wiekiem wśród pacjentek z tą patologią. Otwartą kwestią pozostaje, na ile wpływ wywiera stosowana u pacjentek z pierwotną niedoczynnością przysadki substytucja, której nie mogłem ze względów lekarskich całkowicie u tych pacjentek wyłączyć przed

wykonaniem oznaczeń. Niedoczynność tarczycy, stanowiąca jeden z elementów pierwotnej niedoczynności przysadki, powoduje obniżanie poziomów IGF-I w surowicy [63]. W badaniach na zwierzętach całkowite usunięcie przysadki powodowało gwałtowne obniżanie się poziomów IGF-I w surowicy do wartości 50 ± 5 ng/ml. Wdrożenie u tych zwierząt suplementacji tyroksyną powodowało znamienne wzrost stężenia IGF-I w surowicy do około 65 - 70 ng/ml. Średnie stężenie IGF-I w surowicy w grupie pacjentek z pierwotną niedoczynnością przysadki w moim materiale wynosiło $54,9 \pm 24,9$ ng/ml. Występowanie w grupie pacjentek z pierwotną niedoczynnością przysadki niskiego, ale nie zerowego poziomu IGF-I w surowicy, można starać się wyjaśnić synergistycznym wpływem niskich poziomów insuliny, hGH i hormonów tarczycy na produkcję IGF-I w wątrobie. Niskie poziomy IGFBP-3 w surowicy obserwowane w tej grupie pacjentek można wiązać ze słabą indukcją jego syntezy przez IGF-I i hGH. Biorąc pod uwagę poziomy prolaktynemii jako kryterium diagnostyczne pierwotnej niedoczynności przysadki, kryterium to spełniłyby tylko 2 pacjentki (średni poziom PRL 0,4 ng/ml; a IGF-I 36,6 ng/ml). Fakt ten zdaje się potwierdzać dodatnią korelację IGF-I i PRL, aczkolwiek średni poziom IGF-I w surowicy w tej grupie to najwyżej połowa średniego poziomu IGF-I obserwowanego w grupie pacjentek menopauzalnych. Przy niskich wartościach LH zachowana jest też korelacja z masą ciała i BMI, co było już uprzednio omówione.

Średnie stężenie IGF-I w surowicy - obserwowane w pierwotnej niedoczynności przysadki - było prawie 6 krotnie niższe niż występujące w grupie pacjentek z wtórnym brakiem miesiączek pochodzenia podwzgórzowego (IB). Wprawdzie prosta regresja poziomów IGF-I od wieku dla grupy I B przebiega poniżej prostej regresji dla grupy kontrolnej, jednak różnice średnich poziomów IGF-I w surowicy między grupą IB i K nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej [ryc.10]. Prawie połowa (44,4%) kobiet tej grupy cechuje się reakcją anorektyczną, wyrażającą się w niższej średniej masie ciała i BMI niż w grupie kontrolnej, jak również wykazuje niższe średnie poziomy gonadotropin, estradiolu i prolaktynemii. Głęboki hipostrogenizm -

obserwowany w grupie pacjentek z wtórnym brakiem miesiączek pochodzenia podwzgórzowego - nie był kompensowany obwodową konwersją prekursorów androgennych do estrogenów w tkance tłuszczowej, gdyż pacjentki te wykazywały jak wspomniano reakcję anorektyczną, co manifestowało się w niniejszym badaniu najniższą wartością BMI i świadczyło o obecności niewielkich ilości tkanki tłuszczowej w organizmie tych kobiet. Przyrost masy ciała anorektycznych dziewcząt spowodowany powrotem do stosowania prawidłowej diety prowadzi do wzrostu poziomu IGF-I w surowicy [85].

W drugiej grupie WHO znalazły się równie młode kobiety jak w grupie pacjentek z wtórnym brakiem miesiączek pochodzenia podwzgórzowego ze stosunkowo wysokim średnim poziomem IGF-I. Cechą typową dla tej grupy jest zachowana produkcja estrogenów przez jajniki. Produkcja ta - wyrażająca się w średnich wartościach estradiolu - jest niższa niż w grupie kontrolnej, ale różnica ta nie jest znamienne statystycznie. Zarówno prosta regresji dla poziomów IGF-I od wieku, jak również ujemne korelacje IGF-I z wiekiem i IGFBP-3 z wiekiem są takie jak w grupie kontrolnej. Pojawiająca się tutaj słaba korelacja LH i BMI jest w tych zakresach poziomów LH opisywana w piśmiennictwie [76]. Wyższy niż w grupie kontrolnej poziom LH [$p < 0,02$] jest związany z patologią tej grupy, w której występują zaburzone relacje wydzielania LH do FSH. Zwracają uwagę podwyższone poziomy insulinemii na czczo w tej grupie, co może mieć wpływ również na znajdowany w tej grupie tak wysoki poziom IGF-I w surowicy. Wysoki poziom insuliny może częściowo znajdować wyjaśnienie w odsetku kobiet z wyższymi wartościami BMI ($BMI < 25$). Szereg publikacji wskazuje, jak to już wspomniałem poprzednio, na bardzo istotną rolę hiperinsulinemii u kobiet np. z ZPZJ w rozwoju patologii tej grupy. Sugeruje się dwojaki mechanizm patologii związanej z zaburzeniami jajczkowania w tej grupie. Jednym z mechanizmów jest zaburzenie relacji LH do FSH spowodowane mniejszą produkcją FSH i co z tym związane względny wzrostem poziomu LH, a drugim z nich mediowany jest poprzez opisany wcześniej wpływ insuliny na produkcję

androgenów jajnikowych [44,49,76]. Prace te wskazują na ścisłe związki relacji androgenów do estrogenów, poziomu LH i IGF-I ze wzrostem oporności receptora insulinowego. Poziomy DHEAS [$211,7 \pm 80$ ng/ml w por. $191,0 \pm 67,6$ ng/ml] jak również testosteronu [$0,84 \pm 1,56$ ng/ml w por. $0,68 \pm 0,32$ ng/ml] były wyższe w tej grupie niż w grupie kontrolnej, ale różnica nie sięgnęła znamienności statystycznej. Krzysiek i wsp. [49] obserwowali zmniejszenie stężeń androgenów w surowicy po terapii analogami GnRH, jak również znamienne statystyczny spadek stężenia insuliny w surowicy na czczo, któremu nie towarzyszył spadek poziomu glikemii po tej terapii, choć jak wcześniej wspomniałem nie znajduje to szerokiego poparcia w piśmiennictwie. Inni autorzy - oznaczając krzywą insulinemii po obciążeniu glukozą u otyłych kobiet z zespołem pęcherzykowego zwyrodnienia jajników - nie wykazali znamiennego spadku oporności receptora insulinowego po terapii analogami GnRH [65,71,76]. Przynajmniej w grupie pacjentek z ZPZJ typ rozkładu tkanki tłuszczowej ma najwyraźniej cechy rozkładu androidalnego. Tej kompozycji masy ciała połączonej z hiperinsulinemią przypisuje się współcześnie duże znaczenie w rozwoju dalszej patologii (miażdżyca, nadciśnienie). Wykazano związek pomiędzy hiperinsulinemią a nadciśnieniem tętniczym, mediowany przez układ sympatyczny. Wysokie poziomy insuliny powodują zmianę metabolizmu amin katecholowych w centralnym systemie nerwowym i co z tym związane zwiększony tonus sympatykoergiczny [71]. Mitogenne działanie wysokich poziomów IGF-I, insuliny i estradiolu jest czynnikiem ryzyka w rozwoju nowotworów w hormonozależnych tkankach. Opisana tu patologia może wiązać się z zaburzeniem relacji IGFBP-3 z wiekiem, BMI i LH. Szczególnie ciekawą podgrupą zaburzeń w obrębie II grupy WHO jest podgrupa pacjentek z anowulacją bez cech ZPZJ, ponieważ wysokie poziomy insulinemii i IGF-I nie wiążą się tutaj z podwyższonymi poziomami LH, którego poziom jest nawet znamienne niższy niż w grupie kontrolnej. Również średni poziom testosteronu nie różni się w grupie II C od grupy kontrolnej [$0,51 \pm 0,18$ ng/ml w por. $0,68 \pm 0,32$ ng/ml; $p > 0,05$]. Wspomniane wyżej, wysokie poziomy insuliny występujące w grupie II B częściowo mogą być wyjaśnione przez znajdowane

tu najwyższe w całym badanym materiale: średnie masa ciała i BMI. Również i w tym przypadku utrzymująca się anowulacja oraz obecność czynników mitogennych łączona jest z rozwojem dalszej patologii u tych kobiet (cukrzyca typu II, nadciśnienie, rak trzonu macicy). Najbardziej zaburzone relacje IGF-I w stosunku do jego białka wiążącego obserwowano w przypadku kobiet z hirsutyzmem bez cech ZPZJ i nadczynności kory nadnerczy. W grupie tej na szczególną uwagę zasługuje ujemna korelacja IGF-I z jego białkiem wiążącym - co w przypadkach hirsutizmu jak to wykazał Yen i wsp. - ma znaczenie dla rozwoju tej patologii [44]. Opisał on w tych przypadkach tzw. "wzmoczony efekt IGF-I" spowodowany niskim w stosunku do poziomu IGF-I stężeniem jego białka wiążącego co w konsekwencji prowadzi do nadmiaru wolnego IGF-I i nadmiernej stymulacji jednostki skórno-włosowej [44]. Wzrost stężenia wolnego IGF-I, który wykazuje stymulujący wpływ na 5 alfa reduktazę w skórze, prowadzi do wzrostu poziomu bardzo silnego androgeny jakim jest dehydrotestosteron w skórze [39]. Ten metabolit testosteronu powoduje stymulację jednostki skórno-włosowej. Insulina natomiast może synergistycznie z IGF-I zwiększać liczbę receptorów dla androgenów [39]. Podanie egzogenego testosteronu powoduje jego przemianę do estrogenów, które podwyższają poziomy IGF-I w surowicy [4]. Zastosowanie syntetycznego analogu testosteronu - nie ulegającego przemianie na tej drodze metabolicznej - wyklucza ten efekt [28]. Nadmiar hGH i IGF-I powoduje wzrost grubości skóry i nadmierną aktywność jej gruczołów [9].

W grupie II C obserwowano zależność poziomu IGFBP-3 od poziomu estradiolu, a również od poziomu FSH. Średnie poziomy testosteronu w surowicy w tej grupie nie były szczególnie wysokie ($0,57 \pm 0,18$ ng/ml; zakres 0,37-0,80 ng/ml). Zwracają uwagę niskie poziomy SHBG (globuliny wiążąca steroidy płciowe), średni poziom w tej grupie wynosi $18,5 \pm 16,6$ ng/ml. Średni poziom dehydroepiandrosteronu [$224,1 \pm 31,7$ ng/ml; zakres 117,2-352,5 ng/ml] nie różnił się od grupy kontrolnej.

Grupa III WHO jest szczególnie ciekawa ze względu na najwyższą średnią wieku spośród wszystkich grup WHO i niskie poziomy IGF-I w surowicy. Również i w

materiale badanym znalazły potwierdzenie obserwacje, że u kobiet po menopauzie w okresie kilku lat poziomy IGF-I utrzymują się na niskich poziomach, nie korelując z wiekiem. Jak dotychczas fakt ten nie znajduje wyczerpującego wyjaśnienia. Niektórzy autorzy obserwowali wzrost poziomu IGF-I po włączeniu transdermalnej substytucji estradiolem [75]. Doniesienia innych autorów dają kontrowersyjne wyniki [12,13,74]. W grupie tej poziom IGF-I dodatnio koreluje z poziomami estradiolu, mogłoby to stanowić podstawę do oczekiwań poprawy poziomu IGF-I po substytucji hormonalnej. IGFBP-3 w grupie tej osiąga najniższe poziomy, jest kwestią otwartą na ile zabezpiecza to mitogenne działanie wolnego IGF-I. Okres okołomenopauzalny jest znany ze szczególnej częstości zmian proliferacyjnych w organizmie kobiety, które w okresie przedmenopauzalnym wiązane są głównie z przewagą działania estradiolu i niewystarczającym poziomem progesteronu i estriolu, jednak zjawiskiem sprzyjającym działaniu mitogennemu może być również niski poziom IGFBP-3 w stosunku do IGF-I. W grupie tej niskie poziomy IGFBP-3 odwrotnie korelują z poziomami insuliny na czczo. Średni poziom tego ostatniego hormonu jest tu jednak najniższy spośród obserwowanych grup. Wysokie poziomy FSH w grupie III WHO ujemnie korelują z wartościami BMI. Może to wynikać z nasilania aromatyzacji obwodowej androgenów, co zależy zarówno od masy ciała, jak również od tego, czy kobieta posiada w tym okresie jajniki (fizjologiczna czy sztuczna menopauza). W badanej populacji wszystkie kobiety miały naturalną menopauzę.

Również w przypadkach przedwczesnego wygasania czynności jajników (grupa IIIA), a więc u kobiet młodszych nie ma zależności poziomu IGF-I od wieku. W tej grupie kobiet istnieją związki pomiędzy poziomem białka wiążącego IGF-I a poziomami hormonu wzrostu, FSH i estradiolu. Należy zaznaczyć, że utrzymuje się tu ujemna korelacja białka wiążącego (IGFBP-3) z wiekiem, co sugeruje nadmiar wolnego IGF-I w surowicy. Zaznaczyła się tu również ujemna korelacja hormonu wzrostu z wiekiem. Poziomy insulinemii są zbliżone do kobiet menopauzalnych. Jedyne co oprócz wieku odróżnia te dwie grupy (III A i III B) jest niski, ale statystycznie znamienne wyższy,

poziom estradiolu w grupie pacjentek z przedczesnym wygasaniem czynności jajników w porównaniu z grupą pacjentek po menopauzie. Odwrotna korelacja pomiędzy poziomami IGF-I i IGFBP-3 wydaje się być charakterystyczna dla grupy kobiet z naturalną menopauzą. Znaczenie tego faktu próbowałem omówić już wyżej. Przy tym zaznacza się odwrotna korelacja IGFBP-3 z masą ciała, BMI i poziomem insuliny. Ze względu na nie wykonywanie pomiarów stymulacyjnych wyrzutu hGH trudno jest odnieść się do pojawiających się tu korelacji między poziomami hormonu wzrostu i prolaktyny. Natomiast niskie poziomy prolaktyny obserwowane w tej grupie wydają się mieć związek z wartościami BMI, jak również ujemnie korelują z poziomem estradiolu. Wskazywałoby to na zbliżony mechanizm hipergonadotropinemii i wzrostu poziomu prolaktyny w kobiet menopauzalnych.

W grupie kobiet z hiperprolaktynemią istnieje bardzo zróżnicowany zakres poziomów estradiolu. Średni natomiast jego poziom nie był znamienne różny od grupy kontrolnej. Niższe niż w grupie kontrolnej były także poziomy gonadotropin. Zastosowana metoda oznaczania prolaktyny, podobnie jak w przypadku gonadotropin, nie różnicuje postaci biologicznie aktywnych i nieaktywnych. Mogłoby to tłumaczyć zmienność poziomu estradiolu i gonadotropin. W grupie tej istnieje zależność poziomów insuliny i prolaktyny. Prolaktyna, a zwłaszcza jej podwyższone poziomy wiążąc się ze swoim receptorem prowadzi pośrednio do zmian konformacji receptora insuliny i obniżenia jego zdolności do wiązania z ligandem. Zjawisko to nasila się po przekroczeniu 100 ng/ml prolaktyny [50,58].

Podobnie jak w grupie III WHO w przypadkach hipoestrogenizmu związanego z hiperprolaktynemią występuje osłabienie zależności IGF-I w wiekiem. Ujemna korelacja między poziomami IGF-I i prolaktyny mogłaby wynikać raczej ze stopnia zahamowania czynności jajników wraz ze wzrostem poziomów PRL. W odróżnieniu od grupy kobiet menopauzalnych poziom białka wiążącego IGF-I ściśle koreluje tu z poziomami IGF-I, aczkolwiek pojawiają się zależności poziomu IGFBP-3 od hormonu wzrostu i estradiolu. Tomograficzna lub w technice rezonansu magnetycznego diagnostyka mikrogruczolaka

w przysadce w zasadzie nie zmienia relacji typowych dla hiperprolaktynemii, jednak obserwowane poziomy prolaktyny są znacznie wyższe. Poziom IGF-I wykazuje pewne zależności od poziomu hormonu wzrostu i LH.

W podsumowaniu wyników i dyskusji można poważić się na następujące uogólnienia:

Niskie poziomy IGF-I i IGFBP-3 stwierdza się w przypadkach hipogonadyzmu tak hipogonadotropowego, jak i hipergonadotropowego.

Porównując grupę młodszych pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym i starszych z hipogonadyzmem hipergonadotropowym, mimo niższego poziomu estradiolu w pierwszej z tych grup, poziom IGF-I nie różni się w sposób istotny. Odpowiedzialny za ten brak różnicy wydaje się być wyższy poziom hGH u młodszych kobiet.

Potwierdzono istotną rolę wieku kobiet, ujemnie korelującego z poziomami IGF-I w surowicy, z wyjątkiem grup pacjentek z hypoestrogenizmem i/lub hiperprolaktynemią czynnościową.

Za obserwowaną, mogącą mieć znaczenie dla efektów terapii zarówno substytucyjnej estrogenami jak i leczeniu niskorosłości u dzieci, dodatnią korelację poziomów estradiolu i IGF-I w zakresie stężeń estradiolu do 0,4 do 100 pg/ml odpowiedzialny jest przedział stężeń 25-50 pg/ml. Pacjentki, których poziomy estradiolu w surowicy nie przekraczały 50 pg/ml są starsze i mają niższe stężenie IGF-I niż kobiety z poziomami estradiolu powyżej 50 pg/ml.

W grupie anowulacyjnych zaburzeń cyklu, z prawidłowymi poziomami gonadotropin i estradiolu oraz wysokimi poziomami IGF-I i IGFBP-3 w surowicy jak również podwyższonymi poziomami insuliny stwierdzano dodatnią korelację surowiczego poziomu IGF-I zarówno z poziomem insuliny, jak i zaawansowaniem androgenizacji.

U pacjentek z zaburzeniami cyklu miesięczkowego nie stwierdza się obecnej w grupie kontrolnej korelacji poziomów prolaktyny w wiekiem.

W grupie pacjentek z hiperprolaktynemią poziomy tego hormonu korelują ujemnie z IGF-I a dodatkowo z insuliną. Przy wysokich poziomach prolaktyny w surowicy, średni

poziom insuliny nie różni się wprawdzie znamienne od stwierdzanego w grupie II, ale poziom IGF-I odwrotnie niż w grupie II, ujemnie koreluje z poziomem insuliny na czczo w surowicy. Sugerować to mogłoby tak bezpośredni, jak i pośredni - poprzez insulinę - wpływ prolaktyny na poziomy IGF-I.

Obserwacje na podstawie powyższych wyników i rozważań można by ująć w postaci następujących wniosków:

Wnioski

1. W kobiet z zaburzeniami cyklu miesięczkowego zasadniczym czynnikiem, obok wieku, modulującym poziom IGF-I wydaje się być poziom estradiolu w surowicy. Ścisłe korelacje tych parametrów dotyczą jednakże tylko przedziału stężeń estradiolu 25-50 pg/ml.
2. Typowe dla określonych zaburzeń cyklu, wysokie podstawowe poziomy insuliny i prolaktyny w surowicy także wydają się w istotny sposób wiązać z poziomem w surowicy IGF-I, przy czym hiperprolaktynemia wydaje się odwracać relację insuliny z IGF-I, a dodatnia korelacja tych parametrów wiąże się z androgenizacją.

Streszczenie

Insulinopodobny czynnik wzrostu-I (IGF-I, somatomedyna C) pełni szereg istotnych funkcji w organizmie; jako mediator działania hormonu wzrostu na narządy jak również poprzez swój własny receptor i receptory homologiczne insuliny i IGF-II wywiera wpływ na szereg tkanek. W układzie rozrodczym insulinopodobny czynnik wzrostu-I (IGF-I) odgrywa również ważną rolę. Oddziałuje on zarówno na drodze endokrynnej, parakrynnej jak i prawdopodobnie na drodze autokrynnej, jako przede wszystkim amplifikator działania hormonów gonadotropowych i co oczywiste również somatotropiny. Aktywność tego czynnika wzrostowego zależy też od wiązania ze specyficznymi białkami pełniącymi nie tylko rolę transportową i magazynującą, ale prawdopodobnie mogących bezpośrednio oddziaływać na komórki.

Istnieją doniesienia o roli parametrów takich jak: masa ciała, wiek, surowicze poziomy insuliny, prolaktyny, tyroksyny czy glikokortykoidów w regulacji poziomów IGF-I w surowicy. Wiadomo również, że zmiany masy ciała, nadprodukcja lub niedobór wspomnianych hormonów w istotny sposób wpływają na prawidłowość cykli miesięczkowych. Cykle miesięczne pojawiają się też i zanikają w określonym wieku. Interesującym zatem zagadnieniem wydawało się być znalezienie odpowiedzi na pytanie jakie są poziomy IGF-I w surowicy w zaburzeniach cyklu, w których istnieje określona konstelacja wspomnianych czynników, typowa dla danej grupy zaburzeń, klasyfikowanych zarówno w oparciu o wiodące zmiany hormonalne jak i o bardziej szczegółową etiologię.

Kliniczne znaczenie prawidłowych poziomów IGF-I wiąże się między innymi z przypisywaną temu czynnikowi rolę w utrzymaniu funkcji i struktury szeregu narządów. Podjęto kliniczne próby substytucji hormonu wzrostu lub rekombinowanego IGF-I w przypadkach ich obniżenia, jak to ma miejsce np. w geriatric, lub też wpływu na jego poziom pośrednio (np. przy użyciu hormonalnej terapii zastępczej).

Równolegle więc z powyższym pytaniem rodziło się następne, o zasadniczy czynnik modyfikujący poziom IGF-I w określonym typie zaburzeń cyklu.

Zatem celem pracy była ocena:

1. Poziomów insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I) i jego białka wiążącego (IGFBP-3) w surowicy w grupach zaburzeń cyklu miesięczkowego (zarówno według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia - WHO, jak również uwzględniających ich szczegółową etiologię)

2. Wpływu parametrów takich jak wiek, masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI) oraz poziomy ludzkiego hormonu wzrostu (hGH), insuliny, prolaktyny, gonadotropin i estradiolu w surowicy na stężenia IGF-I i IGFBP-3 w poszczególnych grupach zaburzeń cyklu miesięcznego.

Badaniom poddano 88 pacjentek z zaburzeniami cykli miesięczkowych [średni wiek $34,3 \pm 10,4$ lat; zakres 16-56 lat, średnia masa ciała $67,0 \pm 18,8$ kg; zakres 38,8-130 kg, średnia wartość BMI $25,2 \pm 6,7$; zakres 15,2-48,3, 20,5% pacjentek otyłych] (**grupa A**) oraz 15 zdrowych, regularnie miesiączkujących kobiet z cyklami owulacyjnymi, stanowiących grupę porównawczą [średni wiek $36,3 \pm 8,7$ lat; zakres 18-48 lat, średnia masa ciała $68,5 \pm 14,0$ kg; zakres 48-95 kg, średnia wartość BMI $25,7 \pm 4,4$; zakres 19,5-34,1, odsetek pacjentek otyłych 13,3] (**grupa K**).

Klasyfikacji typu zaburzeń miesięczkowych (pacjentki z pierwotnym i wtórnym brakiem miesiączek lub długością cykli odbiegającą od 24-30 dni) dokonywano w oparciu o współcześnie stosowane kryteria. Kwalifikacji do grup zaburzeń cyklu miesięcznego dokonywano w oparciu o: wyniki testu progesteronowego, estrogenowo-progesteronowego, pomiary zarówno podstawowych stężeń prolaktyny, gonadotropin i estradiolu w surowicy jak i wyniki testów stymulacyjnych z zastosowaniem metoklopramidu, tyreoliberyny oraz gonadoliberyny. Wykonano także niezbędne badania obrazowe (tomografia komputerowa, obrazowanie w technice magnetycznego rezonansu jądrowego, ultrasonografia).

W przypadku kobiet miesiączkujących, poziomy insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I), białka wiążącego insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFBP-3), ludzkiego hormonu wzrostu (hGH), insuliny, prolaktyny (PRL), hormonu

luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu oznaczano w surowicy uzyskanej wirowaniem z krwi pobranej między 8 a 10 dniem po rozpoczęciu krwawienia, w warunkach podstawowych, na czczo. Jeśli występował wtórny brak miesiączek surowicę do oznaczeń uzyskiwano w analogicznych warunkach. Poziomy IGF-I i IGFBP-3, hGH, insuliny, prolaktyny, gonadotropin, estradiolu, testosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu, globuliny wiążącej hormony płciowe w surowicy oznaczano przy pomocy zestawów RIA. W obliczeniach statystycznych za poziom istotności przyjęto $\alpha = 0,05$.

W konsekwencji tych badań wyróżniono; 6 grup pacjentek z zaburzeniami cyklu miesięcznego według klasyfikacji WHO [grupa I - niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa; grupa II - zaburzenia czynności podwzgórzowo-przysadkowej; grupa III - pierwotna niewydolność jajników; grupa V+VI - pacjentki z hiperprolaktynemią; grupa V - guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wytwarzające prolaktynę; grupa VI - zaburzenia czynności podwzgórzowo-przysadkowej połączone z hiperprolaktynemią] i 7 grup pacjentek w oparciu o szczegółową etiologię zaburzeń cyklu miesięcznego [grupa IA - pierwotna niedoczynność przysadki mózgowej; IB - wtórny brak miesiączek pochodzenia podwzgórzowego; IIA - zespół pęcherzykowego zwyrodnienia jajników (ZPZJ); II B - brak jajczkowania bez cech ZPZJ; II C pacjentki z hirsutyzmem bez cech ZPZJ i/lub nadczynności kory nadnerczy; IIIA - przedwczesne wygasanie czynności jajników; IIIB - naturalna menopauza). Wyróżniono także podgrupy A₁ (grupa A z wyjątkiem pacjentek z hiperprolaktynemią), A₂ (grupa A z wyjątkiem pacjentek z hipergonadotropinemią) oraz podgrupy pacjentek: z niskimi stężeniami estradiolu, wysokimi stężeniami insuliny w surowicy niezależnie od ich etiologii oraz podgrupę pacjentek których wiek jest niższy niż 35 lat jak również stworzono podgrupy pacjentek zgodnie z klasami wartości BMI. Wydzielenie wspomnianych podgrup miało na celu dokładniejszą ocenę wpływu zmian tych czynników na poziom IGF-I i IGFBP-3 w surowicy.

W badanym materiale nie stwierdzono przypadków wad lub nabytych uszkodzeń macicy (grupa IV WHO) ani guzów pourazowych lub pozapalnych uszkodzeń regionu podwzgórzowo-przysadkowego (grupa VII WHO).

W grupach A i K średnie poziomy IGF-I oraz IGFBP-3 w surowicy nie różniły się istotnie statystycznie [odpowiednio $276,7 \pm 124,1$ ng/ml w por. do $282,3 \pm 106,9$ ng/ml; $3,9 \pm 1,5$ ng/ml w por. do $3,3 \pm 0,7$ ng/ml]. Podobnie średnie stężenia powyższych parametrów nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami A, A₁ [$272,8 \pm 135,4$ ng/ml], A₂ [$297,6 \pm 124,9$ ng/ml] i K. W grupach A i K obserwowano statystycznie znamienne spadek poziomów IGF-I w surowicy z wiekiem [$r_A = -0,56$; $p < 0,05$, $r_K = -0,72$; $p < 0,01$]. Podobna zależność poziomów IGF-I w surowicy z wiekiem pacjentek występowała w grupach A₁ [$r = -0,59$] i A₂ [$r = -0,49$]. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w grupach A i K obniżały się [$r_A = -0,34$; $p < 0,05$, $r_K = -0,56$; $p < 0,05$] wraz z wiekiem. W grupach A i K występowała dodatnia korelacja poziomów IGF-I i jego białka wiążącego (IGFBP-3) [$r_A = 0,63$; $p < 0,001$, $r_K = 0,92$; $p < 0,001$]. Średnie stężenie insuliny w grupie A było znamienne wyższe od grupy K [$27,0 \pm 26,2$ w por. do $19,9 \pm 7,8$ mIU/ml; $p < 0,05$]. Spowodowane to mogło być obecnością pacjentek z hiperinsulinemią (II grupa WHO i niektóre pacjentki z hiperprolaktynemią).

Grupa I (niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa) obejmowała 13 pacjentek cechujących się niskimi poziomami gonadotropin i estradiolu w surowicy (średnie: LH- $0,98 \pm 1,8$ mIU/ml; FSH- $1,9 \pm 1,8$ mIU/ml; estradiol- $18,1 \pm 12,7$ pg/ml). Średni poziom IGF-I w surowicy w grupie I [$189,0 \pm 137,4$ ng/ml] nie różnił się istotnie statystycznie od obserwowanego w grupie kontrolnej i w grupie III. Natomiast był znamienne niższy niż w grupach II, V, VI i V+VI [$p < 0,05$]. Nie stwierdzono korelacji poziomu IGF-I w surowicy z wiekiem w tej grupie, natomiast obserwowano taką zależność dla IGFBP-3 [$r = -0,63$; $p < 0,05$]. Średni poziom IGFBP-3 w surowicy wynosił w grupie I $4,0 \pm 3,3$ ng/ml nie różniąc się istotnie statystycznie od pozostałych grup podziału WHO. Poziomy IGF-I i IGFBP-3 w surowicy w tej grupie pacjentek wykazywały statystycznie istotną korelację [$r = 0,96$; $p < 0,001$].

Grupa I (hipogonadyzmem hipogonadotropowy) okazała się niejednorodna pod względem poziomu w surowicy IGF-I i IGFBP-3. Zdecydowanie niskie wartości tych czynników w surowicy znaleziono jedynie u 4 pacjentek z pierwotną niedoczynnością przysadki mózgowej (grupa I A) wymagających stałej substytucji hormonów tarczycy i kory nadnerczy. Poziomy IGF-I w grupie I A mieściły się w zakresie zaledwie 33,3-89,3 ng/ml [średnia wartość $54,9 \pm 24,9$ ng/ml-najniższa w całym badanym materiale], a poziomy IGFBP-3 w zakresie 0,9-2,0 ng/ml. W tych zakresach wartości u wspomnianych pacjentek poziom IGF-I w surowicy korelował dodatnio [$r=0,96$; $p < 0,05$] z wiekiem, jednakże ze względu na małą liczbę pacjentek fakt ten jest trudny do oceny. W grupie I stwierdzano także najniższe średnie stężenie 17-beta estradiolu w surowicy wśród grup podziału WHO. Należy podkreślić, że otyłość stwierdzano u 23,1% pacjentek grupy I. Średni poziom hGH w surowicy [$5,3 \pm 5,4$ ng/ml] był wyższy [$p < 0,05$] niż w grupie III o podobnie niskim stężeniu IGF-I w surowicy [$170,8 \pm 30,1$ ng/ml], a nieco wyższym [$p < 0,05$] poziomem estradiolu [$32,6 \pm 17,8$ pg/ml].

Pacjentki grupy III były średnio o około 16 lat starsze od pacjentek grupy I [średni wiek $47,3 \pm 7,5$ lat w por. do $31,8 \pm 9,0$ lat; $p < 0,001$] i charakteryzowały się najniższym średnim poziomem IGF-I w surowicy wśród grup WHO. Poziom ten był również znamienne niższy [$p < 0,001$] niż w grupie kontrolnej. W grupie III obserwowano dodatnią korelację pomiędzy poziomami estradiolu w surowicy, w zakresie wartości od 17,2 do 76 pg/ml, a poziomami IGF-I [zakres 125,1-226,5 ng/ml] [$r=0,60$; $p < 0,02$].

Obserwacje te zdają się wskazywać na istotną rolę dwu spośród badanych czynników (poziomów hGH i estradiolu) w regulacji stężeń IGF-I w surowicy w grupie I (ponieważ przy bardzo niskich poziomach estradiolu w surowicy, średnie stężenie IGF-I nie różni się od występującego w grupie K), a estradiolu w grupie III. Również porównanie podgrupy pacjentek z niskimi poziomami estradiolu w surowicy (< 50 pg/ml-niezależnie od etiologii) z pozostałymi pacjentkami z zaburzeniami cykli miesięczkowych, pozwala stwierdzić istotne statystycznie różnice: średnich wartości wieku [odpowiednio

37,2±11,6 lat i 31,6±8,8 lat; $p < 0,001$] i średniego stężenia IGF-I w surowicy [213,4±115 ng/ml i 324,1±114,0 ng/ml; $p < 0,001$]. W podgrupie pacjentek z hipoestrogenemią zależność poziomów IGF-I i estradiolu w surowicy jest istotna statystycznie [$r=0,40$; $p < 0,02$], natomiast u pozostałych pacjentek z zaburzeniami cykli korelacja ta zanika [$r=0,04$]. Wspomniana istotna statystycznie korelacja poziomów IGF-I i estradiolu utrzymuje się do poziomu estradiolu 100 pg/ml [$r=0,44$; $p < 0,001$], aczkolwiek w tym poszerzonym przedziale zanika znamienność różnic średnich stężeń IGF-I i średnich wartości wieku pacjentek. Wydaje się, że za opisane istotne statystycznie korelacje odpowiada zależność poziomów IGF-I i estradiolu występująca w przedziale stężeń estradiolu 25-50 pg/ml [$r=0,61$; $p < 0,02$]. Ponadto w grupie III A (przedwczesne wygaśnięcie czynności hormonalnej jajników) w porównaniu z grupą kontrolną wykazano znamienne niższe [$p < 0,01$] średnie poziomy IGF-I [178,9±35,8 ng/ml i 282,3±106,9 ng/ml] oraz niższe poziomy estradiolu [43,3±19,7 pg/ml i 151,2±111,7 pg/ml] przy jednoczesnym braku istotnych statystycznie różnic średnich wartości wieku [40,9±5,5 lat i 36,3±8,7 lat].

Grupa II (42 pacjentki) charakteryzowała się średnim poziomem estradiolu [107,4±66,5 pg/ml] zbliżonym do grupy kontrolnej [$p > 0,05$] i średnim wiekiem o około 6 lat niższym [$p < 0,05$] od grupy kontrolnej. Średni poziom IGF-I [332,2±124,1 ng/ml] i IGFBP-3 [4,1±1,1 ng/ml] w surowicy nie różnił się znamienne od opisanego w grupie kontrolnej. Cechą wyróżniającą tę grupę jest wyższy [$p < 0,05$] średni poziom insuliny w surowicy na czczo [32,9±33,6 mIU/ml] w porównaniu z grupami I [19,1±17,3 mIU/ml], III [16,5±8,0 mIU/ml] i kontrolną [19,9±7,8 mIU/ml]. Nie różnił się on tylko od występującego u pacjentek z hiperprolaktynemią. Średni poziom LH w grupie II [10,8±7,8 mIU/ml] był statystycznie znamienne wyższy [$p < 0,02$] od opisywanego w grupie kontrolnej [7,5±1,3 mIU/ml]. Należy zaznaczyć, że średnie wartości masy ciała [70,8±21,3 kg] i BMI [26,3±7,6] nie różniły się istotnie od obserwowanych w grupie kontrolnej [odpowiednio 68,5±14,0 kg; 25,7±4,4].

Również i grupa II WHO nie była jednorodna, wzięwszy pod uwagę czynniki wykazujące istotne korelacje z poziomami IGF-I i IGFBP-3. Dodatnia korelacja [$r=0,75$; $p<0,001$] pomiędzy poziomami IGF-I i insuliny występowała tylko w grupie pacjentek z zespołem pęcherzykowego zwyrodnienia jajników (grupa II A; ZPZJ - LH/FSH >2). W grupie tej zatem istotnym czynnikiem modyfikującym stężenia IGF-I w surowicy wydaje się być wysoka insulinemia. Poziomy estradiolu w surowicy wyższe [$119,5 \pm 76,8$ pg/ml; zakres 39,3-281,7 pg/ml] [$p<0,05$] niż zakres wartości w grupie III nie korelują już dalej z poziomami IGF-I w surowicy. Jednakże wpływu insulinemii na poziomy IGF-I w surowicy nie udało się już potwierdzić u pozostałych pacjentek z grupy II (grupa II B - brak jajczkowania bez cech ZPZJ; LH/FSH 1:1). Grupy II A, II B a także II C wykazują różnice w nasileniu androgenizacji - bardziej wyraznej w grupie II A (średni poziom testosteronu $1,23 \pm 2,24$ ng/ml; częstość hirsutyzmu 100%) niż w grupie II B czy II C [średnie poziomy testosteronu odpowiednio $0,84 \pm 1,56$ ng/ml i $0,57 \pm 0,18$ ng/ml; częstość hirsutyzmu 33% i 100%; test $\chi^2=4,25$ $p<0,05$ dla porównania liczby pacjentek z poziomem testosteronu w surowicy $>0,7$ ng/ml].

Grupa II C składała się z 8 pacjentek wydzielonych z grupy II B cechujących się hirsutyzmem bez cech ZPZJ i/lub nadczynności kory nadnerczy. Średni wiek tych pacjentek [$36,0 \pm 8,8$ lat] był niemal identyczny z występującym w grupie kontrolnej, a znamienne wyższy [$p<0,05$] od obserwowanego w grupie II A. Pomimo tego średni poziom estradiolu w surowicy [$68,5 \pm 24,6$ pg/ml] był istotnie statystycznie niższy [$p<0,05$] tak od grupy II A jak i K. Średnie stężenia IGF-I [$323,5 \pm 133,9$ ng/ml] jak i IGFBP-3 [$3,7 \pm 1,2$ ng/ml] nie różniły się od opisanych w grupach II, II A, II B i K. Obserwowano tutaj dodatnią korelację poziomu IGFBP-3 a ujemną poziomu IGF-I z wiekiem [odpowiednio $r=0,75$; $p<0,05$; $r=-0,92$; $p<0,01$] oraz ujemną poziomów IGF-I i jego głównego białka wiążącego [$r=-0,82$; $p<0,02$].

Zatem w grupie II istotnymi czynnikami modyfikującymi poziom IGF-I w surowicy wydają się być insulinemia i nasilenie androgenizacji.

W grupie pacjentek z hiperprolaktynemią (grupa V+VI WHO) średnie wartości wieku, masy ciała, BMI były porównywalne z grupą II i K. Średnie poziomy IGF-I [$291,1 \pm 67,5$ ng/ml] i IGFBP-3 [$3,7 \pm 0,9$ ng/ml] były także porównywalne z występującymi w grupach II i K. Uwagę zwracają wysokie, podobne jak w grupie II średnie stężenia insuliny w surowicy [$27,8 \pm 18,7$ mIU/ml]. Ujemna korelacja poziomów IGF-I w surowicy z wiekiem nie sięga poziomu znamienności statystycznej, natomiast wykazano istnienie ujemnych korelacji: poziomów IGFBP-3 w surowicy z wiekiem i z poziomami estradiolu [odpowiednio $r = -0,67$; $p < 0,01$ - $r = -0,58$; $p < 0,02$] oraz dodatkowo pomiędzy poziomami IGF-I i IGFBP-3 [$r = 0,72$; $p < 0,001$]. Stwierdzono także ujemne korelacje poziomów PRL z IGF-I i IGF-I z insuliną [odpowiednio $r = -0,51$; $p < 0,05$ i $r = -0,48$; $p < 0,05$] a także dodatnią korelację poziomów insuliny i prolaktyny w surowicy [$r = 0,57$; $p < 0,02$].

W podsumowaniu wyników i dyskusji można poważać się na następujące uogólnienia:

Niskie poziomy IGF-I i IGFBP-3 stwierdza się w przypadkach hipogonadyzmu tak hipogonadotropowego, jak i hipergonadotropowego.

Porównując grupę młodszych pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym i starszych z hipogonadyzmem hipergonadotropowym, mimo niższego poziomu estradiolu w pierwszej z tych grup, poziom IGF-I nie różni się w sposób istotny. Odpowiedzialny za ten brak różnicy wydaje się być wyższy poziom hGH u młodszych kobiet.

Potwierdzono istotną rolę wieku kobiet, ujemnie korelującego z poziomami IGF-I w surowicy, z wyjątkiem grup pacjentek z hipoestrogenizmem i/lub hiperprolaktynemią czynnościową.

Za obserwowaną, mogącą mieć znaczenie dla efektów terapii zarówno substytucyjnej estrogenami jak i leczeniu niskorosłości u dzieci, dodatnią korelację poziomów estradiolu i IGF-I w zakresie stężeń estradiolu do 0,4 do 100 pg/ml odpowiedzialny jest przedział stężeń 25-50 pg/ml. Pacjentki, których poziomy estradiolu w surowicy nie przekraczały 50 pg/ml są starsze i mają niższe stężenie IGF-I niż kobiety z poziomami

estradiolu powyżej 50 pg/ml.

W grupie anowulacyjnych zaburzeń cyklu, z prawidłowymi poziomami gonadotropin i estradiolu oraz wysokimi poziomami IGF-I i IGFBP-3 w surowicy jak również podwyższonymi poziomami insuliny stwierdzano dodatnią korelację surowiczego poziomu IGF-I zarówno z poziomem insuliny, jak i zaawansowaniem androgenizacji.

U pacjentek z zaburzeniami cyklu miesięczkowego nie stwierdza się obecnej w grupie kontrolnej korelacji poziomów prolaktyny w wiekiem.

W grupie pacjentek z hiperprolaktynemią poziomy tego hormonu korelują ujemnie z IGF-I a dodatnio z insuliną. Przy wysokich poziomach prolaktyny w surowicy, średni poziom insuliny nie różni się wprawdzie znamienne od stwierdzanego w grupie II, ale poziom IGF-I odwrotnie niż w grupie II, ujemnie koreluje z poziomem insuliny na czczo w surowicy. Sugerować to mogłoby tak bezpośredni, jak i pośredni - poprzez insulinę - wpływ prolaktyny na poziomy IGF-I.

Obserwacje na podstawie powyższych wyników i rozważań można by ująć w postaci następujących wniosków:

Wnioski

1. W kobiet z zaburzeniami cyklu miesięczkowego zasadniczym czynnikiem, obok wieku, modulującym poziom IGF-I wydaje się być poziom estradiolu w surowicy. Ścisłe korelacje tych parametrów dotyczą jednakże tylko przedziału stężeń estradiolu 25-50 pg/ml.
2. Typowe dla określonych zaburzeń cyklu, wysokie podstawowe poziomy insuliny i prolaktyny w surowicy także wydają się w istotny sposób wiązać z poziomem w surowicy IGF-I, przy czym hiperprolaktynemia wydaje się odwracać relację insuliny z IGF-I, a dodatnia korelacja tych parametrów wiąże się z androgenizacją.

Summary

Body mass, age, serum insulin, prolactin, growth hormone, thyroxin, and glucocorticoids levels could influence serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) as well as insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels. Menstrual cycle pattern could be impaired by the changes in body mass as well as synthesis and secretion of the hormones. Menstrual bleedings appear and cease in certain age of women.

It seemed interesting to assess IGF-I serum levels in women with changes of hormonal milieu typical for WHO classification of menstrual disturbances. The equally important question was to find out which factor seemed to be of utmost importance in regulation of serum IGF-I levels in each group of menstrual disturbances.

Therefore the aim of the study was:

- to measure serum IGF-I and IGFBP-3 levels in groups women with menstrual disturbances classified according both: to WHO and their etiology.

- to evaluate the impact of such important parameters as: age, body mass, body mass index (BMI), serum levels of hGH, insulin, prolactin, gonadotropins, and estradiol on serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in various groups of menstrual disturbances.

Serum levels of IGF-I, IGFBP-3, hGH, insulin, prolactin, LH, FSH, estradiol, testosterone, dehydroepiandrosterone, and sex hormone binding globin as well as age, body mass and BMI were assessed in 88 women with menstrual disturbances; group A [mean age $34.3 \pm 10,4$ years; range 16-56 years; mean body mass 67.0 ± 18.8 kg; range 38.8-130 kg; mean BMI 25.2 ± 6.7 ; range 15.2-48.3; obesity rate 20,5%].

15 healthy women with regular menstrual pattern and ovulatory cycles were controls [group K] [mean age $36.3 \pm 8,7$ years; range 18-48 years; mean body mass 68.5 ± 14.0 kg; range 48-95 kg; mean BMI 25.7 ± 4.4 ; range 19.5-34.1; obesity rate 13,3%].

Classification of type of menstrual disturbances was carried out according to WHO guidelines as well as the origin of the disturbances. Serum levels of hormones were

measures by means of RIA kits.

Group A was divided into 6 groups of menstrual disturbances accordingly to WHO guidelines [group I - hypothalamic-hypophyseal insufficiency; group II - functional hypothalamic-hypophyseal disturbances; group III - primary ovarian failure; group V+VI - hyperprolactinemic patients; group V - microprolactinoma; group VI - hyperprolactinemic patients without microprolactinoma] as well as 7 groups taking into consideration the origin of disturbances [IA - primary hypophyseal insufficiency; IB - hypothalamic amenorrhoea; II A - polycystic ovary syndrome; II B - anovulatory cycles without PCOS; II C hirsutism without PCOS and/or hypersecretion of glucocorticoids; III A - premature ovarian failure; III B - menopausal patients].

Group A was also divided taking into account: serum estradiol levels [below and over 50 pg/ml], fasting serum insulin level [below and over 25 mIU/ml], fasting basal prolactin level [below and over 27.3 ng/ml] as well as age [below and over 35 years], and BMI.

There was not any significant difference between serum IGF-I and IGFBP-3 levels [276.7 ± 124.1 ng/ml; 282.3 ± 106.9 ng/ml resp. and 3.9 ± 1.5 ng/ml; 3.3 ± 0.7 ng/ml resp.] between groups A and K. In both groups there was a negative, statistically significant correlation between both serum IGF-I and IGFBP-3 levels and age [$r_A = -0,56$, $p < 0,05$; $r_K = -0,72$; $p < 0,01$ and $r_A = -0,34$ $p < 0,05$; $r_K = -0,56$; $p < 0,05$ resp.]. A close link between serum IGF-I and IGFBP-3 levels was also found in both groups [$r_A = 0,63$, $p < 0,001$; $r_K = 0,92$; $p < 0,001$]. Mean serum insulin level was higher in group A in comparison to group K [27.0 ± 26.2 mIU/ml and 19.9 ± 7.8 mIU/ml; $p < 0,05$]. That could be associated with higher rate of hyperinsulinemic patients in groups II and V+VI.

Low serum gonadotropin [mean LH- 0.98 ± 1.8 mIU/ml; FSH- 1.9 ± 1.8 mIU/ml] and estradiol [mean level- 18.1 ± 12.7 pg/ml] levels were typical for 13 women of group I (hypothalamic-hypophyseal insufficiency). Mean serum IGF-I level [$189.0 \pm 137,4$ ng/ml] was significantly lower [$p < 0,05$] than found in groups II, V, VI, V+VI, but did not

differ significantly from controls. No correlation between IGF-I and age was found in this group. Mean serum IGFBP-3 level [4.0 ± 3.3 ng/ml] showed no significant difference in comparison with other WHO groups. Statistically significant correlations were found between serum IGFBP-3 levels and age [$r = -0.63$; $p < 0.05$] as well as levels of IGF-I [$r = 0.96$; $p < 0.001$].

Very low serum IGF-I [54.9 ± 24.9 ng/ml; range 33.3-89.3 ng/ml] and IGFBP-3 [1.3 ± 0.6 ng/ml; range 0.9-2.0 ng/ml] levels were found in 4 patients with primary hypophyseal insufficiency (IA) who required constant thyroxin and glucocorticoid supplementation. A positive correlation between serum IGF-I levels and age was found in this group [$r = 0.96$; $p < 0.05$], although the number of cases was very limited.

The obesity rate in group I was 23.1%.

Despite the significant difference in mean serum hGH between groups I and III [5.3 ± 5.4 ng/ml; 2.4 ± 1.3 ng/ml; $p < 0.05$ resp.] and serum estradiol level [18.1 ± 12.7 pg/ml; 32.6 ± 17.8 pg/ml; $p < 0.05$ resp.] as well as in mean age [31.8 ± 9.0 years; 47.3 ± 7.5 years; $p < 0.001$] - no difference between groups I and III were found in both serum IGF-I [189.0 ± 137.4 ng/ml; 170.8 ± 30.1 ng/ml resp.] and IGFBP-3 levels [4.0 ± 3.3 ng/ml; 3.2 ± 1.0 ng/ml resp.].

The mean age of women in group III was significantly higher than observed in controls as well as their mean serum IGF-I level was also significantly lower [$p < 0.001$] than that of group K. There was a positive significant correlation between serum estradiol [range 17.2-76 pg/ml] and IGF-I [125.1-226.5 ng/ml] levels [$r = 0.60$; $p < 0.02$].

These facts suggest the role of serum growth hormone and serum estradiol levels in regulation of serum IGF-I level in those group I (low estradiol level combined with normal hGH level are sufficient to maintain IGF-I level comparable with controls). In group III estradiol level seems to be the most important factor in IGF-I level regulation.

Having had compared the mean IGF-I levels between women with serum estradiol

levels below and over 50 pg/ml, the level in hipoestrogenemic group was significantly lower than in other patients of group A [213.4 ± 115 ng/ml; 324.1 ± 114 ng/ml; $p < 0,001$ resp.]. Patients with lower IGF-I level were also significantly older [37.2 ± 11.6 ; 31.6 ± 8.8 resp; $p < 0.001$]. A correlation between serum IGF-I and estradiol levels was observed only in hipoestrogenemic subjects [$r = 0.40$; $p < 0.02$]. The link still existed if the range of estradiol levels was extended up to 100 pg/ml [$r = 0.44$; $p < 0.001$], but no statistical significance was found between mean values of IGF-I and age. In order to find which part of range of 0.4-100 pg/ml of estradiol concentration is particularly responsible for that link, the range was split into 4 subgroups. The correlation was maintained only within the range of 25 to 50 pg/ml [$r = 0.61$; $p < 0.02$]. Yet another proof was found in patients with premature ovarian failure (III A). The mean serum IGF-I level in that group [178.9 ± 35.8 ng/ml] as well as mean estradiol level [43.3 ± 19.7 pg/ml] were found lower [$p < 0.01$] when compared to group K, but there was no significant difference as far as mean age is concerned [40.9 ± 5.5 ; 36.3 ± 8.7 years].

Mean serum estradiol level [107.4 ± 66.5 pg/ml] in group II (42 patients) did not differ significantly when compared to controls. However the mean age was lower [$p, 0.05$] [30.8 ± 8.8 years]. The mean serum IGF-I and IGFBP-3 levels did not differ significantly from controls [332.2 ± 124.1 ng/ml; 4.1 ± 1.1 ng/ml]. However, the mean fasting insulin level was significantly higher [32.9 ± 33.6 mIU/ml] from all (groups I [19.1 ± 17.3 mIU/ml], III [16.5 ± 8.0 mIU/ml and K) but hiperprolactinemic groups. What's important there were no difference in mean BMI or body mass between group II and K.

As far as relations between IGF-I and IGFBP-3 and other parameters are concerned, group II was not homogenous. The close link between serum IGF-I and insulin levels was found only in PCOS patients (II A). No correlation was observed between serum IGF-I and estradiol. The level of androgenicity differs between groups IIA, IIB and II C [χ^2 test on number of patients with testosterone level > 0.7 ng/ml = 4.25;

$p < 0.05$]. A positive link between IGFBP-3 and age [$r = 0.75$; $p < 0.05$] as well as negative between IGF-I and age [$r = -0.92$; $p < 0.01$] existed in group II C. In the same group there was a negative correlation between IGF-I and IGFBP-3 [$r = -0.82$; $p < 0.02$].

Serum fasting level of insulin and level of androgenicity seem to exert impact on IGF-I levels in group II.

Mean serum IGF-I [291.1 ± 67.5 ng/ml] and IGFBP-3 [3.7 ± 0.9 ng/ml] levels in hiperprolactinemic patients (group V + VI) showed no statistically significant difference when compared both with controls and group II. Mean serum fasting insulin level [27.8 ± 18.7 mIU/ml] was nearly as high as in group II. Serum prolactin level correlated with IGF-I levels [$r = -0.51$; $p < 0.05$] as well as with fasting insulin levels [$r = 0.57$; $p < 0.02$].

To sum up one can suggest that low serum levels of IGF-I and IGFBP-3 were found in both hipogonadotropic and hipergonadotropic ovarian failure.

Having had compared a group of patients with hipogonadotropic ovarian failure with those with hipergonadotropic ovarian failure, despite the lower estradiol level in the former one, the serum IGF-I levels did not differ significantly. That lack of difference could be caused by higher hGH level in younger women.

Serum IGF-I level was negatively linked with age in all but hipoestrogenic and hiperprolactinemic groups.

The correlation between serum estradiol and IGF-I levels within the estradiol concentration range 0.4-100 pg/ml was observed. That link is maintained by the strong correlation only within the range between 25-50 pg/ml of estradiol.

In group II (anovulation) a link between serum fasting insulin level as well as level of androgenicity and serum IGF-I level were found.

In hiperprolactinemic patients, serum prolactin levels correlated inversely with IGF-I levels and positively with insulin. Serum fasting insulin levels in turn showed a negative link with IGF-I.

Finally one can conclude that

1. Serum estradiol levels as well as age seem to exert main influence on serum IGF-I levels in women with menstrual disturbances. A very close link between estradiol and IGF-I exists only within the estradiol range of 25 - 50 pg/ml.
2. High serum levels of insulin and prolactin could be associated with the changes of serum IGF-I levels in certain groups of menstrual disturbances.

Piśmiennictwo

1. Arany E., Affors S., Strain AJ. i wsp.: Differential cellular synthesis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and IGFBP-3 within human liver. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1871.
2. Argente J., Barrios V., Pozo J. i wsp.: Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins and growth hormone-binding protein in a healthy spanish pediatric population: age- and sex-related changes. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 77, 1522.
3. Atkin SL., Landolt AM., Jeffreys RV. i wsp.: Differential effects of insulin-like growth factor 1 on the hormonal product and proliferation of glycoprotein secreting human pituitary adenomas. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 77, 1059.
4. Aziz R., Deal CL., Potter HD. i wsp.: Regulation of extragonadal insulin-like growth factor binding protein-3 by testosterone in oophorectomized women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1747.
5. Bach MA., Chin E., Bondy CA.: the effects of subcutaneous insulin-like growth factor-I infusion in insulin-dependent diabetes mellitus. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1040.
6. Bang P., Brismar K., Rosenfeld RG. i wsp.: Fasting affects serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins differently in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus versus healthy nonobese and obese subjects. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 78, 960.
7. Baranowska B.: Zaburzenia neuroendokrynne w otyłości. *Pol.Tyg.Lek.*, 1995, T.L.Supl.1, 26
8. Batch JA., Baxter RC., Werther G.: Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1991, 73, 964.
9. Batch JA., Mercuri FA., Edmondson SR. i wsp.: Localization of messenger ribonucleic acid for insulin-like growth factor-binding proteins in human skin by in situ hybridization. *J. Clin. Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1444.
10. Baxter RC., Daughaday LH.: IGFBP complex formation in NICTH. *J.Clin.Endocrinol. Metab.*, 1991, 73, 696.
11. Bażowska G., Jendryczko A.: Rola insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I) i białka wiążącego ten czynniki w kontroli wzrostu płodu. *Klin.Perinatol.i Ginekol.*, 1995, 13, 124.

12. Brzezińska A., Słowińska-Srzednicka J., Chotkowska E. i wsp.: Wpływ ciągłego leczenia subsytycyjnego estradiolem i octanem norethisteronu na stężenie lipidów i lipoprotein oraz IGF-I w surowicy. XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Poznań 1996, Endokrynol.Pol., 1996, 47, Supl.1, 1
13. Brzezińska A., Słowińska-Srzednicka J., Jeske W. i wsp.: Wpływ leczenia doustnymi i przezskórnymi estrogenami łącznie z octanem medroksyprogesteronu na poziom insulinopodobnego czynnika wzrostowego-I w surowicy. XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Poznań 1996, Endokrynol.Pol., 1996, 47, Supl.1, 41.
14. Burch WM., Correa J., Shively JE. i wsp.: The 25-kilodalton insulin-like growth factor (IGF)--binding protein inhibits both basal and IGF-I mediated growth of chick embryo pelvic cartilage in vitro. J.Clin.Endocrinol.Metab., 1990, 70, 173.
15. Canalis E.: Skeletal growth factors and aging. J.Clin.Endocrinol.Metab., 1994, 78, 1009.
16. Carlsson B., Hillensjo T., Nilsson A. i wsp.: Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the rat fallopian tube: possible autocrine and paracrine action of fallopian tube-derived IGF-I on the fallopian tube and on the preimplantation embryo. Endocrinology, 1993, 133, 2031.
17. Copeland KC., Nair KS.: Recombinant human insulin-like growth factor-I increases forearm blood flow. J.Clin.Endocrinol.Metab., 1994, 79, 230.
18. Davila N., Alcanniz J., Salto L.: Serum growth hormone-binding protein is unchanged in adult panhypopituitarism. J.Clin.Endocrinol.Metab., 1994, 79, 1347.
19. Davoren JB., Kasson BG., Li-CH. i wsp.: Specific insulin-like growth factor (IGF) I- and II-binding sites on rat granulosa cells: relation to IGF action. Endocrinology, 1986, 119, 2155.
20. De-Keyser J., Wilczak N., De-Backer JP. i wsp.: Insulin-like growth factor-I receptors in human brain and pituitary gland: an autoradiographic study. Synapse, 1994, 17, 196.
21. Dooghe C., Grizard G., Labbe A. i wsp.: Insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin binding to erythrocytes of normal prepubertal children and adults. Horm.Metab.Res., 1991, 23, 545.
22. Dor J., Ben-Shlomo I., Lunenfeld B. i wsp.: Insulin-like growth factor-I (IGF-I) may not be essential for ovarian follicular development: evidence from IGF-I deficiency. J.Clin.Endocrinol.Metab., 1992, 74, 539.

23. Dudkiewicz J., Dąbrowski S., Oslislo A.: Hipotrofia płodu a stężenia czynników wzrostowych: IGF-I, IGFBP-1, insuliny i hormonu wzrostu w krwi rodzających i noworodków. *Gin.Pol.*, 1997, 68, 5b, 286.
24. Dudkiewicz J., Grzonka D., Popowska L.: Value of estimation IGF-I in diagnosis of ovulation. 15thWorld Congress on Fertility and Sterility Montpellier 1995, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1995, 23, S88.
25. Ebeling PR., Jones JD., O'Fallon WM. i wsp.: Short-term effects of recombinant human insulin-like growth factor I on bone turnover in normal women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 77, 1384.
26. El-Roeiy A., Chen X., Roberts VJ. i wsp.: Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II and the IGF-I, IGF-II and insulin receptor genes and localization of the gene products in the human ovary. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 77, 1411.
27. El-Roeiy A., Chen X., Roberts VJ. i wsp.: Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and II), the IGF and insulin receptors and IGF-binding proteins-1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J. Clin. Endocrinol.Metab.*, 1994, 78, 1488.
28. Ezzat S., Melmed S., Endres D. i wsp.: Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 76, 1452.
29. Fantl W.J., Johnson D.E., Williams L.T.: Receptor tyrosine protein kinases. *Annu.Rev.Biochem.*, 1993, 62, 453.
30. Fiorelli G., De Bellis A., Longo A. i wsp.: Insulin-like growth factor-I receptors in human hyperplastic prostate tissue: Characterization, tissue localization and their modulation by chronic treatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1991, 72, 740.
31. Giannini S., Mohan S., Kasuya J. i wsp.: Characterization of insulin-like growth factor binding proteins produced by cultured fibroblasts from patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus, insulin-dependent diabetes mellitus or obesity. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1824.
32. Gicquel C., Bertagna X., Schneid H. i wsp.: Rearrangements at the 11p15 locus and overexpression of insulin-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors. *J. Clin. Endocrinol.Metab.*, 1994, 78, 1444.

33. Giudice LC., Dsupin BA., Jin IH., Vu TH. i wsp.: Differential expression of messenger ribonucleic acids encoding insulin-like growth factors and their receptors in human uterine endometrium and decidua. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 76, 1115.
34. Giudice LC., Milkowski DA., Lamson G. i wsp.: Insulin-like growth factor binding proteins in human endometrium: steroid-dependent messenger ribonucleic acid expression and protein synthesis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1991, 72, 779.
35. Godsland IF., Crook D., Stevenson JC. i wsp.: The insulin resistance syndrome in postmenopausal women with cardiological syndrome X. *Br.Heart J.*, 1995, 74, 47.
36. Grzonka D., Dudkiewicz J., Bednarek R. i wsp.: Evaluation of hormonal profile and IGF-I, IGFBP-1 serum values of women with hypothalamic-pituitary-ovary axis insufficiency. 15thWorld Congress on Fertility and Sterility Montpellier 1995, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1995, 23, S88.
37. Hadaś K.: Znaczenie insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-I i IGF-II) w fizjologii i zaburzeniach hormonalnych u kobiet. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia*, 1997, XX, 126
38. Hershokovitz E., Marbach M., Bosin E. i wsp.: Lutenizing hormone-releasing hormone antagonists interfere with autocrine and paracrine growth stimulation of MCF-7 mammary cancer cells by insulin-like growth factors. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 77, 963.
39. Hobbs CJ., Plymate SR., Rosen CJ. i wsp.: Testosterone administration increases insulin-like growth factor-I levels in normal men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 77, 776.
40. Holloway L., Butterfield G., Hintz RL. i wsp.: Effects of recombinant human growth hormone on metabolic indices, body composition and bone turnover in healthy elderly women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 470.
41. Hopkins NJ., Jakeman PM., Cwyfan Hughes S. i wsp.: Changes in circulating insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-1) during prolonged exercise: effect of carbohydrate feeding. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1887.
42. Ilvesmaki V., Kahri AI., Miettinen PJ. i wsp.: Insulin-like growth factors (IGFs) and their receptors in adrenal tumors: High IGF-II expression in functional adrenocortical carcinomas. *J. Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 77, 852.

43. Iranmanesh A., Lizarralde G., Veldhuis JD.: Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1991, 73, 1081.
44. Iwashita M., Mimuro T, Watanabe M i wsp.: Plasma levels of insulin-like growth factor-I and its binding protein in polycystic ovary syndrome. *Hormone Research* 1990, 33 (Supl.2);21,
45. Jorgensen J.O.L, Blum WF., Moller N. i wsp.: Short-term changes in insulin-like growth factors (IGF) and IGF binding protein 3 after different modes of intravenous growth hormone (GH) exposure in GH-deficient patients. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1991, 72, 582.
46. Juul A., Bang P., Hertel NT. i wsp.: Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents and adults: Relation to age, sex, stage of puberty, testicular size and body mass index. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 78, 744.
47. Kanzaki M., Hattori MA., Horiuchi R. i wsp.: Co-ordinate actions of FSH and insulin-like growth factor-I on LH receptor expression in rat granulosa cells. *J.Endocrinol.*, 1994, 141, 301.
48. Kimata H., Yoshida A.: Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I on immunoglobulin production by and growth of human B cells. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 78, 635.
49. Krzysiek J., Milewicz T., Janczak A.: Triptorelina-Depot w leczeniu hiperandrogenizmu u kobiet po nieskutecznej terapii antyandrogennej. *Gin.Pol.*, 1997, Supl.1, 145.
50. Krzysiek J., Milewicz T., Opła J. i wsp.: Surowicze poziomy IGF-I, hGH, insuliny i gonadotropin u kobiet z hiperprolaktynemią - wyniki wstępne. XXVI Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Białystok-Mikołajki 1997, *Gin.Pol.*, 1997, 68, 6, 471.
51. Krzysiek J., Milewicz T., Opła J. i wsp.: Surowicze poziomy IGF-I, hGH, insuliny i gonadotropin u kobiet z hiperprolaktynemią- wyniki wstępne. *Gin.Pol.* 1997,6, 471.
52. Krzysiek J., Milewicz T., Skucińska DW. i wsp.: Wpływ otyłości u kobiet na surowicze poziomy IGF-I, hGH, insuliny, prolaktyny i gonadotropin. Książka streszczeń I Zjazdu Polskiego Naukowego Towarzystwa Otyłości i Przemiany Materii. Warszawa, 1995, 16.

53. Krzysiek J., Milewicz T., Skucińska DW. i wsp.: Human growth hormone and insuline-like growth factor-I in empty sella turcica syndrome. 15thWorld Congress on Fertility and Sterility Montpellier 1995, *Contracept.Fertil.Sex.*, 1995, 23, S71.
54. Krzysiek J., Milewicz T., Sztefko K. i wsp.: Serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in women with hypothalamo-hypophyseal insufficiency and menstrual cycle disturbances. *Endokrynol.Pol.*, 1996, 47, 43.
55. Krzysiek J., Skucińska DW., Milewicz T. i wsp.: Serum IGF-I, insulin, hGH and prolactin levels in fertile and infertile women. *Gin.Pol.*, 1994, 65, (Supl.4), 20.
56. Krzysiek J., Skucińska DW., Milewicz T. i wsp.: Serum growth hormone and insuline-like growth factor-I in relation to body mass and age in women with hypothalamo-hypophyseal insufficiency. 10thCongress of European association of Gynecologists and Obstetricians. Monaco 1995, abstr.P077.
57. Lara JJ., Lorenzo MJ., Cacicedo L. i wsp.: Induction of vasoactive intestinal peptide gene expression and prolactin secretion by insulin-like growth factor-I in rat pituitary cells: evidence for an autoparacrine regulatory system. *Endocrinology* 1994, 135, 26.
58. Levine Ross J., Cassorla F., Carpenter G. i wsp.: The effect of short term treatment with growth hormone and ethinyl estradiol on lower leg growth rate in girls with Turner's syndrome. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1988, 67, 515.
59. Liu F., Hintz RL., Khare A. i wsp.: Immunoblot studies of the IGF-related acid-labile subunit. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1883.
60. Liu F., Powell DR., Styne DM. i wsp.: Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in the developing Rhesus monkey. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1991, 72, 905.
61. Mason HD., Margara R., Winston RML. i wsp.: Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inhibits production of IGF-binding protein-1 while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 76, 1275.
62. Mason HD., Willis DS., Holly JMP. i wsp.: Insulin preincubation enhances insulin-like growth factor-II (IGF-II) action on steroidogenesis in human granulosa cells. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78, 1265.
63. Miell JP., Zini M., Quin JD. i wsp.: Reversible effects of cessation and recommencement of thyroxine treatment on insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in patients with total thyroidectomy. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1507.

64. Morrow LA., O'Brien MB., Moller DE. i wsp.: Recombinant human insulin-like growth factor-I therapy improves glycemic control and insulin action in the type A syndrome of severe insulin resistance. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 205.
65. Nestler JE., i wsp.: *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1991, 72, 83.
66. Nicolas V., Prewett A., Bettica P. i wsp.: Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta in femoral cortical bone from both men and women: implications for bone loss with aging. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 78, 1011.
67. Nonoshita LD., Wathen NC., Dsupin BA. i wsp.: Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs) and proteolyzed IGFBP-3 in embryonic cavities in early human pregnancy: Their potential relevance to maternal-embryonic and fetal interactions. *J. Clin. Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1249.
68. Pałka J., Wołczyński S., Kuczyński W. i wsp.: Czy białka wiążące IGF odgrywają główną rolę w regulacji aktywności IGF w pęcherzyku Graafa. *Gin.Pol.*, 1991, Supl., Vol.1, 41.
69. Pell JM., Gilmour RS.: Differential regulation of IGF-I leader exon transcription. *Adv.Exp.Med.Biol.*, 1993, 343, 13.
70. Pucilowska JB., Davenport ML., Kabir I. i wsp.: The effect of dietary protein supplementation on insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in children with shigellosis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 77, 1516.
71. Reaven G., M., Lithel M, Landsberg MD: *New England J.of Medicine* 1996, 334, Vol.6, 374
72. Rutanen EM., Karkkainen T., Stenman UK. i wsp.: Aging is associated with decreased suppression of insulin-like growth factor binding protein-1 by insulin. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 77, 1152.
73. Skałba P.: *Endokrynologia ginekologiczna*. PZWL, Warszawa, 1993.
74. Słowińska-Srzednicka J., Latoszevska-Smólko W., Szczupacka I. i wsp.: Wpływ leczenia przezskórnego 17 beta-estradiolem na oś GH/IGF-I/IGFBP-3 u kobiet po usunięciu narządu rodnoego. XXVI Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Białystok-Mikołajki 1997, *Gin.Pol.*, 1997, 68, 6, 556.
75. Słowińska-Srzednicka J., Zgliczyński S., Jeske W. i wsp.: Transdermal 17 beta-estradiol combined with oral progestogen increases plasma levels of insulin-like growth factor-I in postmenopausal women. *J.Endocrinol.Invest.*, 1992, 15, 533.

76. Speroff L., Natanson R., Kase N.: Reproductive endocrinology. Williams and Wilkins 1994
77. Suikkari AM., Baxter RC.: Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 in pregnancy serum binds native IGF-I but not Iodo-IGF-I. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1991, 73, 1377.
78. Siddle K.: The insulin receptor and type I IGF receptor: comparison of structure and function. *Prog.Growth.Factor.Res.*, 1992, 4, 301.
79. Vollenhoven BJ., Herington AC., Healy DL.: Messenger ribonucleic acid expression of the insulin-like growth factors and their binding proteins in uterine fibroids and myometrium. *J. Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 76, 1106.
80. Young SCJ., Clemmons DR.: Changes in insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins after IGF-I injections in noninsulin-dependent diabetics. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 78, 609.
81. Walton C., Godsland IF., Proudler A. i wsp.: The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur.J.Clin.Invest.*, 1993, 23, 466.
82. Weissberger AJ., Ho KKY.: Activation of the somatotrophic axis by testosterone in adult males: Evidence for the role of aromatization. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 76, 1407.
83. Werner H., Roberts CT Jr., LeRoith D.: The regulation of IGF-I receptor gene expression by positive and negative zinc-finger transcription factors. *Adv.Exp.Med.Biol.*, 1993, 343, 91.
84. Westwood M., Gibson JM., Davies AJ. i wsp.: The phosphorylation pattern of insulin-like growth factor binding protein-1 in normal plasma is different from that in amniotic fluid and changes during pregnancy. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1735.
85. Wilson DM., Killen JD., Hammer LD. i wsp.: Insulin-like growth factor-I as a reflection of body composition, nutrition and puberty in sixth and seventh grade girls. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 73, 907.
86. Wuster C., Blum WF., Schlemilch S. i wsp.: Decreased serum levels of insulin-like growth factors and IGF binding protein 3 in osteoporosis. *J.Intern.Med.*, 1993, 234, 249.
87. Zachow R.J., Magoffin D.A.: Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of IGF-I on FSH dependent 17beta-estradiol production by the rat ovarian granulosa cell. *Endocrinology*, 1997, 138, 2, 847

88. Zhou J., Dsupin BA., Giudice LC. i wsp.:Insulin-like growth factor system genes expression in human endometrium during the menstrual cycle. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1994, 79, 1723.

Spis tabel i rycin

Tabela I. Charakterystyka kliniczna wszystkich badanych kobiet (grupa A) z wyszczególnieniem grupy bez hiperprolaktynemii (A_1) i grupy bez hipergonadotropinemii (A_2) w porównaniu z grupą kontrolną (K)

Tabela II. Charakterystyka kliniczna pacjentek w grupach podziału wg. Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Tabela III. Charakterystyka kliniczna pacjentek w grupach podziału wg. etiologii zaburzeń cyklu miesięczkowego.

Tabela IV. Znamienności różnic oraz wartości średnie i ich SD oznaczanych parametrów w całej badanej populacji (A), w grupach A_1 i A_2 i w grupie kontrolnej.

Tabela V. Wartości średnie i SD oznaczanych parametrów w grupach zaburzeń cyklu miesięcznego wg WHO i w grupie kontrolnej (K).

Tabela VI. Znamienności różnic wartości średnich oznaczanych parametrów w grupach wg WHO i w grupie kontrolnej (K).

Tabela VII. Znamienność różnic oraz wartości średnie i SD grupach pacjentek z wtórną niewydolnością jajników i w grupie kontrolnej [K].

Tabela VIII. Znamienność różnic oraz wartości średnie i SD grupach pacjentek z brakiem jajczkowania i nieregularnymi miesiączkami typu *oligomenorrhoea* i w grupie kontrolnej [K].

Tabela IX. Znamienność różnic oraz wartości średnie i SD w grupach pacjentek z pierwotną niewydolnością jajników i w grupie kontrolnej [K].

Tabela X. Wartości średnie i SD oznaczanych parametrów w grupach podziału etiologicznego zaburzeń cykli miesięczkowych i w grupie kontrolnej (K).

Tabela XI. Znamienności różnic wartości średnich dla tabeli X.

Tabela XII. Znamienności różnic wartości średnich dla tabeli X c.d..

Tabela XIII. Wartości średnie, SD oraz znamienności statystyczne różnic w podgrupach wydzielonych z grupy A.

Tabela XIV. Wartości średnie, SD oraz znamienność statystyczna różnic w podgrupach wydzielonych z grupy A.

Tabela XV. Wartości średnie, SD i znamienność statystyczna różnic w podgrupach wydzielonych z grupy A.

Tabela XVI. Wartości średnie, SD i znamienność statystyczna różnic w podgrupach wydzielonych z grupy A.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna wszystkich badanych kobiet (grupa A) z wyszczególnieniem grupy bez hiperprolaktynemii (A₁) i grupy bez hipergonadotropinemii (A₂) w porównaniu z grupą kontrolną (K)

Grupa	A	A ₁	A ₂	K
Parametr	n=88	n=65	n=73	n=15
wiek [lat] zakres	34,3±10,4 (16-56)	34,6±10,8 (16-56)	31,5±8,8* (16-49)	36,3±8,7 (18-48)
masa ciała [kg] zakres	67,0±18,8 (38,8-130)	67,4±19,9 (38,8-130)	68,3±20,0 (38,8-130)	68,5±14,0 (48-95)
BMI zakres	25,2±6,7 (15,2-48,3)	25,4±7,1 (15,2-48,3)	25,5±7,2 (15,2±48,3)	25,7±4,4 (19,5-34,1)
niedoczynność tarczycy	4,5%	6,2%	5,5%	-
nadczynność tarczycy	-	-	-	-
otyłość	20,5%	23%	23,3%	13,3%
reakcja anorektyczna	5,7%	7,6%	6,8%	-
mlekotok	8%	-	9,6%	-
hirsutyzm	28,4%	40%	35,6%	-
nadczynność kory nadnerczy	-	-	-	-
niedoczynność kory nadnerczy	4,5%	6,2%	5,5%	-
typ zaburzeń cyklu				
A. prim.	-	-	-	-
A. sec.	37,5%	33,8%	23,3%	-
O.	62,5%	66,2%	76,7%	-
E.	-	-	-	100%

" - brak przypadku w grupie

A. prim - amenorrhoea primaria; A. sec. - amenorrhoea secundaria

" + ()" - obecność i liczbą przypadków w grupie

O. - oligomenorrhoea

E - eumenorrhoea

* - p < 0,05 w porównaniu do grupy K, w pozostałych przypadkach p > 0,05

Tabela II. Charakterystyka kliniczna pacjentek w grupach podziału wg. Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Grupa	I	II	III	V	VI	V+VI	K
Parametr	n=13	n=42	n=15	n=5	n=13	n=18	n=15
wiek [lat] zakres	31,8±9,0 (17-48)	30,8±8,8 (16-48)	47,3±7,5 (30-56)	33,8±6,8 (23-42)	32,8±9,9 (21-49)	33,1±8,9 (21-49)	36,3±8,7 (18-48)
masa ciała [kg] zakres	64,5±23,1 (38,8-116)	70,8±21,3 (49-130)	60,9±9,7 (44-81)	68,6±14,8 (53-87)	64,5±14,4 (48-95)	65,6±14,2 (48-95)	68,5±14,0 (48-95)
BMI zakres	24,4±8,4 (15,2-43,1)	26,3±7,6 (18-48,3)	23,6±3,2 (17,6-30,1)	26,2±5,5 (21-34)	23,9±5,4 (17,8-37,5)	24,6±5,4 (17,8-37,5)	25,7±4,4 (19,5-34,1)
niedoczynność tarczycy	30,7%	-	-	-	-	-	-
nadczynność tarczycy	-	-	-	-	-	-	-
otyłość	23,1%	23,8%	6,6%	20%	15,4%	16,7%	13,3%
reakcja anorektyczna	38,5%	-	-	-	-	-	-
mlekoktok	-	-	-	40%	38,5%	38,8%	-
hirsutyzm	-	80,9%	-	-	-	-	-
nadczynność kory nadnerczy	-	-	-	-	-	-	-
niedoczynność kory nadnerczy	30,7%	-	-	-	-	-	-
typ zaburzeń cyklu							
A.prim.	100%	-	100%	100%	-	27,7%	-
A.sec.	-	100%	-	-	100%	72,3%	-
O.	-	-	-	-	-	-	100%
E.							

"-" - brak przypadku w grupie

A.prim - amenorrhoea primaria; A.sec. - amenorrhoea secundaria

" %" - odsetek przypadków w grupie

O. - oligomenorrhoea

E - eumenorrhoea



Tabela III. Charakterystyka kliniczna pacjentek w grupach podziału wg. etiologii zaburzeń cyklu miesięczkowego.

Grupa	I A	I B	II A	II B	II C	III A	III B
Parametr	n=4	n=9	n=18	n=24	n=8	n=7	n=8
wiek [lat] zakres	35,3±5,4 (29-42)	27,6±6,5 (17-36)	27,7±8,4 (16-45)	32,4±8,9 (16-48)	36,0±8,8 (19-47)	40,9±5,5 (30-46)	53,0±2,7 (49-56)
masa ciała [kg] zakres	57,7±13,7 (38,8-70)	54,8±15,5 (38,8-90)	67,9±20,5 (49-116)	75,1±23,3 (54-130)	71,2±13,9 (56-95)	60,4±13,3 (44-81)	61,4±6,1 (55-75)
BMI zakres	22,2±5,0 (15,2-26,3)	20,5±4,8 (15,2-31,1)	24,4±7,2 (18-42,2)	28,4±7,9 (19-48,3)	27,5±5,3 (20,6-35,3)	23,0±4,1 (17,6-31)	24,1±2,4 (20,1-27,9)
niedoczynność tarczycy	100%	-	-	-	-	-	-
nadczynność tarczycy	-	-	-	-	-	-	-
otyłość	-	11,1%	22,2%	29,2%	25%	14,3%	-
reakcja anorektyczna	25%	44,4%	-	-	-	-	-
młękotok	-	-	-	-	-	-	-
hirsutyzm	-	-	100%	33%	100%	-	-
nadczynność kory nadnerczy	-	-	-	-	-	-	-
niedoczynność kory nadnerczy	100%	-	-	-	-	-	-
typ zaburzeń cyklu							
A.prim.	-	-	-	-	-	-	-
A.sec.	100%	100%	-	-	-	100%	100%
O.	-	-	100%	100%	100%	-	-
E.	-	-	-	-	-	-	-

"-" brak przypadków w grupie; " %" odsetek przypadków w grupie; A.prim. - pierwotny brak miesiączki; A.sec. - wtórny brak miesiączki; O. - nieregularne cykle miesięczkowe; E. - regularne cykle miesięczkowe; IA - pierwotna niedoczynność przysadki; IB - wtórny brak miesiączek pochodzenia podwzgórzowego; II A - zespół pecherzykowego zwyrodnienia jajników (ZPZJ); III B - brak jajczkowania bez cech ZPZJ; II C - Hirsutyzm bez cech ZPZJ i nadczynności kory nadnerczy; III A - przedczesne wygasanie funkcji jajników; IIIB - Menopauza

Tabela IV. Znamienności różnic oraz wartości średnie i ich SD oznaczanych parametrów w całej badanej populacji (A), w grupach A₁ i A₂ i w grupie kontrolnej.

Grupa	A	A ₁	A ₂	K	A / A ₁	A / A ₂	A ₁ / A ₂	A ₁ / K	A ₂ / K	A / K
Liczebność	n=88	n=65	n=73	n=15						
Parametr	wartości średnie				znamienność statystyczna					
IGF-I [ng/ml] zakres	276,7 ± 124,1 (33,3-688)	272,8 ± 135,4 (33,3-688)	297,6 ± 124,9 (33,3-688)	282,3 ± 106,9 (148,7-505,8)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IGFBP-3 [ng/ml] zakres	3,9 ± 1,5 (0,91-8,4)	3,9 ± 1,6 (0,91-8,4)	4,0 ± 1,6 (0,91-8,35)	3,3 ± 0,7 (2,6-4,5)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
hGH [ng/ml] zakres	5,5 ± 7,2 (0,1-36,2)	5,4 ± 7,3 (0,1-36,2)	6,0 ± 7,7 (0,1-36,2)	5,0 ± 6,1 (0,6-19)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Insulina[IU/l] zakres	27,0 ± 26,2 (5,7-80,3)	26,8 ± 28,1 (5,7-80,3)	29,0 ± 28,0 (5,7-80,3)	19,9 ± 7,8 (6,5-29,7)	NS	NS	NS	NS	< 0,05	< 0,05
PRL [ng/ml] zakres	34,1 ± 48,5 (0-200)	12,9 ± 8,7 (0-39,3)	38,6 ± 51,5 (0-200)	13,6 ± 7,2 (4,6-27,0)	< 0,001	NS	< 0,001	NS	< 0,001	< 0,001
LH [IU/l] zakres	15,3 ± 20,6 (0-89)	18,3 ± 22,3 (0-89)	7,5 ± 7,3 (0-38,6)	7,5 ± 1,3 (5,3-9,6)	NS	< 0,01	< 0,001	< 0,001	NS	< 0,01
FSH [IU/l] zakres	19,0 ± 34,1 (0,2-143,6)	22,8 ± 37,5 (0,2-143,6)	5,0 ± 2,4 (0,2-9,8)	6,2 ± 1,0 (5,0-8,0)	NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,02	< 0,01
estradiol [ng/l] zakres	85,6 ± 72,9 (5-281,7)	76,4 ± 66,6 (5-281,7)	95,0 ± 75,0 (5-281,7)	151,2 ± 111,7 (55-400)	NS	NS	NS	< 0,05	NS	< 0,05

A - wszystkie badane pacjentki

A₁ - badane pacjentki z wyjątkiem pacjentek z hiperprolaktynemią

K - grupa kontrolna

A₂ - badane pacjentki z wyjątkiem pacjentek z hipergonadotropizmem

Tabela V. Wartości średnie i SD oznaczanych parametrów w grupach zaburzeń cyklu miesięcznego wg WHO i w grupie kontrolnej (K).

Grupa	I	II	III	V + VI	V	VI	K
Parametr	n=13	n=42	n=15	n=18	n=5	n=13	n=15
IGF-I [ng/ml] zakres	189,0 ± 137,4 (33,3-460,0)	332,2 ± 124,1 (116,1-688)	170,8 ± 30,1 (125,1-226,5)	291,1 ± 67,5 (140-428)	303,0 ± 66,7 (242-417)	286,6 ± 69,9 (140-428)	282,3 ± 106,9 (148,7-505,8)
IGFBP-3 [ng/ml] zakres	4,0 ± 3,3 (0,9-8,4)	4,1 ± 1,1 (2,7-7,2)	3,2 ± 1,0 (1,4-4,7)	3,7 ± 0,9 (2,7-5,0)	3,7 ± 1,1 (2,7-4,8)	3,8 ± 0,9 (3,1-5,0)	3,3 ± 0,7 (2,6-4,5)
hGH [ng/ml] zakres	5,3 ± 5,4 (0,7-16,8)	6,4 ± 8,6 (0,1-36,2)	2,4 ± 1,3 (0,3-4,3)	5,7 ± 7,1 (0,6-29,4)	3,4 ± 4,3 (0,6-29,4)	6,6 ± 7,9 (0,6-29,4)	5,0 ± 6,1 (0,6-19)
Insulina [IU/l] zakres	19,1 ± 17,3 (5,7-71)	32,9 ± 33,6 (7,8-80,3)	16,5 ± 8,0 (7,7-37,8)	27,8 ± 18,7 (10,8-71)	30,0 ± 17,6 (14,3-58)	27,0 ± 19,7 (10,8-71)	19,9 ± 7,8 (6,5-29,7)
PRL [ng/ml] zakres	6,2 ± 5,0 (0-16,2)	16,2 ± 8,7 (4-39,3)	9,6 ± 6,6 (2,8-22,1)	108,7 ± 57,3 (44-200)	115,4 ± 70,0 (44-200)	105,9 ± 54,2 (44-200)	13,6 ± 7,2 (4,6-27,0)
LH [IU/l] zakres	0,98 ± 1,1 (0-3,4)	10,8 ± 7,8 (0,5-38,6)	55,4 ± 19,9 (21,6-89)	4,2 ± 3,2 (0,9-13,1)	2,9 ± 2,6 (1,1-7,4)	4,7 ± 3,3 (0,9-13,1)	7,5 ± 1,3 (5,3-9,6)
FSH [IU/l] zakres	1,9 ± 1,8 (0,2-5)	6,1 ± 1,7 (3,0-9,8)	90,9 ± 30,4 (46,1-143,6)	4,7 ± 2,2 (1,1-9,5)	5,1 ± 1,6 (4,1-8,0)	4,7 ± 2,5 (1,1-9,5)	6,2 ± 1,0 (5,0-8,0)
estradiol [ng/l] zakres	18,1 ± 12,7 (5-48,2)	107,4 ± 66,5 (39,3-281,7)	32,6 ± 17,8 (17,2-76)	122,8 ± 87,6 (6-256,1)	49,8 ± 2,0 (48-49,9)	136,1 ± 89,2 (6-256,1)	151,2 ± 111,7 (55-400)

I grupa WHO - niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa; II grupa WHO - zaburzenia cyklu miesięcznego z normogonadotropizmem; III grupa WHO - pacjentki z hipergonadotropizmem; V + VI grupa WHO - pacjentki z hiperprolaktynemią bez względu na etiologię; V grupa WHO - pacjentki z microprolactinoma; VI grupa WHO - hiperprolaktynemią czynnościową

Tabela VI. Znamienności różnic wartości średnich oznaczanych parametrów w grupach wg WHO i w grupie kontrolnej (K).

Grupy	I / II	I / III	I / V+VI	I / V	I / VI	I / K	II / III	II / V+VI	II / V	II / VI	II / K	III / V+VI	III / V	III / VI	III / K	V / V+VI	V / VI	V / K	VI / V+VI	VI / K
wiek	NS	****	NS	NS	NS	NS	****	NS	NS	NS	*	****	***	***	***	NS	NS	NS	NS	NS
masa ciała	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
BMI	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IGF-I	***	NS	NS	*	*	NS	****	NS	NS	NS	NS	****	****	****	****	NS	NS	NS	NS	NS
IGFBP-3	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
hGH	NS	*	NS	NS	NS	NS	*	NS	NS	NS	NS	*	NS	*	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Insulina	*	NS	NS	NS	NS	NS	*	NS	NS	NS	*	*	NS	*	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PRL	*	NS	*	*	*	*	*	*	***	****	NS	*	*	*	NS	NS	NS	*	NS	*
LH	*	*	*	NS	*	*	*	*	****	****	**	*	*	*	*	NS	NS	*	NS	**
FSH	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	*	NS	*	*	NS	*	NS	NS	NS	NS	*
estradiol	*	***	*	****	*	*	*	NS	****	NS	NS	*	**	*	*	***	NS	***	NS	NS

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$

I grupa WHO - niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa; II grupa WHO - zaburzenia cyklu miesięcznego z normogonadotropizmem; III grupa WHO - pacjentki z hipergonadotropinemią

V+VI grupa WHO - pacjentki z hiperprolaktyniemią bez względu na jej etiologię; V grupa WHO - microprolactinoma; VI grupa WHO - hiperprolaktynemia czynnościowa

Tabela VII. Znamienność różnic oraz wartości średnie i SD grupach pacjentek z wtórną niewydolnością jajników i w grupie kontrolnej [K].

Grupa	I A	I B	K	I A / I B	I A / K	I B / K
Parametr	n=4	n=9	n=15			
wiek [lat] zakres	35,3±5,4 (29-42)	27,6±6,5 (17-36)	36,3±8,7 (18-48)	<0,05	NS	NS
masa ciała [kg] zakres	57,7±13,7 (38,8-70)	54,8±15,5 (38,8-90)	68,5±14,0 (48-95)	NS	NS	<0,05
BMI zakres	22,2±5,0 (15,2-26,3)	20,5±4,8 (15,2-31,1)	25,7±4,4 (19,5-34,1)	NS	NS	<0,02
IGF-I [ng/ml] zakres	54,9±24,9 (33,3-89,3)	229,3±151,1 (33,3-460,9)	282,3±106,9 (148,7-505,8)	<0,01	<0,001	NS
IGFBP-3 [ng/ml] zakres	1,3±0,6 (0,9-2,0)	4,6±3,3 (0,91-8,4)	3,3±0,7 (2,6-4,5)	NS	<0,01	NS
hGH [ng/ml] zakres	3,7±5,2 (0,7-11,4)	6,1±5,9 (0,82-16,8)	5,0±6,1 (0,6-19)	NS	NS	NS
Insulina [IU/l] zakres	13,2±8,5 (6-25,6)	14,4±7,7 (5,7-26,1)	19,9±7,8 (6,5-29,7)	NS	NS	NS
PRL [ng/ml] zakres	3,2±4,1 (0,1-9,1)	5,9±4,0 (0,8-12,8)	13,6±7,2 (4,6-27,0)	NS	<0,01	<0,01
LH [IU/l] zakres	0,9±1,1 (0-2,4)	0,74±0,75 (0-2,4)	7,5±1,3 (5,3-9,6)	NS	<0,001	<0,001
FSH [IU/l] zakres	1,5±2,3 (0,2-5)	1,9±1,8 (0,4-5)	6,2±1,0 (5,0-8,0)	NS	<0,01	<0,001
estradiol [ng/l] zakres	16,9±9,7 (6,7-27,8)	15,9±14,7 (5-48,2)	151,2±111,7 (55-400)	NS	<0,001	<0,001

I A - pierwotna niedoczynność przysadki mózgowej

I B - wtórny brak miesiączek pochodzenia podwzgórzowego

Tabela VIII. Znamienność różnic oraz wartości średnie i SD grupach pacjentek z brakiem jajczkowania i nieregularnymi miesiączkami typu *oligomenorrhoea* i w grupie kontrolnej [K].

Grupa	II A	II B	II C	II A	II A	II A	II B	II B	II C	K
Parametr	n=18	n=24	n=8	/ II B	/ II C	/ K	/ II C	/ K	/ K	<u>n=15</u>
wiek [lat] zakres	27,7±8,4 (16-45)	32,4±8,9 (16-48)	36,0±8,8 (19-47)	NS	<0,05	<0,01	NS	NS	NS	36,3±8,7 (18-48)
masa ciała [kg] zakres	67,9±20,5 (49-116)	75,1±23,3 (54-130)	71,2±13,9 (56-95)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	68,5±14,0 (48-95)
BMI zakres	24,4±7,2 (18-42,2)	28,4±7,9 (19-48,3)	27,5±5,3 (20,6-35,3)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	25,7±4,4 (19,5-34,1)
IGF-I [ng/ml] zakres	348,4±103,3 (207,6-674)	334,4±154,3 (116,1-688)	323,5±133,9 (212,7-588)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	282,3±106,9 (148,7±505,8)
IGFBP-3 [ng/ml] zakres	4,3±1,3 (2,7-7,2)	4,2±1,3 (2,7-7,2)	3,7±1,2 (2,7-4,9)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	3,3±0,7 (2,6-4,5)
hGH [ng/ml] zakres	5,1±7,9 (0,1-33,1)	7,3±9,1 (0,8-36,2)	4,7±5,4 (0,8-16,5)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	5,0±6,1 (0,6-19)
Insulina [IU/l] zakres	31,8±34,6 (10,4-80,3)	38,7±40,7 (7,8-80,3)	28,1±20,1 (7,8-60,7)	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS	19,9±7,8 (6,5-29,7)
PRL [ng/ml] zakres	18,1±8,0 (4,1-31,2)	14,3±8,9 (4-39,3)	11,3±5,3 (6-19,3)	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	13,6±7,2 (4,6-27,0)
LH [IU/l] zakres	16,6±7,6 (7,2-38,6)	5,9±3,1 (0,5-13,5)	5,5±3,8 (1,5-13,5)	<0,001	<0,001	<0,001	NS	<0,05	NS	7,5±1,3 (5,3-9,6)
FSH [IU/l] zakres	6,2±1,3 (3,4-9,1)	5,9±2,0 (3-9,8)	6,0±2,4 (3-9,4)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	6,2±1,0 (5,0-8,0)
estradiol [ng/l] zakres	119,5±76,8 (39,3-281,7)	99,4±55,9 (44-244,4)	68,5±24,6 (21-89)	NS	<0,05	NS	NS	NS	<0,05	151,2±111,7 (55-400)

IIA - zespół pęcherzykowego zwyrodnienia jajników (ZPZJ); IIB - pacjentki z brakiem jajczkowania bez cech ZPZJ; IIC - pacjentki z brakiem jajczkowania i hirsutyzmem bez cech ZPZJ i/lub nadczynności kory nadnerczy.

Tabela IX. Znamienność różnic oraz wartości średnie i SD w grupach pacjentek z pierwotną niewydolnością jajników i w grupie kontrolnej [K].

Grupa	III A	III B	III A / III B	III A / K	III B / K	K
Parametr	n=7	n=8				n=15
wiek [lat] zakres	40,9±5,5 (30-46)	53,0±2,7 (49-56)	<0,01	NS	<0,001	36,3±8,7 (18-48)
masa ciała [kg] zakres	60,4±13,3 (44-81)	61,4±6,1 (55-75)	NS	NS	NS	68,5±14,0 (48-95)
BMI zakres	23,0±4,1 (17,6-31)	24,1±2,4 (20,1-27,9)	NS	NS	NS	25,7±4,4 (19,5-34,1)
IGF-I [ng/ml] zakres	178,9±35,8 (125,8-226,5)	162,6±22,8 (125,1-187,6)	NS	<0,01	<0,001	282,3±106,9 (148,7±505,8)
IGFBP-3 [ng/ml] zakres	2,5±0,8 (1,4-3,3)	4,0±0,61 (3,45-4,7)	<0,05	NS	NS	3,3±0,7 (2,6-4,5)
hGH [ng/ml] zakres	2,3±1,5 (0,3-4,3)	2,5±1,3 (1,1-3,9)	NS	NS	NS	5,0±6,1 (0,6-19)
Insulina [IU/l] zakres	19,4±9,6 (9,8-37,8)	13,2±4,1 (7,7-19,4)	NS	NS	<0,05	19,9±7,8 (6,5-29,7)
PRL [ng/ml] zakres	8,3±6,5 (4,2-22,1)	11,5±7,0 (2,8-21,3)	NS	NS	NS	13,6±7,2 (4,6-27,0)
LH [IU/l] zakres	60,8±20,5 (21,6-81,5)	50,0±19,3 (30,8-89)	NS	<0,001	<0,001	7,5±1,3 (5,3-9,6)
FSH [IU/l] zakres	102,6±20,3 (77,8-143,6)	79,2±35,7 (46,1-143,1)	NS	<0,001	<0,001	6,2±1,0 (5,0-8,0)
estradiol [ng/l] zakres	43,3±19,7 (23,3-76)	21,9±6,1 (17,2-31,1)	<0,05	<0,01	<0,001	151,2±111,7 (55-400)

III A - Przedwczesne wygasanie czynności jajników (POF).

III B - Pacjentki menopauzalne

Tabela X. Wartości średnie i SD oznaczanych parametrów w grupach podziału etiologicznego zaburzeń cykli miesięczkowych i w grupie kontrolnej (K).

Grupa	I A	I B	II A	II B	II C	III A	III B	K
Parametr	n=4	n=9	n=18	n=24	n=8	n=7	n=8	n=15
IGF-I [ng/ml] zakres	54,9±24,9 (33,3-89,3)	229,3±151,1 (33,3-460,9)	348,4±103,3 (207,6-674)	334,4±154,3 (116,1-688)	323,5±133,9 (212,7-588)	178,9±35,8 (125,8-226,5)	162,6±22,8 (125,1-187,6)	282,3±106,9 (148,7±505,8)
IGFBP-3 [ng/ml] zakres	1,3±0,6 (0,9-2,0)	4,6±3,3 (0,91-8,4)	4,3±1,3 (2,7-7,2)	4,2±1,3 (2,7-7,2)	3,7±1,2 (2,7-4,9)	2,5±0,8 (1,4-3,3)	4,0±0,61 (3,45-4,7)	3,3±0,7 (2,6-4,5)
hGH [ng/ml] zakres	3,7±5,2 (0,7-11,4)	6,1±5,9 (0,82-16,8)	5,1±7,9 (0,1-33,1)	7,3±9,1 (0,8-36,2)	4,7±5,4 (0,8-16,5)	2,3±1,5 (0,3-4,3)	2,5±1,3 (1,1-3,9)	5,0±6,1 (0,6-19)
Insulina [IU/l] zakres	13,2±8,5 (6-25,6)	14,4±7,7 (5,7-26,1)	31,8±34,6 (10,4-80,3)	38,7±40,7 (7,8-80,3)	28,1±20,1 (7,8-60,7)	19,4±9,6 (9,8-37,8)	13,2±4,1 (7,7-19,4)	19,9±7,8 (6,5-29,7)
PRL [ng/ml] zakres	3,2±4,1 (0,1-9,1)	5,9±4,0 (0,8-12,8)	18,1±8,0 (4,1-31,2)	14,3±8,9 (4-39,3)	11,3±5,3 (6-19,3)	8,3±6,5 (4,2-22,1)	11,5±7,0 (2,8-21,3)	13,6±7,2 (4,6-27,0)
LH [IU/l] zakres	0,9±1,1 (0-2,4)	0,74±0,75 (0-2,4)	16,6±7,6 (7,2-38,6)	5,9±3,1 (0,5-13,5)	5,5±3,8 (1,5-13,5)	60,8±20,5 (21,6-81,5)	50,0±19,3 (30,8-89)	7,5±1,3 (5,3-9,6)
FSH [IU/l] zakres	1,5±2,3 (0,2-5)	1,9±1,8 (0,4-5)	6,2±1,3 (3,4-9,1)	5,9±2,0 (3-9,8)	6,0±2,4 (3-9,4)	102,6±20,3 (77,8-143,6)	79,2±35,7 (46,1-143,1)	6,2±1,0 (5,0-8,0)
estradiol [ng/l] zakres	16,9±9,7 (6,7-27,8)	15,9±14,7 (5-48,2)	119,5±76,8 (39,3-281,7)	99,4±55,9 (44-244,4)	68,5±24,6 (21-89)	43,3±19,7 (23,3-76)	21,9±6,1 (17,2-31,1)	151,2±111,7 (55-400)

I A - pierwotna niedoczynność przysadki

II C - Hirsutyzm bez cech ZPZJ i/lub nadczynności kory nadnerczy

I B - Wtórny brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego

III A - Przedwczesne wygasanie czynności jajników

II A - zespół pęcherzykowego zwyrodnienia jajników (ZPZJ)

III B - Menopauza

III B - brak jajeczkowania bez cech ZPZJ

Tabela XI. Znamienności różnic wartości średnich dla tabeli X.

Grupy Parametr	I A / II A	I A / II B	I A / II C	I A / III A	I A / III B	I B / II A	I B / II B	I B / II C	I B / III A	I B / III B
wiek	NS	NS	NS	NS	****	NS	NS	NS	**	****
masa ciała	NS	*	NS	NS	NS	NS	***	NS	NS	NS
BMI	NS	NS	NS	NS	NS	NS	***	**	NS	NS
IGF-I	****	****	****	****	****	NS	NS	NS	NS	NS
IGFBP-3	****	****	*	NS	****	NS	NS	NS	NS	NS
hGH	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Insulina	NS	**	NS	NS	NS	NS	**	NS	NS	NS
PRL	****	****	*	NS	NS	****	***	*	NS	NS
LH	****	****	***	****	****	****	****	**	****	****
FSH	****	****	**	****	****	****	****	**	****	****
estradiol	****	****	***	*	NS	****	****	**	*	NS

* - $p < 0,05$;

** - $p < 0,02$;

*** - $p < 0,01$;

**** - $p < 0,001$

IA - pierwotna niedoczynność przysadki

IIC - pacjentki z brakiem jajczkowania i hirsutyzmem bez cech ZPZJ i nadczynności kory nadnerczy

IB - wtórny brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego

IIIA- przedwczesne wygasanie czynności jajników

IIA- zespół pęcherzykowego zwyrodnienia jajników (ZPZJ)

IIIB- pacjentki menopauzalne

IIB- pacjentki z brakiem jajczkowania bez cech ZPZJ

Tabela XII. Znamienności różnic wartości średnich dla tabeli X c.d..

Grupy Parametr	II A / III A	II A / III B	II B / III A	II B / III B	II C / III A	II C / III B
wiek	***	****	NS	****	NS	****
masa ciała	NS	NS	*	**	NS	NS
BMI	NS	NS	*	*	NS	NS
IGF-I	****	****	****	****	**	***
IGFBP-3	**	NS	***	NS	NS	NS
hGH	NS	NS	**	*	NS	NS
Insulina	NS	*	*	***	NS	NS
PRL	***	NS	NS	NS	NS	NS
LH	****	****	****	****	****	****
FSH	****	****	****	****	****	****
estradiol	***	****	***	****	NS	***

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$;

*** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$

IA - pierwotna niedoczynność przysadki

IIC- pacjentki z brakiem jajczkowania i hirsutyzmem bez cech ZPZJ i nadczynności kory nadnerczy

IB - wtórny brak miesiączek pochodzenia podwzgórzowego

IIIA- przedwczesne wygasanie czynności jajników

IIA- zespół pęcherzykowego zwyrodnienia jajników (ZPZJ)

IIIB- pacjentki menopauzalne

IIB- pacjentki z brakiem jajczkowania bez cech ZPZJ

Tabela XIII. Wartości średnie, SD oraz znamienności statystyczne różnic w podgrupach wydzielonych z grupy A.

Parametr	Grupa	estradiol < 50 pg/ml	estradiol > 50 pg/ml	p
IGF-I [ng/ml] zakres		213,4±115,0 (31,1-472)	324,1±114,0 (116,1-688)	<0,001
IGFBP-3 [ng/ml] zakres		3,8±2,0 (0,9-8,4)	3,9±1,1 (2,3-7,2)	NS
wiek [lat] zakres		37,2±11,6 (17-56)	31,6±8,8 (16-49)	<0,001
masa [kg] zakres		66,9±16,8 (38,8-116)	69,0±20,7 (43-130)	NS
insulina [mIU/ml] zakres		23,8±18,3 (5,7-60)	31,3±31,5 (7,4-70)	NS
LH [mIU/ml] zakres		23,2±28,8 (0,1-89)	8,8±7,6 (0,5-38,6)	<0,01
FSH [mIU/ml] zakres		34,7±46,1 (0,2-143,6)	5,8±2,0 (1,1-9,8)	<0,01
hGH [ng/ml] zakres		3,9±4,1 (0,3-16,8)	6,2±8,2 (0,1-36,2)	NS
PRL [ng/ml] zakres		33,3±55,6 (0,1-200)	38,1±46,1 (4-200)	NS

Tabela XIV. Wartości średnie, SD oraz znamienność statystyczna różnic w podgrupach wydzielonych z grupy A.

Parametr	Grupa	insulina < 25 mIU/ml	insulina > 25 mIU/ml	p
IGF-I [ng/ml] zakres		264,2±108,9 (31,1-513)	282,1±158,6 (56,4-688)	NS
IGFBP-3 [ng/ml] zakres		3,8±1,5 (0,9-8,4)	4,2±1,4 (2,0-7,2)	NS
wiek [lat] zakres		34,9±10,1 (19-56)	33,5±11,0 (16-49)	NS
masa [kg] zakres		59,6±9,4 (38,8-90)	86,1±24,0 (46-130)	<0,001
estradiol [pg/ml] zakres		77,3±76,1 (0,4-281,7)	82,5±67,3 (6,7-284,2)	NS
LH [mIU/ml] zakres		17,5±23,2 (0,1-89)	7,7±10,8 (0,3-52,6)	<0,02
FSH [mIU/ml] zakres		23,3±38,8 (0,2-143,6)	9,1±19,3 (1,9-97,5)	<0,05
hGH [ng/ml] zakres		6,1±7,7 (0,3-36,2)	4,5±6,2 (0,6-29,4)	NS
PRL [ng/ml] zakres		30,0±40,4 (0,1-200)	46,5±65,4 (2,4-200)	NS

Tabela XV. Wartości średnie, SD i znamienność statystyczna różnic w podgrupach wydzielonych z grupy A.

Parametr	Grupa	wiek < 35 lat	wiek > 35 lat	p
IGF-I [ng/ml] zakres		324,0±136,2 (33,3-688)	215,4±79,6 (31,1-419,5)	<0,001
IGFBP-3 [ng/ml] zakres		4,1±1,9 (0,9-8,4)	3,5±0,9 (1,4-4,9)	NS
masa [kg] zakres		65,1±19,7 (38,8-130)	68,4±17,6 (44-116)	NS
estradiol [pg/ml] zakres		87,8±70,6 (5,0-284,2)	75,0±74,9 (0,4-256,1)	NS
LH [mIU/ml] zakres		8,7±10,8 (0,1-55,4)	22,4±26,2 (0,5-89)	<0,01
FSH [mIU/ml] zakres		6,9±15,6 (0,2-108,3)	33,0±43,4 (0,5-143,6)	<0,01
hGH [ng/ml] zakres		5,5±7,1 (0,3-36,2)	5,6±7,4 (0,3-33,1)	NS
PRL [ng/ml] zakres		32,7±42,7 (0,1-200)	31,7±46,4 (2,4-200)	NS

Tabela XVI. Wartości średnie, SD i znamienność statystyczna różnic w podgrupach wydzielonych z grupy A.

Parametr	Grupa	hiperprolaktynemia (PRL > 27,3)	normoprolaktynemia (PRL < 27,3)	p
IGF-I [ng/ml] zakres		297,5±65,9 (140,3-428,4)	263,4±134,9 (31,1-688)	NS
IGFBP-3 [ng/ml] zakres		3,8±0,9 (2,7-5,0)	3,8±1,6 (0,9-8,4)	NS
masa [kg] zakres		65,1±14,0 (48-95)	67,5±20,5 (38,8-130)	NS
estradiol [pg/ml] zakres		104,6±81,2 (6,0-256,1)	73,4±67,9 (0,4-284,2)	NS
LH [mIU/ml] zakres		5,7±5,3 (0,9-23,1)	18,3±22,8 (0,5-89)	<0,001
FSH [mIU/ml] zakres		4,9±2,1 (1,1-9,5)	23,8±38,4 (0,5-143,6)	<0,001
hGH [ng/ml] zakres		6,7±7,9 (0,6-29,4)	5,1±6,9 (0,3-36,2)	NS
wiek [lat] zakres		31,9±8,5 (21-49)	35,1±10,8 (16-56)	NS

Rycina 1. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku dla całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_A = -0,57, p < 0,05$; $r_K = -0,72, p < 0,01$.

Rycina 2. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w zależności od wieku dla całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_A = -0,34 p < 0,05$; $r_K = -0,56 p < 0,05$.

Rycina 3. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w zależności od stężeń IGF-I surowicy w całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_A = 0,63 p < 0,001$; $r_K = 0,92 p < 0,001$.

Rycina 4. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od stężeń LH w surowicy w całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka) $r_A = -0,27, p < 0,05$; $r_K = 0,28$ NS.

Rycina 5. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w zależności od masy ciała dla całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_A = 0,22 p < 0,05$; $r_K = 0,85 p < 0,001$.

Rycina 6. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w zależności od stężeń insuliny w surowicy w całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_A = 0,23 p < 0,05$; $r_K = 0,68 p < 0,01$.

Rycina 7. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku w grupie IB (*amenorrhoea hypothalamogenes* - czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_{IB} = -0,18, NS$; $r_K = -0,72 p < 0,01$.

Rycina 8. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku w grupie IA (pierwotna niedoczyność przysadki - czarna linia i czarne kwadraty) oraz w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_{IA} = 0,96, p < 0,05$; $r_K = -0,72 p < 0,01$.

Rycina 9. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku w grupie II WHO (brak jajczkowania - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_{II\ WHO} = -0,60, p < 0,001$; $r_K = -0,72 p < 0,01$.

Rycina 10. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku w grupie IIA (zespół pęcherzykowego zwyrodnienia jajników ZPZJ - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_{IIA} = -0,63, p < 0,02$; $r_K = -0,72 p < 0,01$.

Rycina 11. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od stężeń insuliny w surowicy w grupie IIA (zespół pęcherzykowego zwyrodnienia jajników ZPZJ - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka). $r_{IIA} = 0,75, p < 0,001$; $r_K = 0,43$ NS.

Rycina 12. Poziomy estradiolu w surowicy w zależności od stężeń hGH w surowicy w grupie IIB (inne niż ZPZJ przyczyny braku jajczkowania - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_{IIB} = 0,65 p < 0,001$; $r_K = -0,54 p < 0,05$.

Rycina 13. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku w grupą IIIA (przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników - czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_{\text{IIIA}} = 0,10$ NS; $r_K = -0,72$ $p < 0,01$.

Rycina 14. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od stężeń estradiolu w surowicy w grupie IIIB (pacjentki menopauzalne - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka). $r_{\text{IIIB}} = 0,75$ $p < 0,05$; $r_K = -0,11$ NS.

Rycina 15. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od stężeń prolaktyny w surowicy w grupie V+VI WHO (hiperprolaktynemia - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka). $r_{\text{V+VI WHO}} = -0,51$ $p < 0,05$; $r_K = 0,41$ NS.

Rycina 16. Poziomy insuliny w surowicy w zależności od stężeń prolaktyny w surowicy w grupie V+VI WHO (hiperprolaktynemia - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka). $r_{\text{V+VI WHO}} = 0,57$ $p < 0,02$; $r_K = -0,01$ NS.

Rycina 17. Wartości wskaźnika masy ciała (BMI) w zależności od wieku w grupie I WHO (hipogonadotropinemia - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka). $r_{\text{I WHO}} = 0,80$ $p < 0,01$; $r_K = -0,01$ NS.

Rycina 18. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w zależności od stężeń IGF-I w surowicy dla grupy II WHO (czarna linia i czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_{\text{II WHO}} = 0,59$; $p < 0,001$; $r_K = 0,92$ $p < 0,001$.

Rycina 19. Poziomy insuliny w surowicy w zależności od masy ciała dla grupy IIIB (czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka). $r_{\text{IIIB}} = 0,06$; NS; $r_K = 0,64$ $p < 0,02$.

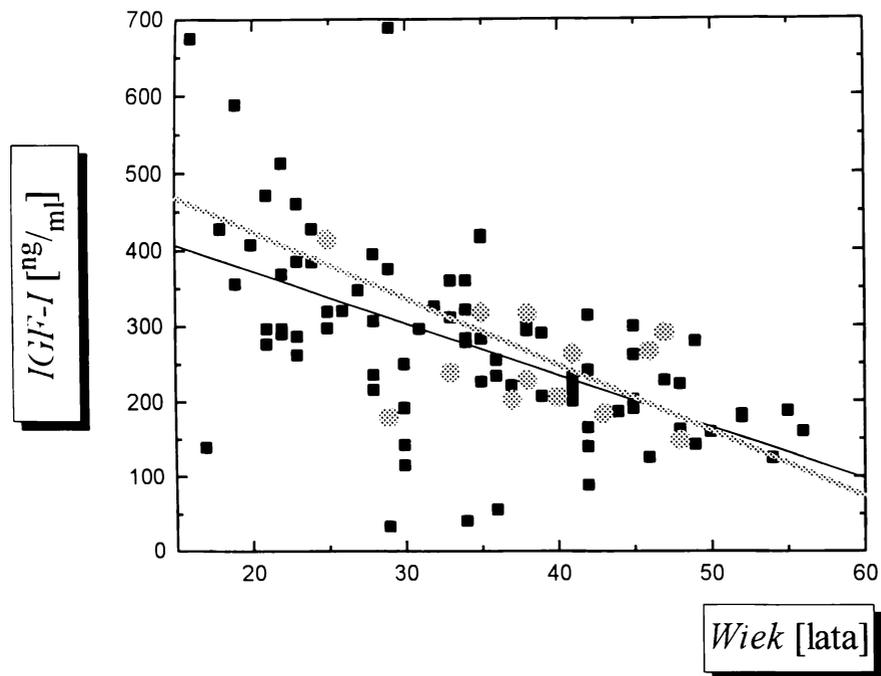
Rycina 20. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wartości BMI dla grupy VI WHO (hiperprolaktynemia czynnościowa - czarna linia i czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szare kółka).

Rycina 21. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od stężeń hGH w surowicy dla grupy V WHO (*microprolactinoma* - czarna linia i czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szare kółka). $r_{\text{V WHO}} = 0,94$ $p < 0,05$; $r_K = 0,12$ NS.

Rycina 22. Poziomy IGF-I w surowicy, w zależności od poziomów estradiolu w przedziale stężeń poniżej 100 pg/ml w grupie pacjentek z zaburzeniami cyklu (grupa A).

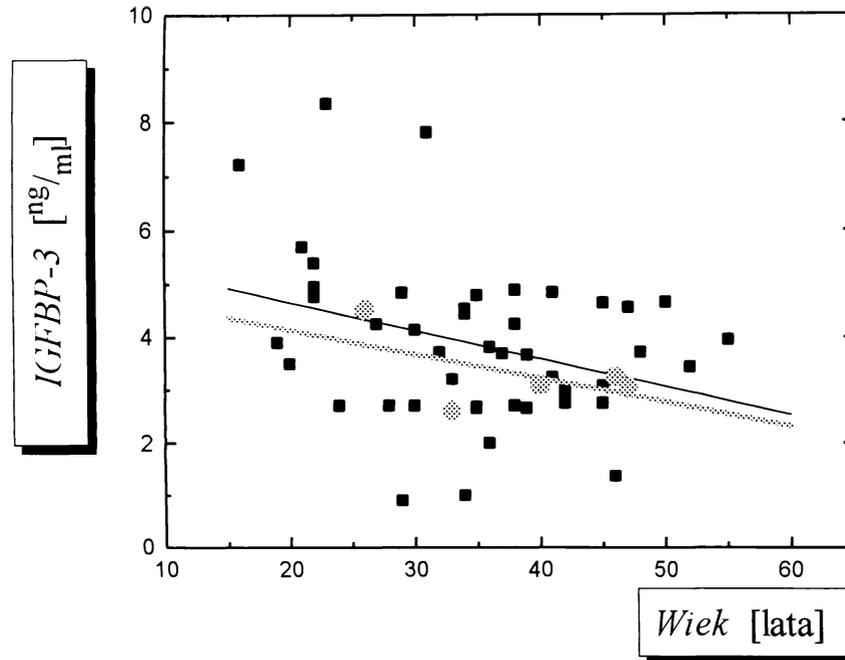
Rycina 23. Poziomy IGF-I w surowicy, w zależności od poziomów estradiolu w przedziale stężeń 25-50 pg/ml, w grupie pacjentek z zaburzeniami cyklu (grupa A).

Rycina 24. Poziomy IGF-I w surowicy, w zależności od poziomów estradiolu w przedziale stężeń powyżej 100 pg/ml w grupie pacjentek z zaburzeniami cyklu (grupa A).



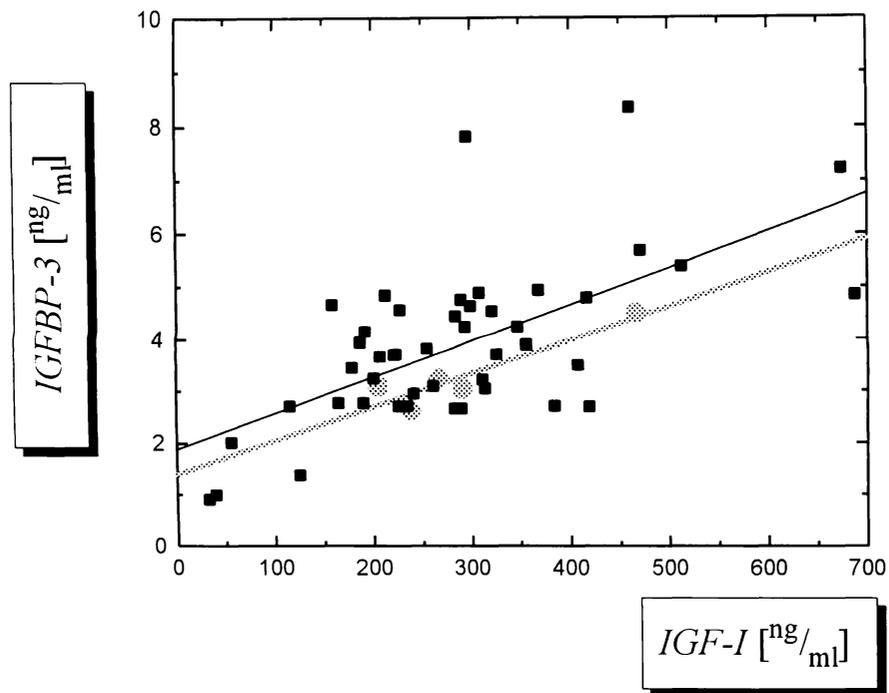
Rycina 1. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku dla całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).

$$r_A = -0,57, p < 0,05; r_K = -0,72, p < 0,01.$$



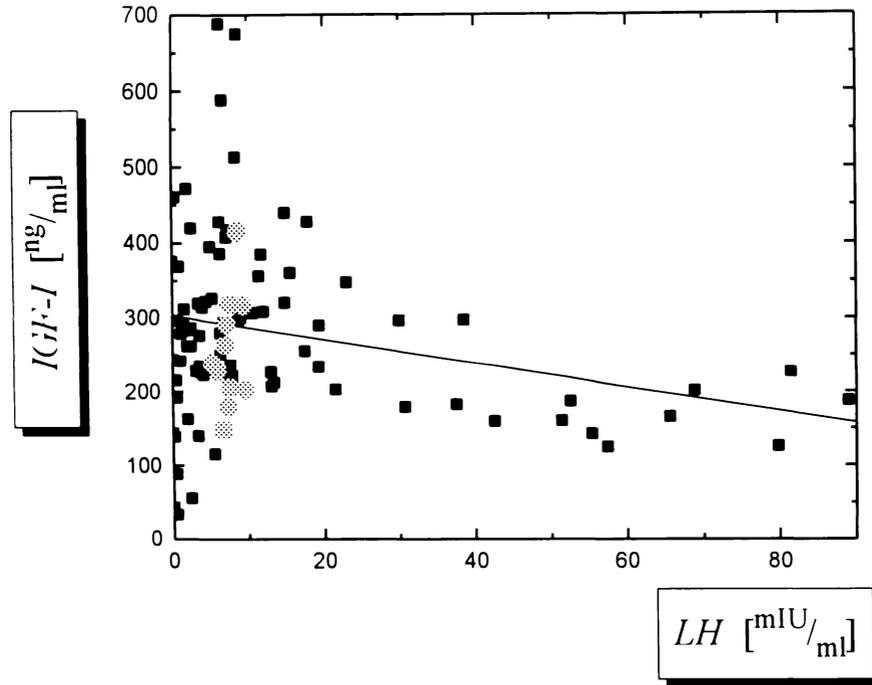
Rycina 2. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w zależności od wieku dla całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).

$$r_A = -0,34 \text{ } p < 0,05; \text{ } r_K = -0,56 \text{ } p < 0,05.$$

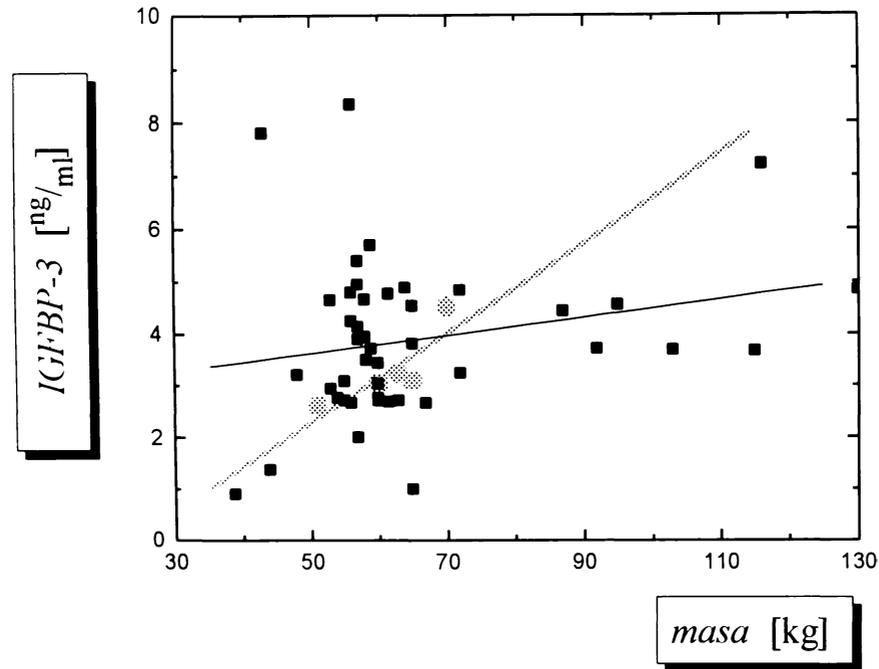


Rycina 3. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w zależności od stężeń IGF-I surowicy w całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).

$$r_A = 0,63 \text{ } p < 0,001; r_K = 0,92 \text{ } p < 0,001.$$

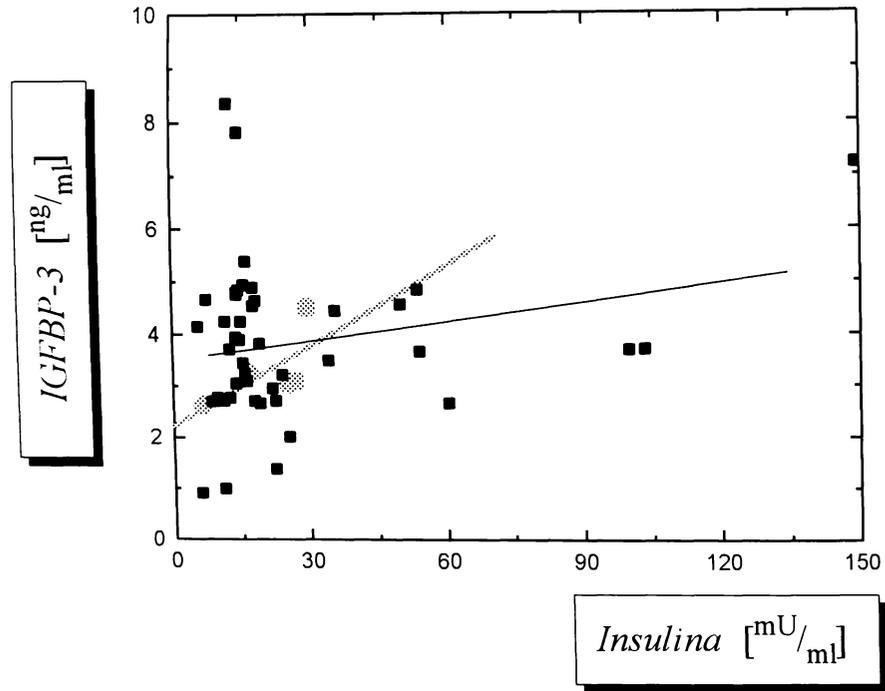


Rycina 4. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od stężeń LH w surowicy w całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka)
 $r_A = -0,27, p < 0,05; r_K = 0,28$ NS.



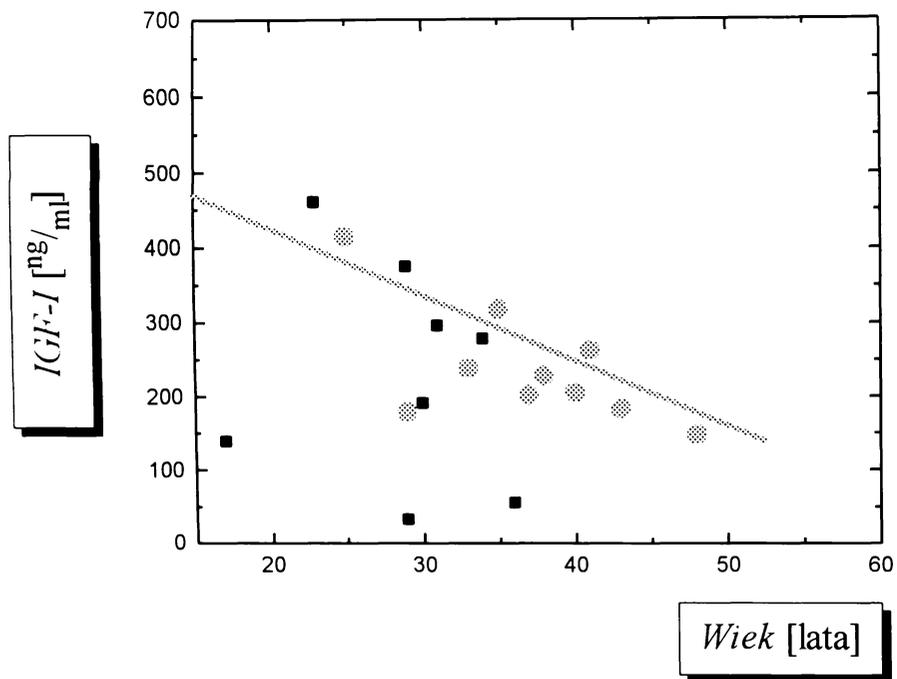
Rycina 5. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w zależności od masy ciała dla całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).

$$r_A = 0,22 \text{ } p < 0,05; r_K = 0,85 \text{ } p < 0,001.$$



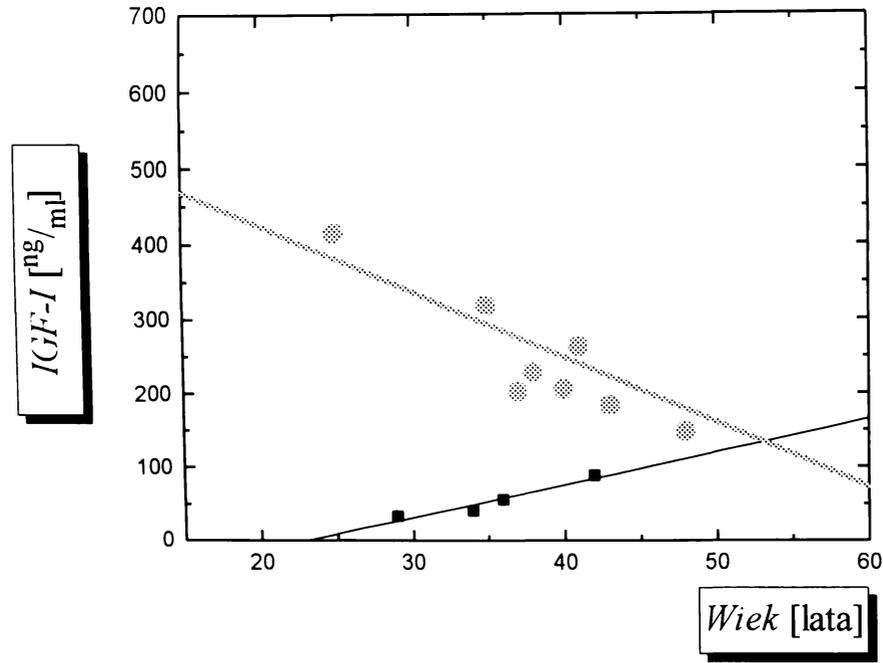
Rycina 6. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w zależności od stężeń insuliny w surowicy w całej badanej populacji (grupa A - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).

$$r_A = 0,23 \text{ } p < 0,05; \text{ } r_K = 0,68 \text{ } p < 0,01.$$



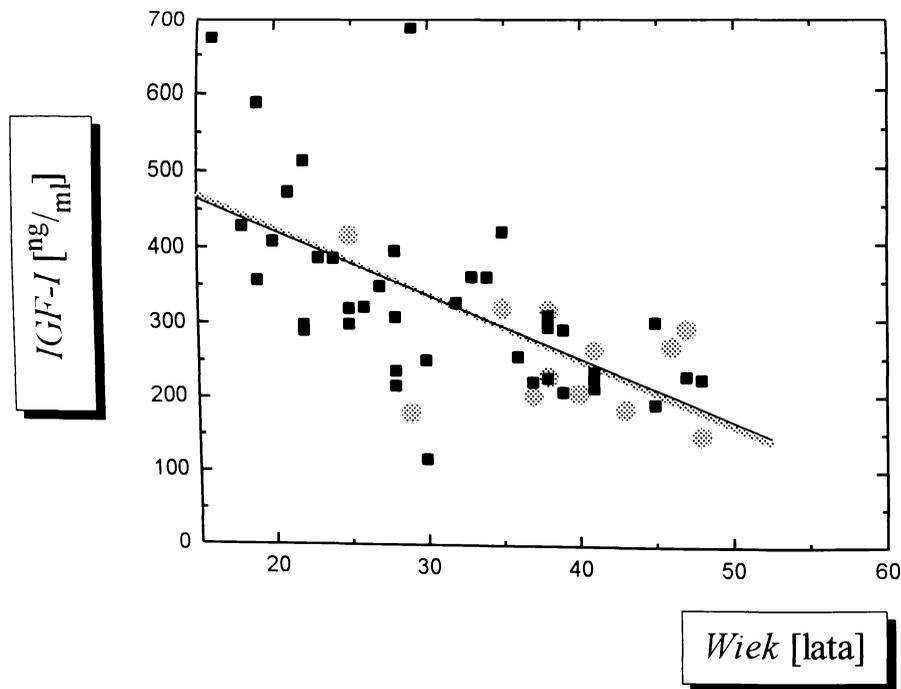
Rycina 7. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku w grupie IB (*amenorrhoea hypothalamogenes* - czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).

$$r_{IB} = -0,18, \text{ NS}; r_K = -0,72 \text{ p} < 0,01.$$



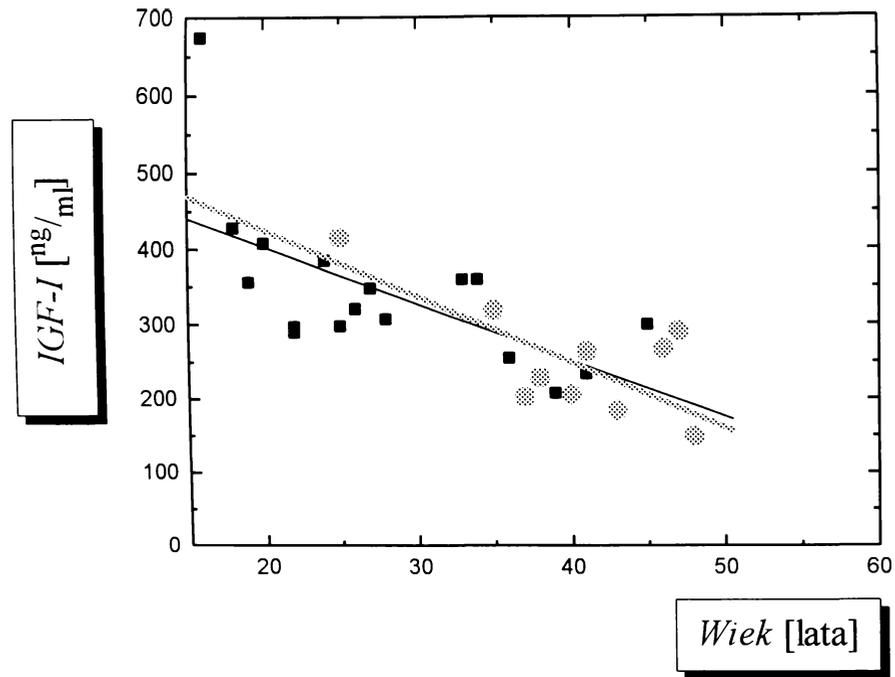
Rycina 8. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku w grupie IA (pierwotna niedoczyność przysadki - czarna linia i czarne kwadraty) oraz w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).

$$r_{IA} = 0,96, p < 0,05; r_K = -0,72 p < 0,01.$$

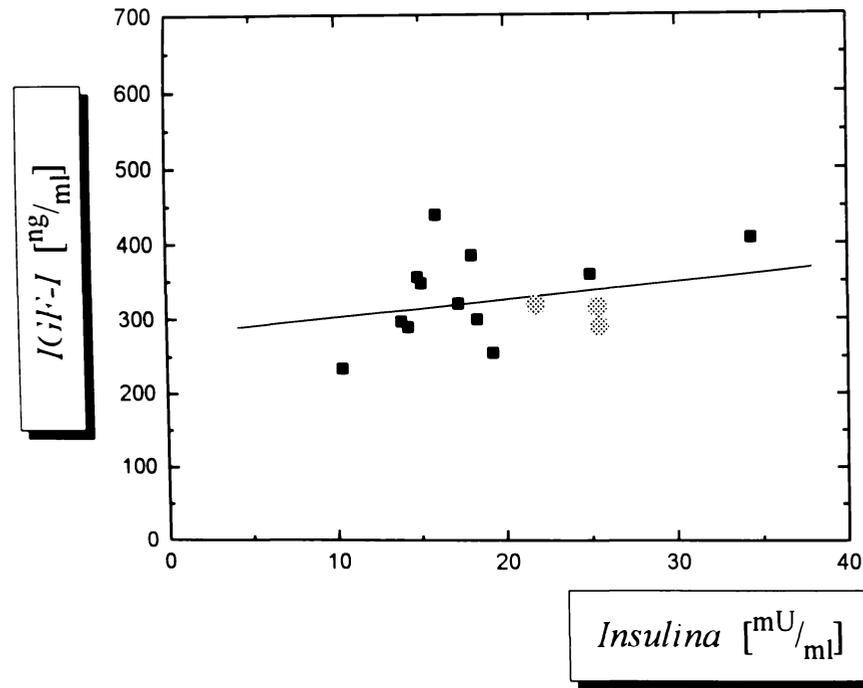


Rycina 9. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku w grupie II WHO (brak jajczkowania - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).

$$r_{II\text{ WHO}} = -0,60, p < 0,001; r_K = -0,72 p < 0,01.$$

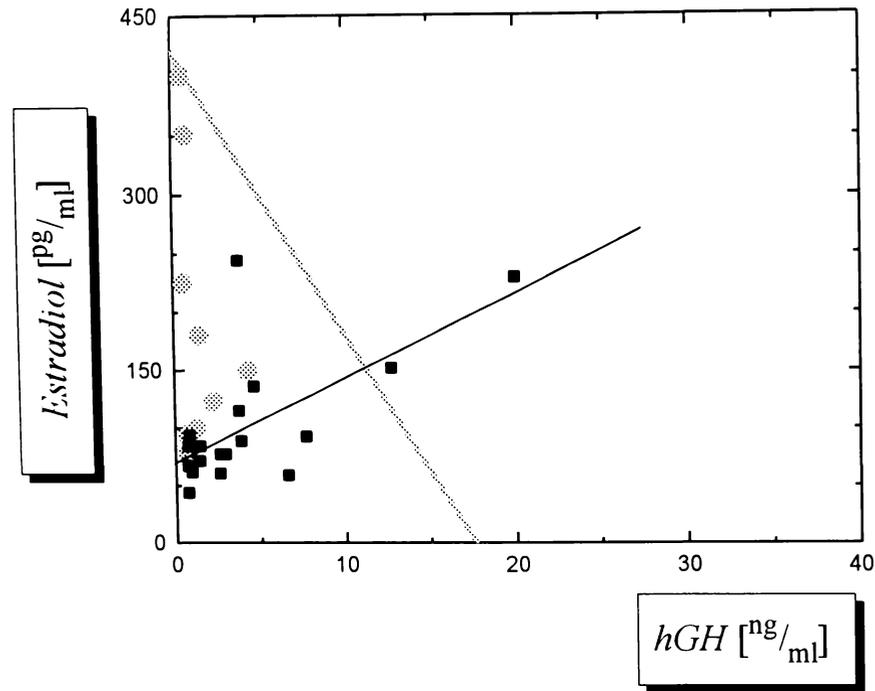


Rycina 10. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku w grupie IIA (zespół pęcherzykowego zwyrodnienia jajników ZPZJ - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).
 $r_{IIA} = -0.63$, $p < 0,02$; $r_K = -0,72$ $p < 0,01$.



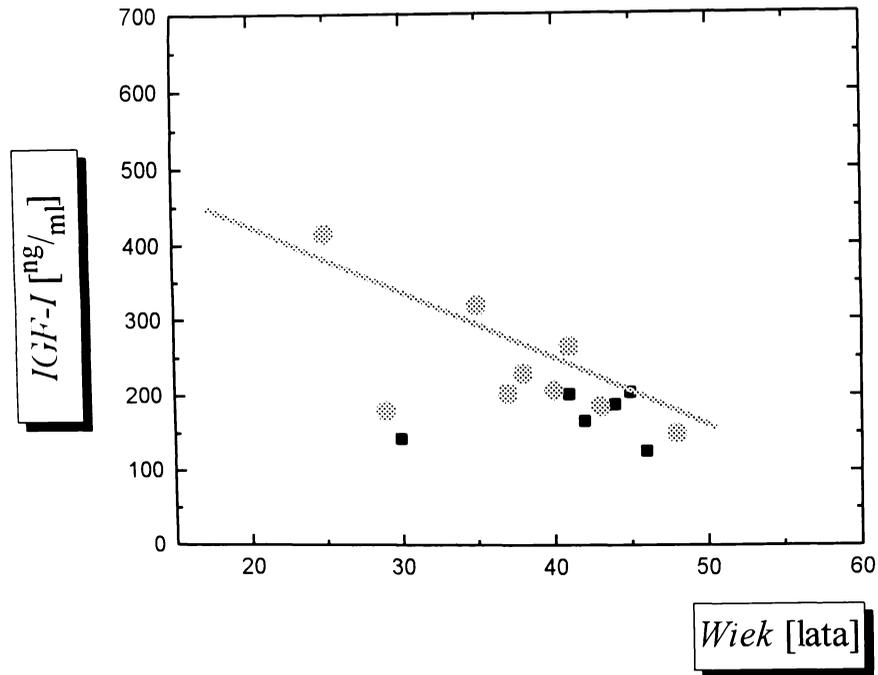
Rycina 11. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od stężeń insuliny w surowicy w grupie IIA (zespół pęcherzykowego zwyrodnienia jajników ZPZJ - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka).

$$r_{IIA} = 0,75, p < 0,001; r_K = 0,43 \text{ NS.}$$



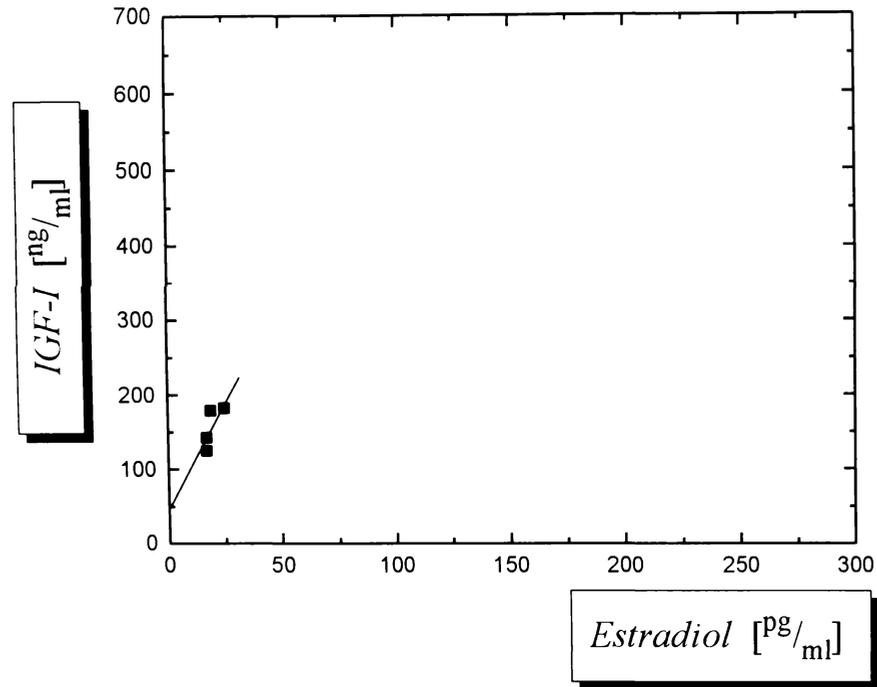
Rycina 12. Poziomy estradiolu w surowicy w zależności od stężeń hGH w surowicy w grupie IIB (inne niż ZPZJ przyczyny braku jajczkowania - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).

$$r_{IIB} = 0.65 \text{ } p < 0,001; \text{ } r_K = -0,54 \text{ } p < 0,05.$$

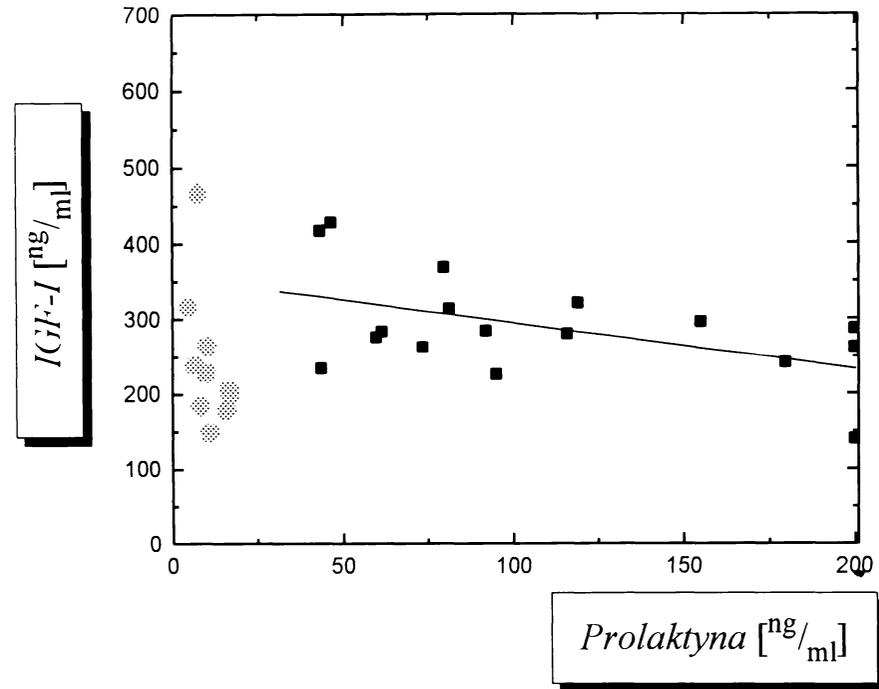


Rycina 13. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wieku w grupą IIIA (przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników - czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).

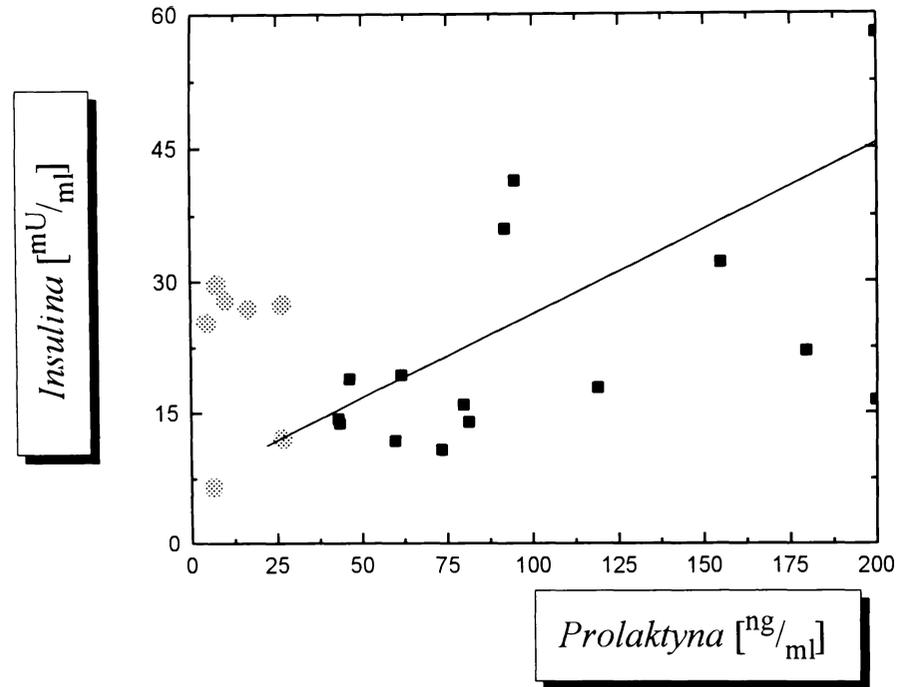
$$r_{\text{III A}} = 0,10 \text{ NS}; r_{\text{K}} = -0,72 \text{ p} < 0,01.$$



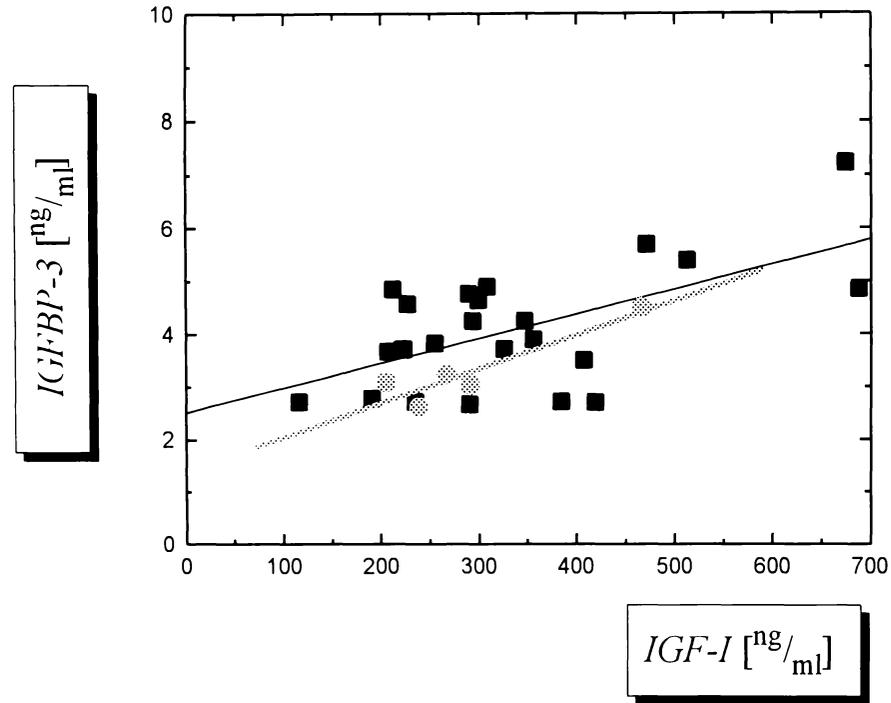
Rycina 14. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od stężeń estradiolu w surowicy w grupie III B (pacjentki menopauzalne - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka).
 $r_{III B} = 0,75$ $p < 0,05$; $r_K = -0,11$ NS.



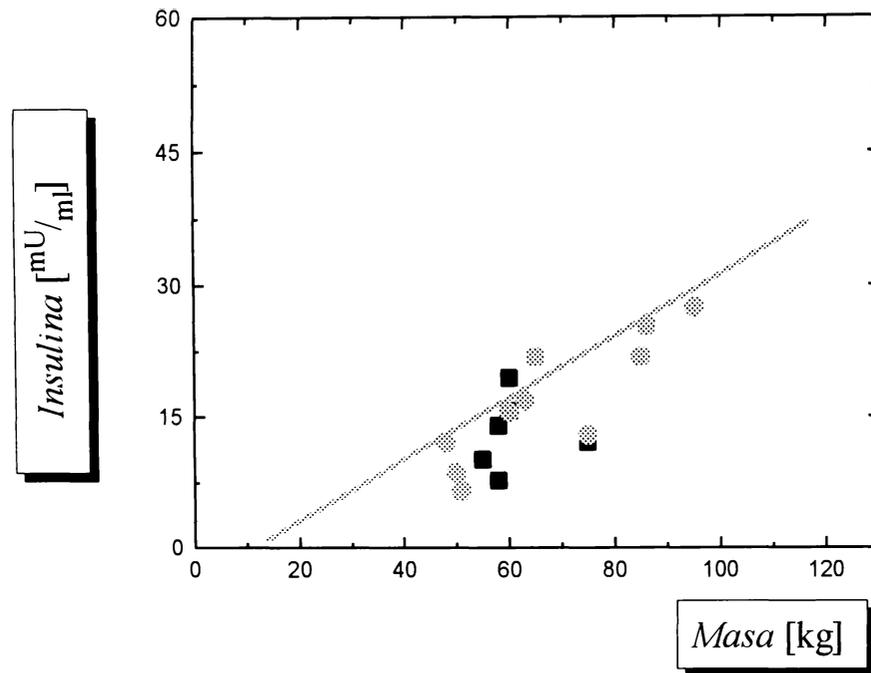
Rycina 15. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od stężeń prolaktyny w surowicy w grupie V+VI WHO (hiperprolaktynemia - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka).
 $r_{V+VI\ WHO} = -0,51\ p < 0,05$; $r_K = 0,41\ NS$.



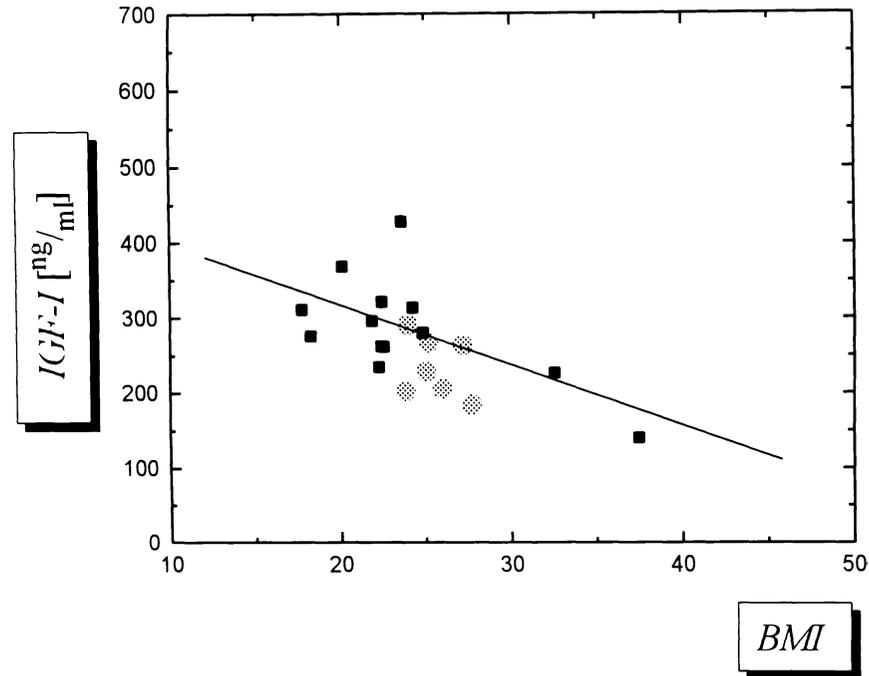
Rycina 16. Poziomy insuliny w surowicy w zależności od stężeń prolaktyny w surowicy w grupie V+VI WHO (hiperprolaktynemia - czarna linia i czarne kwadraty) i w grupie kontrolnej (grupa K - szare kółka).
 $r_{V+VI\ WHO} = 0,57\ p < 0,02$; $r_K = -0,01\ NS$.



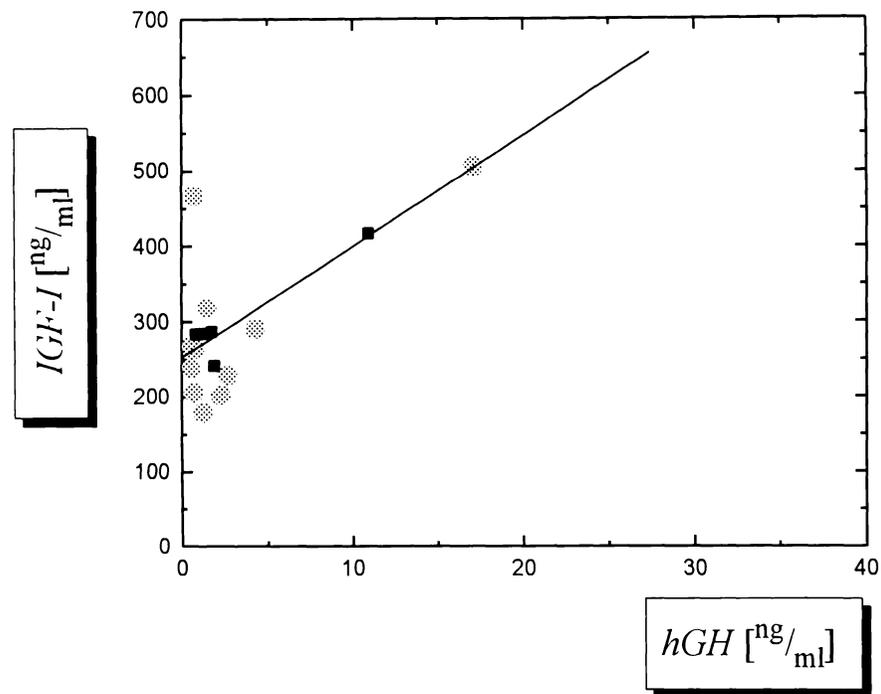
Rycina 18. Poziomy IGFBP-3 w surowicy w zależności od stężeń IGF-I w surowicy dla grupy II WHO (czarna linia i czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K- szara linia i szare kółka).
 $r_{II\ WHO} = 0,59$; $p < 0,001$; $r_K = 0,92$ $p < 0,001$.



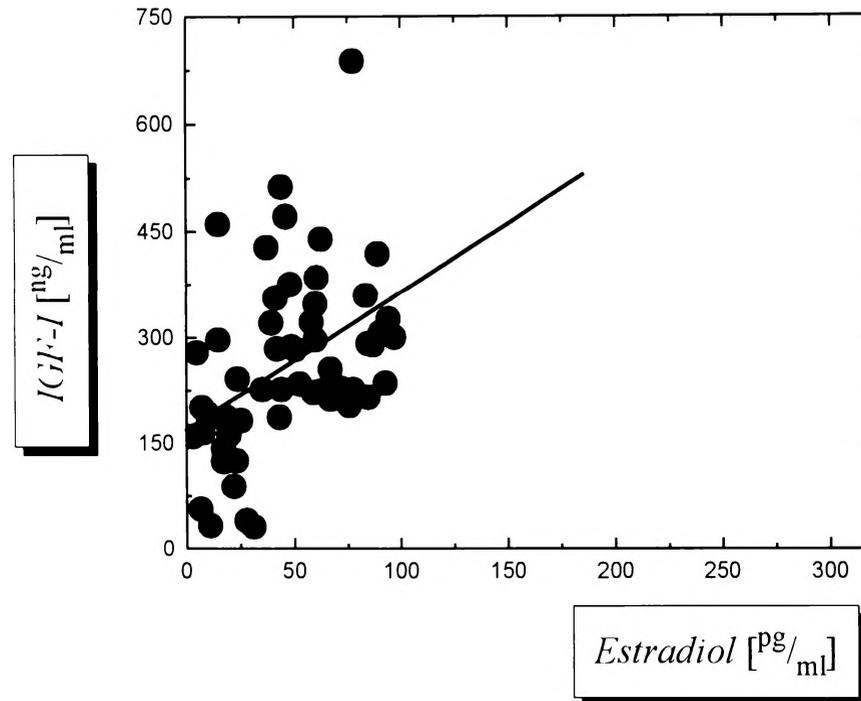
Rycina 19. Poziomy insuliny w surowicy w zależności od masy ciała dla grupy IIIB (czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szara linia i szare kółka).
 $r_{\text{IIIB}} = 0,06$; NS; $r_{\text{K}} = 0,64$ $p < 0,02$.



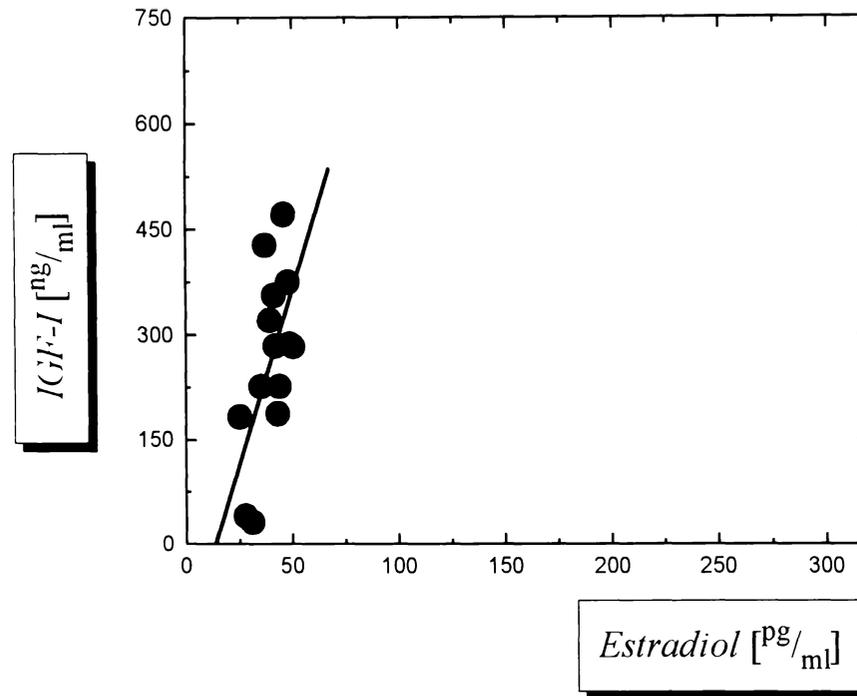
Rycina 20. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od wartości BMI dla grupy VI WHO (hiperprolaktynemia czynnościowa -czarna linia i czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szare kółka).
 $r_{VI\ WHO} = -0,63$ $p < 0,05$; $r_K = 0,39$ NS.



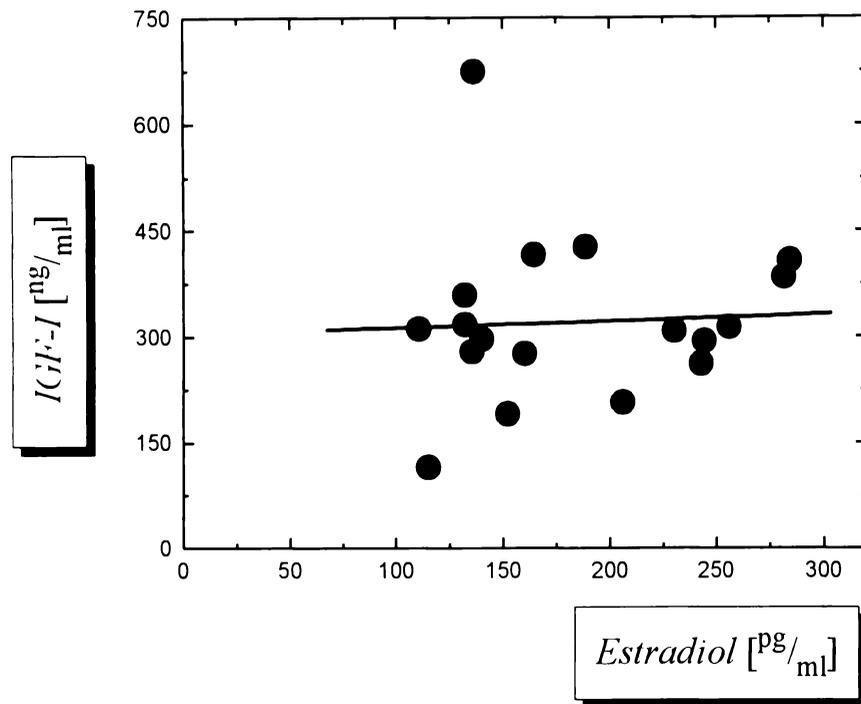
Rycina 21. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od stężeń hGH w surowicy dla grupy V WHO (*microprolactinoma* - czarna linia i czarne kwadraty) i dla grupy kontrolnej (grupa K - szare kółka).
 $r_{V\text{ WHO}} = 0,94$ $p < 0,05$; $r_K = 0,12$ NS.



Rycina 22. Poziomy IGF-I w surowicy, w zależności od poziomów estradiolu w przedziale stężeń poniżej 100 pg/ml w grupie pacjentek z zaburzeniami cyklu (grupa A).



Rycina 23. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od poziomów estradiolu w przedziale 25-50 pg/ml, w grupie pacjentek z zaburzeniami cyklu (grupa A).



Rycina 24. Poziomy IGF-I w surowicy w zależności od poziomów estradiolu w przedziale stężeń powyżej 100 pg/ml w grupie pacjentek z zaburzeniami cyklu (grupa A).

