

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ-ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΜΠΟΥΚΗ

“ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΚΙΣΠΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΚΥΚΛΟ”

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κισπεπτίνη (KP), προϊόν του γονιδίου KISS1, είναι νευροορμόνη που πρωτοανακαλύφθηκε ως αναστολέας μετάστασης σε κυτταρικές σειρές μελανώματος (μεταστίνη). Ο υποδοχέας της κισπεπτίνης, KISS1R συνδέεται με την υπομονάδα της G πρωτεΐνης, Gq/11α. Η κισπεπτίνη συντίθεται κυρίως στον πρόσθιο κοιλιακό περικοιλιακό πυρήνα (AVPV) και στον τοξοειδή πυρήνα (ARC) του υποθαλάμου. Ρυθμίζει την έναρξη της εφηβείας, τη διατήρηση της γονιμότητας, την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης και λειτουργεί ως σύνδεσμος μεταξύ αναπαραγωγής και ενεργειακής ομοιόστασης. Η κισπεπτίνη είναι ισχυρός διεγέρτης του συστήματος GnRH/γοναδοτροπινών. Οι νευρώνες κισπεπτίνης του ARC μεσολαβούν στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση των φυλετικών στεροειδών για την παλμική έκκριση GnRH, ενώ αυτοί του AVPV στη θετική ρύθμιση των οιστρογόνων για την προωοθυλακιορρηκτική αιχμή GnRH/LH. Η εξωγενώς χορηγούμενη κισπεπτίνη προκαλεί δόσοεξαρτώμενη έκκριση LH, FSH και συμβάλλει στην ωοθυλακική ωρίμανση και ωοθυλακιορρηξία, γι' αυτό χρησιμοποιείται στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιπέδων κισπεπτίνης ορού γυναικών κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου.

Μεθοδολογία: Στη μελέτη συμμετείχαν οκτώ υγιείς γυναίκες ηλικίας 23-35 ετών. Η ημέρα κατά την οποία το μέγεθος του επικρατούς ωοθυλακίου μετρήθηκε περίπου 17mm υπερηχογραφικά ορίστηκε ως ημέρα y. Τα δείγματα ελήφθησαν τις ημέρες του κύκλου 2, 6, y, y+7 και y+12. Έγινε μέτρηση της κισπεπτίνης-54 με ανοσοενζυμική μέθοδο (EIA), ενώ των ορμονών FSH, LH, οιστραδιόλης και προγεστερόνης με ενισχυμένη χημειοφωταύγεια. Η κανονικότητα της κατανομής των δεδομένων αξιολογήθηκε με Ανονα, με διόρθωση Bonferroni. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $P < 0.05$. Επίσης, διερευνήθηκε η σχέση της κισπεπτίνης με την οιστραδιόλη, χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση Pearson.

Αποτελέσματα: Οι τιμές της κισπεπτίνης είναι χαμηλές τις πρώτες έξι ημέρες του κύκλου που τα ωοθυλάκια είναι άωρα. Κατά την ημέρα y, σημειώνεται στατιστικά σημαντική αύξηση της κισπεπτίνης ($P < 0,001$), ενώ επτά ημέρες αργότερα, η τιμή της παρουσιάζει στατιστικά σημαντική πτώση ($P < 0,001$). Η οιστραδιόλη αυξάνεται πολύ από την έκτη ημέρα ως την ημέρα y ($P < 0,01$). Η προγεστερόνη, επτά ημέρες μετά την ημέρα y, μεγιστοποιείται ($P < 0,001$), υποδηλωτικό της προηγηθείσας ωορρηξίας. Η συγκέντρωση της FSH παρουσιάζει στατιστικά σημαντική αύξηση από τη 2η στην 6η ημέρα, ενώ η αιχμή της LH σημειώνεται την ημέρα y, χωρίς στατιστική σημαντικότητα.

Συμπεράσματα: Η κισπεπτίνη ενεργοποιεί τους νευρώνες GnRH και επάγονται η αιχμή των GnRH/ LH και η ωοθυλακιορρηξία. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση κισπεπτίνης-οιστραδιόλης. Πάντως, η διακύμανση της κισπεπτίνης φαίνεται να έχει ρυθμιστικό ρόλο στις γοναδοτροπίνες και στις ωοθηκικές ορμόνες.

ABSTRACT

“STUDY OF KISSPEPTIN LEVELS IN NORMALLY CYCLING WOMEN ’S CIRCULATION”

Introduction: Kisspeptin (KP), a KISS1 gene product, is a neurohormone, which was first discovered as a metastasis suppressor for melanoma cell lines (metastin). Kisspeptin receptor, KISS1R binds to the subunit of G-protein, Gq/11 α . Kisspeptin is mainly produced at the anteroventral periventricular nucleus (AVPV) and the arcuate nucleus (ARC) of hypothalamus. It controls onset of puberty, maintenance of fertility, development of atherosclerosis and acts as a link between reproduction and energy homeostasis. Kisspeptin is a potent stimulator of GnRH/gonadotropin system. Kisspeptin neurons at the ARC mediate the sex steroid-induced negative feedback on GnRH tonic release, while neurons at the AVPV mediate the positive feedback regulation of estrogen on preovulatory GnRH/LH surge. Exogenous kisspeptin administration causes LH, FSH release in a dose-dependent manner and contributes to follicle maturation and ovulation, thus being used in assisted reproduction.

Aim: The aim of this study was to investigate serum kisspeptin levels of normally cycling women during menstrual cycle

Methods: Eight healthy 23- to 35-year-old women participated in the study. The day on which the dominant follicle’s size was measured 17mm by ultrasonography was defined as day y. The samples were drawn on days 2, 6, y, y+7 and y+12. Kisspeptin-54 was measured by an enzyme immunoassay (EIA), while FSH, LH, estradiol and progesterone were measured by amplified chemiluminescence. Anova with bonferroni correction was used to assume that data follows a normal distribution. P<0,05 was considered statistically significant. Moreover, the association between kisspeptin and estradiol was explored by the use of Pearson correlation.

Results: Kisspeptin levels are low on the first six days of the menstrual cycle when follicles are immature. On day y, a statistically significant increase in kisspeptin levels takes place (P<0,001), while seven days later, its levels are decreased statistically significantly (P<0,001). Estradiol levels rise greatly from day six to day y (P<0,01). Progesterone reaches its maximum value (P<0,001) on day y+7, which is suggestive of the ovulation that has already occurred. FSH concentration shows a statistically significant increase from second to sixth day, while LH surge occurs on day y, without statistical significance.

Conclusions: Kisspeptin activates GnRH neurons and induces a GnRH surge, an LH surge and ovulation. There is no statistically significant correlation between kisspeptin and estradiol. Yet, kisspeptin variance seems to have a regulatory role on gonadotropins and ovarian hormones.