

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Ръководител: Проф. Д-р Асен Николов

Д-Р СЕСИЛ ЕРОЛОВА КЕДИКОВА-АНДРЕЕВА

**МЕНСТРУАЛНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДЕВОЙКИ С
НАДНОРМЕНО ТЕГЛО В ПУБЕРТЕТНО-ЮНОШЕСКА
ВЪЗРАСТ**

дисертационен труд за присъждане на
научна и образователна степен
„ДОКТОР”

Научен ръководител:
Доц. Д-р Милко Сираков

Рецензенти:

Проф. Д-р Благовест Пехливанов

Доц. Д-р Борислав Маринов

София, 2012

Съдържание:

1. Въведение.....	6
2. Литературен обзор	8
2.1. Менструални нарушения в пубертетно-юношеската възраст – видове.....	9
2.1.1. Дисфункционално маточно кървене.....	9
2.1.2. Вторична аменорея.....	10
2.1.3. Олигоменорея.....	14
2.2. СПКЯ – дефиниция, епидемиология, патофизиология, генетика.....	16
2.2.1. Дефиниция и епидемиология.....	16
2.2.2. Етиопатогенеза и генетика.....	16
2.2.3. Клинична характеристика и диагностика.....	22
2.3. Наднормено тегло – дефиниция, епидемиология, класификация.....	23
2.4.Масна тъкан - метаболитна и хормонална активност. Адипоцитокени.....	28
2.5. Инсулинова резистентност и менструална функция.....	30
2.6. Метаболитен синдром.....	33
2.7. Психосоциални проблеми на девойката с менструални нарушения и наднормено тегло.....	36
2.8. Терапевтичен подход в случаи на менструални нарушения при девойки с наднормено тегло.....	37
2.8.1. Промяна в начина на живот и хранене.....	37
2.8.2. Инсулинови очувствители.....	38
2.8.3. Орални контрацептиви.....	40
2.8.4. Антиандрогени.....	41
2.8.5. Гестагени.....	41
2.8.6. Козметични методи и средства	42
2.8.7. Алтернативни методи.....	42
2.8.8. Психосоциална подкрепа.....	43
3. Цел и задачи.....	44
4. Материали и методи на изследванията.....	45
5. Резултати.....	55
5.1. Честотно разпределение на девойките с наднормено тегло, затлъстяване и инсулинова резистентност в отделните групи на разглежданата извадка.....	55
5.1.1. Наднормено тегло и затлъстяване.....	55

5.1.2.	Инсулинова резистентност.....	58
5.2.	Разпределение на мастната тъкан и водно съдържимо в телесния състав на девойките в разглежданите групи.....	59
5.2.1.	Мастна тъкан.....	59
5.2.2.	Водно съдържимо.....	61
5.3.	Фактори за възникване на менструални нарушения.....	62
5.3.1.	Оценка на фактора наднормено тегло чрез характеризиращите го параметри: BMI, обиколка на талия, съотношение талия/ханш.....	62
5.3.2.	Оценка на фактора инсулинова резистентност.....	67
5.4.	Сравнение на обследваните параметри между групите.....	70
5.4.1.	Сравнение между контроли и пациентски групи.....	70
5.4.2.	Сравнение между пациентски подгрупи.....	73
5.5.	Корелация на лептин, адипонектин и SHBG с обследваните параметри...74	
5.5.1.	Анализ на адипоцитокени.....	74
5.5.2.	Анализ на SHBG.....	75
5.6.	Взаимовръзка на разглежданите адипоцитокени с менструалните нарушения.....	76
5.7.	Диагностична стойност на лептин адипонектин и SHBG по отношение на PCOS.....	84
5.8.	Терапевтичен ефект на метформин в случаите на менструални нарушения с инсулинова резистентност.....	87
5.8.1.	Представяне на участниците с инсулинова резистентност в отделните групи и подгрупи.....	87
5.8.2.	Представяне на терапевтичните резултати.....	89
6.	Анализ и обсъждане на резултатите	90
6.1.	Телесно тегло и менструални нарушения.....	90
6.2.	Мастна тъкан и менструални нарушения.....	93
6.3.	Инсулинова резистентност и менструални нарушения.....	94
6.4.	Адипоцитокени и менструални нарушения.....	96
6.5.	Други биохимични характеристики на менструалните нарушения.....	97
7.	Обобщение и изводи.....	99
8.	Приноси на дисертационния труд.....	102

9. Библиография.....	104
10. Приложения	

Най-често използвани съкращения:

ДИ – доверителен интервал
ЗДТ2 – захарен диабет тип 2
ИР – инсулинова резистентност
МН – менструални нарушения
ОГТТ – перорален глюкозотолерантен тест
ОК – орални контрацептиви
СЗО – Световна здравна организация
СПКЯ – синдром на поликистозните яйчници
ССЗ – сърдечно-съдови заболявания
ХХЯ – хипоталамус –хипофиза-яйчник
 \bar{X} - средна стойност
BMI – body mass index
CI – confidence interval
DHEAS – dehydroepiandrosterone – sulfate
E₂ – estradiol
FSH – follicle-stimulating hormone
GnRH – gonadotropin-releasing hormone
HDL – high density lipoprotein
HOMA – homeostasis model assesement
IRI – immunoreactive insuli
LDL – low density lipoprotein
LH – luteinizing hormone
LH-RH - luteinizing hormone releasing hormone
N – number
OR – odds ratio
P – грешка
RR – Riva Rochi
SD – standard deviation
SHBG – sex hormone-binding globulin
Sp - standard deviation of the population
T – testosterone
TSH – thyroid-stimulating hormone
WHO – World Health Organization

***По-рядко използваните съкращения са описани в текста.**

1.ВЪВЕДЕНИЕ

Пубертетно-юношеската възраст е преходният етап от развитието на детето във възрастен индивид. В медицинската литература няма единно мнение по отношение началото и края на този период. Хронологично юношеската възраст се простира от 10-11 годишна възраст до навършване на 21 години. Съществуват обаче множество индивидуални, расови, културни, социални и етнически различия. Пубертетната възраст е по-тесен времеви интервал и обозначава годините на полово развитие и съзряване. При момичета той обхваща възрастта от 10 до 18 годишна възраст (2), а според други автори - от 8 до 16 години. (8) Законодателно в България е установена рязка възрастова граница между детска и зряла възраст. По смисъла на чл.2 от Закона за закрила на детето, за дете се приема всяко физическо лице до навършване на 18 годишна възраст. (3)

В настоящото изложение е използван термина пубертетно-юношеската възраст с цел обхващане на по-широк възрастов период.

По време на пубертетно-юношеската възраст протичат основни промени в биологичните, психологичните и психосоциалните параметри на девойката. Ключов момент тук е появата и установяването на менструалната функция. Процесът на установяването ѝ често е постепенен и включва различни видове нерегулярности. Обясняват се най-общо с несъвършена регулация от страна на системата хипоталамус-хипофиза-яйчник, в резултат на което около 50 % от менструалните цикли са монофазни ановулаторни.(119) За България се приема, че този период трае около две години, но има чуждоезични школи, според които той достига 5 години. (214, 222)

Менструалните нарушения, характерни за пубертетната възраст могат да бъдат различни. Най-често се среща олигоменорея (29.38%) и вторична аменорея над 6 месеца (18.36%). По-рядко се наблюдават неправилни маточни кръвотечения. (7) Наред с това в пубертета нередко се корени началото на сериозни метаболитни и ендокринологични изменения, повлияващи менструалната функция. Те често са свързани със засягане на репродуктивната функция в зряла възраст. Това налага необходимостта от тяхното задълбочено проучване и търсене на ранни маркери за диагностика, както и методи за ранна терапия и повлияване. Подобен клиничен маркер, заострящ вниманието на научната общественост в последното десетилетие недвусмислено е наднорменото тегло.

Наднорменото тегло в световен мащаб е съществен здравословен проблем. Според проучване на Националния център по опазване на общественото здраве и РИОКОЗ от 2004 г. 38,5% от мъжете и 32,4% от жените в България са с наднормено тегло. Национално социологическо проучване, направено от агенция МБМД в периода 30 март - 4 април 2007 г. сочи, че във възрастта между 14 и 17 години наднорменото тегло и затлъстяването е 14%, а между 20 и 29 години е 28%. Значението на тези данни се подсилва от факта, че мастната тъкан се разглежда като хормонално и метаболитно активна тъкан с ключово значение в регулаторни процеси, свързани с функционирането на ендокринната, сърдечно-съдовата и репродуктивна системи.

Натрупването на мастна тъкан започва често в ранна детска възраст и повлиява до голяма степен появата и развитието на менструалната функция у подрастващата девойка. Това нередко е свързано с развитието на сериозни метаболитни и ендокринни нарушения като инсулинова резистентност, СПКЯ, метаболитен синдром, диабет тип 2. Всички тези състояния потенциално могат да компрометират качеството на живот на девойката в близко и по-далечно бъдеще. С оглед коригирането и профилактиката им е от изключително значение задълбоченото познаване на патофизиологичните механизми на взаимовръзка между мастната тъкан, ендокринна и менструална функция.

2.ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1.Менструални нарушения в пубертетно-юношеската възраст – видове

Едни от най-често срещаните акушеро-гинекологични оплаквания на девойки в пубертетно-юношеската възраст са нарушенията в менструалната функция.(93) Те могат да се проявят под формата на дисфункционални маточни кръвотечения, олигоменорея, вторична аменорея.

Моментът на първа проява може да варира. В някои случаи още менархе се съпровожда с обилно и дълготрайно маточно кървене, нерядко компрометиращо сериозно хематологичните показатели. В други случаи - при редовна менструална функция няколко години след менархе - могат да се явят чести маточни кръвотечения през 10-14 дни или период на вторична аменорея с последвало интензивно и дълготрайно кървене.

В първите години след менархе това се дължи на липсата на овулации, а с напредване на гинекологичната възраст – на загуба на овулации в резултат на стрес или заболяване.

Има разнопосочни данни по отношение продължителността на периода, който е необходим за урегулиране на менструалния цикъл. Според по-стари източници са необходими 14 месеца до урегулиране на менструалните цикли, а 24 месеца – за появата на болезнени такива (вероятен белег на овулация). (232, 233)

Това обаче не е задължително, тъй като овулаторни цикли могат да се установят още през първата година след менархе. Финландско проучване на Дан Аптер от 1993 г. сочи, че две години след менархе 55 – 82% от менструалните цикли са ановулаторни, на третата година – 50 %, а на петата – едва 10-20%.(19, 17) Прави впечатление, че колкото по-късно настъпи менархе, толкова повече време е нужно докато се установи регулярна менструална функция. Установено е, че този интервал е 1 година, при менархе преди 12 годишна възраст, 3 години – при менархе, настъпило между 12-12,9 години и 4,5 години при менархе след 13 години.(20)

Доказано е, че ановулаторното кървене в тази възраст се дължи на несъвършена хормонална регулация.(16) В част от случаите, то се обяснява с повишено съотношение на FSH към LH, което води до бърз фоликуларен растеж с последващ увеличен синтез на естрогени без да настъпи необходимия за овулация пик на LH. Високото естрогеново ниво, от своя страна води до ексцесивно разрастване на ендометриума, което пряко

обуславя засиления интензитет на маточното кървене. В други случаи дефектът в хормоналната регулация е на ниво позитивна обратна връзка между високите нива на естрадиол и LH, което отново резултира в липса на LH пик и съответно – липса на овулация. Тези теории, обаче не са в състояние да обяснят изцяло патогенезата на този тип менструални нарушения, тъй като е установено, че по-голямата част от менструалните цикли през първите години след менархе са ановулаторни, но не всички протичат с неправилно маточно кръвотечение. Конкретният механизъм предстои тепърва да бъде изяснен.

2.1.1. Дисфункционално маточно кървене

С термина „дисфункционално маточно кървене” се обозначава кървене с маточен произход, което по характер е ексцесивно, дълго протичащо или често явяващо се и не се дължи на бременност и друга разпознаваема малко-тазова патология или системно заболяване.(102) Овариалните цикли, асоциирани с подобно кървене могат да са овулаторни или ановулаторни и състоянието може да протече остро или хронично. В пубертетно-юношеската възраст дисфункционалното маточно кървене се характеризира предимно с нередовни ановулаторни цикли (в над 50% от случаите), докато в по-късната репродуктивно-активна възраст – предимно с регулярни и овулаторни менструални цикли (в около 80% от случаите).(119)

С цел изясняване причината за подобно кървене е необходимо провеждане на обстоен физикален преглед, при необходимост и под анестезия. Неизменно е значението на ехографията на малкия таз за отхвърляне на обемземащ процес, бременност или СПКЯ. Необходима е оценка на LH и FSH, които могат да индикират СПКЯ или преждевременен климакс.

Паралелно с това е важна оценката на хематологичните показатели. Нерядко дисфункционалното маточно кървене е свързано с наличието на коагулопатия. Необходимо е да се обърне внимание на анамнеза за обилно кървене при екстракция на зъб или друга оперативна интервенция, както и за фамилна обремененост за коагулопатия.(119) Идиопатичната тромбоцитопенична пурпура може да дебютира в пубертетна възраст с менорагия, паралелно или последваща оформяне на петехии, кръвонасядания, кървене от лигавиците.(40) Няма достатъчно данни по отношение честотата на дисфункционалното маточно кървене в пубертетно-юношеската възраст, нито за това каква част от тях се дължат на нарушение в кръвосъсирването. Смята се,

че дисфункционалното маточно кървене съставлява 95% от случаите на абнормно генитално кървене в пубертетно-юношеската възраст, като в 18% е с придружаваща коагулопатия.(176) Според данни от девет годишно проследяване (1971-1980г.) на педиатрични случаи в САЩ около 20% от 59 случая на пациентки в пубертетно-юношеска възраст, потърсили помощ вследствие на остра менорагия се оказали с някакъв вид нарушение на коагулацията (била е изключена генитална патология).(119) Резултати от друго проучване установяват наличие на коагулопатия съответно при една четвърт от пациентките с тежка менорагия (хемоглобин < 100g/l), една трета от такива, при които менорагия е наложила хемотрансфузия и половината от тези, при които менархе протича с менорагия.(65)

2.1.2.Вторична аменорея

Дефинирането на вторична аменорея в пубертетно-юношеската възраст е твърде комплицирано. Това се дължи на факта, че липса на менструално кървене в продължение на 3 до 6 месеца в първите 2 години след менархе най-често не е признак на патология, а се интерпретира като обичайно. Би могло да се каже, че за вторична аменорея тук се приема внезапното спиране на менструацията за четири и повече месеца при предхождащи редовни цикли поне две години след менархе.(94)

Друга дефиниция на вторична аменорея е: временна или постоянна липса на менструация за период, по-дълъг от 6 месеца. (119) Привържениците на тази дефиниция също уточняват, че понятието трябва да се интерпретира в конкретния клиничен контекст, без да се абсолютизира.

Причините за вторична аменорея в пубертетно-юношеската възраст не се различават съществено от тези в зрялата възраст (таблица1).

Етиологична класификация на вторична аменорея

Бременност

Причини от страна на матката (синдром на Asherman, стеноза на цервикален канал)

Причини от страна на яйчниците

СПКЯ

Преждевременно отпадане на овариалната функция (генетично, автоимунно, инфекциозно, след радио/химиотерапия)

Причини от страна на хипоталамус (хипогонадотропен хипогонадизъм)

Причини от страна на хипофиза (хипогонадизъм, хиперпролактинемия, синдром на Sheehan, панхипопитуитаризъм)

Тумори (краниофарингеом)

Травми, облъчване в краниалната област

Намаляване на тегло, активен спорт, хронични заболявания, физиологичен дистрес

Саркоидоза

Туберкулоза

Системни заболявания

Отслабващи имунната система състояния (диабет, лупус еритематодес)

Ендокринни нарушения (заболявания на щитовидната жлеза, синдром на Cushing)

Употреба на някои медикаменти (психотропни, гестагени, GnRH агонисти)

Употреба на кокаин и/или опиоиди

Идиопатична

Таблица 1. Етиологична класификация на вторична аменорея по Hickey и Valen (119) – преработена

При изясняване на етиологията - на първо място трябва да се отхвърли бременност, независимо от факта, че девойката може да отрича наличие на полови контакти. На следващ етап се отхвърля овариална формация и се пристъпва към оценка на хормоналния статус с цел установяване на хиперпролактинемия, естрогенов дефицит, хиперандрогенемия и др. Не на последно място се обръща внимание на навиците на хранене на пациентката, т.к. според данни от американско проучване

обхващащо 2588 девойки в училищна възраст - именно това се явява основен рисков фактор за вторична аменорея.(130) Останалите рискови фактори според цитираното проучване са дадени на таблица 2.

Рисков фактор	OR (odds ratio)
Често преяждане и очистване (повръщане или употреба на разхлабителни)	4,172
Увеличаване или намаляване на телесното тегло	2,591
Увеличаване на теглото с повече от 4,5 кг	1,711
Намаляване на теглото с повече от 4,5 кг	1,450
Тютюнопушене > 1 кутия /дневно	1,961
Първа година след менархе	1,740

Таблица 2. Рискови фактори за вторична аменорея според проучване на Johnson и Whitaker(130)

Нарушенията в храненето при подрастващи, водещи до драстична промяна в телесната маса и състав често увреждат менструалната функция. Типичен пример за това е състоянието на *anorexia nervosa*, което се дефинира като психиатрично заболяване, характеризиращо се с нереалистичен страх от напълняване, с гладуване, имащо за цел изключително отслабване, породени от изкривено възприятие за външния си вид. В резултат от това се стига до намаляване количеството на мастна тъкан в организма и съответно - до ниски нива на адипоцитокени, какъвто е лептина. Ниските нива на лептин се асоциират с аменорея. При проведено проучване на жени, страдащи от *anorexia nervosa*, нормално менструиращи жени с $BMI < 18$ и контроли с

редовна менструална функция и нормално тегло се установява, че серумното ниво на лептин в групата на жени с регулярна МФ (менструална функция) и ниско тегло е по-високо от това в групата с *anorexia nervosa*, но по-ниско в сравнение с контролите.(84)

До вторична аменорея може да се стигне не само при екстремно понижаване на телесното тегло, но и при повишаването му. Нарастването на количеството мастна тъкан в организма също се свързва с разстройства на менструалната функция, те обаче са предимно по типа на олигоменорея или се вписват в контекста на СПКЯ. (вж. 2.2)

През далечната 1974 Frisch и McArthur предлагат схематичен вариант за изследване връзката между ръст, тегло и менструална функция. Още тогава се подлага на съмнение теорията за наличие на конкретно таргетно тегло, което трябва да се достигне от девойката за установяване на менструална функция. Двамата автори постулират, че менструалната функция зависи от индивидуални параметри като персентили за общото водно и мастно съдържание в организма, съобразени с ръста и теглото на всяка пациентка.(104, 103) Въвежда се задаване на идеално телесно тегло (92 – 100 %) за съответния ръст, определен според персентилите за съответното тегло и ръст, както и индекс на телесна маса – BMI.(137)

Проведени са проучвания, проследяващи възстановяването на менструалната функция след лечение на *anorexia nervosa* и се установява, че за това е нужно достигане на 92+/-7% от идеалното телесно тегло.(200) Други автори установяват, че менструацията се възстановява при телесно тегло с 2,05 кг по-високо от това, при което тя е била прекъсната (110) и достигане на 91,6+/-9,1% от идеалното телесно тегло. Това се е случило при 86% от обследваните пациентки в следващите 6 месеца.

Честотата на вторична аменорея в пубертетно-юношеската възраст се променя в зависимост от гинекологичната такава (таблица 3). Гинекологичната възраст се дефинира като разлика между календарната и възрастта на менархе. Тенденцията е честотата на вторичната аменорея да намалява с напредване възрастта на девойката.

Гинекологична възраст	% на девойки с вторична аменорея
0	12.5
1	13.5
2	9.7
3	9.6
4	6.1
5	8.5
6	5.3
7	5.4

Таблица 3. Честота на вторична аменорея според гинекологичната възраст - проучване на Johnson и Whitaker (130)

2.1.3. Олигоменорея

Олигоменорея е термин за нарушение в менструалната функция. Той характеризира менструалния цикъл по отношение на неговата менструална фаза и по-конкретно – честотата на нейното достигане. Конкретно „олигоменорея” указва състояние, при което менструалното кървене се явява през интервали по-дълги от 35 дни.(119) Друг термин, който описва същото състояние, но по отношение продължителността на целия менструален цикъл е опсоменорея, т.е. менструален цикъл, който е с продължителност между 40 и 90 дни.(12) Той намира сравнително рядко приложение в съвременната клинична практика.

Нарушение на менструацията по типа на олигоменорея може да се дължи на различни причини – СПКЯ, хипоталамична дисфункция (типично за активно спортуващи девойки), промяна в телесното тегло (повишаване или намаляване) или при ановулация без подлежаща органична причина.

Проучване, проведено с девойки между 15 и 20 годишна възраст, проследени за двугодишен период в Педиатрична болница в Бостън, дава известна представа за честотата на причините за олигоменорея. Тук са изключени тези от тях, при които има промяна в телесното тегло (намалено/увеличено). Установява се, че от 42 девойки с олигоменорея 19 са с белези за хиперандрогенемия, като белег на СПКЯ или на

адренална хиперфункция, а 23 – без данни за хиперандрогенемия. Във втората група при 4 пациентки нивото на LH е било силно завишено (34,5 – 41 mIU/ml) без това да е съпроводено с промяна в стойностите на FSH, DHEAS, тестостерон. При 15 се установила хипоталамична причина, като при 6 от тях, менструацията се възстановила спонтанно. При 3 девойки бил доказан преждевременен стоп в овариалната функция, а при една – хиперпролактинемия.(92)

Драстично намаляване на телесното тегло също би могло да доведе до олигоменорея, като по-често, впоследствие тя преминава във вторична аменорея или се установява като такава (вж. Вторична аменорея). По отношение значението на увеличаването на телесно тегло във възникването на олигоменорея, обаче, има противоречиви мнения.

Според някои български автори няма връзка между пубертетната менструална функция и в частност - на олигоменореята - със затлъстяването.(9) Смята се, че менструалните нарушения при затлъстели девойки не са директно обусловени от теглото, а по - скоро са резултат от патологичните изменения, довели до възникването на наднорменото тегло, особено когато това е станало в детска възраст. Подкрепя се хипотезата, че дисовулациите са свързани с по-високата честота на страхова депресия и хранителен дисбаланс.

От друга страна, Бостънски колектив установява, че високи стойности на BMI при девойки на 18 години (без да е нужно да са до нива на затлъстяване) са свързани с нарушаване на овулацията и инфертилитет.(187) Една от теориите, които обясняват това се придържа към факта, че за пускова секреция на FSH в началото на фоликуларната фаза е нужен спад в естрогеновите нива.(221,135,186,127,118,224) Когато такъв спад липсва - така, както е при увеличено количество на мастна тъкан – се нарушава секрецията на FSH, а от там - стартирането на овулацията. Според проучване на Van Hoof и сътрудници има асоцииран риск за развитие и задържане на олигоменорея и след пубертета, при момичета с висок BMI.(219) Подобен е резултатът от редица проучвания (203,134,22), които сочат, че по-голямата част от девойките с олигоменорея запазват това състояние и в по-късна възраст, обичайно в съчетание със субфертилитет. Установено е, че 60% от девойките с олигоменорея 2 години след менархе, запазват това състояние в следващите 8 години.(219, 203) Друго проучване установява, че по-голямата част от 17 годишни девойки с менструални разстройства,

съпроводени със завишени нива на ЛН имат ановулаторни проблеми в зрялата възраст.(134)

От друга страна са натрупани данни, че девойки в пубертетно-юношеска възраст с олигоменорея обичайно имат клинични, ендокринни и ехографски изменения, характерни за СПКЯ. В този смисъл олигоменореята (при липса на органична причина) до голяма степен се разглежда не като етап в развитието на оста хипоталамус-хипофиза-яйчник, а напротив - един ранен признак за развитие на СПКЯ, който в по-късна възраст се асоциира с намалена репродуктивна способност. Това налага подобни пациентки да бъдат подложени на щателна оценка на хормоналния статус с оглед максимално ранно диагностициране или отхвърляне на СПКЯ.

2.2. Синдром на поликистозните яйчници – СПКЯ

2.2.1. Дефиниция и епидемиология

Синдромът на поликистозните яйчници - СПКЯ е системно полигландуларно нарушение, засягащо 5-10% от жените в репродуктивна възраст. (217,101, 136, 105) Характеризира се с нарушение на яйчниковата функция, инсулиновата обмяна, както и периферния метаболизъм на стероидни хормони в женския организъм. По-конкретно може да се формулира като състояние на ановулация и хиперандрогенемия с наличие на инсулинова резистентност и хиперинсулинемия.(101) Типична е поликистозната морфология на яйчника.(212)Честотата на СПКЯ сред девойки в пубертетна възраст е изчислена между 11-26 %, като приблизително 50-60 % от тях са с наднормено тегло. (85,74) Според някои автори 95% от девойките с нерегулярна менструация имат СПКЯ. (97) Освен това има данни, че СПКЯ е най-честата причина за хиперандрогенемия и ановулация сред девойки с наднормено тегло в годините след менархе. (153, 193) В 30-60 % от случаите, девойки със СПКЯ имат и метаболитен синдром, което е 4-5 пъти над честотата в останалата популация. (74,143)

2.2.2. Етиопатогенеза и генетика

Съществуват множество теории по отношение етиопатогенезата на СПКЯ. Основно място заемат, от една страна, нарушения на андрогенния метаболизъм, а от друга – на инсулиновия. Все още няма единно становище дали хиперандрогенемията или хиперинсулинемията е първичното нарушение.

Теорията за хиперандрогемията като първично нарушение може да се обясни с това, че дисбалансът в андрогенните нива се корени в нарушена пулсативна секреция на LH. За СПКЯ е характерна увеличена честота и амплитуда на секреторните пулсове. (223) Смята се, че те могат да се променят като първично нарушение или като отговор на променен овариален андрогенен синтез в резултат от ензимен дефект. (18) Вследствие на това, обичайно при СПКЯ се установяват завишени серумни нива на LH, както и увеличено съотношение LH/FSH. Високото ниво на LH стимулира андрогенната продукция в овариалната строма, което води до увеличаване съдържанието на андрогени – андростендион и тестостерон в кръвното русло. Впоследствие те претърпяват периферна ароматизация (в мускулната и мастната тъкан) до естрон и естрадиол. Предполага се, че естрогените увеличават чувствителността на хипофизата към GnRH. (190, 185)

За разлика от високото ниво на LH, нивото на FSH при СПКЯ обичайно е ниско или нормално. Това се дължи на няколко причини: отрицателна обратна връзка между естрогени и FSH; релативна нечувствителност на хипофизата към хипоталамични стимули посредством GnRH за секреция на FSH; синтез на овариален инхибин, който посредством ултракъса права връзка стимулира допълнително андрогенната продукция в яйчника, а чрез обратна връзка подтиска синтеза на FSH от хипофизата. Ниското ниво на FSH води до намален естрогенен синтез в овариалните структури. По този начин в яйчника се създава хиперандрогенна микросреда, която води до нарушена фоликулогенеза и до появата на множество атретични фликули – типичният за СПКЯ патоанатомичен субстрат.

Действието на тестостерона допълнително се засилва, поради инхибиращото действие на андрогените по отношение на SHBG, синтезиран в черния дроб. Това е белтъчна структура, която има за цел да транспортира и опосредства биологичното действие на тестостерона. Намаленото ниво на SHBG води до повишаване на свободния (несвързан) тестостерон. Противно на това естрогенът има за цел да увеличи нивото на SHBG, като с това се стреми да прояви максимално своя антиандрогенен ефект. При пациентки с хирзутизъм, ниското ниво на SHBG опосредства бързото повишаване нивото на андрогените и тяхната периферна ароматизация до естрогени. Това се случва в мускулната и мастна тъкан. Известно е, че количеството мастна тъкан е значително при повечето пациенти със СПКЯ. С това се стига до увеличаване нивото на периферно синтезираните естрогени. Поради това за пациентките със СПКЯ е

характерно високо естрогеново ниво в мидфоликуларната фаза на менструалния цикъл. (223) Установеното постоянно високо ниво на естрадиол в серума води до хиперстимулация на ендометриума. В условия на липса на цикличен прогестерон (поради компрометираната овулаторна активност на яйчника) ендометриумът не се трансформира правилно и се установява висок риск от развитие на ендометриален карцином. (96, 73)

Така описаният процес на нарушение в биомеханизма на андрогенно въздействие при СПКЯ звучи правдоподобен и логичен, но на практика не покрива целият спектър прояви на СПКЯ. Известно е, че има случаи на СПКЯ, при които андрогенните нива се запазват без промяна. Тук известна яснота се дава с факта, че андрогените в организма, на практика, осъществяват своя биологичен ефект посредством X – свързания андрогенен рецептор (AR). Андрогенният рецептор съдържа полиглутаминна верига, кодирана от полиморфни тринуклеотидни ЦАГ (цитозин-аденозин-гуанин) повтори, с различен брой при N-края на веригата. Това може да модулира транскрипционната активност на AR *in vitro*. Късите вериги (малък брой ЦАГ повтори) са свързани с повишена активност на AR, а дългите – с намалена. (46, 154) Установена е зависимост между наличието на къси вериги на ЦАГ-повтори и отключването на СПКЯ при пациентки с нормални андрогенни нива. Въз основа на това се изгражда становището, че повишената активност на AR, която се определя от наличието на алели с малка дължина на конкретните нуклеотидни повтори, води до засилен андрогенен отговор и фенотип на СПКЯ. Късоверижните ЦАГ- повтори се свързват и с по-често развите на акне и хирзутизъм при пациентки със СПКЯ. От друга страна е установено, че при пациентки със СПКЯ и завишени нива на тестостерон е увеличена честотата или засилена експресията на дълговерижните ЦАГ алели.

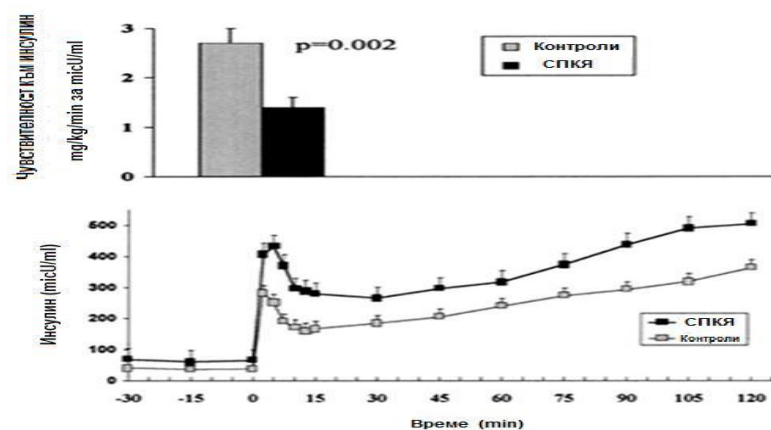
Обобщено може да се каже, че жени с алели, изградени от късоверижни ЦАГ-повтори развиват СПКЯ дори при незавишени андрогенни нива, докато пациентки с по-дълговерижни повтори - само в състояние на хиперандрогенемия.

В търсене на еднозначен отговор на въпроса има ли конкретна мутация или генетично нарушение, водещо до СПКЯ са проучени редица гени. В това число и такива, участващи в андрогенната биосинтеза - CYP11A, CYP21, но резултатите отхвърлят връзка с хиперандрогенемия и от там със СПКЯ. (228, 180)

Нарушенията в синтеза или биологичното въздействие на андрогените в патогенезата на СПКЯ заемат съществена част, но не са валидни за всички случаи със

СПКЯ. Това налага търсене на друг механизъм, отключващ промените, характерни за това състояние. Все по-голямо научно внимание се насочва върху ролята на инсулина в патогенезата на СПКЯ. Още в далечната 1988г. се съобщават данни, че около 50% от пациентките с хиперандрогенемия са с инсулинова резистентност (ИР) и компенсаторна хиперинсулинемия.(33) Доказана е позитивна корелация между инсулинови нива на гладно със серумни нива на тестостерон и андростендион.(47)

Освен това има данни, че при пациентки със СПКЯ се установяват двукратно по-високи нива на серумния инсулин, измерен на гладно. (144)



Фигура 1. Инсулинова чувствителност (на първата схема) и инсулинова секреция (на втората схема) при пациентки със СПКЯ, сравнени с контроли – девойки с наднормено тегло

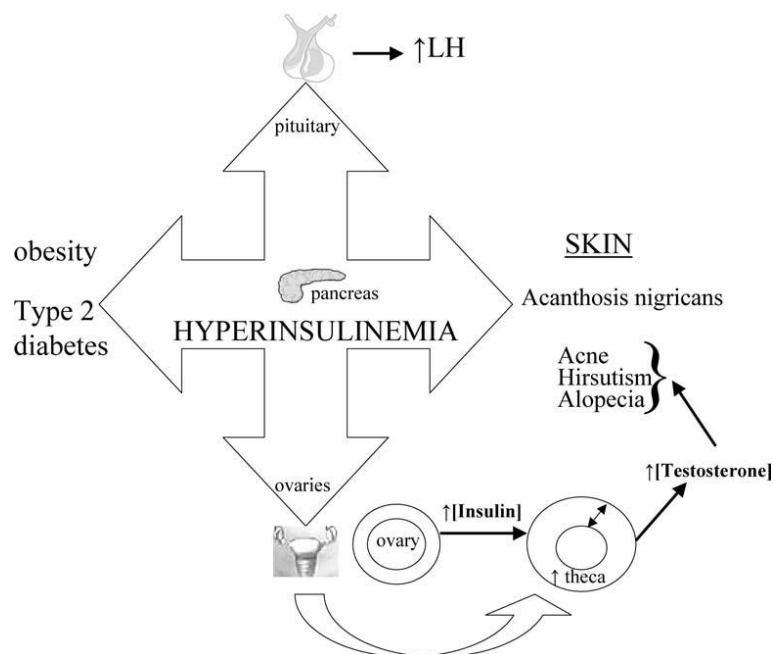
Но разбира се не винаги наличието на ИР означава наличие на СПКЯ, въпреки че се смята, че ИР би могла да се разглежда като ранен маркер за СПКЯ в пубертета. (144)

Конкретното действие на инсулина се разглежда съвместно с това на инсулиноподобния растежен фактор-1 (insulin-like growth factor - IGF-1) и се изразява в увеличаване на андрогенната продукция в овариалната строма. Установено е, че в условия на *in vitro* инкубиране на овариална строма от пациентки с хиперандрогенемия, инсулиноподобни растежни фактори могат да стимулират андрогенната им продукция и да регулират отговора на стромалните и тека клетки към гонадотропни стимули.(32, 157, 31)

Действието им се опосредства от белтъчни молекули, които се свързват с тях – binding proteins (BP).(111) Високите нива на инсулин увеличават концентрацията на IGF-1, намаляват нивото на свързващия белтък IGFBP-1 и стимулират активността на

овариален ензим, отговорен за андрогенната синтеза - P-450c17O± CYP 17 (17O±-hydroxylase/C17,20 lyase). Смята се, че именно действието на този ензим е нарушено при пациентките със СПКЯ. Друго вероятно нарушение е инхибиране на инсулиновия рецептор чрез сериново фосфорилиране, в резултат на което се стига до инсулинова резистентност. (192,111)

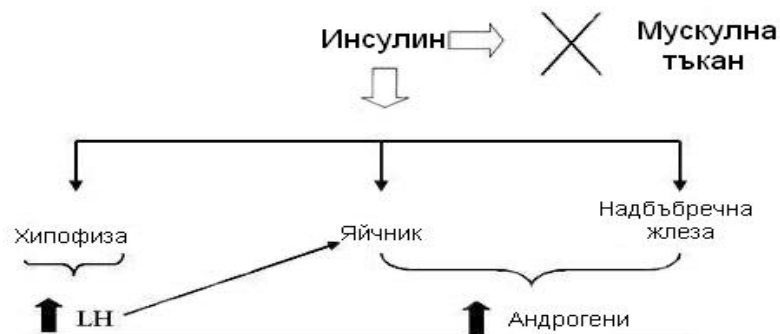
Схематично патогенетичната връзка на хиперинсулинемията с последващите нарушения се представя на следната фигура:



Фигура 2: Повишеното ниво на инсулин води до повишена хипофизарна продукция на LH; развитие на acanthosis nigricans - увеличена пигментация по определени участъци от кожата (аксилни, врат, ингвинални гънки), възникваща при изразена хиперинсулинемия; уплътняване на овариалната тека, която е източник на андрогени и е свързана с клинични белези на хиперандрогенемия – акне, хирзутиизъм, алопеция; затлъстяване и ЗДТ2.

Инсулинът има и друг механизъм, с който води до хиперандрогенемия, а именно посредством инхибиране продукцията на SHBG в черния дроб. По този начин се стига до увеличаване концентрацията на свободен тестостерон.(178) Специфично за СПКЯ е, че се наблюдава известна селективност на инсулиновата резистентност in vivo. Dunaif доказва, че в условия на хиперинсулинемия се намалява чувствителността към инсулин

и съответно глюкозната утилизация само в периферните тъкани, като мускулната, докато на ниво яйчник - инсулинът действа без отслабване на ефекта (фиг.2). (88, 220)



Фигура 3: Инсулиново въздействие върху различните таргетни тъкани и органи.

Състоянието на ИР се задълбочава с наслагване на наднормено тегло. Установено е, че при девойки в пубертетна възраст, особено тези от тях, които са с наднормено тегло, СПКЯ се явява основен фактор свързан с намален глюкозен толеранс и инсулинова резистентност.(171, 201) Има данни за това, че пациентките с наднормено тегло и СПКЯ, сравнени с други пациентки на еднаква възраст и етап от развитието по скалата на Танер - отново с наднормено тегло, но без хиперандрогенемия имат 50% по-ниска периферна инсулинова чувствителност.(144) Освен това при тях се наблюдава нарушена функция на панкреасните β -клетки, и повишена чернодробна продукция на глюкоза.(24) Компрометираното инсулиново действие, дисфункцията на β -клетките, повишеният синтез на глюкоза – всичко това са прекурсори за развитие на ЗДТ2. При проучване, включващо изразено затлъстели пациентки със СПКЯ е установена увеличена честота на нарушен глюкозен толеранс и ЗДТ2 при роднини по права линия, което води до идеята за генетична предиспозиция на нарушения глюкозен метаболизъм при СПКЯ.(231)

Понастоящем се налага становището, че СПКЯ е генетично детерминирано състояние, но за пълното му разгръщане е необходимо въздействие на допълнителни фактори. Подобен пример е „физиологичното” нарастване нивата на серумен инсулин през пубертета. Смята се, че при предразположени индивиди под въздействие на

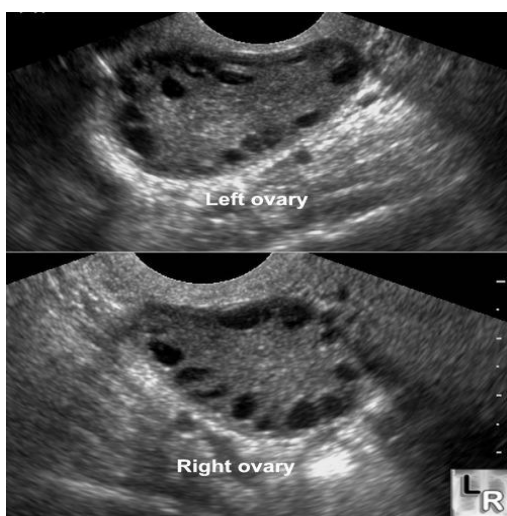
фактори като стрес и наднормено тегло, това може да доведе до развитие и проява на СПКЯ. (161, 53)

Конкретният генетичен механизъм, отговорен за разгръщането му остава все още неясен. Няма разпозната конкретна генна мутация, но се описва известна фамилна унаследяемост. Това еднозначно сочи за наличието на генетични механизми в етиологията му.(229,99) Смята се, че СПКЯ би могъл да се разглежда като олигогенно обусловено състояние. (218)

2.2.3. Клинична характеристика и диагностика

Клинично СПКЯ се проявява с менструални нарушения по типа на олигоменорея или вторична аменорея и по-рядко – дисфункционално маточно кървене; белези на хиперандрогенемия – хирзутизъм, акне; наднормено тегло и инфертилитет, който рядко влиза в съображение в пубертетно-юношеската възраст. Изброените клинични характеристики могат да бъдат изявиени в различна степен, което обуславя хетерогенността на синдрома. Пехливанов и Орбецова описват четири фенотипа на СПКЯ в българска популация. (174)

Съществуват и някои параклинични белези, които допълват картината на СПКЯ – типичният ехографски изглед на яйчниците, както и характерна хормонална констелация. Установено е, че определени характеристики на синдрома се наблюдават доста преди неговото пълно разгръщане. На практика поликистозен изглед на яйчниците е описан при момичета на 6 годишна възраст, а се смята,че някои деца се раждат с такива яйчници. (45)



Фигура 4. Поликистозен изглед на яйчници при пациентка със СПКЯ. Типична характеристика - уголемени с обем $> 10 \text{ cm}^3$, с множество (>12) субкапсуларно разположени фоликули с диаметър 2-9 мм.

Според някои автори СПКЯ може да се разглежда като диагноза на изключване. (43) Необходимо е стриктно отхвърляне на други причини, които биха могли да доведат до андрогенен излишък и нарушаване на овулацията. Такива са например: вродена надбъбречна хиперплазия с 21-хидроксилазен дефицит, с късно начало; синдром на Cushing; надбъбречни и/или овариални неоплазми с андрогенна секреция; дисфункция на щитовидната жлеза и хиперпролактинемия. Всички тези състояния на практика съставляват не повече от 2-3 % от всички случаи на клинично проявен андрогенен излишък.(28,54)

С цел максимално да се избегнат затрудненията в диагностицирането на СПКЯ, породени от изключителната му хетерогенност, един от видните френски педиатри, работещи в областта на детската гинекология Charle Sultan заедно със своя колега Francois Paris през 2006 г. предлагат следните диагностични критерии за СПКЯ в адолесцентната възраст:

1. Клинични белези на хиперандрогенемия

- а) наличие на изразен хирзутизъм
- б) акне

2. Биохимични белези на хиперандрогенемия

- а) серумен тестостерон $> 50\text{ng/dl}$ ($> 2\text{mmol/l}$);
- б) съотношение LH/FSH > 2

3. Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия

- а) acantosis nigricans,
- б) висцерално натрупване на мастна тъкан
- в) нарушен глюкозен толеранс

4. Олигоменорея, персистираща 2 години след менархе

5. Поликистозна морфология на яйчника – доказана ултразвуково

Необходимо е да бъдат изпълнени 4 от изброените 5 критерия за да се диагностицира дадено състояние като СПКЯ.(209) Обичайният план, по който се оценява девойка с подобни оплаквания включва подробна анамнеза, оглед, гинекологичен преглед – клиничен, ехографски и изследване на параклинични показатели. Това най-често са LH, FSH, Estradiol, Testosteron - измерени във фоликуларната фаза на цикъла, 17-ОН прогестерон, DHEAS, TSH, Prolactin - сутрин на гладно в пълен покой.(5) Препоръчително е изследване на липиден профил и

извършване на ОГТТ с измерване стойности на серумна глюкоза и имунореактивен инсулин, на базата на което се изчислява НОМА индексът за диагностициране на инсулинова резистентност.(27,5) Протоколът за изследваните показатели се определя в съответната клиника и може да се ограничи или разшири, съобразно клиничната картина, както и вследствие на абнормни първоначални резултати.

Независимо от наглед ясният алгоритъм за диагностика на СПКЯ, на практика се оказва, че в пубертетно-юношеската възраст процесите са твърде противоречиви. Затрудненията, до голяма степен, се дължат на сходство между клиничните белези на СПКЯ с някои типични за възрастта „физиологични” изменения.(83) Почти 60% от менструалните цикли през пубертета са ановулаторни, а яйчниците често са уголемени и с наличие на задържани фоликули, което е характерно за периода на съзряване в първите няколко години след менархе.(153, 193)

От друга страна, съществен момент е, че първата проява на клинични белези за СПКЯ се наблюдават именно в този период - първите години след менархе (100) - често под формата на нерегулярни менструални цикли. Това налага много прецизно дефиниране на разликата между „физиологична пубертетна ановулация” и ановулация в контекста на СПКЯ. (191)

Освен ановулация през пубертета като непатологична проява („физиологично”) се наблюдава инсулинова резистентност и повишени нива на серумния инсулин.(86) Налице е също известно повишаване на андрогените, но в резултат от повишена секреция на гонадотропни хормони, а не поради понижена продукция на SHBG. (116,51)

Всичко това обуславя затрудненията в прецизното диагностициране на СПКЯ при подрастващи, базирано на дефинираните критерии. Това от своя страна би могло да доведе до надценяване или подценяване на диагнозата и да повлияе значително клиничното и терапевтично поведение спрямо adolescentната олигоменорея.

2.3. Наднормено тегло – дефиниция, епидемиология, класификация

Наднорменото тегло, най-общо, означава телесно тегло, което е по-високо от установените норми за съответния ръст. Това е понятие, степенно по-ниско от понятието затлъстяване. Срещат се различни формулировки, дефиниращи затлъстяване и наднормено тегло:

1. Затлъстяване е състояние на излишък на мастна тъкан, което е свързано със здравословен риск. (213)
2. Затлъстяването представлява увеличаване на телесното тегло с повече от 15% за възрастта и се дължи само на увеличено количество мастна тъкан. Когато телесното тегло надвишава с 10% нормалното за възрастта, се говори за наднормено тегло. (1)
3. Затлъстяването е заболяване, което се дължи на нарушен енергиен баланс, който води до натрупване на мастна тъкан в подкожието и редица органи. (1)
4. Затлъстяване е увеличено натрупване на триглицериди в адипоцитите. Указва наличие на увеличено количество мастна тъкан. За разлика от това, наднормено тегло означава наличие на телесна маса, по-висока, спрямо определени норми. (184)

В ежедневно-използваната терминология често се допускат известни компромиси с точността на изказа, като например, че понятията „тегло” и „маса” се приравняват, въпреки несъответствието им от физична гледна точка или употребата на „затлъстяване” и „наднормено тегло” като взаимно-заменяеми.

Наднорменото тегло се разглежда като болест на съвременната цивилизация и придобива все по-широки граници. В България, последни данни от национално представително проучване на храненето на учениците в България (2010-2011 год.), проведено от Националния център по обществено здраве и анализи и Катедра Педиатрия, Медицински Университет, София сочат, че 30,2% от учениците между 6-19 години са с наднормено тегло, а 12,7% от тях са със затлъстяване. Конкретните резултати по отношение на девойки на възраст между 14-19 години са, че 13,3% (12,4%) от тях са с наднормено тегло, а 5,8% (5,1%) са със затлъстяване. (Различните процентни стойности представят употребата на двата стандарта – по СЗО (166) и по Cole (67). По данни на различни автори честотата на затлъстяването варира в доста широки граници - от 10% до 40-50%, както за отделни страни, така и за отделни региони на дадена страна. Еднозначно е установено, че честотата на затлъстяване е по-голяма в индустриално развитите страни. Доказано е, че честотата му се обуславя от редица фактори като хранително поведение, стил на живот, двигателна активност, урбанизация, географски особености на даден регион, възрастта на децата, полът и много други фактори. Редица проучвания установяват скок на затлъстяването през пубертетния период и по-голяма честота на наднормено тегло при момичетата,

градските деца и юноши, живеещи в равнинните райони на страната. По-голяма е честотата на затлъстяване сред семействата със затлъстяване, т.е. с наследствена обремененост за това състояние, традиционен начин на хранене в семейството, както и при деца с високо или ниско тегло при раждането. Установено е, че около 30% от децата със затлъстяване остават затлъстели и като възрастни. (1)

Съществуват различни мнения по отношение на формите на затлъстяване. В зависимост от степента на увеличената телесна маса, спрямо приетата за нормална се дефинират:

Наднормено тегло – увеличение на теглото с 10-14%

Затлъстяване I степен – увеличение с 15-29%

Затлъстяване II степен – увеличение с 30-50%

Затлъстяване III степен – увеличение с 50-100%

Затлъстяване IV степен – увеличение с над 100%

Известни затруднения се срещат в конкретният механизъм, по който да се определи нормалното тегло за всяко дете и юноша. Съществуват множество методи, но най-разпространени са методите, базирани на индекси – като индекс на Брока и индекс на телесна маса.

Индексът на Брока е един от най-старите методи за оценка степента на затлъстяване и се базира на статистическа значимост между ръста и теглото. Определя се като от ръста, измерен в cm се извади сто. Когато се установи, че дадено дете/юноша е с наднормено тегло, следва да се определи с колко процента, за да се установи коя степен е нарушението.

Индексът на телесна маса – BMI (body mass index) е най-предпочитаният и широко използван понастоящем метод. Изчислява се като отношение между масата, измерена в килограми (kg) и ръста, измерен в метри (m), повдигнат на квадрат.

$$BMI = kg/m^2$$

Според въведените от СЗО норми, индексът на телесна маса се определя като:

BMI 18-24.9 - норма

BMI 25-29.9 - наднормено тегло

BMI > 30 – затлъстяване

Това, обаче са приложими норми за възрастен индивид. В детската и пубертетно-юношеска възраст организъмът расте и се променя, което налага използване

на номограми, според възрастта на детето/юношата. В педиатричната практика са възприети два основни референтни модела за дефиниране на наднормено тегло и затлъстяване според възраст и пол. Първият е зададен от Световната Здравна Организация през 2007 (166), а вторият – от Cole (67) през 2000 г. (приложение 2 и 3).

Друг метод за оценка на затлъстяването е измерването на абдоминална циркумференция, както и определяне на съотношението талия/ханш.(78, 210) СЗО възприема за нормални, стойности под 0.85 за жени и под 0.9 за мъже.Този метод се базира на факта, че мастната тъкан в организма се натрупва по различен начин, с различна локализация. В зависимост от това, затлъстяването може да бъде:

Генерализирано

Женски тип (гинекоидно, тип „круша”)

Мъжки тип (андроидно, тип „ябълка”)

В първия случай се касае за отлагане на подкожна мастна тъкан по цялото тяло. Във втория - предимно в областта на бедрата и ханша, до като в третия случай, мастната тъкан се локализира най-вече в областта на талията и торса. Установено е, че андроидният тип натрупване на мастна тъкан се асоциира с по-висок атерогенен и диабетогенен риск.

Съвременен модел за определяне процентното съдържание на мастна тъкан в организма е чрез употреба на анализатор на мастна тъкан. (42) Методът се базира на принципа на био-импедансметрия. Чрез него може да се установи каква част от телесният състав представлява мастната тъкан, какво е водното, мускулно или костно съдържимо. Освен това методът е ценен с възможността да определи количеството висцерална мастна тъкан в организма. Установено е, че по-рисково за отключване на патологични състояния като метаболитен синдром, диабет тип 2 е натрупването именно на висцерална мастна тъкан.(91,195,79) В подкрепа на това е становището, че съществува така нареченото състояние на метаболитно здрави хора с наднормено тегло. Касае се именно за периферно натрупване на мастна тъкан. Установено е, че такива хора са с по-нисък риск от развитие на диабет тип 2, сърдечносъдови заболявания и метаболитен синдром. Съществуват множество проучвания, според които децата, с ниско тегло при раждането имат интензивно центрипетално натрупване на мастна тъкан в следващите месеци и това е свързано с повишен риск от развитие на диабет тип 2, инсулинова резистентност, метаболитен синдром и сърдечно-съдови заболявания.(44,34,35,37) От друга страна, според някои проучвания, именно

центрипеталният тип затлъстяване се асоциира с менструални нарушения.(216) Според други - дори само повишени нива на ВМІ при девойки в пубертетно-юношеска възраст, без да са до ниво на затлъстяване, са свързани с нарушаване на овулацията и бъдещ инфертилитет.(187)

2.4. Мастна тъкан - метаболитна и хормонална активност. Адипоцитокени

Мастната тъкан има три основни функции в човешкия организъм:

1. Енергиен резерв
2. Защитна функция
3. Регулатор на телесната температура

В последните десетилетия все по-централно място при различните проучвания заема нейната метаболитна и хормонална функция. Мастната тъкан днес се разглежда като ендокринен орган, синтезиращ високо активни субстанции като свободни мастни киселини, тумор-некротизиращ фактор, интерлевкини, участващи в цялостния метаболизъм и имунитета, както и хормоноактивни протеинни молекули, известни като адипоцитокени. Групата на известните адипоцитокени непрекъснато нараства. За момента описани са - лептин, адипонектин, резистин, висфатин, апелин, васпин, оментин. За всички тях е известно, че увеличават тъканната чувствителност към инсулин.(50)

Лептинът е един от най-рано откритите адипоцитокени – 1994 г. (69) Това е протеин, чиято синтеза е продукт на Lер – гена (234) и се осъществява в адипоцита. Циркулира в серума в свързано с белтъци състояние и въздейства на ниво централна нервна система, като повлиява поведението на хранене и енергийната обмяна. Освен това има значение за инсулиновата и гликогенова секреция, утилизацията на глюкоза и метаболизма на мастните киселини.(225) Доказано е, че лептиновата концентрация е повишена при хора с наднормено тегло, но няма еднозначен отговор - защо. Според някои автори, това се дължи на засилена експресия на Lер-гена, и отчасти на повишена продукция в увеличеното количество мастна тъкан.(69,146,115) Според други - продукцията остава нормална, а се развива резистентност спрямо въздействието му.(68) Лептинът участва в регулацията на репродуктивната функция при жената чрез въздействие върху овариалната активност.(149) Установено е, че увеличено серумно ниво на лептин води до атрезия на фоликули.(128)

При проведен експериментален модел с мишки от женски пол, поставени в условия на лептинов дефицит, се установява развитие на затлъстяване и инфертилитет. При последващо коригиране нивото на лептин, ферилитета се възстановява.(58) Подобни резултати навеждат на мисълта, че лептиновата продукция/активност може да е нарушена при жени с менструални нарушения и СПКЯ - състояния, пряко свързани с фертилитета.(149,175,181) Няма достатъчно данни за пубертетно-юношеската възраст.

Адипонектинът се характеризира с аминокиселинен състав и има основно регулаторно значение върху енергийната хомеостаза и инсулиновата резистентност.(207) Интересно за него е, че противно на останалите адипоцитокени неговата концентрация е понижена при състояния на затлъстяване, диабет тип 2, инсулинова резистентност и намаляват с нарастване на съотношението талия/ханш.(123,206,230,23,227,152,122) Има данни за участие на адипонектина в овулаторната и плацентарна функция. По-конкретно – смята се, че участва в регулацията на късната фоликулогенеза. Установено е, че хипоадипонектинемията се асоциира с репродуктивните нарушения, свързани със затлъстяване, в това число и СПКЯ.(50)

Ролята на васпин, висфатин и оментин в репродуктивната функция предстои да бъде изяснена.(50)

За апелина и неговата връзка с менструалната и репродуктивна функция има разнопосочни данни. Някои проучвания установяват понижени нива на апелин в серума на пациентки със СПКЯ (63), докато според други – те са сигнификантно завишени в групата на пациентки със СПКЯ.(112)

При проучване, проведено в пубертетно-юношеската възраст, е установено, че серумните нива на висфатин и апелин са значително завишени, а на адипонектин – значително понижени при девойки със СПКЯ, сравнени с контроли. Нивата на васпин са също повишени при тези със СПКЯ, но не статистически значимо.(55) Изводът на авторския колектив е, че адипонектин, висфатин и апелин могат да се използват като маркер за инсулинова чувствителност и вероятно участват в патогенезата на СПКЯ.

2.5. Инсулинова резистентност и менструална функция

Патогенетичното значение на увеличеното количество мастна тъкан при затлъстяване или наднормено тегло до голяма степен се свързва с развитието на инсулинова резистентност. Това е състояние, което може да се разглежда като свързващото звено между наднорменото тегло и менструалните нарушения - с или без развитие на СПКЯ. От друга страна, би следвало да се има предвид, че състояние на инсулинова резистентност може да се развие и без наличие на ексцесивно телесно тегло или мастна тъкан.

Значението на инсулиновата резистентност за репродуктивната функция се споменава за първи път в далечната 1980 г., а в последствие – се доказва от редица автори през годините, предимно в контекста на СПКЯ.(48) Смята се, че се касае за дефект в инсулино-зависимия глюкозен транспорт, а не толкова за рецепторна динамика.(64) По-конкретно се касае за нарушение в процеса на тирозиново фосфорилиране в инсулиновия рецептор за сметка на сериново фосфорилиране, с което се стига до понижена инсулинова активност в клетката.(182)

При проведено експериментално проучване върху адипоцити от пациент със СПКЯ, се установява намалена инсулинова чувствителност и спадане на максималната скорост на инсулин-стимулирания глюкозен транспорт, в резултат от по-слаба експресия на глюкозни транспортерни молекули.(189) Подобни дефекти се описват и при затлъстяване и диабет тип 2, но при СПКЯ са налице и в случаи без наднормено тегло и въглехидратни нарушения, без да корелират с половите хормони, което говори, че вероятно са първични.(87) Освен това се установява дефект на β -клетките в панкреаса, което обуславя компрометиран постпрандиален отговор. Подобен е механизмът, водещ до развитие на диабет тип 2. Още повече, че след редукция на ексцесивното телесно тегло, често инсулиновата резистентност до голяма степен се коригира, но е установено, че β -клетъчният дефект персистира. Това обуславя категоричното становище на повечето автори за необходимостта от навременно диагностициране и патогенетично третиране на инсулиновата резистентност.(121)

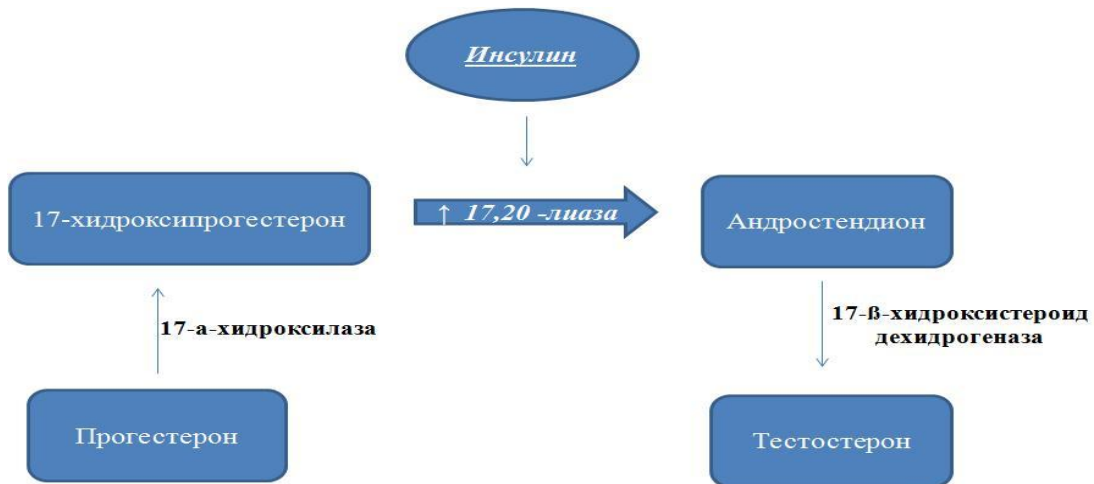
За детската възраст е установено, че при затлъстяване е налице подчертана хетерогенност на гликемично ниво: нормален глюкозен толеранс - 60%, нарушен глюкозен толеранс - 24%, патологичен глюкозен толеранс - 16%. Установен е повишен инсулиногенен индекс, с което се потвърждава намалената инсулинова чувствителност в периферните тъкани.(4) При пациентки със СПКЯ - 62% имат нормален глюкозен

толеранс, 14% - понижена глюкоза на гладно, 17% - понижен глюкозен толеранс и 7% - диабет тип 2. Смята се, че зальстяването задълбочава инсулиновата резистентност и ускорява прогресирането на нарушения глюкозен толеранс към диабет тип 2 при пациентки със СПКЯ.(188) Това е свързано със завишаване серумните нива на имунореактивен инсулин в условия на инсулинова резистентност, което отключва състояние на хиперандрогенемия.(52,168,163) Обяснява се с факта, че рецепторите на инсулина и инсулиноподобния растежен фактор тип едно (IGF-1) са структурно сходни.(49) Поради това при високи концентрации на свободен инсулин, той се свързва с рецепторите на IGF-1, които по начало активират андрогеновата секреция от тека клетките на яйчниковата тъкан.(39) Така се оформя характерната за СПКЯ хормонална констелация:

- ↑ Естрадиол
- ↑ Тестостерон
- ↑ LH
- LH / FSH > 2.5
- Имунореактивен инсулин - силно завишен на 120^{та} мин.
- HOMA index > 2,5

Алтернативно обяснение е това, че хиперинсулинемията, възникваща при отключване на пубертета, може да засегне системата на овариалните инсулиноподобни растежни фактори (IGF), като намали чернодробната секреция на протеините, свързващи инсулиноподобния растежен фактор-1 (IGFBP-1). Това резултира в повишена концентрация на IGF и от там – в повишена андрогенна секреция.(56) С това се подкрепя идеята за инсулиновата резистентност, като първично нарушение за овариална дисфункция в контекста на СПКЯ.

Андрогенната синтеза при инсулинова резистентност се стимулира също в резултат от прякото въздействие на хиперинсулинемията върху андрогенния метаболизъм. Последното се осъществява от една страна чрез стимулиране ензимна активност, в резултат на което се повишава синтез на андростендион (фиг.3), а от друга - чрез инхибиране синтеза на SHBG в черния дроб, с което се стига до повишена концентрация на свободен тестостерон в серума.(164,89,88)



Фигура 5: Част от процесите на стероидогенеза, протичащи в тека клетките на яйчника и влиянието на инсулина върху тях.

Съвременен поглед над инсулиновата резистентност, е нейната тясна зависимост от адипоцитокините. Има данни за корелация на лептиновите нива с клинични и биохимични белези на инсулинова резистентност.(175) Подобни съобщения има и за адипонектин.(207)

Конкретното въздействие на инсулиновата резистентност върху менструалната функция се осъществява посредством повлияване на овариалната активност. Хиперинсулинемията обуславя андрогенна микросреда в овариалните клетки, което нарушава фоликулогенезата. С това се компрометира овулаторната активност на яйчника. Ановулаторните менструални цикли рядко са регулярни, те по-често протичат по типа на олиго- до аменорея. Така се установява състояние на менструални нарушения с инсулинова резистентност, която често е в съчетание с наличието на наднормено тегло. А в зависимост от това до колко са разгърнати останалите патологични механизми на хиперандрогенемия и какво е съчетанието на изявените нарушения в конкретния случай - говорим за СПКЯ или не.

2.6. Метаболитен синдром

Метаболитният синдром се дефинира като констелация от рискови фактори за ССЗ, свързани с инсулинова резистентност: намален глюкозен толеранс, дислипидемия, хипертония и центрипетално затлъстяване.(98)

При деца и подрастващи няма унифицирани диагностични критерии за метаболитен синдром. Използват се модифицирани критерии за зрялата възраст.(142,81,226,70,77,131) Неотдавна Световната Диабетна Федерация (International Diabetes Federation, IDF) предложи опростена клинично приложима дефиниция на метаболитния синдром, която може да бъде използвана навсякъде по света.(235)

Създадени са и модифицирани според възрастта критерии. (131)

Възраст (години)	Затлъстяване (обиколка на талия)	Триглицериди	HDL-C	RR	Серумна глюкоза (mmol/L) или известен ЗДТ2
6≤10	≥90и перцентил	Метаболитен синдром не може да бъде диагностициран, но са нужни допълнителни изследвания при наличие на фамилна анмнеза за такъв, ЗДТ2, дислипидемия, ССЗ, хипертония и/или затлъстяване			
10≤16 Метаболитен синдром	≥90и перцентил или изключване в зряла възраст, ако е налице	≥1.7mmol/l (≥150mg/dl)	<1.03 mmol/l (<40mg/dl)	Систолно ≥130/ Диастолно ≥85 mm Hg	≥5.6 mmol/L (100mg/dL) (Ако ≥5.6 mmol/L [или при известен ЗДТ2] се препоръчва ОГТТ)
16+ Метаболитен синдром	Използват се известните критерии за зрялата възраст: Центрипетално затлъстяване (дефинирано като обиколка на талията ≥ 94cm за Европейци и ≥ 80cm за Европейки) Плюс някой от следните 4 фактора: <ul style="list-style-type: none"> • Завишени триглицериди ≥ 1.7 mmol/L • Намален HDL < 1.03mmol/L (<40 mg/dL) при мъже и <1.29mmol/L (<50 mg/dL) за жени, или специфична терапия за тези липидни нарушения • Повишено артериално налягане: систолно ≥130 или диастолно ≥85mm Hg, или терапия на диагностицирана в миналото хипертония • Нарушени нива в серумната глюкоза на гладно: серумна глюкоза на гладно ≥5.6 mmol/L (≥100 mg/dL), или диагностициран в миналото ЗДТ2 				

Таблица 4: Дефиниция на IDF за метаболитен синдром при деца и подрастващи

Девойки с менструални нарушения в контекста на СПКЯ имат някои общи антропометрични, хормонални и метаболитни характеристики с метаболитния синдром.(74,144,171)



Фигура 6. Област на припокриване между СПКЯ и метаболитен синдром

Според някои автори олигоменореята или аменореята биха могли да бъдат разглеждани като потенциална характеристика на метаболитния синдром при жената. Общото патогенетично звено между СПКЯ и метаболитния синдром се явява инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията, които до голяма степен (но не винаги) се обуславят от натрупване на ексцесивно количество мастна тъкан - по-конкретно – висцерална.(211)

В САЩ е проведено проучване сред девойки със и без СПКЯ в една и съща възрастова група, с цел да се сравни честотата на метаболитния синдром в двете групи, както и да се провери дали повишеното ниво на андрогени се явява независим рисков фактор за развитието му.(74) Оказва се, че честотата на метаболитния синдром сред девойките със СПКЯ (37%) значително надвишава честотата в общатата популация (5%).(81,70) Затлъстяването и инсулиновата резистентност са категорично известни рискови фактори за развитие на метаболитен синдром, но при изключването им като фактори (т.е. разглеждат се групи, различаващи се само по нивата на андрогени), се оказва, че хиперандрогенемията остава със значителна предиктивна стойност.

При друго проучване с цел да се сравни предиктивната стойност на СПКЯ и наднорменото тегло по отношение развитие на метаболитен синдром (194) резултатите са в подкрепа на наднорменото тегло и по-конкретно – на висцералната мастна тъкан.

Всичко това показва значението на телесното тегло за профилактика на метаболитния синдром.

Основна цел в терапевтичния план на метаболитния синдром е превенция и минимизиране риска от атеросклероза на съдовете чрез подобрене на липидния профил и превенция на ЗДТ2, чрез корекция на въглехидратния профил.(197)

Основно и първо средство, с което се постига това, е промяна в начина на живот. Тя цели редуциране на телесното тегло с подходяща диета и интензифициране на физическата активност. При необходимост може да се пристъпи към употреба на инсулинови очувствители. Има съобщения за подобрене във въглехидратния и липиден профил след 6 месечна терапия с диета и метформин.(106) При наличие на артериална хипертония, неповлияваща се от редуцията на тегло, влизат в съображение антихипертензивни препарати. Няма категорично становище по отношение необходимостта и безопасността от употреба на статини в детската и пубертетно-юношеска възраст.(38)

2.7. Психосоциални проблеми на девойката с менструални нарушения и наднормено тегло

Съществен проблем за девойката с наднормено тегло и нередовен менструален цикъл е нейното самочувствие, чувството за самооценка и самоуважение. За този конкретен възрастов период е характерна емоционалната лабилност, която в случая е задълбочена. Това се дължи, от една страна на външния вид, който тя възприема като неатрактивен, а от друга – на непълноценната менструална функция, която тя асоциира с женствеността. На практика, девойката с подобни нарушения често се чувства нещастна и емоционално подтисната поради физическия си вид - пълна, окосмена, с акне. Възприема се като грозна.(215,36,202) От друга страна, тя се чувства непълноценна във връзка с предстоящите репродуктивни проблеми.(202) Това в по-късна възраст води допълнително до по-активни опити за забременяване, с цел да докаже и пред самата себе си, че е пълноценна жена.

Има данни, че около 50% от девойките със СПКЯ развиват депресия.(215) Както съществуват и обратни твърдения, че наличие на депресивна симптоматика през детските години е в състояние да отключи инсулинова резистентност (чест патогенетичен момент в менструалните нарушения в/извън СПКЯ) през пубертетно-юношеската и по-късна възраст, независимо от промяната в телесното тегло. (199)

Предвид горепосоченото, реално съществува риск от това, в съзнанието на пациентката в пубертетно-юношеска възраст - диагностицирана със СПКЯ, да остане травмиращ извод по типа – „вродена, нелечима болест”. Това налага внимателно отношение, но без пестене на информация. В описаната възраст е налице сериозна критичност по отношение откровеността, която лекарят проявява. Ключов момент за мотивиране на пациентката за колаборация в терапията е спечелване на нейното доверие. Това изисква предварително ясно разбиране на проблема, както и осъзнаване значението на двете страни в борбата с него.

2.8. Терапевтичен подход в случаи на менструални нарушения при девойки с наднормено тегло

Терапевтичният подход в подобни случаи до голяма степен се определя от това какви са конкретно установените метаболитни и хормонални нарушения. Независимо от това дали се касае за СПКЯ или не, тя включва различни комбинации или индивидуално приложение на следните средства и методи: промяна в начина на живот с увеличаване на физическата активност и редукция на телесното тегло, инсулинови очувствители, орални контрацептиви, антиандрогени, гестагени, козметични процедури, алтернативни методи и необходимата с всички останали методи – психосоциална подкрепа. Малко застъпен в пубертетно-юношеската възраст е методът индукция на овулацията. Той намира приложение изключително в случаи при декларирано желание за незабавно забременяване.

2.8.1. Промяна в начина на живот и хранене

Първото, което се препоръчва на девойка с менструални нарушения и наднормено тегло е промяна в начина на живот с основна цел понижаване на телесното тегло и увеличаване на двигателната активност.(53) Повечето налични проучвания, доказващи ефективността на метода, са проведени сред девойки, изпълващи критериите за СПКЯ. Установено е, че ранното нормализиране на телесното тегло при девойки със СПКЯ и затлъстяване, благоприятства липидния им профил и понижава риска от ССЗ. Доказано е, че дори само редовното ходене пеша води до намаляване на отношението талия/ханш (индикатор за риск от ЗДТ2), и нивата на хомоцистеин (индикатор за риск от ССЗ) при жените със СПКЯ и наднормено тегло.(162) Понижаване на телесното тегло на практика подобрява всеки аспект от синдрома. Повишава се честотата на овулаторните цикли и честотата на постигнатите бременности, понижават се нивата на серумния инсулин и тестостерон, повишава се продукцията на SHBG.(183,66) Това на практика е най - безопасният и ефективен метод за лечение в случая. Паралелно с това се явява превенция на потенциално рискови състояния като ЗДТ2, ССЗ. Недостатък на метода е, че ефективността му може да се компрометира от ниския кълмплайнс на пациента.

2.8.2. Инсулинови очувствители

Американската Асоциация за Репродуктивна Медицина (ASRM – American Society for Reproductive Medicine) през 2008 година публикува следното становище: При девойки със СПКЯ трябва да бъде изследван глюкозния толеранс (с ОГТТ) и при наличие на нарушения да се предприемат мерки за коригиране стила на живот и при необходимост да се пристъпи към терапия с метформин. Необходимост от корекция на инсулиновата резистентност възниква и при липса на СПКЯ. Съществуват случаи, в които единствен клиничен симптом е олиго- или аменорея, със съпътстваща инсулинова резистентност с/без наднормено тегло. Тук също, като патогенетична терапия, влизат в съображение инсулиновите очувствители.

Най-разпространеният препарат от тази група, използван за целта е метформин. Неговата употребата се базира на свойството му да понижи нивото на серумна глюкоза, без да повиши инсулиновата продукция. Това се осъществява като от една страна понижава интестиналната абсорбция на глюкозата, намалява нейният синтез чрез редуциране на глюконеогенезата и гликогенолизата в хепатоцитите, а от друга – подобрява периферната ѝ утилизация в мускулната и мастна тъкан.(145,124)

До неотдавна се публикуваха данни, че метформинът в дневна доза до 1500 mg намалява нивата на серумен инсулин, тестостерон и LH; в известна степен води до редуциране на телесното тегло и подобрене на хирзутизма (212); понижава нивата на общия холестерол, LDL и триглицеридите за сметка на повишаване на HDL.(82, 126) Привеждаха се доказателства, че с него се възстановява овулацията на $\frac{3}{4}$ от жените, които са резистентни на кломифен цитрат. Изтъкваха се данни, според които успехът на метформин е дори по-висок при подрастващи от колкото в зрялата възраст и хирзутизмът се повлиява по-значително в пубертета.(82,126,138,25,148,107,125) Освен това, че метформин може да бъде използван доживот тъй като според Ибанез и сътрудници, три месеца след преустановяване на неговия прием ефектът му се неутрализира и състоянието се връща в изходна позиция.(82)

По настоящем тенденцията за употреба на метформин се променя. Според консенсус на Френската Асоциация на Ендокринолозите от 2010 година той се отхвърля като недостатъчно ефективен за: регулиране на менструалната функция, сравнен с ОК (72); третиране на хиперандрогенемия и хирзутизъм – ефектът му е анализиран като подобен на плацебо или по-нисък в сравнение с антиандрогени(172); стимулиране на овариалната овулаторна активност – резултатите сочат, че ефектът на

метформин е по-слаб в сравнение с кломифен цитрат.(75) Препоръчва се средство на първи избор за индукция на овулацията след промяна в начина на живот да е употреба на кломифен цитрат (на практика не намира голямо приложение в пубертетна възраст). Не се препоръчва употреба на метформин при пациентки със СПКЯ с цел редуциране на телесното тегло или подобряване на липидния профил, а само в случаите с нарушен глюкозен толеранс и/или инсулинова резистентност при $ВМІ > 35$.(90)

Съвсем ново проучване от 2011г. на Орбецова и Пехливанов, включващо инсулинорезистентни пациентки с наднормено тегло и СПКЯ сочи, че метформин е ефективен както за подобрене на инсулиновия профил, така и за редукция нивата на лептин, резистин, туморнекротизиращ фактор алфа и неврпептид Y.(167)

Проучаванията върху ефекта на метформина продължават и вероятно предстои този препарат още дълго да бъде използван. В края на 2011 година бяха публикувани данни за ефект на метформина като инхибитор на онкогенезата, чрез подтискане пролиферацията и миграцията на онкоцитите.(41)

Съществуват и други представители на групата на инсулиновите очувствители, като например - тиазолидиндиони. Те обаче не са метод на избор в пубертетната възраст. Освен това има данни за хепатотоксичност на препаратите от тази група, което налага допълнителното им проучване.(80)

В последните години се налага нов препарат за стимулиране на овулацията при пациенти с овариална дисфункция със/без СПКЯ – миоинозитол. Неговото приложение в пубертетната възраст се очертава като изключително удачно, поради липсата на противопоказания и минималните, на практика – никакви, описани странични реакции. Миоинозитолът (МҮО) е изоформа на инозитол и принадлежи към групата на витамини В. Употребата му при пациенти със СПКЯ се обуславя от дефект в метаболизма на инозитол фосфогликанови медиатори, които се смята, че нарушават инсулиновата обмяна при тези пациентки.(29,30) При проведено сравнително проучване на МҮО и на кломифен цитрат (95) е установена липса на статистически достоверна разлика в броя овулации и бременности в двете групи (173) т.е. МҮО има сравнима с кломифен цитрат ефективност по отношение индукция на овулацията. Авторите заключават, че МҮО е еднакво полезен както за коригиране на ИР и хиперандрогенемията, така и за възстановяване на овулацията. Това обаче са проучвания, проведени в репродуктивно-активната възраст. За момента няма данни за ефективността му в пубертетно-юношеската възраст. Все още не е въведен в

терапевтичните протоколи за СПКЯ. Използва се предимно като помощно средство, съвместно с други препарати. В България е регистриран като хранителна добавка.

2.8.3. Орални контрацептиви – ОК

Освен телесното тегло, задължително при обсъждане лечението на пациентки със СПКЯ е да се обърне внимание на методите за контрацепция. В тази връзка оралните хормонални контрацептиви са изключително удачно решение. Могат да бъдат използвани съвместно с метформин. Добре известно за ОК е, че намаляват степента на хирзутизма, акнето, увеличават костната плътност, редуцират фоликуларната активност, понижават риска от рак на яйчника и на ендометриума, урегулират менструалното кървене и предотвратяват развитие на анемия.(21) Има данни, според които въпреки че ОК са свързани с повишаване на триглицеридите и общия холестерол, съотношението LDL/HDL се запазва константно.(129,76,117) Употребата на ОК не води до увеличаване на телесното тегло нито до натрупване на мастна тъкан при пациентки в пубертетната възраст.(76)

2.8.4. Антиандрогени

Употребата на антиандрогени влиза в съображение предимно в случаите на СПКЯ. Тук тя е изключително патогенетично насочена. От една страна се използва ефектът им върху тестостерона, а от друга - върху адипоцитокриновата синтеза.

В първия случай терапията с антиандрогени е насочена до голяма степен към коригиране на хирзутизма и акнето. Механизмът на действие се изразява предимно в блокиране взаимодействието на андрогените със съответния рецептор. Недостатък на терапията е, необходимостта от дългото ѝ приложение – често 9-18 месеца. Това се обуславя от дългия цикъл на растеж на косъма в космения фоликул.(151) Един от най-широко използваните антиандрогени понастоящем е спиронолактонът и модифицирани форми с подобно действие. Употребата на антиандрогени препоръчително се съчетава с ОК. Това се обяснява от една страна с ембриотоксичният им ефект, а от друга - с факта, че в съчетание с етинилестрадиол водят до намаляване плазмените нива на гонадотропните хормони и повишават нивото на SHBG. Поради гореизложеното изключително удобно за практиката е използване на ОК, съдържащи компоненти с антиандрогенно действие – каквито са drospirenone, dienogest и cyproterone acetate.

По отношение на *cyproterone acetate* има твърде противоречиви мнения. Освен добре известния атиандрогенен ефект, в последните години има съобщения за въздействието му върху адипоцитокините. При проучване ефекта на *cyproterone acetate* по отношение на адипонектин и лептин, е установено, че в резултат на 6 месечна терапия се регистрира повишена концентрация на адипонектин в серума.(139)

Въпреки теоретично добре обоснованото му действие, на практика се оказва, че поносимостта на препарата е твърде спорна. Освен това е установена връзката му с чернодробни неоплазми, поради което няма разрешение за употреба в много страни, сред които и САЩ.

2.8.5. Гестагени

Гестагените влизат в съображение в случаите на ановулация и нередовна менструация, но без белези за хирзутизъм. Тогава, когато не се цели индукция на овулацията, а известно урегулиране на менструалния цикъл и има нужда от протективния ефект на гестагените по отношение на ендометриума и млечната жлеза. Базира се на ефекта на отрицателна обратна връзка, чрез която се намалява хипоталамичната инкреция на LH-RH.(6)

Това е един стар и преминал изпитанията на времето метод. Въведен в практиката в България от основоположниците на Българската детска гинекология – проф. Е. Светославова, д-р В. Балова. Изразява се в циклично, десет-дневно приложение на гестагени във втората фаза на менструалния цикъл. Препаратите, които намират приложение понастоящем са линестренол 5 мг и дидрогестерон 10 мг. (169) Някои автори препоръчват приложение на медроксипрогестерон ацетат в ниски дози (5-10 мг/дневно), отново в десет-дневен прием, но в първата част на менструалния цикъл.

Приложението на гестагени няма контрацептивен ефект. Когато пациентката се нуждае от адекватна контрацепция е уместно то да бъде заменено с нискодозирани орални контрацептиви.(204)

2.8.6. Козметични методи и средства

Козметичните методи и средства влизат в съображение за борба с акнето и хирзутизма. Това са двете клинични изражения на хиперандрогенемията, често съпътстваща както физиологичния пубертет, така и състоянията на овариална дисфункция. Обичайно те се прилагат съвместно с подходяща патогенетична терапия.(169) Третирането на хирзутизма се изразява в механично отстраняване на излишното окосмяване чрез електролиза, лазерна епилация или друг ефикасен метод.(133,198)

2.8.7. Алтернативни методи

По-нетрадиционен подход за терапия на СПКЯ е посредством методи на източната медицина и по-конкретно чрез акупунктура. Това се базира на една от теориите за патогенезата на СПКЯ, според която в основата е нарушение механизма на обратна връзка в системата ХХЯ, вследствие на ановулациите. Това води до нарушена пулсативна секреция на GnRH (гонадотропин-рилийзинг хормон), което е свързано с увеличаване секрецията на LH (лутеинизиращ хормон). Според друга теория се смята, че секрецията на GnRH се нарушава поради недостатъчен инхибиращ ефект от б-ендорфини. Трета теория твърди, че СПКЯ се съпровожда с увеличена симпатикова инервация на яйчника, водеща до хормонална хиперреактивност. (150)

Има проведени няколко проучвания, според които чрез акупунктура се наблюдава повишаване на нивото на б-ендорфини за 24 часа след лечението.(57) Освен това ниските нива на б-ендорфини се свързват със стрес, доказан с повишено ниво на СТН (кортикотропин рилийзинг хормон) и ендотелин-1, като симпатикови маркери.(159) Увеличените нива на б-ендорфините след акупунктура водят до синтез на АСТН (адрено-кортикотропен хормон), чрез стимулация секрецията на неговия прекурсор – проопиомеланокортин.(208)

Друго обяснение за ефекта на акупунктурата върху СПКЯ е факта, че води до редуциране на стреса и тревожността, намалява активността на системата ХХЯ с последващо повишаване симпатиковата активност на яйчника и подобряване на репродуктивните функции.(57) Бета-ендорфинът повлиява гонадотропната секреция и индиректно - менструалната функция чрез GnRH.(59)

2.8.8. Психосоциална подкрепа

Терапевтичният подход към девойката с менструални нарушения и наднормено тегло със/без СПКЯ много често се налага да бъде комплексен. Предвид широкият спектър клинични симптоми, които могат да бъдат изявиени, се налага да бъде подбран най-подходящият подход в конкретния случай.

Обичайно се подбира комбинация от патогенетично и симптоматично средство. Наред с това обаче, не без значение е осигуряване на безрезервна и всеотдайна психоемоционална подкрепа на младата жена, както от терапевта, така и от семейството.(198) Това се налага поради факта, че девойката в пубертетно-юношеска възраст е емоционално лабилна и наличието на наднормено тегло и/или на акне и/или ексцесивно окосмяване, би могло да доведе до психологичен дистрес, който допълнително усложнява ситуацията. Нелеко се приема и факта, че най-често се касае за хронично състояние, което вероятно ще изисква внимание през целия живот.(133)

В подкрепа на значението на психологичната подкрепа са резултатите от проучване, проведено с цел оценка качеството на живот при пациентки със СПКЯ. Установено е, че тази пациентки имат по-ниско чувството за удовлетвореност в сравнение с контроли. Освен това, прави впечатление, че по-негативно въздействие оказват естетичните изменения (наднормено тегло, акне, хирзутизъм), отколкото наличието на нерегулярна менструална функция, прогноза за инфертилитет, риск от развитие на диабет тип 2.(114)

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1. Цел:

Да се анализират менструалните нарушения в пубертетно-юношеската възраст и връзката им с наднорменото тегло и затлъстяване.

3.2. Задачи:

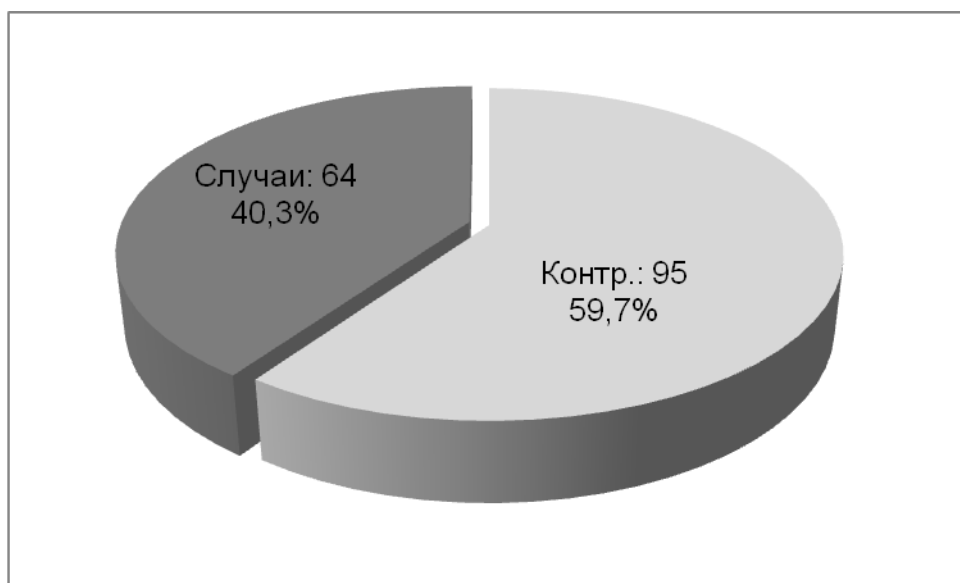
1. Да се определи каква част от девоиците с менструални нарушения са с наднормено тегло, каква - със затлъстяване и каква - с инсулинова резистентност.
2. Да се определи разпределението на мастната тъкан и водно съдържание сред групите на контроли и пациенти, както и в подгрупите с олигоменорея и СПКЯ.
3. Да се определи дали наднорменото тегло, параметрите, които го характеризират и инсулиновата резистентност могат да се разглеждат като рискови фактори за развитие на менструални нарушения. Да се оцени риска.
4. Да се определи дали има статистически значима разлика между стойностите на обследваните параметри в различните групи.
5. Да се определи дали серумните нива на лептин, адипонектин и SHBG корелират с инсулинова резистентност, наднормено тегло и останалите обследвани параметри.
6. Да се анализира взаимовръзката на лептин и адипонектин с менструалните нарушения.
7. Да се определи дали лептин, адипонектин и SHBG имат диагностична стойност по отношение на СПКЯ.
8. Да се оцени ефективността на лечение с метформин, по отношение менструалната функция, в случаите на менструални нарушения с инсулинова резистентност.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За периода от месец септември 2008 г. до месец февруари 2011 са обследвани общо 159 момичета на възраст между 13 и 18 години. Проучването се проведе в Кабинет 178. на ДКБ при Ш. Гинекологична клиника по Репродуктивна медицина и Детско-юношеска гинекология на СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД, София. Контролната група беше изградена чрез набиране на здрави девойки в училищна възраст от няколко училища в столицата и страната, подбрани на случаен принцип.

Изследван контингент

Изследваният контингент от общо 159 момичета обхваща 64 (40,3%) пациентки с менструални нарушения (случаи) и 95 (59,7%) контроли без това заболяване (фиг. 7).



Фигура7: Честотно разпределение на изследвания контингент

Средната възраст на случаите е $15,80 \pm 1,37$ години в интервала от 13 до 18, а тази на контролите – $16,14 \pm 1,80$ години в същия възрастов интервал.

Двете групи са статистически уеднаквени по общоизвестния замъгляващ фактор възраст, което е добра предпоставка за коректно им сравнение по останалите изследвани показатели.

СПКЯ е една от най-честите нозологични единици, обуславящи менструални нарушения в пубертетно-юношеската възраст. Свързана е с характерна хормонална констелация, наднормено тегло и инсулинова резистентност. Поради това СПКЯ беше избран за основен показател, по който да се разделят подгрупите в групата на пациентите. Неразделянето им би повлияло резултатите от статистическия анализ, поради характерната за СПКЯ патофизиология. Така **група А** се изгради от 44 девойки с менструални нарушения, които не отговарят на диагностичните критерии за СПКЯ и условно бяха наречени – непълна форма на СПКЯ (по подобие на често срещания в литературата термин PCO-like syndrome – синдром, наподобяващ СПКЯ (71)), а **група Б** – се изгради от 20 девойки, диагностицирани със СПКЯ.

4.1. Дизайн на проучването

С оглед изпълнение на поставените цел и задчи, дизайнът на проучването беше изграден като проспективно клинично-епидемиологично проучване включващо 159 участници.

4.2. Критерии за включване

- възраст между 13 и 18 години
- липса на прием на медикаменти, повлияващи репродуктивната функция
- липса на друга едокринна патология – с надбъбречен, тиреоиден, хипофизарен произход, диабет
- липса на бременност
- подписано информирано съгласие (лично от нея, когато е пълнолетна или от родител/ настойник, когато е непълнолетна)

4.3. Характеристика на проведените изследвания

На всяка девойка беше снета гинекологична анамнеза и измерени: ръст, тегло, талия, ханш, отношение талия/ханш, BMI, подробен анализ на телесния състав. Бяха изследвани серумни нива на половите хормони във фоликуларната фаза (не се отнася за случаите на вторична аменорея) – LH, FSH, E₂, T; на адипоцитокени – адипонектин, лептин; на секс-хормон свързващия глобулин - SHBG. В групата на пациентките беше извършено ултрасонографско скениране на малък таз и беше проведен орален глюкозотолерантен тест – ОГТТ с измерване на серумната глюкоза и имунореактивен инсулин - IRI на 0' и 120', а в групата на контролите същите показатели бяха изследвани само на гладно с цел изчисляване на HOMA index. Получените данни бяха нанесени в стандартен входен документ (приложение 1).

Девойките бяха разделени в две основни групи – контролна, която включи момичета в посочения възрастов интервал с регулярна менструална функция и липса на доказано ендокринологично заболяване и/или бременност, и група на пациентките, която включи девойки с вторична аменорея или олигоменорея след внимателно изключване на друга ендокринна патология и бременност.

Терапевтичният протокол на проучването включи приложение на Метформин 2x850mg/p.d. за шест месеца при девойките с диагностицирана инсулинова резистентност. Тази терапия беше избрана като подчертано патогенетична и се базира на последните проучвания, според които употребата на метформин се препоръчва да бъде сведена до случаите изключително на нарушен инсулинов метаболизъм (86,90).

4.4. Анамнестични и клинични показатели

Олигоменорея – продължителност на менструалния цикъл над 35 дни.

Вторична аменорея - липса на менструация от четири и повече месеца при предхождащи редовни цикли поне две години след менархе или липса на менструация за период, по-дълъг от 6 месеца.

СПКЯ – състоянието е диагностицирано съобразно диагностичните критерии на Sultan, Paris, 2006 за adolescentната възраст:

1. Клинични белези на хиперандрогенемия

- 1.1. наличие на изразен хирзутизъм
- 1.2. акне

2. Биохимични белези на хиперандрогенемия

- 2.1. Повишен серумен тестостерон
- 2.2. съотношение LH/FSH > 2

3. Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия

- 3.1. acantosis nigricans
- 3.2. висцерално натрупване на мастна тъкан
- 3.3. нарушен глюкозен толеранс

4. Олигоменорея, персистираща повече от 2 години след менархе

5. Поликистозна морфология на яйчника – доказана ултразвуково

Необходимо е да бъдат изпълнени 4 от изброените 5 критерия за да се диагностицира дадено състояние като СПКЯ.(209)

Хирзутизъм - Оценка на степента на окосмяване е извършена по скалата за клинична оценка на Ferriman-Gallwey. За норма е приемана стойност под 7 т., съответно – като хирзутизъм е оценен случай със сбор над 8 т. в чувствителните на андрогени зони – лице (подбрадие, мустаци), долна част на корема (Linea alba), бедра, гърди (Sternum) и пубисна област.

Акне – Наличието и тежестта на акне е определяна според консенсусната конференция за класификация на акне през 1990 г.(177)

4.5. Антропометрични изследвания

Ръст – с портативен стадиометър TANITA

Телесно тегло – с анализатор на телесния състав TANITA BC-420 при спазване на изискванията на съответната апаратура; за определяне на телесното тегло като нормално, наднормено или затлъстяване бяха използвани дефиниция и номограми на Световната Здравна Организация (СЗО), и Cole за BMI в детско-юношеската възраст.(приложение 2,приложение 3)

BMI (body mass index) – индекс на телесната маса; с анализатор на телесния състав TANITA BC-420 и лицензирания софтуерен продукт Health Monitor, version 2.7.0.

Обиколка на талия (WC – waist circumference) – Измерването е извършено с неразтеглив, пластичен сантиметър, поставен на нивото на хоризонталната равнина, намираща се на равно отстояние от най-високата точка на илиачния гребен и най-ниската точка на последното ребро в края на нормално, спокойно издишване без лентата на сантиметъра да притиска кожата.

Обиколка на ханш - Измерването е извършено с неразтеглив, пластичен сантиметър, поставен на нивото на най-голямата обиколка на глутеалната област.

Отношение талия/ханш (WHR – waist to hip ratio) – По математическа формула:

$$\text{талиа} / \text{хани} = \frac{\text{талиа}[\text{cm}]}{\text{хани}[\text{cm}]}$$

4.6. Лабораторни методи

Лабораторните изследвания са извършени в лаборатория по имунология и цитогенетика и хормонална лаборатория с ръководители съответно: Доц. Ил. Атанасова и Доц. Г. Кирилов при УСБАЛЕ „Акад. Иван Пейчев”София.

Кръвта за лабораторните анализи е осигурена чрез затворена система за вземане на биологичен материал. Биологичният материал е вземан сутрин (между 7:00 и 9:00 ч.) на гладно във фоликуларна фаза на менструалния цикъл (не се отнася за случаите на вторична аменорея). Серумът е отделен от формените елементи до 30 мин. след венепункцията чрез центрофугиране на кръвта за 15 мин. при 3000 об./мин. на центрофуга с хоризонтален ротор. Непосредствено след това е извършван анализът на част от показателите. За останалите високоспециализирани показатели – лептин, адипонектин и SHBG, серумът е съхраняван при -20°C до извършване на анализа.

- **LH (luteinizing hormone; лутеинизиращ хормон)**

Принцип: RIA radioimmunoassay

Референтни граници за фоликуларна фаза 1,0-10,1 IU/l

- **FSH (folliclestimulating hormone; фоликулостимулиращ хормон)**

Принцип: RIA radioimmunoassay

Референтни граници за фоликуларна фаза 2,0-10,1 IU/l

- **E₂ (estradiol, естрадиол)**

Принцип: RIA radioimmunoassay

Референтни граници за фоликуларна фаза: 90-550 pmol/l

- **T (testosterone; тестостерон)**

Принцип: RIA radioimmunoassay

Референтни граници за жени: 0,3-3,5 pmol/l

- **IRI (immunoreactive insulin; имунореактивен инсулин)**

Принцип: RIA radioimmunoassay

Референтни граници: 2-25 mIU/l

- **Glucose (кръвна захар)**

Принцип: ензимна колориметрия

Референтни граници: 3,89 – 6,1 mmol/l

- **Leptin (Лептин)**

Принцип: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

Референтни граници: 2,77 – 13,49 ng/ml

- **Adiponectin (Адипонектин)**

Принцип: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

Референтни граници: таб.5

Таблица 5: Референтни стойности за адипонектин при жени

BMI (kg/m²)	Adiponectin micg/ml	Mean micg/ml	SD micg/ml
<25	8,2 – 19	13,6	5,4
25-30	5,3 – 22,5	13,9	8,6
>30	7,6 – 15,2	11,4	3,8

- **SHBG**

Принцип: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

Референтни граници – 4,1 - 87,4 nmol/l

- **Инсулинова резистентност**

За определянето и е изчислен HOMA-IR index. Като патологична е приемана стойност на HOMA index > 2,5. Използвани са препрандиални стойности на кръвна захар и имунореактивен инсулин в следната формула:

$$\text{HOMA} = (\text{Glucose (mmol/l)} \times \text{IRI micIU/ml}) / 22,5$$

- **Перорален глюкозотолерантен тест (ОГТТ)**

Проведен е в следния ред (10): Взема се кръв препрандиално. Пациентката изпива 75 г. глюкоза на прах, разтворена в 300 ml вода. На 120-та мин. отново се взема кръв. За патологично нарушен глюкозен толеранс бяха приети стойности на кръвната захар в патологичния обхват препрандиално или над 11,1 mmol/l на втория час.

4.7. Инструментални изследвания

Ехография: На всички пациентки бе извършвано ултрасонографско скениране на малък таз във фоликуларна фаза. Използвана бе абдоминална сонда на апарат Toshiba Samio 8, при наличие на достатъчен акустичен прозорец (добре изпълнен пикочен мехур). Беше описана овариална характеристика – размери, брой и големина на фоликулите, вид на строма. Бяха описвани размери на матка и лигавица. За оценка на овариалната структура бяха използвани следните критерии (26):

- Яйчници без изменения – фоликули между 2-8 mm, по-малко от 10 на брой, нормална ехогенност на стромата (170)
- Мултикистозни яйчници – фоликули между 2-8 mm, над 10 на брой, нормална ехогенност на стромата (161,120)
- Поликистозни яйчници – фоликули между 2-8 mm, над 10 на брой, подредени субкапсуларно и увеличена ехогенност на стромата (13)

Анализ на телесен състав с анализатор на мастна тъкан TANITA BC-420

Принцип: Измерване на биоелектричния импеданс в тялото. Използва се фактът, че различните тъкани имат различно електрическо съпротивление, което се измерва и по този начин дава процентното им представяне в организма.

Референтни стойности: Използвани са препоръчани от лицензирания софтуерен продукт Health Monitor, version 2.7.0. на използвания анализатор на мастна тъкан стойности.

Таблица 6: Норми за процентния състав на мастна тъкан в организма на девойки в пубертетно-юношеската възраст

Възраст	Ниско	Здравословно	Завишено	Високо
12 – 14 г.	< 16 %	16 % - 30 %	30 % - 34 %	>34 %
15 – 17 г.	< 16 %	16 - 30 %	30 % - 35 %	>35 %
18 г.	< 17 %	16 - 31 %	31 - 36 %	>36 %

Таблица 7: Процентно водно съдържимо

Възраст	Ниско	Здравословно	Високо
< 18 години	< 64,9 %	65 – 74,9 %	>75 %
≥ 18 години	< 44,9 %	45 – 59,9 %	>60 %

4.8. Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. *Вариационен анализ* – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.
3. *Алтернативен анализ* – за проверка на хипотези за различие на относителни дялове.
4. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.
5. *Тест χ^2 и екзактен тест на Фишер* – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. *Непараметрични тестове на Колмогоров Смирнов и Шапиро-Уилк* – за проверка вида на разпределението.
7. *T-критерий на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
8. *Непараметричен тест на Ман-Уитни* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. *Бинарен логистичен регресионен анализ* – за количествена оценка на факторите за възникване на дадено заболяване.
10. *Корелационен анализ* – за проверка наличието на линейна зависимост между количествени признаци.
11. *ROC крива* – за определяне прагови стойности на количествени признаци за отдиференциране на пациенти с определени диагнози.
12. *Критерии за валидизация на скрининг тестове* – за оценка достоверността на определените прагови стойности.

За оценяване *валидността* на скринирация (диагностициращия) тест се използват следните критерии (11):

- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори).

Таблица 8: Възможни резултати от теста

Резултати от теста	Със заболяване	Без заболяване	Общо
Положителен	a истински положителни	b фалшиво положителни	a+b
Отрицателен	c фалшиво отрицателни	d истински отрицателни	c+d
Общо	a+c	b+d	a+b+c+d

Чувствителността (Sensitivity) представлява способността на теста да открива лицата със заболяване. Измерва се с вероятността за *позитивен* тест при скринираните болни лица:

$$Se = \frac{a}{a + c}$$

Специфичността (Specificity) характеризира способността на теста да открива здравите лица. Измерва се с вероятността за *отрицателен* тест при скринираните здрави лица:

$$Sp = \frac{d}{b + d}$$

Положителната предсказваща стойност (Positive predictive value) на теста се измерва с вероятността за *наличие на заболяване* при лицата с *положителен тест*:

$$PV = \frac{a}{a + b}$$

Отрицателната предсказваща стойност (Negative predictive value) на теста се измерва с вероятността за *отсъствие на заболяване* при лицата с *отрицателен тест*:

$$NV = \frac{d}{c + d}$$

Прецизност (Accuracy) – относителен дял на верните отговори:

$$Ac = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Честотно разпределение на девойките с наднормено тегло, затлъстяване и инсулинова резистентност в отделните групи на разглежданата извадка

5.1.1. Наднормено тегло и затлъстяване

Таблица 9: Честотно разпределение на участниците в проучването

Диагноза	Брой	%	Sp
Контроли	95	59,75	3,89
Олигоменорея	44	27,67	3,55
СПКЯ	20	12,58	2,63
Общо	159	100,00	

В разглежданата извадка с най-голям относителен дял са контролите (60%), следвани от имащите олигоменорея с 28% и групата със СПКЯ (13%) (табл. 9).

Определяне честотата на девойки с наднормено тегло сред тези с менструални нарушения в отделните групи бе извършено според номограмите за телесно тегло в детско-юношеска възраст на СЗО (приложение 2) и на Cole (приложение 3)

Таблица 10: Честотно разпределение на изследвания контингент по ВМІ (според критериите на СЗО)

ВМІ	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Нормален*	Брой	72	22	94
	%	75,8	34,4	59,1
Наднормен*	Брой	17	20	37
	%	17,9	31,3	23,3
Затлъстяване*	Брой	6	22	28
	%	6,3	34,4	17,6
Общо	Брой	95	64	159
	%	100,0	100,0	100,0

* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ($p < 0.05$), стойностите са подчертани

Таблица 11: Честотно разпределение на изследвания контингент по ВМІ (според критериите на Cole)

ВМІ	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Нормален*	Брой	73	22	95
	%	76,8	34,4	59,7
Наднормен*	Брой	17	24	41
	%	17,9	37,5	25,8
Затлъстяване*	Брой	5	18	23
	%	5,3	28,1	14,5
Общо	Брой	95	64	159
	%	100,0	100,0	100,0

* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ($p < 0.05$)

Таблица 12: Честотно разпределение на изследвания контингент по ВМІ. С „повишен ВМІ” са обозначени стойности, надхвърлящи здравословните за възрастта – включват наднормено тегло и затлъстяване.

ВМІ	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Нормален*	Брой	75	23	98
	%	78,9	35,9	61,6
Повишен* (наднормено+затлъстяване)	Брой	20	41	61
	%	21,1	64,1	38,4
Общо	Брой	95	64	159
	%	100,0	100,0	100,0

* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ($p < 0.05$), стойностите са подчертани

Таблица 13: Честотно разпределение на болните по ВМІ (СЗО)

ВМІ	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Нормален	Брой	16	6	22
	%	36,4	30,0	34,4
Наднормен	Брой	16	4	20
	%	36,4	20,0	31,3
Затлъстяване	Брой	12	10	22
	%	27,3	50,0	34,4
Общо	Брой	44	20	64
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 14: Честотно разпределение на болните по ВМІ (Cole)

ВМІ	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Нормален	Брой	16	6	22
	%	36,4	30,0	34,4
Наднормен	Брой	17	7	24
	%	38,6	35,0	37,5
Затлъстяване	Брой	11	7	18
	%	25,0	35,0	28,1
Общо	Брой	44	20	64
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 15: Честотно разпределение на болните по ВМІ

ВМІ	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Нормално	Брой	16	7	23
	%	36,4	35,0	35,9
Повишено (наднормено+затлъстяване)	Брой	28	13	41
	%	63,6	65,0	64,1
Общо	Брой	44	20	64
	%	100,0	100,0	100,0

Обобщено данните от извършеният анализ показват, че:

- Според критериите на СЗО болните с наднормено тегло са 31%, а тези със затлъстяване – 34% (табл. 10);
- Според критериите на Cole болните с наднормено тегло са 38%, а тези със затлъстяване – 28% (табл. 11);
- С повишено тегло при имащите менструални нарушения са 64% (табл. 12);
- Сравнително по-висок процент на имащи наднормено тегло се наблюдава в групата с олигоменорея (спрямо тази с СПКЯ), докато затлъстяването е с по-висок относителен дял при пациентките със СПКЯ (табл. 13 и 14);
- Сигнификантна връзка между ВМІ и вида на менструалното нарушение не се установи (табл. 13 и 14).

Повишеното тегло при имащите олигоменорея е 64%, при болните със СПКЯ – 65%, а за цялата група с менструални нарушения – 64%, като разликата няма статистически значим характер (табл. 15).

5.1.2. Инсулинова резистентност

След направения анализ по отношение на инсулиновата резистентност бяха получени следните резултати:

Таблица 16: Честотно разпределение на изследвания контингент по инсулинова резистентност

Инсулинова резистентност	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Няма*	Брой	90	23	113
	%	94,7	37,1	72,0
Има*	Брой	5	39	44
	%	5,3	62,9	28,0
Общо	Брой	95	62	157
	%	100,0	100,0	100,0

* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ($p < 0.05$), стойностите са подчертани

Таблица 17: Честотно разпределение на болните по инсулинова резистентност

Инсулинова резистентност	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Няма*	Брой	21	2	23
	%	50,0	10,0	37,1
Има*	Брой	21	18	39
	%	50,0	90,0	62,9
Общо	Брой	42	20	62
	%	100,0	100,0	100,0

* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ($p < 0.05$), стойностите са подчертани

От табл. 16 се вижда, че при болните имащите инсулинова резистентност са значимо повече (63 срещу 5%).

От табл. 17 става ясно, че девойките със СПКЯ са със сигнификантно по-висок относителен дял на инсулинова резистентност в сравнение с имащите олигоменорея (90 срещу 50%).

5.2. *Разпределение на мастната тъкан и водно съдържимо в телесния състав на девойките в разглежданите групи.*

5.2.1.Мастна тъкан

Друг основен приоритет на антропометрията освен определяне на BMI бе изчисление на съдържанието на мастна тъкан в организма. Известно е, че то е полово и възрастово зависимо. Освен това има и известни популационно обусловени различия. В случая за референтни са използвани стойности за момичета в пубертетно-юношеската възраст, препоръчани от лицензирания софтуерен продукт Health Monitor, version 2.7.0. на използвания професионален анализатор на мастна тъкан TANITA BC-420. (вж.т.4.7.;таб.6)

След анализ на мастната тъкан в телесния състав получихме следните резултати:

Таблица 18: Честотно разпределение на изследвания контингент по ниво на мастна тъкан

Ниво на мастна тъкан	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Ниско*	Брой	15	0	15
	%	18,5	0	15,3
Здравословно*	Брой	51	4	55
	%	63,0	23,5	56,1
Завишено	Брой	7	4	11
	%	8,6	23,5	11,2
Високо*	Брой	8	9	17
	%	9,9	52,9	17,3
Общо	Брой	81	17	98
	%	100,0	100,0	100,0

* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ($p < 0.05$), стойностите са подчертани

Таблица 19: Честотно разпределение на болните по ниво на мастна тъкан

Ниво на мастна тъкан	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Здравословно	Брой	1	3	4
	%	12,5	33,3	23,5
Завишено	Брой	2	2	4
	%	25,0	22,2	23,5
Високо	Брой	5	4	9
	%	62,5	44,4	52,9
Общо	Брой	8	9	17
	%	100,0	100,0	100,0

От таблица 18 се вижда, че:

- Болните с менструални нарушения имат по-високи относителни дялове на „завишено” и „високо” ниво на мастна тъкан и по-ниски при нива „ниско” и „здравословно”;
- Разликата между двете групи при нива „високо”, „ниско” и „здравословно” има сигнификантен характер.

От табл. 19 става ясно, че:

- Болните със СПКЯ имат по-ниски относителни дялове на „завишено” и „високо” ниво на мастна тъкан и по-високо при ниво „здравословно”;
- Разликите нямат статистически достоверен характер.

5.2.2. Водно съсържимо

След анализ на водното съдържание бяха получени следните резултати:

Таблица 20: Честотно разпределение на изследвания контингент по водно съдържание

Водно съдържание	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Ниско*	Брой	49	15	64
	%	60,5	88,2	65,3
Здравословно*	Брой	25	2	27
	%	30,9	11,8	27,6
Високо*	Брой	7	0	7
	%	8,6	0	7,1
Общо	Брой	81	17	98
	%	100,0	100,0	100,0

* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ($p < 0.05$)

Таблица 21: Честотно разпределение на болните по водно съдържание

Водно съдържание	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Здравословно	Брой	7	8	15
	%	87,5	88,9	88,2
Завишено	Брой	1	1	2
	%	12,5	11,1	11,8
Общо	Брой	8	9	17
	%	100,0	100,0	100,0

От табл. 20 се вижда, че:

- Болните с менструални нарушения имат по-ниски относителни дялове на „здравословно” и „високо” ниво на водно съдържимо и по-висок процент при ниво „ниско”;
- Разликите имат сигнификантен характер.

Статистически значима разлика между групите с олигоменорея и СПКЯ по показателя водно съдържание не бе установена (табл. 21).

5.3. Фактори за възникване на менструални нарушения

5.3.1. Оценка на фактора наднормено тегло чрез характеризиращите го параметри: BMI, обиколка на талия, съотношение талия/ханш

За да се установи кои са факторите, свързани с възникване на менструални нарушения и да се оценят в количествен аспект, бе приложен бинарен логистичен анализ, резултатите от който са показани на табл. 22-24.

Таблица 22: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (WHO)	Наднормен/ нормален	3,850	1,724	8,601	0,001	4,033	1,395	11,660	0,010
	Затлъстяване/ нормален	12,000	4,322	33,318	<0,001	13,335	2,401	74,078	0,003
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,076	1,042	1,111	<0,001	1,004	0,926	1,088	0,923
Съотношение талия/ханш	Увел. с $1 \cdot 10^{-2}$	1,093	1,039	1,150	0,001	1,011	0,912	1,121	0,833

Таблица 23: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	4,684	2,141	10,251	<0,001	4,203	1,458	12,115	0,008
	Затлъстяване/ нормален	11,945	3,978	35,869	<0,001	9,396	1,362	64,817	0,023
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,076	1,042	1,111	<0,001	1,017	0,935	1,105	0,699
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10^{-2}	1,093	1,039	1,150	0,001	1,002	0,904	1,110	0,974

Таблица 24: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI	Повишен/ нормален	6,685	3,287	13,596	<0,001	5,107	1,747	14,929	0,003
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,076	1,042	1,111	<0,001	1,034	0,965	1,109	0,342
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10^{-2}	1,093	1,039	1,150	0,001	0,989	0,896	1,091	0,822

От таблица 22 се вижда, че в индивидуален план:

- Наднормения BMI (C3O) спрямо нормалния увеличава риска за възникване на менструални нарушения около 3,8 пъти, а затлъстяването спрямо нормалното тегло – 12 пъти;
- Увеличението на обиколката на талията с 1 см. увеличава риска за менструални нарушения с около 8%;
- Увеличението на съотношението талия/ханш с 1.10^{-2} увеличава риска за възникване на менструални нарушения с около 9%;
- Показателите мастна тъкан, водно съдържание, и гинекологична възраст не оказват влияние върху възникването на менструални нарушения.

За да се отчете взаимното влияние на изследваните фактори те бяха поставени заедно в множествено логистичното регресионно уравнение, при което се получиха следните резултати:

- При ВМІ (СЗО) отношението на рисковете се увеличава малко и запазва своята статистическа значимост;
- При „Обиколка на талия” и „Съотношение талия/ханш” отношенията на рисковете губят своята стойност и статистическа достоверност, което означава, че реалният фактор е индекса на телесна маса.

Аналогични резултати се получават и при тестването на фактора ВМІ (Cole) и ВМІ (повишен/нормален), с тази разлика, че при ВМІ отношенията на шансовете намаляват при груповия модел (табл. 23 и 24).

- За да се установи кои са факторите, свързани с възникване на подвидовете менструални нарушения - олигоменорея и СПКЯ, отново бе приложен бинарен логистичен анализ, резултатите от който са показани на табл. 25-30.

Таблица 25: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
ВМІ (WHO)	Наднормен/ нормален	4,235	1,772	10,124	0,001	5,399	1,657	17,587	0,005
	Затлъстяване/ нормален	9,000	2,937	27,576	<0,001	14,560	1,886	112,388	0,010
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,068	1,032	1,106	<0,001	0,987	0,904	1,077	0,765
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 ⁻²	1,094	1,032	1,159	0,003	1,031	0,922	1,152	0,597

Таблица 26: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално			P	Групово			p
		OR	95% CI			OR	95% CI		
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	4,562	1,925	10,814	0,001	5,047	1,531	16,642	0,008
	Затлъстяване/ нормален	10,037	3,061	32,913	<0,001	14,868	1,541	143,457	0,020
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,068	1,032	1,106	<0,001	0,987	0,901	1,080	0,770
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 ⁻²	1,094	1,032	1,159	0,003	1,030	0,922	1,151	0,603

Таблица 27: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално			p	Групово			p
		OR	95% CI			OR	95% CI		
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI	Повишен/ нормален	6,562	2,985	14,428	<0,001	7,468	2,259	24,691	0,001
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,068	1,032	1,106	<0,001	1,004	0,933	1,081	0,911
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 ⁻²	1,094	1,032	1,159	0,003	1,022	0,916	1,140	0,696

Таблица 28: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално			p	Групово			p
		OR	95% CI			OR	95% CI		
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (WHO)	Наднормен/ нормален	2,824	0,717	11,124	0,138	1,693	0,301	9,514	0,550
	Затлъстяване/ нормален	20,000	5,393	74,177	<0,001	7,580	0,773	74,365	0,082
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,096	1,042	1,152	<0,001	1,071	0,917	1,251	0,387
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 ⁻²	1,095	1,022	1,174	0,010	0,952	0,778	1,166	0,637

Таблица 29: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	5,010	1,492	16,825	0,009	2,244	0,459	10,961	0,318
	Затлъстяване/ нормален	17,033	4,127	70,309	<0,001	1,799	0,114	28,453	0,677
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,096	1,042	1,152	<0,001	1,154	0,971	1,373	0,104
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 ⁻²	1,095	1,022	1,174	0,010	0,884	0,718	1,090	0,249

Таблица 30: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI	Повишен/ нормален	6,964	2,455	19,760	<0,001	1,597	0,308	8,265	0,577
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,096	1,042	1,152	<0,001	1,162	1,011	1,335	0,035
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 ⁻²	1,095	1,022	1,174	0,010	0,879	0,729	1,060	0,177

На табл. 25-27 се наблюдават резултати аналогични на тези при табл. 22-24. И за олигоменореята реален рисков фактор се оказва индекса на телесната маса в трите му варианта, а останалите тествани показатели нямат статистически значимо влияние.

По отношение на факторите за СПКЯ различните варианти на BMI имат сигнификантно индивидуално влияние, което в групов план намалява и губи статистическата си значимост. Това се дължи на сравнително малкият брой случаи със СПКЯ (20). Интерес представлява фактът, че за СПКЯ като реален рисков фактор се очертава увеличаването на обиколката на талията, което при последния вариант на индекса на телесна маса остава със статистическа значимост и в групов план, като увеличава рисковото си влияние (табл. 30).

5.3.2. Оценка на фактора инсулинова резистентност

При анализа на инсулиновата резистентност като рисков фактор бяха получени следните резултати:

Таблица 31: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (WHO)	Наднормен/ нормален	3,850	1,724	8,601	0,001	1,982	0,743	5,286	0,172
	Затлъстяване/ нормален	12,000	4,322	33,318	<0,001	2,248	0,580	8,715	0,241
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	21,286	6,816	66,473	<0,001

Таблица 32: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	4,684	2,141	10,251	<0,001	1,504	0,537	4,209	0,437
	Затлъстяване/ нормален	11,945	3,978	35,869	<0,001	3,322	0,851	12,964	0,084
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	21,351	6,942	65,673	<0,001

Таблица 33: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI	Повишен/ нормален	6,685	3,287	13,596	<0,001	2,428	0,990	5,958	0,053
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	20,126	6,717	60,301	<0,001

Таблица 34: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (WHO)	Наднормен/ нормален	4,235	1,772	10,124	0,001	0,548	0,041	7,340	0,650
	Затлъстяване/ нормален	9,000	2,937	27,576	<0,001	0,574	0,048	6,856	0,661
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	232,594	21,345	2534,518	<0,001

Таблица 35: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	4,562	1,925	10,814	0,001	0,552	0,049	6,222	0,631
	Затлъстяване/ нормален	10,037	3,061	32,913	<0,001	0,608	0,045	8,169	0,707
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	230,239	21,562	2458,455	<0,001

Таблица 36: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI	Повишен/ нормален	6,562	2,985	14,428	<0,001	0,481	0,049	4,678	0,528
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	260,477	24,064	2819,452	<0,001

Таблица 37: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
Долна граница	Горна граница		Долна граница	Горна граница					
BMI (WHO)	Наднормен/ нормален	2,824	0,717	11,124	0,138	2,407	0,888	6,525	0,084
	Затлъстяване/ нормален	20,000	5,393	74,177	<0,001	2,386	0,578	9,842	0,229
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	12,030	3,663	39,506	<0,001

Таблица 38: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
Долна граница	Горна граница		Долна граница	Горна граница					
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	5,010	1,492	16,825	0,009	1,846	0,643	5,295	0,254
	Затлъстяване/ нормален	17,033	4,127	70,309	<0,001	3,783	0,936	15,288	0,062
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	11,506	3,517	37,641	<0,001

Таблица 39: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
Долна граница	Горна граница		Долна граница	Горна граница					
BMI	Повишен/ нормален	6,964	2,455	19,760	<0,001	3,052	1,197	7,778	0,019
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	10,117	3,133	32,671	<0,001

От табл. 31-39 се вижда, че рискът за възникване на менструални нарушения (включително и в двете им разновидности) е по-висок при затлъстяване отколкото само при наднормено тегло. При оценката на комбинираното въздействие на BMI и инсулиновата резистентност се наблюдава намаляване рисковото влияние на тези фактори (табл. 31-33).

При наличие на инсулинова резистентност рисковото влияние на BMI за възникване на менструални нарушения значително намалява.

При съвместното изследване на BMI и инсулиновата резистентност като рискови фактори за олигоменорея отношението на рисковете при наличие на инсулинова резистентност многократно се увеличава, а BMI се превръща в протективен фактор без статистическа значимост (табл. 34-36), т.е. не оказва влияние върху възникването на менструални нарушения.

При съвместното изследване на BMI и инсулиновата резистентност като рискови фактори за СПКЯ отношението на рисковете при наличие на инсулинова резистентност намалява спрямо индивидуалните им стойности (табл. 37-39).

Като обобщение може да се каже, че се наблюдава взаимодействие между факторите BMI и инсулинова резистентност.

5.4. Сравнение на обследваните параметри между групите

5.4.1. Сравнение между контроли и пациентски групи

Таблица 40: Сравнителен анализ на изследваните показатели при случаи и контроли

Показател	Контроли			n	Случаи		p
	N	\bar{X}	SD		\bar{X}	SD	
Menarche (години)	95	12,26	1,03	64	12,23	1,14	0,595
Гинекологична възраст (години)	95	3,87	1,46	64	3,56	1,32	0,161
IRI (mIU/l)	95	7,80	2,15	63	16,45	8,80	<0,001
НОМА	95	1,60	0,53	63	3,67	2,08	<0,001
BMI (kg/m ²)	95	22,01	3,92	64	26,16	5,08	<0,001
Масна тъкан (%)	81	22,99	9,25	17	33,74	6,73	<0,001
Водно съдърж. (%)	81	55,43	6,41	17	48,16	4,47	<0,001
Adiponectin (µg/ml)	95	14,12	3,31	64	11,80	6,70	<0,001
Leptin (ng/ml)	95	8,17	5,35	64	29,41	20,77	<0,001
Талия (cm)	93	67,63	9,50	51	78,53	15,03	<0,001
Талия/ханш	93	0,71	0,06	51	0,76	0,09	0,001
SHBG (nmol/l)	32	35,01	18,42	27	21,03	16,36	0,001
LH (IU/l)	95	5,98	3,39	64	9,83	6,39	<0,001
FSH (IU/l)	95	6,10	2,07	64	6,15	5,32	0,138
LH/FSH	95	1,03	0,52	64	1,85	1,24	<0,001
T (nmol/l)	95	2,74	1,25	64	2,76	1,64	0,676
E ₂ (pmol/l)	93	558,75	403,49	64	411,30	375,23	<0,001

На табл. 40 се вижда, че:

Статистически значима разлика между контроли и пациенти се наблюдават в стойностите на повечето от разглежданите показатели с изключение на menarche, гинекологична възраст, FSH и testosterone;

- Сигнификантно по-високи стойности при болните се установяват при IRI, НОМА, BMI, мастна тъкан, leptin, талия, талия/ханш, LH и LH/FSH;
- Статистически достоверно по-ниски стойности при случаите се установяват при водно съдържимо, adiponectin, SHBG и estradiol.

Абсолютно същите статистически значими разлики се установяват и при сравняването на контролите с имащите олигоменорея и СПКЯ (табл. 41 и 42). Единствено при estradiol в табл. 42 разликата е с граничен по сигнификантност характер ($p < 0,1$).

Таблица 41: Сравнителен анализ на изследваните показатели при олигоменорея и контроли

Показател	Контроли			Олигоменорея			p
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Menarche (години)	95	12,26	1,03	44	12,32	0,96	0,422
Гинекологична възраст (години)	95	3,87	1,46	44	3,57	1,26	0,227
IRI (mIU/l)	95	7,80	2,15	43	15,10	9,45	<0,001
НОМА	95	1,60	0,53	43	3,31	2,22	<0,001
BMI (kg/m ²)	95	22,01	3,92	44	25,67	5,12	<0,001
Мастна тъкан (%)	81	22,99	9,25	8	34,75	5,70	0,001
Водно съдърж. (%)	81	55,43	6,41	8	47,39	3,77	0,001
Adiponectin (μg/ml)	95	14,12	3,31	44	13,51	7,07	0,034
Leptin (ng/ml)	95	8,17	5,35	44	24,44	18,80	<0,001
Талия (cm)	93	67,63	9,50	34	77,79	15,90	0,002
Талия/ханш	93	0,71	0,06	34	0,76	0,09	0,004
SHBG (nmol/l)	32	35,01	18,42	20	23,26	17,51	0,010
LH (IU/l)	95	5,98	3,39	44	9,49	6,25	0,001
FSH (IU/l)	95	6,10	2,07	44	6,74	6,24	0,753
LH/FSH	95	1,03	0,52	44	1,69	1,12	<0,001
T (nmol/l)	95	2,74	1,25	44	2,55	1,53	0,208
E ₂ (pmol/l)	93	558,75	403,49	44	406,54	420,42	<0,001

Таблица 42: Сравнителен анализ на изследваните показатели при СПКЯ и контроли

Показател	Контроли			СПКЯ			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Menarche (години)	95	12,26	1,03	20	12,05	1,47	0,862
Гинекологична възраст (години)	95	3,87	1,46	20	3,55	1,47	0,327
IRI (mIU/l)	95	7,80	2,15	20	19,37	6,49	<0,001
НОМА	95	1,60	0,53	20	4,45	1,53	<0,001
BMI (kg/m ²)	95	22,01	3,92	20	27,23	4,94	<0,001
Масна тъкан (%)	81	22,99	9,25	9	32,83	7,76	0,003
Водно съдърж. (%)	81	55,43	6,41	9	48,84	5,14	0,003
Adiponectin (µg/ml)	95	14,12	3,31	20	8,03	3,75	<0,001
Leptin (ng/ml)	95	8,17	5,35	20	40,33	21,15	<0,001
Талия (cm)	93	67,63	9,50	17	80,00	13,46	<0,001
Талия/ханш	93	0,71	0,06	17	0,76	0,10	0,027
SHBG (nmol/l)	32	35,01	18,42	7	14,66	11,15	0,002
LH (IU/l)	95	5,98	3,39	20	10,57	6,78	0,008
FSH (IU/l)	95	6,10	2,07	20	4,86	1,72	0,009
LH/FSH	95	1,03	0,52	20	2,22	1,44	0,001
T (nmol/l)	95	2,74	1,25	20	3,22	1,83	0,242
E ₂ (pmol/l)	93	558,75	403,49	20	421,79	258,23	0,090

5.4.2. Сравнение между пациентски подгрупи

При сравняването на пациентките с олигоменорея и СПКЯ се установиха

(табл. 43):

Таблица 43: Сравнителен анализ на изследваните показатели при пациентите с олигоменорея и СПКЯ

Показател	Олигоменорея			СПКЯ			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Menarche (години)	44	12,32	0,96	20	12,05	1,47	0,583
Гинекологична възраст (години)	44	3,57	1,26	20	3,55	1,47	0,736
IRI (mIU/l)	43	15,10	9,45	20	19,37	6,49	0,001
НОМА	43	3,31	2,22	20	4,45	1,53	0,001
BMI (kg/m ²)	44	25,67	5,12	20	27,23	4,94	0,297
Мастна тъкан (%)	8	34,75	5,70	9	32,83	7,76	0,630
Водно съдърж. (%)	8	47,39	3,77	9	48,84	5,14	0,564
Adiponectin (µg/ml)	44	13,51	7,07	20	8,03	3,75	<0,001
Leptin (ng/ml)	44	24,44	18,80	20	40,33	21,15	0,002
Талия (cm)	34	77,79	15,90	17	80,00	13,46	0,589
Талия/ханш	34	0,76	0,09	17	0,76	0,10	0,992
SHBG (nmol/l)	20	23,26	17,51	7	14,66	11,15	0,234
LH (IU/l)	44	9,49	6,25	20	10,57	6,78	0,487
FSH (IU/l)	44	6,74	6,24	20	4,86	1,72	0,025
LH/FSH	44	1,69	1,12	20	2,22	1,44	0,180
T (nmol/l)	44	2,55	1,53	20	3,22	1,83	0,106
E ₂ (pmol/l)	44	406,54	420,42	20	421,79	258,23	0,224

- Сигнификантно по-високи стойности в групата със СПКЯ при показателите IRI, НОМА и leptin;

- Статистически значимо по-високи стойности в групата с олигоменорея при показателите adiponectin и FSH

5.5. Корелация на лептин, адипонектин и SHBG с обследваните параметри

5.5.1. Анализ на адипоцитокени

Таблица 44: Корелационни коефициенти между лептин, адипонектин и изследваните показатели

Показател	Лептин	Адипонектин
BMI (kg/m ²)	0,605***	-0,411***
Масна тъкан %	0,552***	-0,372***
Водно съдържимо%	-0,544***	0,386***
Талия (cm)	0,600***	-0,467***
Талия/ханш	0,439***	-0,325***
IRI (mIU/l)	0,550***	-0,377***
HOMA	0,563***	-0,361***
SHBG (nmol/l)	-0,457***	0,296*
LH (IU/l)	0,266**	-0,083
FSH (IU/l)	0,020	0,085
LH/FSH	0,249**	-0,137
E ₂ (pmol/l)	-0,075	-0,045
Leptin (ng/ml)	-0,413***	1,000

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001

От табл. 44 се вижда, че:

- Лептин корелира изразено и правопрпорционално с BMI, масна тъкан, талия, IRI и HOMA; изразено и обратнопрпорционално с водно съдържимо; умерено и обратнопрпорционално с SHBG и лептин; умерено и правопрпорционално със съотношението талия/ханш; слабо и правопрпорционално с LH и LH/FSH.

- Адипонектин корелира умерено и обратнопрпорционално с BMI, масна тъкан, талия, талия/ханш, IRI и HOMA; умерено и правопрпорционално с водно съдържимо, и слабо, правопрпорционално с SHBG;

5.5.2. Анализ на SHBG

Таблица 45: Корелационни коефициенти между SHBG и изследваните показатели

Показател	SHBG
BMI kg/m ²	-0,555***
Масна тъкан %	-0,521**
Водно съдържимо %	0,513**
Талия (cm)	-0,441**
Талия/ханш	-0,197
IRI (mIU/l)	-0,360**
НОМА	-0,371**
Adiponectin (micg/ml)	0,296*
Leptin (ng/ml)	-0,457***
LH (IU/l)	-0,329*
FSH (IU/l)	-0,037
LH/FSH	-0,292*
T (nmol/l)	-0,311*
E ₂ (pmol/l)	0,157

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001

От табл. 45 се вижда, че SHBG корелира:

- Изразено и обратнопропорционално с BMI и масна тъкан;
- Изразено и правопрпорционално с водно съдържимо;
- Умерено и обратнопропорционално с талия, IRI, НОМА, лептин, LH и T;
- Слабо и обратнопропорционално с LH/FSH;

Слабо и правопрпорционално с адипонектин

5.6. *Взаимовръзка на разглежданите адипоцитокени с менструалните нарушения*

Таблица 46: Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,203	1,128	1,283	<0,001	1,482	1,181	1,859	0,001
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m ²	1,226	1,129	1,331	<0,001	1,084	0,458	2,565	0,855
Масна тъкан	Увеличение с 1%	1,153	1,070	1,243	<0,001	1,013	0,715	1,435	0,942
Талия	Увеличение с 1 cm	1,076	1,042	1,111	<0,001	0,871	0,641	1,185	0,380
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 ⁻²	1,093	1,039	1,150	0,001	1,123	0,839	1,502	0,435

От табл. 46 се вижда, че:

- Увеличението на лептина с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на менструални нарушения с около 20%;
- При отчитане влиянието на показателите ВМІ, масна тъкан, талия и съотношението талия/ханш рисковото влияние на лептина се увеличава до около 48%.

Таблица 47: Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,203	1,128	1,283	<0,001	1,144	1,061	1,233	<0,001
ІRІ	Увеличение с 1	1,813	1,483	2,216	<0,001	1,420	0,815	2,475	0,216
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	0,127	0,011	1,506	0,102
НОМА	Увеличение с 1	11,543	4,944	26,954	<0,001	5,498	0,455	66,393	0,180

От табл. 47 става ясно, че:

- Увеличението на лептина с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на менструални нарушения с около 20%;
- При отчитане влиянието на показателите IRI, инсулинова резистентност и НОМА рисковото влияние на лептина намалява до около 14%.

Таблица 48: Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално			Групово				
		OR	95% CI		р	OR	95% CI		р
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,899	0,834	0,969	0,005	0,745	0,597	0,929	0,009
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m ²	1,226	1,129	1,331	<0,001	1,161	0,718	1,876	0,543
Масна тъкан	Увеличение с 1%	1,153	1,070	1,243	<0,001	1,076	0,857	1,349	0,529
Талия	Увеличение с 1 cm	1,076	1,042	1,111	<0,001	0,943	0,786	1,131	0,526
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 ⁻²	1,093	1,039	1,150	0,001	1,036	0,854	1,255	0,722

Резултатите от табл. 48 показват, че:

- Увеличението на адипонектина с 1 µg/ml води до намаляване на риска за възникване на менструални нарушения с около 10%;
- При отчитане влиянието на показателите ВМІ, масна тъкан, талия и съотношението талия/ханш протективното влияние на лептина се увеличава до около 26%.

Таблица 49: Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално			Групово				
		OR	95% CI		OR	95% CI			
			Долна граница	Горна граница	p		Долна граница	Горна граница	p
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,899	0,834	0,969	0,005	1,062	0,966	1,167	0,212
IRI	Увеличение с 1	1,813	1,483	2,216	<0,001	1,687	1,047	2,717	0,032
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,52 2	10,815	86,141	<0,001	0,146	0,017	1,280	0,082
НОМА	Увеличение с 1	11,54 3	4,944	26,954	<0,001	4,715	0,556	39,993	0,155

От табл. 49 се вижда, че:

- Увеличението на адипонектина с 1 µg/ml води до намаляване на риска за възникване на менструални нарушения с около 10%;
- При отчитане влиянието на показателите IRI, инсулинова резистентност и НОМА адипонектинът се превръща в рисков фактор без статистическа достоверност, а като рисков фактор със статистическа значимост се наблюдава показателя IRI.

Таблица 50: Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално			Групово				
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		
			Долна граница	Горна граница	p		Долна граница	Горна граница	p
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,184	1,107	1,267	<0,001	5,828	0,349	97,399	0,220
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m ²	1,202	1,099	1,315	<0,001	11,377	0,147	883,494	0,273
Мастна тъкан	Увеличение с 1%	1,160	1,053	1,278	0,003	1,619	0,487	5,379	0,432
Талия	Увеличение с 1 cm	1,068	1,032	1,106	<0,001	0,156	0,005	4,456	0,278
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 ⁻²	1,094	1,032	1,159	0,003	3,471	0,317	38,048	0,308

От табл. 50 се вижда, че:

- Увеличението на лептина с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на олигоменорея с около 18%;
- При отчитане влиянието на показателите BMI, мастна тъкан, талия и съотношението талия/ханш рисковото влияние на лептина се увеличава до около 5,8 пъти, но се губи статистическата му значимост. Увеличава се значително и рисковото влияние на BMI, мастна тъкан и съотношението талия/ханш. Единствено увеличението на талията се превръща в протективен фактор без статистическа достоверност. Може да се направи заключение, че има взаимодействие между анализираниите рискови фактори.

Таблица 51: Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,184	1,107	1,267	<0,001	1,138	1,053	1,229	0,001
IRI	Увеличение с 1	1,732	1,408	2,129	<0,001	1,414	0,807	2,479	0,226
Инсулинова резистентност	Има/няма	18,000	6,083	53,260	<0,001	0,132	0,011	1,572	0,109
НОМА	Увеличение с 1	8,967	3,813	21,090	<0,001	4,894	0,383	62,509	0,222

От табл. 51 става ясно, че:

- Увеличението на лептина с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на олигоменорея с около 18%;
- При отчитане влиянието на показателите IRI, инсулинова резистентност и НОМА рисковото влияние на лептина намалява незначително до около 14%. Намалява рисковото влияние и на останалите показатели, като инсулиновата резистентност се превръща в протективен фактор. Може да се твърди, че лептинът има независимо от останалите показатели рисково влияние за възникване на олигоменорея.

Таблица 52: Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,972	0,899	1,052	0,482	0,737	0,530	1,026	0,071
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m ²	1,202	1,099	1,315	<0,001	1,079	0,547	2,128	0,826
Масна тъкан	Увеличение с 1%	1,160	1,053	1,278	0,003	1,134	0,829	1,551	0,431
Талия	Увеличение с 1 cm	1,068	1,032	1,106	<0,001	0,933	0,748	1,164	0,539
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 ⁻²	1,094	1,032	1,159	0,003	1,038	0,840	1,283	0,731

Резултатите от табл. 52 показват, че:

- Увеличението на адипонектина с 1 µg/ml води до намаляване на риска за възникване на олигоменорея с около 3%;
- При отчитане влиянието на показателите ВМІ, масна тъкан, талия и съотношението талия/ханш протективното влияние на лептина се увеличава до около 26% и придобива гранична сигнификантност.

Таблица 53: Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,972	0,899	1,052	0,482	1,111	0,996	1,241	0,060
IRI	Увеличение с 1	1,732	1,408	2,129	<0,001	1,837	1,106	3,051	0,019
Инсулинова резистентност	Има/няма	18,000	6,083	53,260	<0,001	0,194	0,020	1,854	0,154
НОМА	Увеличение с 1	8,967	3,813	21,090	<0,001	2,325	0,239	22,595	0,467

От табл. 53 се вижда, че:

- Увеличението на адипонектина с 1 µg/ml води до намаляване на риска за възникване на олигоменорея с около 3%;
- При отчитане влиянието на показателите IRI, инсулинова резистентност и НОМА адипонектинът се превръща в рисков фактор с гранична статистическа

достоверност, а като основен рисков фактор със статистическа значимост се наблюдава показателя IRI, чието увеличение с единица води до увеличаване на риска с около 84%.

Таблица 54: Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,325	1,164	1,509	<0,001	1,808	0,931	3,514	0,080
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m ²	1,287	1,139	1,455	<0,001	0,465	0,097	2,240	0,340
Масна тъкан	Увеличение с 1%	1,125	1,034	1,223	0,006	1,030	0,679	1,564	0,889
Талия	Увеличение с 1 cm	1,096	1,042	1,152	<0,001	1,197	0,629	2,280	0,584
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 ⁻²	1,095	1,022	1,174	0,010	0,922	0,536	1,585	0,768

От табл. 54 се вижда, че:

- Увеличението на лептина с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на СПКЯ с около 32%;
- При отчитане влиянието на показателите ВМІ, масна тъкан, талия и съотношението талия/ханш рисковото влияние на лептина се увеличава до около 81%, при гранична статистическа значимост. Губи се рисковото влияние на ВМІ, масна тъкан и съотношението талия/ханш. Единствено увеличението на талията повишава рисковото си влияние, но няма статистическа достоверност.

Таблица 55: Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,325	1,164	1,509	<0,001	1,351	1,008	1,809	0,044
IRI	Увеличение с 1	2,136	1,526	2,991	<0,001	2,393	0,210	27,329	0,482
Инсулинова резистентност	Има/няма	162,00	29,121	901,203	<0,001	0,005	0,000	3928,826	0,443
НОМА	Увеличение с 1	22,763	5,622	92,154	<0,001	19,84	0,015	25777,59	0,414

От табл. 55 става ясно, че:

- Увеличението на лептина с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на СПКЯ с около 32%;
- При отчитане влиянието на показателите IRI, инсулинова резистентност и НОМА рисковото влияние на лептина се увеличава незначително до около 35%. Намалява рисковото влияние на НОМА, инсулиновата резистентност се превръща в протективен фактор без статистическа значимост, IRI увеличава рисковото си влияние до около 2,4 пъти. Може да се твърди, че лептинът има независимо от останалите показатели рисково влияние за възникване на СПКЯ.

Таблица 56: Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално			Групово				
		OR	95% CI		р	OR	95% CI		р
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,581	0,462	0,731	<0,001	0,659	0,477	0,910	0,011
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m ²	1,287	1,139	1,455	<0,001	1,314	0,709	2,436	0,386
Масна тъкан	Увеличение с 1%	1,125	1,034	1,223	0,006	0,975	0,743	1,280	0,856
Талия	Увеличение с 1 cm	1,096	1,042	1,152	<0,001	0,979	0,751	1,275	0,873
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 ⁻²	1,095	1,022	1,174	0,010	0,969	0,719	1,305	0,834

Резултатите от табл. 56 показват, че:

- Увеличението на адипонектина с 1 µg/ml води до намаляване на риска за възникване на СПКЯ с около 42%;
- При отчитане влиянието на показателите ВМІ, масна тъкан, талия и съотношението талия/ханш протективното влияние на адипонектина намалява до около 34%. ВМІ увеличава рисковото си влияние с около 2%, но останалите показатели го губят.

Таблица 57: Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Груново			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,581	0,462	0,731	<0,001	0,519	0,321	0,838	0,007
IRI	Увеличение с 1	2,136	1,526	2,991	<0,001	3,756	0,437	32,278	0,228
Инсулинова резистентност	Има/няма	162,000	29,121	901,203	<0,001	0,000	0,000	13,997	0,143
НОМА	Увеличение с 1	22,763	5,622	92,154	<0,001	36,562	0,013	99060,09	0,372

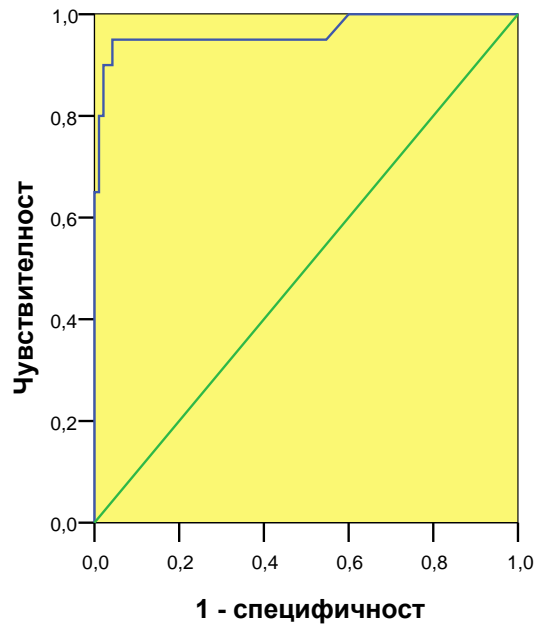
От табл. 57 се вижда, че:

- Увеличението на адипонектина с 1 µg/ml води до намаляване на риска за възникване на СПКЯ с около 42%;
- При отчитане влиянието на показателите IRI, инсулинова резистентност и НОМА протективното влияние на адипонектина се увеличава до около 48%. IRI и НОМА също увеличават своето влияние, а инсулиновата резистентност го губи.

Като заключение може да се каже, че лептин и адипонектин са фактори свързани с наличието на менструални нарушения като цяло и по видове с изключение на адипонектина за олигоменорея.

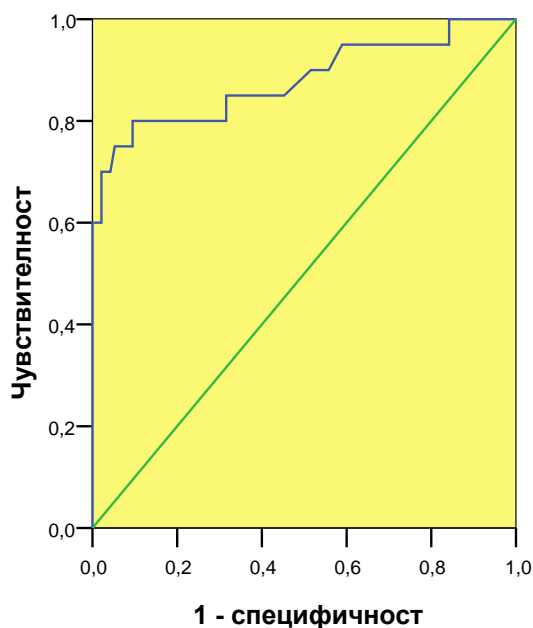
5.7. Диагностична стойност на лептин, адипонектин и SHBG по отношение на СПКЯ.

За оценка на диагностичната стойност на лептин, адипонектин и SHBG бяха построени съответните ROC криви.



Фигура 8: ROC крива за определяне праговата стойност на лептина за СПКЯ (площ под кривата 0,966, $p < 0,001$)

На фиг. 8 се вижда ROC кривата за определяне праговата стойност на лептина за СПКЯ. Голямата площ под кривата и статистическата достоверност показват, че съществува прагова величина на лептина, която може да има високо диагностично значение по отношение на СПКЯ. Както се вижда от таблица 58 при стойности на лептина по-големи или равни на 16,8 ng/ml се постигат много високи оценки на критериите за валидизация.

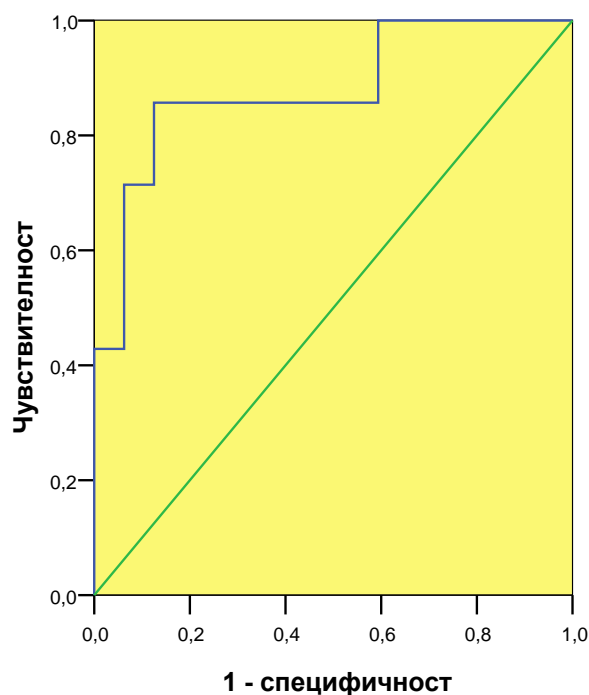


Фигура 9: ROC крива определяне праговата стойност на адипонектина за СПКЯ (площ под кривата 0,880, $p < 0,001$)

При адипонектина (фиг. 9) се наблюдава по-малка, но също така много добра площ под кривата. Определената прагова величина по-малка или равна на 13 $\mu\text{cg/ml}$ осигурява по-ниски, но също така много добри стойности на критериите за валидизация (табл. 58).

Таблица 58: Прагови величини на показателите лептин и адипонектин за отдиференциране на имащите СПКЯ от здравите контроли и стойности на критериите за валидизация

Показател	Прагова стойност	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	Прецизност
Leptin (ng/ml)	$\geq 16,8$	95,00	95,79	82,61	98,91	95,65
Adiponectin ($\mu\text{cg/ml}$)	$\leq 13,0$	85,00	55,79	28,81	94,64	60,87



Фигура 10: ROC крива за определяне праговата стойност на SHBG за СПКЯ (площ под кривата 0,879, $p=0,002$)

На фиг. 10 се вижда ROC кривата за определяне праговата стойност на SHBG за СПКЯ. Голямата площ под кривата и статистическата достоверност показват, че съществува прагова величина на SHBG, която може да има високо диагностично значение по отношение на СПКЯ. Както се вижда от табл. 59 при стойности на SHBG по-малки или равни на 15nmol/l се постигат високи оценки на критериите за валидизация.

Таблица 59: Прагови величини на показателя SHBG за отдиференциране на имащите СПКЯ от здравите контроли и стойности на критериите за валидизация

Показател	Прагова стойност	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	Прецизност
SHBG (nmol/l)	$\leq 15,0$	85,71	87,50	60,00	96,55	87,18

5.8. *Терапевтичен ефект на метформин в случаите на менструални нарушения с инсулинова резистентност*

5.8.1. Представяне на участниците с инсулинова резистентност в отделните групи и подгрупи

Таблица 60: Честотно разпределение на участниците с ИР в отделните групи

Инсулинова резистентност	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Няма	Брой	90	23	113
	%	94,7	37,1	72,0
Има	Брой	5	39	44
	%	5,3 ^a	62,9 ^b	28,0
Общо	Брой	95	62	157
	%	100,0	100,0	100,0

* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0,05$)

Таблица 61: Честотно разпределение на участниците с ИР в отделните подгрупи

Инсулинова резистентност	Статистика	Група			Общо
		Контроли	Олигоменорея	СПКЯ	
Няма	Брой	90	21	2	113
	%	94,7	50,0	10,0	72,0
Има	Брой	5	21	18	44
	%	5,3 ^a	50,0 ^b	90,0 ^c	28,0
Общо	Брой	95	42	20	157
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0,05$)

От табл. 60 става ясно, че случаите имат значимо по-висок относителен дял на инсулинова резистентност по отношение на контролите. В по-детайлен план се вижда, че инсулиновата резистентност е сигнификантно повече при болните със СПКЯ спрямо тези с олигоменорея (табл. 61).

Таблица 62: Честотно разпределение на участниците с ИР в зависимост от ВМІ (СЗО)

Инсулинова резистентност	Статистика	ВМІ			Общо
		Нормален	Наднормен	Затлъстяване	
Няма	Брой	85	22	6	113
	%	90,4	61,1	22,2	72,0
Има	Брой	9	14	21	44
	%	9,6 ^a	38,9 ^b	77,8 ^c	28,0
Общо	Брой	94	36	27	157
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0,05$)

Таблица 63: Честотно разпределение на участниците с ИР в зависимост от ВМІ (Cole)

Инсулинова резистентност	Статистика	ВМІ			Общо
		Нормален	Наднормен	Затлъстяване	
Няма	Брой	87	19	7	113
	%	91,6	47,5	31,8	72,0
Има	Брой	8	21	15	44
	%	8,4 ^a	52,5 ^b	68,2 ^b	28,0
Общо	Брой	95	40	22	157
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0,05$)

Таблица 64: Честотно разпределение на участниците с ИР в зависимост от това дали за с нормален или повишен индекс на телесна маса (повишен включва наднормено тегло и затлъстяване)

Инсулинова резистентност	Статистика	ВМІ		Общо
		Нормален	Повишен	
Няма	Брой	88	25	113
	%	90,7	41,7	72,0
Има	Брой	9	35	44
	%	9,3 ^a	58,3 ^b	28,0
Общо	Брой	97	60	157
	%	100,0	100,0	100,0

* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0,05$)

От табл. 62-64 става ясно, че инсулиновата резистентност е статистически значимо повече при имащите наднормено тегло, затлъстяване и повишено телесно тегло.

5.8.2. Представяне на терапевтичните резултати

Таблица 65: Разпределение на пациентите по успех по отношение на инсулиновата резистентност

Успех по отношение на инсулиновата резистентност	Брой	%	Sp
Няма	9	23,08	6,75
Има	30	76,92	6,75
Общо	39	100,00	

Таблица 66: Разпределение на пациентите по успех по отношение на менструалната функция

Успех по отношение на менструалната функция	Брой	%	Sp
Няма	12	30,77	7,39
Има	27	69,23	7,39
Общо	39	100,00	

От табл. 65 и 66 се вижда, че:

- При лечението с метформин, по отношение менструалната функция, и инсулиновия метаболизъм в случаите на инсулинова резистентност преобладават успешните резултати;
- По-висока успеваемост се установява при инсулиновата резистентност.

6. АНАЛИЗ И ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

6.1. Телесно тегло и менструални нарушения

В разгледаната от нас извадка от девойки в пубертетно-юношеска възраст, процентът на девойки с менструални нарушения по типа олиго-/аменорея беше определен на 28%. (таблица 9) Подобни са резултатите на колектив от Хонг Конгския Университет след проведено мащабно проучване през 2011. Те установяват, че в популация от 577 девойки на възраст между 14-19 години, 27% са с вторична аменорея, а 11% - са с олигоменорея.(62) Други колективи съобщават за 15,3% олигоменорея във възрастта 12-19 години, като описват нарастване на честотата на олигоменореята с нарастване на BMI.(14)

Диагностицирането на този тип менструални разстройства в adolescentната възраст се оказва значимо в няколко направления. От една страна - като предиктивно за ановулаторни проблеми и запазване състоянието на олигоменорея в репродуктивната възраст в съчетание с инфертилитет, както сочат данни на именити в областта автори като Apter и Van Hoof (219,203,134,22). От друга страна - по данни от 2011 г. на американски колектив - олигоменореята в тази възраст се асоциира с нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет тип 2 и инсулинова резистентност във възрастта 19-25 години.(158) Всичко това едва ли би могло да бъде разглеждано отделно от влиянието на повишеното телесно тегло, което често съпровожда и нерядко е предшестващо описаните състояния. Подобно на цитираните проучвания, в настоящото също беше установено превалиране на наднорменото тегло и затлъстяването сред девойките с олигоменорея, в сравнение с контроли с регулярна менструална функция. И по-конкретно, според получените резултати в групата на девойките с олигоменорея преобладава дялът на тези с наднормено тегло, както е обобщено на следващата таблица.

Таблица 67: Сравнително представяне на честотата на наднормено тегло и затлъстяване сред девойки с олигоменорея и регулярна менструация.

	Олигоменорея	Контроли
Нормално тегло СЗО/Cole	36,4%	75,8%/76,8%
Наднормено тегло СЗО/Cole	36,4%/38,6%	17,9%/17,9%
Затлъстяване СЗО/Cole	27,3%/25%	6%/5,3%

Прави впечатление наличието на известна разлика между процента на девойки в отделните групи в зависимост от това по кои критерии (СЗО или по Cole) е дефинирано теглото. Това се дължи на факта, че номограмите са изготвени на базата на популации с различна национална принадлежност и обуславя необходимостта от конкретизирането им при употреба.

Нещо повече – беше доказано, че повишеното, над нормата телесно тегло - описано чрез ВМІ - се явява рисков фактор за развитие на менструално разстройство по типа олиго-/аменорея. Рискът беше оценен на 6,56 пъти по-висок, при девойки с повишено над нормата тегло, в сравнение с тези, които са със здравословно такова. (таблица 27) Подобно е влиянието на теглото и върху развитието на СПКЯ – тук рискът е 6,96 пъти по-висок. (таблица 30) От друга страна беше установено, че наличието на наднормен ВМІ спрямо нормалния увеличава риска за възникване на менструални нарушения около 3,9 пъти, а затлъстяването спрямо нормално тегло – 12 пъти. (таблица 31)

По отношение на СПКЯ, беше установена честота - 13%. (таблица 9) Това съвпада с публикуваните в литературата резултати, където тя се цитира между 11-26 % (86), а от някои автори (160) - около 9%, като приблизително 50-60% от тях са с наднормено тегло.(74) Нашите резултати са еднопосочни - 65% от девойките със СПКЯ са с повишено над нормата телесно тегло (таблица 15), като делът на тези със затлъстяване превалява над тези с наднормено тегло по критериите на СЗО (таблица 13). Прави впечатление фактът, че сред групата на пациентките със СПКЯ е по-изразено затлъстяването, докато в групата с непълна форма – наднорменото тегло.

Във връзка с дела на СПКЯ сред разстройствата в менструалната функция, е важно да се отбележи следното: в литературата се съобщават данни, че 95% от девойките с нерегулярна менструация имат СПКЯ.(97) Това до известна степен е в противовес на получените от нас резултати, според които 31% от девойките с менструални нарушения са със СПКЯ. Този процент би бил още по-нисък, ако се вземат предвид ендокринопатиите и ювенилните менометрорагии, които тук не са включени, поради характера на проучването. Подобна разлика вероятно се дължи на трудното прецизиране на диагнозата и използване на различни диагностични критерии или на факта, че често не се вземат предвид типичните за възрастта метаболитни и хормонални изменения.

Друг антропометричен подход за определяне наличието на наднормено тегло, който беше използван, е определянето на обиколка на талията и съотношение талия/ханш. Това са показатели, които дават представа за вида на натрупване на мастната тъкан – центрипетален (абдоминален) или периферен тип. При сравнение на тези два параметъра между контролната с пациентските групи бяха установени значително по-високи стойности при девойки с олиго-/аменорея и СПКЯ. (таблица 41,42) Следователно, в двете пациентски групи се установява абдоминално натрупване на мастна тъкан в значително по-голяма степен, от колкото в групата на здравите момичета. В тази връзка беше установено, че рискът дадена девойка да има нарушения в менструалната функция нараства с 8% при увеличаване на талията с 1см. Нещо повече – от статистическа гледна точка обиколката на талията се явява рисков фактор с по-голямо значение в сравнение с ВМІ по отношение развитието на СПКЯ.

Тези резултати потвърждават описаните от други автори (216), че именно центрипеталният тип отлагане на адипозна тъкан се асоциира с менструални нарушения. Прави впечатление фактът, че не се установява значима разлика между степента на натрупване на мастна тъкан в трупалната област между групата на пациентките с олиго-/аменорея и тази на пациентките със СПКЯ. Следователно този параметър не би могъл да се използва за разграничаване на двете състояния. Това за пореден път подчертава сходството на двете състояния в пубететно-юношеската възраст. Независимо от всичко, значението на установяване на абдоминално натрупана мастна тъкан, остава информативно, с цел превенция на сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет тип 2, метаболитен синдром и инфертилитет в по-късна възраст (44,34,35,37), а и на менструална дисфункция, която налага да бъде доизяснена.

6.2. Масна тъкан и менструални нарушения

В настоящото проучване процентът на мастна тъкан в организма беше определен по метода на биоимпедансметрията. Това е метод, който тепърва търси своето приложение сред научната общественост. До неотдавна е използван предимно за оценка на мастната тъкан и асоциираните менструални нарушения при спортистки – лека атлетика, балет, гимнастика.(155) За оценка значението на мастната тъкан при наднормено тегло и затлъстяване до момента е използван предимно методът на кожната гънка - калиперометрия. (108,140,165) Среещан в литературата е и методът на двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA).(132) Това значително затруднява сравнението на нашите резултати с публикуваните до момента. Така или иначе, тенденцията в изводите на цитираните проучвания се изразява в следното: с нарастване съдържанието на мастна тъкан в организма на девойката, честотата на нарушенията в менструалния цикъл расте.

Еднозначни са и нашите резултати. Според тях средната стойност на съдържанието на мастна тъкан при пациентките се оказва значително по-високо в сравнение с контролите. Освен това делът на пациентките, които имат „завишено” и „високо” мастно съдържание значително преобладава над тези с ниво „ниско” и „здравословно”. Докато в контролната група е обратно - делът на девойките с „ниско” и „здравословно” ниво на мастна тъкан е сигнификантно по-високо. (таблица 18) По-интересно е разпределението в групата на случаите със СПКЯ. Тук делът на момичета със „здравословно” ниво на мастна тъкан е относително по-висок, докато делът на тези с „високо” съдържание – по-нисък в сравнение с групата на девойки с непълна форма. (таблица 19) Макар разликите да нямат статистически достоверен характер, те дават смисъл на старанието за прецизиране на диагнозата. Последното се обуславя от факта, че подобно на ВМІ, съдържанието на мастна тъкан би могло да ни ориентира за известна дисфункция на менструацията, но за наличие на СПКЯ се оказва незадължително, т.е. твърде често може да се касае за СПКЯ при „здравословно” ниво на мастна тъкан. Като цяло статистически достоверна разлика между средните стойности на мастно-тъканно съдържание между групата на пациентки с олигоменорея и СПКЯ не беше установена.

За разлика от мастното, то водното съдържимо в организма е в обратна зависимост с менструалната функция. Това се обяснява с факта, че мастната тъка е сравнително бедна на вода, т.е. когато тя превалира, неминуемо водното съдържание е ниско.

Независимо от всичко, беше установено, че мастно-тъканното и водно съдържание в организма не оказват влияние върху възникването на менструални нарушения.

6.3. Инсулинова резистентност и менструални нарушения

Задълбочавайки се в патогенезата на менструалните нарушения, наред с оценка на телесното тегло, неминуемо трябва да бъде обърнато внимание на влиянието на инсулиновите нива в организма и инсулиновата резистентност. Тя до голяма степен обяснява патогенетичното въздействие на мастната тъкан върху овариалната активност, андрогенната продукция и впоследствие – на менструалната функция. В съвременната литература, инсулиновата резистентност заема неоспоримо място в патогенезата на СПКЯ.(48,64,182) По-малко са обаче проучванията, които изследват връзката ѝ с менструалната функция изобщо и по-конкретно – в пубертетно-юношеската възраст. Според резултатите, на настоящото проучване 50% от девойките, страдащи от менструални нарушения по типа олиго-/аменорея в посочената възраст са с инсулинова резистентност, 90% от девойките със СПКЯ, докато в контролната група те са едва 5,3%. (таблица 61) Фактът, че инсулиновата резистентност се среща почти два пъти по-често сред пациентките със СПКЯ, отколкото сред момичетата с олиго-/аменорея, може да се интерпретира в няколко направления. От една страна - потвърждава тясната зависимост на инсулиновата резистентност със СПКЯ и от там – недвусмислената ѝ роля в патогенезата на синдрома. От друга – акцентира върху твърдението, че не всички менструални нарушения в пубертетно-юношеската възраст, протичащи с несъвършена овулация, се съпътстват от останалите характеристики на СПКЯ, което до голяма степен ги отдиференцира като самостоятелна нозологична единица, независимо от вероятността да преминат в СПКЯ на по-късен етап. В подкрепа на това се явяват данните за статистически достоверна разлика в средните стойности на IRI и НОМА индекса между групата на пациентките с олиго-/аменорея и тези, със СПКЯ. (таблица 43)

При оценка на влиянието на инсулиновата резистентност върху менструалната функция беше установено, че рискът дадена девойка да развие нарушение на менструациите при наличие на инсулинова резистентност е 30,5 пъти по-висок в сравнение с девойка с непроменен инсулинов метаболизъм. (таблица 34)

Заслужава внимание разпределението на инсулиновата резистентност в зависимост от ВМІ. Резултатите сочат, че тя се среща по-често сред девойки с наднормено тегло и затлъстяване, от колкото сред тези с нормална телесна маса. (таблица 62-64)

По отношение влиянието на инсулиновата резистентност и ВМІ върху менструалната функция беше извършена оценка на комбинираното им въздействие, при което се установи намаляване рисковото влияние на тези фактори. (таблица 31-33) Оказа се, че при наличие на инсулинова резистентност рисковото влияние на ВМІ за възникване на менструални нарушения значително намалява.

Предвид гореизложеното, терапията на менструални нарушения по типа олиго-/амеорея и на СПКЯ с метформин се явява до голяма степен патогенетична. До скоро се публикуваха данни за неговата ефективност по отношение на хирзутима, ановулациите и дислипидемията, паралелно с коригиране на инсулиновия метаболизъм.(212,82,126) По настоящем се цитират данни за слаб ефект на метформина върху менструалната функция, като този ефект не може да се разглежда отделно от промяната на телесното тегло. За адолесцентната възраст се приема, че употребата на метформин в случаи на СПКЯ с/без съвместна употреба на антиандрогени или орални контрацептиви би могла да подобри до голяма степен метаболитния профил, както и да предотврати по-нататъшна прогресия на състоянието. Въпреки всичко, към момента употребата на метформин се препоръчва да бъде сведена изключително до случаите на нарушен инсулинов метаболизъм.(86,90) Съобразно това беше построен и терапевтичният протокол на настоящото проучване – метформин беше прилаган само при пациентки с доказана инсулинова резистентност. Според получените резултати ефективността на метформин по отношение коригиране на НОМА индекса е в 77%, а за коригиране менструалната функция – 69%. (таблица 65,66)

Подобни са и резултатите на други авторски колективи.(147,156) Това дава основание метформинът да бъде препоръчан като средство на избор при лечение на описаните състояния, паралелно с усилията в насока промяна начина на живот.

6.4. Адипоцитокини и менструални нарушения

В последните десетилетия, връзката на инсулиновата резистентност с наднорменото тегло се обяснява предимно с промяна в серумните нива на адипоцитокините. Повечето проучвания касаят въздействието на лептина и адипонектина върху въглехидратния метаболизъм, както и върху овариалната дейност, а от там - и върху менструалната функция.(149,128,58,175,181,50) Установява се корелация на високите лептинови и ниски адипонектинови нива с инсулинова резистентност, затлъстяване и метаболитен синдром, която е полово-свързана – предимно при момичета.(61)

По-нови данни потвърждават значението на лептин за правилната менструална функция. Това е установено след успешно лечение на хипоталамична аменорея посредством заместителна терапия с човешки рекомбинантен лептин.(60) Ефектът му се обяснява с подобрене пулсативната секреция на LH, което води до възстановяване на овулациите.(109)

Нашите резултати за връзката на лептина с менструалната функция в пубертетно-юношеска възраст, потвърждават публикуваните до сега.(141,61) А именно - наличие на статистически значима разлика между лептиновите нива на пациентки със СПКЯ и контролите. (таблица 42) Такава съществува и между групата на девойките с менструални нарушения по типа олиго-аменорея и контролната група. (таблица 41) Интересен е фактът, че сигнификантно по-високи стойности на лептин бяха установени в групата на пациентки със СПКЯ в сравнение с групата на олиго-/аменорея (таблица 43), което вероятно се дължи на по-задълбочения характер на патогенетичните изменения при СПКЯ.

Анализирайки влиянието на лептина върху менструалната функция беше установено, че увеличението му с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на менструални нарушения с около 20%. По-нататъшен анализ доказва високо диагностично значение на лептин по отношение на СПКЯ, при стойности по-големи или равни на 16,8 ng/ml. (таблица 58)

В противовес на гореизложените данни, в литературата се срещат публикувани резултати от по-стари проучвания, които не откриват зависимост между серумните нива на лептин и СПКЯ. Авторите на това проучване обясняват връзката с определени хранителни навици или наднормено тегло.(196)

По отношение на адипонектина се публикуват противоречиви резултати. Има авторски колективи, според които няма разлика в нивото на адипонектин при пациентки със СПКЯ, сравнени с контролна група, дори когато групите са приравнени по ВМІ, при проучвания, проведени, както в пубертетно-юношеската възраст, така и в репродуктивно-активната.(113,141)

Нашите резултати сочат статистически значима разлика в нивата на адипонектин при сравнение между пациентската група и подгрупите ѝ с контролната. (таблица 41-43)

Беше установена обратнопропорционална и умерена по сила корелация на нивото на адипонектин с ВМІ, количество мастна тъкан и инсулинова резистентност - фактори, оказващи влияние върху развитието на менструални нарушения. (таблица 44) От друга страна самият адипонектин беше изолиран като протективен фактор за менструална дисфункция - увеличението на адипонектина с 1 $\mu\text{g/ml}$ води до намаляване на риска за възникване на менструални нарушения с около 10%. Беше доказана и добра диагностична стойност на адипонектин по отношение детекция на СПКЯ при стойности по-малки или равни на 13 $\mu\text{g/ml}$.

Подобни данни биха могли да се интерпретират, като недвусмислено потвърждаващи въздействието на адипонектина върху менструалната функция. Освен това, паралелно със задълбочаване на тенденцията за понижаване на адипонектин се отключват и допълнителни метаболитни нарушения, характеризиращи СПКЯ. На този етап, обаче едва ли може да се назове, кое е първичното нарушение, отключващо развитието на останалите.

6.5. Други биохимични характеристики на менструалните нарушения

Наред с инсулиновата резистентност и адипоцитокините, ключова е ролята на хиперандрогенемията в развитието на менструалните ановулаторни нарушения при девойката. Няма единодушие по отношение на това, кое е първичното нарушение, водещо до развитие на останалите. Независимо от това, бидейки основна част в хормоналната констелация, характеризираща менструалните нарушения е необходимо да бъде обследвана зависимостта на хиперандрогенемията с наднорменото тегло.

На практика като биохимични показатели за измерването на хиперандрогенемията бяха приети: LH, LH/FSH, Testosteron и SHBG. След сравнение

на средните стойности на изброените параметри между групата на контролите и групата на девойките с олиго-/аменорея, от една страна и групата със СПКЯ от друга, беше установена статистически значима разлика при нивото на SHBG, LH и отношението LH/FSH, но не и за тестостерон (таблица 41,42). Известно е, че SHBG е транспортният глобулин на по-голямата част от основните стероидни хормони, сред които - тестостерон и естрадиол.(205) Той е в обратна зависимост с телесното тегло и затлъстяването води до понижаване на серумната му концентрация, като по този начин се повишават свободните стероиди. Друг основен фактор за понижаване нивото на SHBG е хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност. Смята се, че именно по този начин повишеното тегло повлиява нивото на SHBG.(179)

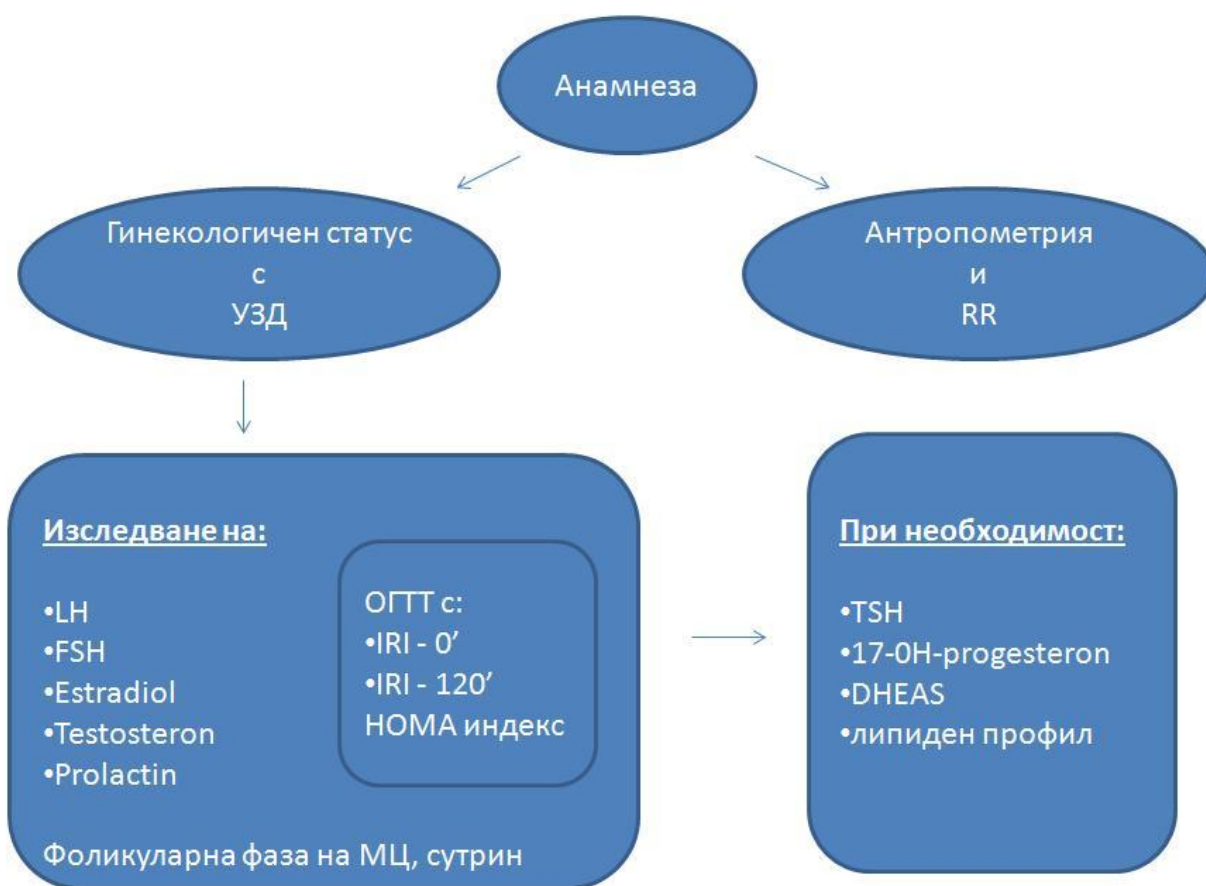
Публикувани са данни за затлъстяването в пубертетна възраст, а именно, че то е свързано с изразено инсулин-индуцирано понижаване концентрацията на SHBG.(153,15) Получените от нас резултати са подобни. С цел проверка връзката му с наднорменото тегло беше проведен корелационен анализ и се установи изразена обратнопропорционална корелация с ВМІ и мастна тъкан. (таблица 45) На следващ етап беше установена добрата му диагностична стойност по отношение на СПКЯ. Според така получените резултати би могло да се каже, че повишено тегло при девойка с менструална дисфункция в пубертетна възраст би следвало да ни насочи към изследване на SHBG в помощ на потвърждаване/отхвърляне на СПКЯ.

7. ОБОБЩЕНИЕ И ИЗВОДИ

След обработката и анализа на данните от проучването се оказва, че наднорменото тегло и затлъстяването засягат съществена част от пациентите с дисфункция на менструацията по типа пълна и непълна форма на СПКЯ. Паралелно с това беше потвърдено влиянието на телесното тегло чрез охарактеризиращите го показатели - ВМІ, мастна тъкан, обиколка на талия, съотношение талия/ханш върху разстройството на менструалната функция. Всичко това налага съсредоточаване вниманието върху наднорменото телесно тегло и борбата с него, не само поради известният до сега и многократно доказван риск от развитие на захарен диабет тип 2, метаболитен синдром и сърдечно-съдови заболявания, но и във връзка със запазване на менструалната функция на девойката и нейните репродуктивни възможности в бъдеще.

Потвърди се значението на инсулиновата резистентност за развитие на обследваните състояния и съответно – необходимостта от терапия с инсулинови чувствители. Доказа се диагностичната стойност на серумните нива на лептин, адипонектин и SHBG по отношение на СПКЯ, но предвид високата цена, тяхното рутинно изследване в практиката едва ли би могло да се препоръча.

Така се оформя предложението за терапевтична намеса, базирана на клинична картина, анамнестични данни, антропометрични показатели и лабораторни изследвания, получени по следния диагностичен алгоритъм.



Фигура 11. Примерен диагностичен протокол в случай на олиго-/аменорея в пубертетна възраст.

Изводи:

1. Има връзка между наднорменото тегло и менструалните нарушения по типа пълна и непълна форма на СПКЯ в пубертетно-юношеската възраст.
2. Наднорменото тегло, охарактеризирано чрез параметрите: ВМІ, обиколка на талия, съотношение талия/ханш, както и инсулиновата резистентност, заедно или поотделно се явяват рискови фактори за развитието на менструалните нарушения в пубертетно-юношеската възраст.
3. Процентното съдържание на мастна тъкан и вода не корелира с регулярността на менструалния цикъл.
4. Серумното ниво на лептин корелира правопрпорционално с обследваните показатели, характеризиращи телесното тегло и инсулиновия метаболизъм. Повишението му се явява рисков фактор за развитие на менструални нарушения в пубертетно-юношеската възраст.
5. Серумното ниво на адипонектин корелира обратнопропорционално с обследваните показатели, характеризиращи телесно тегло и инсулинов метаболизъм. Повишението му се явява протективен фактор за развитие на менструални нарушения в детско-юношеската възраст.
6. Серумните нива на лептин и адипонектин са с предиктивна стойност по отношение на СПКЯ.
7. Терапията на пълна и непълна форма на СПКЯ с метформин в случаите, в които се съпровождат от инсулинова резистентност е ефективна както по отношение на инсулиновия профил, така и по отношение на менструалния цикъл.

Като задача за по-нататъшно проучване на менструалните нарушения в пубертетно-юношеската възраст се оформя сравнително проследяване терапевтичният ефект на редукцията на телесно тегло – от една страна, инсулиновият чувствител метформин – от друга и сравнително новият препарат – миоинозитол – от трета. Би било интересно да се види и какво е тяхното съвместно влияние. Резултатите би следвало да се сравнят с ефекта на досега използваните препарати за повлияване менструалната функция – хормонални орални контрацептиви, гестагенни препарати, антиандрогени и да се изготви примерен терапевтичен протокол.

8. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Приноси с оригинален характер:

1. За първи път у нас е оценено влиянието на телесното тегло върху менструалната функция в пубертетно-юношеската възраст.
2. За първи път у нас е оценена диагностичната стойност на лептин и адипонектин по отношение на СПКЯ в пубертетно-юношеската възраст.
3. За първи път у нас е проследена ефективността на метформин върху менструалната функция при девойки с пълна и непълна форма на СПКЯ и инсулинова резистентност.

Приноси с научно-практически характер:

1. Създаден е входен документ за изграждане на база данни „Пациентки с менструални нарушения” включващ 29 показателя.
2. Изготвен е примерен диагностичен алгоритъм за случаите на олиго-/аменорея в пубертетна възраст.

Приноси от общ характер:

1. Направено е проспективно клинично-епидемиологично проучване, включващо 159 участници, от които 64 пациентки с менструални нарушения, диагностицирани, лекувани и тествани в III. Гинекологична клиника по Репродуктивна медицина и Детско-юношеска гинекология при СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД, София за периода 2008-2011 година и 95 контроли без това заболяване.
2. Представени са и анализирани демографските и клинични показатели от това проучване.
3. Сравнени са резултатите от направените изследвания при случаите и контролите.
4. Установени са факторите, свързани с възникването на менструални нарушения общо и по видове.
5. Направена е количествена оценка на установените фактори.
6. Анализирана е корелацията между лептин и адипонектин с BMI, мастна тъкан, водно съдържимо, обиколка на талия, талия/ханш, IRI, НОМА, адипонектин/лептин, SHBG, LH, FSH, LH/FSH, естрадиол.

7. Установени и оценени са критериите за валидизация на праговите стойности на лептин, адипонектин и SHBG за прогнозиране наличието на СПКЯ.
8. Оценена е в количествен аспект корелацията между SHBG с BMI, мастна тъкан, водно съдържимо, обиколка на талия, талия/ханш, IRI, НОМА, адипонектин/лептин, SHBG, LH, FSH, LH/FSH, естрадиол.
9. Анализирана е зависимостта между лептин и адипонектин с менструални нарушения, олигоменорея и СПКЯ.
10. Чуждестранна публикация с резултати от дисертационния труд в J Gynecol Endocrinol - Impact factor:1,581

9. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Дамянова М., М. Константинова, Ив. Стоева, Затлъстяване в детската и юношеска възраст, изд. Византия, 2001, стр.8-9
2. Димитров А. Гинекология в детската и адолесцентна възраст, Гинекология, МИ „Медицина и Физкултура” 2005, 336 стр.
3. ЗАКОН ЗА ЗАКРИЛА НА ДЕТЕТО - Обн. ДВ. бр.48 от 13 Юни 2000г., изм. ДВ. бр.75 от 2 Август 2002г., изм. ДВ. бр.120 от 29 Декември 2002г., изм. ДВ. бр.36 от 18 Април 2003г., изм. ДВ. бр.63 от 15 Юли 2003г., изм. ДВ. бр.70 от 10 Август 2004г., изм. ДВ. бр.115 от 30 Декември 2004г., изм. ДВ. бр.28 от 1 Април 2005г., изм. ДВ. бр.94 от 25 Ноември 2005г., изм. ДВ. бр.103 от 23 Декември 2005г., изм. ДВ. бр.30 от 11 Април 2006г., изм. ДВ. бр.38 от 9 Май 2006г., изм. ДВ. бр.82 от 10 Октомври 2006г., изм. ДВ. бр.59 от 20 Юли 2007г., изм. ДВ. бр.69 от 5 Август 2008г., изм. ДВ. бр.14 от 20 Февруари 2009г., изм. ДВ. бр.47 от 23 Юни 2009г., изм. ДВ. бр.74 от 15 Септември 2009г., изм. ДВ. бр.42 от 4 Юни 2010г., изм. ДВ. бр.50 от 2 Юли 2010г., изм. ДВ. бр.59 от 31 Юли 2010г., изм. ДВ. бр.98 от 14 Декември 2010г., изм. ДВ. бр.28 от 5 Април 2011г., изм. ДВ. бр.51 от 5 Юли 2011г.
4. Константинова Мая М. „Затлъстяване в детската възраст – хетерогенен синдром на метаболитно и хормонално ниво” автореферат 1994, стр. 28
5. Орбецова М. Хиперандрогенни състояния при жени. Мединфо 2009 бр.4, стр.2-3
6. Светославова Е., В. Балова, Синдром на поликистозни яйчници, Основи на детско-юношеската гинекология, МФ 1985, стр. 90-91
7. Станкушева Т. „Затлъстяване и ендокринни нарушения у жени”, изд. Медицина и физкултура 1985, стр. 24-28
8. Станчев З. Физиология и патология на юношеската възраст, Педиатрия, МИ „Арсо” 2000, стр.741
9. Цанева Б., Йотова В. „Ендокринни промени при деца със затлъстяване” програма сборник - резюмета V-ти Варненски симпозиум по затлъстяване и обменни заболявания с международно участие –27.30.05. 1995,стр.123
10. Цветкова Т. Аналитични методи за определяне на глюкоза; Аналитични принципи и процедури в клиничната лаборатория; ЕТ „В. Перов”, Пловдив 2001, 529-532

11. Шипковенска Е., Л. Георгиева, Г. Генчев Профилактика на заболяванията, в “Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства”. София, Делфи 2002, 121-138
12. Щерев А. Смушения в менструацията, Гинекология, МИ „Медицина и Физкултура” 2005, стр. 288
13. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J.* 1986;293:355–9
14. Agarwal A, Venkat A. Questionnaire study on menstrual disorders in adolescent girls in Singapore. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009; 22(6):365-71
15. Ahmed ML, Ong KK & Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrin Met.* 2009; 20: 237–242
16. Ansel S, Jones G. Etiology and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol.* 1974;44:1
17. Apter D, Bhtzow TL, Laughlin GA, Yen SCC. Gonadotropin releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:940
18. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, et al. Accelerated 24 h luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:119
19. Apter D, Pakarinen A, Hammond GL, et al. Adrenocortical function in puberty. *Acta Paediatr Scand.* 1979;68:599
20. Apter D, Vihko R. Serum pregnenolone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone, and 5O±-dihydrotestosterone during female puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45:1039
21. Apter D. How possible is the prevention of polycystic ovary syndrome development in adolescent patients with early onset of hyperandrogenism. *J Endocrinol Invest.* 1998; 21:613–617
22. Apter D, Vihko R. Endocrine determinants of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71:970-974
23. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo

- K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999, 257:79–83
24. Arslanian SA, Lewy SD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:66–71
 25. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K & Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocr Metab.* 2002; 87, 1555–1559
 26. Avvad CK, Holeuwerger R et al. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15:170–177
 27. Azziz R, Marin C, Hoq L et al. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4650–4658
 28. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453–462
 29. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Effect of D-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Pract.* 2002;8:417–423
 30. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiroinositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29:300–305
 31. Barbieri RE. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans. 10 years of progress. *J Reprod Med.* 1994;39:327
 32. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62:905
 33. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1988;50:197

34. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005; 353:1802–1809
35. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989; 334:577–580
36. Barth JH, Catalan J, Cherry CA, Day A. Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *J Psychosom Res.* 1993; 37:615–619
37. Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, Bhave S, Kellingray SD, Joglekar C. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes.* 1999; 48:2422–2429
38. Belay B, Belamarich P, Tom-Revzon C. The Use of Statins in Pediatrics: Knowledge Base, Limitations, and Future Directions. *Pediatrics.* 2007;119(2): 370 -380
39. Bergh C, Carlsson B, Olsson J-H, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril.* 1993; 59:323
40. Bevan JA, Maloney KW, Hillery CA, Gill JC, Montgomery RR, Scott JP. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatr.* 2001; 138, 856-861
41. Bin Bao et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells. *Cancer Prevention Reserch.* 2011; 15, Available: <http://cancerpreventionresearch.aacrjournals.org/content/early/2011/11/14/1940-6207.CAPR-11-0299.short?rss=1>. Accessed 2012 Jul 11 [internet]
42. Botton J, Heude B, Maccario J, et al, Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(6) :1760-8
43. Bradley T, Ricardo A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome *Clin Obst Gynecol.* 2007; 50(1): 168–177
44. Bret H. Goodpaster et al. Association Between Regional Adipose Tissue Distribution and Both Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Elderly Men and Women. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 372-379
45. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril.* 1993; 60:456–460

46. Buchanan G, Yang M, Cheong A, Harris JM, Irvine RA, Lambert PF, Moore NL, Raynor M, Neufing PJ, Coetsee GA, et al. Structural and functional consequences of glutamine tract variation in the androgen receptor. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1677–1692
47. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113
48. Burghen GA, JR Givens, AE Kitabchi. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-116
49. Buyalos RP, Geffner ME, Bersch N, Judd HL, Watanabe RM, Bergman RN, Golde DW. Insulin and insulin-like growth factor-I responsiveness in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.*1992; 57:796
50. Campos DB, Palin M-F, Bordignon V, Murphy BD. The ‘beneficial’ adipokines in reproduction and fertility Adipokines in reproduction. *Int J Obesity*, 2008; 32: 223-231
51. Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Simonson DC, Boulware SD, Sherwin RS, Tamborlane WV. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr.* 1989; 114:963–967
52. Carmina E, Koyama T, Chang T, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167:1807
53. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.*1999; 84:1897–1899
54. Carmina E, Rosato F, Janni A, et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2–6
55. Cekmez F, Cekmez Y, Pirgon O, Canpolat FE, Aydinoz S, Metin Ipcioglu O, Karademir F. Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22(1):32-7
56. Chakrabarty S, Miller BT, Collins TJ, Nagamani M. Ovarian dysfunction in prepubertal hyperinsulinemia. *J Soc Gynecol Investig*, 2006; 13 (2): 122-9
57. Chang R, Chung PH, Rosenwaks Z. Role of acupuncture in the treatment of female infertility. *Fertil Steril.* 2002;78:1149–1153

58. Chehab F, Lim M, Lu R. Correction of sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet.* 1996;12:318–320
59. Lim CE, Wong WS. Current evidence of acupuncture on polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(6):473-8.
60. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, Matarese G, Gao C, Stefanakis R, Brinkoetter MT, Gong H, Arampatzi K, Mantzoros CS. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(16):6585-90
61. Chrzanowska J, Zubkiewicz-Kucharska A, Noczyńska A. Adipocytokines concentration and metabolic parameters in obese children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2011;17(3):145-51
62. Chung PW, Chan SS, Yiu KW, Lao TT, Chung TK. Menstrual disorders in a Paediatric and Adolescent Gynaecology Clinic: patient presentations and longitudinal outcomes *Hong Kong Med J.* 2011;17(5):391-7
63. Chung-Yu Chang, Yung-Chieh Tsai, Chien-Hung Lee, Te-Fu Chan, Shih-Han Wang B.Sc., Juin-Huang Su. Lower serum apelin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011; 95(8):.2520-2523
64. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol metab.* 1992; 75:577-583
65. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139, 277-280
66. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995; 10:2705–2712
67. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240
68. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Zhang PL, Opentanova I, Ohannesian JP, Koaczynski JW, Bauer TL, Moore JH, Caro JF. Mutation screening and identification of a sequence variation in the human Ob gene coding, *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 220:735
69. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996; 334:292–295

70. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821–827
71. Coste O, Paris F, Galtier F, Letois F, Maimoun L, Sultan C. Polycystic ovary-like syndrome in adolescent competitive swimmers, *Fertil Steril.* 2011;96(4):1037-42
72. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulinsensitizing drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005552
73. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1983;61:403
74. Coviello A, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:492–497
75. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Uses of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111:959–68
76. Creatsas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Lipid profile. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 900:245–252
77. Cruz M, Weigensberg M, Huang T, et al. The metabolic syndrome in overweight hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:108–4.17
78. DC Chan, Watts GF, Barrett PHR, Burke V. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *Q J Med.* 2003; 96: 441-447
79. Dabalea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care.* 1999;22:944 –950
80. Darren JS, Howard CZ, Jovanovic L. Screening for and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Teenagers. *Exp Biol Med.* 2004; 229:369–377

81. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110:2494–2497
82. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2003; 24 633–667
83. Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Pract Res Cl Ob*. 2010; 24 173–183
84. DiCarlo C, Tommaselli G, DeFillip E et al. Menstrual status and serum leptin levels in anorectic and in menstruating women with low body mass indexes. *Fertil Steril*. 2002;78:376
85. Driscoll DA. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann NY Acad Sci*. 2003; 997 49–55
86. Franks S. When should an insulin sensitizing agent be used in the treatment of polycystic ovary syndrome? *Clin Endocrinol*. 2011; 74, 148–151
87. Dunaif A, Xia J, Book C, et al. Excessive receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995; 96:801-810
88. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774
89. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin*. 1999; 28:341
90. Duranteau L, Lefevre P, Jeandidier N, Simond T, Christin-Maitre S. Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome PCOS? Consensus of French Endocrine Society on female hyperandrogenism *Ann Endocrinol-Paris*. 2010; 71: 25–27
91. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes*. 1999; 48:2210–2214
92. Emans SJ, Grace E, Goldstein DE. Oligomenorrhea in adolescent girls. *J Pediatr*. 1980;97:815
93. Emans, S. Jean Herriot. Dysfunctional uterine bleeding, *Pediatric & Adolescent Gynecology*, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p.271

94. Emans, S. Jean Herriot, Laufer, Marc R, Goldstein, Donald P. Secondary Amenorrhea, Pediatric & Adolescent Gynecology, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p.254
95. Emanuela R, Pietro R, Vincezo B. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. Gynecol Endocrinol. 2010; 26(4): 275–280
96. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. Obstet Gynecol. 1986;68:741
97. Fernandes AR, de Sa Rosa e Silva AC, Romao GS, Pata MC, dos Reis RM. Insulin resistance in adolescents with menstrual irregularities. J Pediat Adolesc Gynecol. 2005; 18 269–274
98. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002, 287:356–359
99. Franks S, Gharani N, Gilling-Smith C. Polycystic ovary syndrome: evidence for a primary disorder of ovarian steroidogenesis. J Steroid Biochem Mol Biol. 1999;69:269–272
100. Franks S. Adult PCOS begins in childhood. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001; 16: 263-272
101. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl Jmed. 1995;333: 853–861
102. Fraser IS. The dysfunctional uterus: dysmenorrhoea and dysfunctional uterine bleeding. In Shearman, R.P. (ed.), Clinical Reproductive Endocrinology. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1985;579-598
103. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. Science. 1974;185:949
104. Frisch RE. Fatness and fertility. Sci Am. 1988;88
105. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: Clinical perspectives and management. Obstet Gynecol Surv. 1999;54:403–413
106. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. Metabolism. 2003; 52(7): 908-915

107. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, & Sieve-Smith L. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal Adolescent Health*. 2001; 29 160–169
108. Going SB, Lohman TG, Cussler EC, Williams DP, Morrison JA, Horn PS Percent body fat and chronic disease risk factors in U.S. children and youth. *Am J Prev Med*. 2011;41(4 Suppl 2):S77-86
109. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:163-78
110. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J, et al. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:16
111. Gordon CN. Menstrual disorders in adolescents: excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46:519
112. Goren K, Sagsoz N, Noyan V, Yucel A, Chaglayan O. Plasma Apelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Turkish German Gynecol Assoc*. Articles in Press: JTGGA-59354
113. Guven A, Ozgen T, Aliyaziciolu Y. Adiponectin and resistin concentrations after glucose load in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26(1): 30–38
114. Hahn S, Janssen OE et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* Dec. 2005; 1(153):853-860
115. Hamilton B, Paglia D, Kwan A, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med*. 1995; 9:953
116. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res*. 2006; 60: 759–763
117. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19:389–397
118. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocr Metab*. 1998;83:2343
119. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update*. 2003; 9(5): 493-504

120. Holewenger R, Silva VCG, Bordallo MAN, et al. Sonographic spectrum in hyperandrogenism: polycystic ovaries x multicystic ovaries. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1996;18:637–41
121. Holte J, Bergh T, Berne C et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:2586-2593
122. Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1595–1599
123. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996; 271:10697–10703
124. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understanding, new uses. *Drugs.* 2003; 63, 1879–1894
125. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, de ZF. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocr Metab.* 2001; 86:3595–3598
126. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de ZF. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocr Metab.* 2000; 85: 3526–3530
127. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. *J Clin Endocr Metab.* 1992; 74:1053
128. Jahanfar S, Maleki H, Mosavi A-R, Jahanfar M. Leptin and its association with polycystic ovary syndrome: a twin study. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18:327–334
129. Jensen JT, Speroff L. Health benefits of oral contraceptives. *ObstetGynecol Clin North Am.* 2000; 27:705–721
130. Johnson J, Whitaker AH. Adolescent smoking, weight changes, and binge purge behaviors: associations with secondary amenorrhea. *Am J Public Health.* 1992;82:47
131. Jolliffe CJ, Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:891–898

132. Jurimae J, Gruodyte R, Saar M, Cicchella A, Stefanelli C, Passariello C, Maasalu K, Jurimae T, von Duvillard SP. Plasma visfatin and adiponectin concentrations in physically active adolescent girls: relationships with insulin sensitivity and body composition variables. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(7-8):419-25
133. Kahn JA, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome. *Adolesc Med.* 1999;10(2):321-36
134. Kimura K, Minakami H, Tamada T. A longitudinal study on the prognosis of ovulatory disturbance in teenage patients with high LH and normal FSH serum levels. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1988; 64:1088-1101
135. Kletzky OA, Davajan V, Nakamura RM, Thorneycroft IH, Mishell Jr DR. Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;121:695
136. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3078–3082
137. Kreipe RE, Churchill BH, Strauss J. Long-term outcome of adolescents with anorexia nervosa. *Am J Dis Child* 1989;143:1322
138. La Marca A, Artensio AC, Stabile G, Volpe A. Metformin treatment of PCOS during adolescence and the reproductive period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121(1):3-7
139. Laque – Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Escobar –Morreale HF. Antiandrogenic Contraceptives Increase Serum Adiponectin in Obese Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Obesity.* 2008; 17, 3–9
140. Laurson KR, Eisenmann JC, Welk GJ. Development of youth percent body fat standards using receiver operating characteristic curves. *Am J Prev Med.* 2011;41(4 Suppl 2):S93-9
141. Lecke SB, Mattei F, Morsch DM, Spritzer PM. Abdominal subcutaneous fat gene expression and circulating levels of leptin and adiponectin in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(6):2044-9
142. Lee S, Gungor N, Bacha F, et al. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr.* 2008;152:177–184

143. Leibel N, Baumann E, Kocherginsky M, et al. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *Metabolism*. 2006;91:1275–1283
144. Lewy V, Danadian K, Witchel SF, et al. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr*. 2001;138:38–44
145. Lloyd T, Lin HM, Matthews AE, Bentley CM, Legro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect body composition. *Obstet Gynecol*. 2002; 100:235–239
146. Lonqvist F, Arner P, Norfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature Med*. 1995, 9:950
147. Lord J, Flight I, Norman R. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003053
148. Loverro G, Lorusso F, De Pergola G, Nicolardi V, Mei L, Selvaggi L. Clinical and endocrinological effects of 6 months of metformin treatment in young hyperinsulinemic patients affected by polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2002; 16:217–224
149. Madhavi Pusalkar, Meherji P, Gokral J, Savardekar L, Chinnaraj S, Maitra A. Obesity and polycystic ovary syndrome: association with androgens, leptin and its genotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26(12): 874–882
150. Marshall K. Polycystic ovary syndrome: clinical considerations. *Altern Med Rev*. 2001;6:272–292
151. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*. 2002; 77:919–927
152. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87:2764– 2769
153. McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Yoo R, Chang JF, Foster CM & Marshall J. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenesis. *J Clin Endocr Metab*. 2006;1714–1722
154. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocr Metab*. 2000;85:3484–3488

155. Mihajlovic B, Mijatov S. Body composition analysis in ballet dancers. *Med Pregl.* 2003;56(11-12):579-83
156. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebocontrolled 6-month trial, followed by open, longterm clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:139–4
157. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, et al. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2854
158. Morrison JA, Glueck CJ, Daniels S, Wang P, Stroop D. Adolescent oligomenorrhea in a biracial schoolgirl cohort: a simple clinical parameter predicting impaired fasting glucose plus type 2 diabetes mellitus, insulin, glucose, insulin resistance, and centripetal obesity from age 19 to 25 years. *Metabolism.* 2011;60(9):1285-93)
159. Napadow V, Ahn A, Longhurst J, Lao L, Stener-Victorin E, Harris R, Langevin HM. The status and future of acupuncture mechanism research. *J Altern Compliment Med.* 2008;14:861–869
160. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(4):223-7
161. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril.* 1992;58:655–666; 79
162. Norman RJ, Davies MJ, Lord J & Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrin Met.* 2002; 13 251–257
163. Norman RJ, Mahabeer S, Masters S. Ethnic differences in insulin and glucose response to glucose between white and Indian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1995; 63:58
164. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21:119-128
165. Ogden CL, Li Y, Freedman DS, Borrud LG, Flegal KM., Smoothed percentage body fat percentiles for U.S. children and adolescents, 1999-2004.; *Natl Health Stat Report.* 2011;(43):1-7
166. Onis de M, Onyango A W, Borghi E, Siyam A, Nishida Ch, Siekmann J, Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85:660–667

- 167.Orbetzova MM , Pehlivanov BK , Mitkov MM , Atanassova IB , Kamenov ZA , Kolarov GB , Genchev GD. Effect of short-term standard therapeutic regimens on neuropeptide Y and adipose tissue hormones in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)* 2011 Jul-Sep (3): 15-24
- 168.Osei K, Schuster DP. Ethnic differences in secretion, sensitivity, and hepatic extraction of insulin in black and white Americans. *Diabetic Med.* 1994; 11:755
- 169.Ovesen PG, Møller N, Greisen S, Ingerslev HJ. Polycystic ovary syndrome I. Clinical presentation and treatment, 1998 Jan 12;160(3):260-4
- 170.Pache TD, Wladimiroff JW, deJong FH, et al.Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril.* 1990;54:638–42
- 171.Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab.* 2002; 87:1017–1023
- 172.Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2009;30:1–50
- 173.Papaleo E, De Santis L, Baillargeon JP, Zacche` M, Fusi F, Brigante C, Ferrari A. Comparison of Myo-inositol plus folic acid vs. clomiphene citrate for first-line treatment in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008; 23(Suppl 1):101
- 174.Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgarian population.*Gynecol Endocrinol.* 2007;23(10):604-9.
- 175.Pehlivanov B, Mitkov M. Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome *Eur J Contracep Repr.* 2009;14(2):153–159
176. Pletcher JR, Slap GB. Menstrual disorders. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46:505
- 177.Pochi P, Shalita A, Strauss J, Webster S, Cunliffe W, Katz H, et al., Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., march 24-25, 1990. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(3):495-500
178. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;84:613

179. Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, Simon D. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the Telecom study. *J Clin Endocr Metab.* 1993; 76:283
180. Pucci L, Lucchesi D, Longo V, Del Prato St. Lack of association between CYP21 V281L variant and polycystic ovarysyndrome in Italian women. *Gynecol Endocrinol.* 2010;1–4
181. Wang Q, Guo T, Tao Y et al. Association between serum adipocyte factor level and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(11):931-4.
182. Chang JR, Coffler MS. Polycystic Ovary Syndrome: Early Detection in the Adolescent. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50(1):178-87.
183. Randeve HS, Lewandowski KC, Drzewoski J, Brooke-Wavell K, O’Callaghan C, Czupryniak L, Hillhouse EW, Prelevic GM. Exercise decreases plasma total homocysteinc in overweight young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab.* 2002; 87:4496–4501
184. Ravussin E, Swinburn BA, Pathophysiology of obesity. *Lancet.* 1992; 340:404
185. Rebar R, Judd HL, Yen SSC et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1976;57:1320
186. Rebar RW, Gonadotropin secretion in polycystic ovary disease, *Seminars Reprod Endocrinol.* 1984; 2:223
187. Rich-Edwards, Janet W et al. Adolescent Body Mass Index and infertility Caused by ovulatory Disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:171-7
188. Roldán B, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Genetic basis of metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome: implications for therapy. *American Journal of Pharmacogenomics* 2004;4 (2)
189. Romualdi D, M Guido, M Ciampelli, et al. Selectve effects of poliglitzzone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2003; 18(6):1210-1218
190. Rosenfield RL, Cara JF. Androgens and the adolescent girl. In: Sanfilippo JS, Muram D, Dewhurst J, Lee PA. *Pediatric and adolescent gynecology.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:269

191. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA and Barnes RB, Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13(Suppl 5),1285-1289
192. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, et al. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol.* 2000; 13[Suppl 5]:1285
193. Rosenfield RL. Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab.* 2007; 92 787–796
194. Rossi B, Sukalich S, Droz S, Griffin A, Cook S, Blumkin A, Guzik DS, Hoeger KM. Prevalence of Metabolic Syndrome and Related Characteristics in Obese Adolescents with and without Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(12): 4780–4786
195. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited (Review). *Diabetes.* 1998; 47:699–713
196. Jahanfar S, Maleki H, Mosavi AR, Jahanfar M. Leptin and its association with polycystic ovary syndrome: a twin study. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18(6):327-34.
197. Scott Grundy, Cleeman JJ, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement, *Circulation.* 2005; 112: 2735-2752
198. Setji TL, Brown AJ Comprehensive clinical management of polycystic ovary syndrome. *Minerva Med.* 2007;98(3):175-89
199. Shomaker LB, Tanofsky-Kraff M, Stern EA, Miller R, Zocca JM, Field SE, Yanovski SZ, Hubbard VS, Yanovski JA. Longitudinal study of depressive symptoms and progression of insulin resistance in youth at risk for adult obesity. *Diabetes Care.* 2011;34(11):2458-63
200. Shomento SH, Kreipe RE. Menstruation and fertility following anorexia nervosa. *Adolesc Pediatr Gynecol.* 1994;7:142
201. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002; 346:802–810
202. Sonino N, Fava GA, Mani E, Belluardo P, Boscaro M. Quality of life of hirsute women. *Postgrad Med J.* 1993; 69(809):186–189

203. Sotham AL, Richart RM. The prognosis for adolescents with menstrual abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1966; 94:637-645
204. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1999. Chapter 12, Anovulation and The Polycystic Ovary; p.16
205. Speroff L, Glass RH, Kase NG, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1999. Chapter 2, Hormone Biosynthesis, Metabolism, and Mechanism of Action; p.6
206. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H, Johnson D, Hammond CD, Rafaeloff-Phail R, Seng T, Suter TM, Sluka JP, Ravussin E, Gadski RA, Caro JF. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res.* 2000;1:81–88
207. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin—its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 2002; 34:469–474
208. Stener-Victorin E, Wikland M, Walsenstrom U, et al. Alternative treatments in reproductive medicine: much ado about nothing. *Hum Reprod.* 2002;17:1942–1964
209. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril.* 2006; 86(Suppl. 1): S6
210. Rankin T, Kim S-Y, Perusse L, Despres J-P, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes.* 1999; 23(8): 801-809
211. Tfayli H, Arslanian S. Menstrual health and the metabolic syndrome in adolescents. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:85-94
212. 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 (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41–47
213. Thomas N, Robinson. Defining obesity in children and adolescents: Clinical approaches. *Crit Rev Food Sci.* 1549-7852, 1993; 33(4):313 – 320
214. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG and Brown BE. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil.* 1967; 12,77-126
215. Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156:556–560

216. Tsutomu Douchi, Kuwahata R, Yamamoto S, Oki T, Yamasaki H, Nagata Y. Relationship of upper body obesity to menstrual disorders *Acta Obstet Gyn Scan.* 2002, 81(2): 147 – 150
217. Tsuyoshi B, Toshiaki E, Fumihiro S, Kunihiro N, Hiroyuki H, Yoshimitsu K, Takuhiro H, Kengo M, Mika K, Osamu M, Hirofumi K, Hideto Y, Hisanori M, Reiko K, Tsuyoshi S. The contributions of resistin and adiponectin gene single nucleotide polymorphisms to the genetic risk for polycystic ovary syndrome in a Japanese population. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25(8): 498–503
218. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF IIIrd, Spielman RS, Dunaif A. Thirtyseven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8573–8578
219. Van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasing RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod.* 2004;19(2): 383-392
220. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:295
221. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, Forcacci M, Bolzani R, Flamigni C. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1988; 28:93
222. Vollman RF, In Friedman EA ed. *The menstrual cycle, Major problems in obstetrics and gynecology.* WB Saunders, Philadelphia. 1977;74-159
223. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotrophic desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:165
224. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley Jr WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66:165,
225. Waterus M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143 (3): 293-311

226. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362–2374
227. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930–1935
228. Witchel SF, Kahsar-Miller M, Aston CE, White C, Azziz R. Al prevalence of CYP21 mutations and IRS1 variant among women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess. *Fertil Steril.* 2005;83:371–375
229. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:717–725
230. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3815–3819
231. 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 Endocr Metab.* 2003; 88 2031–2036
232. Zacharias L, Wurtman R. Age at menarche: genetic and environmental influences. *N Engl J Med.* 1969;280:868
233. Zacharias L, Wurtman RJ, Schatzoff M. Sexual maturation in contemporary American girls. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;108:833
234. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372:425
235. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. On behalf of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention of diabetes. *Lancet.* 2007;369:2059–2061