

## Pentraksyna 3 – nowy wskaźnik zapalenia

### Pentraxin 3 – new marker of inflammation

Aleksander Danikiewicz<sup>1</sup>, Adam Błażelonis<sup>1</sup>, Anna Piętka-Rzycka<sup>2</sup>,  
Barbara Zubelewicz-Szkodzińska<sup>1</sup>

#### STRESZCZENIE

<sup>1</sup>Katedra i Oddział Kliniczny  
Chorób Wewnętrznych  
Wydziału Zdrowia Publicznego  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach  
<sup>2</sup>Piekarskie Centrum Medyczne  
w Piekarach Śląskich

W niniejszym przeglądzie autorzy opisują pentraksynę 3 (PTX3), białko z nadrodziny pentraksyn (tak jak białko C-reaktywne – CRP), związane z lokalnymi procesami zapalnymi, szczególnie dotyczącymi naczyń krwionośnych. Współczesne badania pokazują związki między poziomem PTX3 a miażdżycą, a więc również chorobą niedokrwienną serca i ostrymi zespołami wieńcowymi.

Innymi grupami schorzeń, w których PTX3 może odgrywać rolę diagnostyczną, a być może również uczestniczyć w patogenezie, są schorzenia układu oddechowego (przewlekła obturacyjna choroba płuc – POChP i astma), choroby nerek (w tym szczególnie niewydolność), PCO, ciężkie infekcje bakteryjne.

#### SŁOWA KLUCZOWE

pentraksyna 3, zapalenie, markery stanu zapalnego

#### ABSTRACT

#### ADRES

#### DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Aleksander Danikiewicz  
Katedra i Oddział Kliniczny  
Chorób Wewnętrznych  
Wydziału Zdrowia Publicznego  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach  
ul. Żeromskiego 7  
41-902 Bytom  
tel. +48 32 281 21 22, + 48 32 396 32 86  
fax + 48 32 281 21 22  
e-mail: a.danikiewicz@gmail.com

In this review the authors describe long pentraxin 3 (PTX3), a protein from the pentraxin superfamily (like CRP), associated with local processes of inflammation, especially related to blood vessels. Recent papers have revealed the relationship between PTX3 levels and atherosclerosis, therefore also with ischaemic heart disease and acute coronary syndromes. In many other diseases, PTX3 can play a diagnostic role, and may also be involved in the pathogenesis process, i.e. COPD, asthma, renal failure, PCO and sepsis.

We describe the molecule itself, its clinical significance and role in pathogenesis, as we understand it today, in some clinical areas.

#### KEY WORDS

pentraxin 3, inflammation, inflammation marker

Odczyn zapalny towarzyszy procesowi aterosklerozy, progresji miażdżycy oraz destabilizacji blaszki miażdżycowej. W miejscach wczesnych uszkodzeń zanotowano obecność granulocytów obojętnochłonnych, makrofagów, płytek krwi, limfocytów czy aktywowanych miocytów. Tak licznemu nagromadzeniu komórek obronnych organizmu towarzyszy nasilona produkcja substancji wzrostowych i cytokin. W piśmiennictwie dostępnych jest wiele doniesień o związku markerów zapalenia z miażdżycą i dysfunkcją śródbłonna. W głównej mierze prace te dotyczą białka C reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) – wskaźnika o uznanym znaczeniu prognostycznym. Przeprowadzono także wiele badań oceniających wpływ cytokin prozapalnych: interleukina-1 (IL-1) i IL-6. W piśmiennictwie istnieje niewiele doniesień dotyczących zarówno pozostałych cytokin prozapalnych: IL-2, IL-18, czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor*, TNF), interferonu (IFN), jak i cytokin przeciwzapalnych IL-10.

W ostatnich latach pojawiły się pojedyncze doniesienia dotyczące pentraksyny-3 (PTX-3) jako przydatnego wskaźnika uszkodzenia naczyń [1,2]. Pentraksyna 3 jest przedstawicielem nadrodziny białek zachowanych w procesie ewolucji, zwykle o budowie pentamerycznej. Do nadrodziny tej należy także CRP (rodzina krótkich pentraksyn). Pentraksyna 3 zaliczana jest do rodziny tzw. długich pentraksyn. Ma podobne cechy do krótkich pentraksyn, ale wyróżnia się długą, N-końcową domeną, sprzężoną z domeną C-końcową. W odróżnieniu od krótkich pentraksyn (produkowanych w wątrobie), PTX-3 jest syntetyzowana lokalnie, w miejscu uszkodzenia i stanu zapalnego. Produkowana jest przez komórki krwi obwodowej, makrofagi, komórki dendrytyczne, śródbłonna, komórki mięśni gładkich naczyń, fibroblasty, adipocyty czy komórki warstwy ziarnistej pęcherzyka Graffa. Zwiększone uwalnianie PTX-3 następuje pod wpływem pierwotnych sygnałów zapalnych (udział receptorów Toll-podobnych – *Toll-like receptors*, TNF $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ) w odpowiedzi na specyficzne patogeny, takie jak bakterie, wirusy czy grzyby.

Przypuszcza się, że stężenie PTX-3 może odpowiadać lokalnemu stanowi zapalnemu w miejscu uszkodzenia ściany naczynia. Zarówno PTX-3, jak i CRP odzwierciedlają różne aspekty zapalenia toczącego się w miażdżycy i być może w innych chorobach o podłożu za-

palnym. Dodatkowo, w przeciwieństwie do CRP, wzrost stężenia PTX-3 jest związany tylko z powikłaniami zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stężenie PTX-3 rośnie wraz z zaawansowaniem procesu miażdżycowego spowodowanego odkładaniem się złogów LDL-cholesterolu w blaszce miażdżycowej. U pacjentów starszych, z bardziej zaawansowaną miażdżycą naczyń, PTX-3 ma unikalną właściwość pozwalającą na monitorowanie nagłych zmian w naczyniach krwionośnych w powiązaniu ze starzeniem się organizmu i chorobami przewlekłymi wieku starszego prowadzącymi do śmierci [3].

Oprócz roli PTX-3 jako biomarkera zapalenia w zdarzeniach sercowo-naczyniowych, badania *in vivo* i *in vitro* wskazały na potencjalnie regulującą rolę PTX-3 w zapaleniu. W tym znaczeniu podwyższone stężenia PTX-3 mogą odzwierciedlać odpowiedź immunologiczną gospodarza [4].

#### PENTRAKSYNA A NIEDOKRWIENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO

Dostępne wyniki badań mogą wskazywać na związek PTX-3 z chorobą wieńcową [5,6]. Pentraksyna jest indukowana w mięśniach gładkich naczyń przez zmodyfikowane cząsteczki lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) [7]. Aktywacja jej wydzielania jest związana z uszkodzeniem kardiomiocytów w przebiegu zawału mięśnia sercowego i zależy od stopnia ich uszkodzenia oraz występowania niestabilnej postaci choroby wieńcowej.

Nie wykazując powiązania z subklinicznym stadium miażdżycy, PTX-3 koreluje z ważnymi czynnikami ryzyka – insulinoopornością, hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym [8]. Wskazuje się na nią jako na wczesny wskaźnik zawału mięśnia sercowego, a jej rola kardioprotekcyjna polega na modelowaniu odpowiedzi zapalnej w przebiegu upośledzenia ukrwienia i reperfuzji w odpowiedzi na wydzielanie IL-1 $\beta$ .

W badaniach klinicznych odnotowano zwiększone stężenie PTX-3 zarówno u chorych z zawałem mięśnia sercowego [6], jak i poddawanych zabiegom PCI [9]. Wykazano ponadto, że PTX-3 może mieć duże znaczenie prognostyczne i jest znacznie silniejszym niż CRP wskaźnikiem śmiertelności w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego. Peri i wsp. oraz Latini i wsp. wykazali, że PTX-3 jest nie tylko wczesnym wskaźnikiem nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia sercowego,

ale także może być czynnikiem prognostycznym jego dalszego przebiegu [6,10]. Suzuki i wsp. stwierdzili też wyższe stężenie PTX-3 u chorych z niewydolnością serca, przy czym wzrost ten był adekwatny do stopni klasyfikacji NYHA (zwłaszcza III i IV) oraz stopni Killipa i klasyfikacji ryzyka ostrych incydentów wieńcowych (GRACE risk score) [11]. W badaniu tym wykazano również, że stężenie PTX-3 koreluje ze stężeniem troponiny.

W najnowszych badaniach populacyjnych na większych grupach potwierdzono, że u osób z niewydolnością serca (zarówno z upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory, jak i bez) poziomy PTX-3 są podwyższone oraz mogą stanowić czynnik rokowniczy. Badając stężenia PTX-3 w aorcie i zatoce wieńcowej, wskazano na naczynia wieńcowe jako źródło ich pochodzenia [12,13].

Autorzy sugerują jednak we wszystkich pracach, że potencjalnie prognostyczne znaczenie zmian stężenia PTX-3 w chorobach układu sercowo-naczyniowego wymaga jeszcze potwierdzenia w badaniach wieloośrodkowych, a szczególnie dotyczących wpływu leczenia (np. statynami) na jej poziom.

#### PENTRAKSYNA A PRZEWLEKŁA OBTURACYJNA CHOROBA PŁUC I ASTMA

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest ściśle związana z paleniem tytoniu. Przebiega ona jednak także z indukcją zapalenia. Komórki układu odpornościowego gromadzą się wtedy również w pęcherzykach płucnych, powodując nasilenie stresu oksydacyjnego w zmienionym narządzie i zaburzenia równowagi między apoptozą i proliferacją komórek. Rozwijające się wówczas zapalenie często wiąże się z objawami ogólnymi, takimi jak dysfunkcja układu sercowo-naczyniowego i utratą masy ciała. Pentraksyna 3 produkowana jest w płucach przez komórki układu odpornościowego i komórki śródbłonka naczyniowego naczyń płucnych w odpowiedzi na zapalenie wywołane obecnością lipopolisacharydów składników ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych. Te z kolei indukują wydzielanie cytokin prozapalnych, głównie IL-1 $\beta$  i TNF  $\alpha$ , i w konsekwencji PTX-3.

Pentraksyna 3 odgrywa główną rolę w zapoczątkowaniu pobudzenia układu odpornościowego i zapalenia. Wchodzi w interakcję ze specyficznymi patogenami kolonizującymi drogi oddechowe. U chorych z POChP często dochodzi do kolonizacji dolnych dróg odde-

chowych *Klebsiella pneumoniae*. Prowadzi to do obumierania komórek nabłonka oddechowego i komórek śródbłonka naczyniowego, wywołując w konsekwencji zmianę budowy pęcherzyków płucnych i rozedmę płuc. Rola PTX3 w POChP przestała być jednak jasna po opublikowaniu pracy Van Pottelberge, wykazującej zmniejszenie ekspresji PTX-3 w interstitium drobnych oskrzelików, a także niższy poziom PTX-3 w surowicy pacjentów z ciężką postacią choroby niż u pacjentów z postacią lżejszą (d4). W tej sytuacji nasuwa się pytanie, czy PTX-3 jest tylko wskaźnikiem, czy może aktywnie uczestniczy w patogenezie POChP. Odpowiedź będzie wymagała dalszych badań genetycznych skrupulatnie dobranych grup pacjentów, dotyczących m.in. procesów translacji i transkrypcji oraz ewentualnego wpływu polimorfizmów.

W badaniu ekspresji PTX-3 w drogach oddechowych pacjentów z astmą oskrzelową stwierdzono jej podwyższenie [14]. Jako ciekawostkę można przytoczyć fakt dokonania zgłoszenia patentowego (pochodzącego z Uniwersytetu Stanu Manitoba, Kanada), dotyczącego diagnozowania astmy z zastosowaniem oznaczeń PTX-3.

#### PENTRAKSYNA A PALENIE PAPIEROSÓW

Na podstawie badań na modelu zwierzęcym wykazano, że palenie papierosów podnosi ekspresję PTX-3 w komórkach śródbłonka naczyniowego naczyń płucnych, choć działanie to jest o wiele słabsze niż działanie LPS. Wzrost jej stężenia zależy od wydzielania IL-1 $\beta$  i koreluje z nasileniem zapalenia, co sugeruje współdziałanie IL-1 i PTX w zapaleniu. Pentraksyna odgrywa także rolę w angiogenezie, modulując wydzielanie VEGF-2 (*vascular epidermal growth factor*) i FGF (*fibroblast growth factor*). Camozzi i wsp. wskazują, że N-końcowy fragment łańcucha PTX-3 ma zdolność wiązania FGF-2, hamując w ten sposób jego wpływ proangiogeny [15]. Nadmierna ekspresja PTX-3 w hodowlach komórkowych hamuje zdolność do angiogenezy, choć w badaniach *in vivo* działanie to jest znacznie słabsze.

Jak dotąd, nie wiadomo, czy stymulacja PTX-3 w POChP jest zjawiskiem pozytywnym, czy negatywnym. Niewątpliwie ma działanie kardioprotekcyjne i ateroprotekcyjne, jednocześnie zaś jej wydzielanie jest związane ze stymulacją innych cytokin, w tym VEGF-A i FGF-2, i może odbywać się poprzez nasilenie efektów ich działania (np. pobudzenie lub zahamowa-

nie angiogenezy czy nasilenie *vasculitis*) [16]. Stymulacja wydzielania PTX zależy ponadto od współistnienia innych mechanizmów, które także stymulują jej wydzielanie (aktywacja układu dopełniacza, pobudzenie i rekrutacja leukocytów zależna od P-selektyny czy angiogeneza zależna od FGF-2).

#### PENTRAKSYNA A REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym, przebiegającym z destrukcją chrząstek stawowych z jednej strony, z drugiej zaś z przerostem maziówki. Głównym miejscem zmian jest błona maziowa, która ulega obrzękowi, przerostowi i nacieczeniu przez komórki jednojądrzaste. Komórki maziówki mają zdolność do produkcji cytokin prozapalnych, czynników wzrostu, prostaglandyn i enzymów degradujących w tym kolagenazy, katepsyny L, B i D czy stromelizyny [16].

Stwierdzono wzrost stężenia PTX-3 zarówno w badaniach *in vitro* na komórkach płynu synowialnego, jak i *in vivo* płynu stawowego pacjentów z RZS. Głównym źródłem PTX-3, jest maziówka bogata w monocyty/makrofagi, komórki śródbłonna i synowicyty typu A i B oraz chondrocyty. Stymulacja wydzielania PTX-3 przez wymienione komórki odbywa się pod wpływem IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , a hamowanie przez IFN- $\gamma$  i TGF- $\beta$  [17,18].

#### PENTRAKSYNA W POSOCZNICY

Pentraksyna 3 zachowuje się jak białko ostrej fazy. Jej prawidłowe stężenie w surowicy krwi wynosi mniej niż 2 ng/ml i gwałtownie wzrasta w ciężkich zakażeniach, posocznicy i wstrząsie septycznym. Wykazano, że wzrost stężenia PTX-3 w surowicy krwi chorych z posocznicą lub/i wstrząsem septycznym jest wczesnym czynnikiem rokowniczym możliwych powikłań w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, powikłanego przebiegu lub zgonu. Stężenie to koreluje ze stanem klinicznym, wysokie stężenia w 1, 2, i 3 dobach po rozpoznaniu infekcji na podstawie badania bakteriologicznego rokują niepomyślnie. Wzrost stężenia PTX-3 jest też czynnikiem prognostycznym zespołu ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrom* – ARDS) u chorych w stanie krytycznym. Obserwacje *in vivo* dowiodły, że PTX-3 moduluje napływ neutrofilii w miejsce zapalenia poprzez interakcję z p-Selektyną. Jest ona również mar-

kerem uszkodzenia/zapalenia płuc w przebiegu choroby.

Pentraksyna 3 wpływa także na wystąpienie i przebieg zespołu wykrzepiania wewnątrz-naczyniowego, korelując negatywnie ze stężeniem fibrynogenu [19].

#### PENTRAKSYNA W PRZEWLEKŁEJ CHOROBIE NEREK

W analizowanym piśmiennictwie opublikowano niewiele doniesień na temat stężenia PTX-3 w przewlekłej chorobie nerek. Główne zainteresowanie badaczy skupia się na związku przewlekłej choroby nerek leczonej nerkozastępczo z wydarzeniami sercowo-naczyniowymi rozwijającymi się w jej konsekwencji. Wskazuje się natomiast na korelację między podwyższeniem stężenia PTX-3 a wskaźnikiem HOMA, białkomoczem dobowym, aktywnością hsCRP i czasem trwania cukrzycy. Dodatkowo wykazano, że zmniejszenie białkomoczu wiąże się ze zmniejszeniem stężenia prozapalnej PTX-3 [20]. Według Yilmaza i wsp., stężenia PTX-3 są lepszym odzwierciedleniem dysfunkcji śródbłonna naczyniowego u pacjentów z cukrzycą i lepiej odzwierciedlają zmiany w stanie naczyń niż CRP, co wynika z tego, że PTX-3, w przeciwieństwie do CRP, jest produkowana przez komórki obecne w uszkodzeniu miażdżycowym naczynia [21].

#### PENTRAKSYNA W ZESPOLE POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Zespół policystycznych jajników (PCO-S) charakteryzuje się, poza typowym obrazem klinicznym, przewlekłym stanem zapalnym, wynikającym z insulinooporności i czynności hormonalnej tkanki tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa produkuje znaczne ilości TNF, który indukuje insulinooporność, a jednocześnie stymuluje wydzielanie innych cytokin prozapalnych, w tym interleukin – IL-6 oraz -1 $\beta$ , a także MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) i hormonów (adiponektyny i leptyny). Adipokiny wydzielane przez tkankę tłuszczową indukują insulinooporność, dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, nadkrzepliwość i zapalenie w naczyniach [22], a ponadto, stymulując napływ monocytów/makrofagów do tkanki tłuszczowej, aktywują także wydzielanie przez nie PTX-3. Badania kliniczne wykazały podwyższone stężenie PTX-3 u kobiet z rozpoznaniem PCO-S. Stwierdzono, że stężenie PTX-3 koreluje dodatnio ze wskaźnikiem HOMA, wskaźnikiem masy ciała (BMI) oraz współczynnikiem WHR (obwód talia : biodra) [23].

## PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono wybrane aspekty oznaczeń PTX-3 i jej znaczenia jako bardziej czułego

(gdyż wytwarzanego w miejscu reakcji zapalnej) wskaźnika zapalenia. Większość doniesień, na które powołują się autorzy pracy, ma charakter doniesień wstępnych i wymaga potwierdzenia w badaniach wielośrodkowych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bottazzi B., Bastone A., Doni A. i wsp. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79: 909–912.
2. Mantovani A., Garlanda C., Bottazzi B. i wsp. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul. Pharmacol.* 2006 Nov; 45: 326–330.
3. Savchenko A., Imamura M., Ohashi R. i wsp. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J. Pathol.* 2008; 215: 48–55.
4. Norata G.D., Garlanda C., Catapano A.L. The long pentraxin-3; a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc. Med.* 2010; 20: 35–40.
5. Inoue K., Sugiyama A., Reid P.C. i wsp. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 161–167.
6. Peri G., Introna M., Corradi D. i wsp. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000; 8; 102: 636–641.
7. Mallat Z., Tedgui A. HDL, PTX3, and vascular protection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 809–811.
8. Jylhävä J., Haarala A., Kähönen M. i wsp. Pentraxin 3 (PTX3) is associated with cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey. *Clin. Exp. Immunol.* 2011; 162: 211–217.
9. Welt F.G., Tso C., Edelman E.R. i wsp. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc. Med.* 2003; 8: 1–7.
10. Latini R., Maggioni A.P., Peri G. i wsp. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 2349–2354.
11. Suzuki S., Takeshi Y., Niizeki T. i wsp. Pentraxin 3 a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am. Heart J.* 2008; 155: 75–81.
12. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T. i wsp. Pentraxin 3 Is a New Inflammatory Marker Correlated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *FREE. J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 861–869.
13. Latini R., Gullestad L., Masson S. i wsp. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 992–999.
14. Zhang J., Shan L., Koussih L. i wsp. Pentraxin 3 (PTX3) Expression in Allergic Asthmatic Airways: Role in Airway Smooth Muscle Migration and Chemokine Production. *PLoS One* 7(4): 2012, e34965.
15. Camozzi M., Rusnati M., Bugatti A. i wsp. Identification of an antiangiogenic FGF2-binding site in the N terminus of the soluble pattern recognition receptor PTX3. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 22605–22613.
16. Firestein G. S., Zvaifler N. J. Rheumatoid arthritis: a disease of disordered immunity. W: *Inflammation basic principles and clinical correlates.* J.I. Gallin, I.M. Goldstein, K. Willis. 2nd edn. New York: Raven Press, 1992.
17. Pauwels N.S., Bracke K.R., Maes T. i wsp. Cigarette smoke induces PTX3 expression in pulmonary veins of mice in an IL-1 dependent manner. *Respir. Res.* 2010; 11: 134.
18. Luchetti M.M., Piccinini G., Matovani A. i wsp. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 119: 196–202.
19. Huttunen R., Hurme M., Aittoniemi J. i wsp. High Plasma Level of Long Pentraxin 3 (PTX3) Is Associated with Fatal Disease in Bacteremic Patients: A Prospective Cohort Study. *PLoS One* [2011; 6: e17653.
20. Tong M., Carrero J.J., Qureshi A.R., Anderstam B., Heimbürger O. Plasma pentraxin-3 in patients with chronic kidney disease: association with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease and mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 889–897.
21. Yilmaz M.I., Axelsson J., Sonmez A., Carrero J.J., Saglam M. Effect of renin-angiotensin system blockade on Pentraxin 3 levels in type 2 diabetic patients with proteinuria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 535–541.
22. Libby P., Rocha V.Z. Obesity, inflammation and atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009; 6: 399–409.
23. Aydogdu A., Tasci I., Tapan S. i wsp. High plasma level of long Pentraxin 3 is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2012, 28; 722–725.