

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ*

ОФИЦИАЛЬНОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ЭНДОКРИНОЛОГИИ
(EUROPEAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY, ESE)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2015.25.32-52>



GERARD CONWAY

кафедра эндокринологии,
госпиталь при Университетском
колледже Лондона, Лондон,
Великобритания

DIDIER DEWAILLY

кафедра эндокринной гинекологии
и репродуктивной медицины,
Клинический центр Лилля,
госпиталь графини Жанны
Фландрской, Лилль, Франция

EVANTHIA DIAMANTI- KANDARAKIS

эндокринное отделение
третьей медицинской кафедры,
медицинская школа Афинского
университета, Афины, Греция

и другие участники Специальной
группы по СПКЯ Европейского
общества эндокринологии

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее распространенная эндокринопатия среди женщин репродуктивного возраста [1]. СПКЯ представляет собой сложное эндокринное состояние из-за его гетерогенности и неопределенности этиологии. Различная природа СПКЯ была видна еще в первом описании синдрома Штейном Левенталем [3], который первым сообщил о семи женщинах с разными клиническими характеристиками (ожирением, гирсутизмом, акне и аменореей), связанными с двусторонне увеличенными поликистозными яичниками. На инициированном в 1990 году Национальным институтом здоровья США (US National Institute of Health, NIH) международном собрании были рекомендованы следующие диагностические критерии СПКЯ: наличие овуляции и доказанная (биохимически, клинически (гирсутизм/акне) или с помощью обоих методов) гиперандрогения, не связанная с изменением структуры яичников [4].

В 2003 году на совместном заседании Европейского общества репродукции, эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) в Роттердаме было предложено использовать для диагноза СПКЯ два из трех критериев: хроническая ановуляция, гиперандрогения и поликистоз яичников по данным УЗИ [5]. Вместе с тем исследование 2005 года продемонстрировало разногласия между экспертами, установив, что большинство гинекологов считает важным критерием для диагностики СПКЯ наличие поликистоза яичников по данным УЗИ, в то время как эндокринологи больше внимания обращают на гирсутизм и ановуляцию [6]. В 2006 году Общество изучения избытка андрогенов и СПКЯ (Androgen Excess and PCOS Society, AEPCOS) предложило компромисс между двумя наборами диагностических критериев, утверждая, что СПКЯ является преимущественно гиперандрогенным расстройством, и наличие гирсутизма/акне и/или гиперандрогении представляет собой непереносимое условие для диагностики этого синдрома [7]. Вторым важным критерием для диагностики СПКЯ, согласно AEPCOS, может

быть хроническая ановуляция или поликистоз яичников.

Весомое значение имеет тот факт, что СПКЯ часто характеризуется наличием резистентности к инсулину и ассоциируется с гиперинсулинемией у большинства пациенток с избыточным весом или ожирением [8]. Эти факторы могут играть важную роль в патогенезе избытка андрогенов и способствовать более раннему, по сравнению с ожидаемым, развитию непереносимости глюкозы и сахарного диабета 2-го типа (СД-2) [9]. В 2011 году в Амстердаме на Третьем консенсусе Рабочей группы по СПКЯ, организованном ESHRE/ASRM, были определены различные фенотипы СПКЯ, и среди характеризующихся дисфункцией и поликистозом яичников был выделен наиболее классический фенотип, отличающийся наличием гиперандрогении и хронической ановуляции [10]. Было также предложено при определении фенотипа СПКЯ исследовать основные нарушения метаболизма у каждой пациентки.

Поскольку СПКЯ является очень распространенным заболеванием (его частота составляет от 6 до 20% в зависимости от используемых диагностических критериев), специалисты отмечают необходимость достижения единства в критериях диагностики [11]. Некоторый прогресс в этом направлении был достигнут на заседании Экспертной группы NIH (США) в декабре 2012 года [12, 13]. Поддерживая Роттердамские критерии как наиболее всеобъемлющие в глобальном контексте, эксперты отметили, что следует рассмотреть более уместное название синдрома, которое было бы менее ориентировано на яичники.

ДЕБАТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ СПКЯ

В настоящее время медицинские эксперты по СПКЯ считают, что название «синдром поликистозных яичников» препятствует прогрессу в данной области и не отражает сложных взаимодействий, характеризующих этот синдром [13]. Кроме того, появление новых определений с использованием в качестве диагностических критериев морфологии яичников, помимо хронической ановуляции и гиперандрогении, увеличивает фенотипическое разнообразие проявления СПКЯ. Экспертная группа NIH рекомендует поддерживать Роттердамские ди-

* Полная версия статьи опубликована в журнале *European Journal of Endocrinology*, 171(2014): 1–29.

агностические критерии [12], но акцентировать внимание на необходимости идентификации конкретного фенотипа для каждой пациентки. Используя возможные комбинации этих критериев, в настоящее время определены 4 различных фенотипа СПКЯ:

I – гиперандрогения (клиническая и биохимическая) и хроническая ановуляция (H-CA);

II – гиперандрогения и поликистоз яичников по данным УЗИ (PCOM), но с овуляторными циклами (H-PCOM);

III – хроническая ановуляция и поликистоз яичников без гиперандрогении (CA-PCOM);

IV – гиперандрогения, хроническая ановуляция и поликистоз яичников (H-CA-PCOM).

Определение конкретных фенотипов у женщин с СПКЯ оправдано с точки зрения метаболизма. В отличие от хронической ановуляции, метаболические нарушения могут доминировать при синдроме на протяжении всей жизни пациентки, за исключением отсутствующих данных о подростковом периоде [1]. Несколько исследовательских групп предполагают, что СПКЯ берет начало в эмбриональной жизни и заключается в программировании метаболической/эндокринной оси у плода, особенно метаболизма углеводов и секреторной функции надпочечников [14, 15, 16, 17, 18]. Действительно, у девочек, которые родились с низким или, наоборот, большим весом для своего гестационного возраста, это является косвенным показателем воздействия стрессовых внутриматочных условий, что позднее проявляется в высокой частоте СПКЯ в подростковом возрасте [19]. Кроме того, у девочек с ранней секрецией андрогенов надпочечниками, клинически проявляемой преждевременным пубархе, выявляются некоторые компоненты СПКЯ, например, резистентность к инсулину и висцеральное ожирение по сравнению со сверстницами [20]. С другой стороны, было высказано предположение, что у некоторых пациенток с преждевременным пубархе позже может развиваться СПКЯ [21]. Кроме того, увеличение доли девушек, у которых СПКЯ развился в подростковом возрасте, свидетельствует об общем патогенезе этих двух нозологий. Также примечательно, что рожденные с малым для гестационного возраста весом девочки, у которых наступило преждевременное адренархе, имеют значительно более высокую склонность к развитию «полноценного» СПКЯ в зрелом возрасте по сравнению с девушками, у которых наблюдается лишь одно из двух вышеупомянутых условий [19]. Данные наблюдения позволяют предположить, что действие неблагоприятных факторов во время внутриутробного и препубертатного периода может значительно повлиять на метаболический, гормональный и репродуктивный фенотип женщины.

Некоторые литературные источники также сообщают об осложнениях СПКЯ в период постменопаузы [22, 23, 24, 25], а именно у женщин с диагнозом, соответствующим критериям NIH. В частности, неблагоприятные метаболические/гормональные условия связаны с несколькими факторами сердечно-сосудистого риска, такими как окислительный стресс, дислипидемия, субклиническое воспаление и нарушение фибринолиза, что повышает частоту сердечно-сосудистых событий у этих женщин по сравнению с лицами

аналогичного возраста, контролирующими свой индекс массы тела (ИМТ). Вместе с тем эти выводы были оспорены последними данными лонгитюдного когортного исследования SWAN (Study of Women's Health across the Nation), изучавшего влияние менопаузы на кардиометаболический профиль. Авторы проанализировали влияние менопаузы на частоту метаболического синдрома у женщин с высоким уровнем андрогенов и нерегулярными менструациями в анамнезе [26]. Анализ 2543 пре- и перименопаузальных женщин, первоначально включенных в исследование SWAN, показал, что с риском превалирующего метаболического синдрома была независимо связана гиперандрогения, но не олигоменорея [27]. В соответствии с результатами проспективного исследования SWAN, в ходе наблюдения за 20 249 женщинами в течение 12 лет было выявлено 497 новых случаев метаболического синдрома. Частота случаев вновь возникшего метаболического синдрома у женщин с гиперандрогенией, олигоменореей и ключевыми признаками СПКЯ согласно критериям NIH была сопоставима с таковой у других участниц исследования. При этом частота инсульта или инфаркта миокарда у женщин с наличием и отсутствием гиперандрогении/олигоменореи существенно не отличалась, и это позволяет предположить, что упомянутые факторы не связаны с ухудшением метаболического здоровья после менопаузы. Однако следует иметь в виду, что женщины с метаболическим синдромом, развившимся до менопаузы, были исключены из исследования.

В отношении метаболического профиля и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) несколько исследований предполагают, что женщины с СПКЯ, диагностированным по критериям NIH, имеют более негативный профиль по сравнению с более «мягкими» фенотипами СПКЯ [10, 11]. Как правило, женщины с классическим СПКЯ характеризуются большей массой тела, но при сравнении групп, подобранных по возрасту и ИМТ, стало очевидно, что выраженность дислипидемии, центрального ожирения, инсулинорезистентности, а также частота метаболического синдрома были значительно выше у женщин с классическим (более «тяжелым») фенотипом СПКЯ. Распространенность метаболического синдрома и выраженности инсулинорезистентности у женщин с «мягким» фенотипом (олиго-ановуляторные пациентки с PCOM, но без гиперандрогении) хоть и повышена [28], но находится ближе к контрольной группе, чем в остальных трех фенотипах [29]. В частности, женщины с этим фенотипом обычно имеют нормальную чувствительность к инсулину, и их метаболический профиль схож с профилями сопоставимых по возрасту женщин с нормальным ИМТ. С другой стороны, недавнее исследование по оценке не только факторов кардиоваскулярного риска, но и толщины интимы-медии сонной артерии показало, что у женщин с СПКЯ и гиперандрогенией данный риск ниже, чем при других классических фенотипах [5]. Как обнаружили M.C. Amato и соавторы, олигоменорея ассоциируется с индексом висцерального ожирения – маркером висцеральной жировой дисфункции и фактором риска ССЗ [30]. Эти данные противоречат общему представлению о том, что фенотипы с избыточным уровнем андрогенов характеризуются самым высоким

кардиоваскулярним ризиком. Однак можна видвинути гіпотезу, що таке несоответствие связано с природой СПКЯ, поскольку у женщин с гиперандрогенией и поликистозом яичников ановуляция может развиваться позже, особенно если у них нормальный вес [18]. Эти выводы подчеркивают недостаточное понимание природы синдрома, исходя из имеющихся данных.

Одной из основных проблем с определением СПКЯ на основе Роттердамских критериев является отсутствие естественного анамнеза синдрома. Так, не существует единого мнения о том, как определить данное состояние в начале и в конце подросткового периода, а также во время и после менопаузы [18, 31]. Кроме того, неизвестно, переходят ли женщины из одного фенотипа в другой, в частности, от овуляторного к ановуляторному СПКЯ, и как это влияет на состояние их здоровья в долгосрочной перспективе. Если ответ на предыдущий вопрос утвердительный, то у женщин с изначально «мягким» фенотипом с возрастом может развиться более «тяжелый» фенотип с неблагоприятными последствиями. В отсутствие отвечающих на этот вопрос данных, с точки зрения патофизиологии выдвинута гипотеза о том, что женщины могут переходить из одного фенотипа в другой в зависимости от воздействия на них ряда факторов, таких как увеличение массы тела, диета и физические упражнения [18, 32].

Самый удивительный аспект – вариабельность СПКЯ в зависимости от метаболических расстройств, в частности, СД-2. Сегодня принято считать, что у женщин с СПКЯ на протяжении многих лет имеются расстройства углеводного обмена – нарушение толерантности к глюкозе и СД-2 [9, 33]. Тщательное изучение имеющихся данных, на которых основано это соображение, четко свидетельствует, что подобное постепенное ухудшение метаболизма глюкозы почти всегда наблюдается у женщин с ожирением и СПКЯ. Действительно, проспективные исследования, в которых выявлена повышенная частота нарушения толерантности к глюкозе и/или СД-2, включали преимущественно пациенток с ожирением и очень высокими значениями ИМТ (более 30 кг/м²) [9, 33, 34, 35]. В то же время исследования, включавшие пациенток с избыточным или нормальным весом, не сообщают о прогрессировании нормогликемии при СД-2, хотя отдельные случаи были зарегистрированы [32, 33, 34].

Кроме того, следует иметь в виду, что хотя худым женщинам с СПКЯ свойственна резистентность к инсулину, ее степень несравнима с таковой у сопоставимых по возрасту женщин, страдающих ожирением. Следовательно, ожирение само по себе кажется определяющим фактором риска для развития инсулинорезистентности, и можно предположить, что возникновение СД-2 у женщин с СПКЯ – это вторичное патологическое явление в связи с увеличением массы тела, поскольку ожирение и СПКЯ часто сосуществуют одновременно [33]. Эта гипотеза была выдвинута несколькими исследовательскими группами [34, 35, 36, 37], которые сообщили о значительно более высокой распространенности СПКЯ среди женщин с избыточным весом и ожирением по сравнению с их худыми сверстницами, однако некоторые другие исследования этот вывод не подтверждают [38]. Кроме того, было показано, что обращающиеся

за медицинской помощью женщины с СПКЯ имеют более тяжелый вариант синдрома, нежели страдающие им женщины, которые обходятся без медицинской помощи [39]. Это наблюдение может объяснить ошибки в оценке синдрома медицинскими экспертами, поскольку они имеют дело с самыми тяжелыми формами заболевания.

Дизайн проспективных исследований, включающих женщин от подросткового периода до менопаузы с различными формами СПКЯ, позволит дать окончательный ответ по поводу влияния различных фенотипов на метаболический профиль. Следует подчеркнуть, что этот вопрос имеет первостепенное значение, поскольку в зависимости от выбранной популяции у 20–25% женщин с диагнозом СПКЯ может иметь место его овуляторная форма, а от 10 до 20% женщин могут страдать негиперандрогенной формой СПКЯ [13].

ЭТИОЛОГИЯ СПКЯ: ВНУТРИУТРОБНЫЙ ПЕРИОД, ВЕС ПРИ РОЖДЕНИИ, НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И ИСХОДЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Среди экспертов отсутствует единое мнение по поводу этиологии СПКЯ [16], в то же время сформулирован ряд гипотез о его генетическом и экологическом происхождении. Как отмечалось выше, фенотип СПКЯ можно выявить, начиная с младенчества и до половой зрелости, исходя из predisposing воздействий окружающей среды и генетических факторов [18]. Существует ряд доказательств, что СПКЯ может частично зависеть от генов [17]. Вместе с тем маловероятно, что синдром представляет собой результат дефекта лишь одного гена; скорее всего, он является поли- или олигогенным [40, 41]. С другой стороны, малый вес при рождении и воздействие на плод андрогенов может способствовать развитию фенотипа СПКЯ [39]. Кроме того, малый вес при рождении ассоциируется с инсулинорезистентностью и ожирением в зрелом возрасте [42]. Согласно одной из гипотез, клинические признаки СПКЯ могут развиваться вследствие генетически детерминированной повышенной секреции андрогенов яичниками, начиная с периода полового созревания или, вероятнее всего, задолго до пубертатного периода [42, 43], поэтому типичные клинические и биохимические признаки СПКЯ могут являться результатом воздействия избытка андрогенов в период половой зрелости или перед ним. Путем такого влияния на гипоталамо-гипофизарную ось гиперандрогения плода способствует избыточной выработке лютеинизирующего гормона (ЛГ) и приводит к дальнейшему развитию абдоминального ожирения и инсулинорезистентности [17]. Измененная стероидами регуляция отрицательной обратной связи для ЛГ вместе с возникшей из-за инсулинорезистентности компенсаторной гиперинсулинемией может нарушать овуляторную функцию и вызывать ановуляцию [43]. Кроме того, могут играть роль и внутриматочные факторы, которые оказывают воздействие на массу тела при рождении, а также возможные изменения внутриутробной среды [18]. Ретроспективные анализы показали, что для девушек, родившихся с малым для гестационного возраста весом, характерно раннее пубархе, раннее менархе и более позднее развитие СПКЯ [18]. Задержка внутриутробного разви-

тия часто ассоциируется с преждевременным пубархе и гиперинсулинизмом у девочек и с функциональной яичниковой гиперандрогенией и нарушением толерантности к глюкозе у взрослых женщин [20]. У дочерей женщин с СПКЯ повышен уровень антимюллерового гормона (АМГ) в младенческом периоде, раннем детстве и препубертате [17]. Относительно внутриутробного воздействия андрогенов в плаценте женщин с СПКЯ выявлена низкая активность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа и ароматазы [44]. Преждевременное половое созревание может привести к развитию как минимум одного подтипа СПКЯ. Недавно было сделано предположение, что на возраст менархе у женщин с СПКЯ влияет ИМТ и генетические варианты гена LIN28B [45]. Исследования по изучению грудного вскармливания у женщин с СПКЯ показало отсутствие в период беременности корреляции уровня дегидроэпиандростерона (ДЭА) сульфата, тестостерона и индекса свободного андрогена с увеличением размера груди или продолжительностью грудного вскармливания [46].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ И УЗИ ЯИЧНИКОВ

Лабораторные показатели и биомаркеры Тестостерон

Определение общей концентрации тестостерона – основного циркулирующего активного андрогена – в сыворотке крови рекомендовано в качестве первой линии оценки избытка андрогенов у женщин [47]. Сывороточная концентрация тестостерона также может иметь решающее значение в выявлении андроген-секретирующих опухолей, хотя быстрое прогрессирование симптомов вирилизма в анамнезе помогает предположить, что именно лежит в основе опухоли – избыток андрогенов или диффузная гиперплазия тека-клеток граафова фолликула. Измерения уровня общего тестостерона в любое время менструального цикла вполне достаточно, поскольку его концентрация варьирует незначительно. Простая парадигма для выявления гиперандрогении при СПКЯ представлена на рисунке.

Вместе с тем полученные значения могут совпадать с нормальными показателями здоровых женщин. Такая низкая чувствительность частично обусловлена различиями между лабораторными наборами, а также отсутствием

точности во многих наборах по определению концентрации тестостерона у женщин. Подавляющее большинство лабораторий, выполняющих анализ на общий тестостерон, используют прямые методы без проведения экстрагирования перед иммунологическим исследованием [48, 49]. Большинство иммунологических анализов дают более высокие значения, чем результаты, полученные с использованием сочетания масс-спектрометрии с газовой хроматографией (GC-MS) или с жидкостной (LC-MS/MS) [50, 51], которые рекомендованы в качестве «золотого стандарта» оценки уровня стероидных гормонов [52, 53].

Свободный тестостерон, андростендион и ДЭА

Анализ на свободный тестостерон не следует проводить из-за его неточности [48]. Индекс свободного андрогена рассчитывается как соотношение между общим тестостероном и глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и, возможно, является самым чувствительным показателем для оценки гиперандрогении при СПКЯ [7] и наиболее предпочтительным. До недавнего времени отсутствовали доказательства того, что определение уровня андростендиона (прямого предшественника тестостерона, который не связывается с ГСПС) имеет большую специфичность и чувствительность по сравнению с общим тестостероном для выявления гиперандрогении у женщин с СПКЯ [7]. Однако одно из новых исследований показало лучшую чувствительность и специфичность андростендиона в сравнении с тестостероном для такого анализа, при этом оба стероида определяли с помощью LC-MS/MS [54]. Возможность выделения на этом основании отдельного подфенотипа женщин с овуляторной дисфункцией и PCOM предстоит еще исследовать. Точно так же в обычной клинической практике нет необходимости определять уровень ДЭА – стероида, имеющего преимущественно надпочечниковое происхождение. Но если источником избытка андрогенов является опухоль, то ДЭА может быть предиктором андроген-секретирующей карциномы надпочечников [55, 56].

Определение андрогенов методом масс-спектрометрии

В течение нескольких лет метод LC-MS/MS был равен методу GC-MS. Появление методов химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) и ионизации элек-



РИСУНОК. ПАРАДИГМА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ ПРИ СПКЯ

трораспылением (ESI) позволило объединить жидкостную хроматографию и масс-спектрометрию (LC-APCI и LC-ESI соответственно) [57]. Недавно было показано, что использование экстремально высокого давления (значительно выше, чем при стандартной жидкостной хроматографии) позволяет получить рекордную производительность сроков разделения. Этот подход является основой для развития ультрапроизводительной жидкостной хроматографии с улучшенной скоростью анализа, чувствительностью и разрешением. Но пока LC-MS/MS не получил широкого распространения в связи с высокими затратами на материалы, необходимостью специальных навыков и невозможностью выполнения автоматического анализа, что делает этот метод непрacticным при большом количестве исследований.

Профиль стероидных гормонов при СПКЯ традиционно измеряется с использованием 24-часовых образцов мочи, при этом наиболее весомым результатом является повышение 5 α -редуктазы, уровни которой разнятся в зависимости от функции надпочечников и аномалий данного фермента [58, 59]. Совсем недавно для женщин с СПКЯ использовался LC-MS/MS, который показал себя как более чувствительный метод диагностики избытка андрогенов [60], в частности, у ановуляторных женщин с СПКЯ [61].

Глобулин, связывающий половые гормоны

В эпидемиологических исследованиях низкий уровень ГСПС показал отличную диагностическую точность в выявлении СПКЯ, которая даже превосходит таковую для андрогенов [62]. Низкая концентрация ГСПС является суррогатным маркером инсулинорезистентности и избытка андрогенов, что позволяет прогнозировать восприимчивость к развитию метаболического синдрома и гестационного диабета у женщин с СПКЯ [63, 64, 65, 66]. Женщины с СПКЯ, имеющие избыточный вес или ожирение, характеризуются пониженным уровнем ГСПС, что, по-видимому, преимущественно обусловлено чрезмерным количеством жиров в организме, а не инсулинорезистентностью и избытком андрогенов [67]. Таким образом, литературные данные все еще поддерживают концепцию, что ГСПС, скорее всего, только косвенно влияет на фенотип СПКЯ, вероятно, путем изменения биодоступности андрогенов в тканях-мишенях. Наконец, было обнаружено, что полиморфизм гена, кодирующего ГСПС, может быть связан с пониженным уровнем глобулина у женщин с СПКЯ, независимо от влияния инсулинорезистентности и ожирения [68, 69].

Выбор диагностических процедур при повышенном уровне тестостерона

Прежде чем поставить диагноз СПКЯ, следует провести дифференциальный диагноз с другими причинами повышенной концентрации тестостерона в сыворотке крови. Если тестостерон в два раза превышает нормальный уровень, что увеличивает вероятность наличия андроген-секретирующей опухоли, рекомендуется провести измерение уровня ДЭА вместе с визуализационным исследованием надпочечников (при выборе между КТ и МРТ предпочтение следует отдать первой) [56]. Если концентрация ДЭА в норме, должен быть рассмотрен диагноз

диффузной гиперплазии тека-клеток граафова фолликула, которая, как правило, связана с инсулинорезистентностью, и диагноз андроген-секретирующей опухоли яичников. С другой стороны, уровень ДЭА может быть снижен в случае дефекта фермента сульфатазы и рака коры надпочечников. При опухолях яичников повышение уровня тестостерона может быть ЛГ-зависимым, и в некоторых случаях его можно снизить с помощью терапии агонистами гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ), эстроген-гестагенами или ципротерона ацетатом [70]. Следует отметить, что диффузная гиперплазия тека-клеток граафова фолликула и андроген-секретирующие опухоли являются ЛГ-зависимыми и, следовательно, должны быть дополнительно изучены с помощью визуализационного исследования [71]. Реже повышение общего сывороточного тестостерона может быть связано с ростом ГСПС, вероятно, возникшим в результате использования лекарств с эстрогенным эффектом (тамоксифен и ралоксифен), либо в связи с гипертиреозом или заболеваниями печени, в частности, портальной гипертензией с первичным циррозом [57]. Если же тестостерон чуть выше верхней границы нормы, то вероятен диагноз СПКЯ. Однако следует тщательно проверить наличие неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы [72] путем измерения базального или адренокортикотропин-стимулированного уровня 17-гидроксипрогестерона и, в зависимости от клинической ситуации, наличие синдрома Кушинга с помощью полного исследования надпочечников, включая пробу подавления дексаметазоном.

Выбор диагностического подхода при нормальном уровне тестостерона

Важно отметить, что уровень тестостерона в сыворотке крови может быть нормальным даже у женщин с гирсутизмом. Однако при этом следует рассмотреть факторы, которые могут обусловить его неверно низкие концентрации, для чего рекомендуется выполнить альтернативный анализ с применением метода LC-MS/MS. С целью определения влияния низкой концентрации ГСПС, которая характерна для пациенток с СПКЯ, необходимо измерить уровень глобулина вместе с уровнем тестостерона, чтобы с использованием стандартных формул рассчитать уровень свободного тестостерона [73] (рисунок). ГСПС обычно снижается при избытке жиров в организме, метаболическом синдроме или семейном анамнезе сахарного диабета.

По-прежнему спорным остается вопрос, может ли чувствительность андрогенных рецепторов, детерминированная полиморфизмом CAG-повторов, быть информативной в качестве определения гиперандрогении при нормальном уровне свободного тестостерона. То есть уменьшение количества CAG-повторов андрогенных рецепторов, не являющееся генетическим маркером СПКЯ, ассоциируется с более высокими концентрациями тестостерона в сыворотке крови [74, 75, 76].

Скрининг СД-2 и инсулинорезистентности

Глюкоза плазмы крови натощак и уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – не чувствительные методы скрининга СД-2 в случаях риска, таких как наличие

СПКЯ [77, 78], хотя уровень глюкозы натощак может быть использован как инструмент скрининга с применением скорректированных критериев [79]. Согласно рекомендациям AERCOS, тест на толерантность к глюкозе должен быть выполнен у всех женщин, страдающих ожирением, а также у худых женщин с СПКЯ старше 40 лет при наличии гестационного диабета в анамнезе или семейного анамнеза СД-2 [80, 81]. Не следует в качестве рутинной клинической процедуры проводить измерения концентрации инсулина в сыворотке крови и оценку инсулинорезистентности [82].

Гиперсекреция ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ

Гиперсекреция ЛГ в результате повышенного выброса ГнРГ является достаточно характерным признаком СПКЯ, особенно у худых женщин с олигоменореей [83]. Данный консенсус не поддерживает использование лишь одного измерения ЛГ из-за его внутренней изменчивости [5]; ЛГ нужно измерить в фолликулярной фазе менструального цикла или в случайном порядке при наличии аменореи. Из-за пульсирующего характера секреции ЛГ в сомнительных случаях следует провести несколько измерений. Считается, что регуляция функции этого гонадотропина незначительно нарушена у более 75% женщин со скрытым СПКЯ [7]. Следует отметить, что ожирение влияет на амплитуду выделения ЛГ, но не на частоту [84]. Эти данные свидетельствуют против использования отношения ЛГ/ФСГ (фолликулостимулирующий гормон) в качестве критерия для диагностики СПКЯ. В любом случае, повышенный уровень ЛГ в крови не является редкостью у женщин с СПКЯ без ожирения и, возможно, у женщин с избыточным весом или незначительным ожирением. Измерения уровня сывороточного ЛГ также могут быть особенно полезны в дифференциальной диагностике нормогонадотропной аменореи – наиболее распространенного частого состояния диагноза, конкурирующего с диагнозом гипоталамической аменореи, связанной с более низким уровнем ЛГ по сравнению с ФСГ [85].

Антимюллеров гормон

В течение последних 10 лет АМГ был признан важным маркером количества малых антральных фолликулов. Он используется не только для определения овариального резерва, но также отражает количество фолликулов, имеющих в яичниках с морфологией поликистоза (PCOM). Концентрации сывороточного АМГ коррелируют с количеством антральных фолликулов и степенью менструальных нарушений [86, 87, 88]. Было обнаружено, что сывороточный АМГ коррелирует с тяжестью как гиперандрогении [90], так и олигоовуляции у женщин с СПКЯ [91, 92]. Будущие исследования должны изучить прогностическую ценность АМГ в отношении исхода лечения и, в частности, индукции овуляции [89]. Разные результаты исследований, изучающих уровень АМГ у женщин с СПКЯ, можно объяснить методологическими проблемами анализов сывороточного АМГ. В ближайшее время планируется внедрение более совершенных видов анализов, поэтому пока невозможно предложить единый диагностический порог для сывороточного уровня АМГ, который является предиктором дисфункции яичников при СПКЯ [93].

Эстрон

Относительно мало внимания в диагностике СПКЯ уделяется сывороточной концентрации эстрогенов. Обычно эстрогенное состояние считается нормой, в отличие от других причин аменореи, обусловленных избытком андрогенов, поэтому можно ожидать, что эстрогены могут быть потенциальным маркером СПКЯ. По данным одного из исследований, сочетание сывороточного эстрона и индекса свободных андрогенов было выраженным предиктором СПКЯ [94].

Витамин D

Дефицит витамина D очень распространен у женщин с СПКЯ, особенно у страдающих ожирением [95]. Было высказано предположение, что статус витамина D может способствовать развитию связанных с СПКЯ метаболических нарушений, в основном, инсулинорезистентности и непереносимости глюкозы [95]. Последние данные, основанные на недавнем систематическом обзоре, свидетельствуют в пользу обратной связи между витамином D в сыворотке крови и массой тела и метаболическими изменениями при СПКЯ [96, 97]. Дефицит витамина D также может влиять на фертильность у женщин с СПКЯ. Установлено, что рецепторы витамина экспрессируются в яичниках, особенно в зернистых клетках, а также в гипофизе и эндометрии [98, 99, 100]. Выявлено, что в условиях *in vitro* ЛГ стимулирует АМГ в зернистых клетках [101], но основные рецепторы АМГ также были обнаружены в центральной нервной системе [102, 103]. Следовательно, можно предположить, что АМГ может обладать экстраовариальным действием. Интересно, что витамин D регулирует выработку АМГ в различных клетках, в частности, в зернистых [104]. Промотор гена АМГ, по-видимому, содержит элемент ответа на витамин D. Кроме того, было выявлено присутствие рецепторов витамина D в преоптической области гипоталамуса и в иммортализованных ГнРГ-1-клетках [105]. В связи с этим ожидается, что в ближайшие несколько лет будет установлена потенциальная роль связи АМГ и витамина D.

Конечные продукты избыточного гликозилирования

Недавно было замечено, что конечные продукты избыточного гликозилирования (AGEs) могут не только быть посредниками в развитии метаболического синдрома, но и влиять на функцию яичников. Их концентрация в сыворотке крови исследовалась у худых и полных женщин с СПКЯ [106], также оценивалась концентрация AGEs и их рецепторов в тека-клетках и клетках гранулы [107]. Предложенная роль системы AGEs в развитии фолликулов в яичниках может помочь в прогнозировании исхода лечения бесплодия [108].

Протеомики

Стремление использовать новые биомаркеры для определения этиологии или осложнений СПКЯ способствовало применению протеомики [109]. До сих пор публикации в этой области включали исследования различных тканей, взятых у небольшого количества женщин, и в итоге была предложена панель возможных биомаркеров. Ранние ис-

следования наиболее легко доступной ткани – плазмы крови – показали нарушенную экспрессию белков острой фазы воспаления и маркеров воспаления [110, 111]. Белки из салниковой жировой ткани были связаны с промежуточным метаболизмом, окислительным стрессом и дифференциацией [111, 112]. Протеомический анализ овариальной ткани при СПКЯ и при нормальной морфологии яичников выявил набор из 69 белков, ассоциированных с клеточным метаболизмом, большинство из которых активировались при СПКЯ [113].

Оценка морфологии яичников

С появлением трансвагинального УЗИ исследование числа фолликулов стало основным способом оценки морфологии поликистозных яичников (PCOM). Увеличение объема и области яичников также рассматриваются как точные маркеры PCOM, при условии, что измерения проводятся на срединных участках (медиане) яичников. В настоящее время достигнут почти всеобщий консенсус, согласно которому избыток фолликулов и увеличение яичников являются основными УЗИ-критериями диагностики PCOM [93].

Предметом разногласий по-прежнему является установление нормальных значений для количества фолликулов в яичнике (follicle number per ovary, FNPO), а также объема яичников и особенно их точных порогов, чтобы отличить нормальные яичники от PCOM. С появлением УЗИ высокого разрешения на Роттердамском консенсусе 2003 г. для диагностики PCOM был предложен порог FNPO (≥ 12 фолликулов 2–9 мм в диаметре в обоих яичниках) [114], который сейчас выявляется более чем у 50% нормальных молодых овуляторных женщин [115]. Скорее всего, такая ситуация обусловлена существенным улучшением степени пространственного разрешения в новых УЗИ-сканерах. Поэтому данный вопрос был пересмотрен в двух недавних исследованиях, сравнивающих СПКЯ с контролем [116, 117], выводом которых стало предложение повысить диагностический порог до ≥ 19 и ≥ 26 фолликулов в яичнике соответственно. Трехмерное УЗИ по сравнению с двухмерным позволяет обнаружить больше фолликулов у пациенток с PCOM, чего не наблюдается при визуализации нормальных яичников [118, 119, 120]. Трехмерное УЗИ весьма многообещающе в оценке PCOM, но имеющихся данных все же пока недостаточно, чтобы рекомендовать его в качестве рутинного исследования [89].

Объем яичников является хорошим суррогатным маркером PCOM, но обладает меньшей чувствительностью по сравнению с FNPO для различения пациенток с PCOM и женщин группы контроля. Поэтому его использование для диагностики PCOM рекомендуется в случаях, если качество визуализации не позволяет достоверно оценить FNPO, особенно когда выполнить трансвагинальное УЗИ не представляется возможным, например, у девочек-подростков [5]. По причине некоторых различий в зависимости от возраста, этнической принадлежности и массы тела, настоятельно рекомендуется применять локальные значения нормы, если же таковые отсутствуют, может быть использован порог объема яичников ≥ 10 мл. Соотношение стромы яичника к его общему размеру может быть хорошим крите-

рием диагностики СПКЯ при точке разделения 0,32, указывающим на связь с гиперандрогенией [121]. Тем не менее, на сегодняшний день имеется лишь несколько исследований, подтверждающих диагностический потенциал этого параметра. В целом объем стромы яичников и их общий размер хорошо коррелируют, поэтому в клинической практике измерение стромы может и не понадобиться. И поскольку у исследователей нет единых данных относительно точек разделения для сосудистых показателей при доплер-исследовании, этот метод неприменим для различения PCOM и нормальной морфологии яичников [93].

ОЖИРЕНИЕ, ТЕЛОСЛОЖЕНИЕ И ПИТАНИЕ

Ожирение, особенно по абдоминальному типу, несомненно, является полезным клиническим предиктором метаболических нарушений, которые могут быть обнаружены на ранних стадиях СПКЯ, а иногда и предшествовать его развитию. При СПКЯ ожирение наблюдается очень часто, однако репрезентативные демографические данные о его распространении отсутствуют. Большинство исследований в этой области являются перекрестными и ретроспективными по дизайну или же типа «случай-контроль», и преимущественно включают пациенток, нуждающихся в лечении [122]. Однако обращение за медицинской помощью может сильно зависеть от степени озабоченности пациентки имеющимися симптомами, осознания заболевания и социально-экономического статуса [39]. Следовательно, более четкую картину связи СПКЯ и ожирения позволят дать исследования, в которых синдром выявляется в процессе скрининга не отобранной специально для этого популяции. Кроме того, до сих пор доподлинно не установлено направление и причины связи между СПКЯ и ожирением [66, 105]. Вполне возможно, что в патогенезе СПКЯ определенным образом участвуют такие факторы, как расход энергии, питание и его качество, особенно уровень AGEs [123], но отсутствие точной методики и тщательно контролируемого прямого наблюдения за жизнью пациенток оставляет вопрос нерешенным.

На сегодняшний день точно установлено следующее: СПКЯ и ожирение тесно связаны, а ожирение, особенно абдоминальное (висцеральный фенотип) ухудшает метаболизм и репродуктивные возможности при СПКЯ [67]. Кроме того, не исключено, что избыток андрогенов способствует абдоминальному ожирению, начиная с раннего возраста, а оно, в свою очередь, влияет на инсулинорезистентность [18]. Ожирение также тесно ассоциируется с серьезным метаболическим заболеванием, сопутствующим СПКЯ – СД-2 (возможно, благодаря известной ассоциации ожирения и инсулинорезистентности). Продольные (лонгитюдные) исследования показывают, что существует риск развития СД-2 при СПКЯ, который возрастает с увеличением ИМТ и чрезвычайно высок при ИМТ более 30 [9, 33, 124]. Существует также доказательство наличия специфического нарушения функции адипоцитов у женщин с СПКЯ [125]. Адипонектин, секретирующийся в жировой ткани адипокинами, имеет внутреннюю инсулин-сенсibiliзирующую активность, опосредованную активацией аденозинмонофосфат-киназы [126]. Высокая молекулярная масса адипо-

нектинна тесно зв'язана з чутливістю до інсуліну, і його низький рівень в крові асоціюється з ожирінням і являється прогностичним фактором для СД-2. Установлено, що рівень адипонектину з високою молекулярною масою знижується у деяких пацієнток з СПКЯ незалежно від ІМТ, розподілення жиру і інсулінорезистентності. Можливо, це пов'язано з вираженістю гіперандрогенії через посилене діяння тестостерону на функції адипоцитів [127].

Розподілення жиру в животі/вісцеральній області вкрай рідко повністю обумовлено метаболічними порушеннями, спостережуваними у жінок з СПКЯ. Тем не менше, таке розподілення разом з кількістю жиру в значній ступені сприяє вираженості і тяжкості фенотипа СПКЯ [128]. Було показано, що жирові тканини при СПКЯ мають аномальну морфологію і функцію. В частині, адипоцити у жінок з СПКЯ являються гіпертрофічними, а активність симпатическої нервової системи в стосунку до жирової тканини в брюшній порожнині порушена [129]. Зміни в морфології і функції жирової тканини, пов'язані з її зниженою васкуляризацією і, як наслідок, гіпоксією, призводять до невираженого місцевого запалення з підвищеною продукцією цитокінів, хемокинів, адіпокинів (вільних жирних кислот, лептина, резистину і висфатину) і зниженню вироблення адипонектину [129]. Примітно, що таке хронічне запалення пов'язано з розвитком місцевої і системної інсулінорезистентності, і, можливо, через цей механізм реалізується СД-2 і інші фактори ризику ССЗ [130].

Причина аномальної структури і функції жирової тканини при СПКЯ неясна. Існуючі дані свідчать про те, що в цей процес можуть бути косвенно залучені андрогени. В частині, вони сприяють гіпертрофії адипоцитів шляхом впливу на експресію ферментів і білків, що беруть участь в ліпідному і вуглеводному обміні, окислювальному стресі і диференціації преадипоцитів в зрілі адипоцити [131]. Крім того, андрогени посилюють ліполіз, що призводить до збільшення вільних жирних кислот [132]. Однак не можна виключити роль внутрішніх дефектів проліферації і диференціації адипоцитів, що, безумовно, стане областю досліджень в найближчому майбутньому. Недавно у жінок з СПКЯ була виявлена зв'язок між станом активації макрофагів і інсулінорезистентністю. Серед іншого, було виявлено, що високий рівень експресії гена CD11c (ITGAX) і концентрація фактора некрозу опухолі α в підшкірній жировій клітинці були значно вище у жінок з СПКЯ. При цьому ген CD11c матричної РНК мав велике значення в моделях прогнозування рівня фактора некрозу опухолі α . А провоспаленні властивості останнього можуть значно впливати на патогенез інсулінорезистентності у жінок з СПКЯ [133].

НАРУШЕННЯ СНА ПРИ СПКЯ

Небагато досліджень мають дані, що дозволяють передбачити, що обструктивне апноє сна більш поширене у страждальчих ожирінням жінок з СПКЯ (як в

підлітковому віці, так і в період репродуктивного) порівняно з населенням в цілому [134, 135]. Порушення дихання вночі і сонливість в денний час в 2–3 рази частіше спостерігаються у пацієнток з СПКЯ і ожирінням. В той же час жінки з СПКЯ і нормальним вагою не мають підвищеного ризику порушень сна порівняно з здоровими жінками з нормальним ІМТ [136]. ІМТ, інсулінорезистентність і порушення толерантності до глюкози – фактори ризику для розвитку розладів сна при СПКЯ, аналогічні описаним в дослідженнях без участі пацієнток з цим синдромом. С обструктивним апноє сна при СПКЯ може бути також пов'язаний надмір андрогенів. Наявність обструктивного апноє сна збільшує кардіометаболічний ризик у жінок з СПКЯ точно так же, як і у осіб без СПКЯ [137], в той же час лікування обструктивного апноє сна шляхом підтримки постійного позитивного тиску в дихальних шляхах пов'язано з зменшенням кардіометаболічних порушень при СПКЯ [138]. Слід зазначити, що майже всі дослідження на цю тему мають перехресний дизайн з малим розміром вибірки, що ускладнює формулювання зв'язку між СПКЯ і обструктивним апноє сна. Тем не менше, на сьогодні представляється цілорозумним проводити скринінг розладів сна з допомогою клінічних опитувальників у жінок з СПКЯ і ожирінням. В разі клінічного підозріння на таке порушення по результатам опитування пацієнтки повинна бути направлена в медичний центр, де займаються розладами сна, для проведення полісомнографії і подальшого обстеження.

ПСИХОЛОГІЧЕСЬКІ СИМПТОМИ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПРИ СПКЯ

В доповнення до таких ознак і симптомів, як гірсутизм, акне, нерегулярні менструації, безпліддя і надмірна маса тіла, не виключена певна зв'язок між СПКЯ і психічними розладами [139, 140, 141, 142], які можуть мати значний вплив на якість життя жінок [143, 144, 145]. Небагато досліджень по даному питанню показують, що жінки з NIH- і не-NIH фенотипами СПКЯ мають схожі психологічні профілі. Це дозволяє передбачити, що психологічна дисфункція має місце навіть у жінок з «м'яким» фенотипом синдрому [145], тому необхідно оцінити психологічну функцію і якість життя у всіх жінок з СПКЯ, наприклад, з допомогою відповідних опитувальників або структурованих інтерв'ю.

Найбільш поширеними опитувальниками, які використовуються для оцінки тривоги, депресії і інших психологічних аспектів, є госпітальна шкала тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, опитувальник HADS) [146], шкала самооцінки Розенберга (Rosenberg's Self-Esteem Scale) [147], шкала тривоги Бека (Beck Anxiety Inventory), що оцінює частоту симптомів тривоги [148], і шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory), що вимірює фізичні, емоційні і психічні симптоми депресії [149]. Ще один великий опитувальник, що оцінює, серед іншого, рівень депресії і тривожності – контрольний список симптомів 90

(Symptom Checklist 90, SCL-90-R) [150]. Выбор типа анкеты во многом зависит от исследователя. Для изучения качества жизни, обусловленного здоровьем, очень часто используется короткая форма опросника-36 (Short Form-36 questionnaire, SF-36) [151], а для больных с СПКЯ может быть использован опросник PCOSQ (Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire), который включает в себя анализ эмоций, влияния волос на теле, веса, проблем с менструальным циклом и бесплодия [152].

Согласно имеющимся данным опросников SF-36 и PCOSQ, СПКЯ может оказывать значительное негативное влияние на психологическое благополучие и качество жизни женщин [143, 153, 154, 155, 156, 157]. Большинство когортных исследований показали, что распространенность тревоги [158] и депрессии [158, 159, 160, 161] может быть выше ожидаемых. При этом у женщин с СПКЯ наблюдается более высокая частота депрессивных эпизодов, социофобии, расстройств пищевого поведения и попыток суицида по сравнению с контрольной группой [161]. Одно из недавних исследований показало, что депрессия в большей мере ассоциируется с бесплодием, а тревога – с избыточным весом и ожирением [162], в то время как другие исследователи установили, что ожирение само по себе связано с депрессией [163, 164]. Интересны результаты проспективного исследования, показавшие, что после 6 месяцев приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) были существенно улучшены показатели опросника PCOSQ, касающиеся влияния волос на теле и менструальных нарушений, также наблюдалось улучшение в отношении гирсутизма и нерегулярного менструального цикла. Вместе с тем депрессия и тревога получили среднюю оценку, а уровень депрессии не показал значительного изменения [165]. А потеря веса у женщин с СПКЯ и ожирением уменьшала депрессию и улучшала качество жизни [166].

В то же время до сих пор остается спорным вопрос о существовании связи между гормональным и метаболическим профилем и психологическими симптомами. Было показано, что у женщин с СПКЯ и более высоким уровнем тревоги уровень андрогенов (тестостерона и индекса свободных андрогенов) выше, чем у пациенток с более низкими баллами тревожности, независимо от ИМТ [145, 167]. Но другие исследования не подтвердили эти выводы [163, 168].

Кроме того, существуют данные об изменении стресс-реактивности у женщин с СПКЯ (задокументировано повышение уровня адренокортикотропного гормона и кортизола при ответе на стресс) [169], нарушении активации интерлейкина 6-го типа после стресса [163] и повышенной активности симпатической нервной системы [170].

Вопросом повышенного интереса также является физиологический пол и психологическая сексуальность при СПКЯ по причине потенциального воздействия высоких уровней тестостерона на психологические функции и поведение. Формирование роли женского пола зависит от принятия женщиной себя во всех биологических аспектах, вопросах зрелости и социальной роли. Обнаружено, что более молодые женщины с СПКЯ больше зависят от биологической сферы, в частности, беспокоятся по поводу нарушений менструального цикла и бесплодия. Взрослые женщины с

СПКЯ, напротив, чаще сексуально не дифференцированы из-за сниженной самооценки с точки зрения биологической зрелости и социальной роли [171].

В любом случае, высокая распространенность депрессии и тревоги у пациенток с СПКЯ свидетельствует в пользу включения психологической оценки в начальное обследование и применение ее на дальнейших этапах лечения и после него.

ФАКТОРЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА **Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция**

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют об увеличении распространенности классических и неклассических факторов риска ССЗ у женщин с различными фенотипами СПКЯ, диагностированного в соответствии с Роттердамскими критериями. Недавние исследования показали, что фенотипическая изменчивость, в частности, овуляторная функция и гиперандрогения, сильнее всего влияют на сердечно-сосудистый и метаболический риски [54, 172]. СПКЯ и ожирение действуют синергически, нарушая чувствительность к инсулину и тем самым повышая частоту инсулинорезистентности у этих женщин. Было показано, что у женщин с СПКЯ инсулинорезистентность артериальных эндотелиальных клеток связана со снижением синтеза и высвобождением оксида азота, повышенной инактивацией оксида азота после его освобождения из эндотелиальных клеток и повышением синтеза сосудосуживающих веществ, что приводит к увеличению сосудистой жесткости и нарушению сосудорасширяющего действия инсулина [173]. Кроме того, гиперинсулинемия оказывает непосредственное гипертрофическое действие на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов и совместно с инсулинорезистентностью стимулирует синтез эндотелина-1, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию [174].

Роль липо-окислительного стресса

Наиболее распространенным метаболическим нарушением при СПКЯ является дислипидемия, которая имеется у 70% больных и наиболее часто представлена гипертриглицеридемией, а также низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и холестерина мелких липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – атерогенной дислипидемией, типичной для состояния инсулинорезистентности [170]. При этом ХС-ЛПНП, вероятнее всего, больше зависит от уровня андрогенов [175, 176]. Однако влияние дислипидемии при различных фенотипах СПКЯ не изучено. Похоже, метаболические нарушения, в том числе дислипидемия, передаются от женщин с СПКЯ к родственникам первой линии [177] и могут усугубляться при ожирении [176] и старении [178]. Влияние ИМТ на тяжесть дислипидемии остается спорным и может зависеть от происхождения женщин с СПКЯ [177, 178]. В Европе женщины с СПКЯ имеют разный уровень липидов: в то время как уровень триглицеридов повышался почти повсеместно, в некоторых кавказских популяциях уровень ЛПВП был значительно ниже, а уровень ЛПНП – выше по сравнению с другими группами населения или контролем [179, 180]. По-

этому детальная оценка распространенности различных форм дислипидемии по-прежнему необходима.

Предполагается, что длительное воздействие андрогенов может привести к дислипидемии с помощью различных механизмов, например, активности липопротеинлипазы [181], а избыток андрогенов модифицирует ЛПНП в начале жизни женщин с СПКЯ [182], приводя к длительному периоду дальнейшей окислительной трансформации, которая может способствовать большему атерогенному потенциалу [183]. СПКЯ ассоциируется с окислительным стрессом, который характеризуется повышенной выработкой свободных радикалов с последующим снижением в сыворотке крови уровня всех антиоксидантов, даже у женщин без ожирения [184]. Некоторые данные свидетельствуют о повышении окислительного стресса в митохондриях лейкоцитов периферической крови [185], но это не было подтверждено в митохондриях мышечной ткани [186]. Кроме того, выявлен ряд аномальных маркеров окислительного стресса у женщин с СПКЯ, независимо от наличия у них избыточного веса [187]. Окислительный стресс при СПКЯ может участвовать в системном воспалении и вместе с инсулинорезистентностью и последующей гиперинсулинемией способствовать нарушению регуляции тека-ткани яичников и дисфункции эндотелиальных клеток, что проявляется гиперандрогенией, ановуляцией и сердечно-сосудистыми нарушениями [188]. Недавно было обнаружено, что в ооцитах мышей инсулинорезистентность нарушает функцию митохондрий через повреждение матричной ДНК [189]. Этот «трансгенерационный» эффект может быть экстраполирован на человека, поскольку у матерей с СПКЯ и их новорожденных была выявлена аналогичная картина окислительного стресса, свидетельствующая о том, что нарушенная окислительная среда матери в будущем может способствовать метаболической уязвимости ее потомства [190].

Роль глико-окислительного стресса: AGEs

AGEs являются продуктами гликозилирования или гликоокисления белков и липидов; повышение их уровня в сыворотке крови, характерное для женщин с СПКЯ, зависит от ожирения, инсулинорезистентности и концентрации глюкозы в крови [106].

Сывороточные значения AGEs тесно и положительно связаны с уровнями сывороточного эндотелина-1, являясь маркером эндотелиальной дисфункции у женщин с СПКЯ [191]. Таким образом, их повышение в сыворотке крови у молодых женщин с СПКЯ без явных традиционных факторов риска ССЗ может свидетельствовать о раннем начале сердечно-сосудистого заболевания. Кроме того, прямая корреляция сывороточной концентрации AGEs с уровнем тестостерона в сыворотке женщин с СПКЯ означает, что оба этих фактора задействованы в патофизиологии репродуктивной и кардиометаболической составляющих СПКЯ [106]. Было выдвинуто предположение, что изменение питания или применение ингибиторов AGEs могут стать новым терапевтическим подходом широкого применения в коррекции метаболических и репродуктивных нарушений при СПКЯ [192].

Кардиометаболический риск при СПКЯ: суть проблемы

Среди женщин с СПКЯ отмечается повышенная распространенность классических и неклассических факторов риска ССЗ. Это выражается в нарушенной функции эндотелия, проявляющейся в виде дилатации плечевой артерии уже в раннем возрасте, и подтверждается недавним метаанализом [193]. Кроме возникающих довольно рано функциональных нарушений сосудистой стенки, среди молодых женщин с СПКЯ широко распространены морфологические признаки раннего атеросклероза – увеличение толщины интимы-медии сонных артерий [194, 195, 196]. Однако вопрос перехода повышенного риска в повышенную частоту кардиоваскулярной заболеваемости и смертности еще до конца не выяснен в связи с отсутствием долгосрочных проспективных исследований. Данные о кардиоваскулярных исходах у женщин с СПКЯ противоречивы из-за различных критериев, используемых для установления диагноза СПКЯ. Некоторые из исследований, включавших очень большое количество женщин, указывают на увеличение частоты ССЗ и даже смертности у женщин с нерегулярными менструациями [197, 198] и на повышенную частоту инсультов у женщин с СПКЯ в Великобритании [199]. Вместе с тем проспективное исследование 32 пациенток с СПКЯ, наблюдавшихся в течение 21 лет, не подтвердило эти данные [24]. В одном крупном исследовании, где под наблюдением находилось 456 298 участниц, была показана связь между нерегулярными менструациями и повышением (с поправкой на возраст риска) смертности от ССЗ, которая стала незначимой после корректировки на ИМТ [200]. В то же время недавний мета-анализ выявил двойной относительный риск артериальной гипертензии независимо от ИМТ [201].

Субклинические ССЗ при СПКЯ

Для оценки субклинического атеросклероза у бессимптомных по данному заболеванию пациенток с СПКЯ использовались различные инвазивные и более часто применяемые неинвазивные методы, а также структурные маркеры. В итоге выявлено, что эндотелиальная дисфункция ассоциируется с более высокими уровнями андрогенов и степенью инсулинорезистентности [202]. Это наблюдалось даже у очень молодых женщин, при этом существовала тенденция к ухудшению функции эндотелия при повышении массы тела у женщин с СПКЯ [203]. Недавний систематический обзор исследований подтвердил, что интима-медиа сонной артерии толще у женщин с СПКЯ по сравнению с контролем [204]. Среди женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами без данного заболевания также была выявлена большая распространенность и более высокая степень кальцификации коронарных артерий, что не зависело от возраста и ИМТ [205]. Кальцификация сосудов приводит к увеличению жесткости артерий и скорости пульсовой волны вместе с эндотелиальной дисфункцией и утолщением интимы-медии, что указывает на раннее развитие атерогенных процессов, обусловленных инсулинорезистентностью и другими факторами риска ССЗ у женщин с СПКЯ без явных проявлений кардиоваскулярных нарушений [173]. Эти взаимосвязи свидетельствуют, что воздействие неблагоприятного кардиоваскулярного профиля риска при

СПКЯ на протязі всього життя може привести до преждевременного атеросклерозу [206], і що асоціація між товщиною інтимі-медіи і СПКЯ лише частково пояснюється вагою, розподілом жиру і супутніми факторами ризику [194].

ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ: ЗАТРАТИ, ПОЛЬЗА І ПОБОЧНІ ЕФЕКТИ

Общие положения

Цей розділ узагальнює всі основні способи лікування СПКЯ.

Изменение образа жизни

Изменение образа жизни, в том числе диета и физические упражнения, считается краеугольным камнем менеджмента женщин с СПКЯ, страдающих ожирением, в частности, абдоминального типа. Как указывалось в предыдущем разделе, СПКЯ характеризуется замкнутым циклом патологических процессов, где избыток андрогенов способствует отложению жира в брюшной полости, что, в свою очередь, усугубляет инсулинорезистентность, и возникающий компенсаторный гиперинсулинизм обуславливает дальнейшее повышение секреции андрогенов яичниками. Следовательно, терапевтические стратегии, направленные на уменьшение абдоминального ожирения и избыточного веса, могут разорвать этот порочный круг, положительно повлияв не только на сопутствующие СПКЯ метаболические заболевания, но и на избыток андрогенов и репродуктивные нарушения [207, 208, 209, 210, 211]. Диета является основным компонентом изменения образа жизни, особенно у пациенток с ожирением. Свидетельств влияния на конечный исход состава диеты очень немного, при этом большинство исследований сходятся на том, что потеря веса улучшает течение СПКЯ независимо от состава пищевого рациона [211]. Вместе с тем существует лишь несколько исследований по изучению положительного влияния на СПКЯ физических упражнений и конкретных программ физической подготовки. Как отмечается, упражнения могут улучшить физические, сердечно-сосудистые, гормональные, психологические и репродуктивные показатели у пациенток с СПКЯ, однако конкретный тип, интенсивность и частота необходимых при СПКЯ упражнений еще не выяснены [208]. Недавний систематический обзор и мета-анализ выявил доказательства преимуществ, связанных с изменением образа жизни женщинами с СПКЯ [212], но имеющиеся данные не позволяют оценить независимое влияние изменения образа жизни на потерю веса. Также отсутствуют данные долгосрочных наблюдений, касающихся положительного влияния изменения образа жизни на другие исходы – профилактику СД и ожирения, фертильность и гирсутизм [211]. Кроме того, реакция организма на потерю веса может быть различной. Эта проблема изучалась в наблюдательном исследовании за женщинами с СПКЯ и ожирением, у которых в лечебных целях применялись долгосрочные программы по изменению образа жизни (диета 1200–1400 ккал/день в течение 6 месяцев, а затем небольшое ограничение калорийности пищи и физическая активность). Как пока-

зало это исследование, потеря веса приводит к полному выздоровлению от СПКЯ более чем одной трети женщин; в то же время повышенный уровень андростендиона может ассоциироваться с плохим прогнозом [213].

В заключение следует отметить, что физические упражнения в сочетании с диетой, направленные на стойкую потерю веса, могут уменьшить многие проявления СПКЯ при избыточной массе тела/ожирении. Однако доказательств их влияния все еще недостаточно для того, чтобы разработать конкретные программы изменения образа жизни для таких пациенток и спрогнозировать реакцию на потерю веса каждой из них.

Бариатрическая хирургия

Направленное на потерю веса изменение образа жизни должно быть длительным и может оказаться неприемлемым как для пациенток, так и врачей. Кроме того, долго поддерживать сниженную массу тела чрезвычайно трудно – об этом свидетельствует тот факт, что только 15% сбросивших килограммы испытуемых могут поддерживать свой новый вес [214]. Эффективным средством для снижения веса у пациенток с ожирением может быть бариатрическая хирургия, которая позволяет устранить признаки и симптомы СПКЯ у большинства женщин [215]. Примечательно, что основанное на доказательных данных недавнее Австралийское руководство предлагает использовать более низкий порог ИМТ для начала бариатрического хирургического лечения у женщин с СПКЯ, исходя из сильной патогенетической связи синдрома с ожирением [216]. Бариатрическая операция действительно может предотвратить метаболический синдром или обратить его вспять, а также может иметь «репродуктивную пользу» [217]. Кроме того, этот метод лечения может восстановить функцию гипоталамо-гипофизарной оси, снизить риск ССЗ и даже улучшить исходы беременности. Следовательно, бариатрическая хирургия должна рассматриваться как часть лечения ожирения у женщин с СПКЯ, особенно с метаболическим синдромом [218, 219, 220].

Сенситизаторы инсулина и другие противодиабетические препараты

Поскольку инсулинорезистентность и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия являются наиболее характерными проявлениями, если не неотъемлемой частью, фенотипа СПКЯ, терапевтическая тактика включает сенситизаторы инсулина (препараты, повышающие чувствительность). Из них наиболее широко используемым в лечении женщин с инсулинорезистентностью и СПКЯ является метформин, который воздействует как на кардио-метаболические, так и на репродуктивные нарушения при СПКЯ. Вместе с тем он имеет малую или нулевую эффективность в отношении кожных проявлений гиперандрогении [1]. Механизмы действия метформина включают улучшение чувствительности к инсулину в печени и периферических тканях, а также местное прямое действие на стероидогенез яичников [221]. Кроме того, метформин улучшает атерогенные маркеры, включая молекулы воспаления, и оказывает действие на AGEs независимо от чувствительности к инсу-

лину. Последний эффект может быть реализован через прямое влияние на пути синтеза и высвобождения AGEs [221].

Тиазолидиндионы являются другим классом препаратов группы сенсibilизаторов инсулина, которые были изучены у женщин с СПКЯ. В настоящее время доступны два из них – пиоглитазон и росиглитазон, показавшие свою эффективность в улучшении ряда параметров СПКЯ: метаболических (инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к глюкозе), гормональных (гиперандрогении), репродуктивных (частоты овуляции и менструальной цикличности) [222, 223]. Однако доказательств того, что тиазолидиндионы превосходят метформин по метаболическим и репродуктивным эффектам при СПКЯ, недостаточно [222]. Очень важно, что тиазолидиндионы могут увеличивать вес за счет задержки жидкости, что вызывает серьезную обеспокоенность страдающих ожирением женщин с СПКЯ [224]. Следовательно, эти препараты не нужно рассматривать как терапию первой линии у пациенток с СПКЯ, но они могут быть альтернативой при инсулинорезистентности либо для женщин с СПКЯ и ожирением, которые не переносят или не отвечают на терапию метформином. При этом предполагается, что особое значение тиазолидиндионы могут иметь для женщин с СПКЯ и тяжелой инсулинорезистентностью, часто связанной с генетическим нарушением [225].

Существует несколько предостережений для лечения тиазолидиндионами. В частности, их не следует применять у пациенток с заболеваниями печени и с повышенным исходным уровнем аланинаминотрансферазы, а у женщин, получающих лечение этими препаратами, нужно регулярно контролировать уровень ферментов печени. Кроме того, тиазолидиндионы не следует назначать женщинам, планирующим беременность, поскольку они относятся к препаратам категории С и могут иметь тератогенное действие. Помимо этого, ранее выполненные мета-анализы испытаний и наблюдательных исследований позволили предположить, что росиглитазон может повышать риск сердечного приступа и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с комбинацией метформин + сульфонилмочевина [226]. Однако комплексный пересмотр соответствующих исследований опроверг это предположение, и Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США расширило основные показания к применению росиглитазона [227].

Аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), такие как эксенатид и лираглутид, открывают новые терапевтические возможности в лечении СД-2, действуя как инкретиномиметик, имеющий глюкорегулирующие свойства, сходные с кишечным пептидным гормоном GLP-1, в т. ч. глюкозозависимое повышение секреции инсулина [228]. И хотя в настоящее время эти аналоги только проходят лицензирование для лечения пациентов с СД-2, они представляют собой привлекательный вариант терапии ожирения [229, 230], особенно у женщин с СПКЯ и нарушением первого и второго этапа секреции инсулина [231]. Изучая эту перспективу, K. Elkind-Hirsch и соавторы провели проспективное 24-недельное экспериментальное исследование 60 олигоовуля-

торных женщин с СПКЯ и ожирением, рандомизированных на прием метформина или эксенатиды либо комбинации обоих препаратов [232]. Частота менструального цикла, которая была первичной конечной точкой исследования, а также частота овуляций, гормональные параметры и метаболические маркеры значительно улучшались во всех группах, но в существенно большей степени – в группе приема комбинированного лечения по сравнению с группой приема метформина. В другом источнике предполагается, что еще один аналог GLP-1, лираглутид, может дать дополнительный эффект снижения веса у женщин с СПКЯ и ожирением, которые потеряли менее 5% веса во время 6-месячной предварительной терапии метформином [233].

Таким образом, изменение питания и образа жизни остается основным выбором в менеджменте репродуктивных, метаболических и сердечно-сосудистых осложнений при избыточном весе и ожирении у женщин с СПКЯ. Метформин является основным препаратом группы сенсibilизаторов инсулина, который следует использовать в качестве вспомогательной терапии к общему изменению образа жизни у пациенток с нарушенной толерантностью к глюкозе и, конечно, с СД-2. Кроме того, накоплены доказательства, что лечение метформином может быть эффективным для улучшения репродуктивной функции женщин с СПКЯ, независимо от инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе [33]. Поскольку метформин оказывает благотворные метаболические, эндокринные и яичниковые эффекты, реализующиеся за счет тканеспецифических механизмов, этот препарат обладает глобальным терапевтическим действием, в том числе на кардиометаболические и репродуктивные параметры СПКЯ. Тем не менее, для выявления женщин, которые могут получать преимущества от терапии метформином, следует провести больше исследований. В свою очередь, тиазолидиндионы должны применяться только для пациенток, которые не переносят метформин или резистентны к нему, а потенциальная терапевтическая эффективность аналогов GLP-1 у женщин с СПКЯ и ожирением нуждается в дополнительном изучении.

Использование оральных контрацептивов и прогестинов в менеджменте СПКЯ

КОК занимают важное место в менеджменте как нарушений менструального цикла, так и проявлений избытка андрогенов. Прогестины, которые обычно принимают циклично, также играют определенную роль в менеджменте менструальной функции. Несмотря на то, что КОК остаются основой фармакологического лечения СПКЯ, даже низкие их дозы могут способствовать метаболическим изменениям и связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [234, 235]. Эти данные вызвали серьезные опасения по поводу долгосрочной безвредности такого лечения, но, на удивление, пациентки с СПКЯ не показали значительного ухудшения инсулинорезистентности, толерантности к глюкозе и профиля липидов при лечении антиандрогенными КОК [236]. Наиболее часто назначаемые КОК содержат этинилэстрадиол в дозе от 20 до 35 мкг и антиандрогенный прогестин. Хотя КОК второго

и третьего поколения одинаково эффективны в контроле менструального цикла, желателно избегать применения контрацептивов с более высокими дозами эстрогена и содержащих дериваты 19-нор-прогестагена, которые являются модифицированными андрогенами. Такие КОК могут ассоциироваться с более неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистый риск, который у женщин с СПКЯ, особенно страдающих ожирением, и без того может быть повышен [237]. Хотя нет никаких доказательств, что КОК, содержащие этинилэстрадиол в дозе ниже 35 мг, существенно влияют на концентрацию в плазме глюкозы и секрецию инсулина [238], андрогенные прогестины могут ухудшить инсулинорезистентность и липидный профиль [239]. Кроме того, КОК могут усугубить воспалительные процессы [240]. Еще одна проблема, возникшая в последнее время относительно использования КОК – потенциальное увеличение риска венозной тромбоэмболии. С таким риском у женщин в общей популяции, и, в частности, пациенток с СПКЯ, ассоциируются даже КОК с низкими дозами антиандрогенных прогестинов, таких как дроспиренон [241, 242]. Следовательно, при назначении контрацептивной терапии женщине с СПКЯ врач должен рассмотреть повышенный риск метаболических нарушений, сосудистых событий и венозной тромбоэмболии.

Регуляция менструального цикла

Нерегулярный менструальный цикл в виде олигоменореи либо длительных и/или тяжелых вагинальных кровотечений является характерным признаком СПКЯ. Для пациенток, которые не планируют беременность, наиболее удобной формой лечения является низкая доза КОК [1]. Разумная альтернатива – циклические прогестины (как правило, микронизированный прогестерон по 100–200 мг ежедневно или медроксипрогестерона ацетат по 10 мг в день в течение 10–14 дней/месяц), особенно для женщин, которые не нуждаются в контрацепции. Пациенткам, у которых имеется только олигоменорея, настоятельно рекомендовано лечение по причине долгосрочных рисков, обусловленных отсутствием воздействия эстрогена на эндометрий (гиперплазия и рак эндометрия).

Гирсутизм и акне

КОК также важны в менеджменте гирсутизма, акне (угревой сыпи) и андрогенной алопеции. Основным механизмом их действия является подавление ЛГ-опосредованной выработки яичниками андрогенов вместе с резко возрастающей концентрацией ГСПС, что приводит к связыванию тестостерона и падению концентрации свободного тестостерона даже ниже нормального уровня. В более тяжелых случаях показана терапия антиандрогенами. Наиболее часто используемый в Европе антиандроген – ципротерона ацетат, который, помимо прочего, обладает прогестагенной активностью и может быть объединен с этинилэстрадиолом для обеспечения контроля менструального цикла в дополнение к уменьшению проявлений гиперандрогении. Лечение также эффективно в отношении акне, хотя могут быть рассмотрены и другие лекарственные средства, такие как антибиотики и производные ретиноевой кисло-

ты. Ципротерона ацетат можно добавить к любому КОК для усиления антиандрогенной активности, равно как флутамид, спиронолактон и финастерид [243, 244, 245, 246]. Однако три последних антиандрогена еще не зарегистрированы как препараты для применения по этим показаниям, несмотря на их выявленную эффективность в отношении дерматологических признаков избыточного уровня андрогенов (см. следующий подраздел).

Антиандрогены

Гиперандрогенемия/гиперандрогения является неотъемлемой частью СПКЯ и необходимым критерием для диагностики данного заболевания [4, 5, 7]. Исследователи уверены, что основной патологией при СПКЯ является избыток андрогенов. Нормальные уровни андрогенов в крови у некоторых женщин еще не означают, что СПКЯ может ассоциироваться с нормальной секрецией андрогенов, поскольку неточные уровни тестостерона могут быть результатом технических причин [48, 49, 57], как было описано выше в разделе лабораторных исследований. Кроме того, последние данные поддерживают предложение, что одновременное измерение уровня сывороточного тестостерона и андростендиона может оказаться полезным способом прогнозирования метаболических нарушений у женщин с СПКЯ [54]. Как показал анализ D. Dewailly и соавторов, гиперандрогения тесно связана с овulatoryной дисфункцией и избытком фолликулов, что может быть маркером «скрытого» нарушения [247]. Самое частое клиническое проявление гиперандрогении – гирсутизм, а наиболее распространенный диагноз среди страдающих им женщин – СПКЯ [248, 249]. Большинство пациенток нуждаются во врачебной помощи, и таким образом гиперандрогения является главной мишенью терапевтического лечения этого синдрома [250].

Поскольку гирсутизм негативно влияет на психологическое благополучие молодых женщин, лечение антиандрогенами улучшает не только их внешний вид, но и психологическое состояние, а также качество жизни [245]. При этом антиандрогены должны применяться только с целью сопутствующей контрацепции, чтобы избежать псевдогермафродитизма у плода мужского пола в случае незапланированной беременности. Для того чтобы понять, является ли лечение антиандрогенами эффективным в отношении гирсутизма, требуется как минимум 9–12 месяцев [249, 251, 252, 253]. К факторам, которые следует учитывать при выборе антиандрогенного препарата, относятся: тяжесть гирсутизма, побочные эффекты и связанные с ними клинические особенности/проявления у пациентки, стоимость и эффективность препарата [245, 246].

Спиронолактон – антагонист рецепторов альдостерона, который, как правило, эффективен для лечения гирсутизма в дозе от 50 до 200 мг, а предпочтительная доза составляет 100 мг/сут. Признан безопасным антиандрогенным препаратом, но может иметь ряд побочных эффектов, в частности, при приеме более высоких доз (болезненность молочных желез, менструальные расстройства, головная боль и полиурия) [243, 245, 246].

Ципротерона ацетат – стероидный антиандроген. Рекомендуемая доза для лечения гирсутизма составляет 50

или 100 мг/сут в течение 10 дней/менструальный цикл. Исследования, сравнивающие различные дозы ципротерона ацетата, показали, что его низкие и высокие дозы имеют аналогичные последствия в снижении выраженности гирсутизма. Следовательно, наиболее часто используется доза в 2 мг в сочетании с 35 мг этинилэстрадиола. Ципротерона ацетат может быть причиной ряда побочных эффектов, включая токсичное действие на печень, головную боль, увеличение веса, болезненность молочных желез, потерю либидо, отеки и изменения настроения [243, 244, 252].

Флутамид является нестероидным антиандрогеном. При лечении гирсутизма низкая доза (≤ 250 мг/сут) препарата так же эффективна, как и более высокие (500 мг/сут) [246, 254, 255]. Хотя при применении высоких доз флутамида (750–1500 мг/сут) были зарегистрированы серьезные токсические поражения печени, имеющиеся данные не показали никаких признаков гепатотоксичности у девочек с гиперандрогенией или молодых женщин, получающих низкие дозы флутамида (62,5–250 мг/день) в течение до 54 месяцев [245, 254, 255]. Тем не менее, в ходе лечения необходимо регулярно проводить печеночные пробы.

Финастерид не является антиандрогеном, но ингибирует 5 α -редуктазу, подавляя местное превращение тестостерона в дигидротестостерон, прежде чем он свяжется с ядерными андрогенными рецепторами в тканях-мишенях. Финастерид в дозе 5 мг/сут – безопасное лекарственное средство, которое является эффективным в лечении гирсутизма аналогично антиандрогенам [256].

Дроспиренон – относительно новый прогестин, обладает антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием. Хотя дроспиренон слабее других антиандрогенов в лечении гирсутизма, он широко используется в сочетании с этинилэстрадиолом у женщин с СПКЯ. Имеющиеся исследования показали, что 6-месячное лечение дроспиренонсодержащими КОК эффективно уменьшает гирсутизм у женщин с СПКЯ [245, 257]. В клинических испытаниях женщин с СПКЯ потенциальные выгоды такого улучшенного фармакологического профиля дроспиренона оказывали положительный эффект на массу тела [258].

В целом антиандрогенные препараты могут применяться отдельно или в сочетании с другими антиандрогенами, сенситизаторами инсулина (метформином) или оральными контрацептивами. Комбинированное лечение, как правило, более эффективно, чем применение только одного препарата. В частности, комбинация антиандрогенов и КОК с метформином может дать более выгодные метаболические эффекты, чем монотерапия антиандрогеном или КОК [259, 260, 261, 262]. В литературе достаточно данных, подтверждающих, что низкие дозы антиандрогенов так же эффективны, как и высокие, поэтому следует использовать наиболее низкую эффективную дозу антиандрогена во избежание развития побочных эффектов и для уменьшения затрат на лечение.

ТАРГЕТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НА ОСНОВЕ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПОДХОДА

При лечении женщин с СПКЯ следует учитывать неоднородность фенотипов синдрома. Поэтому при наблюдении

за такими пациентками необходим тщательный индивидуальный подход на протяжении всей их жизни.

Терапевтический подход при метаболическом фенотипе

Как показали последние исследования, ожирение является основным фактором, определяющим метаболические различия у пациенток с СПКЯ [263]. И у худых, и у тучных женщин с СПКЯ повышен уровень циркулирующего инсулина, связанный с сывороточным уровнем глюкозы, по сравнению со здоровыми женщинами любой комплекции [264]. Этот факт наводит на мысль о наличии определенной степени печеночной (центральной) инсулинорезистентности независимо от ожирения, поскольку повышенные уровни инсулина в сочетании с нормальной печеночной чувствительностью к нему обязательно приведут к развитию гипогликемии. Тем не менее, метаболические профили у пациенток с СПКЯ без ожирения свидетельствуют о супрессии липолиза и повышении утилизации глюкозы в периферических тканях, четко указывая на сохранившуюся чувствительность к инсулину в скелетных мышцах и жировой ткани [262]. Профили пациенток с СПКЯ, страдающих ожирением, напротив, указывают на существование центральной и периферической инсулинорезистентности [263]. Следовательно, значительная метаболическая неоднородность сильно зависит от ожирения и лежит в основе СПКЯ. Поэтому при планировании диагностических и терапевтических стратегий в отношении женщин с СПКЯ без ожирения следует учитывать возможность возникновения гиперинсулинемии при отсутствии общей инсулинорезистентности. Таким образом, наличие ожирения имеет первостепенное значение не только из-за связи СПКЯ с метаболическими расстройствами, но и для менеджмента СПКЯ. Следовательно, все усилия по лечению женщин с СПКЯ без ожирения должны быть направлены на предотвращение этого фактора. Постоянные рекомендации для них должны включать поддержание регулярной физической активности, консультирование по поводу диеты и прекращения курения. Последнее особенно важно, поскольку курение связано с абдоминальным ожирением и усиливает неблагоприятные эффекты лекарственной терапии СПКЯ относительно свертывания крови и эндотелиальной функции [264]. Те же подходы должны применяться и в отношении женщин с СПКЯ и ожирением, которым можно также назначить некоторые препараты против ожирения. К сожалению, имеющиеся в настоящее время соответствующие препараты редко являются полезными в долгосрочной перспективе. Для пациенток с СПКЯ со 2-й и 3-й степенью ожирения может быть особенно полезна бариатрическая хирургия, после которой, как правило, достигается заметное снижение веса, что обычно решает не только проблему метаболических нарушений при СПКЯ, но и устраняет сам синдром, восстанавливая овуляторную функцию и фертильность (см. предыдущий раздел). Следует отметить, что метаболические расстройства, такие как нарушенная толерантность к глюкозе, СД, дислипидемия и даже артериальная гипертензия, у женщин с СПКЯ возникают в более раннем возрасте по сравнению с общей популяцией.

Помимо необходимости более агрессивного подхода к адекватному контролю этих и других факторов риска ССЗ, медикаментозное лечение метаболических нарушений не является специфичным для больных с СПКЯ, хотя использование сенсibilизаторов инсулина и статинов может вторично улучшить некоторые из симптомов синдрома [265, 266]. Наконец, нужно подчеркнуть отсутствие четких доказательств, подтверждающих, что наличие метаболических осложнений должно влиять на выбор лечения СПКЯ. Следует отметить, что сенсibilизаторы инсулина уступают КОК как препараты для менеджмента признаков и симптомов СПКЯ [265]. Современные КОК третьего поколения, содержащие антиандрогенный компонент, не оказывают значительного неблагоприятного воздействия на метаболический профиль пациенток с СПКЯ и, возможно, даже обладают положительным влиянием на их липидный профиль и секрецию адипокина [1].

Терапевтический подход при гиперандрогенном фенотипе

В эндокринологических отделениях большинство женщин с СПКЯ очень заметны из-за гирсутизма, который наблюдается у 70–80% больных с СПКЯ [250]. Гиперандрогенный фенотип – наиболее распространенная форма синдрома, однако выбор лечения зависит от возраста и конкретного фенотипа отдельной пациентки. Особое внимание здесь может потребоваться следующим пациенткам с СПКЯ:

- девочкам-подросткам,
- женщинам с гирсутизмом и нормальным весом,
- женщинам с гирсутизмом и с ожирением,
- женщинам с гирсутизмом, которые планируют беременность,
- женщинам с гирсутизмом в менопаузе,
- женщинам с гирсутизмом и непереносимостью глюкозы.

Недавно были опубликованы обзорные статьи, подробно описывающие лечение гирсутизма у женщин с СПКЯ [248]. При этом можно использовать различные стратегии, в том числе изменение образа жизни для пациенток с избыточным весом или ожирением. Эти меры могут быть полезными и для снижения высокого уровня андрогенов и, следовательно, уменьшения тяжести гирсутизма [246]. В большинстве случаев лечение гирсутизма может улучшить состояние больных более чем на 50%, а уровень тестостерона в крови может снизиться до нормального диапазона. Однако для поддержания снижения веса терапия должна быть долговременной [245, 246].

У женщин, не планирующих беременность, предпочтение следует отдать медикаментозному лечению – КОК и антиандрогенам. При отсутствии противопоказаний КОК являются препаратами первой линии терапии для большинства гиперандрогенных женщин с СПКЯ [1, 245], в противном случае такими препаратами могут стать антиандрогены. В течение многих десятилетий в качестве наиболее распространенного способа лечения гирсутизма использовалось сочетание ципротерона ацетата и этинилэстрадиола, эффективность которого была доказана в серии длительных клинических исследований. Высоко безопас-

ным препаратом, который может влиять на фертильность, является финастерид, хотя некоторые исследования показали, что он может быть менее эффективным по сравнению с другими антиандрогенами. Дроспиренон возможно объединить с этинилэстрадиолом, но его активность ниже, чем у ципротерона ацетата [245, 246]. Флутамид имеет выраженную клиническую эффективность в лечении гирсутизма в долгосрочной перспективе [251, 266], но обладает потенциальной гепатотоксичностью. Важно отметить, что антиандрогены обычно используются в сочетании с КОК, особенно у пациенток с тяжелым гирсутизмом. Установлено, что комбинация ципротерона ацетат (2 мг) + этинилэстрадиол (35 мг) в сочетании со спиронолактоном или финастеридом более эффективна, чем действие каждого из этих препаратов в отдельности [261, 267, 268]. С другой стороны, антиандрогены могут применяться по отдельности при наличии противопоказаний к приему КОК, но только после обеспечения безопасной контрацепции, в т. ч. негормональной. Метформин в лечении гирсутизма неэффективен [1].

Дополнительные методы лечения гирсутизма включают косметические процедуры, которые могут быть особенно эффективны в качестве индивидуальной терапии при легком и локализованном гирсутизме. Их также можно рекомендовать в качестве вспомогательного лечения к фармакологической терапии в более тяжелых случаях, в соответствии с пожеланиями женщины. Электролиз и новые методы, такие как лазерная терапия и интенсивный импульсный свет, разрушают волосные фолликулы и позволяют уменьшить проявления гирсутизма, но в то же время зависят от выполняющего процедуру специалиста и могут ассоциироваться с местными побочными эффектами [269, 270]. Основные преимущества этих методов – быстрый эффект и удаление волос на относительно долгий срок. Однако следует учитывать, что недавний Кокрановский обзор методов удаления волос обнаружил мало доказательств эффективности некоторых из них: уменьшить рост волос приблизительно на 50% в течение нескольких месяцев способны только александритовые и диодные лазеры [270]. К сожалению, по этому вопросу не существует долгосрочных наблюдательных исследований, и зачастую упомянутые процедуры требуют проведения нескольких терапевтических сессий. В некоторых случаях умеренного гирсутизма, локализованного на лице, альтернативой может быть местное применение 13,9-процентного эфлорнитина (необратимый ингибитор декарбоксилазы L-орнитина) в форме крема. С его помощью можно обратимо замедлить рост волос на лице у многих женщин с гирсутизмом, однако сами волосы он не удаляет [271].

Терапевтический подход при репродуктивном фенотипе

Редкие овуляции или их отсутствие – основная причина репродуктивных нарушений у женщин с СПКЯ. Аномальная функция эндометрия у таких пациенток, как правило, является вторичной по отношению к овуляции (например, гиперплазия эндометрия из-за отсутствия эстрогенной стимуляции). Следовательно, основными терапевтическими задачами у женщин с СПКЯ и нарушением репродуктив-

ной функции являются лечение бесплодия или регуляция менструального цикла у пациенток, которые не планируют беременность.

Диета и образ жизни

Снижение веса само по себе может привести к спонтанной овуляции у женщин с СПКЯ и избыточным весом или ожирением, поэтому первым выбором в лечении таких пациенток должны быть диета и изменение образа жизни, в том числе увеличение ежедневной физической активности [211, 272]. Даже для женщин, у которых после снижения веса и изменения образа жизни спонтанное восстановление овуляции не произошло, эти мероприятия позволят улучшить ответ на ее индукцию (имеются сообщения о случаях беременности после девяти и более месяцев лечения) [273]. Избыточный вес и ожирение замедляют скорость овуляции; при этом как повышенный уровень андрогенов, так и высокая концентрация ЛГ негативно влияют на ответ пациентки на лечение [273, 274, 275, 276].

Индукция овуляции

Цель вызывающих овуляцию препаратов – повысить уровень сывороточного ФСГ, стимулировать развитие фолликулов у женщин с СПКЯ, у которых, как правило, концентрация ФСГ в крови является субоптимальной. Этого можно достичь путем повышения уровня эндогенного ФСГ (применяя антиэстрогены или ингибиторы ароматазы) либо путем ежедневного введения экзогенного ФСГ. Антагонист рецептора эстрогена – кломифена цитрат – остается препаратом первого выбора для индукции овуляции у женщин с СПКЯ [263] и, как правило, приводит к овуляции в 75–80% случаев. Обычно его назначают 5-дневным курсом в исходной дозе 50 мг/сут в начале менструации или при прогестагенно-индуцированном кровотечении отмены. При этом первый цикл лечения необходимо контролировать с помощью УЗИ, чтобы при отсутствии ответа (или при развитии слишком большого числа фолликулов) скорректировать дозу препарата. При успешной индукции овуляции лечение кломифена цитратом следует продолжать до 6–12 месяцев [272].

Недавно кломифена цитрату и другим антиэстрогенам была предложена альтернатива – ингибиторы ароматазы. Первоначальные исследования сообщили об эффективной индукции овуляции в результате применения данной группы препаратов, но их внедрение в обычную терапевтическую практику было отложено из-за проблем безопасности. В ожидании результатов крупных рандомизированных контролируемых исследований использование ингибиторов ароматазы для индукции овуляции пока не может быть рекомендовано, но первоначальные результаты выполненных исследований обнадеживают [277].

Тактика ведения резистентных к кломифена цитрату пациенток (у которых отсутствует овуляция) сложна, равно как и выбор лечения для женщин, овуляция у которых не наступила в течение 6 месяцев терапии. Во многих медицинских центрах больным, не ответившим на терапию кломифена цитратом, назначают низкие дозы ФСГ [272] с тщательным ультразвуковым мониторингом реакции яичников. В специализированных центрах использование низ-

ких доз ФСГ показало свою эффективность в поддержании многих беременностей [272, 277]. Данные рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что лапароскопическая диатермия яичников может быть столь же эффективной в стимулировании овуляции, как и низкие дозы ФСГ, однако примерно в 2/3 случаев после операции необходима дополнительная терапия кломифена цитратом и/или ФСГ [278, 279, 280, 281].

Метформин повышает частоту овуляции у женщин с СПКЯ при приеме отдельно или вместе с кломифена цитратом [1, 282] и широко используется у женщин с олиго- и ан-овуляцией. Однако остается открытым вопрос, зависит ли небольшое улучшение частоты овуляции у женщин, принимающих только метформин, от потери веса, которая может наблюдаться у некоторых пациенток во время лечения метформинном [1, 283]. Результаты первых клинических испытаний обнаружили, что дополнительный прием метформина повышает эффективность лечения кломифена цитратом, но последующие данные больших проспективных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований не показали никакой пользы применения метформина отдельно или в сочетании с кломифена цитратом в отношении частоты живорождений [284, 285].

Регуляция менструального цикла

Регуляция менструального цикла может быть эффективной для женщин, которые не планируют беременность. Многие пациентки страдают периодически повторяющимся длительным и/или тяжелым вагинальным кровотечением, и даже для пациенток без симптомов нарушения менструального цикла лечение может быть целесообразным из-за долгосрочного риска влияния эстрогенов (гиперплазия эндометрия и рак). Его наиболее удобной формой могут быть низкодозированные КОК (содержащие 20–35 мкг этинилэстрадиола), а также циклический прогестаген, особенно для женщин, которые не нуждаются в контрацепции. Подробно применение оральных контрацептивов у женщин с СПКЯ описано в разделе выше и в клиническом руководстве ESE [1].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, который может восприниматься как наносящий ущерб беспристрастности рассмотрения изложенного вопроса.

*С оригинальной версией статьи можно ознакомиться по ссылке:
<http://www.eje-online.org/content/171/4/P1.full>*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Legro, R.S., Arslanian, S.A., Ehrmann, D.A., Hoeger, K.M., et al. "Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2013): 4565–4592.
- Azziz, R., Marin, C., Hoq, L., Badamgarav, E., Song, P. "Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(2005): 4650–4658.
- Stein, I.F., Leventhal, M.L. "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 29(1935): 181–191.
- Zawadzki, J.K., Dunaif, A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*, ed. by A. Dunaif, J.R. Givens, F.P. Haseltine, G.R. Merriam. Boston. Blackwell Scientific Publications (1992): 377–384.
- 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)." *Human Reproduction*, 19(2004): 41–47.
- Cussons, A.J., Stuckey, B.G., Walsh, J.P., Burke, V., Norman, R.J. "Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management." *Clinical Endocrinology*, 62(2005): 289–295.
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., et al. "The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report." *Fertility and Sterility*, 91(2009): 456–488.
- Diamanti-Kandarakis, E., Dunaif, A. "Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications." *Endocrine Reviews*, 33(2012): 981–1030.
- Moran, L.J., Misso, M.L., Wild, R.A., Norman, R.J. "Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Human Reproduction Update*, 16(4) (2010): 347–363.
- Fausser, B.C., Tarlatzis, B.C., Rebar, R.W., Legro, R.S., Balen, A.H., et al. "Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group." *Fertility and Sterility*, 97(2012): 28–38.
- Ehrmann, D. "Polycystic ovary syndrome." *New England Journal of Medicine*, 352(2005): 1223–1236.
- Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012. Executive summary at <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>, last accessed Nov 1, 2015.
- Dunaif, A., Fausser, B.C. "Renaming PCOS – a two state solution." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2013): 4325–4328.
- Xita, N., Tsatsoulis, A. "Review: Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(2006): 1660–1666.
- Dumesic, D.A., Richards, J.S. "Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome." *Fertility and Sterility*, 100(2013): 23–38.
- Dumesic, D.A., Abbott, D.H., Padmanabhan, V. "Polycystic ovary syndrome and its developmental origins." *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 8(2007): 127–141.
- Franks, S., Berga S.L. "Does PCOS have developmental origins?" *Fertility and Sterility*, 97(2012): 2–6.
- Welt, C.K., Carmina, E. "Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2013): 4629–4638.
- De Zegher, F., Lopez-Bermejo, A., Ibanez, L. "Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS." *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 20(2009): 418–423.
- Ibanez, L., de Zegher, F., Potau, N. "Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset." *Journal of Endocrinological Investigation*, 21(1998): 558–566.
- Meas, T., Chevenne, D., Thibaud, E., Leger, J., Cabrol, S., Czernichow, P., Levy-Marchal, C. "Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls." *Clinical Endocrinology*, 57(2002): 101–106.
- Markopoulos, M.C., Valsamakis, G., Koukouni, E., Boutsiadis, A., et al. "Study of carbohydrate metabolic indices and adipocytokine profile and their relationship with androgens in polycystic ovary syndrome after menopause." *European Journal of Endocrinology*, 168(2012): 83–90.
- Schmidt, J., Dahlgren, E., Brannstrom, M., Landin-Wilhelmsen, K. "Body composition, bone mineral density and fractures in late postmenopausal women with polycystic ovary syndrome – a long-term follow-up study." *Clinical Endocrinology*, 77(2012): 207–214.
- Schmidt, J., Landin-Wilhelmsen, K., Brannstrom, M., Dahlgren, E. "Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2011): 3794–3803.
- Markopoulos, M.C., Rizos, D., Valsamakis, G., Deligeorgiou, E., Grigoriou, O., et al. "Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2011): 623–631.
- Polotsky, A.J., Allshouse, A.A., Crawford, S.L., Harlow, S.D., Khalil, N., et al. "Hyperandrogenic oligomenorrhea and metabolic risks across menopausal transition." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(2014): 2120–2127.
- Polotsky, A.J., Allshouse, A., Crawford, S.L., Harlow, S.D., Khalil, N., Santoro, N., Legro, R.S. "Relative contributions of oligomenorrhea and hyperandrogenemia to the risk of metabolic syndrome in midlife women." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(2012): 868–877.
- Panidis, D., Macut, D., Tziomalos, K., Papadakis, E., Mikhailidis, K., et al. "Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome." *Clinical Endocrinology*, 78(2013): 586–592.
- Gambineri, A., Repaci, A., Patton, L., Grassi, I., Pocognoli, P., Cognigni, G.E., et al. "Prominent role of low HDLcholesterol in explaining the high prevalence of the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome." *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 19(2009): 797–804.
- Amato, M.C., Verghi, M., Galluzzo, A., Giordano, C. "The oligomenorrhic phenotypes of polycystic ovary syndrome are characterized by a high visceral adiposity index: a likely condition of cardiometabolic risk." *Human Reproduction*, 26(2011): 1486–1494.
- Brown, Z.A., Louwers, Y.V., Fong, S.L., Valkenburg, O., Birnie, E., et al. "The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging." *Fertility and Sterility*, 96(2011): 1259–1265.
- Pasquali, R., Gambineri, A. "Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age." *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092(2006): 158–174.
- Pasquali, R., Gambineri, A. "Glucose intolerance states in women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Endocrinological Investigation*, 36(2013): 648–653.
- Tomlinson, J., Millward, A., Stenhouse, E., Pinkney, J. "Type 2 diabetes and cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: what are the risks and can they be reduced?" *Diabetic Medicine*, 27(2010): 498–515.
- Legro, R.S., Kunesman, A.R., Dodson, W.C., Dunaif, A. "Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(1999): 165–169.
- Legro, R.S., Gnatuk, C.L., Kunesman, A.R., Dunaif, A. "Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(2005): 3236–3242.
- Gambineri, A., Patton, L., Altieri, P., Pagotto, U., Pizzi, C., Manzoli, L., Pasquali, R. "Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study." *Diabetes*, 61(2012): 2369–2374.
- Goodarzi, M.O., Quinones, M.J., Azziz, R., Rotter, J.L., Hsueh, W.A., Yang, H. "Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance." *Fertility and Sterility*, 84(2005): 766–769.
- Ezeh, U., Yildiz, B.O., Azziz, R. "Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2013): 1088–1096.
- Urbanek, M. "The genetics of the polycystic ovary syndrome." *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*, 3(2007): 103–111.
- Escobar-Morreale, H.F., Luque-Ramirez, M., San Millan, J.L. "The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome." *Endocrine Reviews*, 26(2005): 251–282.
- Abbott, D.H., Bruns, C.M., Barnett, D.K., Dumesic, D.A. Fetal programming of polycystic ovary syndrome. In: *Polycystic Ovary Syndrome*, ed. by G. Kovacs, R. Norman. Cambridge. Cambridge University Press (2007): 262–287.
- Abbott, D.H., Barnett, D.K., Bruns, C.M., Dumesic, D.A. "Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome?" *Human Reproduction Update*, 11(2005): 357–374.
- Maliqueo, M., Lara, H.E., Sanchez, F., Echiburru, B., et al. "Placental steroidogenesis in pregnant women with polycystic ovary syndrome." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 166(2013): 151–155.
- Carroll, J., Saxena, R., Welt, C.K. "Environmental and genetic factors influence age at menarche in women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 25(2012): 459–466.
- Vanky, E., Nordskar, J., Leithe, H., Hjorth-Hansen, A., et al. "Breast size increment during pregnancy and breastfeeding in mothers with polycystic ovary syndrome: a follow-up study of a randomized controlled trial on metformin versus placebo." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119(2012): 1403–1409.
- Stanczyk, F.Z. "Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. Best Practice & Research." *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(2006): 177–191.
- Rosner, W., Auchus, R.J., Azziz, R., Sluss, P.M., Raff, H. "Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(2007): 405–413.
- Rosner, W., Vesper, H. "Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(2010): 4542–4548.
- Janse, F., Eijkemans, M.J., Goverde, A.J., Lentjes, E.G., Hoek, A., et al. "Assessment of androgen concentration in women: liquid chromatography – tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results." *European Journal of Endocrinology*, 165(2011): 925–933.
- Moal, V., Mathieu, E., Reynier, P., Malhiery, Y., Gallois, Y. "Low serum testosterone assayed by liquid chromatography – tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques." *Clinica Chimica Acta*, 386(2007): 12–19.
- Haring, R., Hannemann, A., John, U., Radke, D., Nauck, M., et al. "Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography – tandem mass spectrometry." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(2012): 408–415.
- Vicente, F.B., Smith, F.A., Sierra, R., Wang, S. "Measurement of serum testosterone using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44(2006): 70–75.
- O'Reilly, M.W., Taylor, A.E., Crabtree, N.J., Hughes, B.A., Capper, F., et al. "Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(3) (2014): 1027–1036.
- Allolio, B., Fassnacht, M. "Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(2006): 2027–2037.
- Derksen, J., Nagesser, S.K., Meinders, A.E., Haak, H.R., van de Velde, C.J. "Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women." *New England Journal of Medicine*, 331(1994): 968–973.
- Pugeat, M., Dechaud, H., Raverot, V., Denuziere, A., Cohen, R., Boudou, P. "Recommendations for investigation of hyperandrogenism." *Annales d'Endocrinologie*, 71(2010): 2–7.
- Tsilchorozidou, T., Honour, J.W., Conway, G.S. "Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: insulin enhances 5 α -reduction but not the elevated adrenal steroid production rates." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(2003): 5907–5913.
- Vassiliadi, D.A., Barber, T.M., Hughes, B.A., McCarthy, M.I., Wass, J.A., et al. "Increased 5 α -reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(2009): 3558–3566.
- Fanelli, F., Gambineri, A., Mezzullo, M., Vicennati, V., Pelusi, C., et al. "Revisiting hyper- and hypo-androgenism by tandem mass spectrometry." *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 14(2013): 185–205.
- Fanelli, F., Gambineri, A., Belluomo, I., Repaci, A., Di Lallo, V.D., et al. "Androgen profiling by liquid chromatography – tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in healthy normal-weight ovulatory and anovulatory late adolescent and young women." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2013): 3058–3067.
- Bhasin, S., Jasuja, G.K., Pencina, M., D'Agostino, R. Sr., Coviello, A.D., et al. "Sex hormone-binding globulin, but not testosterone, is associated prospectively and independently with incident metabolic syndrome in men: the Framingham Heart Study." *Diabetes Care*, 34(2011): 2464–2470.

63. Glueck, C.J., Morrison, J.A., Daniels, S., Wang, P., Stroop, D. "Sex hormone-binding globulin, oligomenorrhea, polycystic ovary syndrome, and childhood insulin at age 14 years predict metabolic syndrome and class III obesity at age 24 years." *Journal of Pediatrics*, 159(2011): 308–313.
64. Moran, L.J., Teede, H.J., Noakes, M., Clifton, P.M., Norman, R.J., Wittert, G.A. "Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Endocrinological Investigation*, 36(2013): 1004–1010.
65. Veltman-Verhulst, S.M., van Haeften, T.W., Eijkemans, M.J., de Valk, H.W., et al. "Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome." *Human Reproduction*, 25(2010): 3123–3128.
66. Pasquali, R. "Obesity and androgens: facts and perspectives." *Fertility and Sterility*, 85(2006): 1319–1340.
67. Lim, S.S., Norman, R.J., Davies, M.J., Moran, L.J. "The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Obesity Reviews*, 14(2013): 95–109.
68. Hacıhanefioglu, B., Aybey, B., Hakan Ozon, Y., Berkil, H., Karsıdag, K. "Association of anthropometric, androgenic and insulin-related features with polymorphisms in exon 8 of SHBG gene in women with polycystic ovary syndrome." *Gynecological Endocrinology*, 29(2013): 361–364.
69. Wickham, E.P.III, Ewens, K.G., Legro, R.S., Dunaif, A., et al. "Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2011): 719–727.
70. Pascale, M.M., Pugeat, M., Roberts, M., Rousset, H., Dechaud, H., et al. "Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours." *Clinical Endocrinology*, 41(1994): 571–576.
71. Rousset, P., Gompel, A., Christin-Maitre, S., Pugeat, M., et al. "Ovarian hyperthecosis on grayscale and color Doppler ultrasound." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 32(2008): 694–699.
72. Pignatelli, D. "Non-classic adrenal hyperplasia due to the deficiency of 21-hydroxylase and its relation to polycystic ovarian syndrome." *Frontiers of Hormone Research*, 40(2013): 158–170.
73. Vermeulen, A., Verdonck, L., Kaufman, J.M. "A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(1999): 3666–3672.
74. Ibanez, L., Ong, K.K., Mongan, N., Jaaskelainen, J., Marcos, M.V., et al. "Androgen receptor gene CAG repeat polymorphisms in the development of ovarian hyperandrogenism." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(2003): 3333–3338.
75. Skrgatic, L., Baldani, D.P., Cerne, J.Z., Ferik, P., Gersak, K. "CAG repeat polymorphism in androgen receptor gene is not directly associated with polycystic ovary syndrome but influences serum testosterone levels." *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 128(2012): 107–112.
76. Zhang, T., Liang, W., Fang, M., Yu, J., Ni, Y., Li, Z. "Association of the CAG repeat polymorphisms in androgen receptor gene with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis." *Gene*, 524(2013): 161–167.
77. Hurd, W.W., Abdel-Rahman, M.Y., Ismail, S.A., Abdellah, M.A., et al. "Comparison of diabetes mellitus and insulin resistance screening methods for women with polycystic ovary syndrome." *Fertility and Sterility*, 96(2011): 1043–1047.
78. Lerchbaum, E., Schwetz, V., Giuliani, A., Obermayer-Pietsch, B. "Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method." *Human Reproduction*, 28(2013): 2537–2544.
79. Veltman-Verhulst, S.M., Goverde, A.J., van Haeften, T.W., Fauser, B.C. "Fasting glucose measurement as a potential first step screening for glucose metabolism abnormalities in women with anovulatory polycystic ovary syndrome." *Human Reproduction*, 28(2013): 2228–2234.
80. Salley, K.E., Wickham, E.P., Cheang, K.I., Essah, P.A., Karjane, N.W., Nestler, J.E. "Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(2007): 4546–4556.
81. Wild, R.A., Carmina, E., Diamanti-Kandarakis, E., Dokras, A., et al. "Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(2010): 2038–2049.
82. Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C., Alexandraki, K., Spina, G. "Failure in mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(2004): 1273–1276.
83. Hendriks, M.L., Brouwer, J., Hompes, P.G., Homburg, R., Lambalk, C.B. "LH as a diagnostic criterion for polycystic ovary syndrome in patients with WHO II oligo/amenorrhoea." *Reproductive Biomedicine Online*, 16(2008): 765–771.
84. Arroyo, A., Laughlin, G.A., Morales, A.J., Yen, S.S. "Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(1997): 3728–3733.
85. Deligeorgiou, E., Athanasopoulos, N., Tsimaris, P., Dimopoulos, K.D., et al. "Evaluation and management of adolescent amenorrhea." *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1205(2010): 23–32.
86. Homburg, R., Ray, A., Bhide, P., Gudi, A., Shah, A., Timms, P., Grayson, K. "The relationship of serum anti-Müllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study." *Human Reproduction*, 28(2013): 1077–1083.
87. Pawelczak, M., Kenigsberg, L., Milla, S., Liu, Y.H., Shah, B. "Elevated serum anti-Müllerian hormone in adolescents with polycystic ovary syndrome: relationship to ultrasound features." *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 25(2012): 983–989.
88. Pellatt, L., Rice, S., Mason, H.D. "Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high?" *Reproduction*, 139(2010): 825–833.
89. Iliodromiti, S., Kelsey, T.W., Anderson, R.A., Nelson, S.M. "Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2013): 3332–3340.
90. Piouka, A., Farmakiotis, D., Katsikis, I., Macut, D., Gerou, S., Panidis, D. "Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels." *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 296(2009): 238–243.
91. Catteau-Jonard, S., Bancquart, J., Poncelet, E., Lefebvre-Maunoury, C., et al. "Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome?" *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 40(2012): 223–229.
92. Laven, J.S., Mulders, A.G., Visser, J.A., Themmen, A.P., De Jong, F.H., Fauser, B.C. "Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(2004): 318–323.
93. Dewailly, D., Lujan, M.E., Carmina, E., Cedars, M.I., Laven, J., et al. "Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society." *Human Reproduction Update*, 20(2014): 334–352.
94. Stener-Victorin, E., Holm, G., Labrie, F., Nilsson, L., Janson, P.O., Ohlsson, C. "Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(2010): 810–819.
95. Thomson, R.L., Spedding, S., Brinkworth, G.D., Noakes, M., Buckley, J.D. "Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome." *Fertility and Sterility*, 99(2013): 1779–1785.
96. Li, H.W., Brereton, R.E., Anderson, R.A., Wallace, A.M., Ho, C.K. "Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome." *Metabolism*, 60(2011): 1475–1481.
97. Krul-Poel, Y.H., Snackey, C., Louwers, Y., Lips, P., Lambalk, C.B., et al. "The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review." *European Journal of Endocrinology*, 169(2013): 853–865.
98. Perez-Fernandez, R., Alonso, M., Segura, C., Munoz, I., et al. "Vitamin D receptor gene expression in human pituitary gland." *Life Sciences*, 60(1997): 35–42.
99. Zarnani, A.H., Shahbazi, M., Salek-Moghaddam, A., Zareie, M., et al. "Vitamin D3 receptor is expressed in the endometrium of cycling mice throughout the estrous cycle." *Fertility and Sterility*, 93(2010): 2738–2743.
100. Stumpf, W.E., Sar, M., Reid, F.A., Tanaka, Y., De Luca, H.F. "Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid." *Science*, 206(1979): 1188–1190.
101. Pellatt, L., Hanna, L., Brincat, M., Galea, R., Brain, H., et al. "Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(2007): 240–245.
102. Lebeurrier, N., Launay, S., Macrez, R., Maubert, E., Legros, H., et al. "Anti-Müllerianhormone-dependent regulation of the brain serine – protease inhibitor neuroserpin." *Journal of Cell Science*, 121(2008): 3357–3365.
103. Wang, P.Y., Protheroe, A., Clarkson, A.N., Imhoff, F., Koishi, K., McLennan, I.S. "Müllerian inhibition substance contributes to sex-linked biases in the brain and behaviour." *PNAS*, 106(2009): 7203–7208.
104. Wojtusik, J., Johnson, P.A. "Vitamin D regulates anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells of the hen." *Biology of Reproduction*, 86(2012): 1–7.
105. Dicken, C.L., Israel, D.D., Davis, J.B., Sun, Y., Shu, J., Hardin, J., Neal-Perry, G. "Peripubertal vitamin D(3) deficiency delays puberty and disrupts the estrous cycle in adult female mice." *Biology of Reproduction*, 87(2) (2012): 51.
106. Diamanti-Kandarakis, E., Katsikis, I., Piperi, C., et al. "Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome." *Clinical Endocrinology*, 69(2008): 634–641.
107. Diamanti-Kandarakis, E., Piperi, C., Korkolopoulou, P., et al. "Accumulation of dietary glycotoxins in the reproductive system of normal female rats." *Journal of Molecular Medicine*, 85(2007): 1413–1420.
108. Merhij, Z., Irani, M., Doswell, A.D., Ambroggio, J. "Follicular fluid receptor for advanced glycation end-products (sRAGE): a potential indicator of ovarian reserve." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 29(2014): 135–145.
109. Insenser, M., Escobar-Morreale, H.F. "Application of proteomics to the study of polycystic ovary syndrome." *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(2011): 869–875.
110. Galazis, N., Axfentiu, T., Xenophontos, M., Diamanti-Kandarakis, E., Atiomo, W. "Proteomic biomarkers of type 2 diabetes mellitus risk in women with polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology*, 168(2013): 33–43.
111. Corton, M., Botella-Carretero, J.J., Lopez, J.A., Camafrita, E., et al. "Proteomic analysis of human omental adipose tissue in the polycystic ovary syndrome using two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry." *Human Reproduction*, 23(2008): 651–661.
112. Insenser, M., Montes-Nieto, R., Murri, M., Escobar-Morreale, H.F. "Proteomic and metabolomic approaches to the study of polycystic ovary syndrome." *Molecular and Cellular Endocrinology*, 370(2013): 65–77.
113. Meng, Y., Liu, X.H., Ma, X., Shen, Y., Fan, L., Leng, J., Liu, J.Y., Sha, J.H. "The protein profile of mouse mature cumulus-oocyte complex." *Biochimica et Biophysica Acta*, 1774(2007): 1477–1490.
114. Balen, A.H., Laven, J.S., Tan, S.L., Dewailly, D. "Ultrasound assessment of the polycystic ovary syndrome: international consensus definitions." *Human Reproduction Update*, 9(2003): 505–514.
115. Johnstone, E.B., Rosen, M.P., Neril, R., Trevithick, D., Sternfeld, B., et al. "The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(2010): 4965–4972.
116. Dewailly, D., Gronier, H., Poncelet, E., Robin, G., Leroy, M., et al. "Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries." *Human Reproduction*, 26(2011): 3123–3129.
117. Lujan, M.E., Jarrett, B.Y., Brooks, E.D., Reines, J.K., Peppin, A.K., et al. "Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume." *Human Reproduction*, 28(2013): 1361–1368.
118. Deb, S., Campbell, B.K., Clewes, J.S., Raine-Fenning, N.J. "Quantitative analysis of antral follicle number and size: a comparison of two-dimensional and automated three-dimensional ultrasound techniques." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 35(2010): 354–360.
119. Deb, S., Jayaprakasan, K., Campbell, B.K., Clewes, J.S., et al. "Intraobserver and interobserver reliability of automated antral follicle counts made using three-dimensional ultrasound and SonoAVC." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 33(2009): 477–483.
120. Jayaprakasan, K., Walker, K.F., Clewes, J.S., Johnson, I.R., Raine-Fenning, N.J. "The interobserver reliability of off-line antral follicle counts made from stored three-dimensional ultrasound data: a comparative study of different measurement techniques." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 29(2007): 335–341.
121. Fulghesu, A.M., Angioni, S., Frau, E., Belosi, C., Apa, R., et al. "Ultrasound in polycystic ovary syndrome – the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens: results of a multicentric study." *Human Reproduction*, 22(2007): 2501–2508.
122. Lim, S.S., Davies, M.J., Norman, R.J., Moran, L.J. "Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Human Reproduction Update*, 18(2012): 618–637.
123. Diamanti-Kandarakis, E., Christakou, C., Marinakis, E. "Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS." *Current Pharmaceutical Design*, 18(2012): 270–282.
124. Morgan, C.L., Jenkins-Jones, S., Currie, C.J., Rees, D.A. "Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(2012): 3251–3260.
125. Manneras-Holm, L., Leonhardt, H., Kullberg, J., Jennische, E., Oden, A., et al. "Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2011): 304–311.

126. Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., et al. "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase." *Nature Medicine*, 8(2002): 1288–1295.
127. O'Connor, A., Phelan, N., Tun, T.K., Boran, G., Gibney, J., Roche, H.M. "High-molecular-weight adiponectin is selectively reduced in women with polycystic ovary syndrome independent of body mass index and severity of insulin resistance." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(2010): 1378–1385.
128. Yildiz, B.O. "Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom?" *Women's Health*, 9(2013): 505–507.
129. Villa, J., Pratley, R. "Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome." *Current Diabetes Reports*, 11(2011): 179–184.
130. Repaci, A., Gambineri, A., Pasquali, R. "The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome." *Molecular and Cellular Endocrinology*, 15(2011): 30–41.
131. Corton, M., Botella-Carretero, J.I., Bengura, A., Villuendas, G., et al. "Differential gene expression profile in omental adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(2007): 328–337.
132. Xu, X.F., De Pergola, G., Bjorntorp, P. "Testosterone increases lipolysis and the number of β -adrenoceptors in male rat adipocytes." *Endocrinology*, 128(1991): 379–382.
133. Tao, T., Li, S., Zhao, A., Zhang, Y., Liu, W. "Expression of the CD11c gene in subcutaneous adipose tissue is associated with cytokine level and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology*, 167(2012): 705–713.
134. Fogel, R.B., Malhotra, A., Pillar, G., Pittman, S.D., Dunaif, A., White, D.P. "Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(2001): 1175–1180.
135. Nandallike, K., Strauss, T., Agarwal, C., Coupey, S.M., Sin, S., et al. "Screening for sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome." *Journal of Pediatrics*, 159(2011): 591–596.
136. Mokhlesi, B., Scoccia, B., Mazzone, T., Sam, S. "Risk of obstructive sleep apnea in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome and healthy reproductively normal women." *Fertility and Sterility*, 97(2012): 786–791.
137. Tasali, E., van Cauter, E., Hoffman, L., Ehrmann, D.A. "Impact of obstructive sleep apnea on insulin resistance and glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(2008): 3878–3884.
138. Tasali, E., Chapotot, F., Leproult, R., Whitmore, H., Ehrmann, D.A. "Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2011): 365–374.
139. Hahn, S., Janssen, O.E., Tan, S., Pleger, K., Mann, K., Schedlowski, M., et al. "Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology*, 153(2005): 853–860.
140. Elsenbruch, S., Hahn, S., Kowalsky, D., Offner, A.H., Schedlowski, M., et al. "Quality of life, psychological wellbeing and sexual satisfaction in women with PCOS." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(2003): 5801–5807.
141. Hollinrake, E., Abreu, A., Maifeld, M., van Voorhis, B.J., Dokras, A. "Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome." *Fertility and Sterility*, 87(2007): 1369–1376.
142. Dokras, A., Clifton, S., Futterweit, W., Wild, R. "Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Obstetrics and Gynecology*, 117(2011): 145–152.
143. Coffey, S., Bano, G., Mason, H. "Health-related quality of life in women with PCOS: a comparison with the general population using the PCOS questionnaire and the SF-36." *Gynecological Endocrinology*, 22(2006): 80–86.
144. Barnard, L., Ferriday, D., Guenther, N., Strauss, B., Balen, A.H., Dye, L. "Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome." *Human Reproduction*, 22(2007): 2279–2286.
145. Moran, L.J., Deeks, A.A., Gibson-Helm, M.E., Teede, H.J. "Psychological parameters in the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome." *Human Reproduction*, 27(2012): 2082–2088.
146. Zigmund, A.S., Snaith, R.P. "The Hospital Anxiety and Depression Scale." *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(1983): 361–370.
147. Rosenberg, M. Rosenberg's Self-Esteem Scale. Society and the adolescent self-image. Princeton, NJ. Princeton University Press (1965).
148. Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R.A. "An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties." *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(1988): 893–897.
149. Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Erbaugh, J. "An inventory for measuring depression." *Archives of General Psychiatry*, 4(1961): 561–571.
150. Symptoms Checklist-90 – revised. In: *Handbook of Psychiatric Measures*. American Psychiatric Association (2000).
151. Ware, J., Sherbourne, C. "The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection." *Medical Care*, 30(1992): 473–483.
152. Jones, G., Benes, K., Clark, T., Denham, R., Holder, M., et al. "The PCOS health-related quality of life questionnaire (PCSOQ): a validation." *Human Reproduction*, 19(2004): 371–377.
153. Ching, H., Burke, V., Stuckey, B. "Quality of life and psychological morbidity in women with PCOS: BMI, age, and the provision of patient information are significant modifiers." *Clinical Endocrinology*, 66(2007): 373–379.
154. Hahn, S., Benson, S., Elsenbruch, S., Pleger, K., Tan, S., Mann, K., et al. "Metformin treatment of PCOS improves health related quality of life emotional distress and sexuality." *Human Reproduction*, 21(2006): 1925–1934.
155. Elsenbruch, S., Benson, S., Hahn, S., Tan, S., Mann, K., Pleger, K., et al. "Determinants of emotional distress in women with PCOS." *Human Reproduction*, 21(2006): 1092–1099.
156. Van Wely, M., Bayram, N., Bossuyt, P., van der Veen, F. "Laparoscopic electrocautery of the ovaries versus recombinant FSH in domiphene citrate-resistant PCOS. Impact on women's health related quality of life." *Human Reproduction*, 19(2004): 2244–2250.
157. De Niet, J.E., de Koning, C.M., Pastoor, H., Duivenvoorden, H.J., et al. "Psychological well-being and sexarache in women with polycystic ovary syndrome." *Human Reproduction*, 25(2010): 1497–1503.
158. Lipton, M., Sherr, L., Eford, J., Rustin, M., Clayton, W. "Women living with facial hair: the psychological and behavioural burden." *Journal of Psychosomatic Research*, 61(2006): 161–168.
159. Tan, S., Hahn, S., Benson, S., Janssen, O., Dietz, T., Kimmig, R., et al. "Psychological implications of infertility in women with PCOS." *Human Reproduction*, 23(2008): 2064–2071.
160. Cinar, N., Kizilarslanoglu, M.C., Harmanci, A., Aksoy, D.Y., Bozdog, G., et al. "Depression, anxiety and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome." *Human Reproduction*, 26(2011): 3339–3345.
161. Mansson, M., Holte, J., Landin-Wilhelmsen, K., Dahlgren, E., Johansson, A., Landen, M. "Women with polycystic ovary syndrome are often depressed or anxious: a case control study." *Psychoneuroendocrinology*, 33(2008): 1132–1138.
162. Acmaz, G., Albayrak, E., Acmaz, B., Baser, M., Soyak, M., et al. "Level of anxiety, depression, self-esteem, social anxiety, and quality of life among the women with polycystic ovary syndrome." *Scientific World Journal*, (2013): 851815.
163. Barry, J., Kuczmierczyk, A., Hardiman, P. "Anxiety and depression in PCOS: a systematic review and meta-analysis." *Human Reproduction*, 26(2011): 2442–2451.
164. Alvarez-Blasco, F., Luque-Ramirez, M., Escobar-Morreale, H.F. "Obesity impairs general health-related quality of life (HR-QoL) in premenopausal women to a greater extent than polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Clinical Endocrinology*, 73(2010): 595–601.
165. Cinar, N., Harmanci, A., Demir, B., Yildiz, B.O. "Effect of an oral contraceptive on emotional distress, anxiety and depression of women with polycystic ovary syndrome: a prospective study." *Human Reproduction*, 27(2012): 1840–1845.
166. Thomson, R.L., Buckley, J.D., Lim, S.S., Noakes, M., Clifton, P.M., et al. "Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome." *Fertility and Sterility*, 94(2010): 1812–1816.
167. Livadas, S., Chaskou, S., Kandaraki, A.A., Skourletos, G., et al. "Anxiety is associated with hormonal and metabolic profile in women with polycystic ovarian syndrome." *Clinical Endocrinology*, 75(2011): 698–700.
168. Jedel, E., Gustafson, D., Waern, M., Sverrisdottir, Y.B., Landen, M., et al. "Sex steroids, insulin sensitivity and sympathetic nerve activity in relation to affective symptoms in women with polycystic ovary syndrome." *Psychoneuroendocrinology*, 36(2011): 1470–1479.
169. Benson, S., Arck, P.C., Tan, S., Hahn, S., Mann, K., Rifaie, N., et al. "Disturbed stress responses in women with polycystic ovary syndrome." *Psychoneuroendocrinology*, 34(2009): 727–735.
170. Sverrisdottir, Y.B., Mogren, T., Kataoka, J., Janson, P.O., Stener-Victorin, E. "Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth?" *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 294(2008): 576–581.
171. Kowalczyk, R., Skrzypulec, V., Lew-Starowicz, Z., Nowosielski, K., et al. "Psychological gender of patients with polycystic ovary syndrome." *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 91(2012): 710–714.
172. Carmina, E., Campagna, A.M., Lobo, R.A. "Emergence of ovulatory cycles with aging in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) alters the trajectory of cardiovascular and metabolic risk factors." *Human Reproduction*, 28(2013): 2245–2252.
173. Kelly, C.J., Speirs, A., Gould, G.W., Petrie, J.R., Lyall, H., Connell, J.M. "Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(2002): 742–746.
174. Diamanti-Kandarakis, E., Alexandraki, K., Piperi, C., Protogerou, A., et al. "Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome." *European Journal of Clinical Investigation*, 36(2006): 691–697.
175. Legro, R.S., Kunselman, A.R., Dunaif, A. "Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome." *American Journal of Medicine*, 111(2001): 607–613.
176. Valkenburg, O., Steegers-Theunissen, R.P., Smedts, H.P., et al. "A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(2008): 470–476.
177. Joharatnam, J., Barber, T.M., Webber, L., Conway, G.S., et al. "Determinants of dyslipidaemia in probands with polycystic ovary syndrome and their sisters." *Clinical Endocrinology*, 74(2011): 714–719.
178. Hudecova, M., Holte, J., Olovsson, M., Larsson, A., et al. "Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up." *Fertility and Sterility*, 96(2011): 1271–1273.
179. Macut, D., Panidis, D., Glisic, B., Spanos, N., Petakov, M., et al. "Lipid and lipoprotein profile in women with polycystic ovary syndrome." *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 86(2008): 199–204.
180. Glinborg, D., Mumm, H., Hougaard, D., Ravn, P., Andersen, M. "Ethnic differences in Rotterdam criteria and metabolic risk factors in a multiethnic group of women with PCOS studied in Denmark." *Clinical Endocrinology*, 73(2010): 732–738.
181. Diamanti-Kandarakis, E., Papavassiliou, A.G., Kandarakis, S.A., Chrousos, G.P. "Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS." *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 18(2007): 280–285.
182. Pirwany, I.R., Fleming, R., Greer, I.A., Packard, C.J., Sattar, N. "Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters." *Clinical Endocrinology*, 54(2001): 447–453.
183. Macut, D., Damjanovic, S., Panidis, D., Spanos, N., et al. "Oxidised low-density lipoprotein concentrations: early marker of an altered lipid metabolism in young women with PCOS." *European Journal of Endocrinology*, 155(2006): 131–136.
184. Macut, D., Simic, T., Lissounov, A., Pljesa-Ercegovac, M., Bozic, I., et al. "Insulin resistance in non-obese women with polycystic ovary syndrome: relation to byproducts of oxidative stress." *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 119(2011): 451–455.
185. Victor, M., Rocha, M., Banuls, C., Sanchez-Serrano, M., Sola, E., et al. "Mitochondrial complex I impairment in leukocytes from polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(2009): 3505.
186. Rabol, R., Svendsen, P.F., Skovbro, M., Boushel, R., Schjerling, P., et al. "Skeletal muscle mitochondrial function in polycystic ovarian syndrome." *European Journal of Endocrinology*, 165(2011): 631–637.
187. Murri, M., Luque-Ramirez, M., Insenser, M., Ojeda-Ojeda, M., et al. "Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis." *Human Reproduction Update*, 19(2013): 268–288.
188. Kodaman, P.H., Duleba, A.J. "Statins: do they have potential in the treatment of polycystic ovary syndrome?" *Seminars in Reproductive Medicine*, 26(2008): 127–138.
189. Ou, X.-H., Li, S., Wang, Z.-B., Li, M., Quan, S., Xing, F., Guo, G., et al. "Maternal insulin resistance causes oxidative stress and mitochondrial dysfunction in mouse oocytes." *Human Reproduction*, 27(2012): 2130–2145.
190. Boutzios, G., Livadas, S., Piperi, C., Vitoratos, N., et al. "Polycystic ovary syndrome offspring display increased oxidative stress markers comparable to gestational diabetes offspring." *Fertility and Sterility*, 99(2013): 943–950.
191. Christakou, C., Economou, F., Livadas, S., Piperi, C., Adamopoulos, C., et al. "Strong and positive association of endothelin-1 with AGEs in PCOS: a causal relationship or a bystander?" *Hormones*, 10(2011): 292–297.
192. Tantalaki, E., Piperi, C., Livadas, S., Kollias, A., Adamopoulos, C., et al. "Impact of dietary modification of advanced glycation end products (AGEs) on the hormonal and metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Hormones*, 13(2014): 65–73.
193. Sprung, V.S., Atkinson, G., Cuthbertson, D.J., Pugh, C.J., Aziz, N., et al. "Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies." *Clinical Endocrinology*, 78(2012): 438–446.
194. Bajuk Studen, K., Jensterle Sever, M., Pfeifer, M. "Cardiovascular risk and subclinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome." *Frontiers of Hormone Research*, 40(2013): 64–82.
195. Ketel, I.J., Stehouwer, C.D., Henry, R.M., Serne, E.H., Hompes, P., et al. "Greater arterial stiffness in polycystic ovary syndrome (PCOS) is an obesity – but not a PCOS-associated phenomenon." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(2010): 4566–4575.
196. Ketel, I.J., Serne, E.H., Ijzerman, R.G., Korsen, T.J., Twisk, J.W., et al. "Insulin-induced capillary recruitment is impaired in both lean and obese women with PCOS." *Human Reproduction*, 26(2011): 3130–3137.

197. Solomon, C.G., Hu, F.B., Dunaif, A., Rich-Edwards, J.E., Stampfer, M.J., et al. "Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(2002): 2013–2017.
198. Shaw, L.J., Bairey Merz, C.N., Azziz, R., Stanczyk, F.Z., Sopko, G., et al. "Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(2008): 1276–1284.
199. Wild, S., Pierpoint, T., McKeigue, P., Jacobs, H. "Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study." *Clinical Endocrinology*, 52(2000): 595–600.
200. Wang, E.T., Cirillo, P.M., Vittinghoff, E., Bibbins-Domingo, K., et al. "Menstrual irregularity and cardiovascular mortality." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2011): 114–118.
201. De Groot, P.C., Dekkers, O.M., Romijn, J.A., Dieben, S.W.M., Helmerhorst, F.M. "PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis." *Human Reproduction Update*, 17(2011): 495–500.
202. Paradisi, G., Steinberg, H.O., Hemphling, A., Cronin, J., Hook, G., et al. "Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction." *Circulation*, 103(2001): 1410–1415.
203. Kravartsi, N., Naka, K.K., Kalantaridou, S.N., Kazakos, N., et al. "Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(2005): 5088–5095.
204. Meyer, M.L., Malek, A.M., Wild, R.A., Korytkowski, M.T., Talbot, E.O. "Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Human Reproduction Update*, 18(2012): 112–126.
205. Christian, R.C., Dumesic, D.A., Behrenbeck, T., Oberg, A.L., et al. "Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(2003): 2562–2568.
206. Talbot, E.O., Guzick, D.S., Sutton-Tyrrell, K., McHugh-Pemu, K.P., et al. "Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(2000): 2414–2421.
207. Kuchenbecker, W.K., Groen, H., van Asselt, S.J., Bolster, J.H., et al. "In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intraabdominal fat is associated with resumption of ovulation." *Human Reproduction*, 26(2011): 2505–2512.
208. Harrison, C.L., Lombard, C.B., Moran, L.J., Teede, H.J. "Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review." *Human Reproduction Update*, 17(2011): 171–183.
209. Harrison, C.L., Stepto, N.K., Hutchison, S.K., Teede, H.J. "The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome." *Clinical Endocrinology*, 76(2012): 351–357.
210. Hutchison, S.K., Stepto, N.K., Harrison, C.L., Moran, L.J., Strauss, B.J., Teede, H.J. "Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2011): 48–56.
211. Moran, L.J., Pasquali, R., Teede, H.J., Hoeger, K.M., Norman, R.J. "Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society." *Fertility and Sterility*, 92(2009): 1966–1982.
212. Domecq, J.P., Prutsky, G., Mullan, R.J., Hazem, A., Sundaresh, V., et al. "Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and metaanalysis." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2013): 4655–4663.
213. Pasquali, R., Gambineri, A., Cavazza, C., Ibarra-Gasparini, D., et al. "Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology*, 164(2011): 53–60.
214. Ayyad, C., Andersen, T. "Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999." *Obesity Reviews*, 1(2000): 113–119.
215. Escobar-Morreale, H.F., Botella-Carretero, J.I., Alvarez-Blasco, F., et al. "The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(2005): 6364–6369.
216. Teede, H.J., Misso, M.L., Deeks, A.A., Moran, L.J., Stuckey, B.G., et al. "Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline." *Medical Journal of Australia*, 195(2011): 65–112.
217. Legro, R.S., Dodson, W.C., Gnatuk, C.L., Estes, S.J., Kunesman, A.R., et al. "Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(2012): 4540–4548.
218. Malik, S.M., Traub, M.L. "Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients." *World Journal of Diabetes*, 3(2012): 71–79.
219. Gomez-Meade, C.A., Lopez-Mitnik, G., Messiah, S.E., Arheart, K.L., et al. "Cardiometabolic health among gastric bypass surgery patients with polycystic ovarian syndrome." *World Journal of Diabetes*, 4(2013): 64–69.
220. Moran, L., Norman, R. "The effect of bariatric surgery on female reproductive function." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(2012): 4352–4354.
221. Diamanti-Kandaraki, E., Christakou, C.D., Kandaraki, E., Economidou, F.N. "Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology*, 162(2010): 193–212.
222. Li, X.J., Yu, Y.X., Liu, C.Q., Zhang, W., Zhang, H.J., Yan, B., Wang, L.Y., Zhang, S.H. "Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis." *Clinical Endocrinology*, 74(2011): 332–339.
223. Tang, T.L., Norman, R.J., Yasmin, E., Balen, A.H. "Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 20(2010): CD003053.
224. Du, Q., Yang, S., Wang, Y.J., Wu, B., Zhao, Y.Y., Fan, B. "Effects of thiazolidinediones on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials." *Advances in Therapy*, 29(2012): 763–774.
225. Gambineri, A., Semple, R.K., Forlani, G., Genghini, S., Grassi, I., et al. "Monogenic polycystic ovary syndrome due to a mutation in the lamin A/C gene is sensitive to thiazolidinediones but not to metformin." *European Journal of Endocrinology*, 159(2008): 347–353.
226. Nissen, S.E., Wolski, K. "Rosiglitazone revisited: an updated metaanalysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality." *Archives of Internal Medicine*, 170(2010): 1191–1201.
227. Mitka, M. "Panel recommends easing restrictions on rosiglitazone despite concerns about cardiovascular safety." *Journal of the American Medical Association*, 310(2013): 246–247.
228. Flint, A., Raben, A., Ersboll, A.K., Holst, J.J., Astrup, A. "The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity." *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 25(2001): 781–792.
229. Vilsboll, T., Christensen, M., Junker, A.E., Knop, F.K., Gluud, L.L. "Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials." *BMJ*, 344(2012): d7771.
230. Torekov, S.S., Madsbad, S., Holst, J.J. "Obesity – an indication for GLP-1 treatment? Obesity pathophysiology and GLP-1 treatment potential." *Obesity Reviews*, 12(2011): 593–601.
231. Ehrmann, D.A., Sturis, J., Byrne, M.M., Karrison, T., et al. "Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulindependent diabetes mellitus." *Journal of Clinical Investigation*, 96(1995): 520–527.
232. Elkind-Hirsch, K., Marrionaux, O., Bhushan, M., Vernor, D., Bhushan, R. "Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(2008): 2670–2678.
233. Sever, M.J., Kocjan, T., Pfeifer, M., Kravos, N.A., Janez, A. "Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin." *European Journal of Endocrinology*, 170(2014): 451–459.
234. Bailargeon, J.P., McClish, D.K., Essah, P.A., Nestler, J.E. "Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a metaanalysis." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(2005): 3863–3870.
235. Merz, C.N., Johnson, B.D., Berga, S., Braunstein, G., Reis, S.E., Bittner, V. & WISE Study Group. "Past oral contraceptive use and angiographic coronary artery disease in postmenopausal women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation." *Fertility and Sterility*, 85(2006): 1425–1431.
236. Costello, M., Shrestha, B., Eden, J., Sjoblom, P., Johnson, N. "Insulinsensitising 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 of Systematic Reviews* (2007): CD005552.
237. Nader, S., Diamanti-Kandaraki, E. "Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis." *Human Reproduction*, 22(2007): 317–322.
238. Gourdy, P. "Diabetes and oral contraception. Best Practice & Research." *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(2013): 67–76.
239. Sitruk-Ware, R., Nath, A. "Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Practice & Research." *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(2013): 13–24.
240. Harmanci, A., Cinar, N., Bayraktar, M., Yildiz, B.O. "Oral contraceptive plus antiandrogen therapy and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome." *Clinical Endocrinology*, 78(2013): 120–125.
241. Bird, S.T., Hartzema, A.G., Brophy, J.M., Etmann, M., Delaney, J.A. "Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis." *Canadian Medical Association Journal*, 185(2013): 115–120.
242. Lidegaard, O., Nielsen, L.H., Skovlund, C.W., Skjeldsted, F.E., Lokkegaard, E. "Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–2009." *BMJ*, 343(2011): d6423.
243. Swiglo, B.A., Cosma, M., Flynn, D.N., Kurtz, D.M., Labella, M.L., et al. "Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(2008): 1153–1160.
244. Martin, K., Chang, J., Ehrmann, D., Ibanez, L., Lobo, R.A., et al. "Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(2008): 1105–1120.
245. Escobar-Morreale, H.F., Carmina, E., Dewailly, D., Gambineri, A., et al. "Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society." *Human Reproduction Update*, 18(2012): 146–170.
246. Pasquali, R., Gambineri, A. "Therapy in endocrine disease: treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology*, 170(2013): 75–90.
247. Dewailly, D., Pigny, P., Soudan, B., Cateau-Jonard, S., Decanter, C., et al. "Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(2010): 4399–4405.
248. Carmina, E., Rosato, F., Janni, A., Rizzo, M., Longo, R.A. "Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(2006): 2–6.
249. Azziz, R., Sanchez, L.A., Knochenauer, E.S., Moran, C., Lazenby, J., et al. "Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(2004): 453–462.
250. Unluhazirci, K., Gokce, C., Atmaca, H., Bayram, F., Kelestimur, F. "A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue." *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 112(2004): 504–509.
251. Paradisi, R., Venturoli, S. "Retrospective observational study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with various kinds of hirsutism over a 15-year period." *European Journal of Endocrinology*, 163(2010): 139–147.
252. Bhattacharya, S.M., Jha, A. "Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome." *Fertility and Sterility*, 98(2012): 1053–1059.
253. Muderris, I.I., Bayram, F., Sahin, Y., Kelestimur, F. "A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism." *Fertility and Sterility*, 68(1997): 644–647.
254. Dikensoy, E., Balat, O., Pence, S., Akcali, C., Cicek, H. "The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism." *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 279(2009): 321–327.
255. Ibanez, L., Jaramillo, A., Ferrer, A., de Zegher, F. "Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women." *Human Reproduction*, 20(2005): 1833–1836.
256. Moghetti, P., Tosi, F., Tosi, A., Negri, C., Misciali, C., Perrone, F., et al. "Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(2000): 89–94.
257. Guido, M., Romualdi, D., Giuliani, M., Siriano, R., Selvaggi, L., et al. "Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(2004): 2817–2823.
258. Palacios, S., Foidart, J.M., Genazzani, A. "Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism." *Maturitas*, 55(2006): 297–307.
259. Mazza, A., Fruci, B., Guzzi, P., D'Arrico, B., Malaquarnera, R., et al. "In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone." *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 24(2014): 132–139.

260. Ganie, M.A., Khurana, M.L., Nisar, S., Shah, P.A., Shah, Z.A., et al. "Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2013): 3599–3607.
261. Kelestimir, F., Sahin, Y. "Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism." *Fertility and Sterility*, 69(1998): 66–69.
262. Ibanez, L., de Zegher, F. "Low-dose flutamide–metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women." *Human Reproduction Update*, 12(2006): 243–252.
263. Escobar-Morreale, H.F., Samino, S., Insenser, M., Vinaixa, M., et al. "Metabolic heterogeneity in polycystic ovary syndrome is determined by obesity: plasma metabolomic approach using GC-MS." *Clinical Chemistry*, 58(2012): 999–1009.
264. Duleba, A.J. "Medical management of metabolic dysfunction in PCOS." *Steroids*, 77(2012): 306–311.
265. Luque-Ramirez, M., Alvarez-Blasco, F., Botella-Carretero, J.I., et al. "Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(2007): 2453–2461.
266. Gambineri, A., Patton, L., Vaccina, A., Cacciarri, M., Morselli-Labate, A.M., et al. "Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(2006): 3970–3980.
267. Sahin, Y., Dilber, S., Kelestimir, F. "Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism." *Fertility and Sterility*, 75(2001): 496–500.
268. Unluhizarci, K., Karaca, Z., Kelestimir, F. "Hirsutism – from diagnosis to use of antiandrogens." *Frontiers of Hormone Research*, 40(2013): 103–114.
269. Wagner, R., Tomich, J., Grande, D. "Electrolysis and thermolysis for permanent hair removal." *Journal of the American Academy of Dermatology*, 12(1985): 441–449.
270. Haedersdal, M., Gotsche, P.C. "Laser and photoreduction for unwanted hair growth." *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2006): CD004684.
271. Wolf, J.E. Jr, Shander, D., Huber, F., Jackson, J., Lin, C.S., Mathes, B.M., Schrode, K. & Eflornithine HCl Study Group. "Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair." *International Journal of Dermatology*, 46(2007): 94–98.
272. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. "Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome." *Human Reproduction*, 23(2008): 462–477.
273. Kousta, E., White, D.M., Franks, S. "Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation." *Human Reproduction Update*, 3(1997): 359–365.
274. Polson, D.W., Kiddy, D.S., Mason, H.D., Franks, S. "Induction of ovulation with domiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: the difference between responders and nonresponders." *Fertility and Sterility*, 51(1989): 30–34.
275. Imani, B., Eijkemans, M.J., Faessen, G.H., Bouchard, P., et al. "Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency." *Fertility and Sterility*, 77(2002): 83–90.
276. Rausch, M.E., Legro, R.S., Barnhart, H.X., Schaff, W.D., Carr, B.R., et al. "Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(2009): 3458–3466.
277. Misso, M.L., Wong, J.L., Teede, H.J., Hart, R., Rombauts, L., et al. "Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis." *Human Reproduction Update*, 18(2012): 301–312.
278. White, D.M., Polson, D.W., Kiddy, D., Sagle, P., Watson, H., et al. "Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(1996): 3821–3824.
279. Gorry, A., White, D.M., Franks, S. "Infertility in polycystic ovary syndrome." *Endocrine*, 30(2006): 27–33.
280. Bayram, N., van Wely, M., Kaaijk, E.M., Bossuyt, P.M., van der Veen, F. "Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial." *BMJ*, 328(2004): 192.
281. Farquhar, C., Lilford, R.J., Marjoribanks, J., Vandekerckhove, P. "Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for induction of ovulation in anovulatory polycystic ovary syndrome." *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2007): CD001122.
282. Lord, J.M., Flight, I.H., Norman, R.J. "Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis." *BMJ*, 327(2003): 951–953.
283. Tang, T., Glanville, J., Hayden, C.J., White, D.M., Barth, J.H., Balen, A.H. "Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study." *Human Reproduction*, 21(2006): 80–89.
284. Moll, E., Bossuyt, P.M., Korevaar, J.C., Lambalk, C.B., van der Veen, F. "Effect of domifene citrate plus metformin and domifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomized double blind clinical trial." *BMJ*, 332(2006): 1485.
285. Legro, R.S., Barnhart, H.X., Schaff, W.D., Carr, B.R., et al. "Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome." *New England Journal of Medicine*, 356(2007): 551–566.

СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯИЧНИКІВ

Офіційне заявлення Європейського об'єднання ендокринологів

Gerard Conway, кафедра ендокринології, госпіталь при Університетському коледжі Лондона, Лондон, Великобританія
Didier Dewailly, кафедра ендокриної гінекології та репродуктивної медицини, Клінічний центр Лілля, госпіталь графині Жанни Фландрської, Лілля, Франція
Evanthia Diamanti-Kandarakis, ендокринне відділення третьої медичної кафедри, медична школа Афіньського університету, Афіни, Греція
і інші учасники Спеціальної групи зі СПКЯ Європейського об'єднання ендокринологів

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) являється найбільше розповсюдженою патологією яєчників, пов'язаною з надлишком андрогенів у жінки, що обумовлює рідкісний інтерес лікарів-ендокринологів до цієї проблеми. В останні два десятиліття докладно багато зусиль, щоб дати визначення цьому синдрому. Наявність трьох різних діагностичних визначень СПКЯ відображає його фенотипічну неоднорідність. В свою чергу, основні критерії для діагностики визначаються різними фенотипами в залежності від комбінації симптомів захворювання. Крім того, на патогенез СПКЯ суттєво впливають метаболічні порушення, зокрема, інсулінорезистентність та ожиріння. При цьому раніше, ніж очікувалося, розвиток станів непереносимості глюкози, в тому числі цукрового діабету 2-го типу, свідчить про необхідність урахування цих порушень при визначенні фенотипу СПКЯ і плануванні потенційних терапевтичних стратегій.

Експертна група Національного інституту здоров'я США рекомендує підтримувати Роттердамські діагностичні критерії, но акцентувати увагу на необхідності ідентифікації конкретного фенотипу для кожної пацієнтки. В наставі часі визначено 4 різних фенотипи СПКЯ: I – гіперандрогенія (клінічна та біохімічна) і хронічна ановуляція (H-CA); II – гіперандрогенія і полікістоз яєчників по даним УЗД (PCOM), но с овуляторними циклами (H-PCOM); III – хронічна ановуляція і полікістоз яєчників без гіперандрогенії (CA-PCOM); IV – гіперандрогенія, хронічна ановуляція і полікістоз яєчників (H-CA-PCOM). Ця стаття представляє собою критичний ендокринологічний погляд на дискусію по визначенню СПКЯ і об'єднує всі основні аспекти, пов'язані з етіологічними факторами, в тому числі подій в початку життя, потенційно пов'язаних з розвитком захворювання. Також обговорюється діагностика СПКЯ, з акцентом на лабораторний аналіз рівня андрогенів та значенню відповідних біомаркерів функції яєчників і метаболічних порушень. Крім того, особливу увагу приділено ролі ожиріння, розладів сну і нейропсихологічних аспектів СПКЯ та значенню відповідних патогенетичних аспектів серцево-судинних факторів ризику. Також обговорюються цілі лікування, засновані на фенотипі СПКЯ і потребах конкретної пацієнтки.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія, інсулінорезистентність, ожиріння, Європейське об'єднання ендокринологів.

СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Офіційна заява Європейського товариства ендокринологів

Gerard Conway, кафедра ендокринології, госпіталь при Університетському коледжі Лондона, Лондон, Великобританія
Didier Dewailly, кафедра ендокриної гінекології та репродуктивної медицини, Клінічний центр Лілля, госпіталь графині Жанни Фландрської, Лілля, Франція
Evanthia Diamanti-Kandarakis, ендокринне відділення третьої медичної кафедри, медична школа Афіньського університету, Афіни, Греція
та інші учасники Спеціальної групи зі СПКЯ Європейського товариства ендокринологів

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найпоширенішою патологією яєчників, пов'язаною з надлишком андрогенів у жінок, що обумовлює підвищення інтересу лікарів-ендокринологів до цієї проблеми. В останні два десятиліття докладно багато зусиль, щоб дати визначення цьому синдрому. Наявність трьох різних діагностичних визначень СПКЯ відображає його фенотипічну неоднорідність. В свою чергу, основні критерії для діагностики визначаються різними фенотипами в залежності від комбінації симптомів захворювання. Крім того, на патогенез СПКЯ суттєво впливають метаболічні порушення, зокрема, інсулінорезистентність та ожиріння. При цьому більш ранній, ніж очікувалося, розвиток станів непереносимості глюкози, в тому числі цукрового діабету 2-го типу, свідчить про необхідність урахування цих порушень при визначенні фенотипу СПКЯ і плануванні потенційних терапевтичних стратегій. Експертна група Національного інституту здоров'я США рекомендує підтримувати Роттердамські діагностичні критерії, але акцентувати увагу на необхідності ідентифікації конкретного фенотипу для кожної пацієнтки. Нині визначено 4 різних фенотипи СПКЯ: I – гіперандрогенія (клінічна та біохімічна) і хронічна ановуляція (H-CA); II – гіперандрогенія і полікістоз яєчників за даними УЗД (PCOM), але з овуляторними циклами (H-PCOM); III – хронічна ановуляція і полікістоз яєчників без гіперандрогенії (CA-PCOM); IV – гіперандрогенія, хронічна ановуляція і полікістоз яєчників (H-CA-PCOM). Ця стаття являє собою критичний ендокринологічний погляд на дискусію щодо визначення СПКЯ та узагальнює всі основні аспекти, пов'язані з етіологічними чинниками, у тому числі подій на початку життя, потенційно пов'язаних із розвитком захворювання. Також обговорюється діагностика СПКЯ, з акцентом на лабораторний аналіз рівня андрогенів та інші потенційні біомаркери функції яєчників і метаболічних порушень. Крім того, особливу увагу приділено ролі ожиріння, розладів сну і нейропсихологічних аспектів СПКЯ та значенню відповідних патогенетичних аспектів серцево-судинних факторів ризику. Також обговорюються цілі лікування, засновані на фенотипі СПКЯ і потребах конкретної пацієнтки.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія, інсулінорезистентність, ожиріння, Європейське товариство ендокринологів.

THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

A position statement from the European Society of Endocrinology

Gerard Conway, Department of Endocrinology, University College London Hospitals, London, UK
Didier Dewailly, Department of Endocrine Gynaecology and Reproductive Medicine, Centre Hospitalier de Lille, Hospital Jeanne de Fiandre, Lille, France
Evanthia Diamanti-Kandarakis, Endocrine Unit, 3rd Department of Medicine, University of Athens Medical School, Athens, Greece
and other participants of the ESE PCOS Special Group

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common ovarian disorder associated with androgen excess in women, which justifies the growing interest of endocrinologists. Great efforts have been made in the last 2 decades to define the syndrome. The presence of three different definitions for the diagnosis of PCOS reflects the phenotypic heterogeneity of the syndrome. Major criteria are required for the diagnosis, which in turn identifies different phenotypes according to the combination of different criteria. In addition, the relevant impact of metabolic issues, specifically insulin resistance and obesity, on the pathogenesis of PCOS, and the susceptibility to develop earlier than expected glucose intolerance states, including type 2 diabetes, has supported the notion that these aspects should be considered when defining the PCOS phenotype and planning potential therapeutic strategies in an affected subject.

The NIH Experts Panel recommended the maintenance of the broad diagnostic criteria of Rotterdam, but focused on the need for specific identification of the phenotype of each patient. Four different phenotypes of PCOS are now identified: 1) hyperandrogenism (clinical or biochemical) and CA (H-CA); 2) hyperandrogenism and polycystic ovaries on ultrasound (PCOM) but with ovulatory cycles (H-PCOM); 3) CA and polycystic ovaries without hyperandrogenism (CA-PCOM); and, finally, 4) hyperandrogenism, CA and polycystic ovaries (H-CA-PCOM). This paper offers a critical endocrine on the debate on the definition of PCOS and summarises all major aspects related to aetiological factors, including early life events, potentially involved in the development of the disorder. Diagnostic tools of PCOS are also discussed, with emphasis on the laboratory evaluation of androgens and other potential biomarkers of ovarian and metabolic dysfunctions. We have also paid specific attention to the role of obesity, sleep disorders and neuropsychological aspects of PCOS and on the relevant pathogenetic aspects of cardiovascular risk factors. In addition, we have discussed how to target treatment choices based according to the phenotype and individual patient's needs.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance, obesity, European Society of Endocrinology.