

Н.Ю. Вороненко

АДИПОКІНИ РЕЗИСТИН ТА ЛІПОКАЛІН-2 І ЇХ РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04114, Україна
Shuryk National Medical Academy of Postgraduate Education
Dorogozhytska str., 9, Kiev, 04114, Ukraine
e-mail: clinicnv@ukr.net

Ключові слова: адипоцитокіни, ліпокалін-2, резистин, метаболічний синдром, синдром полікістозних яєчників
Key words: adipocytokines, lipocalin-2, resistin, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome

Реферат. Адипокини резистин и липокалин-2 и их роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников и метаболического синдрома. Вороненко Н.Ю. Гормоны жировой ткани, в частности резистин и липокалин-2, играют важную роль в регуляции липидного и углеводного метаболизма, воспаления и иммунных нарушениях, механизмах рождаемости и репродукции. Ожирение и избыточный вес существенно вовлечены в процессы снижения фертильности. Женщины с ожирением при метаболическом синдроме имеют аномальные профили адипоцитокинов плазмы. Целью работы стало изучение связей между женской гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой и энергетическим обменом. Материалы и методы: базальные уровни резистина, липокалина-2, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона, дигидроэпиандростерона-сульфата, андростендиона, кортизола, антимюллерового гормона, пролактина, инсулина, фоллистатина, гомоцистеина, интерлейкина-6 и секс-стероид связывающего глобулина определялись в сыворотке крови у 35 женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом (МС), у 33 пациенток репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и у 54 здоровых женщин. Установлено, что, несмотря на нормальные величины гормонов липокалина-2 и резистина, даже у пациенток с ожирением, их концентрации существенно коррелируют с антропометрическими, гормональными и метаболическими параметрами. Определено статистически значимое стимулирующее влияние липокалина-2 и резистина на синтез овариальных женских стероидов и существенное угнетение ими синтеза яичниковых и надпочечниковых андрогенов в условиях нормального состояния соматического и репродуктивного здоровья. При МС и СПКЯ указанные взаимосвязи не устанавливаются. Полученные результаты позволяют выдвинуть предположение о существовании метаболических изменений чувствительности органов репродуктивной системы и надпочечников к влиянию липокалина-2 и резистина на фоне СПКЯ и МС.

Abstract. Adipokines resistin and lipocalin-2 and its role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. Voronenko N.Yu. Adipose tissues hormones resistin and lipocalin -2 play an important role in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism, inflammation and immune disorders, fertility and reproductive mechanisms. Obesity and overweight are significantly involved in the process of fertility decline. Women with obesity and metabolic syndrome have abnormal adypokine plasma levels. The aim of the study was to investigate the relationships between the women's of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and energy metabolism. Methods: basal levels of resistin, lipocalin-2, follicular stimulating, luteinizing hormones, estradiol, total and free testosterone, dihydrotestosterone, dihydroepiandrosteron sulfate, androstenedione, cortisol, anti-mullerian hormone, prolactin, insulin, folistatin, homocysteine, interleukin-6 and sex-binding globulin were determined in the serum of 35 women of reproductive age with metabolic syndrome (MS), 33 patients of reproductive age with polycystic ovary syndrome (PCOS) and in 54 healthy contols. It is found that despite the normal values of hormones lipocalin-2 and resistin even in patients with obesity, their concentrations significantly correlated with anthropometric, hormonal and metabolic parameters. We established statistically significant stimulatory effects of lipocalin-2 and resistin on the synthesis of ovarian steroids and the significant inhibitory effect of lipocalin-2 and resistin on ovarian and adrenal androgens synthesis in normal physical condition and reproductive health. In MS and PCOS these relationships are not established. The results obtained allow us to propose the assumption of the existence of metabolic changes of the sensitivity of the reproductive system and the adrenal gland to the effects of lipocalin -2 and resistin in women with PCOS and metabolic syndrome.

Адипокіни є гормонами, що в основному виробляються в білій жировій тканині – ендокринному органі, який бере участь в енергетичному гомеостазі [34, 35, 38]. Вони відіграють важливу роль у регуляції ліпідного та вуглеводного метаболізмів, запаленні та імунних порушеннях [11, 12, 19, 36]. Останнім часом обговорюється роль адипокінів у механізмах народжуваності та репродукції. Дійсно, адипокіни здатні регулювати роботу як чоловічих, так і жіночих статевих залоз та функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи [25]. Наприклад, вони модулюють процеси стероїдогенеза в соматичних клітинах гонад, дозрівання статевих клітин і секрецію різних видів репродуктивних гормонів [2, 20]. Відомо, що репродуктивна система тісно пов'язана з енергетичним балансом, і внаслідок цього метаболічні порушення можуть призвести до розвитку патологічних станів, таких як, наприклад, порушення овуляції та синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Ожиріння і надмірна вага суттєво залучені в процеси зниження фертильності [16]. Жінки з ожирінням при метаболічному синдромі, а також пацієнтки з СПКЯ мають аномальні профілі адипоцитокінів плазми [8, 41]. Тобто можна припустити існування зв'язку між системою жіночої репродукції і енергетичним обміном.

Резистин представляє собою багатий цистеїном білок вагою близько 12 кДа, який належить до сімейства поліпептидів, що мають назву резистин-подібних молекул [9, 32]. Ці молекули містять три ділянки: N-кінцеву сигнальну послідовність, мінливу середню частину і стабільну C-кінцеву послідовність [7]. Кілька типів клітин можуть експресувати резистин. У мишей основним джерелом резистину є адипоцити [28, 37], тоді як у людини резистин головним чином походить з моноцитів і макрофагів [32]. Крім впливу на метаболізм глюкози й чутливість до інсуліну, резистин має здатність регулювати безліч різних функцій через його дію на декілька клітин-мішеней як у гризунів, так і в людини. Існує припущення, що резистин здатний запускати прозапальні процеси в жировій тканині [32, 36] та в судинному ендотелії [1], сприяти проліферації гладеньком'язових клітин кровеносних судин [21], а також стимулювати ангіогенез *in vitro* [25]. Незважаючи на численні дослідження ефектів резистину, дотепер не виявлені рецептори, котрі опосередковують його біологічну дію. Також дуже мало відомо про внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що активуються цим білком.

Останнім часом деякі факти дозволяють припустити, що резистин може впливати на чоловічі й жіночі репродуктивні функції [9]. Дійсно, вже повідомлялося про експресію резистину (мРНК і білка) в репродуктивних тканинах, включаючи гіпоталамус і гіпофіз [42]. Було показано, що у гіпоталамусі секрецію резистину інгібує годування [33]. Експресія резистину в гіпофізі регулюється харчуванням, віком і статтю. Деякі дослідження показали підвищені концентрації резистину сироватки в жінок з СПКЯ [6, 35], який, як відомо, пов'язаний з гіперінсулінемією, гіперандрогенією та інсулінорезистентністю [35]. Всі ці фактичні дані привели нас до гіпотези, що резистин може впливати на стероїдогенез в яєчниках.

Ліпокалін-2 вперше був виділений у нейтрофілах людини і належить до суперсімейства ліпокалінів. Ліпокалін-2 є глікопротеїном масою 25 кДа, який складається з 178 амінокислотних залишків і ковалентно пов'язаний з металопротеїназою [17, 23, 44]. Ген, який кодує його синтез, знаходиться на хромосомі 9 (9q34.11) [10, 43]. Матрична РНК ліпокаліну-2 була виділена в кістковому мозку, а також у тканинах, що можуть підлягати впливу мікроорганізмів (дихальна, травна, сечостатева системи). Крім того, ліпокалін-2 експресується декількома типами клітин, зокрема адипоцитами, ендотеліальними клітинами, макрофагами, клітинами гладеньких м'язів судин, гепатоцитами, клітинами ендометрію і клітинами селезінки [4, 7, 20, 22, 23, 28, 41].

Окрім дослідники повідомили про збільшення сироваткового рівня ліпокаліну-2 у пацієнтів з ожирінням [21, 26]. Крім того, є публікації про те, що рівні ліпокаліну підвищені в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями і можуть представляти незалежний фактор ризику кардіоваскулярних хвороб [13, 21, 27].

Оскільки у значній частині пацієнтів з СПКЯ та з МС можуть спостерігатись інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 2 типу і стан хронічного запалення [24], тобто розлади, на які може впливати секреція ліпокаліну-2, ми вирішили дослідити сироваткові рівні ліпокаліну-2 у пацієнток з синдромом полікістозних яєчників і в жінок з МС, а також зв'язок між сироватковим рівнем ліпокаліну-2 і показниками метаболічного та гормонального гомеостазів.

Мета дослідження – визначення сироваткових рівнів резистину та ліпокаліну-2 і встановлення взаємозв'язків їх концентрацій з антропо-

метричними й гормональними параметрами в жінок з метаболічним синдромом та з синдромом полікістозних яєчників, а також у здорових жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилось на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика, відділів ендокринної гінекології і ендокринологічної лабораторії ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України" і ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України".

Нами було проведено комплексне клінічне обстеження стану репродуктивного здоров'я у 35 жінок з МС та у 33 пацієнок з СПКЯ. Як контрольну групу було обстежено 54 здорові жінки репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом (25-35 днів), без будь-яких проявів гірсутизму, метаболічних та ендокринних дисфункцій і без ознак полікістозних яєчників.

Синдром полікістозних яєчників діагностувався нами за умов наявності щонайменше двох з таких трьох симптомів, відповідно до Роттердамських критеріїв [39, 40]: 1) нерегулярні менструації (≤ 6 разів на рік) у зв'язку з оліго- або анвуляцією, 2) клінічна (гірсутизм/акне) та/або біохімічна гіперандрогенія і 3) характерні ознаки яєчників (≥ 12 фолікулів розміром 2-9 мм в яєчнику) під час трансвагінального ультразвукового дослідження. Клінічна гіперандрогенія визначалась згідно з модифікованою шкалою Ferriman і Gallwey понад 8 балів [29, 30], а біохімічна гіперандрогенія діагностувалась при підвищенні рівня тестостерону в сироватці крові вище 97,5 процентилів, що відповідало $>0,3\text{ng/ml}$ для загального тестостерону і $>4,1\text{ng/ml}$ для вільного тестостерону.

Діагноз МС встановлювався згідно з критеріями IDF, 2005 р. [31, 38], а саме, наявність ожиріння та двох критеріїв з таких: артеріальної гіпертензії, порушення вуглеводного обміну й дисліпідемії.

У ході загального обстеження визначали антропометричні дані – ріст, масу тіла, окружність талії (ОТ) та обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) – співвідношення маси тіла в кілограмах і довжини тіла в метрах, зведеної в квадрат [8]. Згідно з класифікацією ВООЗ, показники ІМТ від $18,5$ до $24,9 \text{ кг/м}^2$ характеризували нормальну масу тіла, від 25 кг/м^2 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ свідчили про надлишкову масу тіла, а до ожиріння ми відносили показники індексу маси тіла $\geq 30 \text{ кг/м}^2$

[25]. Згідно з критеріями IDF, 2005 р. [31, 38], абдомінальне ожиріння діагностувалось нами при значенні $ОТ > 80 \text{ см}$.

Для визначення стану репродуктивної системи проводилося гінекологічне обстеження, а також ультразвукове дослідження органів малого тазу. При цьому оцінювався стан, розміри й наявність структурних змін матки, стан ендометрію, його товщину, наявність включень з метою визначення показань для можливої біопсії, а також відповідність ендометрію фазі менструального циклу. Вивчалася ультразвукова структура й розміри яєчників, наявність у них кіст, а також ознак овуляторного циклу або полікістозу [14, 15].

Базальні рівні фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, естрадіолу, загального та вільного тестостерону, дигідротестостерону, дигідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-с), андростендіону, кортизолу, антимюлерового гормону (АМГ), пролактину, інсуліну, фолістатину, гомоцистеїну, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та секс-стероїд зв'язуючого глобуліну (ССЗГ) визначались імуноферментним методом ELISA з 1 по 3 день природного або індукованого менструального циклу.

Для встановлення особливостей стану аутокринно-паракринної системи жирової тканини [18] визначали вміст адипоцитокінів ліпокаліну-2 й резистину в сироватці крові як маркерів метаболічного синдрому теж імуноферментним методом.

Отримані цифрові дані обробляли з використанням ліцензійних статистичних програм Excel Microsoft Office 2003 і Stata 12 із застосуванням традиційних методів варіаційної статистики. Аналіз порівняності розподілів якісних ознак у групах проводили з використанням критерію χ -квадрат. Порівняння кількісних параметрів базувалося на попередній оцінці нормальності розподілу даних за критерієм Шапіро-Уїлкі. Для порівняння показників з нормальним характером розподілу використовували t -критерій Стьюдента. При відхиленні вихідних характеристик від параметрів нормального розподілу використовували непараметричні критерії Манна-Уїтні для попарного порівняння та Краскелла-Уолліса при одночасному порівнянні більше двох груп. Статистична значущість відмінностей оцінювалася на рівні не нижче 95% (ризик помилки $p < 0,05$). Оцінка характеру зв'язку між показниками проводилася за допомогою рангових коефіцієнтів кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених жінок ми визначили рівні адипоцитокінів, інсуліну та антропометричні показники, які представлені в таблиці 1.

У результаті проведеного аналізу ми виявили (табл. 1, рис. 1), що у жінок з МС рівень резистину суттєво не відрізнявся від такого у здорових пацієнток контрольної групи ($5,5 \pm 2,5$ ng/ml та

$6,7 \pm 3,0$ ng/ml відповідно; $p=0,074$). У жінок з МС кореляційний аналіз (табл. 2, рис. 2) показав суттєвий негативний взаємозв'язок між сироватковими рівнями резистину та ІЛ-6 ($r=-0,346$, $p=0,042$), що може бути свідченням того, що в генезі МС запалення і дисфункція жирової тканини патогенетично обернено пропорційні.

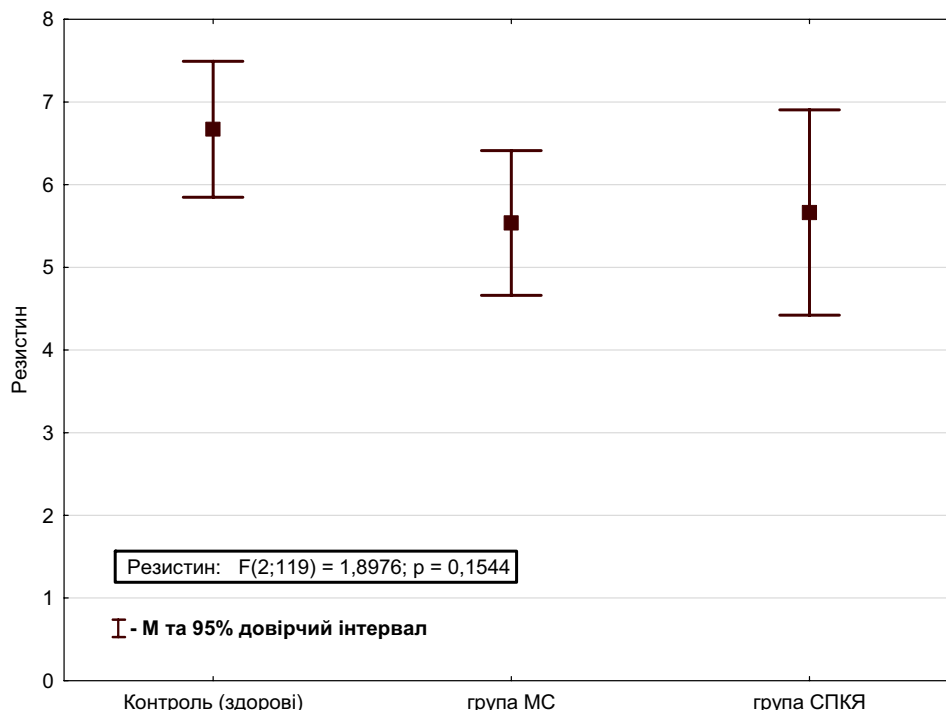


Рис. 1. Рівні резистину в обстежених жінок, $M \pm \sigma$

Таблиця 1

Антропометричні та гормональні показники в обстежених жінок

Показники	СПКЯ (n=33)	МС (n=35)	Здорові (n=54)	P_{I-K}	P_{II-K}	P_{I-II}
	I група	II група	контрольна група			
ІМТ, кг/м ²	26,11±2,26	36,21±3,66	22,99±2,84	<0,001	<0,001	<0,001
ОТ, см	78,43±6,71	105,78±10,70	69,66±8,70	<0,001	<0,001	<0,001
Ліпокалін-2, ng/ml	30,0±16,7	36,1±25,4	36,1±25,4	0,98	0,134	0,223
Резистин, ng/ml	5,7±3,5	5,5±2,5	6,7±3,0	0,074	0,168	0,757
Інсулін, μ IU/mL	13,8±8,7	23,5±11,3	15,3±8,1	0,001	0,417	0,001

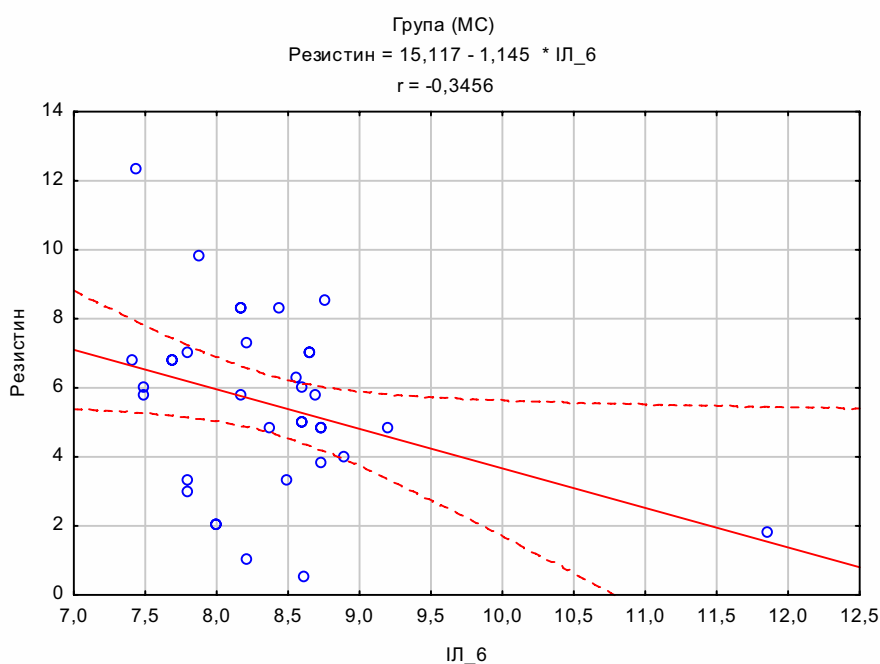


Рис. 2. Взаємозв'язок рівнів резистину та ІЛ-6 у жінок з МС

Таблиця 2

**Кореляція антропометричних і гормональних показників
з концентрацією резистину у жінок з МС**

Показники	М	δ	r(X,Y)	R ²	p
Резистин	5.54	2.55			
ІМТ	36.21	3.66	0.091	0.008	0.603
Окружність талії	105.78	10.70	0.089	0.008	0.611
ДГЕА-с	2.38	1.43	0.039	0.002	0.824
Дигідротестостерон	533.57	431.87	-0.252	0.063	0.145
Інсулін	23.51	11.38	-0.205	0.042	0.238
АМГ	7.84	3.51	0.140	0.020	0.422
Гомоцистеїн	9.41	3.98	-0.025	0.001	0.885
Лептин	1032.39	345.27	0.132	0.017	0.451
Кортизол	182.29	105.13	-0.081	0.007	0.644
ЛГ	8.60	6.23	0.051	0.003	0.771
ФСГ	7.80	3.74	0.087	0.008	0.620
Пролактин	12.60	7.14	0.014	0.001	0.935
Тестостерон загальний	1.84	1.02	0.154	0.024	0.377
Естрадіол	0.47	0.38	-0.220	0.048	0.205
Прогестерон	4.82	4.63	-0.189	0.036	0.277
Тестостерон вільний	5.72	2.38	-0.284	0.081	0.098
ССЗГ	78.91	64.16	0.247	0.061	0.153
Ліпокалін	36.07	25.41	-0.109	0.012	0.532
Андростендіон	10.68	11.48	-0.143	0.021	0.412
Ретинол-зв'язуючий протеїн 4	49.79	16.63	0.174	0.030	0.317
Адипонектин	12.68	6.67	0.117	0.014	0.503
Фолістатин	2258.86	518.69	-0.298	0.089	0.082
ІЛ-6	8.37	0.77	-0.346	0.119	0.042

Примітки: М – середнє значення показника в групі, δ – середнє квадратичне відхилення, r (X,Y) – коефіцієнт кореляції, R² – сила впливу окремого антропометричного чи гормонального показника на рівень резистину, p – вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

При СПКЯ рівень резистину (табл. 1, рис. 1) також суттєво не відрізнявся від такого як у здорових жінок контрольної групи, так і жінок репродуктивного віку з МС ($5,7 \pm 3,5$ ng/ml, $6,7 \pm 3,0$ ng/ml та $5,5 \pm 2,5$ ng/ml відповідно; $P_{I-K} = 0,074$, $P_{II-K} = 0,168$, $P_{I-II} = 0,749$). Проведений кореляційний аналіз взаємозв'язків різних гормональних і метаболічних показників у жінок ре-

родуктивного віку з СПКЯ (табл. 3), результати якого також ілюструють рисунки 3 і 4, дозволив встановити наявність статистично значущого прямого кореляційного взаємозв'язку між рівнями резистину та лептину ($r=0,4090$, $p=0,018$), а також рівнями резистину та прогестерону ($r=0,3585$, $p=0,041$).

Таблиця 3

Кореляція антропометричних і гормональних показників з концентрацією резистину в жінок з СПКЯ

Показники	М	δ	r(X,Y)	R ²	p
Резистин	5.66	3.51	-	-	-
ІМТ	26,11	2,26	0.079	0.006	0.660
Окружність талії	78,43	6,71	0.091	0.008	0.614
ДГЕА-с	2.32	1.02	-0.085	0.007	0.638
Дигідротестостерон	482.58	427.53	0.016	0.000	0.932
Інсулін	13.86	8.73	0.090	0.008	0.618
АМГ	10.14	5.70	-0.150	0.023	0.404
Гомоцистеїн	8.95	3.88	0.151	0.023	0.402
Лептин	470.08	274.20	0.409	0.167	0.018
Кортизол	191.97	112.31	-0.229	0.052	0.200
ЛГ	13.62	9.21	0.112	0.012	0.536
ФСГ	8.85	4.27	-0.096	0.009	0.593
Пролактин	9.89	4.07	-0.099	0.010	0.585
Тестостерон загальний	1.05	0.81	0.060	0.004	0.740
Естрадіол	0.29	0.22	0.121	0.015	0.504
Прогестерон	3.30	3.20	0.358	0.128	0.041
Тестостерон вільний	6.91	1.36	-0.012	0.000	0.946
ССЗГ	127.39	78.50	0.007	0.000	0.970
Ліпокалін	30.00	16.76	0.153	0.023	0.396
Андростендіон	6.38	5.45	0.085	0.007	0.638
Ретинол-зв'язуючий протеїн 4	50.88	13.62	-0.105	0.011	0.562
Адипонектин	17.44	10.07	-0.067	0.004	0.711
Фолістатин	1998.48	550.35	0.178	0.032	0.321
ІЛ-6	8.21	0.82	0.101	0.010	0.577

Примітки: М – середнє значення показника в групі, δ – середнє квадратичне відхилення, r (X,Y) – коефіцієнт кореляції, R² – сила впливу окремого антропометричного чи гормонального показника на рівень резистину, p - вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

Тобто в жінок з СПКЯ простежується вплив адипоцитокіну резистину на оваріальний стероїдогенез, а саме на продукцію яєчником прогестерону, а також визначається пряма залежність між сироватковими концентраціями резис-

тину та прозапального цитокіну ІЛ-6, незважаючи на відсутність суттєвих відмінностей у рівнях зазначених показників серед жінок з СПКЯ та здорових пацієнток контрольної групи (табл. 1).

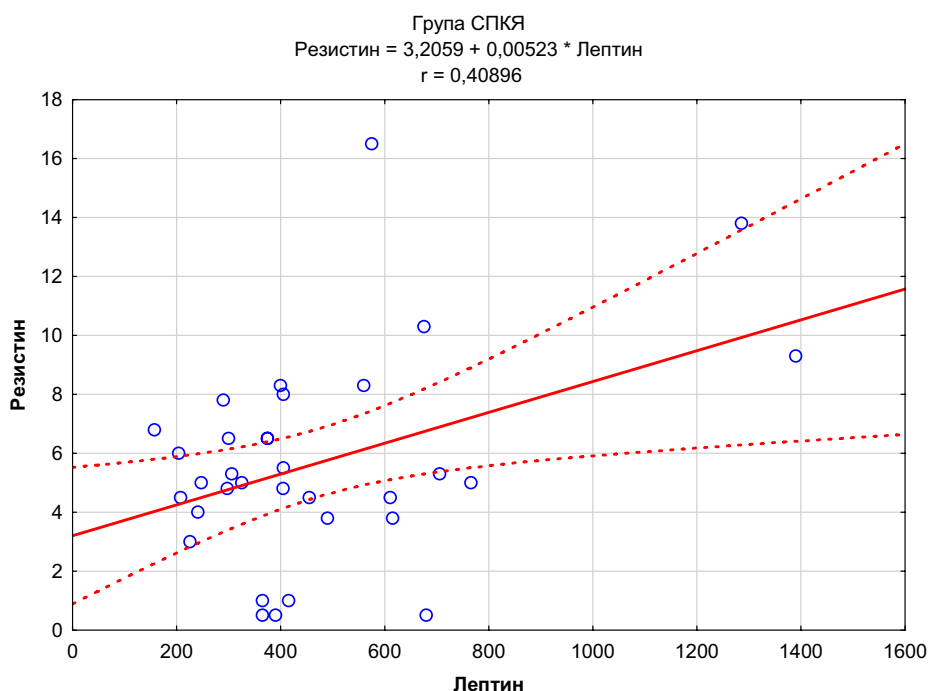


Рис. 3. Взаємозв'язок рівнів резистину та лептину в жінок з СПКЯ

У контрольній групі у здорових жінок (табл. 4, рис.) ми встановили, що рівень резистину статистично значущо негативно пов'язаний з рівнями таких показників як ДГЕА-с ($r=-0,4372$, $p=0,003$), дигідротестостерон ($r=-0,4028$, $p=0,006$), вільний тестостерон ($r=-0,4154$, $p=0,005$), а також АМГ ($r=-0,2953$, $p=0,049$) та ІЛ-6 ($r=-0,3224$, $p=0,031$). Виявлено також наявність прямого

статистично достовірного взаємозв'язку між концентраціями резистину та ССЗГ ($r=0,3517$, $p=0,018$). Отримані нами результати свідчать, що збільшення рівня резистину чинить інгібуючий вплив як на оваріальний, так і на наднирниковий синтез андрогенів, що проявляється також у виявленому нами позитивному зв'язку рівнів резистину та ССЗГ та в зниженні рівня АМГ.

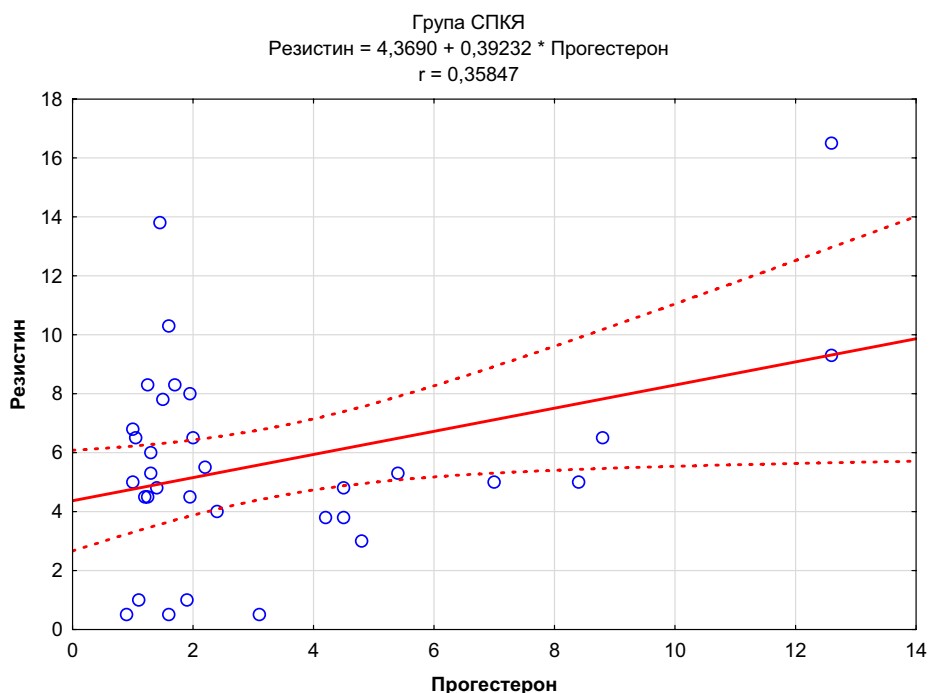


Рис. 4. Взаємозв'язок рівнів резистину та прогестерону в жінок з СПКЯ

Кореляція антропометричних і гормональних показників з концентрацією резистину у жінок контрольної групи

Показники	М	δ	r(X,Y)	R ²	p
Резистин	6.82	3.11			
ІМТ	22,99	2,84	-0.210	0.044	0.166
Окружність талії	69,66	8,70	-0.190	0.036	0.212
ДГЕА-с	2.45	1.03	-0.437	0.191	0.003
Дигідротестостерон	403.04	111.06	-0.403	0.162	0.006
Інсулін	16.00	8.51	-0.139	0.019	0.363
АМГ	5.79	3.73	-0.295	0.087	0.049
Гомоцистеїн	9.81	3.15	0.054	0.003	0.725
Лептин	583,5	379,2	0.055	0.003	0.719
Кортизол	189.94	100.66	-0.132	0.017	0.389
ЛГ	12.02	7.31	-0.115	0.013	0.451
ФСГ	8.73	3.50	-0.105	0.011	0.492
Пролактин	11.00	4.64	-0.140	0.020	0.360
Тестостерон загальний	0.22	0.09	0.158	0.025	0.301
Естрадіол	0.32	0.19	0.334	0.112	0.025
Прогестерон	3.13	3.41	0.441	0.195	0.002
Тестостерон вільний	3.00	1.26	-0.415	0.173	0.005
ССЗГ	107.93	82.87	0.352	0.124	0.018
Ліпокалін	36.71	20.88	0.584	0.341	0.000
Андростендіон	5.88	5.43	-0.063	0.004	0.679
Ретинол-зв'язуючий протеїн 4	52.58	19.08	0.020	0.000	0.895
Адипонектин	16.45	8.43	0.128	0.016	0.401
Фолістатин	2126.01	562.68	-0.162	0.026	0.287
ІЛ-6	8.47	0.97	-0.322	0.104	0.031

Примітки: М – середнє значення показника в групі, δ – середнє квадратичне відхилення, r (X,Y) – коефіцієнт кореляції, R² – сила впливу окремого антропометричного чи гормонального показника на рівень резистину, p - вірогідність похибки коефіцієнта кореляції

Відомо, що андрогени знижують біосинтез ССЗГ у печінці [29, 30], тому цілком з'ясовним є виявлене нами одночасне підвищення рівня ССЗГ на тлі зниження андрогенії під впливом резистину. Ще одним ефектом дії резистину є зниження рівня системного запалення, що проявляється у знайденому нами оберненому взаємозв'язку концентрацій резистину та ІЛ-6.

Ще одним підтвердженням нашої гіпотези щодо можливого впливу резистину на оваріальний стероїдогенез (табл. 4) стало виявлення прямого статистично значущого взаємозв'язку рівнів резистину та естрадіолу (r=0,3344,

p=0,025) та прогестерону (r=0,4411, p=0,002). Сильний суттєвий прямий кореляційний зв'язок між рівнями резистину та ліпокаліну-2 (r=0,5840, p=0,0001) у жінок контрольної групи може свідчити про те, що зазначені адипокіни мають властивість діяти синергічно.

Концентрації ліпокаліну-2 (табл. 1, рис. 5) у жінок з МС, а також у пацієнок з СПКЯ суттєво не відрізнялись від таких у здорових жінок контрольної групи (36,1±25,4 ng/ml, 30,0±16,7 ng/ml та 36,1±25,4 ng/ml відповідно; P_{1-к} = 0,98, P_{II-к} =0,168, P_{I-II} =0,223).

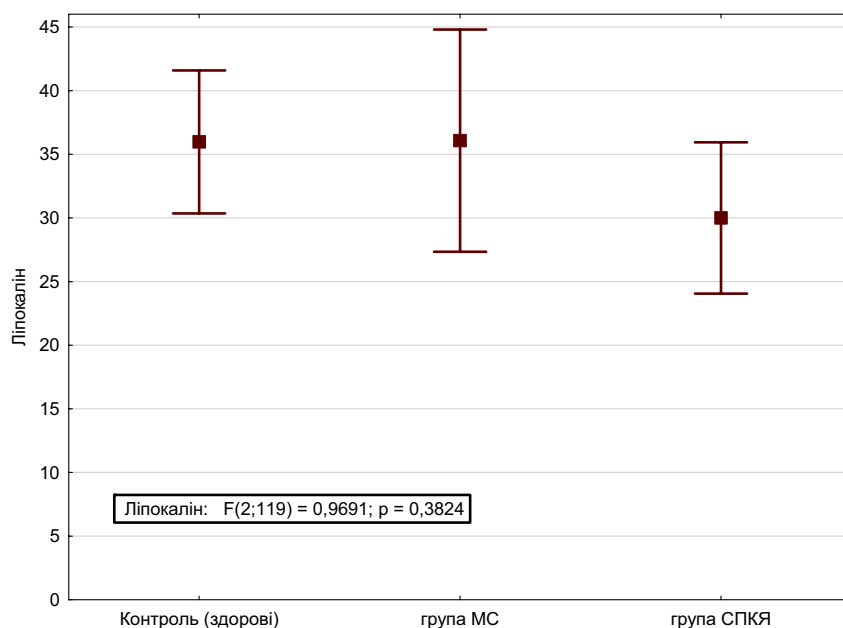


Рис. 5. Рівні ліпокаліну в обстежених жінок, $M \pm \sigma$

При аналізі взаємозв'язків ліпокаліну-2 (табл. 5, рис. 6, 7) з різними ендокринними показниками ми з'ясували, що в пацієнок I групи з МС існує обернений суттєвий кореляційний взаємозв'язок між рівнями ліпокаліну-2 та

ДГЕА-с ($r=-0,3838$, $p=0,023$) й андростендіону ($r=-0,3344$, $p=0,050$). Тобто ми визначили, що ліпокалін-2 має здатність інгібувати синтез наднирникових і яєчникових андрогенів.

Таблиця 5

Кореляція антропометричних і гормональних показників з концентрацією ліпокаліну у жінок з МС

Показники	M	δ	r(X,Y)	R ²	p
Ліпокалін	36.07	25.41	-	-	-
ІМТ	36.21	3.66	-0.128	0.016	0.464
Окружність талії	105.78	10.70	-0.187	0.035	0.283
ДГЕА-с	2.38	1.43	-0.384	0.147	0.023
Дигідротестостерон	533.57	431.87	-0.119	0.014	0.494
Інсулін	23.51	11.38	-0.257	0.066	0.136
АМГ	7.84	3.51	-0.116	0.013	0.508
Гомоцистеїн	9.41	3.98	-0.122	0.015	0.485
Лептин	1032.39	345.27	-0.057	0.003	0.746
Кортизол	182.29	105.13	0.054	0.003	0.756
ЛГ	8.60	6.23	-0.029	0.001	0.868
ФСГ	7.80	3.74	-0.062	0.004	0.722
Пролактин	12.60	7.14	-0.308	0.095	0.071
Тестостерон загальний	1.84	1.02	0.060	0.004	0.733
Естрадіол	0.47	0.38	-0.042	0.002	0.811
Прогестерон	4.82	4.63	-0.031	0.001	0.862
Тестостерон вільний	5.72	2.38	-0.216	0.047	0.212
ССЗГ	78.91	64.16	-0.184	0.034	0.291
Андростендіон	10.68	11.48	-0.334	0.112	0.050
Ретинол-зв'язуючий протеїн 4	49.79	16.63	0.040	0.002	0.820
Адипонектин	12.68	6.67	0.059	0.004	0.736
Резистин	5.54	2.55	-0.109	0.012	0.532
Фолістатин	2258.86	518.69	-0.103	0.011	0.555
ІЛ-6	8.37	0.77	-0.143	0.020	0.413

Примітки: M – середнє значення показника в групі, δ – середнє квадратичне відхилення, r (X,Y) – коефіцієнт кореляції, R² – сила впливу окремого антропометричного чи гормонального показника на рівень ліпокаліну, p – вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

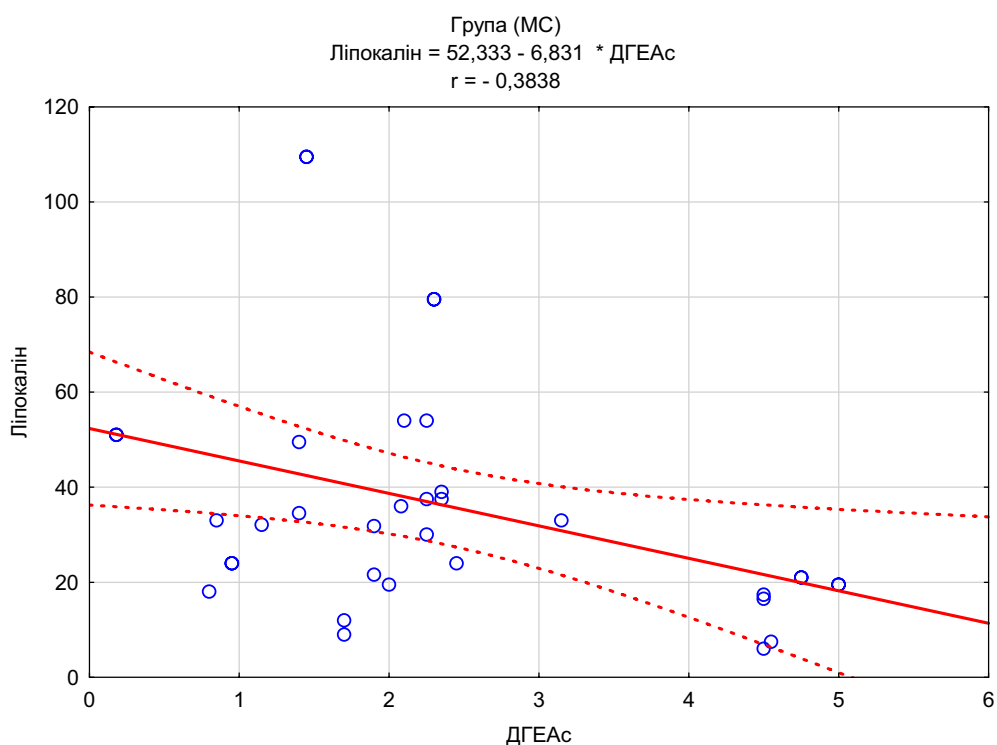


Рис. 6. Взаємозв'язок рівнів ліпокаліну та ДГЕА-с у жінок з МС

У пацієток з СПКЯ нами не було визначено жодних статистично значущих кореляційних зв'язків рівня ліпокаліну-2 та зазначеними показниками ендокринного гомеостазу (табл. 6).

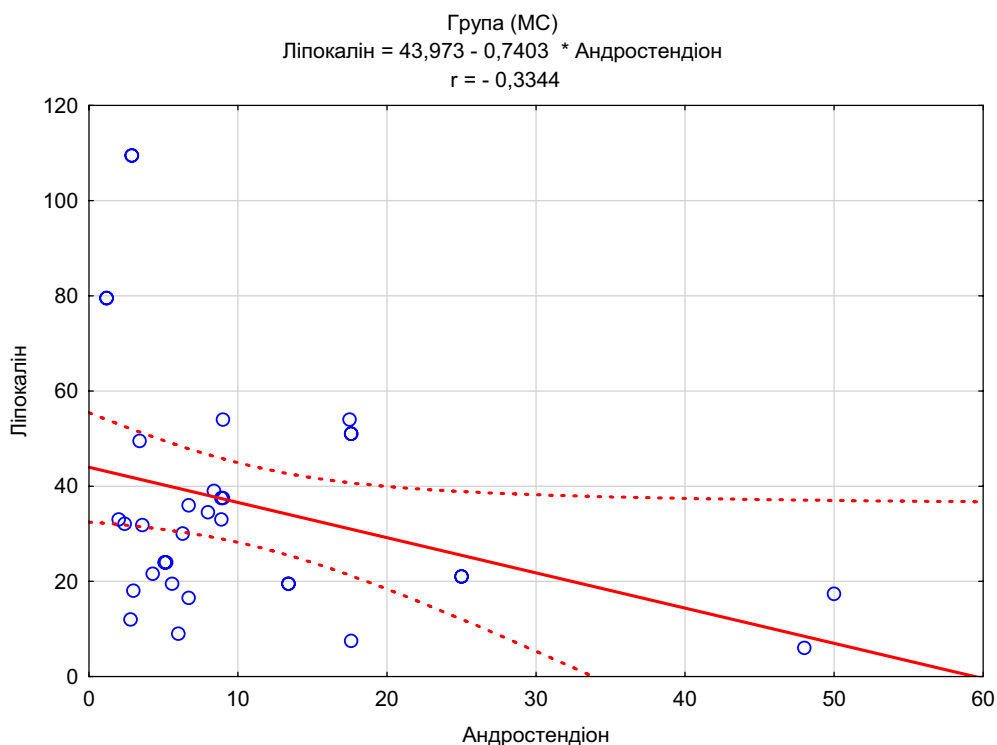


Рис. 7. Взаємозв'язок рівнів ліпокаліну та андростендіону в жінок з МС

**Кореляція антропометричних і гормональних показників
з концентрацією ліпокаліну у жінок з СПКЯ**

Показники	М	δ	r(X,Y)	R ²	p
Ліпокалін	30.00	16.76	-	-	-
ІМТ	26,11	2,26	-0.209	0.044	0.243
Окружність талії	78,43	6,71	-0.187	0.035	0.297
ДГЕА-с	2.32	1.02	-0.120	0.014	0.506
Дигідротестостерон	482.58	427.53	-0.198	0.039	0.268
Інсулін	13.86	8.73	0.127	0.016	0.482
АМГ	10.14	5.70	-0.258	0.067	0.147
Гомоцистеїн	8.95	3.88	0.016	0.000	0.931
Лептин	148.95	3.88	0.016	0.000	0.931
Кортизол	191.97	112.31	-0.022	0.000	0.902
ЛГ	13.62	9.21	0.042	0.002	0.817
ФСГ	8.85	4.27	0.064	0.004	0.724
Пролактин	9.89	4.07	0.010	0.000	0.957
Тестостерон загальний	1.05	0.81	-0.330	0.109	0.061
Естрадіол	0.29	0.22	-0.248	0.062	0.163
Прогестерон	3.30	3.20	-0.151	0.023	0.402
Тестостерон вільний	6.91	1.36	-0.277	0.077	0.119
ССЗГ	127.39	78.50	0.135	0.018	0.455
Андростендіон	6.38	5.45	-0.288	0.083	0.104
Ретинол-зв'язуючий протеїн 4	50.88	13.62	0.105	0.011	0.563
Адипонектин	17.44	10.07	0.214	0.046	0.233
Резистин	5.66	3.51	0.153	0.023	0.396
Фолістатин	1998.48	550.35	0.300	0.090	0.089
ІЛ-6	8.21	0.82	-0.110	0.012	0.543

Примітки: М – середнє значення показника в групі, δ – середнє квадратичнє відхилення, r (X,Y) – коефіцієнт кореляції, R² – сила впливу окремого антропометричного чи гормонального показника на рівень ліпокаліну, p – вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

При виконанні аналогічного дослідження взаємозв'язку сироваткової концентрації ліпокаліну-2 із зазначеними показниками у здорових жінок контрольної групи (табл. 7) ми виявили існування статистично значущого негативного кореляційного взаємозв'язку між рівнями ліпокаліну-2 та ДГЕА-с (r=-0,2959, p=0,048), дигідротестостерону (r=-0,3002, p=0,045), загального (r=-0,3270, p=0,028) і вільного тестостерону (r=-0,4332, p=0,003), а також ІЛ-6 (r=-0,3289, p=0,027).

При цьому ми визначили також здатність ліпокаліну-2 безпосередньо стимулювати оваріальний стероїдогенез (табл. 7). Так, нами встановлено прямий статистично значущий кореляційний взаємозв'язок між сироватковими рівнями ліпокаліну-2 та естрадіолу (r=0,4326, p=0,028) і прогестерону (r=0,3281, p=0,028).

Тобто ми визначили, що ліпокалін-2 у здорових жінок може інгібувати оваріальний і наднирниковий синтез андрогенів, а також стимулювати біосинтез жіночих стероїдних гормонів яєчника. Ще одним ефектом ліпокаліну-2 у здорових жінок є зниження рівня системного запалення, що проявляється у виявленому нами оберненому взаємозв'язку його концентрації з ІЛ-6.

Наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між рівнями ліпокаліну-2 та резистину в жінок контрольної групи ще раз підтверджує, що ці два адипоцитокіни діють синергічно один одному, як вже було показано вище (r=0,5840, p=0,0001).

Отже, у результаті нашого дослідження (табл. 1) з'ясувалось, що рівні ліпокаліну-2 і резистину суттєво не відрізнялись у жінок з МС та з СПКЯ

порівняно з контрольною групою (ліпокалін-2: $36,1 \pm 25,4$ ng/ml, $30,0 \pm 16,7$ ng/ml та $36,1 \pm 25,4$ ng/ml відповідно; $P_{I-K} = 0,98$, $P_{II-K} = 0,134$, $P_{I-II} = 0,223$; резистин: $5,5 \pm 2,5$ ng/ml, $5,7 \pm 3,5$ ng/ml та $6,7 \pm 3,0$ ng/ml відповідно; $P_{I-K} = 0,074$, $P_{II-K} = 0,168$, $P_{I-II} = 0,757$).

Сироваткові рівні інсуліну (табл. 1) також не відрізнялися у жінок з СПКЯ та контрольною групою ($13,8 \pm 8,7$ μ IU/mL та $15,3 \pm 8,1$ μ IU/mL, відповідно; $p = 0,417$). Відсутність різниці в інсу-

лінемії між пацієнтками з СПКЯ і жінками контрольної групи може бути частково зумовлена включенням до дослідження пацієток з овуляторним фенотипом СПКЯ, якому, як відомо, притиманні більш м'які форми метаболічних порушень [14]. Однак це дослідження свідчить, що як МС, так і СПКЯ не впливають на сироваткові рівні ліпокаліну-2 та резистину.

Таблиця 7

Кореляція антропометричних і гормональних показників з концентрацією ліпокаліну в жінок контрольної групи

Показники	M	δ	r(X,Y)	R ²	p
Ліпокалін	36.71	20.88			
ІМТ	22,99	2,84	-0.197	0.039	0.194
Окружність талії	69,66	8,70	-0.188	0.035	0.216
ДГЕА-с	2.45	1.03	-0.296	0.088	0.048
Дигідротестостерон	403.04	111.06	-0.300	0.090	0.045
Інсулін	16.00	8.51	-0.166	0.027	0.277
АМГ	5.79	3.73	-0.058	0.003	0.706
Гомоцистеїн	9.81	3.15	0.132	0.017	0.388
Лептин	583,5	379,2	0.061	0.004	0.692
Кортизол	189.94	100.66	-0.006	0.000	0.970
ЛГ	12.02	7.31	-0.172	0.029	0.260
ФСГ	8.73	3.50	-0.146	0.021	0.339
Пролактин	11.00	4.64	0.019	0.000	0.903
Тестостерон загальний	0.22	0.09	-0.074	0.005	0.631
Естрадіол	0.32	0.19	0.433	0.187	0.003
Прогестерон	3.13	3.41	0.328	0.108	0.028
Тестостерон вільний	3.00	1.26	-0.433	0.188	0.003
ССЗГ	107.93	82.87	0.194	0.038	0.201
Андростендіон	5.88	5.43	-0.134	0.018	0.381
Ретинол-зв'язуючий протеїн 4	52.58	19.08	-0.209	0.044	0.168
Адипонектин	16.45	8.43	-0.039	0.002	0.797
Резистин	6.82	3.11	0.584	0.341	0.000
Фолістатин	2126.01	562.68	0.156	0.024	0.305
ІЛ-6	8.47	0.97	-0.329	0.108	0.027

Примітки: M – середнє значення показника в групі, δ – середнє квадратичне відхилення, r (X,Y) – коефіцієнт кореляції, R² – сила впливу окремого антропометричного чи гормонального показника на рівень ліпокаліну, p – вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

ПІДСУМОК

Сироваткові рівні резистину й ліпокаліну-2, незважаючи на їх нормальні величини навіть у пацієнтів з ожирінням, суттєво корелюють з показниками гормонального гомеостазу. І хоча наші результати доводять, що ні МС, ні СПКЯ не пов'язані із суттєвими змінами сироваткових

рівнів ліпокаліну-2 та резистину, у пацієнтів з СПКЯ та МС втрачається більшість патогенетичних механізмів взаємозв'язків аутокринно-паракринної системи жирової тканини з гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничковою системами, властивих

здоровим жінкам. Це дає підстави припустити, що за умов МС і СПКЯ відбуваються метаболічні процеси зміни чутливості органів

репродуктивної системи та наднирників до адипокінів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)/17-ketosteroid reductase (KSR) family; nomenclature and main characteristics of the 17HSD/KSR enzymes / H. Peltoketo, V. Luu-The, J. Simard, J. Adamski // *J. Mol. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 23. – P. 1-11.
- A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome / J.E. Nestler, L.P. Powers, D.W. Matt, K.A. Steingold, S.R. Plymate, R.S. Rittmaster, J.N. Clore, W.G. Blackard // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – Vol. 72. – P. 83-89.
- A 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase / S. Triebel, J. Bläser, H. Reinke, H. Tschesche // *FEBS Lett.* – 1992. – Vol. 314. – P. 386-388.
- Acute endotoxemia is associated with upregulation of lipocalin 24p3/Lcn2 in lung and liver / V.R. Sunil, K.J. Patel, M. Nilsen-Hamilton [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2007. – Vol. 83. – P. 177-187.
- Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during glucose tolerance test: A significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices / K.C. Lewandowski, K. Szosland, C. O'Callaghan [et al.] // *Molecular Genetics Metabolism.* – 2005. – Vol. 85. – P. 61-69.
- Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels / A. Piouka, D. Farmakiotis, I. Katsikis [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 296. – P. 238-243.
- A proteomic approach for identification of secreted proteins during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes to adipocytes / I. Kratchmarova, D.E. Kallume, B. Blagoev [et al.] // *Mol Cell Proteomics.* – 2002. – Vol. 1. – P. 213-222.
- Björntorp P.: Abdominal obesity and the metabolic syndrome / P. Björntorp // *Ann. Med.* - 1992. – Vol. 24. – P. 465-468.
- Chen C.C. Serum resistin level among healthy subjects: Relationship to anthropometric and metabolic parameters / C.C. Chen // *Metabolism.* – 2005. – Vol. 54. – P. 471-475.
- Cowland J.B. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans / J.B. Cowland, N. Borregaard // *Genomics.* – 1997. – Vol. 45. – P. 17-23.
- DeFronzo R.A. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R.A. DeFronzo, J.D. Tobin, R. Andres // *Am. J. Physiol.* – 1979. – Vol. 237. – P. 214-223.
- Deslypere JP. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. J.P. Deslypere, L. Verdonck, A. Vermeulen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1985. – Vol. 61. – P. 564-570.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury / P. Devarajan // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 3737-3743.
- Diamanti-Kandarakis E. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS / E. Diamanti-Kandarakis, D. Panidis // *J. Clin. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 67. – P. 735-742.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis / A. Dunaif // *Endocr Rev.* – 1997. – N 18. – P. 774-800.
- Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome / E. Diamanti-Kandarakis, C. Kouli, K. Alexandraki, G. Spina // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1273-1276.
- Flo T.H. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron / T.H. Flo, K.D. Smith, S. Sato [et al.] // *Nature.* – 2004. – Vol. 432. – P. 917-921.
- Goodarzi M.O. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome / M.O. Goodarzi, S.G. Korenman // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 80. – P. 255-258.
- Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. Matthews, J. Hosker, A. Rudenski [et al.] // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28. – P. 12-19.
- Huang H.L. Ovarian steroids regulate 24p3 expression in mouse uterus during the natural estrous cycle and the preimplantation period / H.L. Huang, S.T. Chu, Y.H. Chen // *J. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 11-19.
- Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease / K.M. Choi, J.S. Lee, E.J. Kim [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158. – P. 203-207.
- Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a discriminatory marker of the hepatocyte-secreted protein response to IL-1beta: a proteomic analysis / A. Jayaraman, K.A. Roberts, J. Yoon [et al.] // *Biotechnol. Bioeng.* – 2005. – Vol. 91. – P. 502-515.
- Identification by microsequencing of lipopolysaccharide-induced proteins secreted by mouse macrophages / L.A. Meheus, L.M. Franssen, J.G. Raymackers [et al.] // *Immunol.* – 1993. – Vol. 151. – P. 1535-1547.
- Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation /

L.R. Devireddy, J.G. Teodoro, F.A. Richard, M.R. Green // *Science*. – 2001. – Vol. 293. – P. 829-834.

25. Legato M.J. Gender-specific aspects of obesity / M.J. Legato // *Int. J. Fertil. Womens Med.* – 1997. – Vol. 42. – P. 184-197.

26. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans / Y. Wang, K.S. Lam, E.W. Kraegen [et al.] // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53. – P. 34-41.

27. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury / T. Berger, A. Togawa, G.S. Duncan [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 1834-1839.

28. Liu Q. Identification of a new acute phase protein / Q. Liu, M. Nilsen-Hamilton // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 22565-22570.

29. Morley J.E. Evaluation of assays available to measure free testosterone / J.E. Morley, P. Patrick, H.M. Perry // *Metabolism*. – 2002. – N 5. – P. 554-559.

30. Nestler J.E. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens / J.E. Nestler, D.J. Jakubowicz // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 4075-4079.

31. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome / P.F. Svendsen, L. Nilas, K. Norgaard [et al.] // *Human Reproduction*. – 2008. – N23. – P. 2113-2121.

32. Osawa H. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -402, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population / H. Osawa // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 1501-1506.

33. Pervaiz S. Homology and structure-function correlations between alpha 1-acid glycoprotein and serum retinol-binding protein and its relatives / S. Pervaiz, K. Brew // *FASEB J.* – 1987. – N 1. – P. 209-214.

34. Pervaiz S. Homology of beta-lactoglobulin, serum retinol-binding protein, and protein HC / S. Pervaiz, K. Brew // *Science*. – 1985. – Vol. 228. – P. 335-337.

35. Pittas A.G. Adipocytokines and insulin resistance / A.G. Pittas, N.A. Joseph, A.S. Greenberg // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. – 2004. – Vol. 89. – P. 447-452.

36. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans / A. Katz, S.S. Nambi, K. Mather [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 2402-2410.

37. Rajala M.W. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting / M.W. Rajala // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1671-1679.

38. Rasouli N. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity / Rasouli N, Kern PA / N. Rasouli // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. – 2008. – Vol. 93. – P. 64-73.

39. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome / *Fertil Steril*. – 2004. – Vol. 81. – P. 19-25.

40. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) / *Hum. Reprod.* – 2004. – N19. – P. 41-47.

41. Serum lipocalin-2 as an insulin resistance marker in patients with polycystic ovary syndrome / D.X. Bu, A.L. Hemdahl, A. Gabrielsen [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2010. – N 32. – P.38-43.

42. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome / R. Pasquali, A. Gambineri, U. Pagotto // *An. Inter. J. Obstetrics Gynaecology*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1148-1159.

43. The pathogen-associated iroA gene cluster mediates bacterial evasion of lipocalin 2 / M.A. Fischbach, H. Lin, L. Zhou [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 16502-16507.

44. Yang J. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin / J. Yang, D. Goetz, J.Y. Li [et al.] // *J. Mol. Cell.* – 2002. – N 10. – P. 1045-1056.

REFERENCES

1. Peltoketo H, Luu-The V, Simard J, Adamski J. 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)/17-ketosteroid reductase (KSR) family; nomenclature and main characteristics of the 17HSD/KSR enzymes. *J Mol Endocrinol.* 1999;23:1-11.

2. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83-89.

3. Triebel S, Bläser J, Reinke H, Tschesche H. A 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett.* 1992;314:386-8.

4. Sunil VR, Patel KJ, Nilsen-Hamilton M, Heck DE, Laskin JD, Laskin DL. Acute endotoxemia is associated with upregulation of lipocalin 24p3/Lcn2 in lung and liver. *Exp Mol Pathol.* 2007;83:177-87.

5. Lewandowski KC, Szosland K, O'Callaghan C, Tan BK, Randeve HS, Lewinski A. Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during glucose tolerance test: A significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2005;85:61-69.

6. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by

obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:238-43.

7. Kratchmarova I, Kalume DE, Blagoev B, Scherer PE, Podtelejnikov AV, Molina H, Bickel PE, Andersen JS, Fernandez MM, Bunkenborg J, Roepstorff P, Kristiansen K, Lodish HF, Mann M, Pandey A. A proteomic approach for identification of secreted proteins during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes to adipocytes. *Mol Cell Proteomics.* 2002;1:213-22.

8. Björntorp P: Abdominal obesity and the metabolic syndrome / *Ann Med.* 1992;24:465-8.

9. Chen CC. Serum resistin level among healthy subjects: Relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism.* 2005;54:471-5.

10. Cowland JB. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans / Cowland JB, Borregaard N. *Genomics.* 1997;45:17-23.

11. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237:214-23.

12. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:564-70.

13. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3737-43.

14. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol.* 2007;67:735-742.

15. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.

16. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1273-6.

17. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, Aderem A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature.* 2004; 432:917-21.

18. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80:255-8.

19. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:12-19.

20. Huang HL, Chu ST, Chen YH. Ovarian steroids regulate 24p3 expression in mouse uterus during the natural estrous cycle and the preimplantation period. *J Endocrinol.* 1999;162:11-19.

21. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS, Oh DJ, Park CG. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:203-7.

22. Jayaraman A, Roberts KA, Yoon J, Yarmush DM, Duan X, Lee K, Yarmush ML. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a discriminatory marker of the hepatocyte-secreted protein response to IL-1beta: a proteomic analysis. 2005; 91:502-15.

23. Meheus LA, Fransen LM, Raymackers JG, Blockx HA, Van Beeumen JJ, Van Bun SM, Van de Voorde AJ. Identification by microsequencing of lipopolysaccharide-induced proteins secreted by mouse macrophages. *Immunol.* 1993;151:1535-47.

24. Devireddy LR, Teodoro JG, Richard FA, Green MR. Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation. *Science.* 2001; 293:829-34.

25. Legato MJ. Gender-specific aspects of obesity. *Int J Fertil Womens Med.* 1997;42:184-97.

26. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, Chow WS, Wat NM, Xu JY, Hoo RL, Xu A. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem.* 2007;53:34-41.

27. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, Fong HE, Cheung CC, Mak TW. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:1834-9.

28. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem.* 1995;270:22565-70.

29. Morley JE, Patrick P, Perry HM. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism.* 2002;5:554-9.

30. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4075-9.

31. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Jensen JEB, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction.* 2008;23:2113-21.

32. Osawa H. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -402, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population. *Diabetes Care.* 2007;30:1501-6.

33. Pervaiz S, Brew K. Homology and structure-function correlations between alpha 1-acid glycoprotein and serum retinol-binding protein and its relatives. *FASEB J.* 1987;1:209-14.

34. Pervaiz S, Brew K. Homology of beta-lactoglobulin, serum retinol-binding protein, and protein HC. *Science.* 1985;228:335-7.

35. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004;89:447-52.

36. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for

assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-10.

37. Rajala MW, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes.* 2004;53:1671-9.

38. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008;93:64-73.

39. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.

40. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) / *Hum Reprod.* 2004;19:41-47.

41. Bu DX, Hemdahl AL, Gabrielsen A, Fuxe J, Zhu C, Eriksson P, Yan ZQ, Cakal E, Ozkaya M, Engin-Ustun Y, Ustun Y. Serum lipocalin-2 as an insulin resistance marker in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2010;32:38-43.

42. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2006;113:1148-59.

43. Fischbach MA, Lin H, Zhou L, Yu Y, Abergel RJ, Liu DR, Raymond KN, Wanner BL, Strong RK, Walsh CT, Aderem A, Smith KD. The pathogen-associated iroA gene cluster mediates bacterial evasion of lipocalin 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:16502-7.

44. Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, Du T, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Strong R, Barasch J. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *J Mol Cell.* 2002;10:1045-56.

