

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА”

Д-р Антоанета Трифонова Гатева

**СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ СИНДРОМ НА
ПОЛИКИСТОЗНИТЕ ЯЙЧНИЦИ**

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен “доктор”

Научен ръководител: Проф. Здравко Асенов Каменов, д.м.н

София

2013

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	5
Глава I ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	7
Етиология и патогенеза на СПЯ, роля на инсулиновата резистентност и затлъстяването	7
Клинични аспекти и диагноза на СПЯ	19
Коморбидност при СПЯ, фокус върху ССЗ и ОСА	23
СПЯ и сърдечно-съдов риск	23
СПЯ и обструктивна сънна апнея	65
Методи за оценка на сърдечно-съдовия риск	70
Лечение на СПЯ с метформин	73
ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ	81
Глава II МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	82
Ретроспективно проучване	82
Срезово проучване	86
Глава III РЕЗУЛТАТИ	96
РАЗДЕЛ I	96
Ретроспективно проучване	96
РАЗДЕЛ II	115
Срезово проучване	115
Изследване на NT-pro-BNP	126
Изследване на миелопероксидазата (MPO)	128
Изследване на Фетуин А	128
Изследване на MCP-1	130
Изследване на 25(OH)Д	131
Сравнение на антропометричните и лабораторните показатели на пациентките със СПЯ от срезовото и от ретроспективното проучване	140
РАЗДЕЛ III	142
Проспективно проучване на различни сърдечно-съдови рискови фактори при пациентки със СПЯ, третирани с метформин	142
РАЗДЕЛ IV	145
Оценка на информираността на пациентките със СПЯ по отношение на различни сърдечно-съдови рискови фактори с помощта на въпросник	145
РАЗДЕЛ V	150
Определяне честотата на обструктивна сънна апнея при жени със СПЯ и/или затлъстяване	150
РАЗДЕЛ VI	155
Сексуална функция при жени със СПЯ и/или затлъстяване	155
ОБСЪЖДАНЕ	159
Заклучение	178
ИЗВОДИ	180
СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ	182
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА	185
КНИГОПИС	189
Приложение	217

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АДА	<i>Американска Диабетна Асоциация</i>
АКТХ	<i>Адренокортикотропен хормон</i>
АМРК	<i>АМФ-зависима протеинкиназа</i>
ВНКХ	<i>Вродена надбъбречнокорова хиперплазия</i>
ИТМ	<i>Индекс на телесната маса</i>
ЛХ	<i>Лутеинизиращ хормон</i>
ОГТТ	<i>Орален глюкозо-толерансен тест</i>
ОСА	<i>Обструктивна сънна апнея</i>
ПКЯ	<i>Поликистозни яйчници</i>
СПЯ	<i>Синдром на поликистозните яйчници</i>
ССЗ	<i>Сърдечно-съдови заболявания</i>
ФСХ	<i>Фоликулостимулиращ хормон</i>
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine (Американско общество по репродуктивна медицина)</i> <i>(Американско общество по репродуктивна медицина)</i>
АЕ-PCOS	<i>Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society</i>
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure (Постоянно позитивно въздушно налягане)</i>
CRP	<i>С-реактивен протеин</i>
DHEA	<i>Дехидроепиандростерон</i>
DHEAS	<i>Дехидроепиандростерон сулфат</i>
ECLIA	<i>Електрохемолуминисцентен метод</i>
ESHR	<i>European Society for Human Reproduction and Embriology</i> <i>(Европейско Общество за човешка репродукция и ембриология)</i>
FAI	<i>Free androgen index (Индекс на свободните андрогени)</i>
GnRH	<i>Гонадотропин рилийзинг хормон</i>
IGF	<i>Инсулиноподобен растежен фактор</i>
IGFBP-1	<i>IGF-свързващ протеин</i>
IRS-1	<i>Инсулин-рецепторен субстрат</i>

LC-MS/MS	<i>Течна хорматография с тандем масспектрометрия и изотопно разреждане</i>
MAPK	<i>Митоген активирана протеин-киназа</i>
MCP-1	<i>Миелоцит хемоатрактантен протеин 1</i>
MPO	<i>Миелоперокдисаза</i>
NIH	<i>US National Institute of Health (Национален Здравен Институт на САЩ)</i>
NT-pro-BNP	<i>N-терминален край на pro-BNP (мозъчен натриуретичен пептид)</i>
ROS	<i>Свободни кислородни радикали</i>
SHBG	<i>Секс хормон свързващ глобулин</i>
StAR	<i>Steroidogenic acute regulatory protein (Стероидогенен остър регулаторен протеин)</i>
VAI	<i>Visceral adiposity index (Индекс на висцерален адипозитет)</i>
WHR	<i>Waist to hip ratio (отношение талия/ханш)</i>
WSR	<i>Waist to statue ratio (отношение талия/ръст)</i>

ВЪВЕДЕНИЕ

В миналото синдромът на поликистозните яйчници (наричан още синдром на Stein–Leventhal) се е смятал за проблем, свързан единствено с ановулация и инфертилитет. Години след това научният интерес към яйчниковата поликистоза я превръща от гинекологична особеност в мултисистемна ендокринопатия.

Синдромът на поликистозните яйчници (СПЯ) е едно от най-честите ендокринни заболявания при жените (средно 6% от тези в репродуктивна възраст) и има отношение към болшинството от случаите на хирзутизъм, менструални нарушения и ановулаторен инфертилитет. От друга страна той е една от най-малко изяснените ендокринопатии поради сложната си патофизиология, която предизвиква множество научни дебати. При първоначалното описание СПЯ се дефинира като съчетание от хирзутизъм, олигоменорея, затлъстяване и хистологични данни за кистозни яйчници. Днес вече е известно, че едва една трета от жените със СПЯ покриват класическите критерии, а останалите попадат в единия или другия край на широк спектър от клинични изяви.

Освен това напоследък става ясно, че засегнатите жени имат и висок риск от развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Жените със СПЯ имат по-висока честота на някои сърдечно-съдови и метаболитни рискови фактори като хипертония, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия и повишено съотношение талия/ханш. Тези фактори често са налице още в млада възраст и това предполага, че хроничните нарушения в хормоналния и метаболитния статус, които са характерни за синдрома предразполагат към развитие на ранна атеросклероза и преждевременна изява на сърдечно-съдови заболявания. Ето защо СПЯ не бива да се възприема единствено като репродуктивно нарушение, а по-скоро като сериозно метаболитно заболяване, което носи след себе си съществени здравни рискове в по-напреднала възраст.

В съвременните проучвания на синдрома на преден план излизат въпросите за генетичните детерминанти на свързаните с него нарушения, промените в действието на различни растежни фактори, както и коморбидните състояния, които са налице при засегнатите пациентки, включително наличието на повишен сърдечно-съдов риск и обструктивна сънна апнея.

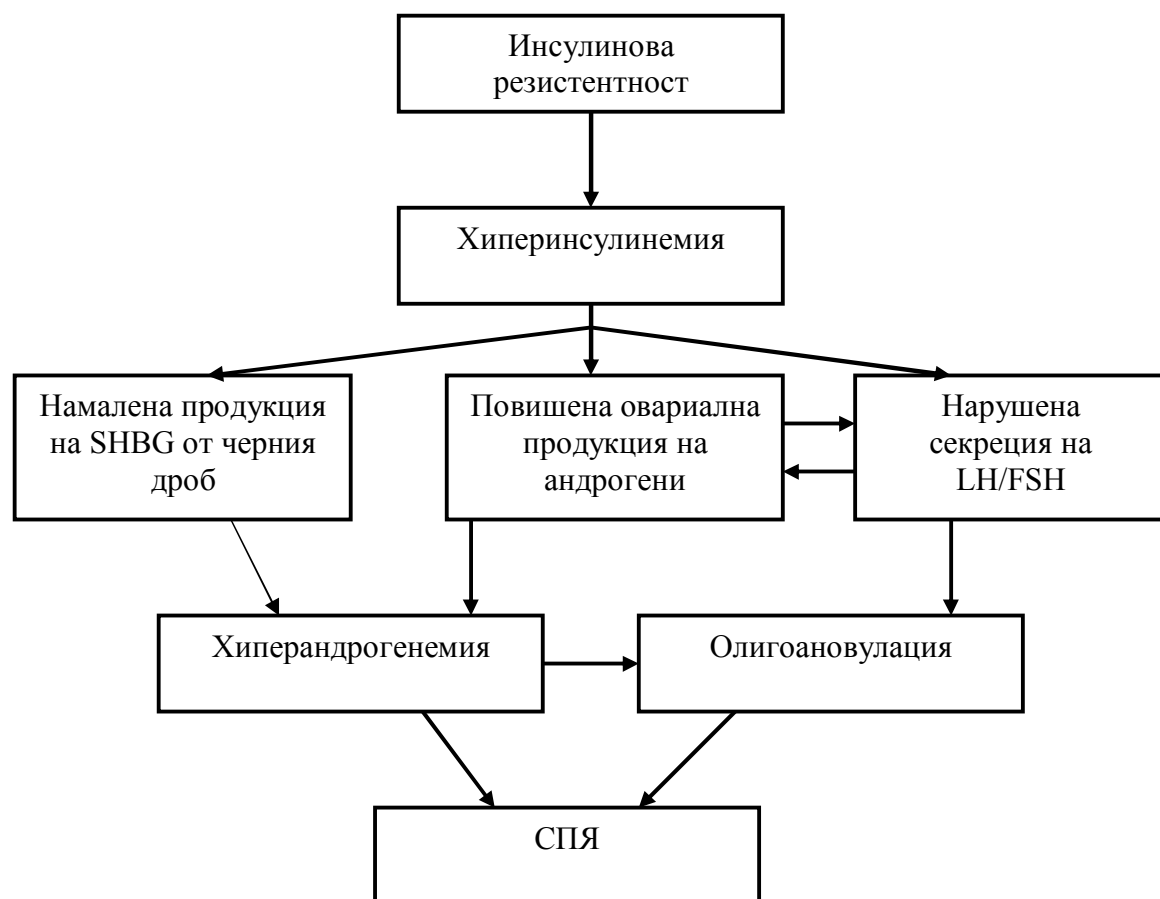
Глава I ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Етиология и патогенеза на СПЯ, роля на инсулиновата резистентност и затлъстяването

Изразената хетерогенност и голямата фенотипна вариабилност на СПЯ водят до появата на множество, често противоречащи си теории по отношение етиологията на синдрома. Най-често цитираните и съответно най-добре проучените са следните:

1. Първичен дефект в инсулиновото действие и/или секреция, който води до хиперинсулинемия (*метаболитна теория*)
2. Първичен невроендокринен дефект, който води до повишени нива на ЛХ (*централна теория*)
3. Първичен дефект в яйчниковата/надбъбречната синтеза на андрогени, който води до хиперандрогенемия (*овариална теория*).

Независимо от това, изглежда няма единен механизъм, който да обяснява развитието на всички форми на синдрома, което предполага, че СПЯ представлява група заболявания имащи различни патофизиологични основи, които се извяват със сходни клинични белези (фигура 1). Смята се, че развитието му се определя от наличието на „порочен кръг“, който може да се отключи от всеки един от горепосочените механизми и се поддържа и задълбочава от останалите. Всичко това води до едни и същи последици – хиперандрогенемия и ановулация [5].



Фигура 1. Патогенеза на СПЯ

Инсулинова резистентност

Американската диабетна асоциация (АДА) **дефинира инсулиновата резистентност** като нарушен метаболитен отговор към ендогенния или екзогенния инсулин [23], докато други автори я определят като състояние, при което таргетните клетки не могат да отговорят на обичайни нива на циркулиращия инсулин. Инсулинова резистентност може да се наблюдава при 10-25% от общата популация, като рискът за развитието ѝ нараства с наличието на затлъстяване [311].

СПЯ може да се разглежда като модел за инсулинова резистентност и потенциално предиабетно състояние, тъй като по-голямата част от жените имат инсулинова резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия [50],

които стоят в основата на синдрома. Въпреки това синдромът се характеризира с хетерогенност по отношение на липсата или наличието на клинично доловима инсулинова резистентност, както и по отношение на нейната тежест при различните жени със СПЯ [613]. В повечето проучвания честотата ѝ се колебае между 44% и 70% [149, 199, 348], което е много повече от обичайните 10-25% при млади здрави индивиди [385]. Жените със СПЯ както със затлъстяване, така и тези с нормално телесно тегло имат по-голяма степен на инсулинова резистентност, отколкото здравите контроли [153]. Съчетанието на затлъстяване и СПЯ освен това е свързано с по-изразена инсулинова резистентност от тази при същия индекс на телесна маса (ИТМ), но без СПЯ [155]. Независимо от това, не всяка жена с инсулинова резистентност и хиперинсулинемия развива СПЯ, а от друга страна има пациентки със СПЯ, които нямат нито инсулинова резистентност, нито хиперинсулинемия [46,47]. По тази причина се смята, че инсулиновата резистентност и компенсаторната хиперинсулинемия не са абсолютно необходими за да се изяви СПЯ. Възможно е те само да благоприятстват клиничната му изява при наличие на предразположение и да са резултат от същите генетични, метаболитни и/или екзогенни фактори както в общата популация.

Макар повечето жени със СПЯ да имат хиперинсулинемия и инсулинова резистентност [370], проучванията в тази насока демонстрират и дефекти в инсулиновата секреция от β -клетките. Инсулиновият отговор към смесено хранене при тях е намален в сравнение с базалната инсулинова секреция, което е характерно и за пациентите със захарен диабет тип 2.

Фамилната анамнеза за метаболитни нарушения като захарен диабет тип 2 повишава вероятността за наличие на инсулинова резистентност при жените със СПЯ [160, 658]. Роля играят и някои етнически вариации. Така например при пациентки с южно-азиатски и американски произход се наблюдава по-висока степен на инсулинова резистентност отколкото при европейки [157]. В хода на проучвания, проведени в северните части на Европа не се установява повишена инсулинова резистентност при жени със СПЯ и нормално телесно тегло [407, 451, 614]. В останалите европейски страни се потвърждава ролята на етническата принадлежност за тежестта на инсулиновата резистентност, но все пак се установява, че при жените със

СПЯ тя е по-изразена отколкото при контролите със същото телесно тегло [296, 330, 393].

В практиката се използват няколко критерия за **обективизиране на инсулиновата резистентност** при СПЯ – повишен базален инсулин, понижено изходно съотношение глюкоза/инсулин (под 6 при глюкоза в мг/дл или 0,333 при глюкоза в ммол/л), покачване на инсулина над 100 МЕ/л в хода на ОГТТ, както и НОМА-индекс над 2,0, но нито един от тях сам по себе си не е задоволителен според консенсуса на Американската Диабетна Асоциация [5]. В едно проучване [10] се сравнява информацията, която дават базалните и в хода на ОГТТ стойности на глюкозата и инсулина по отношение на глюкозния толеранс и наличието на инсулинова резистентност при жени със СПЯ. Авторите установяват, че стойностите на глюкозата на втория част в хода на ОГТТ насочват към нарушен глюкозен толеранс и/или диабет при 8,5% от жените със СПЯ, докато изходните показатели демонстрират нарушения само при 2,2% от тях. Нивата на базалния инсулин при значителна част от пациентките, предимно при тези с нормално тегло, остават в границите на нормата и не са предиктивни за реакцията на инсулина към обременяване с глюкоза. С нарастване на теглото се увеличава и процентът на болните с повишен базален инсулин. Намаленото съотношение глюкоза/инсулин, повишен НОМА-индекс и свръхстимулация на инсулина се наблюдава при над 2/3 от изследваните жени със СПЯ, включително и тези без затлъстяване. По литературни данни и слаби, и затлъстели жени със СПЯ се характеризират с инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, а затлъстяването има само утежняващ ефект. В това проучване също се установява хиперинсулинемия при пациентките с нормално тегло – от 38,1% според базалния инсулин, до 66,9% според максималния инсулин в хода на ОГТТ. Данните потвърждават, че честотата на инсулиновата резистентност нараства с увеличаване степента на наднормено тегло. Нивото на базалния инсулин при СПЯ не е показателно за степента на реакцията му към стимулация, а проследяването на инсулина в хода на ОГТТ се явява по-точен показател. Като алтернатива могат да се използват базалното съотношение глюкоза/инсулин и НОМА-индексът, като разликите не са значими. Информацията, която предоставят трите показателя: намалено съотношение глюкоза/инсулин, повишен НОМА-индекс

и свръхстимулация на инсулина при ОГТТ е съпоставима и те могат да бъдат използвани алтернативно според конкретния случай и преценка на съотношението цена/полза.

Съществуват много неясноти по отношение на това каква е **причината за инсулиновата резистентност** при СПЯ, както и какви са механизмите, по които тя води до хиперандрогенемия. Все още не може да се каже със сигурност дали хиперинсулинемията при СПЯ се дължи на специфичен дефект в инсулиновото действие или представлява адаптивен феномен в резултат на други състояния, свързани с инсулинова резистентност. Въпреки това се предполага, че инсулиновата резистентност при СПЯ е *резултат от ендогенни причини и върху нея може да се наслагва тази предизвикана от затлъстяването*. L. Morin-Parupen и сътр. потвърждават тази хипотеза, макар че не успяват да демонстрират намалена инсулинова чувствителност при жени със СПЯ и нормално телесно тегло [407]. Изследването на адипоцити от жени със СПЯ не показват значимо намаление на броя и афинитета на инсулиновите рецептори в тях [102]. Наблюдава се обаче понижаване на максималната глюкозна утилизация и намалено инхибиране на липолизата от инсулина. Тази инсулинова резистентност в адипоцитите възниква в ранните етапи на инсулиновата сигнална трансдукция. Подобни резултати се получават и при жени със СПЯ без затлъстяване, нарушен глюкозен толеранс или повишено отношение талия/ханш, което подкрепя тяхната ендогенна причина [164].

Биохимичната хиперандрогенемия показва положителна връзка с показателите за инсулинова резистентност при жени със СПЯ [138]. Това предполага наличието на причинно-следствена връзка между двете нарушения. Тежестта на хиперинсулинемията директно корелира с тежестта на СПЯ [110, 493], но не е уточнено дали хиперандрогенемията е резултат от хиперинсулинемията или хиперинсулинемията е последица на хиперандрогенемията, както и дали те не представляват две независими нарушения. Повечето автори смятат, че инсулиновата резистентност е първичният дефект и вторичната хиперинсулинемия повишава продукцията на андрогени. Така например, нормализирането на серумните нива на тестостерона чрез двустранна овариектомия [420], приложение на

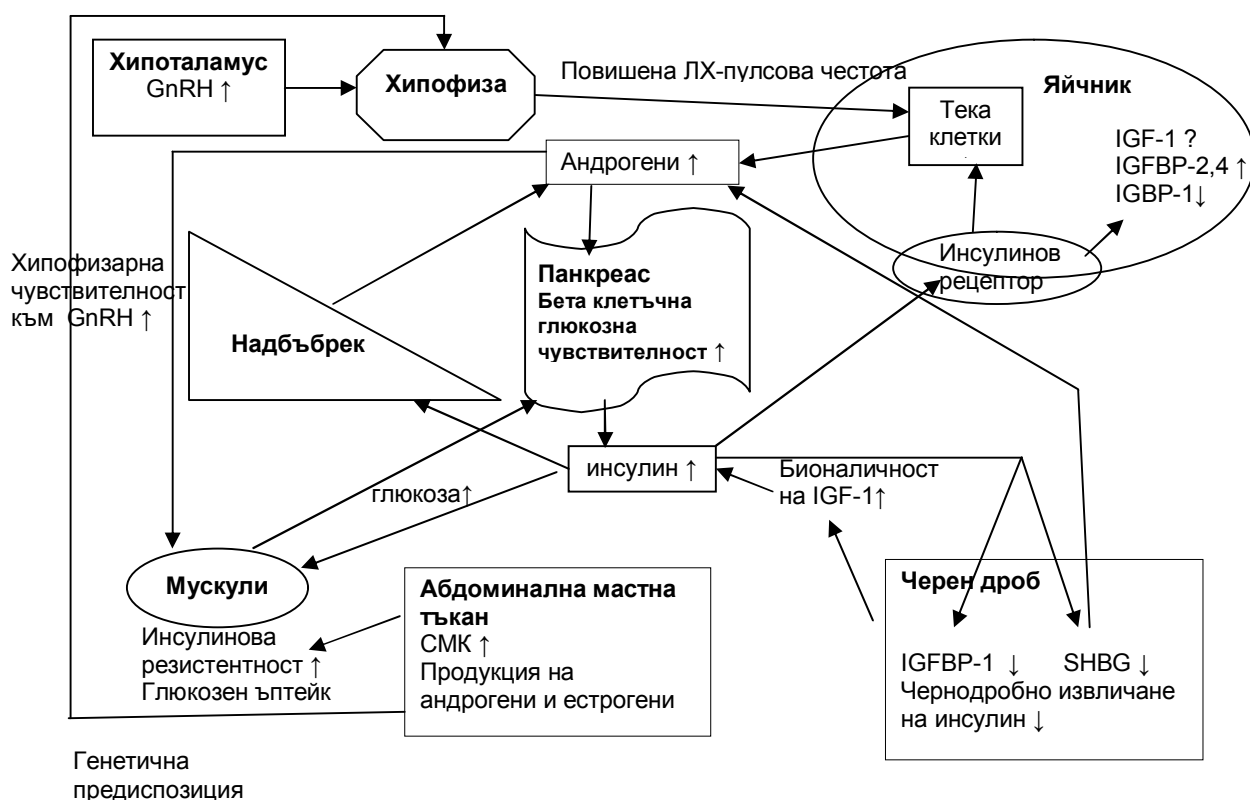
антиандрогени [137] или с помощта на дълго-действащ GnRH-агонист при пациентки със СПЯ не променя инсулиновата чувствителност или чернодробната продукция на глюкоза [154].

Инсулинът участва в ендокринните нарушения при СПЯ чрез модулиране на овариалната стероидогенеза и фоликулогенезата [500]. Проучвания при хиперандрогенемични пациентки със СПЯ демонстрират връзка между инсулиновата резистентност или хиперинсулинемията и хиперандрогенемията и ановулацията [20, 459]. Инхибирането на инсулиновата секреция с диазоксид води до понижение на андрогените при жени със СПЯ без явна инсулинова резистентност, което е в подкрепа на теорията, че инсулиновото действие в тека-клетките на яйчниците допринася за повишените нива на андрогените при този синдром [46]. Освен това лечението с инсулинови очувствители и редукцията на телесно тегло с помощта на диета има благоприятен ефект върху хиперандрогенемията и ановулацията [281].

От друга страна обаче, андрогените могат да задълбочат нарушенията в инсулиновото действие. Приложението на метилтестостерон при жени с нормален менструален цикъл намалява инсулиновата чувствителност [145]. Жените с вродена надбъбречно-корова хиперплазия (ВНКХ) също имат инсулинова резистентност [538]. Излишъкът на андрогени по време на интраутробния живот и ранното детство могат да предразполагат към развитие на абдоминално затлъстяване в по-късен етап от живота [15].

Нарушенията в инсулиновото действие обикновено предхождат хиперандрогенемията при СПЯ. Инсулинът може директно да стимулира секрецията на андрогени и/или да повишава ЛХ-индуцираната андрогенна секреция от тека клетките [85, 258], увеличава амплитудата на ЛХ-пулсовата секреция [425], намалява чернодробната продукция на SHBG [428] и нивата на IGFBP-I като така повишава тези на свободния IGF-I, който също може да стимулира андрогенната продукция [283, 352] (фигура 2). В гранулозните и тека клетките на яйчника има инсулинови рецептори, които медиират неговите метаболитни, стероидогенни и митогенни действия [426]. В тека-клетките инсулинът директно усилва активността на 17-алфа хидроксилазата (CYP17A1) [415], а в гранулозните клетки стимулира ФСХ-индуцираната ароматазна активност и повишава експресията на ЛХ в растящите фоликули

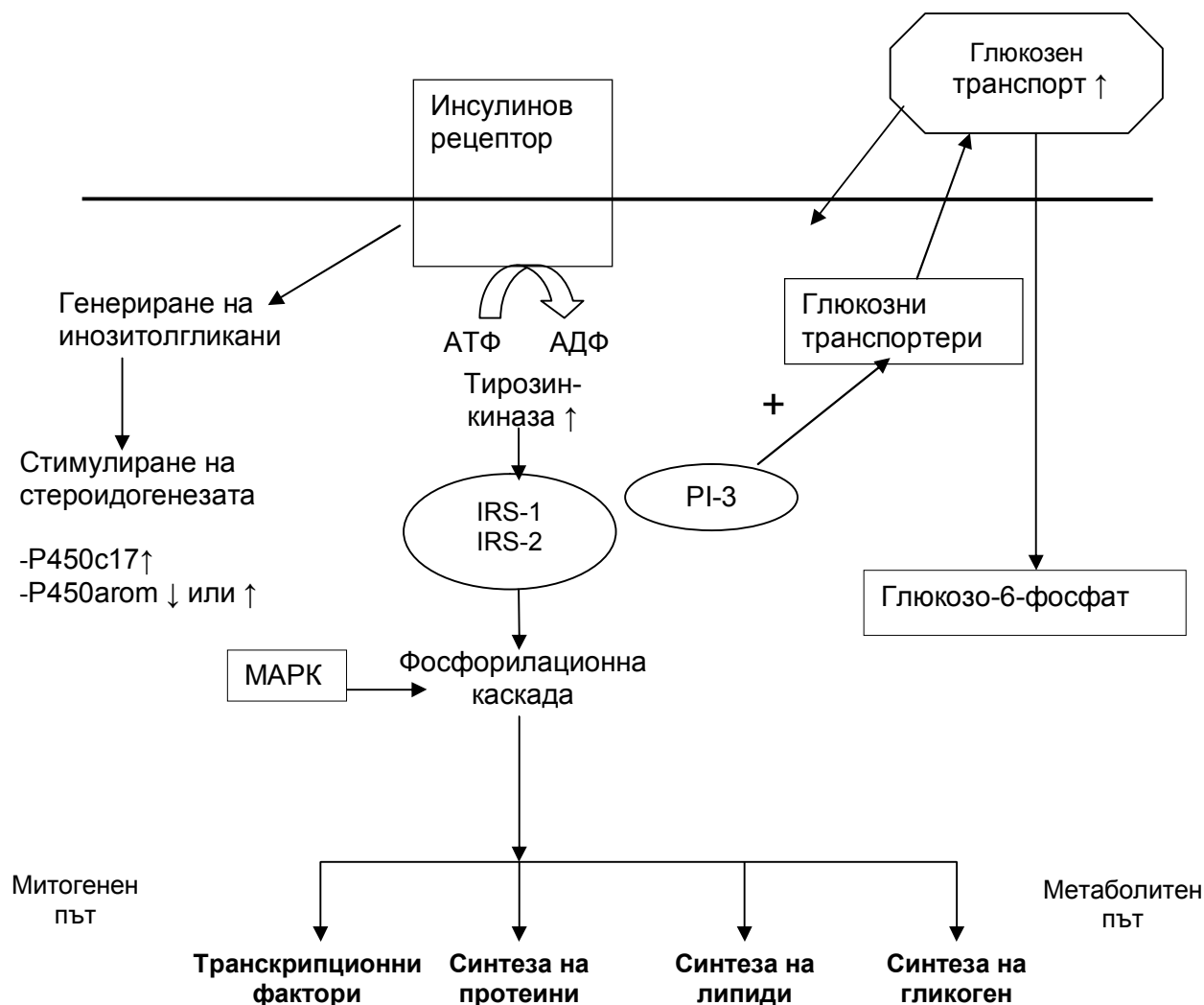
[192, 208]. Във фоликулите на нормални яйчници се установява IRS-1 като количеството му се повишава по време на растежа на фоликула [647]. Тези данни предполагат, че инсулинът може да стимулира фоликуларния растеж поне до известна степен като повишава експресията на рецепторните си субстрати. Излишъкът на инсулин, характерен за СПЯ, има отношение и към преждевременната експресия на рецептори за ЛХ и съответно ранната лутеинизация на фоликули с размер под 8 мм [293, 640]. Смята се, че хиперинсулинемията при СПЯ допринася и за преждевременното прекратяване на фоликуларния растеж при засегнатите жени с ановулация [192].



Фигура 2. Връзка между хиперинсулинемията и хиперандрогенемията при СПЯ [324]

През последните 15-20 години много проучвания демонстрират способността на инсулина да стимулира овариалната стероидогенеза *in vitro*. Във физиологични концентрации инсулинът повишава андрогенната продукция в клетъчни култури от яйчници на жени със СПЯ като това повишение е по-изразено отколкото при стимулиране на клетки от здрави жени [426]. Освен това комбинираната стимулация с ЛХ и инсулин във физиологични концентрации синергично повишават андрогенната биосинтеза в овариални тъкани на пациентки със СПЯ [639]. Това се дължи на факта, че двата хормона действат с помощта на различни вътреклетъчни сигнални механизми. ЛХ стимулира стероидогенезата чрез цАМФ и протеинкиназа А. Инсулинът се свързва със собствените си рецептори и повлиява три пътя – фосфатидил-инозитол-3-киназия (PI-3K), митоген активирания протеинкиназен (MAPK), и протеинкиназа С (PKC). От друга страна се оказва, че инсулинът повишава ЛХ-стимулираното натрупване на цАМФ в тека-клетките [667]. Този процес включва PI-3K и/или PKC [415, 474], но не и MAPK [415]. Тези наблюдения поставят основата на хипотезата за наличието на взаимодействие между вътреклетъчните сигнални пътища на инсулина и ЛХ

и за наличието на общ дефект, който обуславя нарушенията при жените със СПЯ (фигура 3).



Легенда:

АТФ – Аденозин трифосфат

АДФ – Аденозин дифосфат

PI-3 – Инозитол трифосфат

IRS-1 – Инсулин-рецепторен субстрат 1

IRS-2 – Инсулин-рецепторен субстрат 2

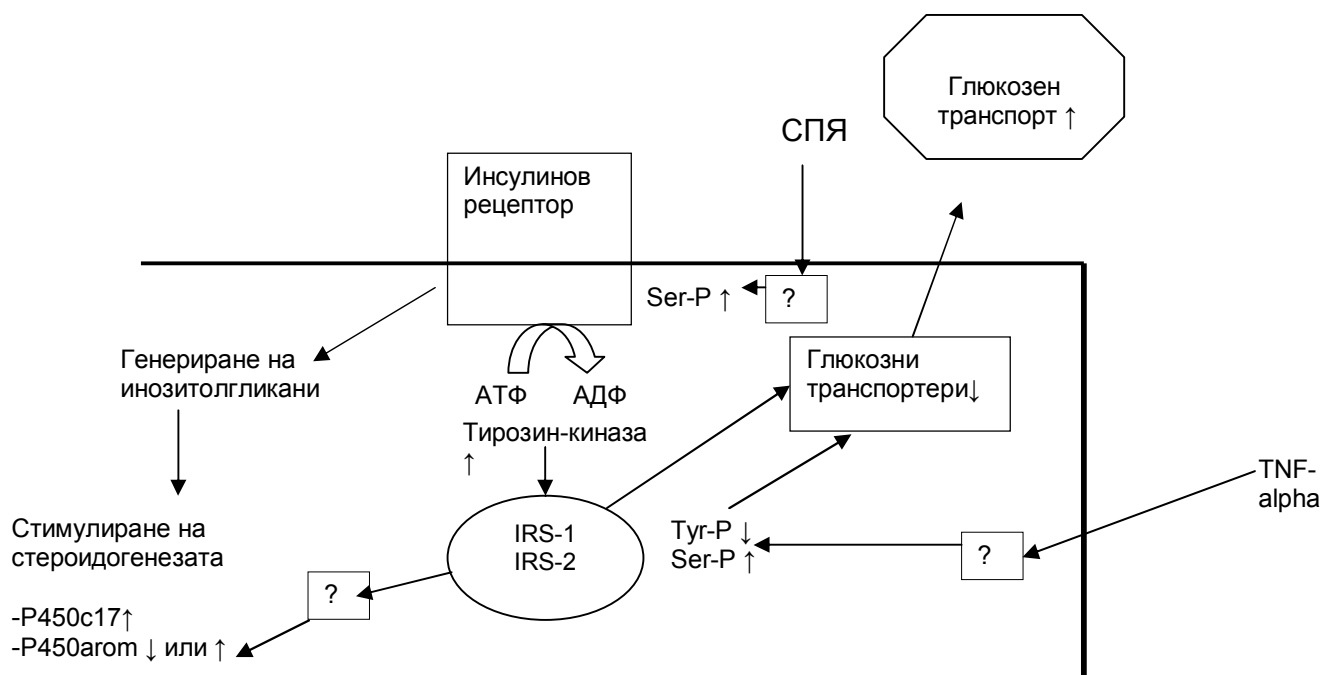
МАРК – Митоген-активирана протеинкиназа

Фигура 3. Инсулинов рецептор и сигнални пътища [152, 477, 653]

Трябва да се отбележи, че при здрави жени инсулинът не води до повишена овариална секреция на андрогени. Това води до създаване на хипотезата, че при жените с СПЯ има *ген или комбинация от гени, които са свързани с*

повишена секреция на андрогени под влиянието на инсулина. Тази хипотеза обяснява защо не всяка жена, която е със затлъстяване и инсулинова резистентност, има и СПЯ [13].

Възможно е инсулиновата резистентност и хиперандрогенемията да бъдат обяснени с помощта на един единствен автозомно-доминантен механизъм, който вероятно обуславя една от формите на СПЯ. Това е залегнало в т.нар. *хипотеза за серин-фосфоорилазната активност* [668]. 17 α -хидроксилазната и 17,20-лиазната активност на P450c17 се осъществяват на едно и също активно място, но подлежат на различна регулация. Смята се, че посттранслационното модифициране на P450c17 може да промени съотношението хидроксилаза/лиаза, като се оказва, че фосфорилацията на серина води до значимо повишение на 17,20-лиазната активност [668]. От друга страна фосфорилирането на сериновите остатъци в бета-субединицата на инсулиновия рецептор потиска тирозин-киназната му активност. Така една и съща киназа може да фосфорилира както инсулиновия рецептор и да доведе до инсулинова резистентност, така и P450c17 и да причини хиперандрогенемия, които са в основата на СПЯ (фигура 4).



Легенда:

АТФ – Аденозин трифосфат

АДФ – Аденозин дифосфат

IRS-1 – Инсулин-рецепторен субстрат 1

IRS-2 – Инсулин-рецепторен субстрат 2

Tyr-P – фосфорилиране на тирозиновите остатъци

Ser-P – фосфорилиране на сериновите остатъци

Фигура 4. Инсулинов рецептор и СПЯ [152, 477, 653]

Инсулиновата резистентност при СПЯ се оказва *тъканно селективна*. Тя засяга мускулната и мастната тъкан и черня дроб [155, 156], но не и самия поликистозен яйчник. Овариалните гранулозни и тека клетки изолирани от ановулаторни жени със СПЯ запазват нормалния си отговор към инсулина [49, 427, 639]. В клетъчни култури те демонстрират нормална секреция на естрадиол и прогестерон в отговор на физиологични концентрации инсулин, което сочи, че имат нормална инсулинова чувствителност [490, 639]. Липсата на инсулинова резистентност в яйчниците обяснява свръхэффекта на хиперинсулинемията там, но не и в останалите тъкани с инсулинова резистентност, които усилват секрецията на инсулин от панкреаса, за да не се повишават кръвно-захарните нива.

Затлъстяване

Непрекъснато повишаващата се честота на **затлъстяването** в световен мащаб става причина все по-голям брой млади жени да търсят медицинска помощ във връзка с менструални нарушения, хирзутизъм и инфертилитет, които са характерните белези на СПЯ. В съответствие с представата за връзката между затлъстяването и инсулиновата резистентност, се установява, че тя е много по-рядко срещана при слабите жени със СПЯ [88, 210, 450, 613, 614]. Много по-важно от самото затлъстяване е наличието на висцерално преразпределяне, което се наблюдава дори при слабите жени със СПЯ [174, 203]. Количеството висцерална мастна тъкан най-силно корелира с инсулиновата резистентност и метаболитните нарушения при пациентките със синдрома [360].

Мастната тъкан е източник на редица адипоцитокени, някои от които имат свойствата на класически ендокринни хормони [237]. Най-важните от тях са лептинът, интерлевкин-6 (IL-6), туморнекротизиращ фактор алфа (TNF α) и адипонектинът. В едно проучване М.Митков и сътр. изследват нивата на грелина, лептина, SHBG, тестостерона, ИРИ, ДХЕАС, кортизола, LH, FSH, при 45 жени със СПЯ и 20 контроли [396]. Те установяват, че при жените със СПЯ грелинът е по-нисък и освен това е в обратна корелационна зависимост с клиничните (ИТМ, обиколката на талията и отношението талия/ханш) и лабораторни (ИРИ и Homeostasis model assessment of insulin resistance - HOMA-IR) показатели за инсулинова резистентност, както и с нивата на тестостерона. Б.Пехливанов и М.Митков установяват положителна корелация на лептина с показателите на инсулиновата резистентност при жени със СПЯ, която при изразена инсулинова резистентност е независима от ИТМ, обиколката на талията и отношението талия/ханш [463]. Не се установява корелация между нивата на лептина и андрогените (тестостерон и DHEAS).

Клинични аспекти и диагноза на СПЯ

Независимо, че СПЯ е относително хетерогенен, три са основните клинични белези, които го характеризират – излишък на андрогени, овулаторна дисфункция и поликистозни яйчници. Излишъкът на андрогени (или хиперандрогенизмът) се доказва или лабораторно като се измерват циркулиращите нива на андрогени, или клинично предимно чрез установяването на хирзутизъм. Овулаторната дисфункция е представена под формата на олиго-аменорея, въпреки че 20%-30% от олигоовулаторните жени имат анамнеза за привидна еуменорея (т.нар. субклинична олиго-ановулация). И накрая, докато при класическото схващане поликистозните яйчници са доказвани при патоанатомично изследване, днес ехографията представлява метод на избор. Морфологичната характеристика на поликистозните яйчници се определя от наличието на ≥ 12 фоликула с размер 2-9 мм в диаметър и/или увеличен обем на яйчника (над 10 мл) [51].

Тъй като СПЯ не е еднородно заболяване, за поставянето на тази диагноза са необходими определени точно дефинирани **критерии**. До момента има разработени три основни групи критерии (Таблца 1)

Таблица 1.

Критерии за дефиниране на СПЯ

NIH (1990)	ESHRE/ASRM (Rotterdam 2003)	AES (2006)
<i>Включват всички изброени</i>	<i>Включват две от изброените при изключване на други нарушения</i>	<i>Включват всички изброени</i>
<i>Клиничен хиперандрогенизъм и/или хиперандрогенемия</i>	<i>Хиперандрогенизъм и/или хиперандрогенемия</i>	<i>Хиперандрогенизъм (хирзутизъм или хиперандрогенемия)</i>
<i>Хронична ановулация</i>	<i>Олиго-ановулация</i>	<i>Овариална дисфункция (олиго-ановулация или поликистозни яйчници)</i>
<i>Изключване на други причини</i>	<i>Поликистозни яйчници (УЗ)</i>	<i>Изключване на други причини</i>
NIH – National Institute of Health ESHRE - European Society for Human Reproduction and Embriology ASRM – American Society for Reproductive Medicine AES – Androgen excess society		

И трите групи критерии имат положителни и отрицателни страни. Дефиницията на NIH представя основната група пациентки със СПЯ, за която повечето изследователи и клиницисти нямат проблем при поставяне на диагнозата. Критериите на ESHRE/ASRM и AES имат за цел да разширят дефиницията на NIH. NIH и до известна степен AES включват популация от пациентки, които по принцип имат по-висок риск от инсулинова резистентност отколкото общата популация. За разлика от това ESHRE/ASRM разглеждат по-хетерогенна група жени, чиято степен на инсулинова резистентност е по-ниска отколкото при дефинициите на NIH и AES. Според критериите на ESHRE/ASRM и клиничната изява на СПЯ могат да се разглеждат следните **фенотипни групи** засегнати жени (таблица 2):

Таблица 2. Фенотипни изяви на СПЯ							
Признаци	A	B	C	D	E	F	G
Олиго-ановулация	■	■	■	□	■	□	□
Хиперандрогенизъм	■	■	□	■	□	■	□
Поликистозни яйчници	■	□	■	■	□	□	■
■ – наличие на съответния признак □ – отсъствие на съответния признак A, B, C, D – различни фенотипни изяви на СПЯ E, F, G - фенотипи, непокриващи критериите за СПЯ							

Б.Пехливанов и М.Орбецова изследват 70 български жени със СПЯ и установяват разпределение на A, B, C и D фенотипите съответно 58.6, 11.4, 10.0 и 20.0%, като жените с класическите форми (A и B) са били по-обезни, с по-изразени хиперандрогения и инсулинова резистентност от фенотипите C и D. Авторите правят извод, че между класическите форми и клиничните варианти на СПЯ в тази българска популация съществуват сериозни различия в антропометричните, хормоналните и метаболитните показатели [462].

Хиперандрогенизмът и менструалните нарушения са едни от най-честите ендокринни нарушения при пременопаузалните жени. Повечето от тези случаи се дължат на СПЯ. Известна част от жените обаче имат друга подлежаща диагноза като надбъбречен или яйчников андроген-секретиращ тумор, ензимни дефекти, преждевременен пубертет, хиперпролактинемия и други ендокринни нарушения или прием на някои медикаменти. Тези състояния могат да имат сходни със СПЯ клинични, ендокринни или ултразвукови характеристики. Така например момичета с преждевременно адренархе демонстрират повишени нива на надбъбречни андрогени в резултат на АКТХ-стимулация, както и повишена честота на поликистозни яйчници [6, 78, 500] и/или СПЯ [285, 394, 526]. Някои ретроспективни проучвания при жени с хиперпролактинемия установяват честота на хирзутизма и ПКЯ около 56% и 50%-67% съответно като нивата на тестостерона са по-високи

при наличие на ПКЯ [16, 290]. В допълнение, жените с пролактиноми по-често са хиперинсулинемични и имат по-голяма честота на липидни нарушения [9]. Макар диагнозата СПЯ да се поставя едва когато се изключат други подобни заболявания, все още стои въпросът дали те трябва да бъдат търсени при всички жени с хиперандрогенизъм и хронична ановулация [193, 194, 306, 416].

Коморбидност при СПЯ, фокус върху ССЗ и ОСА

СПЯ и сърдечно-съдов риск

Жените със СПЯ имат по-висока честота на някои сърдечно-съдови и метаболитни рискови фактори като диабет, хипертония, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия и повишено съотношение талия/ханш. Възниква обаче въпросът дали повишеният риск, отчетен като наличие на съвкупност от предразполагащи фактори, се съчетава с реално повишена честота на сърдечно-съдови инциденти в по-късна възраст. Основното затруднение в тази насока е, че независимо от рисковите фактори, които са налице още в репродуктивна възраст, по-голямата част от инцидентите се изявяват след менопаузата, когато отпадне протективния ефект на женските полови хормони върху сърдечно-съдовата система [552]. За тази цел са разработени срезови проучвания при постменопаузални жени, при които анамнестично се търси СПЯ в по-ранна възраст и се обективизира честотата на сърдечно-съдови заболявания [520]. Диагностицирането на СПЯ след прекратяване на яйчниковата функция обаче е много трудна задача. Съществен проблем пред изследователите в това отношение е необходимостта от продължителни проспективни проучвания, които да проследяват жените с доказан в репродуктивна възраст СПЯ до периода след менопаузата когато изявата на сърдечно-съдовите заболявания е по-характерна. Друго затруднение е използването на различни критерии за СПЯ в отделните проучвания, което не дава възможност за сравняване на резултатите.

Таблица 3.

Сърдечно-съдови рискови фактори при СПЯ

Добре познати рискови фактори	Атеросклероза, коронарна болест, миокарден инфаркт, атерогенна дислипидемия (повишени нива на триглицеридите, LDL, общия холестерол и понижени на HDL).
Нови рискови фактори	Повишени нива на CRP, левкоцити (лимфоцити и моноцити)
Директна оценка на субклинично ССЗ	Левокамерна хипертрофия и диастолна дисфункция, повишена дебелина на интима медия в каротидните артерии, ендотелна дисфункция, нарушена фибринолиза
Повишена честота на клинично изяви ССЗ	До момента няма данни за повишена смъртност от ССЗ при СПЯ

Срезови проучвания

Чрез анализ на модел на рисковите фактори в една от по-ранните публикации е изчислено, че пациентките със СПЯ имат 4 до 7 пъти по-висок риск от миокарден инфаркт в сравнение с контроли на същата възраст [116]. Изследваните рискови фактори включват възраст, артериална хипертония, захарен диабет, централно затлъстяване и дислипидемия. Те не могат да бъдат отдадени изцяло на високата честота на затлъстяването при пациентките със СПЯ [225]. В един мета-анализ се установява двукратно по-висок риск за коронарна болест на сърцето и инсулт при пациентки със СПЯ в сравнение със здрави контроли, като тези резултати остават почти същите след корекция за ИТМ [125]. Идентифицирането на клиничните характеристики на синдрома предполага наличие на повишен сърдечно-съдов риск и би трябвало да бъде последвано от насочено търсене на отделните рискови фактори.

Двата основни анатомични маркера за наличие на субклинично сърдечно-съдово заболяване при СПЯ са **калцификатите в коронарните артерии и дебелината на каротидната интима медиа (IMT)**. При пременопаузални жени със СПЯ на възраст 30-45 години без захарен диабет се установява трикратно по-висока честота на коронарни калцификати в сравнение с контролите [98]. Дебелината на каротидната интима медиа също е по-голяма при жените със СПЯ в сравнение с контроли, особено при наличие на централно затлъстяване [557]. Повишената IMT е свързана с висок риск от атеросклероза. Оказва се, че IMT до известна степен е зависима от ИТМ и WHR на пациентките със СПЯ и следователно е по-изразена при наличие на затлъстяване [310].

Ендотелната дисфункция е пряко свързана с последващото развитие на атеросклероза и сърдечно съдови заболявания. Установената нарушена ендотел-зависима вазодилатация при пациентките със СПЯ е показател за ендотелната дисфункция при тях [141, 331, 443, 561].

Много проучвания съобщават за реално повишена честота на коронарна болест при жени със СПЯ [68, 117, 169]. Постменопаузалните жени с анамнеза за нередовни менструални цикли и биохимични данни за хиперандрогенемия по-често имат ангиографски установена коронарна болест [520].

Таблица 4. Срезови проучвания за повишен сърдечно-съдов риск при СПЯ					
Проучване	Guzick et al. (1996) [239]	Tiras et al. (1999) [581]	Mather et al. (2000) [374]	Talbott et al. (2000) [557]	Paradisi et al. (2001) [458]
Дефиниция на СПЯ	Хронична ановулация и клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм или LH:FSH >2	Клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм, олигоменорея и ултразвуков образ на ПКЯ	Олигоменорея и клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм	Хронична ановулация и клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм или LH:FSH >2	Клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм, менструални нарушения
Използвана техника	Дебелина на интима медия в каротидните артерии	Ехокардиография	Поток-медирана дилатация на брахиалната артерия	Дебелина на интима медия в каротидните артерии	Промени в кръвотока на долните крайници
Резултат при СПЯ	Повишена дебелина на интима медия в каротидните артерии	Диастолна дисфункция	Нормална ендотелна функция	Преждевременна каротидна атеросклероза и повишена дебелина на интима медия в каротидните артерии при пациентки със СПЯ на възраст над 45 години	Нарушена ендотелна функция
Фактори свързани с този резултат	ИТМ, инсулин, общ холестерол, LDL	Нива на инсулина		ИТМ, инсулин, възраст, отношение талия/ханш, артериално налягане, трглицериди	Тестостерон, ИТМ

Таблица 4 (продължение).

Срезови проучвания за повишен сърдечно-съдов риск при СПЯ

Проучване	Kelly et al. (2002) [313]	Lakhani et al. (2000) [337]	Orio et al. (2004) [445]	Orio et al. (2004) [448]	Tarkun et al. (2004) [561]
Дефиниция на СПЯ	Биохимична хиперандрогенемия и овулаторна дисфункция	Ултразвуков образ на ПКЯ, хирзутизъм или менструални нарушения	Критериите на NIH 1990 г	Критериите на NIH 1990 г	Ротердамски критерии 2003 г.
Използвана техника	Скорост на пулсовата вълна, миография	Ултразвук на каротидни артерии	Ехокардиография	Поток-медирана дилатация на брахиалната артерия	Поток-медирана дилатация на брахиалната артерия
Резултат при СПЯ	Абнормна артериална ригидност и ендотелна функция	Абнормна артерилна ригидност при СПЯ и ПКЯ	Повишена левокамерна маса, намалени фракция на изтласкване и диастолно пълнене	Нарушена ендотелна функция	Нарушена ендотелна функция
Фактори свързани с този резултат			ИТМ, инсулинова резистентност	Инсулинова резистентност	CRP, инсулинова резистентност

Таблица 4 (продължение).

Срезови проучвания за повишен сърдечно-съдов риск при СПЯ

Проучване	Diamanti-Kandarakis et al.(2005) [141]	Bickerton et al. (2005) [67]	Kravariti et al. (2005) [331]	Carmassi et al. (2005) [86]	Vural et al. (2005) [616]
Дефиниция на СПЯ	Критериите на NIH 1990 г	Клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм, менструални нарушения, ултразвуков образ на ПКЯ и промени в нивата на гонадотропните хормони	Ротердамски критерии 2003 г.	Критериите на NIH 1990 г	Ротердамски критерии 2003 г
Използвана техника	Поток-медирана дилатация на брахиалната артерия	Реактивна хиперемия на предмишницата	Поток-медирана дилатация на брахиалната артерия	Интра-артериална инфузия на инсулин	Дебелина на интима медия в каротидните артерии
Резултат при СПЯ	Нарушена ендотелна функция, подобрение след приложение на метформин	Няма разлики в ендотелната функция в сравнение с контроли	Нарушена ендотелна функция	Абнормна инсулин-индуцирана вазодилатация при СПЯ	Повишена дебелина на интима медия в каротидните артерии
Фактори свързани с този резултат	Базални нива на инсулина, тестостерон		Инсулинова резистентност, тестостерон, общ холестерол	Инсулинова резистентност	

Таблица 4 (продължение).

Срезови проучвания за повишен сърдечно-съдов риск при СПЯ

Проучване	Christian et al. (2003) [98]	Meden-Vrtovec (2007) [388]	Lowenstein (2007) [361]	El-Kannishy (2010) [166]	Demir B (2011) [131]
Дефиниция на СПЯ	Критериите на NIH 1990 г	Олиго-ановулация и ултразвукови белези за ПКЯ	Ротердамски критерии 2003 г	Олиго-ановулация, Ferriman-Gallwey score >8, клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм и поликистозни яйчници, LH:FSH >2	Олигоаменорея, безплодие или хирзутизъм
Използвана техника	Компютърна томография на коронарните артерии	Измерване на QT-интервала	Постисхемична реактивна хиперемия (Endo-PAT).	Ултразвуково измерване на диаметъра на брахиалната артерия в покой и след реактивна хиперемия (поток-медирана дилатация)	Дебелина на интима медия във феморалната артерия и предно-заднен размер на инфрареналната аорта
Резултат при СПЯ	Повишена калцификация на коронарните артерии	Скъсен QTc-интервал	Ендотелна дисфункция	Значимо намалена поток-медирана дилатация	Повишена дебелина на интима медия във феморалната артерия и предно-заднен размер на инфрареналната аорта при пациентките със СПЯ
Фактори свързани с този резултат					Вероятно свързани с нивата на андрогените, техните ефекти върху инсулинвата резистентност и липидния профил

Проспективни проучвания

В проспективното проучване Nurses' Health Study анамнезата за менструални нарушения се свързва не само с 2 до 2,5 пъти по-висок риск от захарен диабет тип 2 [534], но и с повишена смъртност в резултат от фатална коронарна болест. 10-годишното проследяване на 127 жени със СПЯ на възраст над 40 години установява, че при 5 от тях има общо 8 коронарни инцидента в сравнение с нито един в контролната популация от 148 жени [553]. В сходни проучвания също се установява повишен риск от сърдечно-съдова смъртност при жени с нередовен менструален цикъл в сравнение с такива без, макар че резултатите не са статистически значими след преизчисляване за ИТМ [622]. Други проучвания обаче не установяват повишена сърдечно-съдова смъртност при жените със СПЯ, независимо от присъствието на рискови фактори [470, 637].

Таблица 5. Лонгитудинални проучвания за повишен сърдечно-съдов риск при СПЯ						
Проучване	Solomon (2002) [535]	Talbott (2004) [558]	Wild (2000) [637]	Pierpoint (1998) [470]	Schmidt (2011) [514]	Iftikhar (2012) [286]
Критерии	Нередовен менструален цикъл	Хронична ановулация и клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм или LH:FSH >2	Поставена диагноза СПЯ	Поставена диагноза СПЯ	Поставена диагноза СПЯ	Поставена диагноза СПЯ
Период на проследяване	14 години (1982-1996)	9 години (1992-1993 до 2001-2002)	31 години	средно 30 години (1930 до 1979 г.)	21 години	23,7 години
Резултати	Значимо повишена честота на фатална и нефатална коронарна болест на сърцето при жените с нередовен цикъл, както и незначимо повишен риск от мозъчен инсулт	Повишена калцификация на коронарните артерии и аортата при жените със СПЯ	Жените със СПЯ имат повишена честота на някои сърдечно-съдови рискови фактори, но не и повишена сърдечно-съдова смъртност в сравнение с контроли	Не се установява повишена сърдечно-съдова смъртност, независимо от повишената честота на захарен диабет, липидни нарушения и други рискови фактори	Не се установява повишена честота на инфаркт, инсулт и диабет, както и повишена смъртност, въпреки по-високата честота на артериална хипертония и повишени нива на триглицеридите	Не се установява повишена честота на сърдечно-съдови инциденти включително ОМИ, необходимост от коронарен байпас, смърт в резултат на ССЗ или инсулт

Едно наскоро приключило лонгитудинално проучване демонстрира значимо по-висока честота на новопоявил се **захарен диабет тип 2** (39,3%) при жени със СПЯ, проследявани за период от 16,9 години в сравнение популационната честота (5,8%) при жени на сходна възраст [205].

Смята се, че вариациите във фенотипната изява на синдрома имат отношение към метаболитните и сърдечно-съдовите рискови параметри при жените със СПЯ [638]. Така например, тяхната честота е най-висока при пациентките, които покриват „класическите“ критерии за СПЯ (включващи андрогенен ексцес и хронична олиго-аменорея), следвана от тази при нормоовулаторни жени със СПЯ (т.е с андрогенен ексцес и поликистозни яйчници) и най-ниска при жените с идиопатичен хиперандрогенизъм [88]. Това е важно, тъй като представлява една от причините, поради които не може да се определи истинската честота на сърдечно-съдовите заболявания при СПЯ, който обхваща съвкупност от разнообразни фенотипни изяви.

Хиперандрогенизмът сам по себе си не се смята за сърдечно-съдов рисков фактор при жените, макар че хирзутизмът и акнето, които са клиничен белег на хиперандрогенемията, са често срещани при жените с доказана коронарна болест и се свързват с по-голяма тежест на заболяването [636]. При проучвания на постменопаузални жени обаче нивата на циркулиращите андрогени не корелират с честотата на сърдечно-съдовите инциденти [58, 478], а ятрогенният хиперандрогенизъм не води до повишена сърдечно-съдова смъртност [594].

Концентрациите на андрогените при жените със СПЯ обикновено се нормализират в периода преди менопаузата [124, 644]. В резултат на спадане на надбъбречната продукция на андрогени с възрастта, нивата на DHEAS прогресивно намаляват, докато тези на по-мощните андростендион и тестостерон, които отразяват предимно яйчниковата секреция, са относително по-стабилни и постоянни по време на и след менопаузата [124]. Така относителният хиперандрогенизъм, дължащ се на липсващата продукция на естрогени, става отличителна черта на всички постменопаузални жени. Той се задълбочава от намалените нива на SHBG [571] и от инсулиновата резистентност, съпътстваща напредването на възрастта [181]. В тази връзка са проведени няколко проучвания, които не

установяват разлики в нивата на общия тестостерон при жени с клинични или субклинични белези за атеросклероза в сравнение с контроли, но показват значимо понижени нива на SHBG [487] или повишени нива на свободния тестостерон [468] при засегнатите жени.

Еуменорейните пациентки със СПЯ имат значимо по-добри метаболитни параметри (ITM, инсулин на гладно и HOMA-IR) отколкото тези с олигоаменорея [548]. Хормоналните показатели (LH, FSH, free androgen index и нива на тестостерона) също се различават значително между двете групи. Някои от най-добрите епидемиологични проучвания на менструалните нарушения като маркер за хронична ановулация демонстрират наличие на повишен сърдечно-съдов риск. При жените, които в по-късна възраст страдат от ССЗ се установява по-висока честота на ановулаторни цикли през репродуктивния период на живота [230]. Това е потвърдено и в хода на проспективни проучвания [535].

Липидни нарушения

Отдавна е известно, че **липидните нарушения** представляват рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Нивата на HDL-холестерола [59, 643] и триглицеридите са по-силен предиктор за сърдечно-съдова смъртност от тези на LDL и общия холестерол [59]. Инсулиновата резистентност и компенсаторната хиперинсулинемия се свързват със специфични варианти на дислипидемия, които включват понижени нива на HDL, повишени на малките плътни LDL-частици и триглицеридите [121, 485]. Подобен липиден профил е честа находка при жените със СПЯ.

Дислипидемията вероятно е най-честото метаболитно нарушение при СПЯ, макар данните по този въпрос да са противоречиви и въпреки факта, че известна част от страдащите от СПЯ имат нормален липиден профил [346]. Смята се, че приблизително 70% от пациентките със СПЯ имат нарушения в серумните нива на липидите [577]. Няколко проучвания демонстрират по-високи нива на общия холестерол, LDL [346, 637], VLDL [472, 632], триглицеридите [555, 556] и по-ниски на HDL [494, 555, 556, 632] при СПЯ в сравнение със здрави жени. Дори след преизчисления, свързани със степента на затлъстяване, липидните нарушения персистират [376, 615].

При СПЯ са описани различни типове дислипидемия [130, 144, 390]. Повечето проучвания демонстрират понижени нива на HDL-холестерол и повишени на триглицериди. HDL представлява хетерогенен клас липопротеини, който включва няколко подкласа. Тези подкласове се различават по състав и функция поради факта, че съдържат различни пропорции липиди и липопротеини [623]. HDL₂ се смята за най-антиатерогенния тип HDL и съдържа два пъти повече холестерол в сравнение с HDL₃, като понижените му нива се свързват с висока честота на коронарна болест на сърцето дори при пациенти без затлъстяване [623]. Слабите жени със СПЯ имат понижени нива на HDL и HDL₂ в сравнение с жени с нормална яйчникова функция, докато при наличие на затлъстяване това се съпътства и от хипертриглицеридемия [111]. HDL частиците постоянно се променят *in vivo* и без измерване на фосфолипидната и аполипопротеиновата им компонента не може да се получи адекватна информация за техния състав. M. Rajkhowa и сътр. съобщават за преобладаване на бедни на липиди форми на HDL в серума на жени със СПЯ и затлъстяване [482]. Съдържанието на холестерол и фосфолипиди при тях са намалени без това да се съпътства от промени в основната им протеинова съставка – апо A-I, което води до намалено съотношение липиди/ апо A-I. За една от причините за това се смята повишената активност на чернодробната липаза, която премахва липидите от HDL [150, 528] и се стимулира от инсулиновата резистентност [150] и хиперандрогенемията [271, 580], които се наблюдават при СПЯ.

LDL частиците също се разделят на няколко подкласа, които се различават по размери и плътност, метаболитно поведение и атерогенност: големи LDL-I, средни LDL-II, малки LDL-III и много малки LDL-IV [66]. Преобладаването на малки и много малки LDL се приема за сърдечно-съдов рисков фактор от NCEP Adult Treatment Panel III [577]. При жени с наднормено тегло и СПЯ, нивата на инсулина показват негативна корелация с размера на LDL и позитивна с количеството LDL-частици от класовете III и IV, което съответства на по-атерогенен фенотип в условията на хиперинсулинемия [66]. При сравняване на пациентки със и без затлъстяване става ясно, че затлъстяването е влошаващ дислипидемията фактор [271]. Малките плътни LDL-частици заслужават особено внимание. Проучванията показват, че повишените им нива са свързани със значителен риск от сърдечно-съдова

заболеваемост и смъртност, независимо от общото количество LDL [39, 206]. Фактът, че секс-хормон свързващият глобулин (sex hormone binding globuline – SHBG) е параметърът, който е най-силно свързан с размера на LDL-частиците, вероятно отразява модулиращия ефект на хиперандрогенемията и хиперинсулинемията при жени със СПЯ.

Причините за наличието на дислипидемия при жените със СПЯ все още не е напълно изяснена. Тя е по-изразена при пациентките със затлъстяване, но не може да бъде отдадена изцяло на наднорменото тегло. Рисковите фактори включват централното затлъстяване и инсулиновата резистентност, а ролята на андрогените е под въпрос.

Липидните нарушения при СПЯ *корелират с централното затлъстяване* [472] и хиперинсулинемията [374, 472]. Едни от възможните механизми, които свързват дислипидемията със затлъстяването, са свръхпродукцията на VLDL и нарушената липопротеинлипаза (LPL)-медирана липолиза. Жените със СПЯ имат повишено отношение талия/ханш (т.е. централно или още висцерално затлъстяване), което ги прави по-предразположени към дислипидемия, тъй като адипоцитите на висцералната мастна тъкан имат неблагоприятен ефект върху липидния профил. Интраабдоминалното натрупване на мастна тъкан допринася за дислипидемията дори при жени със СПЯ, които са без затлъстяване [655]. В сравнение с периферно разположената мастна тъкан, висцералната е резистентна към действието на инсулина и поради това в нея се наблюдава усилена липолиза [65, 72, 397]. Допълнителни данни от *in vitro* проучвания свидетелстват за ранен и вероятно първичен дефект в липолизата при пациентки със СПЯ. Активността на комплекса протеинкиназа А (PKA)–хормон чувствителна липаза (HSL) е значимо повишена във висцерални адипоцити, изолирани от млади жени със СПЯ [165]. Това се дължи на нарушения на пост-адренорецепторно ниво без промени в антилипидитичните свойства на висцералните мастни клетки.

Клиничните наблюдения потвърждават *връзката между инсулиновата резистентност и дислипидемията* при СПЯ. Пациентките със СПЯ, при които се установява нарушен глюкозен толеранс или захарен диабет тип 2 имат по-висока честота на липидни нарушения (88%) в сравнение с тези с

нормален глюкозен толеранс (58%). Освен това, 81% от жените с инсулинова резистентност и СПЯ имат дислипидемия спрямо 65% при тези с нормална инсулинова чувствителност [346]. Чернодробната свръхпродукция на апо-В-съдържащи VLDL се смята за ключов механизъм, свързващ инсулиновата резистентност и хипертриглицеридемията. Наличието на излишни триглицериди и в по-малка степен на холестерол в комбинация с повишена експресия на MTP (microsomal triglyceride protein) водят до повишена секреция на апо-В, а в следствие и на VLDL. Инсулинът понижава нивата на MTP mRNA [626].

Половите хормони имат отношение към нивата на холестерола като ги андрогените повишават, а естрогените - понижават. Жените със СПЯ се характеризират не само с хиперандрогенемия, но и с повишени нива на естрогени [255, 358], както и намалени на SHBG със съответно повишаване на свободните стероиди [428]. Високите нива на естрогените, особено при пациентките със затлъстяване и засилена периферна ароматизация на андрогените също могат да имат отношение към липидните нарушения при СПЯ. Според някои автори нивата на андрогените корелират с тези на триглицеридите, но не и на другите липиди в плазмата [346], докато други автори не отчитат връзка между хиперандрогенемията и дислипидемията [472]. Установено е, че жени с хирзутизъм и редовни менструални цикли нямат дислипидемия за разлика от тези с хирзутизъм и олигоменорея, които имат по-ниски нива на HDL и по-високи триглицериди [560].

Най-добре изучените ефекти на андрогените по отношение на липидния метаболизъм засягат катаболизма на HDL. Както ендогенните [537], така и екзогенните [257] андрогени повишават активността на чернодробната липаза, което се наблюдава и при СПЯ. Това би могло да обясни по-ниските нива и по-малките HDL-частици при синдрома. Освен това *in vitro* проучвания върху хепатоцити и макрофаги установяват, че тестостеронът повишава нивата на mRNA за SR-B1 (scavenger receptor B1) [339]. Повишената експресия на SR-B1 в макрофагите води до повишено напускане на холестерол от тях и може да се смята за потенциален анти-атерогенен HDL-медиран ефект на тестостерона.

Мъжете имат по-високи нива на LDL-холестерол в сравнение с пременопаузални жени [512]. Андрогените имат ефект и върху метаболизма на LDL и VLDL, тъй като при мъжете се секретират по-голямо количество бедни на триглицериди VLDL-частици в сравнение с жените [367]. В резултат на това броят на циркулиращите LDL-частици може да се повиши. Ето защо нивата на андрогените вероятно имат отношение и към повишения LDL-холестерол, който се наблюдава при жените със СПЯ.

Освен директните ефекти на тестостерона върху метаболизма на HDL и LDL, той има роля и в адипоцитите [29]. Тестостеронът инхибира катехоламин-индуцираната липолиза в подкожната мастна тъкан като редуцира експресията на бета-2 рецепторите и чрез намаление чувствителността на хормон-чувствителната липаза [179]. Това нарушение в липолизата предразполага към натрупване на триглицериди и увеличаване размера на мастните клетки и съответно благоприятства развитието на затлъстяване, което е често срещано при СПЯ. За разлика от антилиполитичния ефект в подкожната мастна тъкан, тестостеронът не повлиява директно липолизата във висцералната мастна тъкан [29].

Връзката между половите стероиди и мастния метаболизъм се доказва и от наличието на естрогенни рецептори в адипоцитите, както и от факта, че складирането на триглицеридите е под контрола на естрогените [13].

Няколко проучвания разглеждат нивата на плазмените липиди по време на нормалните менструални цикли при млади здрави жени. По време на преовулаторната фаза се наблюдава повишаване на HDL-холестерола при някои [114, 380, 412], но не при всички проучвания [56, 128]. Високите преовулаторни нива на HDL изчезват [114, 412] или персистират по време на лутеалната фаза. Тези промени могат да бъдат свързани с измененията в плазмените концентрации на естрадиола [366]. Концентрациите на апо A-1 обаче не се променят [114, 412] или показват малко и временно понижаване по време на ранната лутеална фаза. Плазмените нива на LDL-холестерола са повишени в късната фоликуларна фаза, но се понижават отново през лутеалната фаза [56; 389, 412]. Тези данни сочат, че преовулаторното повишаване на концентрациите на естрадиола има благоприятен ефект върху метаболизма на HDL и LDL. Ето защо ановулацията, и по-специално

липсата на преовулаторна хиперестрогенемия, може да доведе до понижени нива на HDL и повишени на LDL при пациентките със СПЯ.

Артериално налягане

Въпреки многото метаболитни нарушения, които съпътстват СПЯ, точните механизми на развитие на хипертония при тези жени все още не са добре изяснени. Много от характерните за СПЯ белези като повишено телесно тегло, метаболитен синдром, инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2 се свързват и с повишено артериално налягане.

Данните за **артериалното налягане** (АН) при жени със СПЯ са противоречиви и трябва да бъдат интерпретирани внимателно, тъй като дори малките разлики в АН могат да бъдат клинично значими и да имат отношение към сърдечно-съдовия риск [496]. В някои проучвания при тези пациентки е установено повишено АН в сравнение с контроли [41] дори след корекция за ИТМ [615, 638]. Жените със затлъстяване и СПЯ имат повишено систолно, но не и диастолно АН в сравнение с контроли със същото телесно тегло, докато при тези с нормално тегло това не се наблюдава [346]. Пациентките с олигоменорея и хирзутизъм показват по-високо систолно и диастолно АН в сравнение с контроли [560]. В едно наскоро публикувано проучване се установява по-висока честота на липса на спадане на артериалното налягане през нощта (dipping) при пациентки със СПЯ в сравнение с контроли, като най-силна връзка с dipping-статуса показват инсулиновата резистентност (HOMA-IR) и LDL-холестерола [171].

Таблица 6.

Стратификация на сърдечно-съдовия риск според препоръките на Европейската асоциация по хипертония и Европейската асоциация по кардиология

	Кръвно налягане (mm Hg)				
	нормално	високо нормално	I степен	II степен	III степен
Други рискови фактори	систолично 120-129 или диастолично 80-84	систолично 130-139 или диастолично 85-89	систолично 140-159 или диастолично 90-99	систолично 160-179 или диастолично 100-109	систолично > 180 или диастолично > 110
без други рискови фактори	обичаен риск	обичаен риск	нисък допълнителен риск	умерен допълнителен риск	висок допълнителен риск
1-2 рискови фактори	нисък допълнителен риск	нисък допълнителен риск	умерен допълнителен риск	умерен допълнителен риск	много висок допълнителен риск
> 3 рискови фактори, увреждане на органи или диабет	умерен допълнителен риск	висок допълнителен риск	висок допълнителен риск	висок допълнителен риск	много висок допълнителен риск
съпътстващи клинични състояния	висок допълнителен риск	много висок допълнителен риск	много висок допълнителен риск	много висок допълнителен риск	много висок допълнителен риск

По-младите жени със СПЯ могат и да нямат повишено артериално налягане [672] въпреки че при тях често се наблюдава лабилно артериално налягане през деня, което е предразполагащ фактор за развитие на хипертония в по-късна възраст [269]. Освен това, при настъпване на менопаузата жените със СПЯ имат 2,5 пъти по-висок риск за развитие на хипертония от контроли на същата възраст, което може да се дължи на свързаното със синдрома затлъстяване [169].

Ролята на тестостерона за развитието на хипертония е противоречива. Мъжете имат по-високо артериално налягане от жените по време на 24-

часово амбулаторно мониториране [79]. При мъжете обаче хипертонията и другите сърдечно-съдови заболявания се свързват с по-ниски нива на серумния тестостерон. Малко се знае за връзката между серумните нива на тестостерона и артериалното налягане при жените със СПЯ. При здравите жени андроген-медиацияният ефект се компенсира от много по-високите нива на естрогените. След настъпване на менопаузата честотата на хипертонията става значителна [649], но остава спорно дали това се дължи на повишените андрогени. В едно проучване се установява, че нивата на общия и свободния тестостерон корелират както със систолното, така и с диастолното артериално налягане при жените със СПЯ независимо от наличието на инсулинова резистентност, затлъстяване и дислипидемия [93]. Тези наблюдения предполагат, че характерната за СПЯ хиперандрогенемия има отношение към нивата на артериалното налягане и може да допринесе за риска от хипертония и сърдечно-съдови заболявания при тях.

Смята се, че функцията на лептина е свързана с контрола на отлагането на мастна тъкан и модулира натрупването ѝ в органи като сърцето, черния дроб и бъбреците. *Лептинът* участва в регулацията на съдовия тонус чрез едновременно си пресорно действие и противодействието на NO-медираната съдова релаксация [198]. В едно проучване е установена връзка между наличието на инсулинова резистентност при жените със СПЯ (със и без затлъстяване) и хиперлептинемията независимо от ИТМ [83].

Повишеното количество мастна тъкан е свързано с високи нива на *ангиотензин II* поради засилената секреция на ангиотензиноген. Абнормните нива на ангиотензин II могат да допринесат за хипертонията и да задълбочат инсулиновата резистентност [170]. В яйчника е налице локална РАС, която има значение за стероидогенезата и фоликуларната функция [456]. При жените със СПЯ плазмената ренинова активност е повишена в сравнение със здрави жени на същата възраст [589]. Плазменият проренин също е повишен и корелира със серумните нива на андрогените [409]. Възможно е андрогените да повишават артериалното налягане при жените със СПЯ чрез стимулиране експресията на елементите на РАС. При приложение на ACE-

инхибитори при тях се установява облекчаване на хипертонията и редукция на нивата на тестостерона, които са независими от SHBG [241].

Друг възможен механизъм за развитието на хипертония при жени със СПЯ е свързан с *ендотелина*. Във фоликуларната течност се установява ендотелин-1 [211] а серумните му нива са по-високи при пациентки със СПЯ независимо от ИТМ. Отчетена е и позитивна корелация между FAI и нивата на ендотелина. Тъй като ангиотензин II стимулира продукцията на ендотелин, възможно е андрогените да стимулират ендотелина директно или чрез РАС и така да водят до експресията на две мощни вазоконстрикторни субстанции, които повлияват артериалното налягане при СПЯ.

Артериалното налягане се определя от комплексното взаимодействие между ударния обем на сърцето, който зависи от левокамерната систолна функция, сърдечната честота и периферното съдово съпротивление. Отговорът на систолното артериално налягане при физическо усилие зависи от баланса между симпатиковите и парасимпатиковите ефекти. След започването на физическата активност се наблюдава начално повишение на сърдечната честота, дължащо се на понижаване на парасимпатиковия тонус. Впоследствие се повишава и симпаткусовата активност и това се последва от повишаване на систолното артериално налягане и допълнително допринася за повишаване на сърдечната честота. За симпаткусовата стимулация играят роля метаболитните продукти на физическата активност, както и локални медиатори, които имат ефект върху артериалния тонус [167]. Наблюдението, че при пациентки със СПЯ има засилен отговор на систолното артериално налягане към физическо усилие [573], може да се дължи на нарушения в горепосочените механизми. Смята се, че този повишен отговор може да предскаже бъдещо развитие на хипертония [146, 642].

След прекратяване на физическата активност **сърдечната честота** се понижава и това би трябвало да доведе до спадане на артериалното налягане. Въпреки, че възстановяването на сърдечната честота на 2 мин и 3 мин при пациентките със СПЯ е сходно с това при контролите [572], индексите на възстановяване са много по-високи при пациентките със синдрома. Това би могло да се дължи на продължаващата симпатикусова стимулация, която

благоприятства повишената периферна съдова резистентност, персистираща и по време на възстановяването. В подкрепа на тази хипотеза Н. Kitaoka и сътр. [320] демонстрират, че забавеното възстановяване на артериалното налягане се съчетава със симпатикусова хиперактивност.

Известно е, че има значима връзка между функцията на **автономната нервна система** и сърдечно-съдовата смъртност [362]. Възстановяването на сърдечната честота (HRR) след физическа активност е показател за парасимпатикусовата активност [27, 287], а влошаването на този параметър се свързва с повишена смъртност [105, 106]. Забавеното възстановяване на систолното артериално налягане след физическо усилие също има диагностична стойност [585] и отразява симпатикусова хиперактивност [320, 398]. Анализирането на вариациите в сърдечната честота пък се използва за изследване на баланса между симпатикусовата и вагусовата активност в сърцето [566]. Намалената вариабилност на сърдечната честота (HRV) е рисков фактор за сърдечно-съдови инциденти и коронарна болест на сърцето [591], сърдечна недостатъчност [434] и внезапна сърдечна смърт [586]. Едно наскоро проведено проучване установява, че пациентките със СПЯ имат забавена HRR, усилен отговор на систолното артериално налягане при физическо усилие и намалена HRV [573]. Тези данни предполагат промени в автономната регулация на сърдечно-съдовата система при засегнатите жени, свързани предимно с намалена парасимпатикусова активност.

Има все повече данни, че сърдечно-съдовите заболявания при възрастните могат да бъдат „програмирани“ in utero. Понастоящем майчиното затлъстяване се смята за важна детерминанта на детското затлъстяване и метаболитния синдром [76]. Установена е и връзка между теглото на майката и кръвното налягане на децата ѝ в юношеска възраст [76, 96, 341, 342 467]. Програмирането на сърдечно-съдовата дисфункция изглежда е последица на метаболитен дисбаланс, който възниква в ключови периоди от **интраутеринното развитие** [190, 340]. Освен това, редица хормони и метаболити имат свойството да „програмират“ фетуса и отново влиянието им е най-силно в определени етапи от развитието [97, 386]. Половите стероиди са добре известни с тези си свойства при много животински видове, [452].

Интраутеринното програмиране от тестостерона има много общи фенотипни характеристики с пренаталния глюкокортикоиден експес, включително интраутеринната ретардация, инсулинова резистентност и хипертония, което предполага участие на сходни патофизиологични механизми [190]. Не е изяснено дали ефектите на пренаталния излишък на тестостерон върху артериалното налягане включват повишена секреция на кортизол или обратно, ефектите на пренаталния хиперкортицизъм се потенцират от андрогените. Проучванията откриват корелация между феталните плазмени нива на тестостерона и кортизола [220].

Съдовата хомеостаза се определя от балансираното освобождаване на ендотелни биоактивни фактори, а **ендотелната дисфункция** се дефинира като загубата на това равновесие [480]. Тя е ранен етап във формирането на артериални атеросклеротични плаки и предшества клинично манифестната атеросклероза [80, 392]. Здравият ендотел, и по-специално освобождаваният от него NO, модулира тонуса на подлежащите гладко-мускулни клетки и участва процеси, които са важни за функцията на съдовете. Той инхибира някои проатерогенни механизми, включително миграцията и пролиферацията на съдовите гладко-мускулни клетки, окислението на LDL-частиците, адхезията на моноцити и макрофаги, тромбоцитната агрегация и синтезата на инфламаторни цитокини [80, 561]. NO противодейства на ефектите на мощните вазоконстрикторни субстанции като ангиотензин II и ендотелин-1. Изследването на ендотелната дисфункция дава ценна информация за риска от сърдечно-съдови заболявания [603].

Жените със СПЯ имат повишени сурогатни маркери за ранна атеросклероза като PAI-1 [599] ендотелин-1 [139] CRP [312] и асиметричен диметиларгинин [263]. Такива резултати се наблюдават независимо от използваните критерии за диагноза на СПЯ – класическите на NIH или по-широките на ESHRE/ASRM и AES [403].

Ендотелин-1 е показател за патологична съдова реактивност, която допринася за развитието на атеросклероза [351]. Той има изразени митогенни ефекти по отношение на ендотела [148] и играе роля за ранните процеси, свързани с ендотелната дисфункция. По тази причина може да се използва

като маркер за абнормна съдова реактивност. Инсулинът има стимулиращ ефект върху ендотелин-1 и се предполага, че това има значение за развитието на атеросклеротични лезии в условията на хиперинсулинемия [183]. Нивата на ендотелин-1 са повишени при пациенти с атеросклероза [351], диабет и затлъстяване [375], както и при жени със СПЯ, независимо от затлъстяването [139, 448]. Демонстрирана е положителна корелация между нивата на ендотелин-1 и тези на свободния тестостерон [139]. Ранното увреждане на ендотелната структура и функция е налице при млади жени със СПЯ и значимо повишени нива на ендотелин-1 има дори при тези от тях с нормално телесно тегло, които нямат дислипидемия или хипертония [448].

В резултат на ендотелната дисфункция по повърхността на ендотелните клетки и левкоцитите се експресират **клетъчни адхезионни молекули**, които контролират сложните процеси на адхезия и миграция на левкоцитите в субендотелното пространство. Повишените серумни нива на адхезионни молекули, интрацелуларна молекула-1 (ICAM-1), съдова клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1) и Е-селектин отразяват хроничното възпаление на ниво ендотел и са показател за риска от сърдечно-съдови заболявания и диабет тип 2 [140, 602]. При жени със СПЯ са установени повишени нива на възпалителни маркери като CRP, Sicam-1, Е-селектин и sVCAM-1 [140].

Хроничното възпаление е пряко свързано с ендотелната дисфункция и благоприятства иницирането на атеросклеротичен процес. Повишените нива на проинфламаторни цитокини корелират с наличието на затлъстяване и имат отношение към патофизиологията на атеросклерозата, метаболитния синдром, инсулиновата резистентност и захарния диабет [77, 469]. Високата честота на затлъстяване, инсулинова резистентност и метаболитен синдром при СПЯ водят до повишен интерес към инфламаторните процеси при тези пациентки. Има все повече данни за наличие на хронично нискостепенно възпаление при СПЯ, отчетено чрез повишени нива на С-реактивен протеин (CRP), повишени левкоцити и проинфламаторни цитокини [582]. Все пак остава въпросът дали това възпаление се дължи единствено на затлъстяването, което е често срещано при СПЯ, или е свързано с другите елементи на синдрома.

Възпалителни маркери

Високо чувствителният С-реактивен протеин (hs-CRP), който е маркер за хронично възпаление, е повишен при пациенти с нестабилна ангина [248] и представлява независим биохимичен рисков фактор за миокарден инфаркт, инсулт или периферна съдова болест. В една студия той се оказва най-силният предсказващ фактор за сърдечно-съдови инциденти от общо 12 други показателя, сред които нивата на хомоцистеина и липидите [312]. hs-CRP е тясно свързан с елементите на метаболитния синдром като инсулиновата резистентност, абдоминалното затлъстяване и дислипидемията [197].

CRP се смята не само за възпалителен маркер, но и за медиатор на атеросклерозата, тъй като има отношение към патогенезата на атеросклеротичните плаки като взаимодейства с ендотела и по тази причина може да се използва и за оценка на ендотелната функция [603]. CRP се свързва независимо с риска от захарен диабет тип 2 [195] и наличието на инсулинова резистентност [185]. Концентрациите на CRP са значимо повишени при пациентки със СПЯ в сравнение с контроли със същия ИТМ и корелират със степента на затлъстяването и инсулиновата резистентност [312, 479, 561], но не и с нивата на тестостерона [312]. Концентрациите на hs-CRP са повишени дори при нормоинсулинемични пациентки със СПЯ, които не покриват критериите за метаболитен синдром [601]. При тях hs-CRP корелира с ИТМ, отношението талия/ханш, LDL-холестерола, общия холестерол, триглицеридите и елементите на СПЯ. Най-силни предиктори за нивата на hs-CRP в друго проучване се оказват СПЯ-статуса, ИТМ, отношението TC/HDL и възрастта [587].

При жени със СПЯ се установяват значимо по-високи концентрации не само на hsCRP, но и на левкоцити, гранулоцити и лимфоцити в сравнение със здрави жени [64]. Промените в серумните концентрации на цитокините при СПЯ включват повишени нива на IL-18 [175], TNF- α [479] и IL-6 [609], макар някои автори да съобщават за противоположни резултати [401].

Има данни, че **общият левкоцитен брой** сам по себе си е независим рисков фактор за коронарна болест [119, 373] и свързаните с нея инвалидизация и смъртност [274]. Ендотелните клетки произвеждат адхезионни молекули, които водят до прикрепване на белите кръвни клетки към съдовата стена. След това те могат да проникнат в съдовия ендотел и да синтезират нови цитокини и хемокини. Цитокините активират белите кръвни клетки и водят до увреждане на съдовата стена, тромбоцитна агрегация и формиране на тромби [501]. При жени със СПЯ се наблюдават по-високи левкоцити в сравнение със здрави жени като това е свързано с маркерите за инсулинова резистентност (НОМА-индекс) [442]. Освен това, нивата на HDL-холестерола показват обратна корелация с левкоцитния брой при пациентките със СПЯ [277]. Във връзка с това е изказано и предположението, че високият левкоцитен брой е част от метаболитния синдром [620, 101]. Едно скорошно проучване показва, че докато разликите в нивата на hsCRP между жените със и без СПЯ могат да бъдат обяснени с наличието на инсулинова резистентност, то повишените левкоцити при СПЯ са независими от нея [466].

Свободните кислородни радикали (reactive oxygen species - ROS), включващи супероксидния радикал (O_2^-), водородния пероксид (H_2O_2), хидроксилния радикал ($OH^\cdot$) и др., се генерират във всички аеробни клетки [245]. Пораженията, които те нанасят на биологичните системи се означават като оксидативен стрес. Тъй като клетките притежават антиоксидантни системи, които инактивират тези свободни радикали, оксидативният стрес възниква при наличие на дисбаланс между продукцията и инактивацията на ROS. Ролята на свободните радикали и оксидативния стрес за патогенезата на миокардната исхемична увреда е добре известна [182, 246, 383] и има редица данни, които ги свързват с процеса на атеросклероза [38, 214, 404]. Установена е позитивна връзка между нивата на липидните пероксиди в плазмата и в стените на артериите, които корелират с тежестта на коронарната атеросклероза [343, 473, 598]. Редуцираният глутатион (GSH) и ензимите супероксид дисмутаза (SOD) и глутатион пероксидаза (GSH-Px) играят ролята на ендегенни антиоксиданти. Нарушеният баланс на антиоксидантните протективни механизми е идентифициран като фактор за развитие на атеросклероза и други хронични заболявания [63, 359, 550].

Въпреки че има много проучвания, които изследват ролята на оксидантния и антиоксидантния статус при някои състояния като напреднала възраст [89, 433], захарен диабет тип 2 [550, 617], злокачествени заболявания [30, 227] и др., има сравнително малко данни за връзката им със сърдечно-съдовите рискови фактори при жени със СПЯ [503]. Установява се, че дори преди да се изяви каквото и да е сърдечно-съдово усложнение при пациентки със синдрома се наблюдава изразено повишение на оксидативния стрес и по-слабо, най-вероятно компенсаторно повишение на някои антиоксиданти, докато други са в недостатъчно количество. Тези промени са свързани с централното затлъстяване, възрастта, артериалното налягане, плазмената глюкоза, инсулина и нивата на триглицеридите, както и с инсулиновата резистентност. Ето защо се смята, че оксидативният стрес има отношение към повишения риск от сърдечно-съдови заболявания при жените със СПЯ. Независимо от това обаче, се оказва че маркерите за оксидативен стрес не са особено полезни за оценка на сърдечно-съдовия риск при млади жени със СПЯ [82].

Наблюденията сочат, че жените със СПЯ имат променена ендотелна функция, нискостепенно хронично възпаление и повишена дебелина на интима медиа. Тези нарушения са характерни за ранните фази на атеросклероза и поради това отразяват повишен риск за развитието ѝ и то на по-ранна от очакваната възраст. Все още не е напълно изяснено обаче дали повишението на инфламаторните сърдечно-съдови маркери при СПЯ е свързано предимно с инсулиновата резистентност и/или други метаболитни нарушения, елементите на СПЯ или всички взети заедно. Някои проучвания сочат, че затлъстяването, а не СПЯ сам по себе си, е определящо за хроничното възпаление [401, 479], докато други предполагат, че водещ е СПЯ [312, 578].

Коагулационни нарушения

Има много и противоречиви данни, които сочат, че при СПЯ има **променен коагулабилитет** в резултат на нарушен баланс в системата коагулация/фибринолиза [35, 562]. Така например В.О. Yildiz и сътр. [656] съобщават за

редуциран фибринолитичен капацитет при СПЯ, докато R. Siopieł и сътр. [530] не установяват разлики във фибринолитичната активност между пациентки със затлъстяване със и без СПЯ. От друга страна C.J. Kelly и сътр. [313] установяват значимо повишени нива на тъканен плазминоген активатор (t-PA) при жени със СПЯ в сравнение с контроли.

При СПЯ се установяват **нарушения във фибринолизата**, които са важен фактор за развитие на исхемична болест на сърцето [387]. При тези пациентки има данни за повишена активност на серумния PAI-1, която корелира с инсулиновата резистентност, но не и със степента на затлъстяване [443]. Повишените нива на PAI-1 и tPA имат отношение към склонността за тромбози като инхибират продукцията на фибринолитичния ензим плазмин, който също се смята за важен сърдечно-съдов рисков фактор [443]. При жени със СПЯ се установяват повишени нива на tPA (tissue plasminogen activator), uPA (urokinase plasminogen activator) и PAI-1 [355]. Концентрациите на tPA корелират с инсулина на гладно, отношението LH/FSH и активността на PAI-1. Високите нива на tPA отразяват до голяма степен наличието на неактивни tPA/PAI-1 комплекси, които от своя страна са свързани с нарушената ендотелна функция и повишеното отделяне на PAI-1 [313]. Тези промени нарушават процеса на фибринолиза и благоприятстват отлагането на фибрин и формирането на тромби. Нивата на PAI-1 са повишени при пациентки със СПЯ [35, 505, 656] и се понижават при подобряване на инсулиновата чувствителност чрез редукция на тегло [24] или при приложение на инсулинови очувствители [162, 599]. Повишената активност на PAI-1 при СПЯ е независима от ИТМ, но директно корелира с инсулиновата резистентност [562].

Няколко проучвания демонстрират тясна връзка между **средния обем на тромбоцитите (MPV)** и сърдечно-съдовите рискови фактори като захарен диабет [254] и артериална хипертония [419]. При СПЯ също се установява повишен MPV, който показва корелация с DHEAS и свободния тестостерон. MPV е индикатор за активацията на тромбоцитите, която има важна роля за патофизиологията на коронарната болест на сърцето. Повишеният MPV при пациенти с миокарден инфаркт се свързва с рестенози, по-голям размер на инфаркта и повишена честота на левокамерна недостатъчност [224, 650, 662]. Тромбоцитите с по-голям обем имат по-бърза агрегация при контакт с

колагена, имат по-високи интрацелуларни нива на тромбоксан A2 и прокоагулантни повърхностни протеини като P-селектин и GpIIb/IIIa [218, 294]. Пациентките със СПЯ показват и по-високи нива на **D-димери** в сравнение с контролите, макар и не във всички проучвания [530]. D-димерите, които се получават при разграждането на фибриновите полимери, са специфичен маркер за повишена прокоагулантна активност и фибринолиза. Поради това високите им нива отразяват високо активна и ексцесивна коагулация [323]. Обикновено D-димерите и фибриногенът се повишават при възпалителни състояния. Ако D-димерите са повишени при по-ниски от очакваните концентрации на фибриноген, това би могло да насочва към засилена тромботична активност.

Фибриногенът представлява независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания [173]. Въпреки че инсулинът има инхибиращ ефект върху синтезата на фибриноген, в условията на инсулинова резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия нарушеното периферно действие на инсулина може да доведе до повишени нива на фибриногена. В различните проучвания нивата на фибриногена при СПЯ са или повишени [133, 312], или сходни [656] с тези при контролите. В някои случаи [418], независимо от сходните нива на фибриногена между двете групи, се установява умерена асоциация между концентрациите му и ИТМ, но не и андрогените.

Пациентите, които имат разнообразни сърдечно-съдови рискови фактори (хипертония, затлъстяване, хипергликемия и хиперлипидемия) често имат намалена чувствителност на тромбоцитите и съдовете към NO в сравнение с контроли [94] и тази „резистентност към NO“, която е особено изразена при наличие на явна миокардна исхемия, е независим маркер за повишена сърдечно-съдова смъртност [94, 511, 641]. Независимо, че резистентността към NO може да съпътства ендотелната дисфункция, има съществени разлики в подлежащите механизми между двете състояния, като например факта, че NO-резистентността е независима от механизмите за освобождаване на NO [94]. При пациентки със СПЯ се установява нарушена чувствителност на тромбоцитите към NO независимо от наличието на затлъстяване [481]. Това представлява специфично изменение на тромбоцитната функция, което се наслага върху описаните по-рано причини за хиперкоагулабилитет в резултат на ендотелната дисфункция.

Метаболитен синдром

Съчетанието на рискови фактори за развитие на сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет тип 2, които се наблюдават в комбинация по-често отколкото поотделно, е известно като **метаболитен синдром**. Тези рискови фактори включват повишено артериално налягане, дислипидемия (повишени нива на триглицериди и понижен HDL-холестерол), повишена плазмена глюкоза на гладно и централно затлъстяване. През последното десетилетие от различните организации са предложени разнообразни диагностични критерии. Едни от последните такива критерии са на Международната диабетна федерация (IDF) и American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI). Основната разлика между тях е свързана с централното затлъстяване, което е задължителен компонент за IDF, но не и за AHA/NHLBI, където границите на нормата за обиколната на талията е специфична за различните етнически групи.

Наскоро представители на IDF и AHA/NHLBI провеждат дискусия с цел да премахнат съществуващите различия в дефинициите на метаболитния синдром. И двете страни постигат съгласие, че абдоминалното затлъстяване не трябва да бъде задължителен фактор за поставяне на диагнозата, но то е част от общо 5 рискови фактора, наличието на 3 от които е достатъчно за диагностицирането на метаболитен синдром [19] (таблица 7).

Таблица 7.

Критерии за клинична диагноза на метаболитния синдром [19]

Показател	Граници на нормата
Повишена обиколка на талията*	Специфични за отделните популации и националности (за кавказката раса ≥ 80 см за жените и ≥ 94 см за мъжете)
Повишени нива на триглицериди (или прием на медикаменти за повишени триглицериди**)	$\geq 1,7$ ммол/л
Намалени нива на HDL-холестерол (или прием на медикаменти за намален HDL-холестерол**)	$< 1,0$ ммол/л за мъже $< 1,3$ ммол/л за жени
Повишено артериално налягане (или прием на антихипертензивни медикаменти при пациент с анамнеза за хипертония)	Систолно ≥ 130 и/или диастолно ≥ 85 mmHg
Повишена плазмена глюкоза на гладно *** (или прием на медикаменти за повишена плазмена глюкоза)	$\geq 5,6$ ммол/л
* Препоръчва се за лица, които не принадлежат на европейската раса да се използват стойностите, предложени от IDF, а за европейската раса – от IDF или AHA/NHLBI докато се съберат повече данни по въпроса. ** Най-често използваните медикаменти за повишени триглицериди и понижен HDL-холестерол са фибратите и никотиновата киселина. Предполага се, че пациент, който приема някой от тези медикаменти, има повишени триглицериди и понижен HDL-холестерол. Високите дози омега-3 мастни киселини предполагат високи триглицериди. *** Повечето пациенти с диабет тип 2 имат метаболитен синдром според посочените критерии.	

Метаболитният синдром, който е тясно свързан с инсулиновата резистентност, е по-чест при пациентките със СПЯ, отколкото в общата популация. Разликите между отделните проучвания в тази насока са свързани предимно с използването на различни критерии за диагноза на двата синдрома. Според някои тази честота достига до 43% [26]. По отношение на отделните компоненти на метаболитния синдром, повишена обиколка на талията се наблюдава при 57% от засегнатите жени, ниският

HDL-холестерол – при 58%, а повишеното артериално налягане – при 52%, хипергликемията на гладно е сравнително рядка – 6% [204]. Пехливанов и сътр. намират повишена честота на разгърнат метаболитен синдром при жени със СПЯ - 10.8% от 65 жени, като с два елемента на метаболитен синдром са допълнително 44.6% от изследваните жени [12].

Едно българско проучване [441] изследва метаболитните нарушения при пременопаузални жени със СПЯ. Авторите установяват статистически значими разлики между пациентките със СПЯ и здрави жени с нормално телесно тегло по отношение на нивата на инсулина на гладно и на 120 и 180 минута в хода на ОГТТ, триглицеридите на гладно и след стимулация и атерогенните индекси. От друга страна, пациентките със СПЯ с наднормено тегло не се различава от здрави жени с наднормено тегло по липидните показатели, но плазмената глюкоза на 60 и 120 минута и стимулираните нива на инсулина са значимо по-високи при сходни нива на инсулина на гладно, НОМА-индекса и отношението глюкоза-инсулин. Плазмената глюкоза на гладно не се различава между двете подгрупи пациентки със СПЯ, но кръвната захар на 60 и 120 минута, инсулина на гладно, на 60 и 180 минута и НОМА-индекса са по-високи при пациентките със затлъстяване, където и липидните показатели са по-неблагоприятни. Тези данни потвърждават наличието на инсулинова резистентност и повишен липиден атерогенен риск при пациентките със СПЯ, а затлъстяването се оказва допълнителен фактор, който влошава метаболитните нарушения.

Би могло да се предположи, че високата честота на метаболитен синдром при СПЯ се дължи до голяма степен на абдоминалното затлъстяване [203], тъй като натрупването на висцерална мастна тъкан е определяща за разпространението на метаболитния синдром в общата популация [334, 492, 510]. Висцералното затлъстяване, което е налице при около 50% от жените със СПЯ [161] представлява добре известен рисков фактор за развитие на инсулинова резистентност/хиперинсулинемия и захарен диабет тип 2, артериална хипертония, дислипидемия, коагулационни нарушения и ранни сърдечно-съдови заболявания. То задълбочава всички неблагоприятни метаболитни характеристики на СПЯ, но не е единственият патогенетичен фактор за повишената честота на сърдечно-съдови заболявания при тези пациентки (фигура 5.1). Независимо, че затлъстяването и инсулиновата

резистентност са взаимосвързани, инсулиновата резистентност е определяща за общата сърдечно-съдова заболяемост независимо от затлъстяването [376].

Метаболитният синдром не е индикатор за абсолютния риск, тъй като не съдържа много от факторите, които го определят като например възраст, пол, тютюнопушене, нива на LDL-холестерола. Независимо от това, пациентите с метаболитен синдром са изложени на два пъти по-висок риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания през следващите 5 до 10 години отколкото индивидите без синдрома. Рискът за цялата продължителност на живота несъмнено е дори още по-голям. Фокусирането върху отделните рискови фактори вероятно е също толкова важно като поставянето на диагнозата метаболитен синдром, особено при жените със СПЯ, при които се търси определяне на риска от бъдещо развитие на сърдечно-съдови заболявания, тъй като той може да бъде подценен ако се използва единствено стандартната дефиниция за метаболитен синдром.

Други маркери за сърдечно-съдов риск

Мозъчният натриуретичен пептид - **BNP (brain natriuretic peptide)** представлява хормон, секретиран от камерите на сърцето в отговор на обемно натоварване. Секрецията му се модулира от концентрацията калциеви йони. Името си „мозъчен” получава поради факта, че първоначално е идентифициран от екстракт от свински мозък, въпреки че при хора се освобождава предимно от сърцето. BNP представлява C-терминалната част на pro-BNP молекулата и се секретира едновременно с един N-терминален фрагмент (NT-pro-BNP). NT-pro-BNP има по-дълъг плазмен полуживот и по тази причина е по-стабилен. Смята се, че полуживотът на NT-pro-BNP е от 25 до 70 мин, докато полуживотът на BNP е само около 15 мин [464]. По-ниската скорост на елиминиране на NT-pro-BNP от циркулацията дава възможност за идентифициране на дискретни промени в освобождаването му. BNP и NT-pro-BNP се използват като диагностични и прогностични маркери за сърдечна недостатъчност [439] и остри коронарни синдроми [126]. Освен това NT-pro-BNP има висока предиктивна стойност по отношение на сърдечно-съдови инциденти при пациенти с хипертония и левокамерна

хипертрофия, особено при такива без явно сърдечно-съдово заболяване [438].

Циркулиращите нива на BNP и NT-pro-BNP са по-високи при жените, отколкото при мъжете [17, 486, 598]. Причините за тези полови различия не са добре проучени. Установена е положителна корелация между нивата на SHBG и натриуретичните пептиди, както и обратна между тях и концентрациите на свободния тестостерон (FAI и FT) [91]. Предполага се, че тестостеронът допринася в по-голяма степен за вариациите в BNP от естрогените, които индиректно променят нивата на свободния тестостерон чрез стимулиране на SHBG.

Въпреки постоянно натрупващите се доказателства за наличието на сърдечно-съдов риск при пациентките с СПЯ [68, 445, 581], истинската честота на сърдечно-съдовите заболявания при тях все още се подценява. Тъй като повишеното натоварване на миокарда е често срещано при СПЯ [581], измерването на NT-proBNP може да бъде полезно за идентифициране на кардиологични проблеми при тези пациентки. Ехокардиографското изследване при жени със СПЯ демонстрира повишена левокамерна маса (LVM) и увеличена дебелина на задната стена на лява камера (LVPWT), която не е свързана с нивата на NT-proBNP, докато LVM демонстрира положителна корелация както с тях, така и с HOMA-IR. Левокамерната хипертрофия е един от няколкото метаболитни и сърдечно-съдови рискови фактори, които са свързани с инсулиновата резистентност [384, 605]. Инсулиновата резистентност допринася за миокардната дисфункция при жени със СПЯ [445, 581]. Celik и сътр. [90] смятат, че приблизително половината (46,6%) от жените със СПЯ с повишени нива на NT-proBNP имат кардиологични нарушения. Концентрацията на NT-proBNP при 7 от 14 безсимптомни жени в тяхното проучване е над 103 пг/мл, което съответства на NYHA II клас [646]. В други проучвания обаче не се установява разлика в нивата на NT-proBNP при подрастващи със СПЯ в сравнение с контроли, въпреки значимите разлики по отношение на инсулиновата чувствителност между двете групи [136]. Авторите на тази студия приемат, че в тази ранна възраст свързаните със СПЯ метаболитни и сърдечно-съдови нарушения все още не са налице.

Затлъстяването също е значим рисков фактор за левокамерна хипертрофия, левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност [288], които се дължат на механичното свръхнатоварване в резултат на повишения вътресъдов и ударен обем на сърцето, необходим да покрие нарасналите метаболитни нужди, породени от наднорменото телесно тегло [302]. Допълнителни фактори, които могат да доведат до ремоделиране на лявата камера включват свързаните със затлъстяването хипертония [326], невро-хуморална активация, повишена продукция на цитокини [327] и коморбидни състояния като инсулинова резистентност и нарушения в дишането по време на сън [40, 177, 196, 547, 565, 663,] Независимо от това, се оказва, че плазмените нива на NT-proBNP са обратнопропорционални на ИТМ при пациенти без сърдечна недостатъчност [61, 319, 369, 389]. Това може да се дължи на потиснатата синтеза или освобождаване на натриуретични пептиди от кардиомиоцитите на хората със затлъстяване [595] или на повишен клиърънс на BNP при тях [135, 619] Няколко проучвания показват директна зависимост на плазмените нива на NT-proBNP и BNP от свободната от мазнини маса, а не от количеството мастна тъкан [120], както и по-голямо значение на висцералната за сметка на подкожната мастна тъкан [369]. R. Cortés и сътр. изследват концентрацията на NT-proBNP при пациенти с есенциална хипертония със и без затлъстяване [483]. Те изказват хипотезата, че затлъстяването и артериалната хипертония вероятно са свързани с плазмените концентрации на натриуретичните пептиди като повлияват реактивността на натриуретичната пептидна система. Нивата на NT-proBNP се оказват сходни при хипертоници със и без затлъстяване и не се установяват значими разлики при пациенти с левокамерна хипертрофия със и без затлъстяване. Тези данни противоречат на преди това публикуваните за сърдечна недостатъчност и поставят въпроса за ролята на затлъстяването като причина за понижените нива на NT-proBNP при други състояния.

В допълнение към класическите съречно-съдови рискови фактори като хипертония, дислипидемия и въглехидратни нарушения, други фактори като нивата на **хомоцистеина** също са свързани със сърдечно-съдовата заболеваемост [250]. Хомоцистеинът е междинен продукт в обмяната на метионина. Много фактори повлияват серумните му нива, включително

възраст, пол, хранителен режим, тютюнопушене, физическа активност, инсулинова чувствителност и др [219, 381, 436, 515, 590]. Инсулинът инхибира активността на чернодробната цистатионин β синтетаза, която повишава нивата на хомоцистеина. Инсулиновата резистентност се свързва с хиперхомоцистеинемия [276, 382, 521]. Хомоцистеинът има роля за развитието на сърдечно-съдови заболявания като стимулира оксидативния стрес в съдовата стена и тромбоцитната агрегация [112, 413, 541], благоприятства съдовата гладко-мускулна пролиферация [593] и индуцира апоптоза в ендотелните клетки [669].

Данните за нивата на хомоцистеина при СПЯ са противоречиви [444, 660]. Едно проучване демонстрира повишени концентрации на хомоцистеин при пациентки със СПЯ без затлъстяване в сравнение с контроли [652]. Въпреки, че по-високи нива се наблюдават в съчетание с инсулинова резистентност [45], тя не е единственият фактор, който допринася за това повишаване. Установена е позитивна корелация между нивата на хомоцистеина и тези на серумните андрогени при пациентки със СПЯ [62], която не се наблюдава при засегнатите от ВНКХ. Други автори обаче не откриват връзка между СПЯ и хомоцистеина [527] или между инсулиновата резистентност и хиперхомоцистеинемията [318].

Фетуин А (α 2-HS-glycoprotein) е гликопротеин, който действа като инхибитор на спонтанната калциево-фосфатна преципитация. Фетуин А се експресира в черния дроб и в по-малка степен в плацентата [132]. Този протеин е естествен инхибитор на инсулин-рецепторната тирозин киназа в черния дроб и скелетната мускулатура [37, 484, 539]. Циркулиращите нива на фетуин А корелират негативно с инсулиновата чувствителност [406, 544]. Освен това нивата на фетуин А могат да предскажат промени в инсулиновата чувствителност, както това е установено с еугликемична, хипергликемична кламп техника в проспективни проучвания [406] и са свързани с риска от развитие на захарен диабет тип 2 [292, 543]. Показано е още, че фетуин А предизвиква повишена експресия на цитокини, както ин витро в човешки моноцити, така и ин vivo при мишки. В съответствие с тези данни е установено, че концентрацията на фетуин А в кръвта при хората е свързана положително с концентрацията на С-реактивния протеин, който е маркер за субклинично възпаление [256, 543].

Нивата на фетуин А са намалени при пациенти с бъбречна недостатъчност и са свързани с повишен риск от развитие на калцифицирани съдови плаки, възпаление и обща сърдечно-съдова смъртност [316]. Малко се знае обаче за ролята на Фетуин А като независим предиктор на артериалната нееластичност като резултат от калцификацията в съдовете при здрави хора. Проучванията в тази насока са нееднозначни като се наблюдават съществени разлики между мъжете и жените. Така например Roos M и сътр. [495] установяват негативна връзка между нивата на фетуин А и aPWV (aortic pulse wave velocity) при мъже с нормална бъбречна функция, докато при жените такава връзка не е установена. От друга страна Mori K и сътр. [405] съобщават за положителна корелация между фетуин А и артериалната нееластичност (измерена на каротидните артерии), която е независима от останалите атерогенни фактори, като участниците в това проучване са предимно жени. Липсват изследвания върху връзката между Фетуин А, половите хормони и нивата на естрогените.

Що се отнася до наличието на метаболитен синдром и нивата на фетуин А, резултатите също са противоречиви. Roos M и сътр. [495] не установяват връзка между Фетуин А и метаболитния синдром за разлика от други изследователи. Ix JH и сътр. [292] демонстрират, че повишените нива на фетуин А са положително свързани с наличието на метаболитен синдром и атерогенен липиден профил при пациенти с коронарна болест на сърцето. Други проучвания посочват Фетуин А като независим рисков фактор за захарен диабет тип 2 [543], като така свързват фетуин А с метаболитните нарушения, които имат отношение към ендотелната функция и атеросклерозата [531]. Фетуин А блокира предаването на инсулиновия сигнал в инсулин-чувствителните органи ин витро, а при мишки и ин vivo [543]. При животни е установено, че при чернодробна стеатоза експресията на фетуин А е повишена [544].

Установено е, че съществува силна зависимост между нивата на фетуин А и сърдечно-съдовите заболявания и това е независимо от познатите рискови фактори като високо кръвно налягане или тютюнопушене. Независимо от такива фактори високите нива на фетуин А в кръвта са свързани с 3,3-кратно увеличение на риска от инфаркт или 3,8 пъти – на риска от инсулт в сравнение с ниските [625]. Повечето проучвания в тази насока са проведени

при участници на по-висока средна възраст. Няма данни за нивата на фетуин-А при по-млади жени със затлъстяване и синдром на поликистозните яйчници, като и връзката им с други маркери на сърдечно-съдов риск.

Възпалението има съществено значение за патогенезата и прогресията на атеросклерозата. През последните две десетилетия се натрупаха много доказателства за ключовата роля на **MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1)** за развитието на атеросклероза [18, 213, 235]. Знае се, че свързаният със затлъстяването захарен диабет е основен рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания. Напоследък стана ясно, че затлъстяването представлява състояние, свързано с нискостепенно системно възпаление [118]. Както адипоцитите, така и макрофагите са източник на цитокини [354], а проинфламаторните цитокини водят до инсулинова резистентност в мастната тъкан, мускулите и черния дроб [28, 81, 275]. Затлъстяването се свързва с по-високи нива на MCP-1 [147, 395, 509]. Демонстрирана е и ролята му за свързаните със затлъстяването инсулинова резистентност [307, 308] и захарен диабет. Повишените нива на MCP-1 при хора корелират с маркерите на метаболитен синдром [529].

При жени със СПЯ са установени по-високи нива на MCP-1 [279]. Нивата на MCP-1 са директно свързани с интрануклеарния NFκB и циркулиращите нива на андростендиона, което предполага, че проатерогенното възпаление може да бъде свързано с хиперандрогенизма при СПЯ [228]. Освен това, независимата връзка между множество плазмени медиатори на възпалението и абдоминалното затлъстяване предполага, че натрупването на абдоминална мастна тъкан е важен фактор за атерогенезата и последващите сърдечно-съдови инциденти при жени със затлъстяване и СПЯ. Оказва се, че ИТМ и триглицеридите са двата основни определящи фактори за нивата на MCP-1 при пациентки със СПЯ [279]. Нивата на MCP-1 изходно високи остават непроменени при лечение с инсулин-очувствяващия медикамент пиоглитазон [223]. Няма обаче данни за ефекта на метформин върху нивата на MCP-1 при пациентки със СПЯ.

Основната физиологична роля на **витамин Д** е поддържането на калциево-фосфорната хомеостаза и регулация на костната минерализация. Наред с

това обаче витамин Д има и редица плейотропни ефекти, свързани с невромускулната функция, превенцията на злокачествени и автоимунни заболявания и нормалното протичане на бремеността [207, 282]. Установено че също така, че пациентите с ниски нива на витамин Д имат значимо по-висок риск от сърдечно-съдови инциденти, мозъчен инсулт и периферна артериална болест [391, 471, 621], както и сигнификантно по-висок риск от инсулинова резистентност, метаболитен синдром и нарушена функция на бета – клетките [95]. Смята се, че витамин Д играе роля в патогенезата на метаболитния синдром и захарен диабет тип 2 като повлиява метаболизма на инсулина.

Някои автори установяват значими отрицателни корелации на нивата на 25-хидрокси витамин Д (25(OH)D), който се използва за оценка на витамин Д статуса, с индекса на телесната маса, обиколката на талията, отношението талия/ханш, систолното и диастолното артериално налягане, кръвната захар на гладно, НОМА-индекса, триглицеридите и отношението общ холестерол/HDL-холестерол [624].

Има значителни различия дефинициите за витамин Д достатъчност, недостатъчност и дефицит според различните организации (таблица 8).

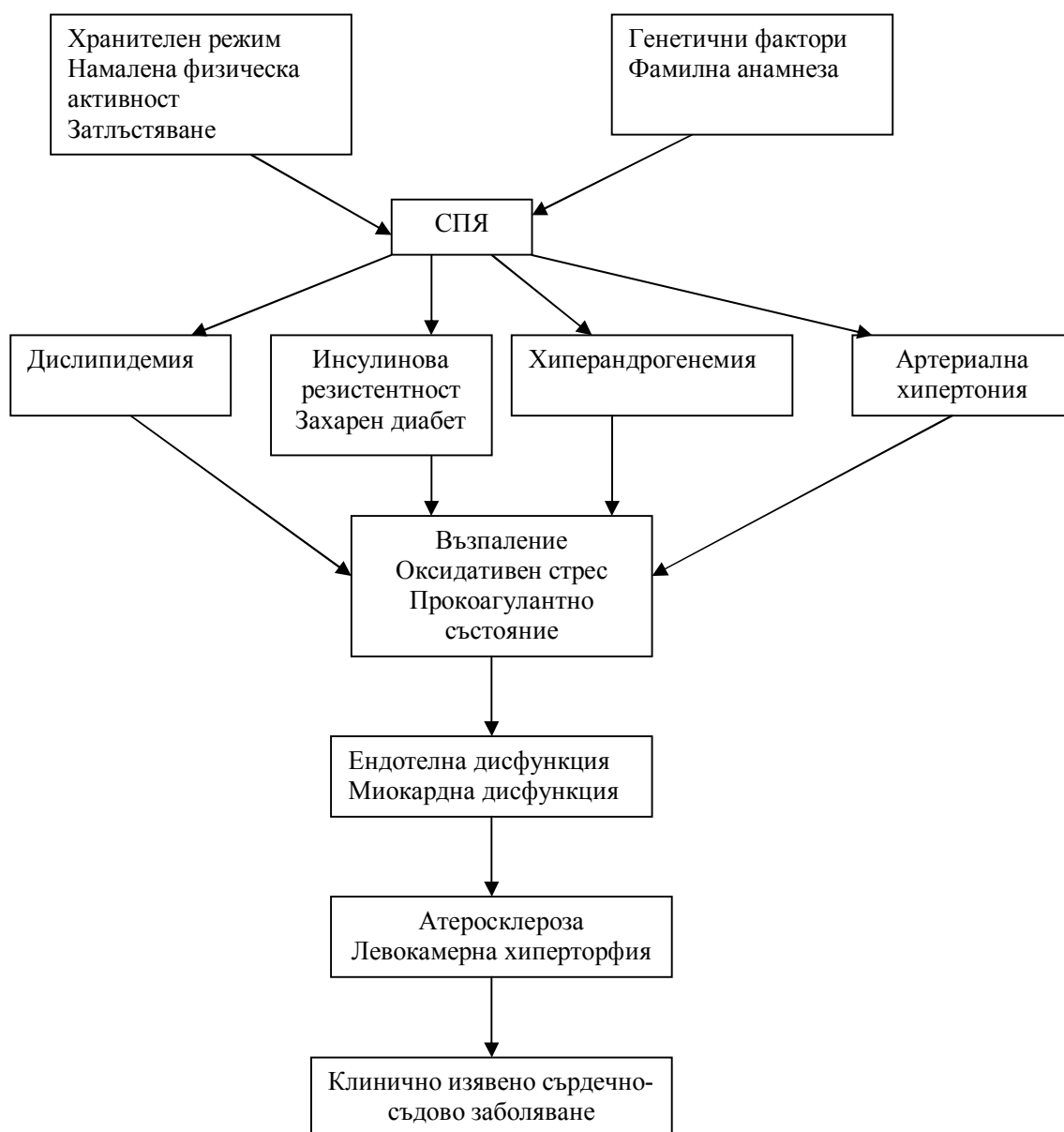
Таблица 8.

Достатъчност, недостатъчност и дефицит на витамин Д в зависимост от нивата на 25(OH)Д

Организация	Достатъчност	Недостатъчност	Дефицит
IOF	≥75	25-75	< 25
Endocrine society	≥75	50-75	< 50
AACE	>75/>80	-	-
EMAS	≥75	50-75	<50
IOF- International Osteoporosis Foundation AACE - American Association of Clinical Endocrinologists EMAS - European Menopause and Andropause Society			

Затлъстяването и СПЯ са свързани с неблагоприятен кардиометаболитен рисков профил и инсулинова резистентност. В големи епидемиологични проучвания по-ниските серумни нива на 25(OH)D са свързани с по-голяма честота на затлъстяване [368]. Тежък витамин Д дефицит (25(OH)D< 25 nmol/l) се установява при 44.0% и 11.2% при пациенти със СПЯ и контроли

съответно [353]. При жените със СПЯ концентрациите на 25(OH)D са негативно свързани с ИТМ, С-реактивния протеин и индекса на свободните андрогени и позитивно с инсулиновата чувствителност, HDL-холестерола и SHBG. Връзката на витамин Д и инсулиновата чувствителност и HDL-холестерола е независима от ИТМ и отношението талия/ханш. В друго проучване серумните нива на 25(OH)D се оказват с 56.31% по-ниски при пациентките със СПЯ и затлъстяване. Установява се връзка между понижения витамин Д и НОМА-индекса, ИТМ, WHR, триглицеридите и общия тестостерон [659]. От друга страна жените с хиповитаминоза Д (25(OH)D <9 ng/ml) имат по-висок среден ИТМ, показатели за инсулинова резистентност и лептин в сравнение с жените с нормални нива. Анализът на връзката на витамин Д с биохимичните и ендокринни характеристики на СПЯ обаче показва значима корелация само със SHBG и индекса на свободните андрогени [242].



Фигура 5. Еволюция на сърдечно-съдовите нарушения при СПА

Стрес, депресивни състояния и сексуална дисфункция

Има редица данни, които сочат, че хроничният стрес и тежките депресивни състояния са свързани с повишен сърдечно-съдов риск. Продължителният психологичен **стрес** може да ускори изявата на атеросклероза. Този ефект се дължи до голяма степен на промените в имунния отговор в резултат на активация или потискане на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, което оказва влияние на функцията на съдовия ендотел и рекрутирането на

моноцити от циркулацията, както и превръщането им в пенести клетки. Въпреки че точните механизми, по които протичат тези процеси все още не са достатъчно добре изяснени, счита се, че роля играе експресията на про- и анти-инфламаторните цитокини, повлияна от хормоните на стреса като катехоламини и кортикостероиди [236]. Оказва се, че жените са по-силно податливи на психологични стресори, свързани със сърдечно-съдовия риск и депресиите, както и на влиянието на директен и индиректен стрес в сравнение с мъжете [402]. Има данни, които сочат, че по-голямото излагане на хроничен стрес при жените е свързано с повишен риск от ССЗ и/или депресия благодарение на поведенчески и патофизиологични механизми, включително и промените в активността на хипоталамо-хипофизарно надбъбречната ос и автономната нервна система, които изглежда са специфични за жените.

Стресът и **депресията** са неразривно свързани. Големите депресивни епизоди са свързани с повишен риск от коронарна болест и остри инциденти като остър миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност и изолирана систолна хипертония. Описани са най-различни патофизиологични механизми, които могат да обяснят това съчетание – повишено възпаление, тромбогенеза, оксидативен стрес, субклиничен хипотиреоидизъм, хиперактивност на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, намалена вариабилност на сърдечната честота и генетични фактори [423]. При пациенти с тежки тревожни разстройства и депресия се наблюдава по-висок риск от дислипидемия и затлъстяване, който до известна степен може да бъде обяснен с нискостепенното хронично възпаление и тютюнопушенето [596]. При жени с депресия се установява не само по-голямо количество мастна тъкан като цяло, но и предилекционно натрупване в областта на корема, горните крайници и шията [364]. В едно проучване се установява, че съставът на естерифицираните мастни киселини при пациенти с депресия наподобява този, наблюдаван при инсулинова резистентност с повишаване количеството на мононенаситени мастни киселини и намалено на полиненаситени [597]. Авторите сичтат, че тези нарушения могат да участват в патогенезата на депресията и да са свързани с повишени риск от коронарна болест и захарен диабет тип 2.

Установено е също така, че при пациенти с депресия има намалена вариабилност на сърдечната честота в сравнение с контроли, като това е особено изразено при тези от тях, които имат и тревожно разстройство [315].



Фигура 6. Връзка между СПЯ, затлъстяването, стреса, и депресията

Стресът и депресивните състояния могат да бъдат индуцирани от **сексуална дисфункция**, но могат и да я предизвикат. За разлика от мъжете, връзката между сексуалната функция при жените, особено при тези в перименопаузална възраст, и сърдечно-съдовия риск е твърде неясна. Някои автори демонстрират, че при жени в репродуктивна възраст метаболитният синдром представлява независим рисков фактор за намалено сексуално желание [476]. Освен това ниските показатели от въпросника за оценка на женската сексуална функция (Female sexual function index – FSFI) се оказват по-чести при жени със затлъстяване, захарен диабет и хипотиреоидизъм, като основните предиктори на ниския FSF-скор са HDL- и LDL-холестерола, HbA1c, PAI-1 и диастолното артериално налягане [604]. Клиничните прояви на хиперандрогенемия (хирзутизъм, акне, себорея, алоpecia) в съчетание със затлъстяване и безплодие несъмнено могат да причинят емоционален дистрес. Въпреки това има оскъдни данни във връзка

с психосоциалната и сексуалната функция при жените със СПЯ [264]. Описани са безпокойство, депресия, нарушения в хранителното поведение, неудовлетворение от собственото тяло и намалено самочувствие. Едновременно с това, пациентките със СПЯ изглеждат по-малко удовлетворени от сексуалния си живот и намират себе си за по-малко привлекателни, вероятно поради високата честота на наднормено тегло и кожни прояви на хиперандрогенизма [295, 301]. Някои автори [584] посочват, че момичетата със СПЯ имат 2,8 пъти по-малка вероятност да имат сексуален контакт от здравите контроли.

От друга страна, андрогените са много тясно свързани с модуляцията на сексуалната функция като имат благоприятно въздействие върху сексуалното желание (включително фантазиите). Точната роля на андрогените върху сексуалната възбуда, обаче, е противоречива и недостатъчно проучена [53]. В действителност жените със СПЯ имат същата честота на сексуална активност както контролите [168]. Едно скорошно проучване [60] не показва значими разлики в циркулацията в областта на клитора между пациентките със СПЯ и здравите жени. Умереният хирзутизъм и хиперандрогенизъм при засегнатите пациентки не води до намалено усещане за женственост и не оказва влияние върху сексуалното самочувствие и удовлетворение. Лечението на жените с андрогенен ексцес с помощта на антиандрогени показва противоречиви резултати при малка група пациентки с хирзутизъм (повишено сексуално желание при 6 жени и намалено при 13) [107], докато приложението на инсулинови очувствител метформин подобрява психосоциалното, емоционалното и психосексуалното състояние на жените със СПЯ [242] вероятно поради намаление на част от клиничните симптоми.

Жените със СПЯ и наднормено тегло вероятно имат повишена честота на сексуална дисфункция. Тези данни не са потвърдени при слабите жени със СПЯ, което показва, че сам по себе си умереният хиперандрогенизъм не повлиява значимо сексуалната функция. Необходими са допълнителни проучвания, за да може да се каже със сигурност дали нормализирането на андрогенния ексцес и инсулиновата резистентност биха подобрили сексуалната функция при жените със СПЯ [612].

СПЯ и обструктивна сънна апнея

Терминът „нарушения в дишането по време на сън” обхваща няколко различни клинични състояния. Те са резултат на разнообразни патофизиологични механизми и са представени от широк спектър степени на тежест, които оказват своето въздействие върху всички функции на организма. [240] Работна група на Американската академия по медицина на съня (The American Academy of Sleep Medicine Task Force) през 1999 г дефинира четири отделни синдрома, свързани с нарушенията в дишането по време на сън при възрастни, които включват:

- обструктивна сънна апнея/хипопнея
- централна сънна апнея-хипопнея
- синдром на дишане тип Cheyne–Stokes
- синдром на хиповентилация по време на сън. [188]

Обструктивната сънна апнея/хипопнея (ОСА) е най-честото сред тези нарушения. Тя представлява хронично състояние, което се характеризира с повтарящ се колапс на горните дихателни пътища по време на сън, който води до значителна хипоксемия и чести събуждания [583]. Апнеята се дефинира като спиране на въздушния поток през дихателните пътища за период от поне 10 секунди [551]. От друга страна хипопнеята е по-трудна за определяне. Работна група на Американската академия по медицина на съня дефинира хипопнеята като едно от следните три състояния:

- редукция на въздушния поток с $> 50\%$
- редукция на въздушния поток с $< 50\%$, съпроводена с намаление на сатурацията с $> 3\%$
- умерена редукция на въздушния поток, съпроводена с данни за събуждане на ЕЕГ записа [22].
-

Спирането или намалението на въздушния поток има две основни последствия.

- Първото е свързано с това, че пациентът има голям брой събуждания през нощта, които нарушават архитектурата на съня и съответно значително намаляват неговата ефективност, като така водят до дневна сънливост. Повтарящите се събуждания в комбинация с

интермитентната хипоксия влошават неврокогнитивните функции и намаляват активността на вниманието през деня [574]. Пациентите с ОСА имат нарушения в паметта, интелектуалния капацитет и двигателната координация.

- Второто последствие от ОСА е върху сърдечно-съдовата система. Повтарящите се епизоди на хипоксемия могат да увредят тъканите, а флуктуациите на симпатиковия тонус през нощта често водят до изява на артериална хипертония в будно състояние [551].

Приблизително 4% от възрастните мъже и 2% от възрастните жени покриват актуалните клинични и полисомнографски критерии за диагноза на сънната апнея, които изискват незабавна терапевтична интервенция [69, 71, 663], а още по-голяма част от населението – 17-24% от мъжете и 5-9% от жените имат апнея-хипопнея индекс (AHI) > 5, т.е. повече от 5 епизода апнея/хипопнея на час сън [69, 71, 663], което е първоначално предложеният критерий за диагноза [238].

ОСА е най-честа при мъже на средна възраст със затлъстяване [71] и сравнително рядка при пременопаузални жени (съотношение 6,5:1), като честотата ѝ нараства значително след менопаузата при жени, които не приемат ХЗТ (съотношение 1,4:1).

Етиологията на половите различия в честотата на ОСА не е напълно изяснена. Обсъжда се ролята на половите хормони, като се смята, че андрогените са предразполагащ, а естрогените – протективен фактор. Макар половите различия в честотата на ОСА да се отдават предимно на женските полови хормони, **тестостеронът** също оказва ефект върху вентилацията [568, 627]. Налице са редица данни, че тестостеронът има дестабилизиращо действие върху дишането по време на сън [299, 378, 506]. Има съобщения за развитие на обструкция на горните дихателни пътища след екзогенно приложение на тестостерон [299].

С честота от около 0,6% ОСА е сравнително рядко състояние при пременопаузални жени, които нямат синдром на поликистозните яйчници и най-често се съчетава със затлъстяване [607]. От друга страна, при жени със СПЯ рискът е доста по-висок [189, 229, 564]. Е. Tasali и сътр. съобщават за

наличие на ОСА при 56% от жените с СПЯ и 19% от контролите [564]. R. Fogel и сътр. показват, че жените с СПЯ са значително по-предразположени към симптоматична ОСА от контролите (44.4% спрямо 5.5%, $p < 0.01$) [189], а A. Vgontzas и сътр. препоръчват лечение за ОСА или синдром на резистентност на горните дихателни пътища при 17% от жените със СПЯ и при 0,6% от контролите [607]. Не открихме данни за връзката и честотата на ОСА при СПЯ у нас.

Данните, свързани с архитектурата на съня при възрастни със СПЯ са противоречиви. Според E. Tasali и сътр, в сравнение със здрави контроли с нормално тегло, жените със затлъстяване и СПЯ имат значимо понижена ефективност на съня, по-дълго латентно време на заспиване и по-кратък REM-сън [563]. A. Vgontzas и сътр. също съобщават за по-дълго латентно време на заспиване при СПЯ, но не и за разлики в процента на REM-съня. [607]. Жените със СПЯ имат по-висок АНІ, отколкото контролите със същия ИТМ. Освен това, дори без да има налице затлъстяване, пациентките със СПЯ пак имат повече епизоди на апнея/хипонея по време на сън, отколкото контролите. Затлъстяването може да бъде смущаващ резултатите фактор при проучванията, изучаващи връзката между ОСА и СПЯ [189, 229], тъй като то само по себе си представлява рисков фактор за ОСА, свързана със СПЯ [161, 664]. Повишеното количество мастна тъкан може да бъде свързано също така и с хиперандрогенемията, инсулиновата резистентност и нарушения въглехидратен толеранс. Затлъстяването може да промени степента на хиперандрогенемия при жени със СПЯ [651].

Фактът, че ОСА е по-честа при мъже, отколкото при жени и че нивата на тестостерона имат връзка със склонността към колабиране на горните дихателни пътища при пациенти с ОСА [103] и дори могат да индуцират изявата ѝ при жени [299], водят до предположението, че хиперандрогенемията може да бъде основният фактор за наличието на ОСА при жени със СПЯ. Плазмените нива на общия и свободния тестостерон обаче не се различават при жени със СПЯ със и без ОСА. С помощта на регресионен анализ се създава модел, включващ възрастта, ИТМ, общия и свободния тестостерон, плазмените нива на инсулина на гладно и отношението глюкоза/инсулин [607]. Оказва се, че само нивата на инсулина на гладно и отношението глюкоза/инсулин не се елиминират от обратния

кондиционален анализ. Това предполага, че най-силният предопределящ фактор за ОСА е инсулиновата резистентност. Е. Tsali и сътр. правят проучване върху жени със и без СПЯ за да определят степента до която ОСА оказва влияние върху инсулиновата резистентност и нарушения глюкозен толеранс при жени със СПЯ [564]. Инсулиновата резистентност показва силна корелация с тежестта на ОСА. При жените със СПЯ и нормален глюкозен толеранс, наличието на ОСА се свързва с двукратно по-високи плазмени нива на инсулина на гладно и НОМА-индекса. Тежестта на ОСА се оказва значим предиктор на плазмените концентрации на глюкозата и инсулина на гладно, както и на НОМА-индекса. Изглежда прогресивното влошаване на СПЯ води до развитие на ОСА, която от своя страна задълбочава метаболитните нарушения, свързани с него.

От многото състояния, които съпътстват ОСА, особен интерес представлява **затлъстяването**. От една страна, то е безспорен рисков фактор за възникването ѝ, но в някои случаи може да се приеме и за нейно следствие, като в крайна сметка двете заболявания стават част от порочен кръг, който прогресивно влошава състоянието на пациента. Има данни, че затлъстяването може да доведе до ОСА чрез натрупване на мастна тъкан във и около горните дихателни пътища, а също така, че редукцията на тегло намалява тежестта ѝ [122, 517]. Предразположение към ОСА е описано при пациенти с генерализирано и централно (абдоминално, висцерално) затлъстяване, както и при такива със сравнително голяма обиколка на шията [123, 267, 410, 546, 663].

Независимо, че затлъстяването безспорно има ефект върху анатомичните особености на ГДП, много автори изказват предположение, че ролята му в патогенезата на ОСА се основава предимно на метаболитната активност на мастната тъкан, и че при ОСА, както и при метаболитния синдром, преобладаващата мастна тъкан е висцералната [606]. Висцералната мастна тъкан е тясно свързана с инсулиновата резистентност и връзката ѝ с ОСА е независима от затлъстяването. Обиколката на талията е по-добър предиктор за ОСА, отколкото ИТМ [231]. В едно проучване е изследвана връзката на ОСА с висцералната, подкожната и общата мастна тъкан с помощта на КТ-изследване на разпределението на мастната тъкан в тялото [608]. Оказва се,

че мъжете с ОСА имат по-голямо количество висцерална мастна тъкан, отколкото тези със същия ИТМ, но без ОСА. Тези данни съвпадат със съобщенията, че висцералното затлъстяване е съществен рисков фактор за развитие на ОСА [522], както и че АНІ корелира с интра-абдоминалната мастна тъкан, но не и с подкожната мастна тъкан в областта на шията или с парафарингеалната мастна тъкан [513] .

Ето защо може да се смята, че висцералното затлъстяване и инсулиновата резистентност в резултат на генетични фактори и начина на живот прогресивно водят до задълбочаване на метаболитния синдром и ОСА [608]. Влошаването на сънната апнея от своя страна може да стимулира натрупването на висцерална мастна тъкан чрез предизвикания от нея стрес и нощното повишаване на нивата на хормони като кортизол и инсулин, които предразполагат към висцерално затлъстяване, инсулинова резистентност и сърдечно-съдови заболявания [608, 610]. Дори малка редукция на тегло може значимо да подобри метаболитните показатели и сърдечно-съдовия рисков профил, които са тясно свързани с ОСА [226].

Макар че обикновено затлъстяването се приема за причина за появата на ОСА, наскоро поведени изследвания предполагат съществуването на възможност **генетичната предиспозиция за ОСА** да доведе до затлъстяване в някои случаи [232, 233]. При генетично предразположените индивиди с ОСА повтарящите се епизоди на хипоксемия, хиперкапния и чести събуждания могат да доведат до дисфункция на централните механизми, които контролират метаболизма и апетита, като в крайна сметка се стигне до затлъстяване [234]. Синергичното действие на повишената дневна сънливост и намалената физическа активност, които са характерни за ОСА, намаляват ежедневния разход на енергия и предразполагат към натрупване на тегло.

В заключение може да се каже, че има все повече факти в подкрепа на модела на двустранната връзка между ОСА и инсулиновата резистентност, които взаимно се потенцират и заедно водят до развитие на атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания [606]. **Данните за връзката на ОСА и СПЯ не са еднозначни, а за България такива няма.**

Методи за оценка на сърдечно-съдовия риск

По настоящем съществуват много точкови системи за оценка на сърдечно-съдовия риск:

- FRAMINGHAM-Score [421], е насочена към коронарните инциденти, т.е. проявите на ангина пекторис, миокарден инфаркт и свързаната с него смъртност.
- PROCAM-Score [32, 289] посочва риска за всички изяви на миокарден инфаркт. ESC-Score [109] и
- HEART-Score, софтуер базирана версия на ESC-Score са малко по-различни, тъй като те калкулират само риск от сърдечно-съдова смърт, т.е. смърт, причинена от миокарден инфаркт, инсулт, руптура на аортна аневризма и др.

Всички тези точкови системи имат някои недостатъци:

- Вземат предвид само някои от известните рискови фактори, като не отчитат такива като затлъстяване, отношение талия/ханш, стресови фактори
- Някои фактори са отчетени само качествено, а не количествено (захарен диабет, тютюнопушене).
- Не са разгледани някои „нови” рискови фактори като нива на Lp(a), hs-CRP, хомоцистеин, фибриноген, микроалбуминурия и др.
- Разработени са за пациенти в по-напреднала възраст и не са подходящи за млади жени, каквито са повечето пациентки със СПЯ

В началото на 2010 г. AE-PCOS (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society) публикува консенсусно становище за оценка и превенция на риска от сърдечно-съдови заболявания при жени със СПЯ [635]. То се основава на данни от проучвания на сърдечно-съдовия риск при пациентки със СПЯ в сравнение с контроли без синдрома. Повечето такива проучвания са проведени при жени с класически СПЯ (по критериите на NIH). Те имат по-изразени менструални нарушения, хиперандрогения, абдоминално затлъстяване, инсулинова резистентност, както и повече рискови фактори за

развитие на захарен диабет тип 2 и ССЗ в сравнение със случаите, когато диагнозата е поставена по по-широките Ротердамски критерии.

Консенсусното становище на АЕ-PCOS препоръчва по отношение на сърдечно-съдовия риск пациентките със СПЯ да бъдат разглеждани както следва:

1. Рискови – при наличие на който и да е от следващите фактори
 - затлъстяване (особено абдоминално)
 - тютюнопушене
 - хипертония
 - дислипидемия (повишен LDL- и/или не-HDL-холестерол)
 - субклинично съдово заболяване
 - нарушен въглехидратен толеранс
 - фамилна анамнеза за ранно сърдечно-съдово заболяване (<55 г при родственици от мъжки пол и <65 г при родственици от женски пол)
2. Високо-рискови – при наличие на
 - метаболитен синдром
 - захарен диабет тип 2
 - клинично изявено съдово или бъбречно заболяване

Тъй като жените със СПЯ още в ранна възраст често имат инсулинова резистентност, която от своя страна е предвестник на захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания, стратегиите за редукция на риска са по-успешни когато се прилагат при по-млади пациентки. По тази причина АЕ-PCOS препоръчва:

- При всяко посещение при лекаря да се измерва ИТМ и обиколката на талията
- Определяне на пълен липиден профил – общ холестерол, LDL-, HDL-, не- HDL-холестерол и триглицериди
- При жени със СПЯ и ИТМ > 30 кг/м² и при такива на възраст > 40 г да се провежда ОГТТ, както и да се сменя анамнеза за гестационен диабет и фамилна обремененост със захарен диабет тип 2. Пациентките с нормален глюкозен толеранс трябва да бъдат

подложени на скрининг на всеки 2 години или по-често ако има наличие на допълнителни рискови фактори.

- Артериалното налягане трябва да бъде измервано при всяко посещение при лекаря

От особена важност за навременната идентификация и евентуално терапевтично повлияване на сърдечно-съдовия риск е адекватната самооценка и самоконтрол на рисковите фактори от страна на самите пациентки. В практиката, поради сравнително младата възраст, на която се диагностицира СПЯ, обикновено се счита, че тези пациентки нямат налични сърдечно-съдови рискови фактори. Дори когато те се търсят насочено и бъдат открити в повечето случаи не се дават достатъчно обяснения и насоки на пациентката за тяхната важност и възможности за повлияване. Също така не се акцентира върху факта, че negliжирането на тези рискови фактори би могло да доведе до по-ранна изява на сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет тип 2.

Първичната профилактика на сърдечно-съдовите заболявания би следвало да се осъществява в две основни стъпки - *първата* е свързана с оценката на рисковия терен, докато *втората* изисква целенасочено информироване на пациентките по отношение на рисковите фактори за да могат те активно да участват в тяхното повлияване и проследяване. Само по този начин може да се очаква реална редукция на сърдечно-съдовия риск и превенция на сърдечно-съдовите заболявания преди тяхната изява в по-късна възраст.

Лечение на СПЯ с метформин

Лечението на СПЯ е уместно да започне с дългосрочна стратегия, съобразена както с ранните прояви на заболяването, така и с възможните късни усложнения [8]. При жените със СПЯ освен промените в начина на живот често се налага и включване на медикаментозна терапия. Тъй като инсулиновата резистентност и компенсаторната хиперинсулинемия са чести при синдрома, нерядко се използват инсулин-очувстващи медикаменти. Освен че подобряват инсулиновата чувствителност, те намаляват хиперандрогенемията и подобряват фертилитета [44, 252, 427]. Възможно е това да става индиректно чрез понижаване на инсулиновите нива или директно чрез инхибиране на някои стероидогенни ензими.

Употребата на метформин при пациентки със СПЯ е докладвана за първи път през 1994 г [600]. По-късно Американската асоциация на клиничните ендокринолози (American Association of Clinical Endocrinologists') препоръчва включването на метформин като начална интервенция при тези от тях с наднормено тегло или затлъстяване [475].

Механизъм на действие

Метформинът (диметил-бигванид) е антихипергликемичен медикамент от групата на бигванидите. Механизмът, по който той осъществява своето антихипергликемично действие се медира от активацията на чернодробната и мускулната **АМФ-зависима протеинкиназа** (AMP-activated protein kinase - AMPK) [670], която е основен регулатор на липидния и глюкозния метаболизъм. Метформинът, подобно на адипонектина и физическото натоварване, е мощен стимулатор на AMPK [670]. Ето защо, механизмът му на действие е свързан с повлияване на инсулиновата резистентност, основно в черния дроб и мускулите [216].

Намалението на плазмените нива на инсулина след лечение с метформин е свързано с **повишаване на IGFBP-1** и намаляване на отношението IGF-I/IGFBP-1. IGF-I действа по автокринни и паракринни механизми и така стимулира продукцията на естрогени от гранулозните клетки [172] и действа синергично с ЛХ и ФСХ по отношение на ароматазната активност в тях. Така

чрез редуцията на плазмените нива на инсулина и IGF-I в яйчниците метформинът може да модифицира интрафоликуларната хиперандрогенемия, която се наблюдава при СПЯ. Освен това, той директно инхибира овариалната глюконеогенеза и така редуцира овариалната стероидогенеза и по-специално андрогенната продукция. Експериментални проучвания *in vitro* демонстрират, че метформинът значимо **инхибира продукцията на андростендион и тестостерон от тека-клетките чрез стероидогенния остър регулаторен протеин (StAR)** и експресията на 17 α -хидроксилаза [36]. Като се има предвид, че пътищата на адреналната стероидогенеза са много сходни с тези на яйчниковата, може да се предположи, че метформинът има ефект и върху нея. При пациентки със СПЯ едномесечното приложение на метформин намалява отношението 17 α -хидроксипрогестерон/прогестерон, което отразява 17 α -хидроксилазната активност и отношението андростендион/17 α -хидроксипрогестерон, което пък е маркер за 17,20-лиазната активност [333].

От друга страна е възможно ефектите на метформина върху хиперандрогенизма да са резултат от **директното му въздействие върху секрецията на ЛХ**. Приложението на метформин модулира секрецията на ЛХ, намалява пулсовата му амплитуда, но не и честотата [209]. В тази връзка е предположено, че метформинът действа на хипоталамично ниво върху AMP-киназия път. Хипоталамичната AMPK е ключов регулатор на приема на храна при бозайниците, макар ролята ѝ в централната регулация на репродуктивните функции все още да не е изяснена [113].

Клинична ефективност на метформина

При жените със СПЯ се предполага дозо-зависим ефект на метформина [249]. Маркерите на инсулинова резистентност не се променят при приложение на 500 мг три пъти дневно, но се подобряват при повишаване на дозата до три пъти по 850 мг. Продължителността на лечението с метформин при СПЯ не е стандартизирана. Макар редица доказателства [212] да предполагат ефективността на препарата за кратък период от време при пациентки със СПЯ и инсулинова резистентност, все още не е известно дали приложението на метформин трябва да се приема като симптоматично лечение или като

патогенетична терапия. По тази причина не е ясно за какъв период от време трябва да се приема и какви са ефектите му върху инсулиновата чувствителност след прекратяване на лечението. След дългосрочно приемане спирането на терапията води до бързо обратно развитие на благоприятните му ефекти върху инсулиновата чувствителност и дори се наблюдава слабо, но все пак значимо влошаване на инсулиновата резистентност и хиперандрогенемията в сравнение с изходните стойности и с пациенти, приемали плацебо [454].

Понастоящем има много данни за ефекта на метформин в доза 1500-2500 мг/дневно при жени със СПЯ. Повечето от тях демонстрират повлияване на хиперинсулинемията, инсулиновата резистентност и серумните нива на андрогените в съчетание с понижение на ЛХ и повишение на SHBG [430]. Има данни и за висока честота на възстановяване на нормален менструален цикъл [285, 427]. R. Fleming и сътр. [186] демонстрират повишаване броя на овулаторните цикли при приложение на метформин 2x850 мг дневно спрямо плацебо при 92 жени със СПЯ и олигоменорея.

При резистентни на кломифен пациентки със СПЯ метформинът значимо подобрява овулацията и честотата на реализираните бременности, когато се дава в комбинация с кломифен цитрат [592]. От друга страна, при 46 ановулаторни на фона на метформин и плацебо жени със СПЯ, приложението на кломифен 50 мг дневно за 5 дена води до овулация при 19 от 21 лекувани с метформин и при 2 от 25 на плацебо [427].

Когато на резистентни към кломифен пациентки се приложи ФСХ със или без предхождащо лечение с метформин за период от 1 месец, лекуваните с метформин развиват сигнификантно по-малки фоликули, произвеждат по-малко естрадиол и имат по-малко цикли с ексцесивно фоликуларно развитие. Понижението на инсулиновите нива с метформин благоприятства правилния фоликуларен растеж при приложение на екзогенни гонадотропини за индукция на овулацията [127].

Ползите от приложението на метформин варират в зависимост от клиничните характеристики на синдрома при различните пациентки със СПЯ. Това е особено важен и сложен въпрос като се имат предвид разнообразните фенотипи, под които може да съществува синдромът. Познаването на

предикторите за отговор към лечението с метформин е от ключово значение, тъй като идентифицирането им може да помогне на клиницистите да използват индивидуализиран подход [180].

Телесно тегло. Някои проучвания демонстрират, че метформинът има благоприятни ефекти при пациентките със СПЯ независимо от телесното им тегло и степента на инсулинова резистентност [559, 661]. Едно изследване, включващо жени със СПЯ и нормално, наднормено телесно тегло и затлъстяване, установява намаляване на плазмените нива на инсулина и НОМА-индекса и при трите групи след 6-месечен период на лечение, независимо от показателите на инсулиновата резистентност преди започване на лечението [559]. Дори при проучване на ефектите на метформина при пациентки със СПЯ с нормално телесно тегло и нормална инсулинова чувствителност също се наблюдава значимо понижение на плазмения инсулин на гладно и НОМА-индекса [372]. Метформинът подобрява инсулиновата чувствителност и намалява овариалната продукция на андрогени и серумните им нива независимо от ИТМ [424, 425, 426]. Други автори обаче смятат, че метформинът има по-изразени ендокринни и репродуктивни ефекти при жени със СПЯ без затлъстяване [48, 347, 440]. Тези проучвания обосновават препоръките на редици експерти в областта лечението с метформин да бъде започнато при всички жени със СПЯ без дори да се изследват заинсулинова чувствителност.

Инсулинова чувствителност. Показателите на инсулинова чувствителност се различават значително между овулаторните и ановулаторните пациентки със СПЯ, лекувани с метформин [453]. Това може да се обясни с предположението, че инсулиновата резистентност е честа, но не задължителна характеристика на СПЯ и може да има независима от ИТМ роля при някои жени [153]. Така само пациентките с инсулинова резистентност биха имали полза от инсулин-очувстващите ефекти на метформина. Тази хипотеза се поддържа и от други автори [163, 399, 440], макар някои да не успяват да демонстрират предиктивната роля на индексите на инсулинова резистентност за постигането на овулация на фона на приема на метформин [48, 186, 357, 559]. Възможно е при някои пациентки,

независимо от подобрената инсулинова чувствителност в резултат на метформина, да нямат добър клиничен отговор, тъй като при тях са застъпени и други механизми на овариалната дисфункция.

Хиперандрогенизъм. Някои автори посочват [186, 399], че пациентките, които отговарят на лечението с метформин имат по-малка степен на хиперандрогенемия от тези, които не отговарят. R Fleming и сътр. [186] сравняват изходните характеристики на двете групи жени и установяват, че респондерите имат значимо по-ниски нива на тестостерона и по-високи на SHBG. Друго рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване [399] показва, че андростендионът е независим предиктор за клиничната ефективност на метформина, тъй като респондерите имат по-ниски нива на серумния андростендион. По-ниският индекс на свободните андрогени (FAI) също е отчетен като предсказващ фактор за настъпване на овулация при лечение с метформин [347].

При жените с хиперандрогенемия, които не планират бременност, средство на избор са комбинираните орални контрацептиви. Наред с ефектите си свързани с блокиране на овулацията тези медикаменти имат и редица неконтрацептивни ефекти като потискане на овариалната и адреналната андрогенна продукция, повишаване нивата на SHBG, повлияване на клиничния хиперандрогенизъм (хирзутизъм, акне), регулиране на менструалния цикъл и протектиране ендометриума. Потискането на овариалния и/или адреналния хиперандрогенизъм обаче не води до намаляване на инсулиновата резистентност, а в допълнение тези препарати според някои проучвания могат да индуцират или да задълбочат съществуващи метаболитни отклонения като дислипидемия, нарушен глюкозен толеранс и хиперинсулинемия както при жени със СПЯ, така и при здрави. Тези и други въпроси, свързани с неконтрацептивните ефекти на КОК са разгледани в детайли другаде [4]. Логично е да се очаква, че добавянето на инсулинови очувствители може да неутрализира неблагоприятните метаболитни ефекти на монотерапията с КОК и да има допълнителни ползи за жените със СПЯ по отношение на репродуктивните и хормоналните нарушения. За разлика от съществуващата яснота относно приложението на

КОК при СПЯ, във връзка с инсулиновите очувствители няма общоприети критерии при какви условия да бъдат включени и кой вид да бъде предпочетен, както и дали да се започне с моно- или с комбинирана терапия. В едно проучване се сравняват ефектите на три широко разпространени в практиката схеми за лечение при жени със СПЯ – КОК самостоятелно или в комбинация с метформин или розиглитазон, върху теглото и телесните пропорции, хормоналните и метаболитните отклонения при пациентки със СПЯ [11]. Данните сочат, че за период от 6 месеца Диане 35 не може да окаже значим ефект върху хиперандрогенемията, но може да задълбочи съществуващата инсулинова резистентност. Метформин и розиглитазон елиминират благоприятните метаболитни ефекти на оралния контрацептив и потенцират антиандрогенния му ефект. Освен това се установява значителен благоприятен ефект от очувствителите и особено от розиглитазон върху инфламаторните маркери и други рискови фактори в сърдечно-съдов план. Действието на инсулиновите очувствители започва да се изяснява по-късно и затова минималната продължителност на лечението следва да бъде 6 месеца.

Като се има предвид, че жените със СПЯ са в репродуктивна възраст и голяма част от тях имат репродуктивни желания, трябва да се обърне внимание на рисковете от приемането на метформин в хода на евентуална бременност. Понастоящем все още се смята, че метформинът има PRF В [151]. Това означава, че при животински модели не е наблюдаван тератогенен ефект, но проучванията при хора не са достатъчни. Едно наскоро проведено клинично проучване установява, че метформинът, приложен самостоятелно или в комбинация с инсулин е също толкова безопасен, като и самостоятелното приложение на инсулин при пациентки с гестационен захарен диабет [502]. Два мета-анализа на ефектите на метформина по време на бременност не откриват данни за нежелани ефекти върху плода [217, 328]. Независимо от това, в клиничната практика приемът на метформин обикновено се прекратява при установяване на бременност при пациентките със СПЯ. Предварителните данни в тази връзка сочат, че метформинът дори може да има благоприятни ефекти по отношение на честотата на спонтанните аборти без значими ефекти върху плода [575].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обобщение може да се каже, че резултатите от проучванията върху сърдечно-съдовата заболяемост при СПЯ са все още нееднозначни. При пациентки със синдрома често се наблюдават множество рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване като затлъстяване, инсулинова резистентност, повишено артериално налягане, дислипидемия, ендотелна дисфункция, повишени маркери за хронично системно възпаление и др. Независимо, че проучванията откриват данни за нарушена диастолна функция, ендотелна дисфункция и повишена артериална ригидност при пременопаузални жени със СПЯ, фактът, че сърдечно-съдовите заболявания се изявяват клинично в периода след менопаузата, прави трудна реалната оценка на заболяемостта и смъртността от ССЗ при тази група пациентки. Освен това различните критерии за синдрома обхващат пациентки с различни фенотипни характеристики, които вероятно имат различен сърдечно-съдов риск.

1. Има много неясноти по въпроса дали всички пациентки трябва да бъдат подложени на оценка за наличните фактори за сърдечно-съдов риск още при поставяне на диагнозата или това да става в по-късна възраст или при наличие на допълнителни рискови фактори като затлъстяване и фамилна обремененост. Така например АЕ-PCOS препоръчва ОГТТ да се провежда при жени с ИТМ $> 30 \text{ kg/m}^2$ и при такива на възраст > 40 г. В практиката обаче често се наблюдават млади жени със СПЯ с нормално телесно тегло, които в хода на обременяването с глюкоза демонстрират изразена инсулинова резистентност. При спазване на горепосочените препоръки те биха били пропуснати и оставени без лечение за дълъг период от време. Освен това в практиката все още стои въпросът кой е **най-подходящият метод за ранно идентифициране на инсулиновата резистентност** при тази група жени.
2. Висцералното (абдоминалното) затлъстяване е съществен фактор за повишен сърдечно-съдов риск. За един от най-полезните показатели за отдиференцирането му от глутео-феморалното (гиноидното) като белег за неблагоприятен метаболитен профил се смята отношението

талия/ханш (WHR). Все повече се говори обаче за **отношението талия/ръст (WSR)** като по-добър маркер. До сега в България няма проучвания в тази насока, както и специално при жени със СПЯ и този показател не е въведен в рутинната клинична практика. Друг наскоро дефиниран показател за кардиометаболичен риск е **VAI (visceral adiposity index)**. До момента той също не е добре проучен при жени със СПЯ в научната литература.

3. Макар **NT-pro-BNP** да се използва широко при проследяването на пациенти със сърдечна недостатъчност и ОСА, едно единствено проучване изследва нивата му при пациентки със СПЯ. Няма данни за промените в NT-pro-BNP в хода на терапията с метформин при тези пациентки. Липсват данни и за други сърдечно-съдови рискови марекри (фетуин А, MCP-1, MPO).
4. По отношение на коморбидитета при СПЯ, едва през последните 10-15 години по-активно се говори за **съчетанието между СПЯ и ОСА**. Проучванията в световен мащаб обаче са насочени предимно към жени със СПЯ, които имат наднормено тегло и затлъстяване. Не е ясно дали този проблем е налице и при слаби жени с овариална поликистоза, т.е. дали водещи за това нарушение са ендокринно-метаболичните нарушения, характерно за СПЯ или затлъстяването само по себе си.
5. До момента в България няма проучване, изследващо **информираността на пациентките със СПЯ** по отношение на съществуващите при тях сърдечно-съдови фактори като артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, затлъстяване, стрес и сексуална функция.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е да се характеризират някои от класическите и други (нови, потенциални) сърдечно-съдови рискови фактори с оглед оценка на цялостния сърдечно-съдов риск при жени със СПЯ за да бъдат очертани на стратегии за профилактика, лечение и проследяване

За постигане на целта си поставихме следните **задачи**:

1. Характеристика и оценка на сърдечно-съдови рискови фактори при ретроспективно проучване върху достъпните в архива на Клиниката по ендокринология към УМБАЛ „Александровска” данни за случаи на СПЯ
2. Изследване на сърдечно-съдовите рискови фактори и оценка на сърдечно-съдовия риск (инсулинова чувствителност, липиден профил, артериално налягане, левкоцити, MPV, RDW, NT-pro-BNP, Фетуин А, MPO, MCP-1, WHR, WSR, VAI, витамин Д) в рамките на срезово проучване при пременопаузални жени със СПЯ
3. Да се проследят в проспективно интервенционално проучване същите сърдечно-съдови рискови фактори при жени със СПЯ след лечение с метформин
4. Да се оцени информираността на пациентките със СПЯ по отношение на различни сърдечно-съдови рискови фактори с помощта на въпросник, както и съвпадението между собственото им възприятие и реалното състояние
5. Определяне честотата на обструктивна сънна апнея при жени със СПЯ
6. Изследване на сексуалните аспекти на СПЯ

Глава II МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Ретроспективно проучване

Използван беше документалният метод с избиращен анализ на определени аспекти на изследвания първичен документ. Като източник на информация бяха използвани наличните в архива на клиниката истории на заболяването. В проучването бяха включвани жени с поставена диагноза синдром на поликистозните яйчници или затлъстяване, преминали през клиниката от 1990 г до 2011 г включително.

Преди започване на изследването беше поискано разрешението на Началника на Клиниката по Ендокринология за работа с архива на клиниката. За извличане на първичната информация беше разработена електронна база данни в програмата Excel на Microsoft Office 2003, включваща следните показатели със съответни критерии за приемането/наличието им:

- **Паспортни данни** – имена, възраст, местожителство, хоспитализация, болничен престой
- **Фамилна анамнеза** за захарен диабет, артериална хипертония, затлъстяване, сърдечно-съдови заболявания, менструални нарушения, СПЯ
- **Причина за хоспитализацията** – хирзутизъм, менструални нарушения, безплодие, затлъстяване, друго
- **Антропометрични характеристики** – ръст, тегло, ИТМ, обиколки на талията и ханша. **Затлъстяване** се приемаше при $ИТМ \geq 30 \text{ кг/м}^2$
- **Артериална хипертония** се приемаше при налична в епикризата такава диагноза и/или провеждано антихипертензивно лечение и/или установено при пролежаването артериално налягане $\geq 140/90$ [97].

Регистрираха се давност след установяването, актуално АН, брой и вид медикаменти, които се използват.

- **Дислипидемия** се приемаше при фигурираща в епикризата такава диагноза и/или провеждано лечение и/или установени при пролежаването общ холестерол > 5,2 ммол/л, и/или HDL < 1,3 ммол/л и/или триглицериди > 1,7 ммол/л/ [422]. Отчитаха се давност, актуален липиден профил, лечение - вид и брой медикаменти.
- **Гинекологична анамнеза** – бременности, раждания, аборти, възраст на менархе, продължителност на менструалния цикъл, менструални нарушения (аменорея, олигоменорея, хиперменорея, полименорея, опсоменорея)
- Данни за наличие на **клиничен хиперандрогенизъм** (хирзутизъм, акне, андрогенна алопеция).
- Данни от провеждан **ОГТТ** – кръвна захар и **ИРИ** на 0 мин, 60 мин и 120 мин. Допълнително за всяка пациентка бяха изчислени **НОМА индексът** = (кр. захар на гладно X имунореактивен инсулин на гладно)/22,5 и **отношението глюкоза/инсулин**
- **Липиден профил** (общ холестерол, HDL, LDL, VLDL, триглицериди)
- **Хормонален стаус** (тестостерон, андростендион, DHEAS, 17-ОН-прогестерон, естрадиол, ЛХ, ФСХ, ТСХ, кортизолов ритъм, пролактин и др.).
- **Чернодробни ензими** – ASAT, ALAT, GGT, алкална фосфатаза.
Ехографски данни за чернодробна стеатоза
- **Хематологични показатели** – хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, тромбоцити, MCV, MCH, MCHC, MPV, CYE
- Данни от **ехография на малък таз** – размери на десен и ляв яйчник, наличие на поликистоза, предно-заднен размер на матката, дебелина на лигавицата
- Данни от **ЕКГ** – сърдечна честота, QT-интервал, RR-интервал, наличие на исхемия
- Данни за **прием на медикаменти** – метформин и КОК – вид и доза
- Данни за провеждани **хирургични интервенция върху яйчниците** – клиновидна резекция и ендоскопска фенестрация

Всички биохимични изследвания са извършвани в референтната за България Централна клинична лаборатория към УМБАЛ «Александровска». Тъй като през различните периоди, включени в ретроспективния анализ, референтните стойности са били различни, за стандартизиране на резултатите беше използвана следната формула:

$$Y=a_0+\Delta a/\Delta b(x-b_0),$$

където Y е търсената стандартизирана стойност; a_0 е долната граница на общоприетата понастоящем скала, b_0 е долната граница на използваната тогава скала, Δa е разликата между долната и горната граница на общоприетата скала.

За **стандартни референтни стойности** на отделните хормони са приети следните:

Тестостерон – 0,3-3,0 нмол/л

Андростендион – 0,73-10,7 нмол/л

17-ОН-прогестерон – 0,45-3,3 нмол/л (за фоликуларна фаза)

DHEAS – 1,65-11 мкмол/л

Естрадиол – 0,08-0,79 пмол/л (за фоликуларна фаза)

ЛХ – 0,7-9,0 mU/l (за фоликуларна фаза)

ФСХ – 0,6-9,5 mU/l (за фоликуларна фаза)

Пролактин – 50-659 мУ/л

Кортизол 8 ч – 171 – 536 нмол/л

Кортизол 22 ч – 64-340 нмол/л

ТСХ – 0,2-4,2 mU/l

ИРИ – 3-20 mU/l

Включващи критерии

Включвани бяха пременопаузални жени с поставена по време на пролежаването в клиниката диагноза затлъстяване и/или синдром на поликистозните яйчници.

Исключващи критерии

Не са включвани болни с тежка съпътстваща друга патология, както и всякакви други съпровождащи ендокринни заболявания (изключение - еутиреоидна форма на тиреоидит на Хашимото или такъв с компенсиран хипотиреоидизъм, нетоксична нодозна струма).

При въвеждането на всяка пациентка в базата данни тя получаваше индивидуален идентификационен номер. За опазване на личните данни шифърът с имената на пациентките и идентификационният номер, използван при биохимичните изследвания се пази при докторанта.

Пациентките бяха разделени в три групи

- *група 1* със затлъстяване без СПЯ
- *група 2* със СПЯ без затлъстяване и
- *група 3* със СПЯ и затлъстяване.

Проведе се сравнителен анализ на показателите между трите групи.

Като подраздел на ретроспективното проучване се направи анализ на наличните данни от проведения ОГТТ с проследяване на различните критерии за инсулинова резистентност, както следва:

1. Повишен базален инсулин (>15 UI/l)
2. Понижено изходно съотношение глюкоза/инсулин (под 0,333 при ммол/л)
3. Покачване на инсулина над 100 mU/l в хода на ОГТТ
4. Покачване на инсулина над 5 пъти спрямо изходния
5. Повишен НОМА индекс над 2,0

За тази цел от базата данни избрахме само пациентките, при които беше проведен ОГТТ с изследване на кръвна захар и ИРИ на 0, 60 и 120 мин. При всяка една пациентка отчетохме наличието или липсата на инсулинова резистентност (ИР) според всеки от тези критерии и определихме честотата им в общата група и поотделно във всяка подгрупа.

Срезово проучване

В проучването бяха включвани пациентки със синдром на поликистозните яйчници и/или без затлъстяване, които бяха набирани както от хоспитализираните в клиниката пациенти, отговарящи на съответните включващи и изключващи критерии, така и жени насочени от АГ-специалисти и ендокринолози и жени с метаболитни и репродуктивни нарушения, потърсили самостоятелно ендокринологична помощ.

Включващи критерии:

- Пременопаузални жени на възраст между 18 и 45 г
- Синдром на поликистозните яйчници според критериите на ESHRE-ASRM и/или
- затлъстяване ($\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$)

Изключващи критерии:

- Менопауза ($\text{FSH} > 30 \text{ IU/l}$)
- Бременност
- Тежки съпътстващи заболявания като сърдечна, бъбречна и чернодробна недостатъчност
- Друга ендокринна патология като ВНКХ, захарен диабет тип 2, надбъбречни тумори, хипотиреоидизъм, хиперпролактинемия, хипогонадизъм и др.
- Прием на инсулин-очувствяващи медикаменти (метформин или тиазолидиндиони) или хормонални контрацептиви по-малко от 4 месеца преди включването в проучването.

Данните бяха нанасяни в електронна база данни, подобна на тази от ретроспективното проучване, но разширена със следните показатели:

- **WHR (waist to hip ratio)** – отношение на обиколката на талията към обиколката на ханша в сантиметри

- **WSR (waist to stature ratio)** – отношението на обиколката на талията към ръста в сантиметри

Всички измервания са проведени докато пациентката е в изправено състояние с прибрани крака и отпуснати до тялото ръце. Обиколката на талията беше измервана с помощта на шивашки метър по средата на разстоянието между последното ребро и илиачния гребен, а обиколката на ханша – на нивото на големия трохантер.

- **Изчисляване на VAI (visceral adiposity index):** $VAI = (WC / (36.58 + (1.89 \times BMI))) \times (TG / 0.81) \times (1.52 / HDL)$. За горна граница на нормата се приемаше $VAI < 1,0$ [21].
- Наличие на **абдоминално затлъстяване** – се приемаше при $WHR > 0,85$ и/или при обиколка на талията > 80 см и/или $WSR > 0,5$ [322, 628]
- Данни от провеждано **импедансно изследване** с апарат – Tanita модел BC 408 – индекс на телесната маса (BMI), основна обмяна (basic metabolic rate – BMR), мастна маса (Fat mass), процент мастна тъкан (Fat %), свободна от мазнини маса (Fat free mass)
- **Индекс на Ferriman–Gallwey** [184] – метод за количествена оценка на наличието и степента на хирзутизма. Отчита степента на окосмяване в 11 андроген-зависими зони на тялото (горна устна, бакенбарди, брада, шия, гърди, горна и долна част на гърба, горна и долна част на корема, мишница, вътрешна страна на бедрата) по скала от 1 до 4. За хирзутизъм се приема скор над 8 точки, а за тежък хирзутизъм – скор над 15 точки.
- **Електролити** – K, Na, Cl (ммол/л)
- **Креатинин** (мкмол/л) и **пикочна киселина** (мкмол/л)
- **Синдром на поликистозните яйчници** се приемаше според критериите на ESHRE-ASRM – наличие на поне две от посочените характеристики:
 - 1) олиго/аменорея;
 - 2) клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм и
 - 3) установени поликистозни яйчници при ултразвуков преглед след изключване на друга ендокринна патология [576]

- **Метаболитен синдром** се приемаше според критериите на IDF и АНА/NHLBI от 2009 г [19] при наличие на поне 3 от общо 5 рискови фактора
 1. повишена обиколка на талията (> 80 см),
 2. повишени нива на триглицериди ($\geq 1,7$ ммол/л),
 3. понижен HDL-холестерол ($< 1,3$ ммол/л),
 4. повишено артериално налягане ($\geq 130/85$) и
 5. повишена плазмена глюкоза на гладно ($\geq 5,6$ ммол/л)
- **Фенотип на пациентките със СПЯ**
 - А (олигоановулация + хиперандрогенизъм + поликистозни яйчници),
 - В (олигоановулация + хиперандрогенизъм),
 - С (олигоановулация + поликистозни яйчници) и
 - D (хиперандрогенизъм + поликистозни яйчници) [42].
- **Сърдечно съдов риск при пациентките със СПЯ** – според консенсусното становище на AE-PCOS [635] пациентките бяха определяни като:
 - *рискови* при наличие на който и да е от следните фактори затлъстяване (особено абдоминално), тютюнопушене, хипертония, дислипидемия (повишен LDL- и/или не-HDL-холестерол), субклинично съдово заболяване, нарушен въглехидратен толеранс, фамилна анамнеза за ранно сърдечно-съдово заболяване (< 55 г при родственици от мъжки пол и < 65 г при родственици от женски пол)
 - *високо-рискови* – при наличие на метаболитен синдром, захарен диабет тип 2 или клинично изявено съдово или бъбречно заболяване

Взета беше кръв за хормонални изследвания и изследване на NT-Pro BNP, миелопероксидаза (MPO), фетуин А, моноцит-хемоатрактантен протеин-1 (MCP-1) и 25(ОН)Д. Хормоналните и биохимичните изследвания бяха провеждани в референтната за България Централна клинична лаборатория към УМБАЛ «Александровска».

Кръв за изследване на половите хормони беше вземана в ранна фоликуларна фаза на спонтанен или предизвикан с гестагени менструален цикъл. Кръвта за изследване на NT-Pro BNP, MPO, фетуин А, MCP-1 и 25(ОН)Д беше центрофугирана за 15 минути на 4000 оборота/мин веднага след вземането и отделеният серум беше съхраняван при (-30°C) до момента на изследването му.

NT-proBNP беше изследван с автоматичен анализатор Elecsys 2010 с помощта на електрохемолуминисцентен сандвич метод (proBNP, Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim). Диапазон на измерване 5-35000 пг/мл. Прецизност на метода – коефициент на вариация (CV) в диапазона 44-33606 пг/мл – 1,8-4,6%.

MPO и MCP-1 бяха изследвани с ензимно-свързан имуносорбентен метод (Human MPO Instant ELISA, eBioscience и Human MCP-1 Platinum ELISA, eBiosecience).

MPO. Чувствителност на метода – 0,026 нг/мл. Прецизност на метода – CV – 6,2%

MCP-1. Чувствителност на метода – 2,3 пг/мл. Презиноост на метода – CV – 4,7%

Фетуин А беше изследван с ELISA-метод (Human Fetuin-A ELISA, BioVendor). Чувствителност на метода – 0,35 нг/мл. Презиноост на метода – CV – 3,9-6,5%

25(ОН)Д беше изследван с помощта на два различни метода:

1. С автоматичен анализатор Elecsys 2010 с помощта на електрохемолуминисцентен (ECLIA) метод (Vitamin D Total Roche Diagnostics GmbH, D-68305 Mannheim). Прецизност на метода – CV-1,7%-7,5% за средни стойности на 25(ОН)Д между 17,9 ммол/л и 170 ммол/л.
2. С валидиран метод течна хорматография с тандем масспектрометрия и изотопно разреждане (ID-LC-MS/MS) след екстракция с хексан, използване на d325D3 за вътрешен стандарт, C18 аналитична колона,

положителна електроспрей-йонизация и проследяване на йонната реакция при следните m/z преходи: 401→383 за 25D3, 413→395 за 25D2 и 404→386 за d325D3. Методът беше валидиран съгласно критериите на FDA с документиран селективност и ефект на матрицата, точност и възпроизводимост 7.5%; екстрационен добив 57-73%; линейна област 3.0-300.0 нмол/л, $R^2 > 0.99$, стабилност при замразяване и размразяване за три цикъла от 24 ч, постпрепаративна стабилност 96 ч на 10°C, краткосрочна стабилност 24 ч на тъмно и 2 ч на светло; стабилност в разтвор и в плазма 5 дни на 4-8°C, и 99 дни на -20°C.

Пациентките бяха категоризирани в зависимост от витамин Д статуса си както следва [268]:

- оптимални нива ≥ 75 nmol/l (≥ 30 ng/ml)
- недостатъчност 50-74,9 nmol/l (20.0–29.9 ng/ml)
- дефицит $\leq 49,9$ nmol/l (< 20.0 ng/ml)

Обструктивна сънна апнея

На част от пациентките беше проведен полисомнографски запис в Лабораторията по сънна апнея – Клиника по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ «Александровка». Включените в проучването жени подписваха информирано съгласие за участие, след като им бяха обяснявани подробно предстоящите изследвания и процедури.

Преди провеждане на изследването пациентките попълваха два въпросника за риск от сънна апнея и повишена дневна сънливост – Berlin questionnaire и Epworth sleepiness scale. Определяхме и броя на точките по SACS (sleep apnea clinical score).

- THE EPWORTH SLEEPINESS SCALE. Тази скала е въведена през 1991 г от Johns за определяне на „висока степен на дневна сънливост” на базата на изследване на 150 пациенти и 30 контроли [298]. При нея

пациентът класифицира възможността да задрямва по време на осем изброени ситуации по скала от 0 до 3, след което точките се сумират. Максималният брой точки е 24. Безспорен недостатък на тази скала, е че тя отчита повишената дневна сънливост без да може да разграничи дали конкретната причина за това се дължи на ОСА. Независимо от това тя е лесна за приложение и в комбинация с други скринингови методи може да бъде много полезна за подбор на пациенти, които имат нужда от провеждане на полисомнографско изследване и стартиране на терапия.

- **BERLIN QUESTIONNAIRE** [432]. Той се състои от три категории въпроси, свързани с риска от наличие на ОСА. В зависимост от отговорите на отделните въпроси и общия брой точки, изследваните лица могат да бъдат класифицирани като имащи съответно висок и нисък риск. Недостатък на този въпросник е, че отчитането е на качествен принцип – висок риск/нисък риск и няма количествен компонент, който да бъде сравняван между различните групи пациенти, както и в хода на терапията.
- **SACS (SLEEP APNEA CLINICAL SCORE)**. Клиничен модел, разработен от W.W. Flemons и сътр., който изисква измерване на обиколката на шията, анамнестични данни за наличие на артериална хипертония и клинична симптоматика [187]. Като се използва предложената от авторите формула, при SACS >15 точки има 81% вероятност изследваният да има ОСА.

Полисомнографско изследване

Полисомнографското изследване беше проведено според стандартен лабораторен протокол. Полисомнографският запис включва 2 централни и 2 окципитални електроенцефалографски канала (ЕЕГ), билатерални електроокулограми, субментална електромиография, тибиялна миография за отчитане движението на крайниците, електрокардиограма, отчитане на въздушния поток, подвижност на гръдния кош и коремната стена с помощта

на пиезоелектроди, артериална кислородна сатурация с помощта на пулс-оксиметър и капнограма.

Записите са оценявани на периоди от 30 секунди в 1, 2, 3 и 4 фаза на неREM-съня и REM-съня. Апнеята е дефинирана като пълно спиране на въздушния поток за период ≥ 10 сек. Тя се определя като централна, ако няма съпътстващо дихателно усилие, или като обструктивна ако е съпроводена с дихателно усилие. Хипопнеята е дефинирана като намаление на дихателния поток, за ≥ 10 сек, което е свързано с кислородна десатурация $>3\%$, ЕЕГ събуждане или двете заедно.

По време на изследването бяха определени следните показатели:

1. % от общото време на сън на различните фази на съня – REM, I, II, III и IV
2. AHI – апнея-хипопнея индекс. Отчита броя апнеи/хипопнеи на час
3. RDI – respiratory disturbance index. Освен броя на апнеи/хипопнеи включва и броя на свързаните на нарушенията в дишането събуждания
4. Брой обструктивни апнеи
5. Брой смесени апнеи
6. AI – апнея индекс

За сънна апнея се приемаше AHI >5 , а за умерена и тежка сънна апнея AHI > 15 . Определихме честотата на сънна апнея при изследваните жени и изследвахме връзката между наличието ѝ и хормоналните и метаболитните показатели.

Сексуална дисфункция

Всички пациентки, включени в проучването бяха помолени да попълнят въпросника Индекс на женската сексуална функция (Female Sexual Function Index - FSFI) [497], който се състои от 19 въпроса, засягащи сексуалната активност в последните 4 седмици, разделени в 6 домейна (в скоби са дадени номерата на въпросите) – желание (1,2), възбуда (3-6), лубрикация (7-10), оргазъм (11-13), удовлетворение (14-16) и болка (17-19). За всеки

домейн се изчислява отделен брой точки, след което те се сумират и се получава общия брой точки FSFI (скор). Границите на скор са от 2 до 36 точки, като за сексуална дисфункция се приема скор < 26 точки.

Направено беше сравнение между показателите за сексуална функция – общ FSFI и скорове по отделни домейни между трите групи пациентки, както и анализ на връзката на тези скорове с хормоналните и метаболитните показатели при всички пациентки.

Информираност на пациентките относно наличието на сърдечно-съдови рискови фактори

Пациентките, включени в срезовото проучване попълваха специално разработен за целта въпросник, включващ въпроси, свързани с познати за немедицински лица рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания като артериална хипертония, дислипидемия, затлъстяване, тютюнопушене и фамилна анамнеза за такива заболявания, като и информация относно менструалната анамнеза и наличие на повишено окосмяване (Приложение).

Отчитаме информираността на участничките за наличието на тези фактори при тях самите и съвпадението между дадения отговор и резултатите от инструменталните и лабораторните изследвания. Проведе се сравнителен анализ на информираността между трите групи пациентки.

Проспективно интервенционално проучване

При пациентките от срезовото проучване, които имаха данни за инсулинова резистентност от проведения ОГТТ, беше започвано лечение с метформин в доза 1700-3000 мг/дневно. Терапията стартираше с доза 500 мг еднократно дневно и дозата се повишаваше с 500 мг на 5-10 дни до достигане на окончателната доза от 1700 до 3000 мг в зависимост от теглото.

На пациентките, които се явиха за проследяване на шестия месец от лечението бяха направени всички антропометрични измервания и

лабораторни и инструментални изследвания, каквито са правени изходно преди започване на лечението. Проведе се сравнителен анализ на показателите преди и след лечението.

Статистически методи

Данните са обработени със статистическия пакет SPSS 16.0, IBM за Windows, Chicago Illinois. За всички сравнения за ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано $p < 0,05$.

Използвани методи:

- силно-отличаващи се от очакваните минимални и максимални стойности –за проверка на базите данни за грешки
- дескриптивен анализ
- графичен анализ – за визуализация на получените резултати

Параметрични методи:

1. t-критерий на Стюdent за тестване на хипотези за наличие на статистически значими разлики между изследваните показатели
2. Чифтен t-тест на Стюdent за сравнение на средни стойности на зависими величини
3. Вариационен анализ (ANOVA). При хомогенност на дисперсиите беше използван post-hoc теста на Bonferoni, а при различни дисперсии - на Tamhane
4. Корелационен анализ за изчисление на корелационен коефициент

Непараметрични методи:

1. Тест на Kolmogorov-Smirnov Колмогоров-Смирнов (коефициент на асиметрия и ексцес) за определяне вида на разпределението
2. Тест на Mann-Whitney за съпоставка на количествени величини при две независими извадки с разпределение, различно от нормалното
3. Тест на Kruskal Wallis за при повече от две независими извадки с разпределение, различно от нормалното
4. Chi – квадрат критерий за сравнение на категорийни променливи

Данните са представени като:

- средна стойност $\pm$ стандартно отклонение
- брой пациенти (процент от групата) при категорийните променливи

Глава III РЕЗУЛТАТИ

РАЗДЕЛ I

Ретроспективно проучване

В проучването бяха включени общо 375 жени. За да бъдат трите групи сходни по възраст, от анализа бяха изключени 74 жени със затлъстяване на по-висока възраст, като в анализа участваха 301 пациентки на възраст от 18 до 40 години. Характеристиките на отделните групи са представени на таблица 9.

Таблица 9 <i>Антропометрични характеристики на разглежданите групи</i>			
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ (n=125)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=94)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=82)
Възраст (г)	26,50±5,47	25,17±4,64	26,26±5,64
Ръст (см)	162,99±6,09	163,39±6,52	163,68±6,70
Тегло (кг)	99,82±17,00 ^{^^}	61,56±10,32 ^{***}	97,09±14,07
ИТМ (кг/м ²)	37,55±5,95 ^{^^}	23,04±3,47 ^{***}	36,21±4,58
Талия (см)	106,92±12,49 ^{^^}	77,81±9,87 ^{***}	103,69±10,24
Ханш (см)	121,78±11,70 ^{^^}	96,93±8,34 ^{***}	118,92±9,39
WHR	0,86±0,08 ^{^^}	0,79±0,06 ^{***}	0,87±0,08
WSR	0,65±0,08 ^{^^}	0,47±0,06 ^{***}	0,63±0,07
*** - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 2 и група 3 ^^ - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 1 и група 2			

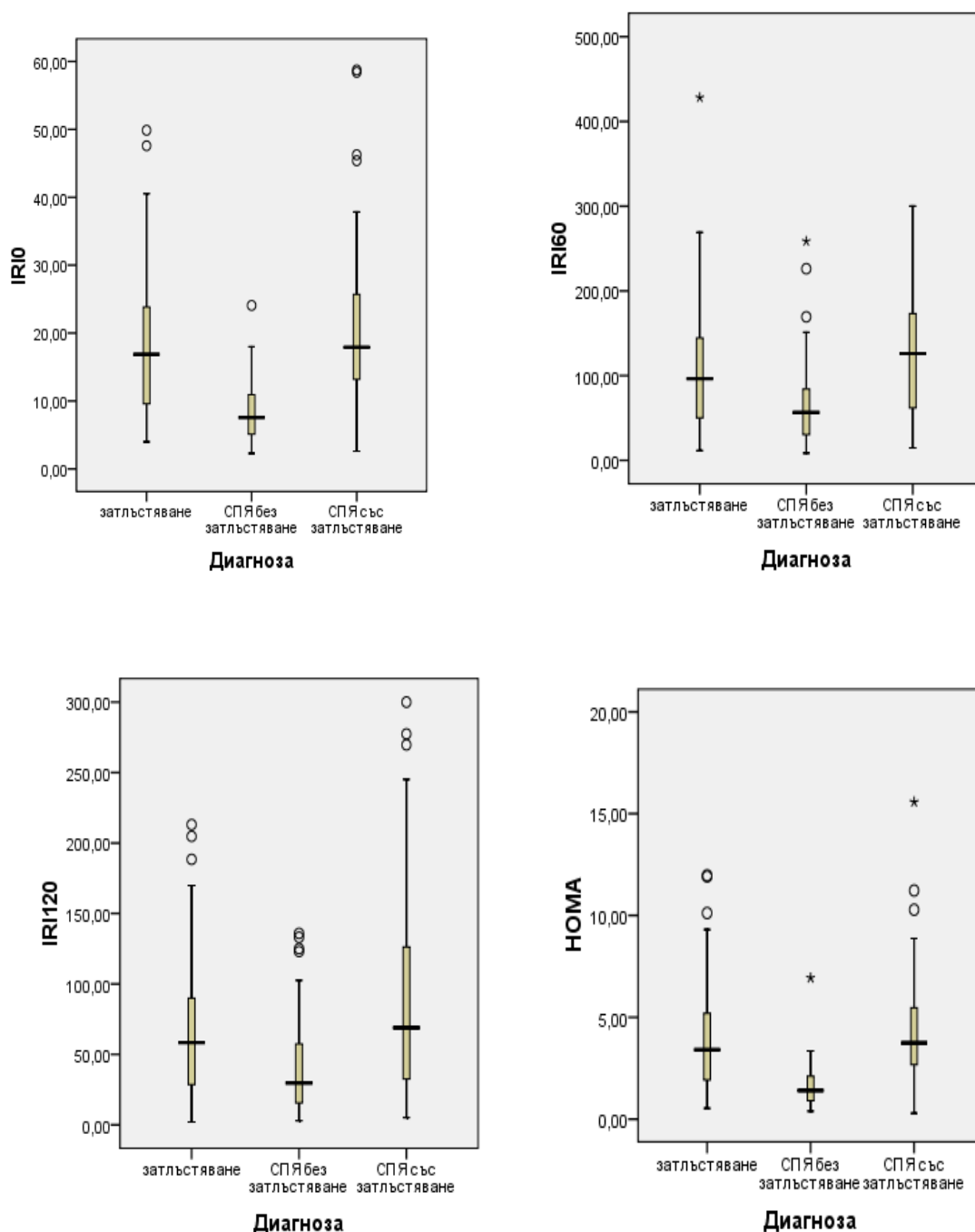
Трите групи не се различаваха по възраст. Групата със СПЯ без затлъстяване имаше сигнификантно по-ниски тегло, ИТМ, обиколка на талията и ханша, WHR и WSR от двете групи със затлъстяване със и без СПЯ, които не се различаваха значимо по антропометричните си показатели. Резултатите от сравнителния анализ между трите групи са представени на таблици 10– 19.

Установи се статистически значима разлика по отношение на показателите на въглехидратната обмяна – кръвна захар на 0 и 60 мин и ИРИ на 0, 60 и 120 мин в хода на ОГТТ, НОМА-индекса, отношението глюкоза/инсулин на гладно (таблица 10), наличието на артериална хипертония и дислипидемия, систолното и диастолното артериално налягане, сърдечната честота, HDL-холестерола, VLDL-холестерола и триглицеридите (таблица 11), наличието на чернодробна стеатоза и нивата на АЛАТ, ГГТ, АФ (таблица 12) и хематологичните показатели (левкоцити, СУЕ) (таблица 16) между жените със СПЯ със и без затлъстяване. По отношение на хормоналните показатели такава разлика не беше наблюдавана (таблица 13).

Между жените със затлъстяване със и без СПЯ не се установиха значими разлики в ОГТТ. Между двете групи обаче имаше сигнификантни различия в хормоналните показатели (тестостерон и ЛХ), обема на яйчниците и честотата на хирзутизъм и менструални нарушения (продължителност на менструалния цикъл и олигоменорея).

Таблица 10 Сравнение на показателите на въглехидратната обмяна между трите групи пациентки						
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	n		n		n	
Кр. захар ОГТТ 0 мин (ммол/л)	125	4,37±1,02	94	4,25±0,75*	82	4,63±0,94
Кр. захар ОГТТ 60 мин (ммол/л)	110	7,62±1,99^	75	6,72±2,08**	78	7,87±2,09
Кр. захар ОГТТ 120 мин (ммол/л)	119	5,86±1,62	74	5,70±1,45	81	6,06±1,54
ИРИ ОГТТ 0 мин (mU/l)	86	18,24±9,86^^^	72	8,16±4,22***	69	20,35±11,67
ИРИ ОГТТ 60 мин (mU/l)	54	108,70±78,26^^	62	65,50±49,05***	54	129,26±79,32
ИРИ ОГТТ 120 мин (mU/l)	57	66,69±50,11^	61	39,40±33,11***	53	90,22±74,22
НОМА индекс	86	3,80±2,41^^^	72	1,56±0,97***	68	4,32±2,69
Отношение кр. захар/ИРИ на 0 мин	86	0,34±0,22^^^	72	0,68±0,39***	68	0,32±0,22
*- Статистически значима разлика (p<0,05) между група 2 и група 3; ** - Статистически значима разлика (p<0,01) между група 2 и група 3; *** - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 2 и група 3 ^ - Статистически значима разлика (p<0,05) между група 1 и група 2; ^^ - Статистически значима разлика (p<0,01) между група 1 и група 2; ^^^ - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 1 и група 2 n= брой пациентки, за които има данни за съответния показател						

Най-високи стойности на кръвната захар и ИРИ в хода на ОГТТ и НОМА индекса се наблюдаваха в групата със СПЯ и затлъстяване, а най-ниски при жените със СПЯ без затлъстяване (фигура 7).



Фигура 7. Сравнение на ИРИ на 0, 60 и 120 мин в хода на ОГТТ и НОМА индекса между трите групи пациентки

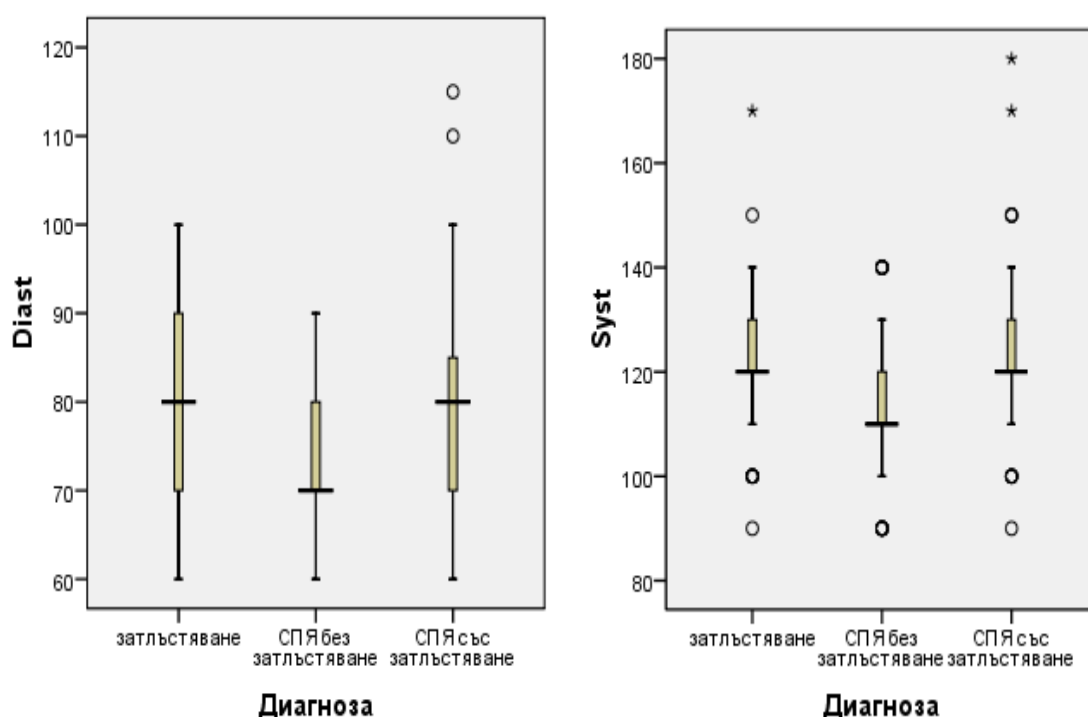
Установихме изразена положителна корелация между телесното тегло и серумния инсулин на гладно и НОМА-индекса в общата група ($r=0,58$ и $r=0,59$ съответно, $p<0,01$), която беше най-изразена в групата на пациентки със СПЯ без затлъстяване. По-слаба беше зависимостта за серумния инсулин на 60 и 120 мин ($r=0,29$ и $r=0,26$ съответно, $p<0,01$). Трябва да се отбележи, че WSR корелираше по-добре с нивата на серумния инсулин на гладно и НОМА-

индекса ($r=0,57$ и $r=0,59$ съответно) от WHR ($r=0,40$ и $r=0,38$ съответно), което го прави по-добър маркер за неблагоприятен метаболитен профил.

Таблица 11 Сравнение на показателите на липидната обмяна, артериалното налягане и ЕКГ-характеристиките между трите групи пациентки						
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	n		n		n	
Дислипидемия (%)	125	44,0% ^{^^}	91	15,4% ^{***}	81	40,7%
Лечение за дислипидемия (%)	125	4,8%	91	1,1%	80	2,5%
Общ холестерол (ммол/л)	122	4,73±0,94	89	4,60±0,97	81	4,68±0,81
HDL (ммол/л)	95	1,27±0,28 ^{^^}	52	1,52±0,40 ^{**}	66	1,28±0,34
LDL (ммол/л)	95	2,73±0,88	52	2,78±0,94	65	2,64±0,73
VLDL (ммол/л)	94	0,67±0,43 ^{^^}	49	0,37±0,18 ^{***}	64	0,71±0,43
Триглицериди (ммол/л)	125	1,76±0,75 ^{^^}	89	0,91±0,37 ^{***}	80	1,56±0,72
Артериална хипертония (%)	125	31,2% ^{^^}	93	1,1% ^{***}	81	29,6%
Лечение за артериална хипертония (%)	125	12,8% ^{^^}	93	1,1% ^{***}	81	18,5%
Систолно АН (mmHg)	125	124,00 ±12,44 ^{^^}	90	113,78±12,09 ^{***}	81	123,77±14,41
Диастолно АН (mmHg)	125	80,00±9,20 ^{^^}	90	73,11±8,16 ^{***}	81	80,06±10,29
cQT-интервал (сек)	19	0,41±0,02	9	0,41±0,04	18	0,40±0,03
RR-интервал (сек)	22	0,73±0,13 ^{^^}	9	0,89±0,16 [*]	19	0,74±0,09
Сърдечна честота (у/мин)	27	84,48±11,46 ^{^^}	9	68,22±9,64 [*]	25	79,48±8,95
[*] - Статистически значима разлика ($p<0,05$) между група 2 и група 3; ^{**} - Статистически значима разлика ($p<0,01$) между група 2 и група 3; ^{***} - Статистически значима разлика ($p<0,001$) между група 2 и група 3; [^] - Статистически значима разлика ($p<0,05$) между група 1 и група 2; ^{^^} - Статистически значима разлика ($p<0,01$) между група 1 и група 2; ^{^^^} ($p<0,001$) между група 1 и група 2; n= брой пациентки, за които има данни за съответния показател						

Най-висока честота на дислипидемия беше наблюдавана в групата на затлъстяване без СПЯ (44%), следвана от групата на жените със СПЯ и затлъстяване (40%), докато жените със СПЯ без затлъстяване имаха сигнификатно по-ниска честота на дислипидемия в сравнение с другите две групи – 15% (таблица 11). Не се наблюдаваше разлика обаче в честотата на прилаганото по отношение на дислипидемията лечение. Пациентките без затлъстяване имаха значимо по-висок HDL-холестерол и по-ниски VLDL-холестерол и триглицериди в сравнение с тези със затлъстяване. Не се наблюдаваха сигнификантни разлики в липидния профил между жените със затлъстяване със и без СПЯ.

Честотата на артериалната хипертония също беше значимо по-висока при двете групи на жени със затлъстяване (31,2% и 29,6%) в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване (едва 1,1%), които имаха и най-ниски средни стойности на систолно и диастолно артериално налягане (фигура 8).



Фигура 8. Сравнение на систолното и диастолното артериално налягане между трите групи пациентки

Намерихме умерена корелация между телесното тегло и нивата на триглицеридите ($r=0,39$, $p<0,01$), която обаче след разделянето на пациентките по групи персистираше само в групата на СПЯ без затлъстяване. Единствено в тази група се наблюдаваше и обратна зависимост на HDL-холестерола и теглото ($r= -0,45$, $p<0,01$). Подобно на въглехидратната обмяна и тук WSR показва по-силна корелация от WHR с нивата на HDL-холестерола ($r= -0,27$ спрямо $r= -0,09$), VLDL-холестерола ($r= 0,38$ спрямо $r= 0,29$) и триглицеридите ($r= 0,41$ спрямо $r= 0,27$), но не и с общия холестерол ($r= 0,03$ спрямо $r= 0,14$).

Таблица 12 Сравнение на чернодробните показатели между трите групи пациентки						
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	п		п		п	
АСАТ (U/l)	100	20,08±10,57	57	20,37±21,10	66	25,27±19,15
АЛАТ (U/l)	107	23,76±16,33 ^{^^}	61	17,57±9,65 ^{**}	71	28,07±23,68
АФ (U/l)	105	109,20±46,102	54	90,85±49,74 ^{**}	62	120,58±55,07
ГГТ (U/l)	101	24,11±14,33 [^]	56	16,97±11,62 ^{***}	71	30,30±21,90
Стеатоза (%)	35	57,1% ^{^^}	13	7,7% ^{***}	25	72,0%
*- Статистически значима разлика ($p<0,05$) между група 2 и група 3; ** - Статистически значима разлика ($p<0,01$) между група 2 и група 3; *** - Статистически значима разлика ($p<0,001$) между група 2 и група 3; ^ - Статистически значима разлика ($p<0,05$) между група 1 и група 2; ^^ - Статистически значима разлика ($p<0,01$) между група 1 и група 2; ^^^ - Статистически значима разлика ($p<0,001$) между група 1 и група 2 п= брой пациентки, за които има данни за съответния показател						

Чернодробните показатели, нивата на чернодробните ензими и честотата на чернодробна стеатоза бяха сингификантно по-ниски в групата със СПЯ без затлъстяване (таблица 12). Въпреки липсата на сигнифканта разлика в честотата на чернодробна стеатоза между жените със затлъстяване със и без СПЯ, се наблюдава тенденция за по-висока честота в групата на СПЯ със затлъстяване – 72% срещу 57,1%, която кореспондира и с тенденцията към по-високи показатели за инсулинова резистентност в тази група.

Установихме и изразена корелация между телесното тегло и наличието на стеатоза ($r=0,56$, $p<0,01$). В този контекст може да се твърди, че основен фактор за развитие на неалкохолен стетаохепатит е затлъстяването. Интерес предизвикват значимо по-високите нива на АЛАТ при жените със затлъстяване и СПЯ в сравнение с тези само със затлъстяване. Жените със СПЯ без затлъстяване обаче имаха по-ниска честота на чернодробна стеатоза от останалите две групи, които имат и затлъстяване.

Таблица 13						
Сравнение на хормоналните показатели между трите групи пациентки						
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	n		n		n	
Тестостерон (нмол/л)	53	2,03±1,22	85	2,42±1,51	67	2,94±1,72##
Естрадиол (пмол/л)	37	0,39±0,34	62	0,45±0,47	40	0,72±1,50
Андростендион (нмол/л)	17	11,58±9,32	48	13,16±9,33	33	13,34±7,53
DHEAS (мкмол/л)	24	7,32±4,29	60	9,24±4,76	54	9,49±4,98
17-ОН- прогестерон (нмол/л)	16	2,50±1,45	37	3,40±2,93	38	3,49±2,76
ЛХ (U/l)	42	2,91±1,85^^	74	5,74±4,01	59	5,17±4,25##
ФСХ (U/l)	42	3,33±1,94	76	3,40±2,07	60	3,25±1,81
Пролактин (U/l)	47	355,19±235,88	54	388,45±241,52	49	310,65±184,77
Кортизол 8 ч (нмол/л)	52	405,14±119,38	30	414,67±156,03	41	392,35±134,26
Кортизол 22 ч (нмол/л)	44	103,35±97,67	15	111,37±39,19	29	138,44±113,19
ТСХ (U/l)	62	2,09±0,99	39	2,02±1,51	45	1,84±1,17
## - Статистически значима разлика ($p<0,01$) между група 1 и група 3; ^^ - Статистически значима разлика ($p<0,001$) между група 1 и група 2 n= брой пациентки, за които има данни за съответния показател						

Нивата на тестостерона бяха по-високи при пациентките със СПЯ и затлъстяване (таблица 13), което е в подкрепа на факта, че затлъстяването влошава хода на СПЯ. Не се установиха значими разлики в нивата на останалите андрогени, TSH, пролактина и кортизола. Нивата на ЛХ бяха очаквано по-високи и при двете групи жени със СПЯ.

Таблица 14 Сравнение на данните за клиничен хиперандрогенизъм между трите групи пациентки						
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	п		п		п	
Клин. хиперандрогенизъм(%)	60	53,3%^ [^]	83	77,1%***	72	86,1%
Хирзутизъм(%)	60	51,7%^ [^]	82	72,0%***	72	84,7%
Повишено окосмяване по горната уста(%)	48	31,2%^ [^]	67	53,7%**	55	58,2%
Повишено окосмяване по бакенбардите(%)	46	23,9%^ [^]	67	47,8%**	55	58,2%
Повишено окосмяване по брадата(%)	47	37,6%	67	50,7%***	55	70,9%#
Повишено окосмяване по гърдите(%)	47	10,6%^ [^]	67	34,3%**	54	37,0%
Повишено окосмяване по корема(%)	48	27,1%^ ^{^^}	67	62,7%**	56	60,7%
Повишено окосмяване по вътр. страна на бедрата(%)	48	14,6%^ ^{^^}	66	50,0%***	55	65,5%
Акне(%)	50	4,0%	70	12,9%	62	1,6%
Андрогенна алопеция(%)	50	4,0%	73	6,8%	63	1,6%
Ferriman-Gallwey score	12	7,42±2,47	37	9,16±3,59	15	9,40±4,17
# - Статистически значима разлика (p<0,05) между група 1 и група 3; * - Статистически значима разлика (p<0,05) между група 2 и група 3; ** - Статистически значима разлика (p<0,01) между група 2 и група 3; *** - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 2 и група 3 ^ - Статистически значима разлика (p<0,05) между група 1 и група 2; ^^ - Статистически значима разлика (p<0,01) между група 1 и група 2; ^^^ - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 1 и група 2 п= брой пациентки, за които има данни за съответния показател						

Показателите за клиничен хиперандрогенизъм бяха по-високи в групата със затлъстяване и СПЯ (таблица 14), което е в подкрепа на виждането, че затлъстяването се наслажда върху нарушенията, предизвикани от синдрома на поликистозните яйчници и води до влошаване на клиничната изява на синдрома.

Таблица 15						
Сравнение на овариалната функция между трите групи пациентки						
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	п		п		п	
PCO	31	16,1% ^{^^}	85	84,7%	62	79,0% ^{###}
Десен яйчник PCO (%)	29	17,2% ^{^^}	74	87,8%	56	67,9% ^{###}
Ляв яйчник PCO (%)	29	13,8% ^{^^}	77	74,0%	56	75,0% ^{###}
Обем на десен яйчник (мл)	18	6,99 ±3,36 [^]	54	11,75±6,16	37	10,37±5,94
Обем на ляв яйчник (мл)	20	4,87±3,06 [^]	54	9,18±4,46 ^{***}	35	11,13±6,16
Възраст на менархе (години)	87	12,73±1,66	86	13,05±1,74	69	12,66±1,62
Продължителност на менструалния цикъл (дни)	44	29,55±6,01 ^{^^}	56	51,14±23,12 [*]	30	40,87±16,86 ^{##}
Продължителност на менструалното кървене (дни)	33	4,88±2,84	44	4,95±1,09	22	6,27±5,55
Менструални нарушения (%)	107	39,3% ^{^^}	92	78,3%	79	80,0% ^{###}
Редовен менструален цикъл (%)	106	60,7% ^{^^}	93	21,7%	80	20,0% ^{###}
Олигоменорея (%)	104	28,8% ^{^^}	93	66,7%	80	66,2% ^{###}
Хиперменорея (%)	103	6,8%	91	3,3%	80	7,5%
Полименорея (%)	103	2,9%	92	0%	80	1,2%
Опсоменорея (%)	103	3,9%	92	3,3%	80	2,5%

Аменорея (%)	103	5,8%	92	10,9%	80	13,8%
Бременности	98	0,59±0,77 ^{^^}	87	0,15±0,45	81	0,42±0,78
Раждания	97	0,51±0,71 ^{^^}	87	0,10±0,34*	81	0,31±0,63
Спонтанни аборти	89	0,07±0,36	86	0,05±0,26	78	0,08±0,35
Безплодие (%)	40	25,0%^	20	55,0%	28	50,0%
## - Статистически значима разлика (p<0,01) между група 1 и група 3; ### - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 1 и група 3; * - Статистически значима разлика (p<0,05) между група 2 и група 3; *** - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 2 и група 3 ^^ - Статистически значима разлика (p<0,01) между група 1 и група 2; ^^^ - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 1 и група 2 n= брой пациентки, за които има данни за съответния показател						

Най-висока честота на менструални нарушения се наблюдаваше в групата на СПЯ със затлъстяване (81%) спрямо 78,3% при жените със СПЯ без затлъстяване и тези със затлъстяване без СПЯ – 39,3% (таблица 15). И в трите групи най-висока беше честотата на олигоменореята в сравнение с другите видове менструални нарушения. Най-голямата средна продължителност на менструалния цикъл беше установена в групата на СПЯ без затлъстяване – 51,1 дни в сравнение с групите на СПЯ със затлъстяване и затлъстяване без СПЯ – 40,9 дни и 29,5 дни съответно.

Жените със затлъстяване без СПЯ имаха най-висока честота на бременности и раждания и най-ниска на безплодие – 25% спрямо 50% и 55% в групите на СПЯ със и без затлъстяване съответно. Не се установи разлика в честотата на спонтанни аборти между трите групи.

Таблица 16 Сравнение на показателите на кръвната картина между трите групи пациентки						
	Затлъстяване без СПЯ		СПЯ без затлъстяване		СПЯ със затлъстяване	
	n		n		n	
Еритроцити	125	4,59±0,49	89	4,51±0,37	79	4,66±0,39
Хемоглобин	125	135,58±12,45	89	135,66±12,40	80	139,80±9,66#
Хематокрит	104	0,40±0,04	86	0,40±0,03	74	0,41±0,03
MCV	88	86,05±7,12 ^{^^}	67	90,26±4,96	56	87,77±5,09
MCH	87	29,04±2,78 ^{^^}	67	30,48±1,66	56	29,66±1,71
MCHC	82	334,87±17,14	63	336,83±13,95	49	334,82±19,79
Тромбоцити	106	306,96±82,36 ^{^^}	81	272,69±57,37	74	307,32±67,85
MPV	78	8,58±1,13	59	8,71±0,98	46	8,73±1,09
Левкоцити	123	7,87±2,51 ^{^^}	87	6,88±2,14*	80	7,84±2,24
СУЕ	124	15,11±9,16 ^{^^}	83	7,75±5,51***	78	14,38±10,04
# - Статистически значима разлика (p<0,05) между група 1 и група 3; * - Статистически значима разлика (p<0,05) между група 2 и група 3; *** - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 2 и група 3 ^^ - Статистически значима разлика (p<0,01) между група 1 и група 2; ^^^ - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 1 и група 2 n= брой пациентки, за които има данни за съответния показател						

Не се установиха значими разлики в показателите на кръвната картина между трите групи пациентки с изключение на сигнификантно по-ниските стойности на левкоцитите и СУЕ при жените със СПЯ без затлъстяване в сравнение с останалите две групи (таблица 16). Наблюдавахме значимо по-високи нива на левкоцитите и СУЕ при пациентки с инсулинова резистентност, дефинирана както по повишения изходен инсулин, така и според НОМА индекса и покачването на ИРИ в хода на ОГТТ. По отношение на показателите на инсулиновата резистентност най-силна корелация със СУЕ се наблюдаваше за НОМА-индекса ($r=0,36$, $p<0,001$), докато връзката между НОМА и общия левкоцитен брой беше по-слаба, макар и сигнификантна ($r=0,185$, $p=0,006$).

Таблица 17 Сравнение на анализа на фамилната анамнеза за хронични заболявания между трите групи пациентки						
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	п		п		п	
Захарен диабет(%)	106	40,6%^	79	24,1%	75	42,7%*
Артерилна хипертония(%)	106	38,7%^^	79	19,0%	75	37,3%*
Дислипидемия(%)	105	0,9%	79	0%	75	0%
Затлъстяване(%)	106	28,3%^^^	79	1,3%	75	25,3%***
ИБС(%)	106	0,9%	79	1,3%	75	5,3%
Менструални нарушения(%)	106	0,9%	79	3,8%	75	1,3%
СПЯ(%)	106	0%^^^	79	12,7%	74	2,7%*
*- Статистически значима разлика ($p < 0,05$) между група 2 и група 3; *** - Статистически значима разлика ($p < 0,001$) между група 2 и група 3 ^ - Статистически значима разлика ($p < 0,05$) между група 1 и група 2; ^^ - Статистически значима разлика ($p < 0,01$) между група 1 и група 2; ^^^ - Статистически значима разлика ($p < 0,001$) между група 1 и група 2 п= брой пациентки, за които има данни за съответния показател						

Честотата на фамилна анамнеза за затлъстяване беше най-висока в групите на затлъстяване със и без СПЯ – 28,3% и 25,3% за разлика от жените със СПЯ без затлъстяване – едва 1,3% (таблица 17). При тях обаче се установи значимо по-висока честота на фамилна обремененост със СПЯ – 12,7% срещу 0% при жените без СПЯ и 2,7% при жените със затлъстяване и СПЯ. Не се установи сигнификанта разлика в честотата на фамилна анамнеза за дислипидемия и ИБС, въпреки тенденцията към по-висока честота при жените със СПЯ и затлъстяване.

Таблица 18 Сравнение на причините за хоспитализация между трите групи пациентки						
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	n		n		n	
Хирзутизъм (%)	125	4,0% ^{^^}	92	42,4%	79	35,4% ^{###}
Менструални нарушения(%)	125	9,6% ^{^^}	92	75,0% ^{**}	79	49,4% ^{###}
Безплодие(%)	125	4,0%	92	4,3%	79	8,9%
Затлъстяване(%)	125	72,0% ^{^^}	92	4,3% ^{***}	79	49,4% ^{##}
Друго(%)	124	20,2% [^]	92	9,8%	79	7,6% [#]
Среден престой в клиниката (дни)	125	8,42 ±5,47 [^]	94	6,51±4,37	82	7,89±4,78
# - Статистически значима разлика (p<0,05) между група 1 и група 3; ## - Статистически значима разлика (p<0,01) между група 1 и група 3; ### - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 1 и група 3; * - Статистически значима разлика (p<0,05) между група 2 и група 3; ** - Статистически значима разлика (p<0,01) между група 2 и група 3; *** - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 2 и група 3 ^ - Статистически значима разлика (p<0,05) между група 1 и група 2; ^^ - Статистически значима разлика (p<0,01) между група 1 и група 2; ^^ - Статистически значима разлика (p<0,001) между група 1 и група 2 n= брой пациентки, за които има данни за съответния показател						

Основната причина, която кара пациентките със СПЯ без затлъстяване да търсят лекарска помощ, са менструалните нарушения, докато при останалите две групи водещо е затлъстяването.

Таблица 19
Сравнение на лечението преди и след хоспитализацията между трите групи пациентки

	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	n		n		n	
КОК преди хоспитализацията(%)	125	4,8% ^{^^}	92	46,7% ^{***}	78	34,6%
Метформин преди хоспитализацията (%)	125	10,4%	92	7,6%	78	17,9%#
Доза на метформина преди хоспитализацията (мг)	11	1915,91±701,63	7	1700,00±547,723	9	1886,11±467,56
КОК+метформин преди хоспитализацията (%)	125	0%	92	0% ^{**}	65	7,7%#
Оперативно лечение преди хоспитализацията	125	0% ^{^^}	92	6,5% ^{**}	78	7,7%
КОК след хоспитализацията(%)	125	4,8% ^{^^}	92	28,3% ^{***}	78	28,2%
Метформин след хоспитализацията (%)	125	48,8%	92	44,6% ^{***}	78	78,2%###
Доза на метформина след хоспитализацията (мг)	61	2033,6±411,9 ^{^^}	41	1815,9±324,51*	62	1816,1±480,1
КОК+метформин след хоспитализацията (%)	125	1,6% ^{^^}	92	8,7% ^{***}	78	19,2%#
Оперативно лечение след хоспитализацията (%)	125	0%	92	0%	78	0%

- Статистически значима разлика ($p < 0,05$) между група 1 и група 3; ## - Статистически значима разлика ($p < 0,01$) между група 1 и група 3; ### - Статистически значима разлика ($p < 0,001$) между група 1 и група 3; * - Статистически значима разлика ($p < 0,05$) между група 2 и група 3; ** - Статистически значима разлика ($p < 0,01$) между група 2 и група 3; *** - Статистически значима разлика ($p < 0,001$) между група 2 и група 3 ^ - Статистически значима разлика ($p < 0,05$) между група 1 и група 2; ^^ - Статистически значима разлика ($p < 0,01$) между група 1 и група 2; ^^ - Статистически значима разлика ($p < 0,001$) между група 1 и група 2
n= брой пациентки, за които има данни за съответния показател

Много повече жени от група 3 се лекуват с комбинирано лечение – КОК + метформин в сравнение със слабите жени със СПЯ както преди, така и след хоспитализацията - 1,5% спрямо 8,5% и 7,6% спрямо 20,8% съответно (таблица 19). Прави впечатление, че много по-голям процент (77,8%) жени със СПЯ и затлъстяване се лекуват с метформин след дехоспитализацията в сравнение с групата само със затлъстяване без СПЯ (42,2%). Този факт не съответства с установената от нас сходна степен на инсулинова резистентност в двете групи.

Приложението на метформин е най-често при групата със затлъстяване и СПЯ и не се различава сигнификантно между останалите две групи. Това може да се обясни с по-изразената инсулинова резистентност при пациентки, при които СПЯ се съчетава със затлъстяване. Трябва да се отбележи обаче, че слабите пациентки със СПЯ започват терапия с инсулинови чувствители също толкова често, колкото и жените само със затлъстяване. Остава обаче въпросът как е установена инсулиновата резистентност при всяка конкретна пациентка.

В практиката са застъпени няколко критерия за обективизиране на инсулиновата резистентност:

1. Повишен базален инсулин
2. Понижено изходно съотношение глюкоза/инсулин (под 0,333 при ммол/л)
3. Покачване на инсулина над 100 mU/l в хода на ОГТТ
4. Покачване на инсулина над 5 пъти спрямо изходния
5. Повишен НОМА индекс над 2,0

От 375 жени със СПЯ и/или затлъстяване в базата данни общо 155 имаха пълния набор от показатели от проведен ОГТТ с проследяване на ИРИ в хода на теста на 0, 60 и 120 мин. При всяка една от тях бяха оценени наличието на нарушена гликемия на гладно (НГГ)/нарушен въглехидратен толеранс (НГТ) и инсулинова резистентност по горепосочените критерии (таблица 20).

Таблица 20. Инсулинова резистентност според различните критерии в общата група (n=155)		
	Брой	% от общия брой
НГГ/НГТ	20	12,9%
Повишен базален инсулин	62	40,0%
Покачване на инсулина над 100 mU/l на 60 мин	62	40,0%
Покачване на инсулина над 100 mU/l на 120 мин	28	18,1%
Покачване на инсулина над 5 пъти спрямо изходния	108	69,7%
Понижено изходно съотношение глюкоза/инсулин<0,333	71	45,8%
Повишен НОМА индекс > 2,0	93	60,0%

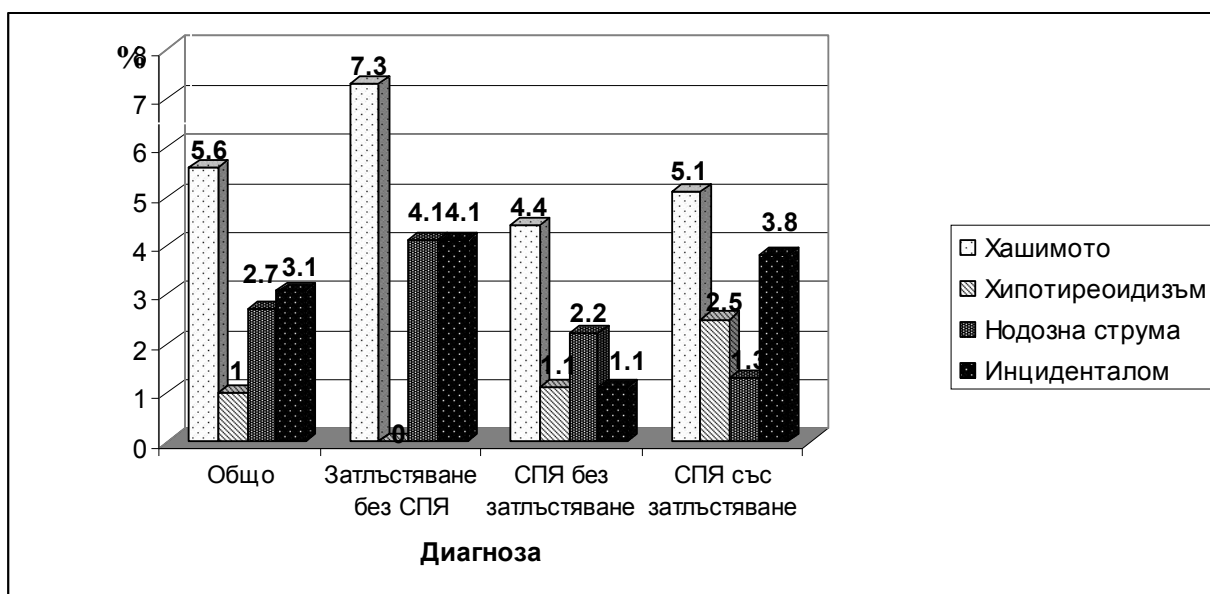
Най-висока честота на инсулинова резистентност в общата група се установи при използване на критерия за покачване на ИРИ>5 пъти спрямо изходния, а най-ниска при ИРИ > 100 mU/l на 120 мин от ОГТТ (таблица 20). Най-малко въглехидратни нарушения при изследваните жени се установяват ако се използва само ОГТТ без изследване на ИРИ. Повишеният базален инсулин, инсулинът на 60 мин от ОГТТ и изходното отношение глюкоза/инсулин имаха сходна диагностична стойност. Трябва да се отбележи, че по време на ОГТТ два пъти повече жени реагираха с повишаване на ИРИ > 100 mU/l на 60-та минута, отколкото на 120-та минута.

След разделяне на пациентките по групи (таблица 21) – затлъстяване без СПЯ, СПЯ без затлъстяване и СПЯ със затлъстяване се установи, че при двете групи със затлъстяване повишеният НОМА индекс има сходна (при жените със затлъстяване без СПЯ) и дори по-висока (при жените със затлъстяване и СПЯ) диагностична стойност от тази на покачването на инсулина > 5 пъти спрямо изходното ниво. При жените без затлъстяване обаче този показател остава с най-висока диагностична стойност, като регистрира 71,4% жени с инсулинова резистентност в сравнение с НОМА индекса – 39,4%.

Таблица 21. <i>Инсулинова резистентност според различните критерии</i>						
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ (n=56)		Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=56)		Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=43)	
	брой		брой		Брой	
НГГ/НГТ (%)	6	10,7%	5	8,9%	9	20,9%
Повишен базален инсулин(%)	28	50,0%	5	8,9%	29	67,4%
Покачване на инсулина над 100 mU/l на 60 мин(%)	26	46,4%	9	16,1%	27	62,8%
Покачване на инсулина над 100 mU/l на 120 мин(%)	12	21,4%	5	8,9%	11	25,5%
Покачване на инсулина над 5 пъти спрямо изходния(%)	39	69,6%	40	71,4%	29	67,4%
Понижено изходно съотношение глюкоза/инсулин(%)	30	53,6%	12	21,4%	29	67,4%
Повишен НОМА индекс (%)	39	69,6%	17	30,4%	37	86,0%

Тук отново се наблюдава много по-висока честота на покачване на ИРИ > 100mU/l на 60-та мин. от ОГТТ в сравнение със 120 мин.

На фигура 9 е представена честотата на придружаващата ендокринна патология в общата група – еутиреоидна форма на тиреоидит на Хашимото, компенсиран хипотиреоидизъм, нодозна струма, и хипофизарен инциденталом.



Фигура 9. Честота на придружаващата ендокринна патология

Най-висока честота на тиреоидит на Хашимото беше наблюдавана в групата на затлъстяване без СПЯ, следвана от тази на СПЯ със затлъстяване, а най-ниска в групата на СПЯ без затлъстяване. Същата тенденция беше наблюдавана и по отношение на честотата на нодозната струма и хипофизарния инциденталом.

РАЗДЕЛ II

Срезово проучване

В проучването бяха включени 103 жени, разделени в следните групи - група 1 Затлъстяване без СПЯ, група 2 СПЯ без затлъстяване (с нормални и наднормено тегло) и група 3 СПЯ със затлъстяване. Антропометричните характеристики на тези групи са представени на таблица 22.

Таблица 22 <i>Антропометрични характеристики на групите</i>			
	Група 1 Затлъстяване (n=33)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=50)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=20)
Възраст (години)	32.0±8.1 ^{^^}	24.0±5.0	25.1±4.8 ^{###}
ИТМ (кг/м ²)	41.2±9.6 ^{^^}	22.6±3.3 ^{***}	36.2±6.1 [#]
Талия (cm)	113.2±15.3 ^{^^}	77.3±9.1 ^{***}	104.4±13.5 [#]
Ханш (cm)	127.1±15.3 ^{^^}	96.9±8.9 ^{***}	118.9±9.5 [#]
WHR	0.89±0.08 ^{^^}	0.79±0.06 ^{***}	0.88±0.08
WSR	0.69±0.09 ^{^^}	0.47±0.06 ^{***}	0.64±0.09 [#]
^{***} p<0,001 между група 2 и група 3; ^{^^} p<0,001 между група 1 и група 2; [#] p< 0,05; ^{###} p<0,001 между група 1 и група 3 ИТМ – индекс на телесната маса WHR – отношение талия/ханш WSR – отношение талия/ръст			

Пациентките със СПЯ със и без затлъстяване не се различаваха по възраст, докато тези със затлъстяване без СПЯ бяха на значимо по-висока възраст.

Пациентките със затлъстяване със или без СПЯ имаха значимо по-висока честота на висцерално затлъстяване от тези със СПЯ без затлъстяване, въпреки че около 20—30% от тях имаха висцерално преразпределение на мастната тъкан (таблица 23).

Таблица 23. Наличие на висцерално затлъстяване според различните критерии			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 СПЯ без затлъстяване	Група 3 СПЯ със затлъстяване
WC>80 cm	100%***	32%	100%
WHR>0,85	81,8%***	20%	70%
WSR>0,5	100%***	30%	95%
*** p<0,001 разлика между групите WC – обиколка на талията WHR – отношение талия/ханш WSR – отношение талия/ръст			

Бяха изследвани корелационните зависимости между талията, WHR, WSR и показателите на глюкозния и липидния метаболизъм. Сигнификантните корелации са показани на таблица 24. Установи се силна зависимост между показателите за висцерално затлъстяване и базалните нива на ИРИ и НОМА-индекса, но не и със стимулираните нива на инсулина в хода на ОГТТ, както и с нивата на кръвната захар (базално и след обременяване). По отношение на липидния профил значима корелация имаше само с нивата на триглицеридите и HDL- и VLDL-холестерола, но не и с общия и LDL-холестерола. Корелационните зависимости на висцералното затлъстяване и артериалното налягане бяха доста по-слаби, като WHR не показва значима връзка.

Таблица 24. Корелационни коефициенти за талията, WHR, WSR и показателите на глюкозния и липидния метаболизъм							
	ИРИ 0 мин	НОМА	HDL	VLDL	Триглицериди	Сист. АН	Диаст. АН
Талия	0,56***	0,47***	-0,37**	0,42***	0,41***	0,23*	0,25*
WHR	0,41***	0,33**	-0,24*	0,34**	0,34**		
WSR	0,54***	0,46***	-0,34**	0,37**	0,38***	0,22*	0,23*
VAI	0,51***	0,50***	-0,50***	0,83***	0,92***		0,24*
*p<0,05; ** p<0,01; p<0,001 WHR – отношение талия/ханш WSR – отношение талия/ръст; VAI- visceral adiposity index							

WHR показва най-слаба корелация с показателите за инсулинова резистентност и артериалното налягане, докато обиколката на талията и WSR имаха сходна корелация с ИПИ на гладно, HOMA-индекса и систолното и диастолното артериално налягане. По отношение на VLDL и триглицеридите трите маркера за висцерално затлъстяване показаха сходна корелация. VAI имаше силна корелация с нивата на VLDL-холестерола и триглицеридите, което най-вероятно е свързано с факта, че във формулата за изчисляването му влизат два други показателя на липидния метаболизъм (общия холестерол и HDL-холестерола).

При пациентките с висцерално затлъстяване според различните критерии се установиха значимо по-високи нива на кръвната захар в хода на ОГТТ (само според VAI), на ИПИ на 0 (VAI, WHR, WSR и WC), 60 (VAI и WHR) и 120 мин (VAI, WHR, WSR и WC), HOMA-индекса (VAI, WHR, WSR и WC), HDL-холестерола (VAI, WHR, WSR и WC), VLDL-холестерола (VAI, WHR, WSR и WC) и триглицеридите (VAI, WHR, WSR и WC), АЛАТ (VAI, WHR, WSR и WC), алкалната фосфатаза (VAI, WHR, WSR и WC) и ГГТ (WHR, WSR), пикочна киселина (VAI, WHR, WSR и WC), левкоцити (VAI, WSR и WC) и СУЕ (VAI, WHR, WSR и WC).

Жените със СПЯ без затлъстяване имаха по-нисък сърдечно-съдов риск, като повече от половината имаха нисък риск според консенсуса на АЕ-PCOS в сравнение с нито една жена в групата на пациентките със СПЯ и затлъстяване, където $\frac{1}{4}$ от жените имаха висок сърдечно-съдов риск (таблица 25).

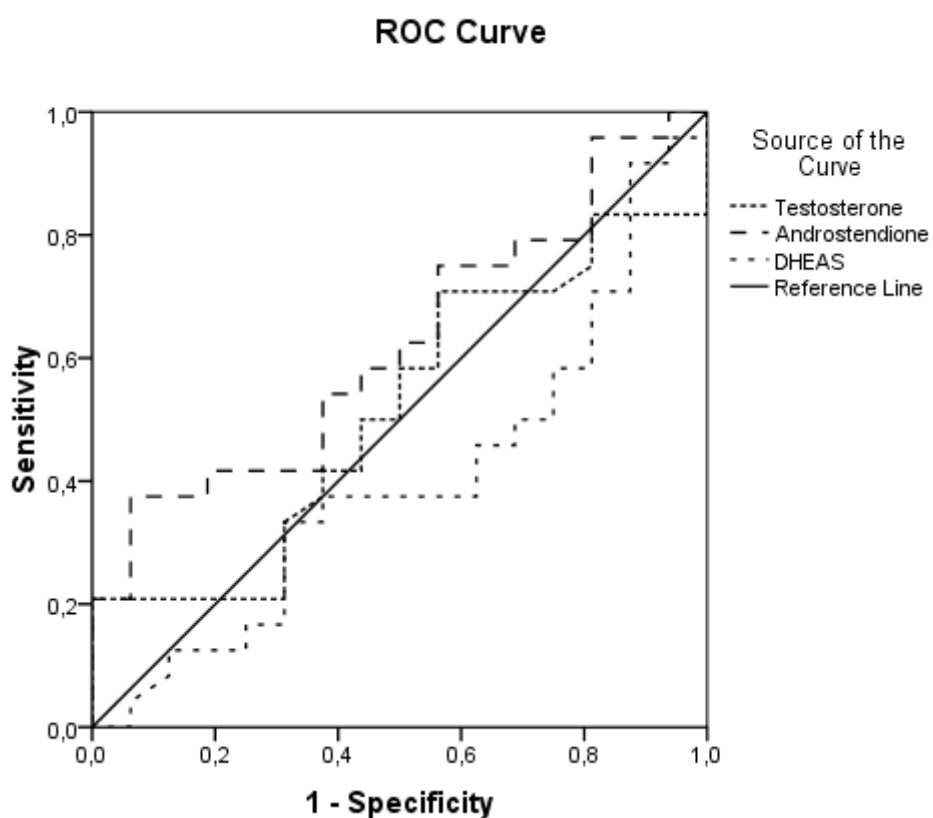
Таблица 25.

Сравнение на сърдечно-съдовия риск според критериите АЕ-PCOS на между жените със СПЯ със и без затлъстяване

	СПЯ без затлъстяване	СПЯ със затлъстяване
Нисък риск	60,0 %	0%
Умерен риск	40,0%	75,0%
Висок риск	0%	25,0%

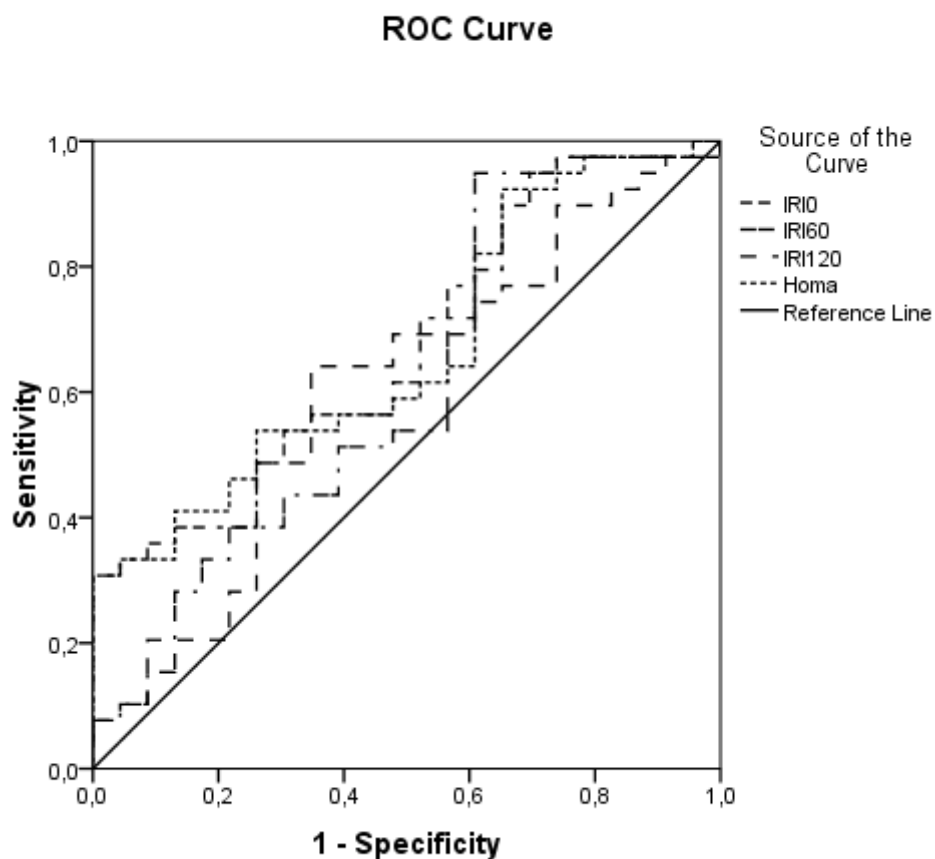
Тъй като броят на пациентките с висок сърдечно-съдов риск според АЕ-PCOS беше сравнително малък, ние ги прибавихме към тези с умерен риск и анализирахме 2 групи – с и без риск. Представените ROC-криви са изчислени на базата на тези две категории.

Нивата на андрогените и ИРИ по време на ОГТТ имаха по-ниска стойност като предиктори на повишения сърдечно-съдов риск от обиколката на талията и WSR при пациентки със СПЯ (фиг. 10 и фиг. 11).



Хормон	Площ под кривата	p
Тестостерон	0,516	NS
DHEAS	0,402	NS
Андростендион	0,622	NS

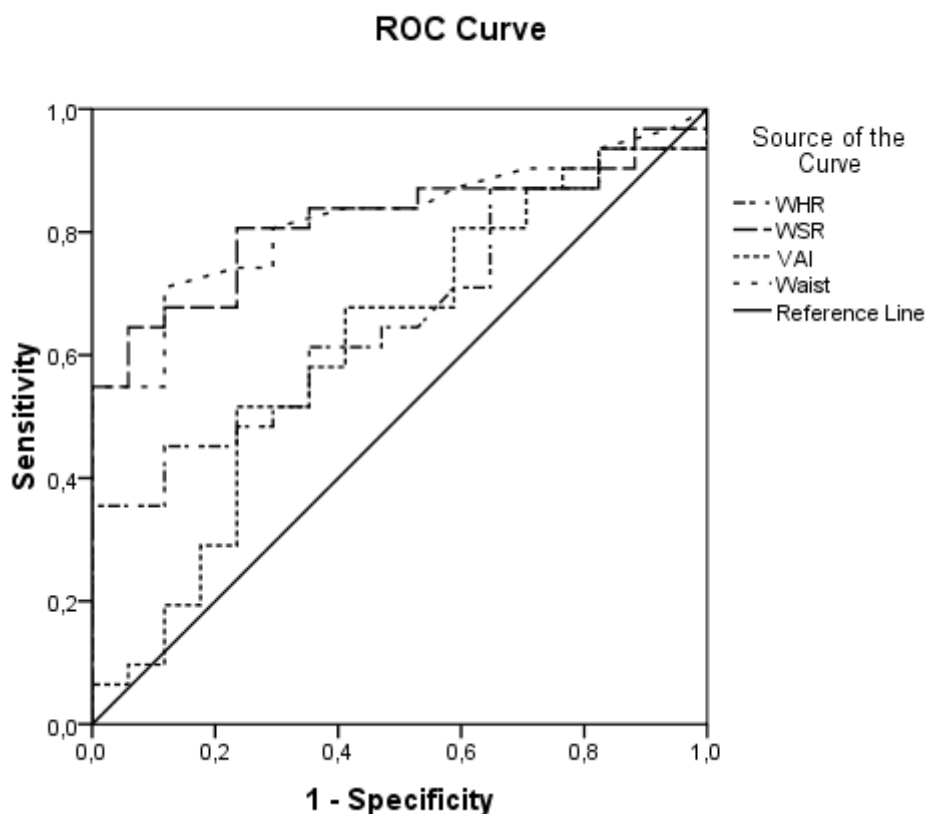
Фигура 10. ROC (receiver operating characteristic) curve за нивата на андрогените за оценка на сърдечно-съдовия риск според критериите на АЕ-PCOS



	Площ под кривата	p
ИРИ 0	0,672*	p<0,05
ИРИ 60	0,614	NS
ИРИ 120	0,606	NS
Нома- индекс	0,668*	p<0,05
* p<0,05		

Фигура 11. ROC (receiver operating characteristic) крива за ИРИ по време на ОГТТ за оценка на сърдечно-съдовия риск според критериите на АЕ-PCOS

Само ИРИ на 0 мин и НОМА-индексът показаха статистическа значимост за предсказване на повишения сърдечно-съдов риск, която обаче е по-ниска от тази за WSR и обиколката на талията.



	Площ под кривата	p
Талия	0,820*	p<0,001
WHR	0,664	NS
WSR	0,816*	p<0,01
VAI	0,617	NS
* p<0,01		

Фигура 12. ROC (receiver operating characteristic) curve за антропометричните показатели за висцерално затлъстяване за оценка на сърдечно-съдовия риск според критериите на AE-PCOS

Най-висока предиктивна стойност се установи за WSR и VAI, докато за обиколката на талията и класическия показател за висцерално затлъстяване – WHR връзката не беше сигнификантна.

Чувствителността и специфичността на някои прагови стойности на WSR за оценка на сърдечно-съдов риск са показани на таблица 26.

Таблица 26. <i>Чувствителност и специфичност на някои прагови стойности на WSR за оценка на сърдечно-съдов риск при пациентки със СПЯ</i>		
Прагова стойност	Чувствителност	Специфичност
0,45	0,85	0,47
0,46	0,85	0,58
0,47	0,85	0,65
0,48	0,81	0,65
0,49	0,81	0,71
0,50	0,78	0,76
0,51	0,69	0,76
0,52	0,69	0,89
0,53	0,66	0,89
0,54	0,66	0,96
0,55	0,63	0,96

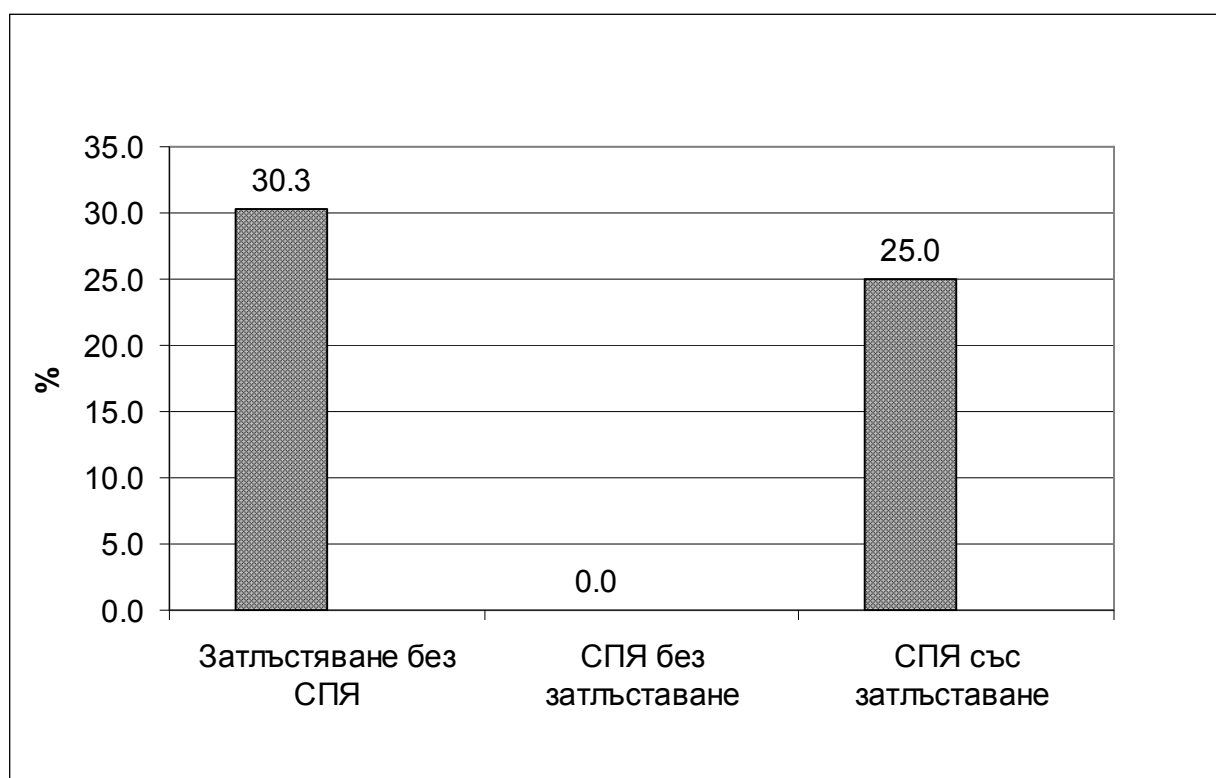
Най-добро отношение чувствителност/специфичност се установи за праговата стойност 0,50. Що се отнася до обиколката на талията, двете прагови стойност 80 см и 88 см показват еднаква сума чувствителност + специфичност, но за сметка на значимо по-високата чувствителност на границата 80 см (таблица 27).

Таблица 27

Чувствителност и специфичност на две често използвани прагови стойности на обиколката на талията за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациентки със СПЯ

Прагова стойност	Чувствителност	Специфичност
80 cm	0,81	0,70
88 cm	0,63	0,88

Данните за наличие на метаболитен синдром при трите групи пациентки са представени на фигура 13.



Фигура 13. Честота на метаболитния синдром в трите групи (%)

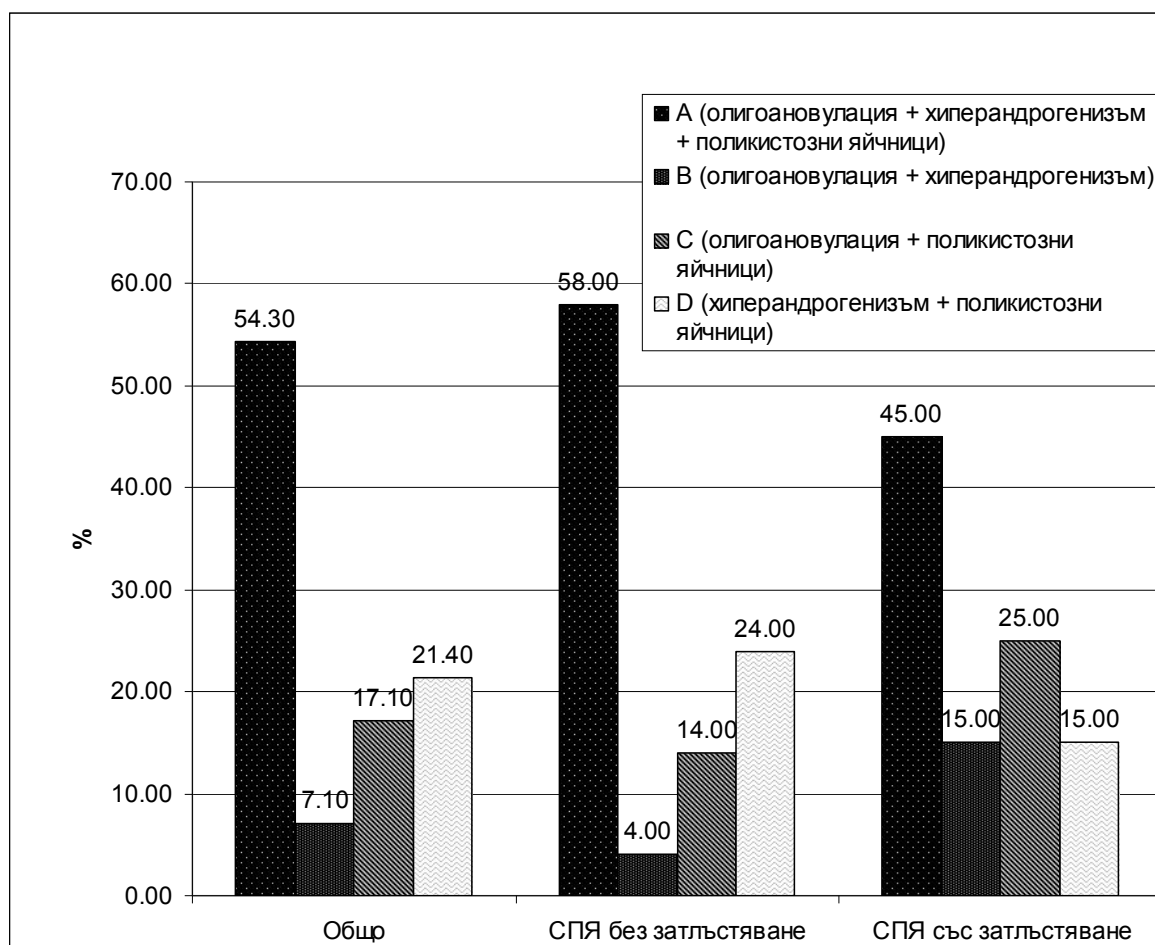
При пациентките със СПЯ без затлъстяване не се установи метаболитен синдром, докато при тези със затлъстяване без СПЯ и СПЯ със затлъстяване честотата му беше 30,3% и 25% съответно. В изследваната от нас група жени нямаше такива с 4 и 5 компонента на метаболитния синдром.

Установихме слаба положителна корелация между възрастта и наличието на метаболитен синдром ($r=0,272$) и абдоминално затлъстяване според WHR и WSR ($r=0,381$ и $r=0,346$ съответно), но не и според VAI.

След разделяне на общата група според броя на налични компоненти на метаболитен синдром (0, 1, 2 или 3) се установи, че жените без нито един компонент на метаболитен синдром имаха сигнификантно по-ниска възраст, по-нисък ИТМ, WHR, WSR, % мастна тъкан, ИРИ на гладно, НОМА индекс, общ левкоцитен брой и СУЕ в сравнение с останалите три групи (таблица 28). Най-високи стойности на посочените показатели се установиха в групата с три компонента на синдрома, т.е с разгърнат метаболитен синдром. Не се установиха разлики в хормоналния статус, Ferriman-Gallwey скората, нивата на NT-pro-BNP, MPO, MCP-1, фетуин А и витамин Д.

Таблица 28. Разлики във възрастта, ИТМ, WSR, WHR, ИРИ, НОМА-индекса, левкоцитите и СУЕ между жените с различен брой компоненти на метаболитен синдром				
	0 компонента (n=32) 31,1%	1 компонент (n=29) 28,2%	2 компонента (n=27) 26,2%	3 компонента (n=15) 14,6%
Възраст (години)	22,6±3,8**	28,0±7,1	28,3±7,8^^	30,7±7,8¥¥
ИТМ (кг/м ²)	20,8±1,8***	32,9±8,9	36,7±8,9^^^	40,4±10,9¥¥¥
WHR	0,80±0,05**	0,86±0,09	0,88±0,08^^^	0,89±0,04¥¥¥
WSR	0,40±0,03***	0,61±0,1	0,64±0,1^^^	0,67±0,1¥¥¥
% мазнини	22,8±5,0***	39,2±8,3§	43,1±5,9^^^	44,7±4,5¥¥
ИРИ 0мин (mU/l)	7,7±4,1*	12,9±9,1	18,1±10,6^^^	21,4±10,7¥¥
НОМА-индекс	1,4±0,8*	2,4±1,8§	3,8±3,2^^	4,3±1,9¥¥¥
Левкоцити	6,5±2,01	7,3±2,01	7,9±2,0^	8,4±1,8¥
СУЕ	5,2±3,1*	10,0±7,3	9,9±6,4^	19,2±11,9¥¥
* p<0,05 между 0 и 1 компонент; ** p<0,01 между 0 и 1 компонент; *** p<0,001 между 0 и 1 компонент ^ p<0,05 между 0 и 2 компонента; ^^ p<0,01 между 0 и 2 компонента; ^^p<0,001 между 0 и 2 компонента ¥p<0,05 между 0 и 3 компонента; ¥¥ p<0,01 между 0 и 3 компонента; ¥¥¥p<0,001 между 0 и 3 компонента §p<0,05 между 1 и 3 компонента; §§ p<0,01 между 1 и 3 компонента; §§§p<0,001 между 1 и 3 компонента				

При всяка от жените със СПЯ се определи съответния фенотип. От всички 70 жени със СПЯ 38 бяха с фенотип А (олигоановулация + хиперандрогенизъм + поликистозни яйчници), 5 с фенотип В (олигоановулация + хиперандрогенизъм), 12 с фенотип С (олигоановулация + поликистозни яйчници) и 15 с фенотип D (хиперандрогенизъм + поликистозни яйчници). Резултатите са представени на фигура 14.



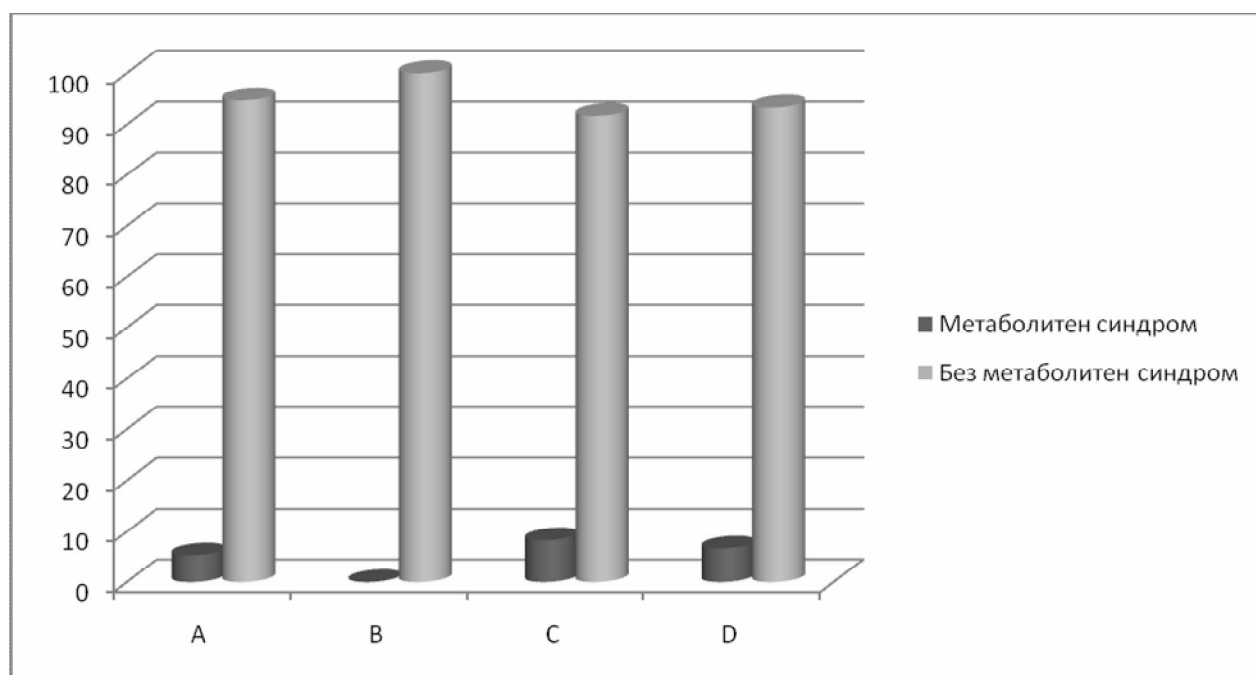
Фигура 14. Честота на отделните фенотипи в рамките на СПЯ

Установи се статистически значима разлика в показателите за висцерално затлъстяване между различните фенотипи в рамките на СПЯ (Таблица 29). Правят впечатление значимо по-високите средни стойности на обиколката на талията, WHR, WSR и VAI при пациентките с олигоановулация и хиперандрогенизъм, но без поликистозни яйчници при ехографски преглед. Разлики между останалите групи не бяха установени както по отношение на

показателите за висцерално затлъстяване, така и по отношение на други рискови фактори като наличие на инсулинова резистентност, артериална хипертония и дислипидемия.

Таблица 29. <i>Показатели за висцерално затлъстяване при различните фенотипи в рамките на СПЯ</i>				
	Фенотип А (54,3%)	Фенотип В (7,1%)	Фенотип С (17,1%)	Фенотип D (21,4%)
Обиколка на талията (см)	82,7±14,3	103,8±31,2*	88,3±14,6	82,1±11,9
WHR	0,81±0,06	0,93±0,13*	0,84±0,08	0,79±0,05
WSR	0,5±0,09	0,64±0,19*	0,54±0,10	0,49±0,07
VAI	1,1±0,6	3,14±2,3*	1,39±0,45	1,39±0,78
А= олигоановулация + хиперандрогенизъм + поликистозни яйчници В = олигоановулация + хиперандрогенизъм С = олигоановулация + поликистозни яйчници D = хиперандрогенизъм + поликистозни яйчници * p< 0,05				

Честотата на метаболитен синдром между различните фенотипи не се различаваше значимо (фигура 15).



Фигура 15. Честота на метаболитния синдром при различните фенотипи на СПЯ

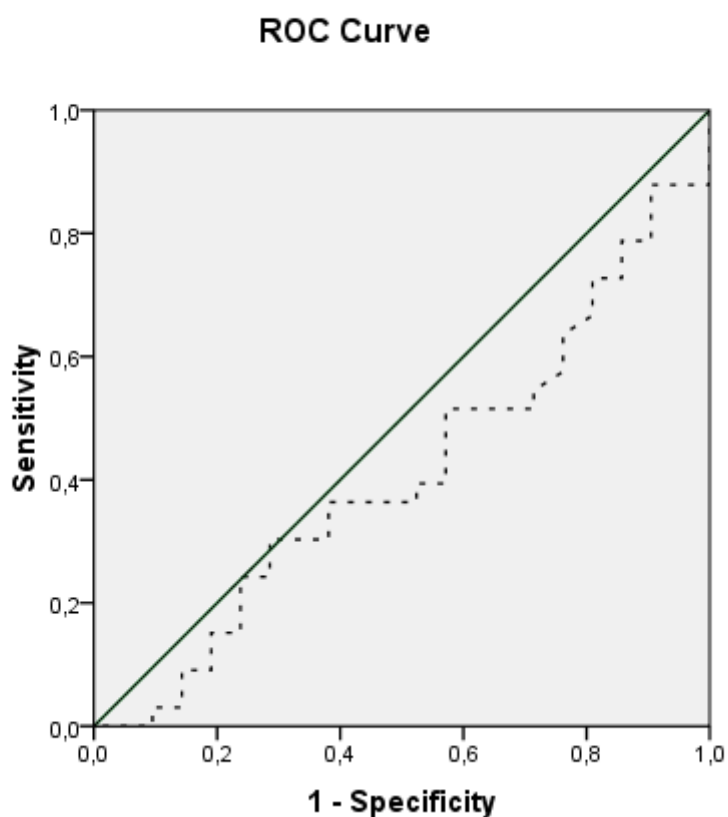
Изследване на NT-pro-BNP

NT-pro-BNP беше изследван при 70 жени (таблица 30).

Таблица 30. <i>Резултати от изследването на NT-pro-BNP</i>			
	Група 1 Затлъстяване (n=16)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=37)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=17)
NT-pro-BNP пг/мл	46,9±57,0	43,5±52,9	47,9±37,7
NT-pro-BNP>103 пг/мл (%)	12,5	8,1	5,9
n= брой пациенти			

Не установихме статистически значима разлика между нивата на NT-pro-BNP в трите групи, както и между пациентки със и без метаболитен синдром и с различен сърдечно -съдов риск по критериите на АЕ-PCOS, въпреки че делът на жените с повишен NT-pro-BNP беше два пъти по-висок при жените със затлъстяване без СПЯ, отколкото при тези със СПЯ и затлъстяване. Честотата на пациентките с нива на NT-pro-BNP над горната граница от 103 пг/мл не се различаваше значимо между групите, макар че беше малко по-висока при жените със затлъстяване без СПЯ.

NT-pro-BNP показва значима корелация с ИРИ на 120 мин ОГТТ ($r = 0,33$, $p < 0,05$) и корелираше слабо с HDL-холестерола ($r = 0,31$, $p < 0,05$), но не и с други показатели на липидния метаболизъм.



Фигура 16. ROC (receiver operating characteristic) крива за NT-pro-BNP като показател за оценка на сърдечно-съдовия риск според AE-PCOS

Фигура 16 демонстрира, че NT-pro-BNP има слаба способност да предсказва повишения сърдечно-съдов риск според консенсуса на AE-PCOS при пациентки със СПЯ.

Изследване на миелопероксидазата (МРО)

Миелопероксидазата беше изследвана при 75 пациентки (таблица 31).

Таблица 31. <i>Резултати от изследването на миелопероксидазата</i>			
	Група 1 Затлъстяване (n=27)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=31)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=17)
МРО пг/мл	162,3±103,0	234,6±205,8	170,0±155,9
МРО > 72.67 нг/мл	85,2%	87,1%	82,4%
n= брой пациенти			

Не установихме значима разлика в нивата на МРО между жените от трите групи. Независимо от това обаче прави впечатление високата честота на нива над нормата, която е сходна при различните пациентки.

Установи се положителна корелация между нивата на МРО и серумния креатинин ($r=0,348$; $p=0,004$), но не и с телесното тегло и показателите за инсулинова резистентност.

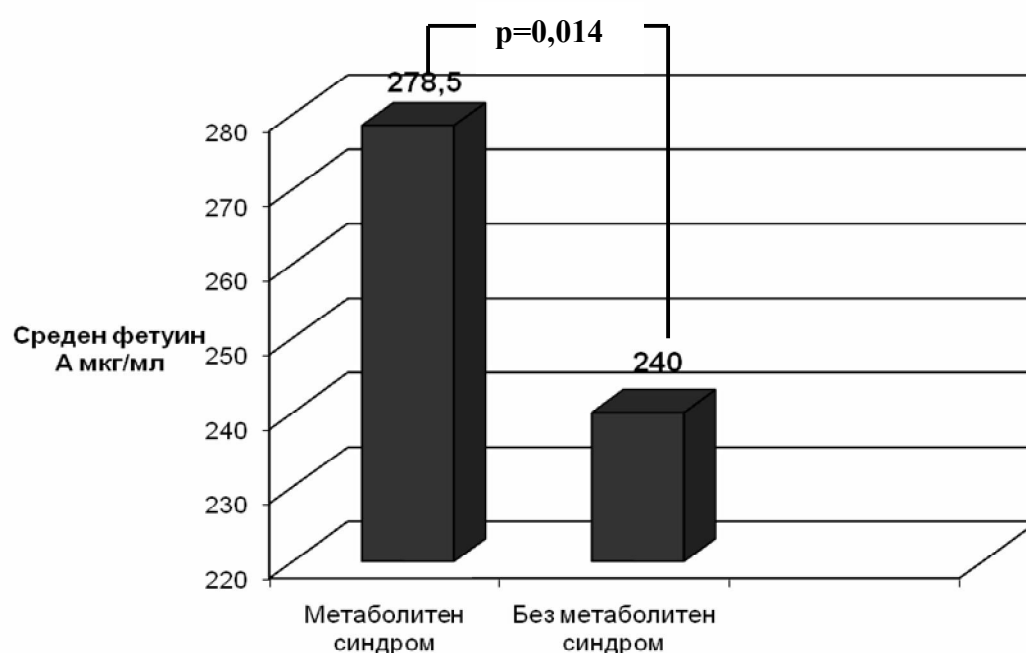
Изследване на Фетуин А

Фетуин А беше изследван при 59 пациентки (таблица 32).

Таблица 32 <i>Резултати от изследването на фетуин А</i>			
	Група 1 Затлъстяване (n=19)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=27)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=13)
Фетуин А мкг/мл	252,2±37,6	237,1±48,1	257,9±45,3
n= брой пациенти			

Не се установиха статистически значими разлики в нивата на фетуин А между трите групи пациентки.

При жените с метаболитен синдром се установиха значимо по-високи стойности на фетуин А, отколкото при тези без ($278,5 \pm 41,1$ мкг/мл спрямо $240,0 \pm 42,4$ мкг/мл, $p = 0,014$) (фигура 17).



Фигура 17. Нива на фетуин А при пациентки със и без метаболитен синдром

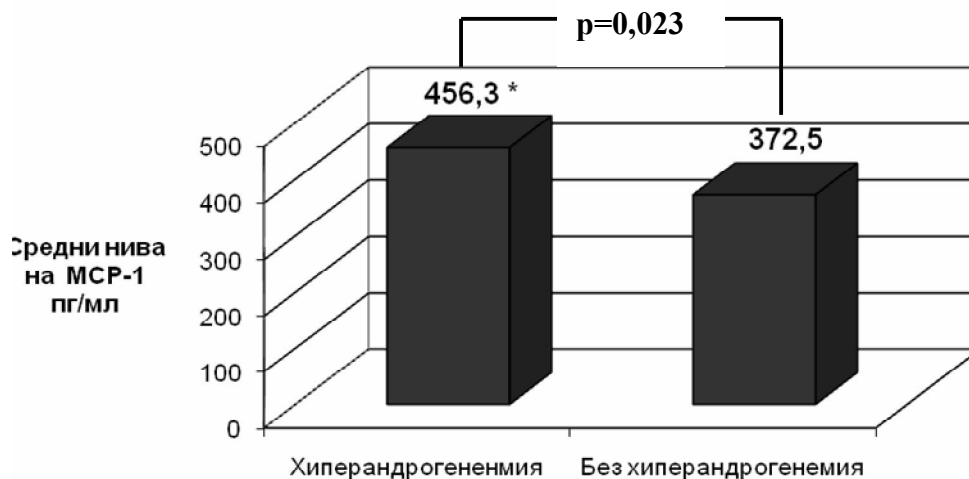
Изследване на МСР-1

МСР-1 беше изследван при 59 пациентки (таблица 33).

Таблица 33			
Резултати от изследването на МСР-1			
	Група 1 Затлъстяване (n=19)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=27)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=13)
МСР-1 пг/мл	392,5±151,4	431,7±157,9	402,0±71,9
n= брой пациенти			

Не се установиха статистически значими разлики в нивата на МСР-1 между трите групи пациентки, между пациенти с различен фенотип, със и без абдоминално затлъстяване или инсулинова резистентност по различните критерии, със и без артериална хипертония или дислипидемия.

При жените с хиперандрогенемия наблюдавахме значимо по-високи стойности на МСР-1, отколкото при тези без (456,3±141,1 пг/мл спрямо 372,5±108,5 пг/мл; $p=0,023$).



Фигура 18. Нива на МСР-1 при пациентки със и без хиперандрогенемия

Установихме положителна корелация между нивата на МСР-1 и тези на серумния тестостерон ($r=0,4$; $p=0,002$), но не и на другите андрогени.

Изследване на 25(ОН)Д

25(ОН)Д беше изследван при 103 жени (таблица 34).

Таблица 34. <i>Резултати от изследването на 25(ОН)Д</i>			
	Група 1 Затлъстяване (n=33)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=50)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=20)
25(ОН)Д нмол/л	40.9±23.6 [^]	52.3±25.3	40.6±19.9*
25(ОН)Д ≥ 75 нмол/л (оптимално ниво)	9.1%	14%	10%
25(ОН)Д 75-50 нмол/л (недостатъчност)	18.2%	26%	20%
25(ОН)Д < 50 нмол/л (дефицит)	72.7%	60%	70%
* p<0,05; между група 1 и група 3; ^ p<0,005 между група 1 и група 2;			

Пациентките със затлъстяване (със или без СПЯ) имаха значимо по-ниски нива на 25(ОН)Д в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване. Приблизително 2/3 от пациентките и в трите групи се оказаха с витамин Д дефицит, макар честотата на витамин Д дефицита да е малко по-малка в групата на СПЯ без затлъстяване. Нивата на 25(ОН)Д демонстрираха значима негативна корелация с телесното тегло, ИТМ, обиколката на талията, отношението талия/ръст, мастната маса и процента мастна тъкан (таблица 35). Не се установи корелация между 25(ОН)Д и показателите на въглехидратната обмяна – кръвна захар и ИРИ на гладно и в хода на ОГТТ и НОМА-индекса.

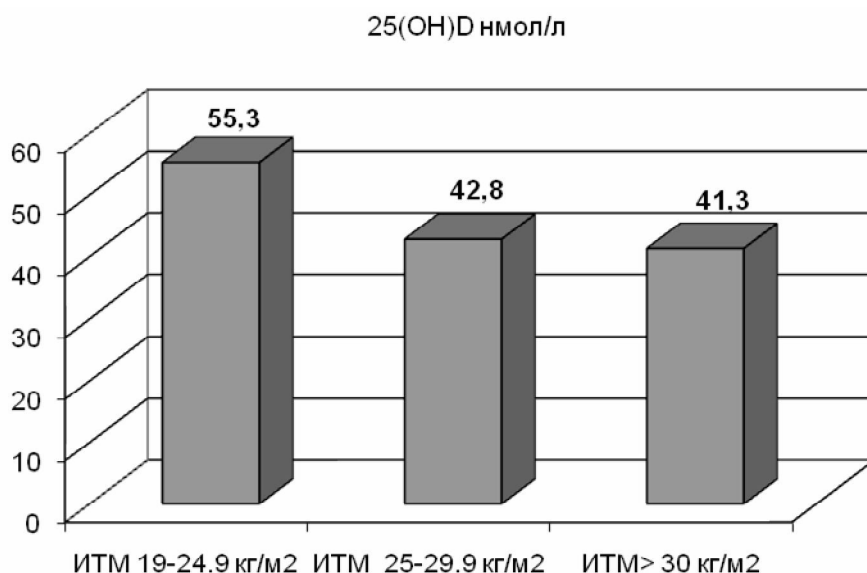
Таблица 35. Корелационни коефициенти (r) между 25(ОН)Д и показателите за затлъстяване						
	weight	BMI	Waist	WSR	Fat mass	Fat%
25(ОН)D	-0.267*	-0.301*	-0.278*	-0.270*	-0.238*	-0.221*
*p<0.05						

Значима обратна корелация между 25(ОН)Д и серумния ДХЕАС ($r = -0.477$, $p < 0.05$) се установи само при пациентките с нормално телесно тегло (ИТМ < 25 кг/м²).

Пациентките с висцерално затлъстяване имаха значимо по-ниски нива на 25(ОН)Д в сравнение с тези без (таблица 36), докато такава разлика не се установи между жените със и без метаболитен синдром.

Таблица 36. Разлики в 25(ОН)Д между пациентките със и без висцерално затлъстяване според обиколката на талията и отношението талия/ръст		
		25(ОН)D нмол/л
Обиколка на талията > 80 cm	Да	40.8±20.1**
	Не	57.7±28.1
Отношение талия/ръст > 0.5	Да	42.3±23.3*
	Не	54.1±24.4
* p < 0.05; ** p < 0.01		

Установи се значима разлика в нивата на 25(ОН)Д между пациентките с нормално тегло (ИТМ 19-24,9 кг/м²), наднормено тегло (ИТМ 25-29,9 кг/м²) и затлъстяване (ИТМ > 30 кг/м²), както е показано на фигура 19.



Фигура 19. Средни нива на 25(OH)Д при пациентки с нормално телесно тегло, наднормено тегло и затлъстяване

Тъй като пробите за изследване на витамин Д бяха събирани през цялата година, се проведе анализ на дела на взетите през летния (май-октомври) и зимния сезон (ноември-април) проби във всяка една група пациентки. Не се установи статистически значима разлика в процента пациентки, изследвани през зимата и лятото съответно между жените със затлъстяване без СПЯ, СПЯ без затлъстяване и СПЯ със затлъстяване (таблица 37).

Таблица 37. <i>Резултати от изследването на 25(OH)Д</i>			
	Група 1 Затлъстяване (n=33)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=50)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=20)
Лято (май-октомври)	75,8%	58%	65%
Зима (ноември-април)	24,2%	42%	35%

С изключение на малко по-високия ИТМ ($32,7 \pm 11,4$ спрямо $28,2 \pm 8,6$) и по-високите триглицериди ($1,2 \pm 0,7$ спрямо $0,9 \pm 0,5$ ммол/л) на жените, изследвани през зимата в сравнение с лятото не се наблюдаваха разлики в

останалите антропометрични, биохимични и хормонални показатели между двете групи пациентки.

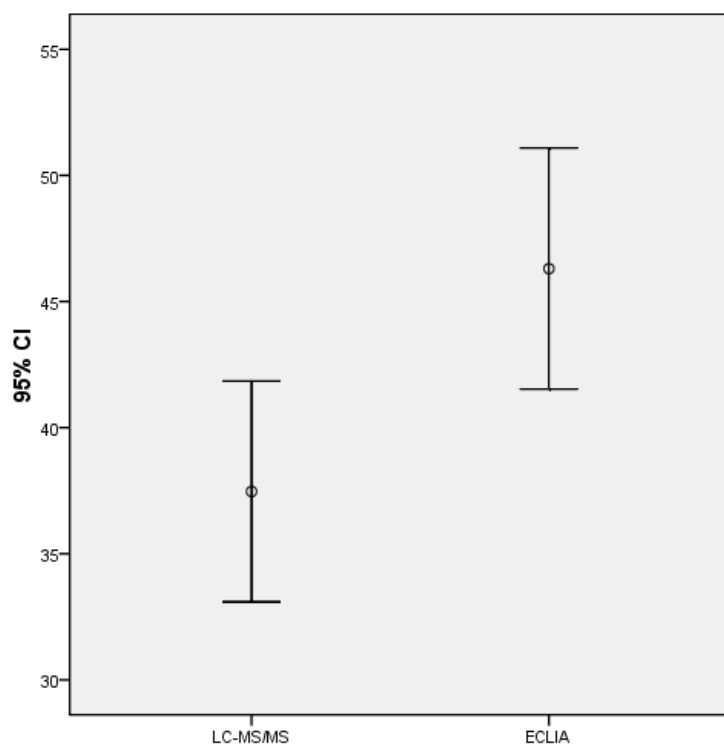
Честотата на инсулинова резистентност (ИРИ > 100 mU/l в хода на ОГТТ) при пациентки с 25(ОН)Д > 75 нмол/л беше много по-ниска в сравнение с другите две групи с недостатъчност и дефицит (8.3% спрямо 52.2% и 36.8% съответно) и общата група (36.9%). Интересно е да се отбележи, че подобни резултати не се наблюдаваха когато бяха използвани други критерии за инсулинова резистентност (ИРИ и кръвна захар на гладно и НОМА-индекс).

Таблица 38. Честота на инсулиновата резистентност (ИРИ > 100 mU/l в хода на ОГТТ) при пациентки с различен витамин Д-статус		
	Без инсулинова резистентност	С инсулинова резистентност
25(ОН)Д ≥ 75 нмол/л (оптимално ниво)	91.7%	8.3%*
25(ОН)Д 75-50 нмол/л (недостатъчност)	47.8%	52.2%*
25(ОН)Д < 50 нмол/л (дефицит)	63.2%	36.8%*
* p<0,05		

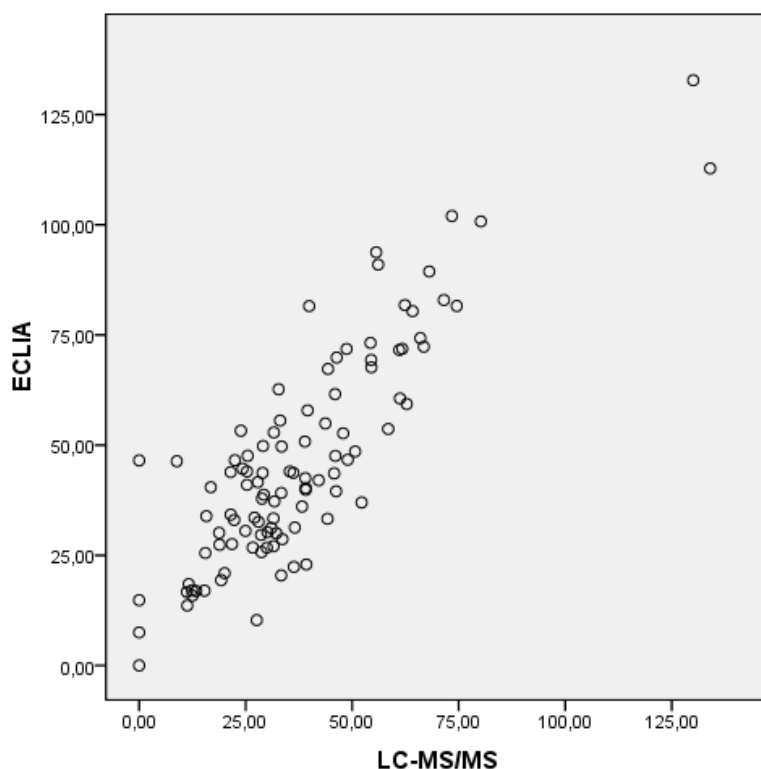
Като част от настоящето проучване проведохме и анализ на резултатите от изследването на 25(ОН)Д по два различни метода - електрохемилюминисцентен метод (ECLIA) и валидиран метод течна хорматография с тандем масспектрометрия и изотопно разреждане (ID-LC-MS/MS) при 98 пациентки от срезовото проучване.

Нивата на 25(ОН)Д бяха значимо по-високи при ECLIA в сравнение с LC-MS/MS (таблица 39, фигура.20), въпреки че между двата метода се наблюдаваше значима положителна корелация ($r=0.851$; $p<0.001$) – фигура 21.

Таблица 39			
Нива на 25(ОН)Д, измерен с ECLIA и LC-MS/MS			
	Средно	Медиана	SD
ECLIA нмол/л	47.45*	43.05	23.83
LC-MS/MS нмол/л	39.00	33.39	21.38
* $p < 0.01$			



Фигура 20. Средни нива на 25(ОН) Д според двата използвани метода



Фигура 21. Корелация между ECLIA и LC-MS/MS

Нивата на 25(ОН)Д, измерени с ECLIA показаха по-добра корелация с антропометричните показатели – телесно тегло, ИТМ, обиколка на талията и WSR, докато измерването с LC-MS/MS имаше по-добра корелация с нивата на тестостерона (таблица 40).

Таблица 41.

Корелация между измерванията на 25(ОН)Д по двата използвани метода и антропометричните показатели за висцерално затлъстяване и нивата на тестостерона

	Телесно тегло	ИТМ	Обиколка на талията	WSR	Тестостерон
LC-MS/MS	-0.118	-0.158	-0.137	-0.157	-0.267*
ECLIA	-0.267*	-0.301*	-0.278*	-0.270*	-0.196
* $p < 0.05$					

Не се установи разлика в нивата на 25(ОН)Д, измерени с ECLIA между летния (май-октомври) и зимния сезон (ноември-април), докато нивата на

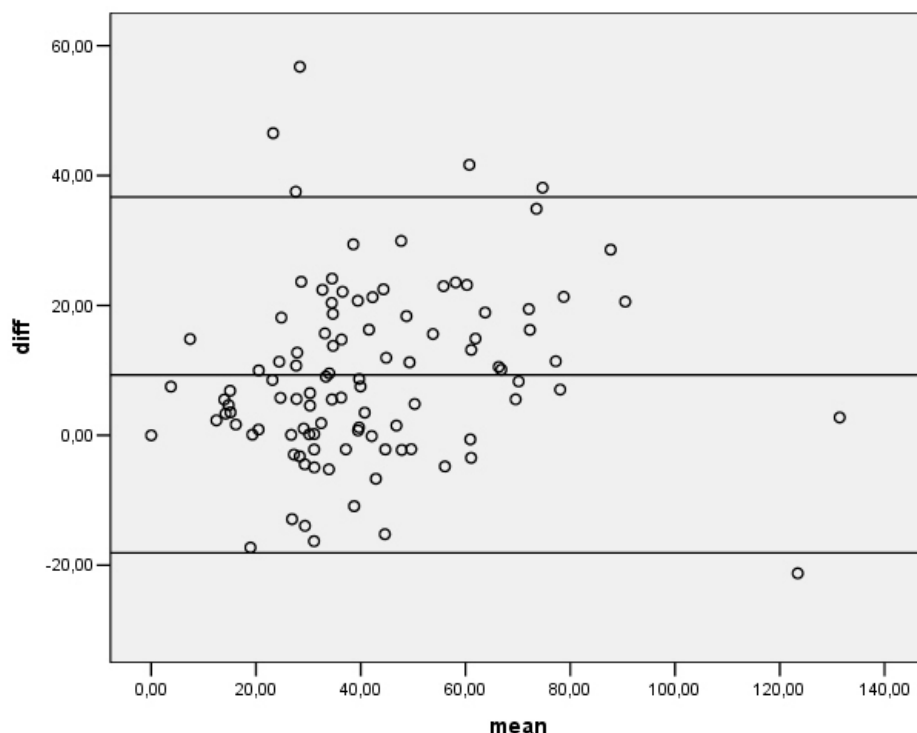
25(ОН)Д, измерени с LC-MS/MS бяха значимо по-високи през лятото, отколкото през зимата (таблица 42).

Таблица 42		
Нива на 25(ОН)Д през летния и зимния сезон		
	Лято	Зима
ECLIA	47.5±24.9	47.5±21.8
LC-MS/MS	42.3±23.0*	32.3±15.8
* p<0.05		

Установиха се значими разлики между процента жени, имащи оптимални нива на витамин Д според различните измервания. При използване на праговата стойност от 75 нмол/л, едва 3.1 % от пациентките имаха нормални нива на витамин Д според LC-MS/MS метода, докато с ECLIA 12.2% от включената в проучването популация имаше оптимални нива (таблица 43).

Таблица 43			
Недостатъчност и дефицит на витамин Д според различните методи за измерване на 25(ОН)Д			
	Оптимални нива	Недостатъчност	Дефицит
ECLIA	12.2%	22.4%	65.3%
LC-MS/MS	3.1%	20.4%	76.5%

За да се оцени степента на съгласие (взаимозаменяемостта) между двата метода за изследване на 25(ОН)Д беше използван метода на Bland и Altman [73]. За целта бяха изчислени две нови променливи - mean (средните стойност на двата метода) и diff (разликите между двата метода).

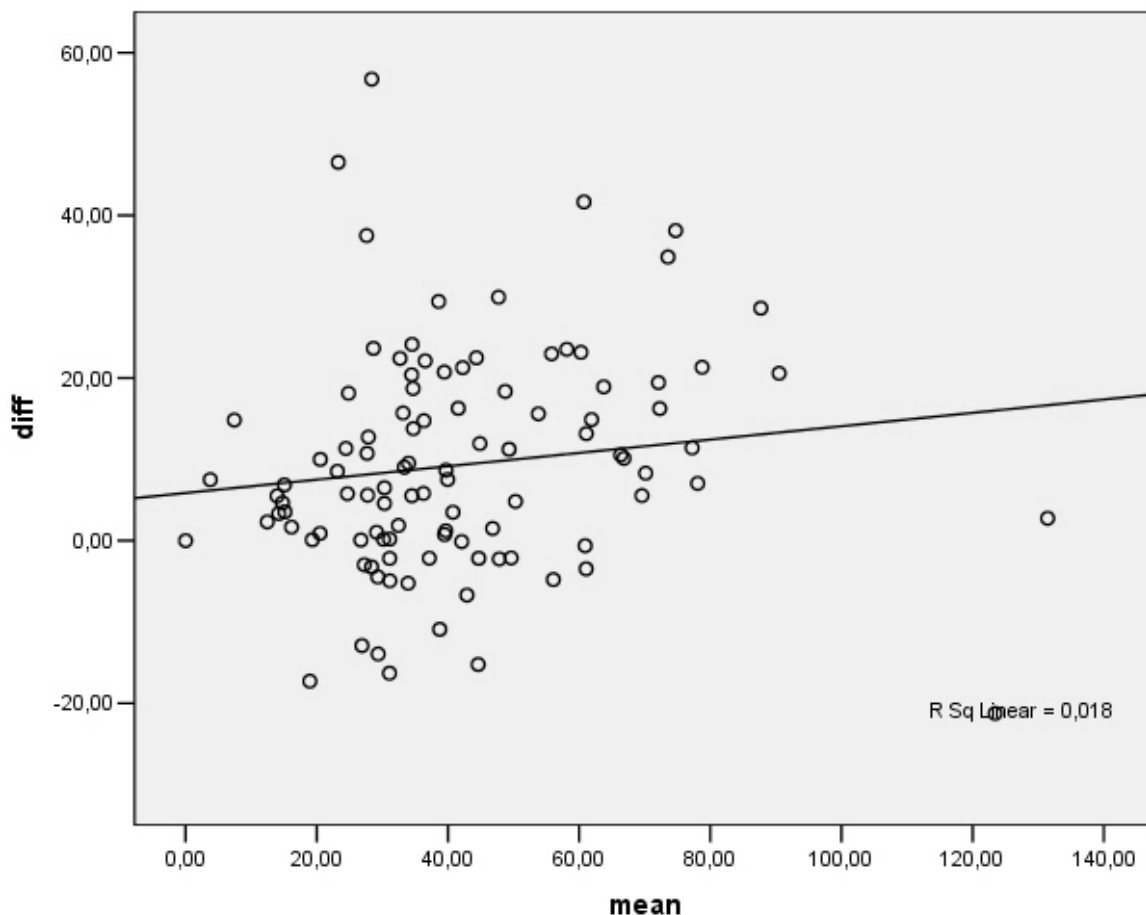


Фигура 22. Диаграма на разсейването на mean и diff. На нея са нанесени референтни линии, съответстващи на средната разлика и средната разлика плюс или минус два пъти стандартното отклонение.

Разликите, намиращи се в интервала $\bar{d} - 2s$ (средна разлика – 2 x стандартно отклонение) до $\bar{d} + 2s$ (граница на съгласие) се приемат за клинично незначими. 95% доверителен интервал за долната граница на съгласие е (-22.69; -13.51), а 95% доверителен интервал за горната граница на съгласие е (22.69; 41.29) съответно. Тези доверителни интервали са твърде широки, което отразява от една страна малкия брой на включените в анализа жени и от друга големите вариации на разликите между измерванията. Тези данни показват, че между двата метода за измерване има значителни разминавания и че степента на съгласие не е приемлива и следователно те не могат да бъдат използвани като взаимозаменяеми.

Долната диаграма на разсейването (фигура 23) визуално показва, че с нарастването на средната стойност линейно нараства и разликата между измерванията по двата метода. Това всъщност означава, че границите на съгласие ще бъдат по-широки за по-малки стойности на средната и по-тесни за големите стойности на средната. Визуалната картина обаче не е достатъчна, за да се определи дали наблюдаваната тенденция е статистически значима в популацията, от която е направена извадката. Тя

трябва да се подкрепи от регресионен анализ, който показва че разликите между двете измервания не зависят от средните стойности (регресионен коефициент 0.082, $p=0.177$).



Фигура 23. Корелация между разликата и средната на двата метода за измерване на 25(OH)Д

На базата на данните и направения анализ може да се каже, че:

1. Нивата на 25(OH)Д, измерени с ECLIA са по-високи от тези, получени с LC-MS/MS
2. Не се установява статистически значима линейна корелация между средните стойности и разликите на стойностите, получени по двата метода.
3. Съгласуваността между двата метода не е голяма и те не могат да се използват като взаимозаменяеми;
4. Чувствителността на LC-MS/MS за витамин Д недостатъчност и дефицит е по-висока от тази на ECLIA

Сравнение на антропометричните и лабораторните показатели на пациентките със СПЯ от срезовото и от ретроспективното проучване

С цел да се проследи динамиката в характеристиките на пациентките със СПЯ, преминали през клиниката през годините се проведе анализ на антропометричните и метаболитните показатели между пациентките със СПЯ от ретроспективното проучване (изключени са тези от тях, които са приемали орални контрацептиви и/или инсулинови очувствители преди хоспитализацията) и тези от ретроспективното. Данните са показани на таблица 44.

Таблица 44. Сравнение на антропометричните и лабораторните показатели на пациентките със СПЯ от срезовото проучване с тези от ретроспективното		
	Ретроспективно (n=65)	Проспективно (n=70)
Възраст (г)	26,5±5,9	24,3±4,9
Тегло (кг)	83,7±22,6	71,7±20,7**
ИТМ кг/м ²	31,1±7,6	26,5±7,5***
Талия (см)	100,1±14,9	85,0±16,1***
Ханш (см)	112,4±14,5	103,1±13,5**
WHR	0,87±0,88	0,82±0,08**
WSR	0,61,0,08	0,51±0,10***
Кр. захар ОГТТ 0 мин (ммол/л)	4,6±0,9	4,2±0,8**
Кр. захар ОГТТ 120 мин (ммол/л)	6,0±1,5	5,9±1,4
ИРИ ОГТТ 0 мин (mU/l)	17,5±13,4	12,5±9,6*
ИРИ ОГТТ 120 мин (mU/l)	78,8±74,3	50,9±43,3
НОМА индекс	3,8±3,1	2,5±2,5**
Общ холестерол (ммол/л)	4,6±0,9	4,6±0,8
HDL (ммол/л)	1,3±0,3	1,6±0,4***

LDL (ммол/л)	2,6±0,7	2,6±0,7
Триглицериди (ммол/л)	1,4±0,8	1,0±0,5**
Систолно АН (mmHg)	121,8±13,6	116,6±12,5**
Диастолно АН (mmHg)	79,8±8,9	72,9±8,4***
АСАТ (U/l)	22,1±19,6	18,9±11,3
АЛАТ (U/l)	23,8±16,8	19,3±10,9
АФ (U/l)	123,7±57,6	64,5±17,8***
ГГТ (U/l)	26,6±19,9	17,6±12,2***
Тестостерон (нмол/л)	2,8±1,4	2,5±1,6
Андростендион (нмол/л)	15,2±8,7	10,6±7,2*
DHEAS (мкмол/л)	10,0±4,9	9,9±5,2
ЛХ (U/l)	4,9±4,0	4,5±2,9
* p<0,05; ** p< 0,01; *** p<0,001		

Пациентките със СПЯ, включени в ретроспективното и проспективното проучване бяха на сходна възраст, но тези от ретроспективното имаха значимо по-високи тегло, ИТМ, показатели за висцерално затлъстяване и инсулинова резистентност, артериално налягане, чернодробни ензими (АФ и ГГТ) и андростендион. Не се установиха разлики по отношение на останалите андрогени.

РАЗДЕЛ III

Проспективно прочуване на различни сърдечно-съдови рискови фактори при пациентки със СПЯ, третирани с метформин

Ефектът от лечението с метформин беше проследен при 26 жени (6 със затлъстяване без СПЯ, 14 със СПЯ без затлъстяване и 6 със затлъстяване) на средна възраст $26,7 \pm 5,7$ г., при които се започна лечение с метформин и бяха изследвани изходните показатели след период от 6 месеца. Сравнението между резултатите от лабораторните изследвания преди и след лечението с метформин са представени на таблица 45.

Таблица 45. Резултати преди и след лечението с метформин		
	Преди лечението	След лечението
Телесно тегло (кг)	$81,5 \pm 20,4$	$79,5 \pm 20,6^*$
ИТМ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$30,9 \pm 7,6$	$30,3 \pm 7,7$
WHR	$0,85 \pm 0,07$	$0,85 \pm 0,07$
WSR	$0,58 \pm 0,10$	$0,58 \pm 0,09$
VAI	$1,9 \pm 1,24$	$1,7 \pm 1,52$
Кр. захар ОГТТ 0 мин (ммол/л)	$4,3 \pm 0,9$	$4,3 \pm 0,6$
Кр. захар ОГТТ 60 мин (ммол/л)	$8,3 \pm 1,9$	$8,5 \pm 1,8$
Кр. захар ОГТТ 120 мин (ммол/л)	$6,7 \pm 1,8$	$6,8 \pm 1,6$
ИРИ ОГТТ 0 мин (mU/l)	$17,3 \pm 9,5$	$12,6 \pm 7,3^{**}$
ИРИ ОГТТ 60 мин (mU/l)	$129,2 \pm 82,5$	$107,2 \pm 71,4$
ИРИ ОГТТ 120 мин (mU/l)	$87,8 \pm 58,3$	$75,1 \pm 58,4$
НОМА индекс	$3,3 \pm 1,9$	$2,4 \pm 1,5^*$
Систолно АН (mmHg)	$122,9 \pm 15,7$	$124,6 \pm 12,5$
Диастолно АН (mmHg)	$77,5 \pm 9,9$	$79,5 \pm 8,6$
Общ холестерол (ммол/л)	$4,9 \pm 0,9$	$4,7 \pm 0,9$

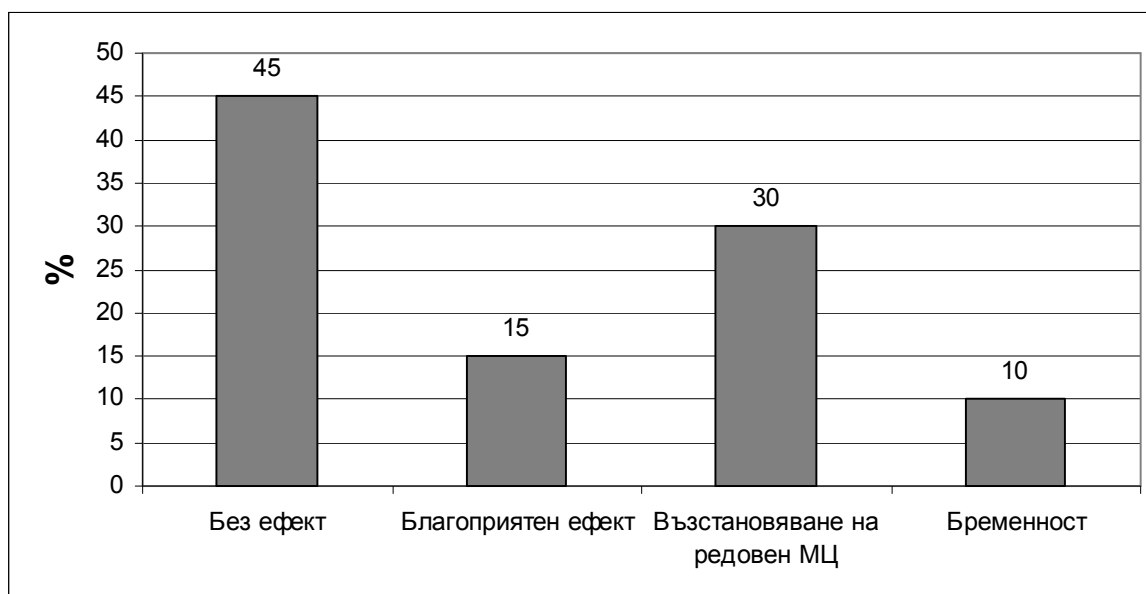
HDL (ммол/л)	1,5±0,4	1,6±0,6
LDL (ммол/л)	2,8±0,8	2,7±0,8
VLDL (ммол/л)	0,56±0,2	0,50±0,2
Триглицериди (ммол/л)	1,3±0,6	1,4±1,0
Тестостерон (нмол/л)	2,1±1,3	2,6±1,8
Андростендион (мкмол/л)	10,9±8,3	7,3±2,6
ДХЕАС (мкмол/л)	8,01±3,6	10,5±4,1
АЛАТ (U/l)	22,3±12,7	18,2±7,9
АСАТ (U/l)	21,1±12,6	17,5±7,9
АР (U/l)	71,5±12,5	73,1±21,2
ГГТ (U/l)	20,0±9,2	18,6±7,5
Хемоглобин	135,2±12,3	131,8±8,6
Хематокрит	0,41±0,03	0,39±0,02**
Еритроцити	4,5±0,2	4,4±0,3*
MCV	89,8±4,9	87,6±4,0**
MCH	29,9±1,9	29,9±1,6
MCHC	317,2±73,2	341,4±6,5**
Левкоцити	8,3±2,3	7,9±1,9
Тромбоцити	298,6±57,5	291,1 ±56,6
MPV	9,3±1,6	8,9±0,9
СУЕ	14,0±7,6	7,9±5,4***
МРО пг/мл	262,2±248,6	152,0±113,3
Фетуин А мкг/мл	240,2±56,3	241,3±39,2
МСР-1 пг/мл	400,3±136,9	379,0±124,9
*- p<0,05); ** p<0,01; *** - p<0,001		

Установи се значимо намаление на телесното тегло и ИТМ след лечението с метформин. Статистически значимо намаление се отчете само по отношение на ИРИ на 0 мин в хода на ОГТТ и НОМА-индекса, но не и на ИРИ на 60 и 120 мин. Установи се подобрене на липидния профил, без разликите да достигат статистическа значимост. Нивата на андростендиона и DHEAS също намаляват несигнификантно след лечението с метформин. Не се установиха статистически значими разлики в нивата на МРО, фетуин А и

МСП-1 преди и след лечение с метформин, въпреки тенденцията към по-ниски средни нива на МРО и МСП-1 след лечението.

Интерес представляват промените в хематологичния статус в хода на лечението с метформин, а именно значимо намаление на хематокрита, MCV и MCHC и СУЕ след лечението.

Отчете се много добър ефект от лечението с метформин по отношение на менструалния цикъл на изследваните пациентки. От 26 жени 6 (23,1%) не са имали менструални нарушения изходно. От останалите 20 жени 9 (45 %) не са имали ефект, 3 (15 %) са имали благоприятен ефект – скъсяване на менструалния цикъл в сравнение с олигоовулацията в началото, 6 (30 %) са възстановили редовен менструален цикъл, а 2 (10 %) бяха постигнали бременност, т.е 11 жени (55%) имаха подобрение в хода на лечението. Резултатите са представени на фиг. 24



Фигура 24. Ефект на метформин върху менструалния цикъл

Ефектът върху менструалния цикъл не показва корелация с промяната в телесното тегло, показателите на въглехидратната обмяна или хормоналните нива в хода на лечението.

РАЗДЕЛ IV

Оценка на информираността на пациентките със СПЯ по отношение на различни сърдечно-съдови рискови фактори с помощта на въпросник

Целта на настоящето проучване беше да се оцени доколко включените в него жени със СПЯ и/или затлъстяване са информирани по отношение на телесното си тегло, наличието при тях на затлъстяване, артериална хипертония и дислипидемия. На 100 жени беше предложено да попълнят въпросник, свързан с най-съществените и също така най-популярни сърдечно-съдови рискови фактори като затлъстяване, артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, стрес.

Пациентките бяха разделени в следните групи – група 1 *затлъстяване без СПЯ* (30 жени), група 2 *СПЯ с нормално тегло* (36 жени), група 3 *СПЯ с наднормено тегло* (14 жени) и група 4 *СПЯ със затлъстяване* (20 жени). Резултатите от антропометричните характеристики на групите са представени на таблица 46

Таблица 46 <i>Антропометрични характеристики на разглежданите групи</i>				
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ (n=30)	Група 2 СПЯ с нормално тегло (n=36)	Група 3 СПЯ с наднормено тегло (n=14)	Група 4 СПЯ със затлъстяване (n=20)
Възраст (г)	32,8±8,2	23,5±4,8	25,4±5,5	25,1±4,8
Тегло (кг)	111,7±28,4	56,6±6,8	73,4±8,2	97,6±16,6
ИТМ (кг/м ²)	41,7±9,9	20,8±1,5	27,3±1,5	36,2±6,1
WHR	0,89±0,08	0,79±0,05	0,8±0,07	0,88±0,09
WSR	0,70±0,09	0,44±0,04	0,54±0,05	0,64±0,09

Почти всички включени в проучването жени със затлъстяване са отговорили, че имат наднормено тегло и че не считат, че актуалното им тегло е подходящо за тях (таблица 47).

Таблица 47				
Телесно тегло				
<i>Знаете ли да имате наднормено тегло?</i>				
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ	Група 2 СПЯ с нормално тегло	Група 3 СПЯ с наднормено тегло	Група 4 СПЯ със затлъстяване
Да	96,7%	2,8%	71,4%	100%
Не	3,3%	97,2%	28,6%	0
Не знам	0	0	0	0
<i>Ако имате наднормено тегло, то откога е настъпило?</i>				
От детството	36,7%	2,8%	14,3%	25%
От пубертета	23,3%	0	35,7%	30%
След раждане	36,7%	0	0	30%
<i>Лекували сте се за наднормено тегло?</i>				
С диета	56,7%	2,0%	50%	65%
С физическа активност	30%	13,9%	35,7%	45%
С лекарства	13,3%	0	7,1%	5%
<i>Колко е теглото Ви сега?</i>				
Не знам	10,0%	0	7,1%	25%
<i>Считате ли, че настоящето Ви тегло е подходящо за Вас?</i>				
Да	3,3%	72,2%	0	0
Не	96,7%	25%	85,7%	100%
Не знам	0	2,8%	14,3%	0
<i>Разлика между декларираното и реалното тегло</i>				
0 кг = реално	16 (59,3%)	24 (66,7%)	9 (69,2%)	5 (33,3%)
По-ниско от реалното	4 (14,8%)	7 (19,4%)	3 (23,1%)	6 (40%)
По-високо от реалното	7 (25,9%)	5 (13,9%)	1 (7,7%)	4 (26,7%)

След сравняване на декларираното от пациентката тегло с реално измереното в Клиниката по ендокринология се установява, че най-висок процент съвпадение има в групата на жени със СПЯ и наднормено или нормално тегло (69,2% и 66,7% съответно), а най-нисък (33,3%) – в групата на СПЯ със затлъстяване. При жените със затлъстяване, но без СПЯ този процент е 59,3%. Разликите между групите обаче не достигат статистическа значимост.

По отношение на дислипидемията най-голям брой съвпадения на реалната дислипидемия със съобщената от пациентката такава имаше в групите на СПЯ без затлъстяване (с нормално или наднормено телесно тегло) – 80,0% за разлика от пациентките със СПЯ със затлъстяване и тези само със затлъстяване без СПЯ – 63,2% и 33,3% съответно ($p=0,002$). (таблица 48). 59,3% от жените със затлъстяване без СПЯ имаха дислипидемия без да подозират за това, докато този процент е по-нисък когато има поставена диагноза СПЯ. Освен това реалната честота на дислипидемията при пациентките със затлъстяване без СПЯ беше 70,0%.

Таблица 48								
Дислипидемия								
<i>Знаете ли да имате повишени нива на липидите?</i>								
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ с нормално тегло		Група 3 СПЯ с наднормено тегло		Група 4 СПЯ със затлъстяване	
	Отговор	Реално	Отговор	Реално	Отговор	Реално	Отговор	Реално
Да	13,3%	70,0%	5,6%	18,2%	7,1%	35,7%	10,0%	47,4%
Не	76,7%	30,0%	91,7%	81,8%	85,7%	64,3%	90,0%	52,6%
Не знам	10,0%	-	2,7	-	7,7%	-	0	-
<i>Колко е холестеролът Ви сега?</i>								
Не знам	96,7%		91,7%		85,7%		95,0%	

Най-голямо съвпадение се установи по отношение на наличието на артериална хипертония – 82,1% при пациентки със затлъстяване без СПЯ, 97,2% при пациентки със СПЯ с нормално тегло, 93,8% при жените със СПЯ и наднормено тегло и 82,4 при жените със СПЯ и затлъстяване (таблица 49). Не се установи статистически значима разлика в процента на съвпадение между групите. Нито една пациентка със СПЯ с нормално тегло не е посочила, че не знае дали има артериална хипертония или не. Интересно е, че повече пациентки са посочили, че имат хипертония, докато в действителност нямат такава, отколкото обратното. Освен това честотата на артериална хипертония е значително по-ниска от тази на дислипидемията.

Таблица 49								
Артериална хипертония								
Знаете ли да имате хипертония?								
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ с нормално тегло		Група 3 СПЯ с наднормено тегло		Група 4 СПЯ със затлъстяване	
	Отговор	Реално	Отговор	Реално	Отговор	Реално	Отговор	Реално
Да	36,7%	26,7%	2,8%	0	14,3%	7,1%	25,0%	15%
Не	56,7%	73,3%	97,2%	100%	85,7%	92,9%	70,0%	85%
Не знам	6,6%	-	0	-	5,0%	-	5,0%	-
Какви са обичайните стойности на артериалното налягане напоследък?								
Не знам	23,3%		55,6%		42,9%		30,0%	
Считате ли, че това налягане е подходящо за Вас?								
Да	56,7%		27,8%		50,0%		55%	
Не	16,7%		19,4%		7,1%		15%	
Не знам	26,6%		52,8%		42,9%		30%	

Данните за наличие на стрес на работното място или вкъщи сочат, че жените със СПЯ, като цяло имат по-висока честота на стрес в сравнение с тези при жените със затлъстяване без СПЯ, въпреки че резултатите не достигат статистическа значимост (таблица 50).

Таблица 50				
Стрес				
<i>Имате ли стрес на работното място?</i>				
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ	Група 2 СПЯ с нормално тегло	Група 3 СПЯ с наднормено тегло	Група 4 СПЯ със затлъстяване
Да	62,1%	68,6%	57,1%	60,0%
Не	37,9%	31,4%	42,9%	40,0%
<i>Имате ли стрес вкъщи?</i>				
Да	28,6%	31,4%	28,6%	45,0%
Не	71,4%	68,6%	71,4%	55,0%

РАЗДЕЛ V

Определяне честотата на обструктивна сънна апнея при жени със СПЯ и/или затлъстяване

Полисомнографско изследване беше проведено при 30 жени – 11 със затлъстяване без СПЯ (възраст $31,2 \pm 7,5$), 13 със СПЯ без затлъстяване (възраст $25,8 \pm 4,6$) и 6 със СПЯ и затлъстяване (възраст $25,0 \pm 5,5$). Резултатите от проведеното полисомнографско изследване са представени на таблица 51.

Таблица 51. Резултати от полисомнографското изследване при трите групи пациентки			
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ (n=11)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=13)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=6)
%REM от общия сън	10,6 $\pm$ 18,0	5,5 $\pm$ 8,7	5,0 $\pm$ 4,8
%I фаза от общия сън	8,6 $\pm$ 7,5	6,6 $\pm$ 9,4	4,4 $\pm$ 1,7
% II фаза от общия сън	40,1 $\pm$ 11,6	47,2 $\pm$ 7,7	39,4 $\pm$ 12,1
% III фаза от общия сън	27,6 $\pm$ 21,6	24,1 $\pm$ 13,2	30,4 $\pm$ 12,3
%IV фаза от общия сън	13,1 $\pm$ 13,7	16,5 $\pm$ 10,8	20,8 $\pm$ 14,1
Обструктивни апнеи/час	43,1 $\pm$ 85,8	0,46 $\pm$ 1,1	0,8 $\pm$ 0,7
Смесени апнеи/час	5,9 $\pm$ 17,04	0,08 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,4
AI (апнея индекс)	12,4 $\pm$ 25,5	0,3 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,2
Хипопнеи/час	76,9 $\pm$ 75,6 ^{^^}	5,7 $\pm$ 9,5*	23,5 $\pm$ 17,2
АНИ (апнея-хипопнея индекс)	24,8 $\pm$ 31,5 ^{^^}	1,0 $\pm$ 1,4**	4,7 $\pm$ 3,2

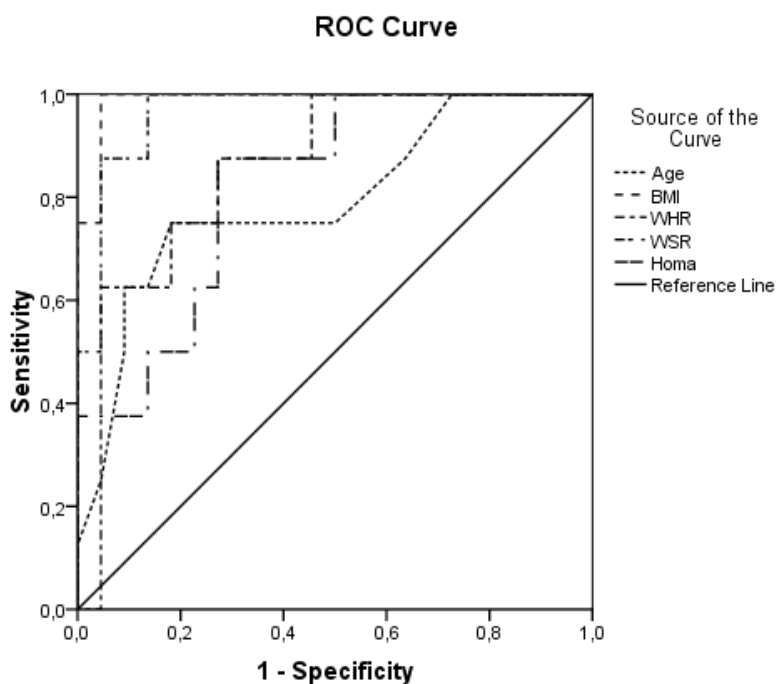
RDI (respiratory disturbance index)	26,2±32,5 ^{^^^}	1,7±1,5 ^{**}	5,9±3,1
Сънна апнея	6 (54,5%) ^{^^^}	0 (0%) ^{***}	2 (33,3%)
* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 между група 2 и група 3; ^ p<0,05; ^^ p<0,01; ^^^ p<0,001 между група 1 и група 2; n= брой пациентки, за които има данни за съответния показател			

При пациентките със СПЯ без затлъстяване не беше установена обструктивна сънна апнея, докато при жените със затлъстяване без СПЯ ОСА (АHI>5) се установи при 6 от 11 жени (54,5%), а при тези със затлъстяване и СПЯ при 2 от 6 жени (33,3%), като разликата между групите беше статистически значима (p=0,01). От всички 6 жени с обструктивна сънна апнея в групата със затлъстяване без СПЯ общо 5 бяха с умерена или тежка ОСА (АHI>15), което е показание за започване на лечение с неинвазивна вентилация. Нито една от пациентките от останалите групи нямаше АHI>15.

Установихме значимо по-високи нива на АHI при жените със затлъстяване, независимо от това дали имат СПЯ или не в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване. Не се установи статистически значима разлика по отношение на показателите за ОСА при жените със затлъстяване със и без СПЯ, независимо от изразената тенденция към по-високи стойности при жените със затлъстяване без СПЯ, която вероятно се дължи на по-високата средна възраст на тези пациентки. Установи се силна положителна корелация между възрастта и броя обструктивни апнеи и хипопнеи на час, АHI и RDI (r=0,63; r=0,55; r=0,68 и r=0,69 съответно, p<0,001). Още по-силна корелация се установи и между индекса на телесната маса и горепосочените показатели (r=0,72; r=0,54; r=0,82 и r=0,81 съответно, p<0,001). Пациентките със и без ОСА се различаваха сигнификантно по наличието на абдоминално затлъстяване според WHR и WSR, честотата на метаболитен синдром, ИРИ на гладно и HOMA-индекса (таблица 52).

Таблица 52. Сравнение между показателите за абдоминално затлъстяване, инсулинова резистентост, артериално налягане, липиден профил и тестостерон между жените със и без ОСА		
	Пациентки с ОСА (n=8)	Пациентки без ОСА (n=22)
WHR>0,8 (%)	100*	40,9
WSR>0,5 (%)	100*	59,1
VAI> 1	75	61,1
Метаболитен синдром (%)	50*	9,1
Кр. захар ОГТТ 0 мин (ммол/л)	4,3±0,6	4,1±0,6
Кр. захар ОГТТ 60 мин (ммол/л)	8,5±1,6	7,4±2,2
Кр. захар ОГТТ 120 мин (ммол/л)	6,1±1,8	6,2±1,6
ИРИ ОГТТ 0 мин (mU/l)	27,6±14,9*	13,3±8,6
ИРИ ОГТТ 60 мин (mU/l)	148,4±94,2	103,6±99,1
ИРИ ОГТТ 120 мин (mU/l)	65,8±74,0	58,0±51,2
НОМА индекс	5,1±2,4*	2,5±1,8
Систолно АН (mmHg)	124,4±24,4	116,8±10,4
Диастолно АН (mmHg)	80,6±13,2	74,5±8,0
Общ холестерол (ммол/л)	4,5±0,8	4,8±0,8
HDL (ммол/л)	1,3±0,3	1,5±0,4
LDL (ммол/л)	2,6±0,6	2,8±0,7
VLDL (ммол/л)	0,5±0,1	0,4±0,3
Триглицериди (ммол/л)	1,4±0,8	1,1±0,5
Тестостерон (нмол/л)	2,7±1,7	2,1±1,6
NT-pro-BNP (пг/мл)	34,5±33,3	50,6±42,2
* p<0,05		

От показателите за висцерално затлъстяване само WSR и обиколката на талията показаха сигнификантна корелация с АН ($r=0,703$ и $r=0,731$, $p<0,05$).



	Площ под кривата	p-value
Възраст	0,793	,016
ИТМ	0,989	,000
WHR	0,858	,003
WSR	0,966	,000
Нома индекс	0,824	,008

Фигура 25. Receiver operated (ROC)-крива за възрастта, ИТМ, WHR, WSR и НОМА индекса като предиктори на риска от обструктивна сънна апнея

Според ROC-кривата за възрастта, ИТМ, WHR, WSR и НОМА индекса като предиктори на риска от обструктивна сънна апнея, най-добрият показател е ИТМ, следван от WSR.

На таблица 53 са представени корелационните коефициенти (r) за връзката между показателите от двата въпросника – Берлински и Epworth sleepiness scale и клиничния модел Sleep apnea clinical score (SACS) и резултатите от полисомнографското изследване.

Таблица 53 Корелация между резултатите от различните въпросници за скрининг за ОСА и АНІ	
	АНІ
Берлински въпросник	0,372
Epworth sleepiness scale	0,351
Sleep apnea clinical score (SACS)	0,664*

Най-висока корелация се установи с резултатите от SACS, докато връзката с двата въпросника беше несигнификантна.

РАЗДЕЛ VI

Сексуална функция при жени със СПЯ и/или затлъстяване

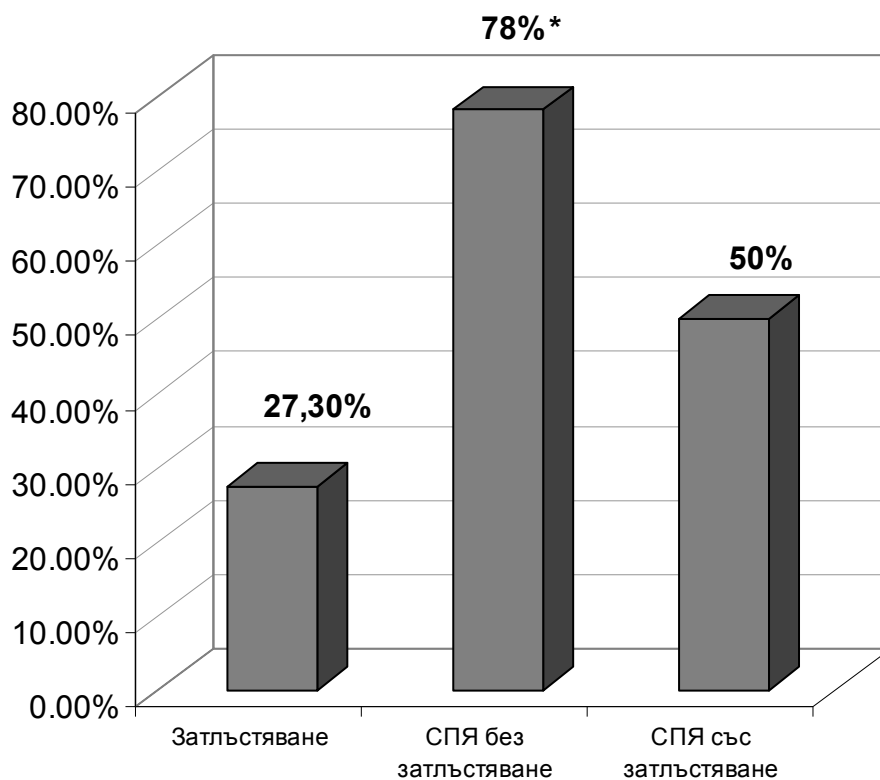
Сексуалната функция с помощта на въпросника Female Sexual Function Index (FSFI) беше изследвана при 79 жени – 22 със затлъстяване без СПЯ, 41 със СПЯ без затлъстяване и 16 със СПЯ и затлъстяване. Характеристиките на групите са представени на таблица 54

Таблица 54 Антропометрични характеристики на групите			
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ	Група 2 СПЯ без затлъстяване	Група 3 СПЯ със затлъстяване
Възраст (години)	32,5±8,5 ^{^^}	24,2±4,8	24,9±4,4 ^{##}
Ръст (см)	162,2±6,3	164,8±6,9	164,1±6,4
Тегло (кг)	105,4±22,8 ^{^^}	61,9±10,5 ^{***}	95,8±13,4
ИТМ (кг/м ²)	40,2±9,4 ^{^^}	22,7±3,4 ^{***}	35,6±4,9
Талия (см)	111,1±13,0 ^{^^}	77,9±9,4 ^{***}	104,3±12,5
Ханш (см)	124,6±11,7 ^{^^}	96,7±8,1 ^{***}	118,3±7,3
WHR	0,89±0,08 ^{^^}	0,81±0,06 ^{**}	0,88±0,09
WSR	0,69±0,09 ^{^^}	0,47±0,06 ^{***}	0,64±0,08
* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 разлика между групи 2 и 3; ^ p<0,05; ^^ p<0,01; ^^ p<0,001 разлика между групи 1 и 2; ## p<0,01 разлика между групи 1 и 3			

Жените със затлъстяване със и без СПЯ се различаваха сигнификантно само по възраст и имаха сходни антропометрични характеристики, докато жените със СПЯ без затлъстяване очаквано имаха по-ниско телесно тегло, ИТМ, WHR и WSR от останалите 2 групи.

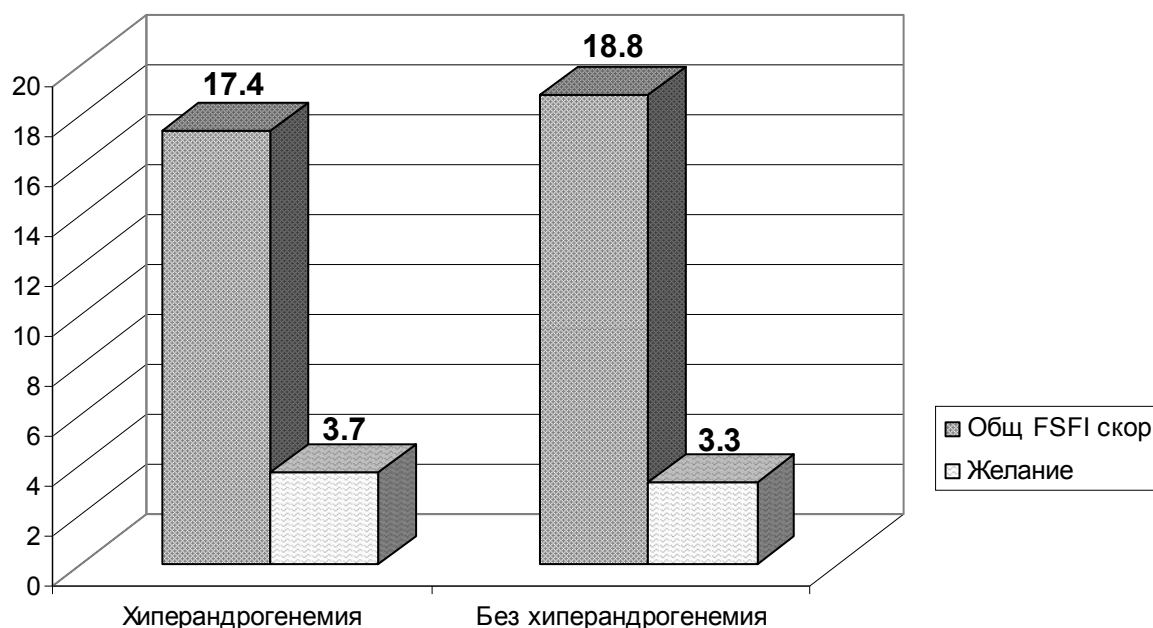
Таблица 55 Резултати от FSFI- общ скор и отделни домейни в трите групи			
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ	Група 2 СПЯ без затлъстяване	Група 3 СПЯ със затлъстяване
Общ FSFI скор	24,3±11,7 [^]	15,6±11,7	17,9±13,9
Желание	3,9±1,2	3,5±1,3	3,0±1,4 [#]
Възбуда	4,1±2,1 [^]	2,5±2,4	2,6±2,4
Лубрикация	4,4±2,5 ^{^^}	2,7±2,6	3,1±2,8
Оргазъм	4,1±2,3 [^]	2,3±2,4	2,7±2,5
Удовлетворение	4,1±2,3 [^]	2,6±2,2	3,4±2,3
Болка	3,7±2,4 [^]	2,0±2,5	3,2±2,9
[^] p<0,05; ^{^^} p<0,01 разлика между групи 1 и 2 [#] p<0,05 разлика между групи 1 и 3			

Жените със затлъстяване без СПЯ имаха значимо по-високи резултати – общи и във всички домейни на FSFI, с изключение на желанието в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване (таблица 55). Въпреки че разликите не достигат статистическа значимост, жените със СПЯ без затлъстяване имаха най-ниските точки във всички домейни освен желанието, където най-нисък скор се наблюдаваше при жените със СПЯ и затлъстяване. Честотата на сексуална дисфункция (общ FSFI скор < 26) беше два пъти по-висока при жените със затлъстяване и СПЯ и три пъти по-висока при жените със СПЯ без затлъстяване в сравнение с пациентките със затлъстяване без СПЯ. Установи се статистически значима разлика в честотата на сексуална дисфункция между жените със СПЯ със и без затлъстяване (фиг. 26).



Фигура 26. Честота на сексуална дисфункция при трите групи

От всички изследвани андрогени (тестостерон, DHEAS, андростендион) FSFI скорът демонстрира обратна корелация само с нивата на андростендиона ($r = -0,356$), като корелацията беше най-силна за домейна оргазъм ($r = -0,421$). Жените със и без хиперандрогенемия не показаха значими разлики в общия FSFI скор и домейна оргазъм (фигура 27).



Фигура 27. Общ FSFI скор и домейн желание при пациентките със и без хиперандрогенемия

След приложение на метформин при жените с инсулинова резистентност (5 жени със затлъстяване без СПЯ, 13 със СПЯ без затлъстяване и 6 със СПЯ и затлъстяване), които попълниха въпросника отново след 6 месеца, се наблюдава повишение във всички домейни на FSFI, въпреки че статистически значимост имаше само за общия FSFI скор и домейните лубрикация и болка, което вероятно се дължи на малкия брой на пациентките. След разделяне на пациентките по групи сигнификантното повишение на общия FSFI скор се запази само при жените със СПЯ без затлъстяване.

Таблица 56 Резултати от FSFI преди и след лечение с метформин		
	Преди лечението	След лечението
Общ FSFI скор	16,8±12,6	22,9±9,8*
Желание	3,1±1,3	3,7±1,3
Възбуда	2,7±2,4	3,7±2,0
Лубрикация	2,9±2,7	4,2±2,1*
Оргазъм	2,7±2,5	3,4±2,1
Удовлетворение	2,8±2,3	3,9±2,0
Болка	2,4±2,7	4,1±2,1*
*- p<0,05 разлика преди и след лечението		

ОБСЪЖДАНЕ

Повечето проучвания на сърдечно-съдовия риск при СПЯ се фокусират върху наличието на определни рискови фактори в рамките на срезови проучвания. От тях става ясно, че жените със СПЯ имат по-висока честота на артериална хипертония, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия и повишено съотношение талия/ханш. Някои от малкото на брой проспективни проучвания демонстрират повишена честота на захарен диабет, коронарна болест и сърдечно-съдова смъртност в по-късна възраст при жени със СПЯ [534, 558], докато други не откриват подобна връзка [470, 638]. Поради големите различия в критериите за диагноза на СПЯ, използвани в различните проучвания, става много трудно да се установи кои от патофизиологичните компоненти на СПЯ (затлъстяване, инсулинова реизтентност, хиперандрогенемия, менструални нарушения) са най-тясно свързани със сърдечно съдовия риск. Освен това от практическа гледна точка интерес представлява дефинирането на нови маркери за повишен сърдечно-съдов риск, които да могат да бъдат установени в млада възраст много преди клиничната изява на сърдечно-съдовите заболявания и съответно да подпомогнат тяхната превенция. Не на последно място стои въпросът как различните терапевтични интервенции, които влизат в съображение при жените със СПЯ могат да повлияят отделните компоненти на сърдечно-съдовия риск

Връзката между затлъстяването и нарушенията в репродуктивната функция при жените е известна отдавна, като е потвърдена и от резултатите на редица епидемиологични и клинични проучвания [203]. Честотата на затлъстяването при СПЯ варира между 30% и 70% в зависимост от етническата принадлежност на изследваната популация и критериите за диагноза на синдрома [2, 435, 657]. От друга страна затлъстяването споделя много общи компоненти със СПЯ (инсулинова резистентност, дислипидемия, артериална хипертония). Това беше и основната мотивация за включване на

група със затлъстяване без СПЯ в нашето проучване с цел да се разграничат нарушенията, които са следствие от затлъстяването, от тези, които са уникални за СПЯ. Макар инсулиновата резистентност да се смята за вродена, затлъстяването я влошава и задълбочава метаболитните нарушения [611]. В подкрепа на това са и нашите данни от най-мощното до момента у нас ретроспективното проучване при жени със СПЯ (включващо 375 жени за период от 21 години), които сочат, че показателите на въглехидратната обмяна – кръвна захар на 0 и 60 мин и ИРИ на 0,60 и 120 мин, както и НОМА-индексът са сигнификантно по-ниски в групата със СПЯ без затлъстяване, но не се различават значимо между двете групи със затлъстяване, макар че в групата със затлъстяване и СПЯ има тенденция към по-високи стойности. По тази причина може да се предположи, че СПЯ и затлъстяването взаимно потенцират неблагоприятните си ефекти върху въглехидратния метаболизъм, а жените със СПЯ, които са с нормално тегло имат сравнително дискретни нарушения.

От проведеното сравнение на различни методи за обективизиране на инсулиновата резистентност прави впечатление от една страна по-ниската степен на инсулинова резистентност при пациентки със СПЯ без затлъстяване в сравнение с двете останали групи, а от друга – различната честота на инсулинова резистентност (ИР) при използване на всеки един от горепосочените методи както в общата група, така и в отделните подгрупи. Така например и при трите групи пациентки най-висока честота на инсулинова резистентност имаше при приемане на критерия покачване на инсулина над 5 пъти спрямо изходния. В този случай честотата на ИР в трите групи е сходна. Трябва да се има предвид обаче, че максималното повишение спрямо изходната стойност на серумния инсулин в хода на ОГТТ се установява при едни пациентки на 60, при други на 120, а при трети и на двете точки. **По тази причина за да се използва пълната диагностична сила на този подход, е необходимо изследване на ИРИ на 0, 60 и 120 мин.**

От друга страна повишеният базален инсулин е много по-чувствителен при пациентки със затлъстяване с или без СПЯ от стандартния ОГТТ без изследване на ИРИ по отношение на въглехидратните нарушения, което

обаче не се наблюдава при пациентки със СПЯ без затлъстяване, където честотата на НГГ/НГТ е същата като тази на повишения базален инсулин.

И в трите групи инсулинова резистентност според покачването на ИРИ над 100 mU/l в хода на ОГТТ в почти два пъти повече случаи се установява при проследяване на инсулина на 60 мин, отколкото на 120 мин. **Оттук следва изводът, че ако по някакви причини се налага изследване само на две проби за инсулин в хода на теста, вместо три, то по добре това да бъдат 0 мин и 60 мин, а не 0 и 120 мин. Това важи основно за пациентките със СПЯ без затлъстяване, тъй като в останалите две групи диагностичните възможности на повишения базален инсулин са сравними с тези на отговора на инсулина на 60 мин и превъзхождат тези на отговора на инсулина на 120 мин.** Подобни резултати са наблюдавани и в други проучвания на инсулиновата резистентност при СПЯ [10], където базалните стойности на глюкозата и инсулина и производните им индекси са по-информативни при жени с наднормено тегло и затлъстяване, докато при по-слабите жени по-вярна представа дава инсулинемията в хода на ОГТТ.

Що се отнася до НОМА индекса, в нашето проучване неговата възможност за диагностициране на инсулинова резистентност е най-висока при пациентките със СПЯ и затлъстяване и най-ниска при тези със СПЯ и нормално тегло. Това важи и за понижено изходно съотношение глюкоза/инсулин.

Нашите данни показват, че метаболитните показатели, систолното и диастолното артериално налягане и хематологичните показатели са до голяма степен зависими от наличието на затлъстяване, а не от наличието на СПЯ при пациентките. Това вероятно е свързано с по-високата честота на инсулинова резистентност при жените със затлъстяване със и без СПЯ в сравнение с тези със СПЯ без затлъстяване. Хиперинсулинемията има роля за развитието на хипертония чрез засилване на натриевата задръжка [665] като по този начин води до повишени интрацелуларни нива на натрий и калций [488], както и чрез стимулиране на симпатиковата нервна система [414, 518]. Инсулинът също така повишава освобождаването на IGF-1, който може да доведе до хипертония в резултат на гладко-мускулна хипертрофия. От друга страна в нашето проучване не се установи разлика по отношение на

артериалното налягане и честотата на артериалната хипертония между жените със затлъстяване със и без СПЯ и не беше наблюдавана връзка на артериалното налягане с нивата на андрогените или продължителността на менструалния цикъл и честотата на менструални нарушения.

Безспорна е ролята на **дислипидемията** в развитието на сърдечно-съдови заболявания. Смята се, че приблизително 70% от пациентките със СПЯ имат нарушения в серумните нива на липидите [577]. В нашето проучване също наблюдавахме висока честота на дислипидемия, като установихме значими разлики в HDL-холестерола, VLDL-холестерола и триглицеридите между жените със СПЯ без затлъстяване и останалите две групи пациентки. Тук, подобно на артериалното налягане, вероятно също по-голяма роля за развитието на липидните нарушения играе затлъстяването и свързаната с него инсулинова резистентност, отколкото наличието на СПЯ, въпреки че в някои проучвания при жени със СПЯ е установена повишена честота на дислипидемия дори след преизчисления, свързани със степента на затлъстяване [376, 615]. При сравняване на пациентки със и без затлъстяване обаче става ясно, че затлъстяването е влошаващ дислипидемията фактор [271]. При здрави жени с нормално тегло и запазена инсулинова чувствителност адипоцитите освобождават малки количества свободни мастни киселини (СМК) и имат нормална активност на липопротеинлипазата (ЛПЛ). При тях физиологичните нива на тестостерона действат синергично с инсулина и потискат освобождаването на СМК, т.е. имат антилиполитичен ефект [459]. При жени със затлъстяване се наблюдава повишена продукция на СМК и намалена активност на ЛПЛ в резултат на изразената инсулинова резистентност. При тези условия високите андрогени още повече влошават нарушенията в липидния метаболизъм [461].

Има данни, че общият **левкоцитен брой** сам по себе си е независим рисков фактор за коронарна болест [119, 373] и свързаните с нея инвалидизация и смъртност [274]. В някои проучвания при жени със СПЯ се наблюдават по-високи левкоцити в сравнение със здрави жени като това е свързано с маркерите за инсулинова резистентност (НОМА-индекс) [442]. В нашето проучване по-високи нива на левкоцитите се наблюдаваха при двете групи

жени със затлъстяване в сравнение с пациентките със СПЯ без затлъстяване. Същото може да се каже и за СУЕ, където и разликата е по-голяма. Освен това подобно на други проучвания наблюдавахме сигнификантна разлика в нивата на левкоцитите и СУЕ между жени със и без инсулинова резистентност. Най-силна корелация се установи с НОМА-индекса. Повишените нива на левкоцитите и СУЕ при жените със затлъстяване и инсулинова резистентност вероятно са свързани с наличието на субклинично възпаление, имащо отношение към ранната изява на атеросклероза.

Известно е, че СПЯ включва **широка гама от клинични изяви** [52]. В единия полюс са жените, които имат овулация и нямат кожни прояви като акне и хирзутизъм. При тях по време на ехографски преглед направен по друг повод могат да бъдат установени поликистозни яйчници. На другия полюс са жените с менструални нарушения, олиго-аменорея, засилено окосмяване, акне, андрогенна алопеция и данни за инсулинова резистентност. Степента на изразеност на тези белези при всяка отделна пациентка се определя от генетични фактори, както и от начина на живот, по-специално индекса на телесната маса (ИТМ) [52] и жените от единия полюс (ПКЯ без СПЯ) могат да преминат към другия ако покачат телесното си тегло [273]. Редукцията на телесно тегло при жена със СПЯ често има благоприятен ефект като възвръща овулаторните цикли и намалява тежестта на хирзутизма [104, 317]. Естествено е да се очаква, че фамилната анамнеза за затлъстяване е по-често срещана при жени със затлъстяване, независимо от това дали те имат СПЯ или не. От друга страна в нашето проучване **фамилната обремененост със СПЯ е по-характерна за слабите жени със синдрома**, което предполага по-голямото значение на генетична компонента в тези случаи. За разлика от това, **при жените със затлъстяване и СПЯ решаващ фактор за разгърнатата изява на синдрома вероятно е наднорменото телесно тегло.**

Наличието на затлъстяване, а не СПЯ статуса в случая се оказва предопределящо за изявата на артериална хипертония, дислипидемия

и инсулинова резистентност, които стоят в основата на метаболитния синдром и в крайна сметка на повишения сърдечно-съдов риск.

Редица проучвания демонстрират силната връзка между количеството висцерална мастна тъкан и инсулиновата резистентност, сърдечно-съдовите фактори и метаболитния синдром [507]. В срезовото ни проучване също се установи силна зависимост между показателите за висцерално затлъстяване и инсулиновата резистентност, но само когато е отчетена по базалните нива на ИРИ и HOMA-индекса, но не и по стимулираните нива на инсулина в хода на ОГТТ.

Нашите данни сочат, че **WSR и обиколката на талията са най-добрите антропометрични показатели за неблагоприятен кардиометаболически рисков профил при изследваните пациенти.** За общата популация е установено, че WSR е най-добрият предиктор за дислипидемия като при мъже, така и при жени, докато ИТМ се оказва най-лошият предиктор за наличието на артериална хипертония [345]. В нашето проучване тази закономерност се установява и за групата на жените със синдром на поликистозните яйчници. При ROC-анализи на 21 рискови фактора и заболявания, площта под кривата (AUC) за WSR е най-голяма за повечето (13 от 21) при мъжете и за 10 при жените, следвана от WHR с 14 за жените и само 5 при мъжете [266]. Подобно на други проучвания [516] в изследваната от нас популация диагностичната стойност на WSR е близка до тази с обиколката на талията. **Това е първото проучване у нас върху диагностичната стойност на WSR при жени със СПЯ.**

VAI също показва добра корелация с класическите сърдечно-съдови рискови фактори в настоящето проучване но няма съществени предимства пред WSR, освен това изчислението му е по-сложно и изисква и изследване на липидния профил, което го прави по-скъп метод. В едно наскоро приключило проспективно проучване на предиктивната стойност на VAI по отношение на нови сърдечно-съдови инциденти в сравнение с други антропометрични показатели (ИТМ, WHR, WSR) се оказва, че този показател няма по-голяма стойност и че използването му вместо класическите показатели може да доведе до подценяване на реалния сърдечно-съдов риск при част от

пациентите [400]. По тази причина ние препоръчваме измерване на обиколката на талията и изчисление на WSR при всички пациентки със СПЯ (дори при необезни тъй като на базата на WSR 1/3 от тях също са с висцерално преразпределение на мастната тъкан).

Най-често приеманата прагова стойност на WSR от 0,5 за Кавказката популация [322] показва най-доброто отношение чувствителност/специфичност (0,78/0,76) за оценка на повишения сърдечно-съдов риск според критериите на AE-PCOS. За разлика от това праговата стойност на WHR от 0,85 [628] има много по-ниска чувствителност (0,47) при същата специфичност (0,76). Праговата стойност от 80 см [629] за обиколката на талията има по-добра чувствителност, но по ниска специфичност от тази на 88 см. **По тази причина и поради ниската цена на изследването ние препоръчваме праговата стойност от 80 см на обиколката на талията като скринингов метод за установяване на жените с повишен сърдечно-съдов риск.**

Наличието на висцерално затлъстяване е тясно свързано с изявата на метаболитен синдром. В нашето проучване честотата на метаболитния синдром при жените със СПЯ и затлъстяване беше 25%, докато при пациентките със СПЯ без затлъстяване такъв не беше установен. Пехливанов и сътр. намират повишена честота на разгърнат метаболитен синдром при жени със СПЯ - 10.8% от 65 жени, като с два елемента на метаболитен синдром са допълнително 44.6% от изследваните жени [12]. Всички жени с метаболитен синдром с изключение на една в това проучване са били с наднормено тегло. Според други проучвания тази честота достига до 43% като нараства прогресивно с възрастта – от 23% при жените на възраст под 20 години до 53% при жените на възраст 30-39 години [26]. В тези проучвания обаче са използвани по-стари критерии за дефиниране на метаболитен синдром, докато ние сме работили по дефиницията на IDF и АНА/NHLBI от 2009 година. Въпреки слабата положителна корелация между възрастта и наличието на метаболитен синдром малко по-високата честота на метаболитния синдром при жените със затлъстяване без СПЯ в нашето проучване може да се обясни с по-високата средна възраст на тези пациентки.

На базата на Ротердамските критерии за СПЯ от една страна тази диагноза може да бъде поставена при много по-широк кръг жени в сравнение с по-старите групи критерии, а от друга в рамките на синдрома се оформят няколко фенотипа, които се различават значимо по отношение на наличието на хиперандрогенизъм и олоогоановулация. Възниква обаче въпросът дали тези фенотипни групи се различават и по отношение на кардиометаболитния си рисков профил. В нашето проучване се установи статистически значима разлика в показателите за висцерално затлъстяване между различните фенотипи в рамките на СПЯ. Правят впечатление значимо по-високите средни стойности на обиколката на талията, WHR, WSR и VAI при пациентките с олигоановулация и хиперандрогенизъм, но без поликистозни яйчници при ехографски преглед. Други автори също установяват връзка между показателите за висцерално затлъстяване и фенотипната изява на СПЯ. Amato M. и сътр. установяват повишени нива на VAI при всички фенотипи, свързани с олигоменорея [21]. В едно ретроспективно проучване посочват, че пациентките с фенотипите, свързани с хиперандрогенизъм (A,B,D) имат по-висок риск от развитие на метаболитен синдром в сравнение с контроли за разлика от фенотипа, включващ олигоановулация и поликистозни яйчници, където такава разлика с контроли не е наблюдавана [524]. И тук, подобно на нашето проучване най-голяма е честотата на А фенотипа (олигоановулация, хиперандрогенизъм и поликистозни яйчници). Ние не установихме разлика в честотата на метаболитния синдром между жените с различни СПЯ фенотипи, но от една страна в нашето проучване не беше включена контролна група, а от друга R. Shroff и сътр. използват малко по-различни критерии за метаболитен синдром – вместо обиколката на талията, както е в критериите на IDF и AHA/NHLBI, за диагноза на затлъстяването използват ИТМ > 30 кг/м². Както беше показано по-рано част от пациентките с ИТМ < 30 кг/м² имат обиколка на талията над 80 см, което е показателят за висцерално затлъстяване, който влиза в оригиналните критерии.

Б.Пехливанов и М.Орбецова изследват 70 български жени със СПЯ и установяват разпределение на А, В, С и D фенотипите съответно 58.6, 11.4, 10.0 и 20.0%, като жените с класическите форми (А и В) са били по-обезни, с по-изразени хиперандрогения и инсулинова резистентност от фенотипите С

и D. Авторите правят извод, че между класическите форми и клиничните варианти на СПЯ в тази българска популация съществуват сериозни различия в антропометричните, хормоналните и метаболитните показатели [462]. Тези данни се потвърждават до голяма степен и в нашето проучване, в което установихме съществена разлика по отношение на телесното тегло, инсулиновата резистентност, артериалната хипертония и дислипидемията между пациентките със СПЯ от ретроспективното проучване, повечето от които са диагностицирани по по-стари критерии, и тези от проспективното, при които диагнозата е поставяна само според Ротердамските критерии. Последните имаха значимо по-благоприятен кардиометаболитен рисков профил. Ние обаче не установихме значима разлика в честотата затлъстяването, метаболитния синдром и сърдечно-съдовия риск между пациентките с класически фенотип на СПЯ (А и В) в рамките на срезовото проучване в сравнение с останалите два фенотипа (Си D), вероятно поради по-малкия брой пациенти.

Показателят за обемно натоварване на лявата камера **NT-pro-BNP** има висока предиктивна стойност по отношение на сърдечно-съдови инциденти и сърдечна недостатъчност при пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия, особено при такива без явно сърдечно-съдово заболяване [438]. По отношение на нивата му при пациентки със СПЯ обаче има само единични публикации [90]. Честотата на повишен NT-pro-BNP при жени със СПЯ в нашето проучване е по-ниска от докладваната от Celis и сътр. [90]. Концентрацията на NT-proBNP при 7 от 14 безсимптомни жени в тяхното проучване е над 103 пг/мл, което съответства на NYHA II клас [646]. Възможно е причината за тези резултати да се крие във факта, че в проучването включихме сравнително млади жени, които нямат нито клинично, нито субклинично сърдечно-съдово заболяване. Нашите данни са сходни с тези на други автори, които изследват нивата на NT-proBNP при подрастващи и отново не откриват разлика в сравнение с контроли [136]. Вероятно повишеният сърдечно-съдов риск на млада възраст прераства в сърдечно-съдова патология едва по-късно през живота, когато изчезне протективният ефект на естрогените.

Затлъстяването също е значим рисков фактор за левокамерна хипертрофия, левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност [288], които се дължат на механичното свръхнатоварване в резултат на повишения вътресъдов и ударен обем на сърцето, необходим да покрие нарастналите метаболитни нужди, породени от наднорменото телесно тегло [302]. Независимо от това в нашето проучване не се установи разлика в нивата на NT-proBNP между жените със СПЯ със и без затлъстяване. Една от причините за това може да е свързана с факта, че плазмените нива на NT-proBNP са обратнопропорционални на ИТМ при пациенти без сърдечна недостатъчност [61, 369, 389].

През последните години се оказва, че високите концентрации на **миелопероксидаза** са свързани с повишен сърдечно-съдов риск, независимо от останалите рискови фактори [669]. Някои автори посочват, че нивата на МРО са по-високи при пациентки със СПЯ, отколкото при здрави контроли [332]. Ние обаче не установихме статистически значими разлики в нивата на МРО между трите групи въпреки тенденцията към по-високи стойности при пациентките със СПЯ без затлъстяване. Прави впечатление много високият процент пациентки, които имат стойности на МРО над горната граница на нормата за използвания кит. Тъй като МРО се смята за катализатор на окислението на липопротеините в артериалната стена [272], това би могло да бъде свързано с ранна изява на атеросклероза при тях. Ние не установихме връзка между нивата на миелопероксидазата и показателите за инсулинова резистентност, докато други автори установяват по-високи нива на миелопероксидазата при пациентки със СПЯ и инсулинова резистентност, които са и с по-високо тегло [489]. В това проучване обаче дефинират различни от използваните от нас критерии за инсулинова резистентност (за нормална инсулинова чувствителност се приема НОМА-индекс <3.0 и ИТМ<28,7 или ИТМ<27,8 при наличие на фамилна анамнеза за захарен диабет), което може да обясни разликата в резултатите.

Установено е, че съществува силна зависимост между нивата на **фетуин А** и сърдечно-съдовите заболявания и това е независимо от познатите рискови фактори като високо кръвно налягане или тютюнопушене, като високите нива

на фетуин А в кръвта са свързани с повишен риск от инфаркт и инсулт в сравнение с ниските [625]. Тези проучвания обаче обхващат пациенти на значително по-висока средна възраст от включените в нашето проучване. Фактът, че ние не установихме значима разлика между пациентки със затлъстяване със и без СПЯ и между пациентки със СПЯ със и без затлъстяване предполага, че фетуин А не е независимо свързан с наличието на затлъстяване или СПЯ-статуса на пациентките.

Данните от някои експериментални проучвания сочат, че фетуин А индуцира повишена секреция на цитокини *in vitro* от човешки моноцити и *in vivo* при мишки. Освен това серумните му концентрации са положително свързани с нивата на CRP, които са надежден маркер за субклинично хронично възпаление, характерно за метаболитния синдром [256, 543]. И в нашето проучване се установяват по-високи нива на фетуин А при жените с метаболитен синдром. По-високите нива на фетуин А са тясно свързани с метаболитния синдром и в други проучвания [291, 648]. **Ние за първи път демонстрирахме тази зависимост при пациентки със СПЯ.**

Редица проучвания демонстрират ролята на **MCP-1** за развитието на атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания [18, 213, 235]. Ние не установихме статистически значими разлики в нивата на MCP-1 между трите групи пациентки, между пациенти с различен фенотип, със и без абдоминално затлъстяване или инсулинова резистентност по различните критерии, със и без артериална хипертония или дислипидемия. Повечето проучвания, които докладват за повишени нива на MCP-1 при пациентки със СПЯ използват за сравнение здрави контроли [223, 280]. Подобно на нашите данни, други автори също установяват подобна връзка с нивата на тестостерона, както и с hsCRP [33]. Установено е, че тестостеронът може да стимулира експресията на TNF- α и MCP-1 чрез активация на NF- κ B и ERK1/2 сигналните пътища [671]. Това вероятно е свързано с ролята на андрогените в нискостепенното хронично възпаление и патогенезата на атеросклерозата. **В нашето проучване хиперандрогенемията е основният фактор за повишаване на MCP-1.**

Установено е, че пациентите с ниски нива на **витамин Д** имат значимо по-висок риск от сърдечно-съдови инциденти, мозъчен инсулт и периферна артериална болест [391, 471, 621], както и сигнификантно по-висок риск от инсулинова резистентност, метаболитен синдром и нарушена функция на бета – клетките [95]. В първото за България изследване на витамин Д статуса при пациентки със СПЯ **установихме много висока честота на витамин Д дефицит в изследваната от нас популация жени (около 2/3)**, като най-ниски нива имаха двете групи жени със затлъстяване със и без СПЯ. Тези резултати корелираха най-добре с индексите за затлъстяване, но не и с показателите за инсулинова резистентност. Това е в съответствие на резултатите от други проучвания, които също не намират корелация между нивата на витамин Д, инсулиновата резистентност и бета-клетъчната функция [129]. **По тази причина считаме, че ИТМ е по-мощен предиктор на нивата на 25(ОН)Д отколкото инсулиновата чувствителност.** Независимо от това при пациентките без витамин Д дефицит се наблюдаваше най-ниска честота на инсулинова резистентност само по отношение на стимулираните стойности на ИРИ в хода на ОГТТ, но не и на базалните показатели.

Някои автори установяват по-силна връзка между нивата на витамин Д и инсулиновата чувствителност при пациентки със затлъстяване, отколкото при здрави контроли, с което предполагат че жените с наднормено тегло и затлъстяване и витамин Д дефицит биха имали по-голяма полза от заместителното лечение, отколкото тези с нормално тегло [449]. Такава зависимост не беше наблюдавана в нашето проучване вероятно поради липсата на контролна група.

В проведеното от нас проучване установихме, че андроидният тип обезитет е свързан с по-изразен витамин Д дефицит. Има редица противоречия по въпроса дали висцералното затлъстяване е причина или следствие от витамин Д дефицита. Фактът, че жените с по-нисък прием на калций и витамин Д са по-склонни към затлъстяване в сравнение с жените с по-висок прием [578], че нивата на витамин Д не се повишават при редукция на телесно тегло и че заместителното лечение с калций и витамин Д има благоприятен ефект върху редукцията на висцерална мастна тъкан [498], предполага че дефицитът на витамин Д е по-скоро причина, а не резултат от повишеното количество мастна тъкан. От друга страна висцералното

затлъстяване влошава инсулиновата резистентност [612] и клиничната изява на СПЯ [273]. Високата честота на витамин Д дефицита в нашата популация повдига въпроса дали заместителното лечение с витамин Д би имало благоприятен ефект върху метаболитните и репродуктивните нарушения при тези жени. Необходими са допълнителни продължителни проспективни проучвания за да се оцени този ефект на приложението на витамин Д при жени със СПЯ и затлъстяване.

Плазмената концентрация на 25(ОН)Д безспорно е надежден маркер за витамин Д статуса, но **вариациите между различните измервания** правят мониторирането на витамин Д статуса доста трудно. Понастоящем са налице много различни търговски китове за измерване на 25(ОН)Д. Те включват течна хроматография под високо налягане (HPLC) и мас спектрометрия (MS), радиоимунологични методи (RIA), електрохемилюминисценция (ECLIA), конкурентни протеин-свързващи методи (CPBA) и автоматични хемилюминисцентни протеин свързващи методи (CLPBA). Вариациите в измерванията между различните методи затрудняват сравняването на резултатите от проучванията, изследващи честотата и последиците на витамин Д дефицита [532].

В проведеното от нас проучване установихме приемлива корелация, но незадоволително съгласие между ECLIA и LC-MS/MS методите за измерване на 25(ОН)Д, като с ECLIA се наблюдаваха по-високи стойности. Тези резултати потвърждават данните от други подобни проучвания, където нивата на 25(ОН)Д са с 80% по-високи, когато са измерени с CPBA в сравнение с измерването с помощта на LC-MS/MS [356]. Тъй като нашите данни демонстрират по-висока чувствителност за установяване на витамин Д недостатъчност и дефцит на LC-MS/MS, както и поради предимствата на хроматографските методи, особено в съчетание с тандем-масспектрометрична детекция (висока селективност, чувствителност и възможност за разделяне на всички метаболити) и факта, че не установихме взаимозаменяемост между по-често използваната в клиничната практика ECLIA и LC-MS/MS, **ние препоръчваме когато това е възможно, за измерване на 25(ОН)Д при жените със СПЯ и/или затлъстяване да се използва LC-MS/MS**. Основните недостатъци на хроматографските методи са относително по-големия обем проба, необходим за анализ, изискването за

висококвалифициран персонал и скъпоструващото оборудване, които ограничават използваемостта на метода.

Понастоящем има данни, че **метформин** в доза 1500-2500 мг/дневно при жени със СПЯ повлиява на хиперинсулинемията, инсулиновата резистентност и серумните нива на андрогените в съчетание с понижаване на ЛХ и повишаване на SHBG [430]. В нашето проучване също установихме намаляване на серумните нива на инсулина, което беше значимо само за ИРИ на 0 мин и HOMA индекса въпреки тенденцията към намаление на инсулина и на 60 и 120 мин в хода на ОГТТ. Наблюдавахме също така значимо намаление на СУЕ като показател за хронично субклинично възпаление. Не установихме промяна в новите маркери за ССЗ (NT-pro-BNP, МРО, фетуин А и MCP-1) след 6-месечното лечение с метформин. До момента няма други данни за самостоятелния ефект на метформин върху нивата на NT-pro-BNP, MCP-1 и МРО а върху нивата на фетуин А действието на метформин е демонстрирано само при пациенти с неалкохолен стеатохепатит [253]

Възможно е липсата на значима промяна в маркерите за сърдечно-съдов риск да се дължи на сравнително краткия период на лечение с метформин, тъй като ефектите на препарата върху метаболитните нарушения при СПЯ са опосредствани основно от повлияването на инсулиновата резистентност [455] и телесното тегло. Освен това има данни, че метформин няма ефект върху метаболитния профил и сърдечно-съдовия риск (оценен чрез серумните липиди, нивата на хомоцистеин, дебелината на интима медиа и артериалното налягане) при жени с нормално телесно тегло и без инсулинова резистентност [504]. Нашата извадка е доста хетерогенна в това отношение, тъй като включва както жени със затлъстяване, така и такива с нормално телесно тегло и не толкова изразена инсулинова резистентност.

Данните за благоприятния ефект на метформина по отношение на менструалния цикъл в литературата варират в широки граници – от 49% до 70% [76, 131, 247, 251, 399, 454]. Това се потвърждава и в нашата студия като **55,5% от жените с нарушения в цикъла преди започване на лечението имаха благоприятен ефект върху цикъла в хода на терапията с метформин.**

Успехът на всяко едно лечение, както и на профилактиката на заболяванията зависи основно от два фактора – професионална информираност на медицинските специалисти по дадения проблем и комплайънса на пациента. От своя страна комплайънсът на пациента се формира на базата на **информираността му за здравословния проблем и мотивацията му да се лекува**.

Ние си поставихме за цел да изследваме именно този аспект в профилактиката и лечението на сърдечно-съдовите заболявания при жени със СПЯ. За целта изготвихме въпросник, ориентиран към най-съществените и също така най-популярни сърдечно-съдови рискови фактори като затлъстяване, артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, стрес. Известно ограничение на въпросника представлява фактът, че не се оценява дали анкетирани знаят последиците от посочените показатели върху сърдечно-съдовата функция и рисковете от заболяване, макар да става въпрос за общоприети рискови фактори.

Затлъстяването, артериалната хипертония, дислипидемията, тютюнопушенето и стресът са едни от основните фактори за развитие на сърдечно-съдови заболявания [321, 371, 411, 491]. Независимо, че пациентките, на които е поставена диагноза СПЯ са предимно в млада възраст, а рискът за развитие на сърдечно-съдови заболявания при жените драматично нараства едва след достигане на менопаузата [309], мерките насочени към превенция на тези заболявания са ефективни, когато са приложени много преди клиничната им изява. Ето защо от голямо значение е познаването на тези рискови фактори и активното им контролиране както от лекарите, така и от самите пациентки.

Почти всички включени в проучването жени със **затлъстяване** са отговорили, че имат наднормено тегло и че не считат, че актуалното им тегло е подходящо за тях, но най-висок процент съвпадение между реалното и декларираното тегло има в групата на жени със СПЯ (с наднормено – 69,2% или нормално тегло – 66,7%), а най-нисък в групата на СПЯ със затлъстяване (33,3%). Това може да се дължи от една страна на факта, че пациентките със затлъстяване не следят редовно телесното си тегло, а от друга на факта, че те са по-склонни да крият реалното си тегло. Ние сме по-

склонни да подкрепим първата хипотеза, тъй като 25% от жените със затлъстяване и СПЯ са посочили, че не знаят какво е теглото им в момента. Много от жените със затлъстяване със (37,4%) или без СПЯ (59,3%) в нашето проучване имат **дислипидемия** без да знаят за това, като честотата им е най-висока при жените със затлъстяване без СПЯ вероятно поради по-високата средна възраст на тази група. Тези данни предполагат, че жените със затлъстяване би следвало да бъдат изследвани за наличие на дислипидемия още преди настъпване на менопаузата [84] и да бъдат информирани за рисковете от това нарушение и възможностите за превенция.

При изследваната от нас популация жени се отчете доста по-ниска честота на **артериална хипертония**, както и много по-добра информираност в сравнение с дислипидемията. Прави впечатление обаче невъзможността на голяма част от жените да посочат актуалните си стойности на артериалното налягане, както и да преценят дали тези стойности са подходящи за тях. Други проучвания в тази насока също установяват сравнително слаба информираност по отношение на различни сърдечно-съдови рискови фактори като едва 28.3% от всички запитани успяват да отговорят на всички въпроси, свързани със сърдечно-съдовия риск. Повечето такива изследвания обаче са проведени при по-възрастни постменопаузални жени и почти няма данни за млади пациентки със СПЯ.

Според литературните данни честотата на **обструктивна сънна апнея** е по-висока при жените със СПЯ, отколкото при останалите жени [189, 229, 563, 606]. E. Tasali и сътр. съобщават за наличие на ОСА при 56% от жените със СПЯ и 19% от контролите [563]. R. Fogel и сътр. показват, че жените със СПЯ са значително по-предразположени към ОСА от контролите (44.4% спрямо 5.5%, $p < 0.01$) [229], а A. Vgontzas и сътр. препоръчват лечение за ОСА или синдром на резистентност на горните дихателни пътища при 17% от жените със СПЯ и при 0,6% от контролите [606]. В тези проучвания обаче са включени предимно жени с ИТМ > 25 кг/м².

В нашето проучване от друга страна, жените бяха разделени на такива с ИТМ под и над 30 кг/м². В проведенния анализ на резултатите от полисомнографското изследване на жените със СПЯ и/или затлъстяване

установихме по-високи нива на АНІ при жените със затлъстяване, независимо от това дали имат СПЯ или не в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване, както и силна положителна корелация между възрастта и още по-силна между индекса на телесната маса и показателите за обструктивна сънна апнея. Най-добрият предиктор за наличие на СПЯ се оказа ИТМ, следван от WSR. От друга страна при жените със СПЯ без затлъстяване нямаше случаи на ОСА. От тези данни **може да се направи извода, че водещи за изявата на нарушения в дишането по време на сън са затлъстяването и възрастта, а не толкова наличието или липсата на СПЯ.** Затлъстяването може да бъде смущаващ резултатите фактор при проучванията, изучаващи връзката между ОСА и СПЯ [189, 229], тъй като то само по себе си представлява рисков фактор за ОСА, свързана със СПЯ.

Висцералната мастна тъкан е тясно свързана с инсулиновата резистентност и връзката ѝ с ОСА е независима от затлъстяването. Обиколката на талията е по-добър предиктор за ОСА, отколкото ИТМ [231]. В нашето проучване пациентките със и без ОСА се различават сигнификантно по наличието на абдоминално затлъстяване според WHR и WSR ($p < 0,05$), метаболитен синдром ($p < 0,01$) и ИТМ. Освен това установихме, че WSR показва по-добра корелация с АНІ в сравнение с WHR.

Фактът, че ОСА е по-честа при мъже, отколкото при жени и че нивата на тестостерона имат връзка със склонността към колабиране на горните дихателни пътища при пациенти с ОСА [103] и дори могат да индуцират изявата ѝ при жени [299], водят до предположението, че хиперандрогенемията може да бъде основния фактор за наличието на ОСА при жени със СПЯ. Плазмените нива на общия и свободния тестостерон обаче не се различават при жени със СПЯ със и без ОСА [563]. Това се потвърждава и в нашето проучване.

Интерес представлява въпросът доколко наличните въпросници за обструктивна сънна апнея могат да служат за скринингов тест за нарушения в дишането по време на сън. В някои проучвания се установява сравнително ниска специфичност на Берлинския въпросник [519] и Epworth sleepiness scale [525]. Това се потвърждава и в нашето проучване за сравнително млади жени. Между резултатите от SACS и показателите за нарушения в дишането по време на сън се установи значимо по-силна връзка, отколкото за двата

въпросника. Това ни дава основание да препоръчаме SACS като скринингов тест при изследваната група пациентки.

Данните за **сексуалната функция** при СПЯ са доста противоречиви. Както при мъжете, така и при жените сексуалната функция се оказва не само елемент от качеството на живот, но и показател и предиктор за здравето изобщо. Стресът и депресивните състояния могат да бъдат индуцирани от сексуална дисфункция, но могат и да я предизвикат. От друга страна те са рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания.

Наличието на хирзутизъм и други белези на хиперандрогенемия и безплодието при жените със СПЯ безспорно са причина за емоционален дистрес и ниска самооценка, но от друга има достатъчно данни за това, че андрогените имат положително отношение към сексуалното желание. Затлъстяването също има негативен ефект върху женската сексуалност. Жените със СПЯ са по-неудовлетворени от сексуалния си живот и намират себе си за по-непривлекателни, вероятно поради високата честота на наднормено тегло и затлъстяване, както и в резултат на кожните изяви на хиперандрогенемията [295,301]. В проведеното от нас проучване обаче, сексуалната функция не беше свързана с нивата на андрогените, инсулиновата резистентност, дислипидемията и артериалната хипертония. Пациентките със затлъстяване без СПЯ имат достоверно по-ниска честота на сексуална дисфункция от пациентките със СПЯ със или без затлъстяване. Може да се предположи, че те са свързани с различната възраст на изследваните от нас групи, макар че ние не установихме значима корелация между различните домейни на FSFI и възрастта, вероятно поради възрастовата отдалеченост от менопаузата.

Много интересен е фактът, че най-ниските стойности на FSFI и най-високата честота на сексуална дисфункция се установиха при пациентките със СПЯ без затлъстяване, а не при тези със. Сексуалното желание, което е много важен компонент на сексуалната функция пък се оказа най-ниско при пациентките със СПЯ и затлъстяване, вероятно във връзка с комбинацията от неблагоприятните ефекти от затлъстяването и клиничните белези на СПЯ.

Андрогените са тясно свързани със сексуалната функция и при двата пола и имат положителен ефект върху сексуалното желание (включително

фантазиите). Ние обаче не установихме разлики в FSFI-скора или домейна за желание между жените със и без хиперандрогенемия. Вероятната причина за това е, че при човека сексуалното желание до голяма степен се модулира от стимули от централната нервна система, отколкото от нивата на андрогените.

Подобно на друго проучване [242] установихме благоприятен ефект от лечението с метформин по отношение на сексуалната функция.

Заклучение

Синдромът на поликистозните яйчници е едно от най-честите ендокринни заболявания при жените в репродуктивна възраст. Напоследък все по-голямо внимание се обръща на данните за неблагоприятен кардиометаболитен рисков профил при засегнатите жени и на връзката му с риска от сърдечно-съдови заболявания в по-късна възраст. За съжаление има много малко лонгитудинални проучвания в тази насока, които да могат да оценят реалната честота на ССЗ при жените, които в млада възраст са били диагностицирани със СПЯ като я съпоставят с честотата при здрави контроли. Това прави търсенето на ранни маркери за сърдечно-съдов риск още по-трудно, особено като се има предвид факта, че клиничната картина на синдрома се разгръща в сравнително млада възраст, когато сърдечна патология на практика липсва.

Проведеното от нас проучване имаше за цел да охарактеризира някои от класическите и други (нови, потенциални) сърдечно-съдови рискови фактори с оглед оценка на цялостния сърдечно-съдов риск при жени със СПЯ в репродуктивна възраст и да го съпостави с този при пациентки със затлъстяване, но без СПЯ. Събраните данни сочат, че неблагоприятният кардиометаболитен рисков профил е свързан до голяма степен с наличието на затлъстяване, а не толкова с клиничната изява на СПЯ. Според нашите данни най-подходящите антропометрични показатели за оценка на сърдечно-съдовия риск при жените със СПЯ са отношението талия/ръст ($WSR > 0,5$) и обиколката на талията (> 80 см). Независимо от това, тъй като голяма част от жените със СПЯ са с инсулинова резистентност и показват благоприятни резултати от лечението с метформин, считаме за уместно провеждане на изследване на въглехидратната обмяна при всички жени с такава диагноза – ОГТТ и проследяване на ИРИ в хода на теста при жените с нормално телесно тегло и кръвна захар и ИРИ на гладно и НОМА-индекс при жени със затлъстяване.

Опитът да се намерят нови маркери за ранна сърдечно-съдова патология не даде очаквания резултат вероятно поради факта, че изследваните жени са

млади, а сърдечно-съдовите заболявания достигат пик след менопаузата след отпадане на протективния ефект на естрогените.

Много високата честота на витамин Д дефицит при всички жени и особено при тези със затлъстяване прави изследването му оправдано, особено като се има предвид значителната честота на инсулинова резистентност в групата на жените с витамин Д дефицит.

Въпреки докладваната в литературата повишена честота при жени със СПЯ на обструктивна апнея, която също има отношение към риска от сърдечно-съдови заболявания, нашите резултати сочат, че при пациентките със СПЯ с нормално телесно тегло няма повишен риск от ОСА. Що се отнася до жените със затлъстяване със или без СПЯ, насочено търсене на сънна апнея е оправдано, но на по-късен етап (след 30-35 годишна възраст) и то след провеждане на скрининг с помощта на Sleep apnea clinical score (SACS) или друг подобен инструмент за оценка на риска.

ИЗВОДИ

1. При СПЯ наличието на затлъстяване е предопределящо за изявата на артериална хипертония, дислипидемия и инсулинова резистентност, които стоят в основата на метаболитния синдром и в крайна сметка на повишения сърдечно-съдов риск.
2. WSR и обиколката на талията са по-добри антропометрични маркери за неблагоприятен кардио-метаболически профил при жени със СПЯ от WHR и имат сходна стойност за оценка на сърдечно-съдовия риск.
3. Изследване на въглехидратната обмяна е уместно да се провежда при всички пациентки със СПЯ поради високата честота на този тип нарушения при тях. При пациентки със затлъстяване със или без СПЯ за оценка на въглехидратната обмяна могат да бъдат изследвани само изходните глюкоза и инсулин с определяне на съотношението глюкоза/инсулин и HOMA индекса. При жени със СПЯ без затлъстяване във всички случаи обаче е необходимо провеждане на ОГТТ с проследяване на ИРИ на 0, 60 и 120 мин.
4. Няма значими разлики в нивата на NT-pro-BNP, MPO, MCP-1 и фетуин А между жените със затлъстяване без СПЯ, със СПЯ без затлъстяване и със СПЯ и затлъстяване и тези маркери не се променят значимо в хода на 6-месечно лечение с метформин.
5. Нивата на фетуин А са значимо по-високи при пациентки с метаболитен синдром в сравнение с тези без.
6. Нивата на MCP-1 са значимо по-високи при жени с хиперандрогенемия в сравнение с тези с нормални серумни нива на андрогените.
7. Честотата на витамин Д-дефицит ($25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ mg/ml}$) при пациентките със СПЯ и/или затлъстяване е много висока (между 60% и 72%). Нивата на $25(\text{OH})\text{D}$ в много по-голяма степен зависят от телесното тегло и типа на преразпределение на мастната тъкан на пациентките, отколкото от СПЯ-статуса или наличието на инсулинова резистентност. Изследването на $25(\text{OH})\text{D}$ с помощта на LC-MS/MS

има по-висока чувствителност за установяване на витамин Д дефицит от широко използваната ECLIA.

8. По отношение на самооценката жените със СПЯ без затлъстяване имат най-реална представа за телесното си тегло.
9. За наличието на обструктивна сънна апнея определящи са възрастта и телесното тегло на пациентките. Нивата на андрогените и СПЯ-фенотипа не играят съществена роля. Жените със СПЯ с нормално телесно тегло нямат повишена честота на ОСА.
10. Пациентките със затлъстяване без СПЯ имат много по-ниска честота на сексуална дисфункция от пациентките със СПЯ със или без затлъстяване. Не беше установена връзка между сексуалната функция и нивата на андрогените, инсулиновата резистентност, дислипидемията и артериалната хипертония.

СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ

I. Според приоритетния си характер приносите могат да бъдат разгледани като такива

В световен мащаб:

1. За пръв път се изследва WSR при жени със СПЯ и връзката му с кардиометаболитните рискови фактори и повишения сърдечно-съдов риск
2. Приоритетен е анализът на фетуин А при жени със СПЯ
3. До сега не са изследвани нивата на NT-pro-BNP, МРО, MCP-1 и фетуин А в хода на лечение с метформин при пациентки със СПЯ

В национален мащаб

1. Проведено е най-мащабното до момента в България ретроспективно проучване при пациентки със СПЯ
2. За пръв път се изследват нивата на витамин Д при пациентки със СПЯ
3. Оценен е сърдечно-съдовият риск при СПЯ според консенсусното становище на AE-PCOS.
4. Проведеното е пионерно полисомнографско изследване при пациентки със СПЯ с цел установяване честотата на ОСА.
5. Направена е оценка на информираността на пациентки със СПЯ по отношение на наличието на сърдечно-съдови рискови фактори.
6. Оценена е сексуалната функция при жените със СПЯ

II. Съобразно значимостта си в научно-теоретичен или клинично-приложен аспект приносите могат да бъдат систематизирани като

Приноси с научно-теоретичен характер

1. Проведено е най-мощното до момента в България ретроспективно проучване при пациентки със СПЯ
2. Изследван е фетуин А при жени със СПЯ и се проследяват нивата на NT-pro-BNP, MPO, MCP-1 и фетуин А в хода на лечение с метформин при пациентки със СПЯ
3. До сега у нас не е правено изследване на нивата на витамин Д при пациентки със СПЯ
4. Оценен е сърдечно-съдовият риск при пациентки със СПЯ според консенсусното становище на AE-PCOS.
5. Проведеното полисомнографско изследване при пациентки със СПЯ с цел установяване честотата на ОСА е пионерно.

Приноси с приложен характер:

1. Направени са препоръки за изследване на въглехидратната обмяна при жени със СПЯ с и без затлъстяване
2. Приоритетен е анализът на различните показатели за висцерално затлъстяване (WSR, WHR, обиколка на талията) при жени със СПЯ и връзката им с кардиометаболитните рискови фактори и повишения сърдечно-съдов риск
3. Практически препоръки се правят от сравнението на диагностичната стойност на измерването на 25(OH)Д с ECLIA и LC-MS/MS.
4. Анализирани са диагностичната стойност на различни скринингови методи за ОСА при пациентки със СПЯ.

5. Направена е оценка на информираността на пациентки със СПЯ по отношение на наличието на сърдечно-съдови рискови фактори.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

Монографии и статии – общо 14

Монографии

1. Каменов З, М. Орбецова, **А. Гатева**. Синдром на поликистозните яйчници. София, 2010. ISBN: 978-954-9369-17-5, ИК „ЗИП“ ЕООД, 258 стр. - монография
2. Каменов З, Г. Коларов, **А. Гатева**. Неконтрацептивни ефекти на оралните контрацептиви. София, 2011, ISBN: 978-954-8519-29-8, Студио ДАДА, 174 стр – монография

Статии в чужди списания

1. **Gateva A**, Z. Kamenov. Markers of visceral obesity and cardiovascular risk in patients with polycystic ovarian syndrome. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2012; 164: 161–166 **IF= 1.974**
2. Tsakova A, **Gateva A**, Z. Kamenov. 25(OH) vitamin D levels in premenopausal women with polycystic ovary syndrome and/or obesity. International journal of vitamin and nutritional research – под печат **IF= 0.88**
3. **Gateva A**, Z. Kamenov, A. Tsakova. MCP-1 and fetuin A levels in patients with PCOS and/or obesity. Central European Journal of Medicine – Под печат **IF= 0.312**
4. **Gateva A**, Z. Kamenov. Cardiovascular risk factors in Bulgarian patients with polycystic ovarian syndrome and/or obesity. Obstetrics and gynecology international. 2012, article ID-306347
5. **Gateva A**, Z. Kamenov. Sexual function in patients with PCOS and/or obesity before and after metformin treatment. Advances in sexual medicine, 2012; 2: 25-29
6. **Gateva A**, Z. Kamenov. Assessment of Polycystic Ovarian Syndrome Patients' Perception for Different Cardiovascular Risk Factors using

Questionnaire. British Journal of Medicine & Medical Research. 2013; 3(1): 49-57

7. Kamenov Z, **A. Gateva**, H. Higashino, P. Angelova, O. Georgiev. Endocrine consequences of sleep apnea. Acta Med Kinki Univ 2010; 35(2): 67-75

Статии в български списания

8. **Гатева А**, З. Каменов, О. Георгиев, П. Ангелова. Ендокринни нарушения при пациенти с обструктивна сънна апнея. InSpiro 2009; 4(8): 16-20
9. Ангелова П, З. Каменов, О. Георгиев, **А. Гатева**. Обструктивна сънна апнея и метаболитен синдром. InSpiro 2009; 4(8): 21-26
10. **Гатева А**. Метаболитен синдром и обструктивна сънна апнея. Профилактика, диагностика, терапия – актуални проблеми 2012. (под редакцията на чл. коресп. проф. Мила Власковска, доц. Цветалина Танкова, доц. Даниела Попова, д-р Борислав Георгиев. София, 2012. ISBN: 978-954-92936-2-3: 485-493
11. **Гатева А**, Ц. Мондешки, Д. Петрова, Р. Билюков, Р. Чернева О. Георгиев, З. Каменов. Нарушения във въглехидратната обмяна, оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек и дихателни нарушения по време на сън. Торакална медицина – Том V, 2013, бр. 1, стр. 6-12.
12. **Гатева А.**, Каменов З, Мондешки Ц, Билюков Р, Георгиев О. Синдром на поликистозните яйчници и обструктивна сънна апнея. Акушерство и гинекология – под печат.

Участия в научни форуми – общо 9

1. **Gateva A**, Z. Kamenov. Sexual function in patients with PCOS and/or obesity before and after metformin treatment. 14th annual congress of the European society for sexual medicine, 1-4 december, Milan, Italy. The journal of sexual medicine. 2011; 8(suppl 5): PS-03-005
2. **Gateva A**, Z. Kamenov. Anthropometric indices of visceral obesity and cardiovascular risk in patients with polycystic ovarian syndrome (poster). 15th International and 14th European congress of endocrinology (ICE/ECE

- 2012), 5-9 may 2012, Florence, Italy – P900. Endocrine abstracts. May 2012, vol. 29
3. **Gateva A**, Z. Kamenov, A. Tsakova. NT-pro-BNP levels in patients with polycystic ovarian syndrome (poster). 15th International and 14th European congress of endocrinology (ICE/ECE 2012), 5-9 may 2012, Florence, Italy – P895. Endocrine abstracts. May 2012, vol. 29
 4. Kamenov Z, **A. Gateva**. Patients' perception for cardiovascular risk factors in PCOS and/or obesity. AACE 21st annual scientific and clinical congress. 23-27 may, Philadelphia USA. Abstract 1003. Poster and oral presentation guide and abstract book – A178-A179
 5. **Gateva A**. Z. Kamenov. 25(OH)vitamin D levels in premenopausal patients with polycystic ovarian syndrome and/or obesity. 7th Worls Congress on Prevention of Diabetes and its Complications. 11-14 November, Madrid, Spain – poster 84. Minerva endocrinologica. 2012; 37(4), suppl.1: 75
 6. **Gateva A**. Z. Kamenov. MPO levels in patients with PCOS and/or obesity before and after metformin treatment. 7th Worls Congress on Prevention of Diabetes and its Complications. 11-14 November, Madrid, Spain – poster 85. Minerva endocrinologica. 2012; 37(4), suppl.1: 75-76
 7. **Gateva A**. Z. Kamenov. MCP-1 and Fetuin A levels in patients with PCOS and/or obesity before and after metformin treatment. 15th Congres of the European Society for Sexual Medicine, Amsterdam, The Netherlands, December 6-8, 2012 – P-02-015. The Journal of Sexula Medicine. 2012; 9; suppl. 1: 391
 8. **Гатева А**, Д. Димитрова, М. Еврев, И. Ватев, З. Каменов. Антиспермални антитела при пациентки със СПЯ и/или затлъстяване. Шеста работна среща „Репродуктивна медицина 2012-противоречия и консенсус“, Плевен, 27-29 април 2012 – книга с абстракти, стр. 19
 9. **Гатева А**, З. Каменов, Д. Свиначков. Честота на витамин Д дефицит при български пациентки със синдром на поликистозните яйчници. X Национален конгрес по ендокринология 11-14 април 2013, Пловдив – П2 (постер с орално представяне).

Участия в научни проекти

1. Грант 2010, МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ – проект №39 /Договор №13/ Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск при пременопаузални жени – значение на затлъстяването, СПКЯ и инсулиновата резистентност и ефектите от СРАР-терапията и приложението на инсулинови очувствители с Ръководител Доц. Здравко Асенов Каменов и базова организация УМБАЛ Александровска ЕАД.
2. Грант 2011, МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ – проект №48 /Договор 49/. Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск при пременопаузални жени – значение на затлъстяването, СПКЯ и инсулиновата резистентност и ефектите приложението на инсулинови очувствители с Ръководител Доц. Здравко Асенов Каменов и базова организация УМБАЛ Александровска ЕАД.
3. Проект BG051PO001-3.3.05-0001 „Наука и бизнес“ – договор ДО2-790/28.08.2012, индекс Р-5-16/2012 за подкрепа на специализирани публикации в реферирани издания и издания с импакт-фактор по проект Вх.н. 94-9599/30.05.2012 на тема 25(ОН)vitamin D levels in premenopausal patients with polycystic ovarian syndrome and or/obesity. Проектът е осъществен с финансовата подкрепа на Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси“ Изпълнител д-р Аделина Цакова (първи автор) и УМБАЛ „Александровска“.

КНИГОПИС

1. Дуковски А. Поликистозни яйчници- ултразвукова диагноза. Акушерство и гинекология, 2000; 39 (2): 44-46
2. Каменов З, Коларов Г. Значение на наднорменото тегло затлъстяването при асистираните репродуктивни техники. Репродуктивно здраве. 2006; 12: 20-25
3. Каменов З, М. Орбецова, А. Гатева. Синдром на поликистозните яйчници. София, 2010. ISBN: 978-954-9369-17-5
4. Каменов З, Г. Коларов, А. Гатева. Неконтрацептивни ефекти на оралните контрацептиви. София, 2011, ISBN: 978-954-8519-29-8
5. Коларов Г, Орбецова М. Поликистозен овариален синдром. София, 2004. ISBN:954-9409-01-5
6. Куманов Ф. Синдром на поликистичните яйчници. В: Диагностично-терапевтичен справочник по ендокринология. П/ред. П. Ангелова-Гатева, издателство Зуница, С., 2000, 185-190.
7. Мазнейкова В. Ехографска оценка на морфологията и функцията на яйчниковите фоликули и ендометриума при IVF цикли. Репродуктивно здраве, 2002; 2: 4-7
8. Митков М. Ендокриннообменни нарушения и ефективност на медикаментозното лечение при синдрома на поликистозните яйчници. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор". Пловдив, 2008
9. Орбецова М, Нарушения във въглехидратната и липидната обмяна при хипоталамо-хипофизарни заболявания с автономна хормонална свръхсекреция – акромегалия, болест на Кушинг и пролактиноми. Автореферат на дисертация, София 2002
10. Орбецова М, В. Орбецова, З. Каменов, Г. Коларов, М. Андреева, Г.Генчев, С.Захаријева, И.Борисов. Сравняване на диагностичните показатели за оценка на нарушенията във въглехидратния метаболизъм при жени със синдром на поликистозни яйчници. Акушерство и гинекология. 4/2003: 10-15
11. Орбецова М, З. Каменов, Г. Коларов, С. Захаријева, В. Христов, И. Атанасова, Р. Шиграминова, Б.Милчева, Г.Генчев. Ефект от 6-месечно лечение с орален антиандрогенен препарат самостоятелно и в комбинация с инсулинови очувствители върху телесните пропорции, хормоналните и метаболитните показатели при жени с поликистозни яйчници с оглед определяне на терапевтичната стратегия. Акушерство и гинекология. 7/2006: 16-28
12. Пехливанов Б., Н.Калева-Ходжева, М.Орбецова, М.Митков. Метаболитен синдром при синдрома на поликистозните яйчници. Акуш.гинекол. 2007; 46(9): 37-40.
13. Рачев Е. Поликистозна болест на яйчниците. Клинична лекция за гинекологии. София, 2004
14. AACE Position Statement on Polycystic Ovary Syndrome, Endocr Pract. 2005;11(2)
15. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? Hum Reprod Update. 2005; 11(4):357–74
16. Abdel, G.A. et al. Implications of ultrasonically diagnosed polycystic ovaries. I. Correlations with basal hormonal profiles. Hum. Reprod. 1992; 7: 453–457
17. Abdullah SM. et al. Relation of coronary atherosclerosis determined by electron beam computed tomography and plasma levels of n-terminal pro-brain natriuretic peptide in a multiethnic population-based sample (the Dallas Heart Study). Am J Cardiol 2005;96:1284 –1289
18. Aiello, R. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999; 19, 1518–1525
19. Alberti K. et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the IDF Task Force on Epidemiology and Prevention; NHLBI, AHA, WHF, International Atherosclerosis Society and International Association for Study of Obesity. Circulation. 2009;120:1640-1645
20. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B. Comparison of various simple insulin sensitivity and β -cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. Fertil Steril 2003; 80:133–142

21. Amato MC, Verghi M, Galluzzo A, Giordano C. The oligomenorrhoic phenotypes of polycystic ovary syndrome are characterized by a high visceral adiposity index: a likely condition of cardiometabolic risk. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1486-94.
22. American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667–689
23. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;24:588- 597
24. Andersen P. et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary. syndrome *Metabolism*, 1995; 44:611–616
25. Anttila, L. et al. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet. Gynecol.* 1998; 92: 13–16
26. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929–1935.
27. Arai Y. et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256:H132–41
28. Arkan, M. et al. IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 2005; 11, 191–198
29. Arner, P. Effects of testosterone on fat cell lipolysis. Species differences and possible role in polycystic ovarian syndrome. *Biochimie* 2005; 87: 39–43
30. Arruda VR, Salles TS, Costa FF, Saad ST. Glutathione peroxidase, reduced glutathione, superoxide dismutase and catalase in red cells of patients with hairy cell leukemia. *Neoplasma* 1996;43:99 –102
31. Ashrafinia M. et al. Comparison of metformin treatment and laparoscopic ovarian diathermy in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107(3):236-9.
32. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation*, 2002; 105, 310-315,
33. Atabekoglu CS. et al. Increased monocyte chemoattractant protein-1 levels indicating early vascular damage in lean young PCOS patients. *Fertil Steril.* 2011;95(1):295-7.
34. Atiomo WU. et al. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 1998; 69:236–41
35. Atiomo WU. Et al. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69(2):236–241
36. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76:517–524
37. Auberger P. et al. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell* 1989; 58:631–640
38. Auge N. et al. Proliferative and cytotoxic effects of mildly oxidized low-density lipoproteins on vascular smooth-muscle cells. *Biochem J* 1995;309(3):1015–1020
39. Austin M. et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *J. Am. Med. Assoc.* 1988; 260:1917–1921
40. Avelar E. et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension* 2007;49(1): 34–9
41. Azevedo MF. et al. Elevated blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated risk factors. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(1):31-6.
42. Azziz R. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006; 91(3): 781-785
43. Azziz R. et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237–45
44. Azziz R. et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-1632
45. Badawy A. et al. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: The missed link. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 131: 68–72
46. Baillargeon JP, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2007; 88:886–893

47. Baillargeon J. et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in lean women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004;82:893–902
48. Baillargeon J. et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004; 82:893–902
49. Baillargeon JP, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:22–4
50. Baillargeon JP. Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:1012–22.
51. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9:505–514
52. Balen A.H. et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum. Reprod.* 1995; 10: 2107–2111
53. Bancroft J. Androgens and sexual function in men and women. In: Bagatell CJ, Bremner WJ, eds. *Androgens in health and disease*. Totowa: Humana Press; 2003:258–290
54. Barbieri, R.L. and Ryan, K.J. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983;147: 90–101
55. Barnes, R.B. Diagnosis and therapy of hyperandrogenism. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 1997; 11: 369–396
56. Barnett, J. et al. Plasma lipid and lipoprotein levels during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89, 776–782
57. Barnett, J. et al. Plasma lipid and lipoprotein levels during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89, 776–782
58. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Prospective study of endogenous sex hormones and fatal cardiovascular disease in postmenopausal women. *BMJ* 1995; 311:1193–1196
59. Bass K. et al. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153:2209–2216
60. Battaglia C. et al. PCOS, sexuality, and clitoral vascularisation: A pilot study. *J Sex Med* 2008;5:2886–2894
61. Bayes-Genis A. et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2007;167(4): 400–7
62. Bayraktar F, Dereli D, Ozgen G, Yilmaz C. Plasma homocysteine levels in polycystic ovary syndrome and congenital adrenal hyperplasia. *Endocr J* 2004;51(6):601–8.
63. Belch J. et al. Free radical pathology in chronic arterial disease. *Free Radic Biol Med* 1989;6:375– 8
64. Benson S. et al. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Brain, Behavior, and Immunity* 2008; 22: 177–184
65. Bergman, R.N. et al. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *J. Investig. Med.* 2001; 49, 119–126
66. Berneis, K. et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and low density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92, 186–189
67. Bickerton A. et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol* 2005;58:151–154
68. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126:32–35
69. Bixler EO, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608–13
70. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A. The prevalence of sleep-disordered breathing: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*.
71. Bixler E. et al. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:144 –148
72. Bjorntorp, P. Metabolic abnormalities in visceral obesity. *Ann. Med.* 1992; 24, 3–5
73. Bland, J.M. and D.G. Altman, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986. 1(8476): 307-10
74. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:351–361

75. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290–e296
76. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290–e6
77. Bray, G.A. Medical consequences of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89, 2583–2589
78. Bridges, N.A. et al. Ovaries in sexual precocity. *Clin.Endocrinol. (Oxf.)* 1995; 42: 135–140
79. Burl V. et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 –1991. *Hypertension.* 1995;25:305–313
80. Caballero E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease, *Obesity Research*, 2003; 11: 1278-1289
81. Cai D. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat. Med.* 2005; 11, 183–190
82. Cakir E. et al. Oxidative stress markers are not valuable markers in lean and early age of polycystic ovary syndrome patients. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(7):e178-82.
83. Calvar CE. et al. Leptin in patients with polycystic ovary syndrome. Direct correlation with insulin resistance *Medicina (B Aires)*, 2003; 63:704–10
84. Canadian Cardiovascular Society position statement – Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol Vol* 22 No 11 September 2006
85. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988;123:733-739
86. Carmassi F. et al. Insulin resistance causes impaired vasodilation and hypofibrinolysis in young women with polycystic ovary syndrome. *Thromb Res* 2005;116:207–14
87. Carmina E. et al. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCO): correlation with the steroid pattern. *Acta Endocrinologica*, 105(1), 99-104
88. Carmina E, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2545–2549
89. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992;38:66 –70
90. Celik et al. Diagnostic potential of serum N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide level in detection of cardiac wall stress in women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional comparison study *Human Reproduction* 2007: 1–7,
91. Chang et al. Androgens, Estrogens, and Natriuretic Peptides. *JACC*2007; 49 :109–116
92. Charmandari, E. et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2114–2120
93. Chen M. et al. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension.* 2007;49:1442–1447
94. Chirkov YY, Horowitz JD. Impaired tissue responsiveness to organic nitrates and nitric oxide: a new therapeutic frontier. *Pharmacol Ther* 2007;116:287–305
95. Chiu K. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 820-825
96. Cho NH, Silverman BL, Rizzo TA, Metzger BE. Correlations between the intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics* 2000;136:587–92
97. Chobanian AV. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52
98. Christian R. et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2562–2568
99. Chrousos, G.P. et al. Late-onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 143–148
100. Chrousos, G.P. et al. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 1113–1124

101. Chuo S. et al. Correlations between white blood cell count and metabolic syndrome in middle-age Taiwanese. *Endocr Res* 2005; 31(1):39–50
102. Ciaraldi T. et al. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1421–1425
103. Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:530–532
104. Clark A. et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum. Reprod.* 1995; 10:2705–2712
105. Cole C. et al. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351–7
106. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552–555
107. Conaglen HM, Conaglen JV. Sexual desire in women presenting for antiandrogen therapy. *J Sex Marital Ther* 2003;29:255–267
108. Conn, J.J. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000; 52: 81–86
109. Conroy R. et al, on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Result of a risk estimation study in Europe. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987 – 1003
110. Conway GS. Jacobs HS, Holly JM, Wass JA. Effects of lutealizing hormone, insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor small binding protein I in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1990;33 :593- 603
111. Conway, G.S. et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1992; 37, 119–125
112. Coppola A. et al. Homocysteine, coagulation, platelet function and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:243–54
113. Coyral-Castel S. et al. The effect of AMP-activated kinase activation on gonadotrophin-releasing hormone secretion in GT1-7 cells and its potential role in hypothalamic regulation of the oestrous cyclicity in rats. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 335–346
114. Cullinane, E. et al. Variations in plasma volume affect total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations during the menstrual cycle. *Metabolism* 1995; 44, 965–971
115. Cussons A.J., Stuckey B.G.A., Watts G.F. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: New insights and perspectives, *Atherosclerosis*, 2006; 185: 227-239
116. Dahlgren E. et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:599–604
117. Dahlgren E. et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992;71:599-604
118. Dandona, P., Ajada, A. and Bandyopadhyay, A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004; 5, 4–7
119. Danesh J. et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1477–1482
120. Das S. et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides. Results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112:2163–2168.
121. Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med* 1995; 99:420–426.
122. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992; 47:101–105
123. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3:509–514
124. Davis SR, Burger HG. Clinical review 82: androgens and the postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2759–2763
125. de Groot P, Dekkers O, Romijn J, Dieben S, Helmerhorst F. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2011;17(4): 495–500
126. de Lemos J. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014–1021

127. De Leo V. et al. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 1999; 72:282–285
128. De Leon, R. G., Austin, K. L., Richards, L., & Guerrero, F. Lipid and hormonal profile of Panamanian women during the menstrual cycle. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39, 219–226
129. Del Gobbo, L.C. et al., Serum 25-hydroxyvitamin D is not associated with insulin resistance or beta cell function in Canadian Cree. *J Nutr*, 2011. 141(2) 290-5
130. Dejager, S. et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2001; 54, 455–462
131. Demir B, Pasa S, Demir S, Buyukkaya R, Atay AE, Atamer Y, Gul T. Morphologic and functional vascular alterations in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(4):401-4.
132. Denecke B. et al. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J* 2003; 376:135–145
133. Dereli D. et al. Platelet dysfunction in lean women with polycystic ovary syndrome and association with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2263–8.
134. Derksen, J. et al. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 968–973
135. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rappelli A. The natriuretic peptide system in obesity-related hypertension: new pathophysiological aspects. *J Nephrol* 1998;11:296–299
136. Deveer R. et al. Serum brain natriuretic peptide and C-reactive protein levels in adolescent with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Aug;28(8):602-5.
137. Diamanti-Kandarakis E. et al. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995;44:525-531
138. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovaries syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2007; 67:735–42
139. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4666–4673
140. Diamanti-Kandarakis E. et al., Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome, *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36: 691-697
141. Diamanti-Kandarakis E., Alexandraki K., Protogerou A., Piperi C., Papamichael C., Aessopos A., et al., Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome, *Eur. J. Endocrinol.*, 2005, 152: 749-756
142. Diamanti-Kandarakis E., Paterakis T., Alexandraki K., Piperi C., Aessopos A., Katsikis I., et al., Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin, *Hum. Reprod.*, 2006, 21: 1426-1431
143. Diamanti-Kandarakis E., Paterakis T., Kandarkis H.A., Indices of low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2006, 1092: 175-186
144. Diamanti-Kandarakis, E. et al. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83, 2699–2705
145. Diamond MP, Grainger D. Diamond MC, Sherwin RS, DeFronzo RA. Effects of methyltestosterone and insulin secretion and sensitivity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 :4420-4425
146. Dlin RA, Hanne N, Silverberg DS, Bar-Or O. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am Heart J* 1983;106:316–20
147. Dragomir, E. and Simionescu, M. Monocyte chemoattractant protein-1 – a major contributor to the inflammatory process associated with diabetes. *Arch. Physiol. Biochem.* 2006; 112, 239–244
148. Dubin D., Pratt R.E., Cooke J.P., Dzau V.J., Endothelin, a potent vasoconstrictor, is a vascular smooth muscle mitogen, *J. Vasc. Med. Biol.*, 1989,1, 13-16
149. Ducluzeau P. et al. Glucose-to-Insulin Ratio Rather than Sex Hormone-Binding Globulin and Adiponectin Levels Is the Best Predictor of Insulin Resistance in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8):3626–3631
150. Dullaart, R.P. et al. Effect of adiposity on plasma lipid transfer protein activities: a possible link between insulin resistance and high density lipoprotein metabolism. *Eur. J. Clin. Invest.* 1994; 24: 188–194
151. Dunaif A Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome—a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:272–283
152. Dunaif A Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin N A* 1999; 28(2):341-359

153. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774–800
154. Dunaif A. et al. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:699–704
155. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989 ;38:1165-1174
156. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-1266
157. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes* 1993; 42:1462–68
158. Dunaif, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.* 1997;18: 774–800
159. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome—a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:272–283
160. Ehrmann D, Kasza K, Azziz R, Legro R, Ghazzi M. Effects of Race and Family History of Type 2 Diabetes on Metabolic Status of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):66–71
161. Ehrmann D. The polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223–1236
162. Ehrmann D. et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82:2108–16
163. Eisenhardt S. et al. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:946–952
164. Ek I, Arner P, Bergqvist A, et al. Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1147–53
165. Ek, I. et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51, 484–492
166. El-Kannishy G. et al. Endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Implications of body mass index (BMI) and insulin resistance. *Obesity Research & Clinical Practice* 2010; 4: e49—e56
167. Ellis K, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Is systolic blood pressure recovery after exercise a predictor of mortality? *Am Heart J* 2004;147:287–92
168. Elsenbruch S. et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5801–5807
169. Elting MW, Korsen TJM, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001;16:556–560
170. Engeli S. et al. The adipose-tissue reninangiotensin- aldosterone system:role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*, 2003; 35:807–25
171. Ercan E. et al. Factors associated with increased carotid intima-media thickness and being nondipper in nonobese and normotensive young patients affected by PCOS. *Angiology*. 2011 Oct;62(7):543-8.
172. Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, Chang RJ. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:894–902
173. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a metaanalysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956– 63
174. Escobar-Morreale H, San Millan J. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome *Trends in Endocrinol Metabol* 2007; 18(7):266–72
175. Escobar-Morreale, H. et al. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89, 806–811
176. Essah PA, Apridonidze T, Luorno MJ, Nestler JE. Effects of short-term and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(1):230-2.

177. Evrengul H, Dursunoglu D, Kaftan A, Klicaslan F, Tanriverdi H, Klic M. Relation of insulin resistance and left ventricular function and structure in nondiabetic patients with essential hypertension. *Acta Cardiol* 2005;60(2): 191–8
178. Falaschi P. et al. Prolactin Release in Polycystic Ovary. *Obstetrics & Gynecology* May 1980 - 55 (5)
179. Faulds, G., Ryden, M., Ek, I., Wahrenberg, H., & Arner, P. Mechanisms behind lipolytic catecholamine resistance of subcutaneous fat cells in the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88, 2269–2273
180. Fauser BC, Diedrich K, Devroey P; on behalf of the Eviator Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2007 Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2008; 14:1–14
181. Ferrannini E. et al. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes* 1996; 45:947–953
182. Ferrari R. et al. Role of oxygen free radicals in ischemic and reperfused myocardium. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1 Suppl):215S–22S
183. Ferri C. et al. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80:829–835.
184. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *Journal of Clinical Endocrinology* 1961; 21:1440–1447.
185. Festa A. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102:42–47.
186. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo- controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:569–574
187. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1279-85
188. Flemons WW, Buysse D, Redline S, et al. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22:667–689.
189. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1175–1180
190. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology (Bethesda)* 2006;21: 29–37
191. Francesco Orio and Stefano Palomba. Hypertension and Cardiovascular and Lipoprotein Abnormalities in the Polycystic Ovary Syndrome. in *Androgen excess disorders in women*, 2006 edited by Ricardo Azziz, John E. Nestler, Didier Dewailly.-- 2nd ed.
192. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:361-378
193. Franks, S. Polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333, 853–861
194. Franks, S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1989; 31: 87–120
195. Freeman D. et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51:1596–1600
196. Fritscher LG, Dixon JB, Mottin C, Cananis S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg* 2007;17(1):95-9
197. Frohlich M. et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23:1835–1839
198. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J. Modulation of the leptin induced white adipose tissue lipolysis by nitric oxide. *Cell Signal*, 2001;13:827–33.
199. Fulgeshu A. et al. Failure of the homeostatic model assessment calculation score for detecting metabolic deterioration in young patients with polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2006; 86:398–404
200. Futterweit W, Krieger DT Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia and polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1979; 31(6):608-13.
201. Futterweit W. Pituitary tumors and polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol.* 1983;62(3 Suppl):74s-79s
202. Gambineri A. et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:883–96

203. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:883e96
204. Gambineri A., A. Repaci, L. Patton et al. Prominent role of low HDL-cholesterol in explaining the high prevalence of the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19, 797-804
205. Gambineri A. et al. Polycystic Ovary Syndrome Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes: Results From a Long-Term Prospective Study. *Diabetes*. 2012 in press
206. Gardner, C.D. et al. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276, 875–881
207. Garland, C.F. et al.. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007, 103, 708-711
208. Garzo VG, Dorrington JH. Aromatase activity in human granulosa cells during follicular development and the modulation by follicle stimulating hormone and insulin. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:657–62
209. Genazzani AD, Strucchi C, Luisi M, Casarosa E, Lanzoni C, Baraldi E, Ricchieri F, Mehmeti H, Genazzani AR Metformin administration modulates neurosteroids secretion in non-obese amenorrhoeic patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:36–43
210. Gennarelli G. et al. Preserved insulin sensitivity and beta-cell activity, but decreased glucose effectiveness in normal-weight women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3381–86
211. Gentili M. et al. Distinct expression of endothelin receptor subtypes A and B in luteinized human granulosa cells. *Horm Metab Res.* 2001;33:573–576.
212. George S. et al. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2003; 18:299–304
213. Gerszten, R. et al. Chemokines, leukocytes, and atherosclerosis. *J. Lab. Clin. Med.* 2000;136, 87–92
214. Gesquiere L. et al. Oxidative stress leads to cholesterol accumulation in vascular smooth muscle cells. *Free Radic Biol Med* 1999;27:134–45
215. Ghizzoni, L. et al. Pituitary–ovarian responses to leuprolide acetate testing in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 601–606
216. Giannelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin.: the evidence today. *Diabetes and metabolism* , 2003; 29:6S28-6S35
217. Gilbert C, Valois M, Koren G Pregnancy outcome after first trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 658–663
218. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes cause specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005;15(4):266–271
219. Giltay EJ. et al. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:550–3
220. Gitau R, Adams D, Fisk NM, Glover V. Fetal plasma testosterone correlates positively with cortisol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F166–F9
221. Glasow, A. et al. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3103–3111
222. Glickman S. et al. Multiple androgenic abnormalities, including free testosterone, in hyperprolactinemic women. *J clin Endocrinol Metab* 1982; 55:251-256
223. Glinborg D, Andersen M, Richelsen B, Bruun JM. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1alpha are increased in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated with adiposity, but unaffected by pioglitazone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(5):652-8
224. Glud T. et al. Platelet number and volume during myocardial infarction in relation to infarct size. *Acta Med Scand* 1986; 220:401–405
225. Glueck C, J Morrison, N Goldenberg, P Wang. Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009; 58: 714–721
226. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1991;16:397–415
227. Gonzales R. et al.. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in red blood cells from patients with malignant diseases. *Cancer Res* 1984; 44:4137–9

228. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2009;58(7):954-62
229. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med* 2002; 3:401-404
230. Gorgels WJ, van der Graaf Y, Blankenstein MA, Collette HJ, Erkelens DW. Urinary sex hormone excretions in premenopausal women and coronary heart disease risk: a nested casereferent study in the DOM-cohort. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:275-281
231. Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17:533-540.
232. Grunstein R. Endocrine disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicines*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1237-1245
233. Grunstein R. et al. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes* 1995; 15:410-418.
234. Grunstein RR: Metabolic aspects of sleep apnea. *Sleep* 1996; 19(suppl): S218-S220
235. Gu, L. et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol. Cell* 1998; 2, 275-281
236. Gu HF, Tang CK, Yang YZ. Psychological stress, immune response, and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;223(1):69-77.
237. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:855-861
238. Guilleminault, C.; van den Hoed, J.; Mitler, MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault, C.; Dement, WC., editors. *Sleep apnea syndromes*. Alan R. Liss, Inc.; New York: 1978: 1-12.
239. Guzick D. et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-9
240. Habib A and B Phillips. *The Spectrum of Sleep-Disordered Breathing in Obstructive sleep apnea: Pathophysiology, comorbidities, and consequences* / edited by Clete A. Kushida 2007
241. Hachihaneoglu B. et al. Effect of hypertension therapy with the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77:526 -528
242. Hahn S. al. Metformin treatment of polycystic ovary syndrome improves health-related quality-of-life, emotional distress and sexuality. *Hum Reprod*. 2006; 21: 1925-1934
243. Hahn, S, et al., Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006. 114(10):577-83
244. Hague, W.M. et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1990; 33: 501-510
245. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1984;1:1396 -7
246. Hammond B, Hess ML. The oxygen free radical system: potential mediator of myocardial injury. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:215-20
247. Hanjalic-Beck A. et al. Metformin versus acarbose therapy in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective randomised double-blind study. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(9):690-7.
248. Hansson GK. Atherosclerosis, an immune disease: the Anitschkov lecture 2007. *Atherosclerosis* 2009; 202:2-10
249. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4593-4598
250. Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999;131:376-386
251. Hasan JA, Memon GU. Impact of metformin therapy in patients with polycystic ovarian syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15(11):712-5.
252. Hasegawa I. et al. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71:323- 327
253. Haukeland J. et al. Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):503-10

254. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandofan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complicat* 2004; 18(3):173–176
255. Hemsell D. et al.. Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:476–479
256. Hennige A. et al. fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS ONE* 2008; 3(3): e1765
257. Herbst, K. et al. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284, E1112–E1118
258. Hernandez E. et al. Insulin as a regulator of androgen biosynthesis by cultured rat ovarian cells : cellular mechanism(s) underlying physiological and pharmacological hormonal actions . *Endocrinology* 1988;122:2034–2043
259. Hernandez I. et al. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Med Res* 2000;31:216–222
260. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43(4):341–346
261. Herzog AG. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology* 1986;36(12):1607–1610
262. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006;66(6 Suppl 3):S23–8
263. Heutling D. et al. Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:82–90.
264. Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:723–732
265. Hirshberg, B. et al. Ectopic luteinizing hormone secretion and anovulation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 312–317
266. Ho SY, Lam TH, Janus ED; Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study Steering Committee. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. *Ann Epidemiol.* 2003;13(10):683–91.
267. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992; 5:377–381
268. Holick, M.F., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1911–30.
269. Holte J. et al. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996;11:23–28.
270. Holte, J. et al. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1143–1150
271. Holte, J. et al. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1994; 41, 463–471
272. Holvoet, P., Oxidative modification of low-density lipoproteins in atherothrombosis. *Acta Cardiol*, 1998. 53(5): 253–60.
273. Homburg R. Polycystic ovary syndrome: from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum. Reprod.* 1996; 11:29–39
274. Horne BD, Anderson JL, John JM, Intermountain Heart Collaborative Study Group et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1638–1643
275. Hotamisligil G. et al S. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271, 665–668
276. House J. et al. Regulation of homocysteine metabolism. *Adv Enzyme Regul* 1999;39:69–91
277. Hsieh C. et al. Correlation between white blood cell count and metabolic syndrome in adolescence. *Pediatr Int* 2007; 49(6):827–832
278. Hsu M. et al. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:1168–1174
279. Hu WH, Qiao J, Zhao SY, Zhang XW, Li MZ. Monocyte chemoattractant protein-1 and its correlation with lipoprotein in polycystic ovary syndrome. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2006;38:487–491

280. Hu W, Qiao J, Yang Y, Wang L, Li R. Elevated C-reactive protein and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(1):53-6.
281. Huber-Buchholz MM, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1470–74
282. Hyponen, E. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001, 358, 1500-1
283. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Rique S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-I are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2283-2288
284. Ibanez, L. et al. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2001; 55: 667–672
285. Ibanez L., Valls C., Ferrer A., et al. Sensitization to insulin induces ovulation in non-obese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 16:3595–3598
286. Iftikhar S. et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2012; 70(2): 74-80
287. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529–35
288. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lindl L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294(3):334–41
289. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (2005) Procarn Risk Calculator. www.chd-taskforce.com/index.html
290. Isik, A.Z. et al. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1997; 43: 183–185
291. Ix, J.H., et al., Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*, 2006. 113(14):1760-7.
292. Ix J. et al. Health ABC Study Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA* 2008; 300:182–188
293. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1318–23
294. Jakubowski J. et al. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. *Br J Haematol* 1983; 53:503–511
295. Janssen OE, Hahn S, Tan S, Benson S, Elsenbruch S. Mood and sexual function in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* vol. 26, 2008: 45–52
296. Jayagopal V. et al. The biological variation of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1560–62
297. Joffe H. et al. Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59(11):1078–1086
298. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14:540 –545
299. Johnson MW, Anch A, and Remmers JE. Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a woman by exogenous androgen administration. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 1023–1025.
300. Jonard S et al. What Is the Appropriate Imaging of the Polycystic Ovary In: *Contemporary Endocrinology: Polycystic Ovary Syndrome* Edited by: A. Dunaif, R. J. Chang, S. Franks, and R. S. Legro 2008 Humana Press, Totowa
301. Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2008; 4: 15–25
302. Kaltman AJ, Goldring RM. Role of circulatory congestion in the cardiorespiratory failure of obesity. *Am J Med* 1976;60(5):645–53
303. Kaltsas G, Isidori A, Besser G, Grossman A. Secondary forms of polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2004; 15(5)
304. Kaltsas, G.A. et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 2731–2735

305. Kaltsas, G.A. et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000; 53: 493–500
306. Kaltsas, G.A. et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2634–2643
307. Kamei, N. et al. Overexpression of MCP-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 2006; 281, 26602–26614
308. Kanda, H. et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.* 2006; 116, 1494–1505
309. Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med.* 1995;155:57-61.
310. Karabulut A, Yaylali GF, Demirlenk S, Sevkett O, Acun A. Evaluation of body fat distribution in PCOS and its association with carotid atherosclerosis and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(2):111-4.
311. Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby JV, et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in AfricanAmerican, Hispanic, and non-Hispanic white men and women. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;45:1547-1555.
312. Kelly C. et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86:2453–2455
313. Kelly C. et al. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3287–3290
314. Kelly C. et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:742–6
315. Kemp A. et al. Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. *PLoS One.* 2012;7(2):e30777.
316. Ketteler M. et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827–33
317. Kiddy D. et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1992; 36:105–111
318. Kilic-Okman T, Guldiken S, Kucuk M. Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2004;51(5):505–8
319. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frydystk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112: 1756–1762
320. Kitaoka H. et al. Delayed recovery of postexercise blood pressure in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1701–4
321. Kittler ME. Differences in men and women in coronary artery disease, systemic hypertension and their treatment. *Am J Cardiol.* 1992;70:1077-1080.
322. Knowles K. et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and Other Measures of Adiposity in Predicting Cardiovascular Disease Risk Factors among Peruvian Adults. *Int J Hypertens.* 2011; 2011: 931402.
323. Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998; 19:C39–C43
324. Koivunen R., Endocrine and metabolic challenges in women with polycystic ovaries and PCOS. 2001 (URL: <http://herkules.oulu.fi/isbn9514264266>)
325. Koivunen, R.M. et al. Metabolic and steroidogenic alterations related to increased frequency of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2591–2599
326. Kolanowsky J. Obesity and hypertension: from patho-physiology to treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(Suppl1):42–6
327. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635–43.
328. Koren G, Gilbert C, Valois M. 2006 Metformin use during the first trimester of pregnancy. Is it safe? *Can Fam Physician* 52:171–172
329. Koustas, E. et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000; 53: 501–507
330. Kowalska I. et al. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome *Hum Reprod* 2007; 22(7):1824–29
331. Kravariti M. et al., Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90: 5088-5095

332. Kurdoglu, Z., H. Ozkol, and M. Kurdoglu, Serum myeloperoxidase and adenosine deaminase activities in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2012. 28(2):115-8
333. la Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72:985–989
334. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:125e39
335. Lado-Abeal, J. et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 3083–3088
336. Lakhani K, Constantinovici N, Purcell WM, et al. Internal carotid-artery response to 5% carbon dioxide in women with polycystic ovaries. *Lancet* 2000; 356(9236):1166–1167
337. Lakhani K. et al. Internal carotid artery haemodynamics in women with polycystic ovaries. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:661–665.
338. Lamberts, S.W. et al. Familial cortisol resistance: differential diagnostic and therapeutic aspects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63: 1328–1333
339. Langer, C. et al. Testosterone up-regulates scavenger receptor bi and stimulates cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 1051–1057
340. Langley-Evans SC. Fetal programming of cardiovascular function through exposure to maternal undernutrition. *Proc Nutr Soc* 2001;60:505–13
341. Laor A, Stevenson DK, Shemer J, Gale R, Seidman DS. Size at birth, maternal nutritional status in pregnancy, and blood pressure at age 17: population based analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 1997;315:449–53
342. Lawlor DA, Najman JM, Sterne J, Williams GM, Ebrahim S, Davey Smith G. Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Circulation* 2004;110:2417–23
343. Ledwozyw A, Michalak J, Stepień A, Kadziolka A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1986;155:275– 83
344. Lee, P.J. et al. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1995; 42: 601–606
345. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61(7):646–653
346. Legro R. S., Kusanman A. R., and Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am. J. Med.* 2001; 111:607–613
347. Legro R. et al. Reproductive Medicine Network Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:792–800
348. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2694–98
349. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24(3):302–312
350. Legro, R.S. et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998; 95, 14956–14960
351. Lerman A. et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:997–1001
352. LeRoith D. et al. Insulin-like growth factors . *Bio Signals* 1992; I: 173-181
353. Li, H.W., et al., Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 2011. 60(10): 1475-81
354. Liang, C. et al. The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis. *Circ. Res.* 2007; 100, 1546–1555
355. Lin S, Yongmei G. Plasminogen activator and plasma activator inhibitor-1 in young women with polycystic ovary syndrome. *Internationalk journal of gynecology and obstetrics.* 2008; 100(3): 285-286
356. Lips, P., et al., An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int*, 1999. 9(5):394-7.

357. Liu KE, Tataryn IV, Sagle M. Use of metformin for ovulation induction in women who have polycystic ovary syndrome with or without evidence of insulin resistance. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 595–599
358. Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:156–158
359. Loeper J, Goy J, Rozensztajn L, Bedu O, Moisson P. Lipid peroxidation and protective enzymes during myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1991;196:119–25
360. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113(10) 1203–9
361. Lowenstein L et al. Evaluation of endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 134 208–212
362. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294:1165–70
363. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;41:719–725
364. Ludescher B, Machann J, Eschweiler GW, Thamer C, Maenz C, Hipp A, Claussen CD, Schick F. Active depression is associated with regional adiposity in the upper abdomen and the neck. *Int J Psychiatry Med.* 2011;41(3):271-80.
365. Lunde O Hyperprolactinaemia in polycystic ovary syndrome. *Ann Chir Gynaecol.* 1981;70(4):197-201
366. Lyons Wall, P. et al.. Increase of high-density lipoprotein cholesterol at ovulation in healthy women. *Atherosclerosis* 1994; 105, 171–178
367. Magkos, F., Patterson, B. W., Mohammed, B. S., Klein, S., & Mittendorfer, B. Women produce fewer but triglyceride-rich very low-density lipoproteins than men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92, 1311–1318
368. Mai, X.M., et al., Cross-Sectional and Prospective Cohort Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Obesity in Adults: The HUNT Study. *Am J Epidemiol*, 2012
369. Malavazos A. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and echocardiographic abnormalities in severely obese patients: correlation with visceral fat. *Clin Chem* 2006;52(6):1211–3
370. Malinova M. PCOS Relative impact of Insuline resistance and obesity on Cardiovascular risk factors. *Scripta periodica suppl.* 2004, vol.VII, 3&50-54
371. Manolio T. et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol.* 1992;2:161-176
372. Marcondes J. et al. . Metformin in normal-weight hirsute women with polycystic ovary syndrome with normal insulin sensitivity. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23:273–278
373. Margolis K. et al. Women's Health Initiative Research Group Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005; 165(5):500–508
374. Mather K. J., Kwan F., and Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil. Steril.* 2000; 73:150–156
375. Mather K. J., Mirzamohammadi B., Lteif A., Steinberg H.O., and Baron A.D. Endothelin contributes to basal vascular tone and endothelial dysfunction in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:3517–3523
376. Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1851–6
377. Mathews ST, Srinivas PR, Leon MA, Grunberger G Bovine fetuin is an inhibitor of insulin receptor tyrosine kinase. *Life Sci* 1997; 61:1583–1592
378. Matsumoto A. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 713–721
379. Matsunaga H, Sarai M. Elevated serum LH and androgens in affective disorder related to the menstrual cycle: with reference to polycystic ovary syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993;47: 825–842
380. Mattsson, L. A., Silfverstolpe, G., & Samsioe, G. Lipid composition of serum lipoproteins in relation to gonadal hormones during the normal menstrual cycle. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 17, 327–335

381. McCarthy MF. Increased homocysteine associated with smoking, chronic inflammation and ageing may reflect acute-phase inductions of pyroxidal phosphatase activity. *Med Hypotheses* 2000;55:289–93
382. McCarthy MF. Insulin secretion as a potential determinant of homocysteine levels. *Med Hypotheses* 2000;55:454–5
383. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159–63
384. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713–718.
385. McLaughlin T. et al. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism* 2004; 53(4):495–99
386. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005;85:571–633
387. Meade T. et al. Fibrinolytic activity and clotting factor in ischaemic heart disease in women. *Br Med J* 1996;312:1581.
388. Meden-Vrtovec H et al. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2007; 99, 87–90
389. Mehra M. et. al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 1590–5
390. Meirow, D. et al. Dyslipidaemia in polycystic ovarian syndrome: different groups, different aetiologies? *Hum. Reprod.* 1996; 11, 1848–1853
391. Melamed, M.L. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Prevalence of Peripheral Arterial Disease. Results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008, 28, 1179–1185
392. Meyer C., McGrath B., Cameron J., Kotsopoulos D., Teede H.J., Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 4630–4635
393. Micic D. et al. Total ghrelin levels during acute insulin infusion in patients with polycystic ovary syndrome *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 820–27
394. Miller, W.L. The molecular basis of premature adrenarche: an hypothesis. *Acta Paediatr. Suppl.* 1999; 88: 60–66
395. Mine S. et al. Increased expression levels of monocyte CCR2 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 344, 780–785
396. Mitkov M, Pehlivanov B, Orbetzova M. Serum ghrelin level in women with polycystic ovary syndrome and its relationship with endocrine and metabolic parameters. *Gynecol Endocrinol*, 2008; 24(11): 625–630
397. Mittelman, S.D. et al. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 2002; 51, 755–761
398. Miyahara T. et al. Mechanism of abnormal postexercise systolic blood pressure response and its diagnostic value in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1990;120:40–49
399. Moghetti P. et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139–146
400. Mohammadreza B, Farzad H, Davoud K, Prof AF. Prognostic significance of the Complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Mar 7;11:20.
401. Mohlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schloßer HW, Brabant G, Schoßl C The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:525–532
402. Möller-Leimkühler AM. Higher comorbidity of depression and cardiovascular disease in women: a biopsychosocial perspective. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(8):922-33
403. Moran LJ, Cameron JD, Strauss BJ, Teede HJ. Vascular function in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2011;26(8):2192-9.
404. Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* 1984;4:357– 64
405. Mori K. et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:246–50

406. Mori K. et al Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006; 29:468
407. Morin-Papunen L. et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15(6):1266–74
408. Morrell M. et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52(6):704–711
409. Morris R. et al. Prorenin is elevated in polycystic ovary syndrome and may reflect hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1995;64:1099 –1103
410. Mortimore IL. et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:280–283
411. Mosca L. et al. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1997;96:2468-2482
412. Muesing, R. et al. Cyclic changes in lipoprotein and apolipoprotein levels during the menstrual cycle in healthy premenopausal women on a controlled diet. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81, 3599–3603
413. Mujumdar VS, Tummallapalli CM, Aru GM, Tyagi SC. Mechanism of constrictive vascular remodeling by homocysteine: role of PPAR. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:1009–15
414. Muller-Wieland D. et al.. Metabolic syndrome and hypertension: pathophysiology and molecular basis of insulin resistance. *Basic Res Cardiol*, 1998; 93(Suppl 2):131–4
415. Munir I. et al. Insulin augmentation of 17- α -hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145:175–83
416. Murray, R.D. et al. Clinical presentation of PCOS following development of an insulinoma: case report. *Hum. Reprod.* 1 2000; 5: 86–88
417. Muscogiuri, G., et al., 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 2010. 18(10): p. 1906-10.
418. Nacul A. et al. Nitric oxide and fibrinogen in polycystic ovary syndrome: Associations with insulin resistance and obesity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 133: 191–196
419. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(2):415–422
420. Nagamani M, Van Dinh T, Kelder ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:384- 389
421. National Heart Lung, and Blood Institute, National Institute of Health (2002) Framingham Heart Study. www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/index.html
422. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143–3421
423. Nemeroff CB, Goldschmidt-Clermont PJ. Heartache and heartbreak--the link between depression and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(9):526-39.
424. Nestler JE, Jakubowicz DJ Decreases in ovarian cytochrome P450c17_α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617–623
425. Nestler JE, Jakubowicz DJ Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17_α activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4075–4079
426. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2001–2005
427. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:1876–1880
428. Nestler J. et al. 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
429. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod* 1997;12:53-62

430. Nestler J. et al. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2002; 77:209–21
431. Nestler JE. Polycystic ovarian syndrome: metabolic and cardiovascular complications. In: Kreisberg RA, program director. *Clinical Endocrinology Update 2003 Syllabus*. Chevy Chase, MD: The Endocrine Society Press, 2003; 299–303.
432. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-91
433. Niwa Y, Iizawa O, Ishimoto K, Akamatsu H, Kanoh T. Age-dependent basal level and induction capacity of copper-zinc and manganese superoxide dismutase and other scavenging enzyme activities in leukocytes from young and elderly adults. *Am J Pathol* 1993;143:312–20
434. Nolan J. et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UKheart). *Circulation* 1998;98:1510–6
435. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(6):251–57
436. Nygard O, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H. Major life-style determinants of plasma homocysteine distribution. The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998;67:263–70
437. O'Driscoll, J.B. et al. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1994; 41: 231–236
438. Olsen M. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22: 1597–1604
439. Omland T. et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93:1963–1969
440. Onalan G. et al. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or normoinsulinemic? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123:204–211
441. Orbetzova M, Z. Kamenov, G. Kolarov et al. Metabolic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Folia medica*, 5, 2003: 12-20
442. Orio F. et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2–5
443. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *RBM Online* 2004;9:505–510.
444. Orio F Jr. et al. Homocysteine levels and C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:673–679
445. Orio F Jr. et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3696–3701.
446. Orio F, Jr. et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2619–2623
447. Orio F.J. et al., Early impairment of endothelial structure and function in young normalweight women with polycystic ovary syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 4588–4593
448. Orio Jr. F. et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; m89:4588–4593
449. Ou, H.Y. et al., Interaction of BMI with vitamin D and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41(11): 1195-201.
450. Ovesen P. et al. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(6): 1636–40
451. Ovesen P. et al. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(6): 1636–40

452. Padmanabhan V, Manikkam M, Recabarren S, Foster D. Prenatal testosterone excess programs reproductive and metabolic dysfunction in the female. *Mol Cell Endocrinol* 2006;246:165–74
453. Palomba S, Falbo A, Orio F, Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;
454. Palomba S. et al. Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3128–3135
455. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocrine Reviews* 2009 30 1–50.
456. Palumbo A. et al. Immunohistochemical localization of renin and angiotensin in the ovary: comparison between normal women and patients with histologically proven polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1993;60:280–284.
457. Paradisi G. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410–1405
458. Paradisi G, Steinberg HO, Hemphling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103(10):1410–1415
459. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113:1148–1159
460. Pasquali R, Gambineri A. Mechanisms and treatment of obesity in PCOS. In: Dunaif A, Chang RJ, Franks S, et al., editors. *From the ovary to the pancreas: current concepts and controversies in the polycystic ovary syndrome* Totowa, US: Humana Press; 2006
461. Pasquali R. Androgens and obesity: fact and perspectives. *Fertil Steril* 2006;85:1319–40
462. Pehlivanov B & Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgarian population. *Gynecological Endocrinology*, 2007; 23(10): 604–609
463. Pehlivanov B. & Mitkov M. Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *The Eur Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 2009;14(2):153–159
464. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000; 36: 355–359
465. Pfeifer, S.L. et al. Clearance of acanthosis nigricans associated with the HAIR-AN syndrome after partial pancreatectomy: an 11-year follow-up. *Postgrad. Med. J.* 1999; 75: 421–422
466. Phelan N, O'Connor A, Kyaw Tun T, Correia N, Boran G, Roche H, Gibney J. Leukocytosis in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) is incompletely explained by obesity and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 in press
467. Phillips D. et al. Maternal body composition, offspring blood pressure and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19:294–302
468. Phillips GB, Pinkernell TH, Jing TY. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:695–701
469. Pickup, J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27, 813–823
470. Pierpoint T. et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow up. *J Clin Epidemiol*.1998;51(7):581-6
471. Pilz, S. et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008, 39, 2611-2613
472. Pirwany I. et al. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2001; 54:447–453
473. Plachta H, Bartnikowska E, Obara A. Lipid peroxides in blood from patients with atherosclerosis of coronary and peripheral arteries. *Clin Chim Acta* 1992;211:101–12
474. Plesneva SA, Shpakov AO, Kuznetsova LA, Pertseva MN A dual role of protein kinase C in insulin signal transduction via adenylyl cyclase signaling system in muscle tissues of vertebrates and invertebrates. *Biochem Pharmacol* 2001; 61:1277–1291
475. Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee 2005 American Association of Clinical Endocrinologists position statements on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 11:126–134
476. Ponholzer A, Temml C , Rauchenwald M, Marszalek M and Madersbacher S. Is the metabolic syndrome a risk factor for female sexual dysfunction in sexually active women? *International Journal of Impotence Research*. 2008; 20: 100–104;

477. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z and Giudice LC The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20: 535–582
478. Price JF, Lee AJ, Fowkes FG. Steroid sex hormones and peripheral arterial disease in the Edinburgh artery study. *Steroids* 1997; 62:789–794
479. Puder, J.J., Varga, S., Kraenzlin, M., De, G.C., Keller, U., Muller, B., Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to lowgrade inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90, 6014–6021
480. Quyyumi A.A., Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease, *Am. J. Med.*, 1998, 105, 32S-39S
481. Rajendran S. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis* 2009; 204: 509–514
482. Rajkhowa, M. et al. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82, 3389–3394
483. Raquel Cortés et al. Obese and Nonobese Patients With Essential Hypertension Show Similar N-terminal proBNP Plasma Levels *Am J Hypertens* 2008; 21:820-825
484. Rauth G. et al. The nucleotide and partial amino acid sequences of rat fetuin. Identity with the natural tyrosine kinase inhibitor of the rat insulin receptor. *Eur J Biochem* 1992; 204:523–529
485. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–1607
486. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976–82.
487. Reinecke H. et al. Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2002; 90:364–368
488. Resnick LM. Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. *Am J Med*, 1992; 93:11S–20S
489. Ribeiro A. et al. Scapinelli A, Tamanaha S, Oliveira RM, Kowastch I, Mathias W Jr, Aoki T, Aldrighi JM. Myeloperoxidases and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(1):3-6.
490. Rice S. et al. Impaired insulindependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries *Hum. Reprod* 2005; 20(2):373–81
491. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1995;332: 1758-1766
492. Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:319e26
493. Robinson S., et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1993;39:351-355
494. Robinson S. et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1996; 44:277–284
495. Roos M. et al. Fetuin-A and arterial stiffness in patients with normal kidney function. *Regulatory Peptides* 2009; 154:39–43
496. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br. Med. J. (Clin. Res. Edn)* 1981; 282:1847–1851
497. Rosen R. et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *Journal of Sex & Marital Therapy.* 2000;26: 191–208
498. Rosenblum, J.L., et al. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(1): 101-8.
499. Rosenfield R. Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:787–96
500. Rosenfield, R.L. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999; 28: 265–293
501. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126
502. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2003–2015
503. Sabuncu T. et al. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry* 2001; 34: 407–41

504. Sahin Y, Unluhizarci K, Yilmazsoy A, Yikilmaz A, Aygen E & Kelestimur F. The effects of metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 904–908.
505. Sampson M, Kong C, Patel A, et al. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996; 45:623–9
506. Sandblom RE, Matsumoto A, Schoene RB, Lee K, Giblin E, Bremner E, and Pierson D. Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration. *N Engl J Med* 1983; 308:508–510,
507. Sandeep S., K. Gokulakrishnan, K. Velmurugan, M. Deepa and V. Mohan. Visceral & subcutaneous abdominal fat in relation to insulin resistance & metabolic syndrome in non-diabetic south Indians. *Indian J Med Res.* 2010 May;131:629-35.
508. Sanderson KJ, van Rij AM, Wade CR, Sutherland WH. Lipid peroxidation of circulating low density lipoproteins with age, smoking and in peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1995;118:45–51
509. Sartipy, P. and Loskutoff, D. J. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003; 100, 7265–7270
510. Sartorio A, Agosti F, Adorni F, Pera F, Lafortuna CL. Effect of age, degree and distribution of adiposity on the prevalence of the metabolic syndrome in a cohort of obese Italian women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:225e33
511. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–906.
512. Schaefer, E. et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham offspring study. *J Lipid Res* 1994; 35, 779–792
513. Schafer, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;122:829–39.
514. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3794-803.
515. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:263–79
516. Schneider HJ., H. Glaesmer, J. Klotzsche, S.Bo'hler, H. Lehnert et al. Accuracy of Anthropometric Indicators of Obesity to Predict Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 589–594, 2007
517. Schwartz A. et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:494–498
518. Sechi LA, Bartoli E. Molecular mechanisms of insulin resistance in arterial hypertension. *Blood Press Suppl*, 1996; 1:47–54
519. Sforza E, Chouchou F, Pichot V, Herrmann F, Barthélémy JC, Roche F. Is the Berlin questionnaire a useful tool to diagnose obstructive sleep apnea in the elderly? *Sleep Med.* 2011 Feb;12(2):142-6.
520. Shaw LG et al. Postmenopausal Women with a History of Irregular Menses and Elevated Androgen Measurements at High Risk for Worsening Cardiovascular Event-Free Survival: Results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1276–1284,
521. Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. Plasma homocysteine concentration and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2000;13:14–20
522. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, Kotani K, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Int Med* 1997;241:11–18.
523. Shoupe D, Lobo RA Prolactin response after gonadotropin-releasing hormone in the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1985;43(4):549-53
524. Shroff R, C. Syrop, W. Davis, B. Van Voorhis, A. Dokras. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* 2007;88:1389–95.
525. Sil A, Barr G. Assessment of predictive ability of Epworth scoring in screening of patients with sleep apnoea. *J Laryngol Otol.* 2012;126(4):372-9.

526. Silfen, M.E. et al. Elevated free IGF-I levels in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 398–403
527. Sills ES, Genton MG, Perloe M, Schattman GL. Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. *J Obstet Gynecol Res* 2001;27:163–8.
528. Simard, G. et al. Phosphatidylcholine and triacylglycerol hydrolysis in HDL as induced by hepatic lipase: modulation of the phospholipase activity by changes in the particle surface or in the lipid core. *Biochim. Biophys. Acta* 1989; 1001, 225–233
529. Simeoni, E., Hoffmann, M. M., Winkelmann, B. R., Ruiz, J., Fleury, S., Boehm, B. O., M'arz, W. and Vassalli, G. Association between the A-2518G polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 gene and insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47, 1574–1580
530. Siopiej R, Lewandowski K, Kolacz E, Zawilska K, Warenik-Szymankiewicz A. Comparison of fibrinolytic and metabolic system parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome and women with simple obesity. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22(11):651–654
531. Sipilä K, Koivisto T, Moilanen L, Nieminen T, Reunanen A, Jula A, Salomaa V, Kaaja R, Kööbi T, Kukkonen-Harjula K, Majahalme S, Kähönen M. Metabolic syndrome and arterial stiffness: the Health 2000 Survey. *Metabolism* Mar 2007;56 (3):320–6
532. Snellman, G., et al., Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. *PLoS One*, 2010. 5(7): p. e11555. Soares, M.J., et al. Vitamin D and parathyroid hormone in insulin resistance of abdominal obesity: cause or effect? *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(12): 1348–52.
533. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) 2011 Scientific Sessions. Baltimore. C026 Martis N, Wang H, Couri M, Mungee S. Women Heart Health Initiative: Taking the Awareness Issue to the Women and Their Gynecologists
534. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286:2421–2426.
535. Solomon C. et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2013–2017
536. Sorensen M.B., Frankst S., Robertson C., Penem D.J., Collins P., Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors, *Clin. Endocrinol.*, 2006, 65, 655–659
537. Sorva, R., Kuusi, T., Dunkel, L., & Taskinen, M. R. Effects of endogenous sex steroids on serum lipoproteins and postheparin plasma lipolytic enzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66, 408–413
538. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1421–1424.
539. Srinivas P. et al. Serum α_2 -HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol* 1993; 7:1445–1455
540. Stamataki, K.E. et al. Ovarian function in women with noninsulin dependent diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1996; 45: 615–621
541. Stamler J. et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium derived relaxing factors and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1998;91:308–18
542. Stanciu, I.N. et al. Insulinoma presenting with hyperandrogenism: a case report and a literature review. *J. Intern. Med.* 2003; 253: 484–489
543. Stefan N. et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57:2762–2767
544. Stefan N. et al. α_2 -Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care* 2006; 29: 853–857
545. Stefan N, Kantartzis K, Häring HU: Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocr Rev* 2008; 29(7): 939–960
546. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46:85–90
547. Strollo Jr PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *NEngl J Med* 1996;334: 99–104
548. Strowitzki T, E Capp, H E Corleta. The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010;149(2):178–81.
549. Su H.-W. et al. Polycystic ovary syndrome or hyperprolactinaemia: a study of mild hyperprolactinaemia *Gynecological Endocrinology*, 2011;27(1):55–62

550. Sundaram R. et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci (Colch)* 1996;90:255– 60
551. Susie Yim Amy Jordan Atul Malhotra. Obstructive Sleep Apnea: Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment in Sleep Apnea Current Diagnosis and Treatment Progress in Respiratory Research Vol. 35volume editors, Winfried J. Randerath Solingen, Bernd M. Sanner Wuppertal, Virend K. Somers, 2006
552. Talbott E, J Zborowski, J Rager, J R Stragand. Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(2) 453–462
553. Talbott E, Zborowski J, Boudreaux M. Polycystic ovary syndrome (PCOS): the effect on cardiovascular health and disease risk. In: Daya S, Harrison RF, Kempers RD, eds. *Advances in Fertility and Reproductive Medicine: Proceedings of the 18th World Congress on Fertility and Sterility*, Montreal, Canada, May 23-28, 2004. International Congress Series, 1266. New York, NY: Elsevier, 2004: 233-240
554. Talbott E. et al. Metabolic cardiovascular syndrome and its relationship to coronary calcification in women with polycystic ovarian syndrome. Presented at: 3rd International Workshop on Insulin Resistance, February 17–19, 2003, New Orleans, LA.
555. Talbott E. et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51:415–422
556. Talbott E. et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15:821–826
557. Talbott E. et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(11):2414–2421
558. Talbott E. et al. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5454–61
559. Tan S. et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:669–676
560. Taponen S. et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89:2114–2118
561. Tarkun I. et al. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5592–5596
562. Tarkun I., et al. The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*, 2004; 51:467–472
563. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationship between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:36–42
564. Tasali E, Van Cauter E, Hoffman L, Ehrmann DA. Impact of obstructive sleep apnea on insulin resistance and glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3878–3884
565. Tasali E, Van Cauter E. Sleep-disordered breathing and the current epidemic of obesity: consequence or contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:562–563
566. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.. *Eur Heart J* 1996;17:354–81
567. Thatcher SS, Jackson EM. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril* 2006; 85:1002–1009
568. Tatsumi K, Hanhart B, Pickett CK, Weil JV, and Moore LG. Effects of testosterone on hypoxic ventilatory and carotid body neural responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1248–1253,
569. Tay CC, Glasier AF, Illingworth PJ, Baird DT. Abnormal twenty-four hour pattern of pulsatile luteinizing hormone secretion and the response to naloxone in women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:599–606
570. Taylor AE. Gonadotropin dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86 (Suppl 1):S12
571. Tchernof A, Despres JP Sex steroid hormones, sex hormonebinding globulin, and obesity in men and women. *Horm Metab Res* 2000; 32:526–536

572. Tekin G. et al. Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Cardiology* 2008; 130: 49–55
573. Tekin G. ,et al. Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Cardiology* 2008; 130: 49–55
574. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J.: The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340:847–851
575. Thatcher SS, Jackson EM Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril* 2006; 85:1002–1009
576. The 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
577. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106, 3143–3421
578. Thomann R. et al. Differences in low-grade chronic inflammation and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus and women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24:199–206
579. Tidwell, D.K. and M.W. Valliant. Higher amounts of body fat are associated with inadequate intakes of calcium and vitamin D in African American women. *Nutr Res.* 2011; 31(7): 527-36.
580. Tikkanen, M. J., Kuusi, T., Nikkila, E. A., & Stenman, U. H. Variation of postheparin plasma hepatic lipase by menstrual cycle. *Metabolism* 1986; 35, 99–104.
581. Tiras MB, Yalcin R, Noyan V, Maral I, Yildirim M, Dortlemmez O, Daya S. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:1949–1952
582. Toulis K. et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2011 Nov-Dec;17(6):741-60.
583. Trakada et al. Sleep Apnea and its association with the Stress System, Inflammation, Insulin Resistance and Visceral Obesity. *Sleep Med Clin.* 2007; 2(2): 251–261
584. Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Implications for quality of life. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16: 33–37
585. Tsuda M, Hatano K, Hayashi H, Yokota M, Hirai M, Saito H. Diagnostic value of postexercise systolic blood pressure response for detecting coronary artery disease in patients with or without hypertension. *Am Heart J* 1993;125:718–25
586. Tsuji H. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850–5
587. Türkçüoğlu I, Kafkaslı A, Meydanlı MM, Ozyalin F, Taşkan C. Independent predictors of cardiovascular risk in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Nov;27(11):915-9.
588. Unal, A. et al. Acromegaly with polycystic ovaries, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a case report. *Endocr. J.* 1993; 40: 207–211
589. Uncu G, Sozer M, Develioglu O, Cengiz C. The role of plasma renin activity in distinguishing patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) from oligomenorrheic patients without PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2002;16:447– 452
590. Van Baal WM, Smolders RG, Van der Mooren MJ. Hormone replacement therapy and plasma homocysteine levels. *Obstet Gynecol* 1999;94:485–91
591. van Boven AJ, Jukema JW, Haaksma J, Zwinderman AH, Crijns HJ, Lie KI. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. REGRESS Study Group. *Am Heart J* 1998;135: 571–6
592. Vandermolen D. et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil. Steril.* 2001; 75:310–315
593. Van Guldener C, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:281–9
594. van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:337–342

595. van Kimmenade R. et al. Is brain natriuretic peptide production decreased in obese subjects? *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 886–7.
596. van Reedt Dortland AK. et al. The impact of stress systems and lifestyle on dyslipidemia and obesity in anxiety and depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Feb;38(2):209–18.
597. Vareka T. et al. Plasma fatty acid profile in depressive disorder resembles insulin resistance state. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33 Suppl 2:83–6.
598. Vasan RS. et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002;288:1252–9
599. Velaquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; 46(4):454–457.
600. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43:647–654
601. Verit FF. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet* Published online, sept. 22,2009
602. Verma S., Anderson T.J., Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist, *Circulation*, 2002, 105, 546–549
603. Verma S., Buchanan M. R., and Anderson T. J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108:2054–2059.
604. Veronelli A. et al. Sexual dysfunction is frequent in premenopausal women with diabetes, obesity, and hypothyroidism, and correlates with markers of increased cardiovascular risk. A preliminary report. *J Sex Med*. 2009;6(6):1561–8.
605. Vetta F. et al. Hyperinsulinaemia, regional adipose tissue distribution and left ventricular mass in normotensive, elderly, obese subjects. *Eur Heart J* 1998;19:326–331
606. Vgontzas AN et al. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9, 211–224
607. Vgontzas A. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:517–520
608. Vgontzas A. et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151–1158
609. Vgontzas, A. et al. Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea. *Metabolism* 2006; 55, 1076–1082
610. Vgontzas, AN.; Vela-Bueno, A.; Chrousos, GP. Endocrine disorders and sleep. In: Lee-Chiong, TL.; Sateia, MJ.; Carskadon, MA., editors. *Sleep Medicine*. Hanley and Belfus, Inc.; Philadelphia: 2002:477–87
611. Vigil, P., et al. Evidence of subpopulations with different levels of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2007; 22(11): 2974–80.
612. Wierman M. et al. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med* 2010;7:561–585
613. Vigil P. et al. Evidence of subpopulations with different levels of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome *Hum Reprod* 2007; 22:2974–80
614. Vrbikova J. et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2942–45
615. Vrbikova J. et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod*. 2003;18:980–984
616. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:2409–13
617. Vural H, Sabuncu T, Arslan SO, Aksoy N. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J Pineal Res* 2001
618. Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998;352(9145):1970–1973

619. Wang T. et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594–600
620. Wang YY, Lin SY, Liu PH, Cheung BM, Lai WA. Association between hematological parameters and metabolic syndrome components in a Chinese population. *J Diabetes Complicat* 2004; 18(6):322–327
621. Wang, T.J. et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2008, 117, 503-511
622. Wang ET, Cirillo PM, Vittinghoff E, Bibbins-Domingo K, Cohn BA, Cedars MI. Menstrual irregularity and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):E114-8.
623. Warnick, G.R. et al. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol. From ultracentrifugation to homogenous assays. *Clin. Chem.* 2001; 47, 1579–1596
624. Wehr, E., et al., Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2009; 161(4): 575-82
625. Weikert C. et al: Plasma фетуйн-A Levels and the Risk of Myocardial Infarction and Ischemic Stroke. *Circulation* 2008; 118(24): 2555-256
626. Wetterau, J.R. et al. Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochim. Biophys. Acta* 1997; 1345, 136–150
627. White D. et al. Influence of testosterone on ventilation and chemosensitivity in male subjects. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1452–1457,
628. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization (WHO), 1999.
629. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (TRS 894). Geneva, World Health Organization (WHO), 2000
630. Wijeyaratne C. et al. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol* 2002; 57:343–50
631. Wilcox I. et al. “Syndrome Z”: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998;53(Suppl 3):S25–28
632. Wild R. A. et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61:946–951
633. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women: The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1191–1196
634. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med* 1995; 98:27S–32S
635. Wild R. et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2038–2049
636. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990; 54:255–259
637. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31-year follow up study. *Hum Fertil (Camb)*. 2000;3(2):101-105
638. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at longterm follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:595–600
639. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; ;81:302–309
640. Willis, D. Watson H, Mason H, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to LH of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovaries: relevance to mechanisms of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3984–3991
641. Willoughby SR, Stewart S, Holmes AS, Chirkov YY, Horowitz JD. Platelet nitric oxide responsiveness: a novel prognostic marker in acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2661–6
642. Wilson NV, Meyer BM. Early prediction of hypertension using exercise blood pressure. *Prev Med* 1981;10:62–8
643. Wilson P.W., Abbott R.D., and Castelli W. P. High density lipoprotein cholesterol and mortality: The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8:737–741
644. Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:724–729

645. Witteles, R.M. et al. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch. Surg.* 2001; 136: 656–663
646. Wu A. et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628–631
647. Wu X. et al. Expression of insulin-receptor substrate-1 and -2 in ovaries from women with insulin resistance and from controls. *Fertil Steril* 2000; 74:564–572
648. Xu, Y., et al., Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis*, 2011. 216(1): p. 180-6.
649. Yamori Y, Liu L, Ikeda K, Mizushima S, Nara Y, Simpson FO. Different associations of blood pressure with 24-hour urinary sodium excretion among pre- and post-menopausal women. *J Hypertens.* 2001; 19:535–538
650. Yang A, Pizzulli L, Luderitz B. Mean platelet volume as a marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thromb Res* 2006; 117:371–377
651. Yang Hsiao-Ping et al. Apnea–hypopnea index in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 105: 226–229
652. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, et al. Diastolic dysfunction and increased homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76:511–16
653. Yen SSC. Polycystic ovary syndrome. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999:436–478
654. Yen, S.S. The polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1980; 12: 177–207
655. Yildirim, B. et al. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2003; 79, 1358–1364
656. Yildiz BO, Haznedaroflu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3871–3875
657. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):162–8
658. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2031–36
659. Yildizhan R. et al., Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2009. 280(4): 559-63
660. Yilmaz M. et al. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:258–263
661. Yilmaz M, Biri A, Karakoc, A, Toruner F, Binoğlu B, Cakir N, Tiras B, Ayvaz G, Arslan M. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:1003–1008
662. Yilmaz MB. et al. Left ventricular thrombosis is associated with increased mean platelet volume in patients with dilated cardiomyopathy and sinus rhythm. *Acta Cardiol* 2004; 59:41–45
663. Young T. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230–1235
664. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291(16):2013–6
665. Zavaroni L., et al. Association between salt sensitivity and insulin concentrations in patients with hypertension. *Am J Hypertens*, 1995; 8:855–8
666. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992:377–384
667. Zhang G, Garney JC, Veldhuis JD. Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology* 2000; 141:2735–2742
668. Zhang L-H, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c 17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10,619–10,623
669. Zhang C. et al. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of unfolded protein response. *J Biol Chem* 2001;276:35867–74

- 670. Zhou G. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167–1174
- 671. Zhu, J.P., et al., [Role of testosterone in tumor necrosis factor-alpha and monocyte chemotactic protein-1 expression in mouse macrophage RAW264.7 and its molecular mechanism]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009. 89(35): p. 2500-3.
- 672. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:508–513

Приложение 1

Въпросник

за определяне риска от сърдечно-съдово заболяване

Моля отговорете на следните въпроси както е указано: с “да” или “не” или посочете стойностите в цифри или оградете с кръгче предпочитанията от Вас отговор.

1. Артериална хипертония (повишено артериално налягане)
 - a. Знаете ли да имате хипертония (да/не)?
 - b. Ако имате, то преди колко години е поставена такава диагноза?
.....
 - c. Лекувате ли се за хипертонията (да/не)?
 - d. Какви са обичайните стойности на артериалното налягане напоследък?
 - e. Считате ли, че това налягане е подходящо за Вас (да/не)?
.....
 - f. Имали ли са артериална хипертония Вашите родители?
 - Майка (да/не)
 - Баща (да/не)
2. Ишемична болест на сърцето (ИБС, ангина пекторис, гръдна жаба)
 - a. Знаете ли да имате ИБС (да/не)?
 - b. Ако имате, то преди колко години е поставена такава диагноза?
.....
 - c. Лекувате ли се за ИБС (да/не)?
 - d. Имате ли оплаквания от болки и стягане в гърдите напоследък?
.....
 - e. Прекарали ли сте
 - сърдечен инфаркт (да/не) преди колко години
.....
 - нестабилна ангина (да/не) преди колко години
.....
 - f. Имали ли са ИБС Вашите родители?
 - Майка (да/не)
 - Баща (да/не)
3. Наднормено тегло (приема се ако теглото Ви е по-голямо от стойността на намаления с 95 см ръст)
 - a. Знаете ли да имате наднормено тегло (да/не)?
 - b. Ако имате, то откога е настъпило?
 - От детство (да/не)?
 - От пубертета (да/не)?
 - След раждане (да/не)?
 - Около менопаузата (да/не)?
 - c. Ако имате, то лекувате ли се за наднормено тегло ?

- Диета (да/не)?
 - Физическа активност (да/не)?
 - Лекарства (да/не)?
- d. Колко е ръста см и теглотокг Ви сега?
- e. Считате ли, че това тегло е подходящо за Вас (да/не)?
- f. Имали ли са наднормено тегло Вашите родители?
- Майка (да/не)
 - Баща (да/не)
4. Захарен диабет
- a. Знаете ли да имате захарен диабет (да/не)?
- Тип 1 (да/не)?
 - Тип 2 (да/не)?
- b. Ако имате, то преди колко години е поставена диагнозата му?
.....
- c. Ако имате, то лекувате ли се за диабет ?
- Диета (да/не)?
 - Физическа активност (да/не)?
 - Таблетки (да/не)?
 - Инсулин (да/не)?
- d. Колко е обикновено сутрешната Ви кръвна захар? ммол/л
- e. Считате ли, че тази кръвна захар е подходяща за Вас (да/не)?
.....
- f. Имали ли са захарен диабет Вашите родители?
- Майка (да/не)
 - Баща (да/не)
5. Менструален цикъл – нормалният менструален цикъл е с продължителност 21-35 дни като отделните цикли имат отклонение ± 2 дни.
- a. На колко години дойде първата Ви менструация?
- b. Редовен ли е бил цикълът във възрастта 20-40 години (да/не)?
.....
- c. Ако е бил нередовен в тази възраст, в какво се изразявало това (моля оградете верните отговори)?
- По-удължен от 35 дни или прескачащ (по-малко от 8 цикъла годишно)
 - С периоди на спиране над 6 месеца
 - По-кратък от 21 дни
 - По-обилен - само ако е довел до анемия
- d. Смятате ли, че във възрастта 20-40 г. сте имали/имате:
- Повишено окосмяване в някоя от следните области: лице, гърди, долна част на корема (линията под пъпа), високо по вътрешната повърхност на бедрата (да/не)
 - Дифузно опадане на косата (да/не)
 - Изразено акне след приключване на пубертета (да/не)
 - Установявани ли са повишени нива на мъжките полови хормони (да/не)?

- e. Лекувана ли сте за нередовен менструален цикъл или повишено окосмяване (да/не)?
- f. Има(ла) ли е майка Ви или сестра Ви нередовен менструален цикъл или повишено окосмяване (да/не)?
- g. Поставяна ли Ви е диагноза “поликистозни яйчници” след ултразвуков (видеозон) преглед (да/не)?
- h. Раждала ли сте и колко пъти?.....
- i. Имала ли сте трудности при забременяването /повече от две години безуспешни опити за забременяване при изключване на причина за това у партньора/?.....
- j. Използвала ли сте контрацептивни медикаменти и за какъв период от време?.....
- k. Използвате _____ ли _____ хормонално-заместителна терапия?.....

6. Липиден профил

- a. Знаете ли да имате нарушение в липидите – холестерол, триглицериди и др. (да/не)?
- b. Ако имате, то откога е настъпило?
 - От детство (да/не)?
 - От пубертета (да/не)?
 - След раждане (да/не)?
 - Около менопаузата (да/не)?
- c. Ако имате, то лекувате ли се с лекарства за нормализирането им ?
- d. Колко е холестеролът Ви сега?
- e. Считате ли, че това ниво е подходящо за Вас (да/не)?
- f. Имали ли са такъв проблем Вашите родители (да/не)?

7. Пушене – ако пушите:

- a. От колко години?
- b. По колко цигари дневно?

8. Стрес – смятате ли че имате стрес:

- a. На работното си място (да/не)?
- b. У дома (да/не)?