



**Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Медицински факултет-Скопје**

**„УЛОГАТА НА АДИПОНЕКТИНОТ, ЛЕПТИНОТ И
РЕЗИСТИНОТ КАЈ ЖЕНИ СО ПОЛИЦИСТИЧЕН
ОВАРИЈАЛЕН СИНДРОМ И НИВНАТА КОРЕЛАЦИЈА СО
ИНСУЛИНСКАТА РЕЗИСТЕНЦИЈА”**

-Докторска дисертација-

Автор: д-р. Александра Атанасова Бошку

Ментор: проф. д-р Бети Зафирова Ивановска

Скопје, Јули 2017

-на Изабела и Петар со љубов...

*“The only way of finding the limits of
impossible*

*is by going beyond them into
possible”*

*– Arthur
C. Clarke*

*“ Единствениот начин на наоѓање на границите на
невозможното*

*е со одење надвор од нив во
можно”*

*- Arthur
C. Clarke*

Долгиот пат на изучување на медицината е тежок, со големи отстапки и жртви во потрага по знаење, но секој постигнат успех носи големо задоволство кое претставува поттик да се продолжи понатаму.

Изработката на докторска дисертација и академската определба претставува врв на целото ова патување, но не и крајна дестинација, туку можност со која се отвараат нови хоризонти со нови цели и нови истражувања.

*За изработка на оваа докторска дисертација, голема благодарност и должам на мојата менторка **проф. д-р Бети Иванова Зафировска**, која секогаш позитивна, со широка насмевка на лицето и со голем ентузијазам ме водеше од самиот почеток на оформувањето на мојот труд, па се до неговата реализација.*

*Посебна благодарност морам да изразам на професорката **д-р Бранкица Крстевска**, која несебично ми даваше вистински насоки и усмерување при откривање на тајните за изработка на овој труд водејќи ме низ комплексноста на репродуктивната ендокринологија.*

*За реализирање на трудот од голема важност беше соработката со **проф. д-р Славејко Сапунов** од универзитетската клиника за Гинекологија и акушерство, Деканот на Медицински факултет, **проф. д-р Соња Топизовска** од Институтот за Медицинска и експериментална биохемија, **проф. д-р Милка Здравковска** од Универзитетот "Гоце Делчев" – Штип, чии дискусии, како и размената на искуства од научен аспект, ми беа од особена важност.*

*Им се заблагодарувам на колегите од мојата клиника посебно на **д-р Даниела Иванова Панова**, која несебично ми помогна во УЗ евалуација на пациентките, како и на колегите од лабораторијата за техничката организација окулу изведувањето на хормонските тестирања, помошта и моралната поддршка додека ја изработував дисертацијата.*

Голема благодарност на моите родители, посебно на мојата мајка, која уште од мала полека но сигурно во мене ја всадуваше љубовта кон медицината. Им благодарам за поддршката и безрезервната љубав која ја имам од нив во секој чекор од моето патешествие.

Благодарност до моето семејство за безграничната љубов и трпение кое го имаа кон мене во изминатиов период.

*Им благодарам на моите две сонца **Изабела** и **Петар** чија детска радост, смеа и ентузијазам ми беа најголема поддршка и се мој најголем мотив за работа .*

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	13
1.1. Историја на полицистичен оваријален синдром	13
1.1.1. Дефиниција и дијагноза на полицистичен оваријален синдром.....	13
1.1.2. Преваленција на ПЦОС.....	17
1.2. Патофизиологија и етиологија на ПЦОС	17
1.2.1. Ендокрини нарушувања.....	19
1.3. Метаболички нарушувања кај ПЦОС	22
1.3.1. Инсулинска резистенција.....	23
1.3.2. Причини за инсулинска резистенција кај ПЦОС: Потенцијални клеточни механизми.....	25
1.4. Дебелина и масното ткиво	28
1.4.1. Дефиниција, епидемиологија и преваленција на дебелина.....	28
1.4.2. Фактори кои влијаат на развој на дебелина.....	29
1.4.3. Инсулинска резистенција и дебелина.....	30
1.4.4. Влијание на дебелината врз ПЦОС.....	31
1.5. Масно ткиво – функција и морфологија	33
1.5.1. Масното ткиво како стероиден орган.....	36
1.5.2. Масно ткиво и инфламација.....	37
1.5.3. Нарушена функција на масното ткиво кај ПЦОС.....	39
1.6. Адипокини	41
1.6.1. Улога на адипокините.....	42
1.6.2. Адипонектин.....	43
1.6.3. Лептин.....	48
1.6.4. Резистин.....	53
1.7. Последици и ризици од ПЦОС	56
1.8. ОГРАНИЧУВАЊА ВО ЛИТЕРАТУРАТА	57
2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	58
3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	59
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	60
4.1. Материјали	60
4.1.1. Одобрение за студијата.....	60
4.1.2. Дизајн на истражувањето.....	60
4.1.3. Популација на истражување.....	60
4.1.4. Методи за собирање податоци.....	61
4.1.5. Информирани согласност.....	61
4.1.6. Протокол на студијата и регрутирање на партиципенти во студијата.....	61
4.2. Методологија	63
4.2.1. Анкетен прашалник.....	63
4.2.2. Антрополошки испитувања.....	63
4.2.3. Собирање на примерокот.....	65
4.3. Методи	66
4.3.1. Одредување на концентрацијата на фоликулостимулирачки хормон (ФСХ).....	67

4.3.2.	Одредување на концентрацијата на лутеинизирачки хормон (ЛХ)	67
4.3.3.	Одредување на концентрацијата на пролактин (ПРЛ)	68
4.3.4.	Одредување на концентрацијата на естрадиол (Е2)	68
4.3.5.	Одредување на концентрацијата на тиреостимулирачки хормон (ТСХ).....	68
4.3.6.	Одредување на концентрацијата на вкупен тестостерон (ТСТ)	68
4.3.7.	Одредување на концентрацијата на дехидроепиандростендион сулфат (ДХЕА-С).....	69
4.3.8.	Одредување на концентрацијата на андростендион (АНД).....	69
4.3.9.	Одредување на концентрацијата на секс-хормон–врзувачки глобулин (СХГБ).....	69
4.3.10.	Одредување на концентрацијата на инсулин (ИНС)	69
4.3.11.	Одредување на концентрацијата на гликоза (ГЛУ)	70
4.3.12.	Одредување на концентрацијата на високо сензитивно ЦРП (вс-ЦРП)	70
4.3.13.	Одредување на концентрацијата на аполипопротеин А1 (Апо-А1)	70
4.3.14.	Одредување на концентрацијата на аполипопротеин Б (Апо-Б)	70
4.3.15.	Одредување на концентрацијата на липопротеин (а) (Лп-а).....	71
4.4.	Одредување на концентрацијата на адипокини.....	71
4.4.1.	Квантитативно одредување на концентрацијата на лептин во серум	71
4.4.2.	Квантитативно одредување на концентрацијата на резистин во серум.....	74
4.4.3.	Квантитативно одредување на концентрацијата на адипонектин во серум	76
5.	<i>СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....</i>	79
6.	<i>Резултати</i>	79
7.	<i>Дискусија.....</i>	144
	<i>Референци</i>	169

РЕЗИМЕ

Вовед

Синдромот на полицистични јајчници (ПЦОС) е најчестата ендокринопатија која е поврзана со неплодност и метаболички нарушувања кај жените во репродуктивна возраст. Како најзастапени метаболички промени кои се карактеристични за овој синдром се дебелината и отпорност на инсулин. Кај дебелината, акумулацијата на масти предизвикува нарушување на производството на адипокините и истото силно придонесува за појава на болести поврзани со дебелината. Сè повеќе податоци покажуваат дека нерегулираната експресија на адипокините, секретирачките производи на масното ткиво, играат важна улога во патологијата на ПЦОС. Сепак, тие исто така се вклучени и во други функции во организмот вклучувајќи ги и репродуктивните функции.

Цел

Примарната цел на оваа дисертација беше да се оцени дали концентрациите на адипоцитокините (адипонектин, резистин и лептин) се различни помеѓу жените со ПЦОС и здрава група жени во репродуктивен период. Исто така, сакавме да се оцени можната корелација со други метаболички параметри, како што антропометриските мерки, индекси на инсулинска резистенција, липиди и воспалителни маркери. Покрај тоа, сакавме да увидиме дали постојат разлики во концентрациите на адипонектин, лептин и резистин помеѓу жените со ПЦОС и нормална тежина и ПЦОС-жени со прекумерна телесна тежина. Дополнително сакавме да ги увидиме разликите кои постојат меѓу жените со ПЦОС кои се инсулин резистентни и оние кои не се, и да утврдиме кои од испитуваните фактори имаат најголемо влијание врз нивните серумски концентрации.

Материјал и методи

Оваа студија се изведуваше на Универзитетската клиниката за гинекологија и акушерство, Скопје, Р. Македонија во период од јануари 2015 до септември 2015 година. Студијата вклучува 89 жени дијагностицирани со ПЦОС според Ротердамскиот критериум и 60 здрави жени во репродуктивен период. Серумските нивоа на адипонектин, резистин и лептин се направени од утрински примерок на крв, земен на гладно во тек на фоликуларна

фаза (2. до 5. ден) на спонтан или во кој било зададен ден во случај на отсуство на менструален циклус повеќе од два месеци. При прегледот се земени мерки на телесна тежина, висина, обем на колк и половина. Калкулиран е односот инсулин/гликемија и ХОМА-ИР, за утврдување на инсулинска резистенција. Направивме споредба помеѓу концентрациите на адипонектин, лептин и резистин со сурогат маркерите за инсулинска резистенција (инсулин, инсулин/гликемија, ХОМА-ИР), антропометриските мерки, како и липидните параметри, ВС-ЦРП и хомоцистеин. Дополнително, направивме компарација на концентрациите на адипокините кај жените со ПЦОС, поделени според присуство или отсуство на инсулинска резистенција, и се обидовме да утврдиме кој од испитуваните фактори има најголемо влијание на нивните серумски концентрации.

Резултати

Најдовме статистички значајни разлики помеѓу концентрацијата на адипонектин и лептин помеѓу жените со ПЦОС и здрави жени во репродуктивен период ($p < 0,001$). Серумските концентрации на резистин не се разликуваа помеѓу жените со ПЦОС и контролната група. Жените со ПЦОС имаа повисоки концентрации на триглицериди и ЛДЛ-Х и високо сензитивно ЦРП отколку жените без ПЦОС ($p < 0,001$). Имаше сигнификантна разлика во серумските концентрации на адипонектин и лептин помеѓу пациентките со ПЦОС и нормална тежина ($\text{БМИ} \leq 25$) и прекумерна телесна тежина ($\text{БМИ} > 25$) ($p < 0,001$). Најдовме статистички значајна негативна корелација меѓу адипонектин, БМИ и обемот на половина, а значителна позитивна корелација на лептин и резистин со БМИ и обемот на половина. Концентрацијата на лептин во серум позитивно корелираше со индексите на инсулинска резистенција ($p < 0,001$). Значително негативна корелација е добиена помеѓу адипонектин и инсулин ($p < 0,032$), инсулин/гликемија ($p < 0,044$) и ХОМА-ИР ($p < 0,034$). Дополнително утврдивме дека постојат значајни промени во односите на адипокините: А/Л, А/Р, Р/Л кај жените со ПЦОС споредбено со здравата група на жени. Жените со ПЦОС имаат значително покачени концентрации на лептин и значително пониски концентрации на адипонектин во серум од здравите жени.

Заклучок

Жените со ПЦОС имаат значително повисоки концентрации на лептин и значително пониски концентрации на адипонектин во серум од здравите жени. Со оглед на нарушениот профил на адипокини кај жените со ПЦОС без оглед на присуството или отсуството на дебелината, ПЦОС може пропорционално да влијае врз лачењето на адипокините. Адипокините можат да претставуваат ендокрина врска меѓу дебелината и ПЦОС.

Нашите сегашни познавања за улогата на адипокините кај ПЦОС се далеку од комплетни. Хетерогеноста на клиничките манифестации на пациенти со ПЦОС го прават овој синдром предизвик во областа на ендокринологијата, метаболизмот и репродукцијата. Оваа студија е само почеток на овој тип на истражувања во нашата популација. Со идентификување на жените кои имаат променети адипокини како потенцијални маркери на можни метаболички и кардиоваскуларни компликации, навремено можат да се започнат превентивни стратегии на промени на животниот стил и/или третман со модулатори на инсулинската сензитивност.

Клучни зборови: полицистичен оваријален синдром, масно ткиво, адипокини, адипонектин, лептин, резистин, инсулинска резистенција

“THE ROLE OF ADIPONECTIN, LEPTIN AND REZISTIN IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, AND THEIR CORRELATION WITH INSULIN RESISTANCE”

– Doctoral Dissertation –

SUMMARY

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy associated with infertility and metabolic disorder in women of reproductive age. PCOS is often connected with obesity and insulin resistance. In obesity, fat accumulation causes dysregulation of adipokine production that strongly contributes to the onset of obesity-related diseases. Dysfunction of adipose tissue has been implicated in the pathophysiology of PCOS. Increasing evidence shows that the dysregulated expression of adipokines, the secreted products of adipose tissue, plays an important role in the pathology of PCOS. However, they are also involved in other functions in the organism including reproductive functions.

Aim

The primary purpose of this thesis was to evaluate whether the levels of adipocytokines (adiponectin, resistin and leptin) are different between women with PCOS and healthy group of women. Furthermore, we want to evaluate the possible correlations with other metabolic parameters, such as anthropometric measures, indexes of insulin resistance, lipid and inflammatory markers. Moreover, we compared the values of adiponectin, leptin and resistin between normal weight PCOS women and obese PCOS women, and on the base of presence of insulin resistance, and tried to determine which of the examined factors have the greatest impact on their serum levels.

Study subjects and methods

The study included 89 women diagnosed with PCOS set by the Rotterdam criteria and 60 healthy women. Serum levels of adiponectin, resistin and leptin had been taken from morning fasting blood sample in all woman involved in this study. Obesity measurements (weight, waist and hip circumference) were also determined during the visit. Two measures for insulin resistance (insulin/ glucose and HOMA- IR) were calculated based on fasting insulin and glucose levels. We compared levels of adiponectin, resistin and leptin with biochemical parameters of insulin resistance (insulin, insulin/ glucose, HOMA- IR); anthropometric measures as well as lipid parameters, hs-CRP and homocysteine. Furthermore, we compared the values of this adipokines between PCOS women, divided in two groups based on their BMI, and based of presence of insulin resistance and tried to determine which of the examined factors have the greatest impact on their serum levels.

Results

We found statistically significant differences among adiponectin and leptin levels between PCOS women and healthy controls ($p < 0.001$). Serum resistin levels did not differ between PCOS women and control group. Women with PCOS presented higher, triglyceride, and LDL and hs-CRP levels than women without PCOS ($p < 0.001$). There were a significant difference in adiponectin and leptin serum levels between normal weight ($BMI \leq 25$) and overweight ($BMI > 25$) PCOS patients ($p < 0.001$). A significant negative correlation for adiponectin, and significant positive correlation for leptin and resistin was found with BMI, and waist circumference ($p < 0.001$). A significant positive correlation for leptin was found with indexes of insulin resistance ($p < 0.001$). A significant negative correlation was obtained between adiponectin and insulin ($p < 0.032$), insulin/ glucose ($p < 0.044$), and HOMA-IR ($p < 0.034$). A significant alteration in A/L, A/R and A/R ratio was found in PCOS group when compared with healthy group of women. Women with PCOS have significantly elevated leptin levels and significantly lower adiponectin than healthy women. The reversal reactions between adiponectin and leptin were very clear, but the impact of resistin on women's health remains a controversy.

Conclusion

Given the abnormal adipokine profile in women with PCOS irrespective of the presence or absence of obesity, PCOS may reciprocally influence the secretion of adipokines. Adipokines may thus serve as an endocrine link between obesity and PCOS.

Our current understanding of the role for adipokines in PCOS is far from complete. The heterogeneity of clinical manifestations of PCOS patients makes this syndrome even challenging in the field of endocrinology, metabolism, and reproduction. Further work will thus be necessary for better understanding the role of adipokines in reproductive functions that may act as a link between obesity and PCOS.

This study is only the beginning of this type of research in our population. Identification of women with altered adipokine expression as putative markers of possible metabolic and cardiovascular complications would be useful for setting up preventive strategies by life-style changes and/or use of insulin- sensitizing agents

KEY WORDS: polycystic ovary syndrome, adipose tissue, adipokines, adiponectin, resistin, leptin, insulin resistance

Список на кратенки

ПЦОС - полицистичен оваријален синдром
GnRH - гонадотропин-ослободувачки хормон
LH - лутеинизирачки хормон
ФСХ - фоликулостимулирачки хормон
LH/ФСХ - однос меѓу LH и ФСХ
СХГБ - секс-хормон врзувачки глобулин
НИН - национален институт за здравје
IGF-1 - фактор на раст сличен на инсулиноот
WHO - Светска здравствена организација
TNF α - туморски фактор на некроза – α
IL-6 - интерлеукин 6
РАI 1 - инхибитор на активаторот на плазминоген 1
ССА - серумски амилоид А во крвта
вс-ЦРП - високо сензитивно ЦРП
АМРК - **АМР** - активирана протеин киназа
АЦЦ- β - изоформа на коензим А карбоксилаза – β
НМW - адипонектин- високомолекуларен комплекс на адипонектин
T2DM - тип 2 дијабетес мелитус
ХОМА-ИР - хомеостатски модел за инсулинската резистенција
БМИ - индекс на телесна маса
А/Л - однос адипонектин/ лептин
Р/Л - однос резистин/лептин
А/Р - однос адипонектин/ лептин
Т - вкупен тестостерон E2 - естрадиол
А - андростендион
ДХЕА-С - дехидроепиандростерон сулфат
ПРЛ - пролактин
ТСХ - тиростимулирачки хормон
ФАИ - слободен андроген индекс
ELISA – Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ХОЛ – вкупен холестерол
ТГ – триглицериди
ХДЛ-Х – липопротеини со ниска густина
ЛДЛ-Х – липопротеини со ниска густина
Апо-А1 - Аполипопротеин А1
Апо-Б - аполипопротеин Б
Лп-а - липопротеин (а)
ИР – инсулинска резистенција

1. ВОВЕД

1.1. Историја на полицистичен оваријален синдром

Полицистичен оваријален синдром (ПЦОС) е најчестата ендокринопатија во репродуктивниот период на жената. За прв пат е опишан од страна на Stein and Leventhal во 1935 година како состојба која е асоцирана со билатерални полицистични овариуми, аменореа и олигоменореа, влакнаво и дебелина и инфертилност (1).

Подоцна се открива дека кај овој синдром постои карактеристично зголемено серумско ниво на лутенизирачкиот хормон (ЛХ), како и постоење на зголемен однос меѓу ЛХ/фоликулостимулирачки хормон (ФСХ) (MacArthur *et al.* 1958), а со воведување на радиоимунолошките есеи (РИА-метод) биохемиските методи почнуваат да се користат како дополнителна дијагностичка алатка.

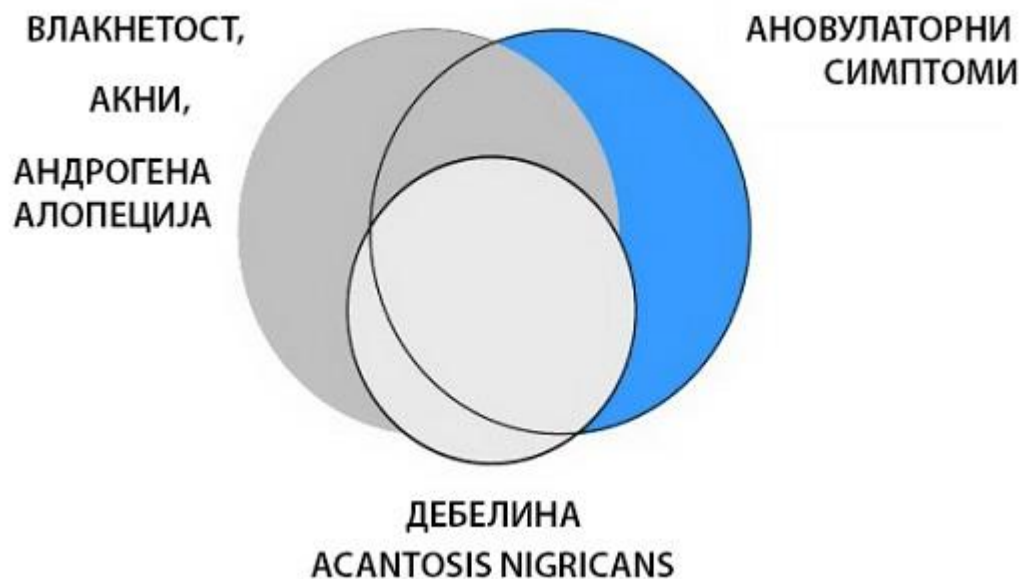
Наредното достигнување доаѓа со усовршување на ултразвучната технологија со што се добива дополнителна неинвазивна метода за верификација на оваријалната морфологија. (Swanson *et al.* 1981 and Adams *et al.* 1985) (2).

1.1.1. Дефиниција и дијагноза на полицистичен оваријален синдром

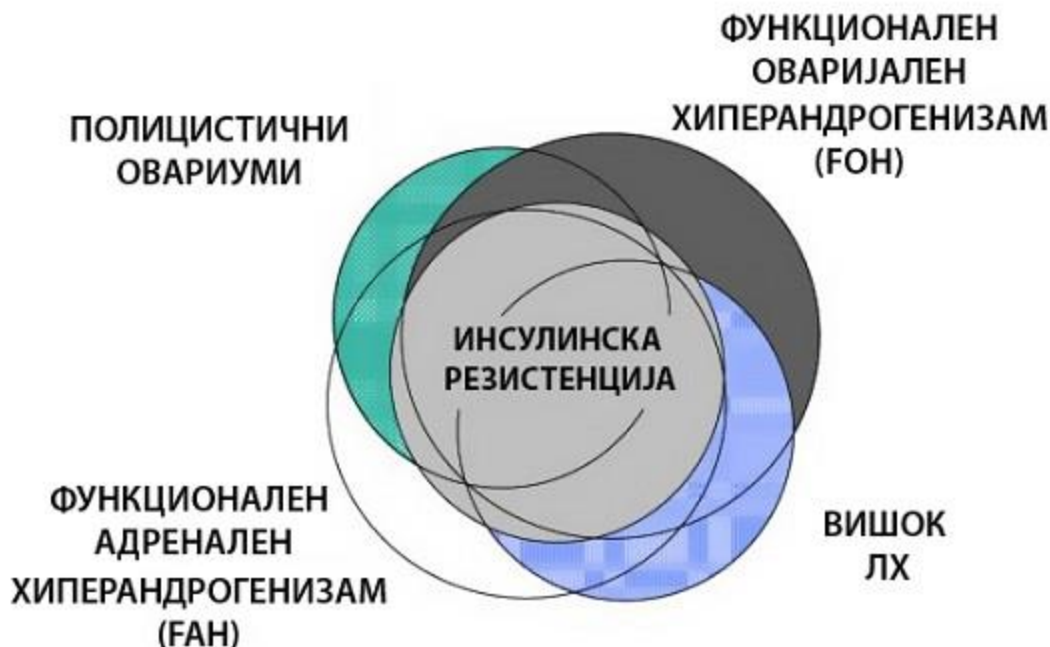
Во последната деценија истражувањата за ПЦОС доведуваат до нови сознанија за евалуација и третман на ова заболување.

Станува збор за мултифакторијално заболување со повеќе ентитети кои се карактеристични за него и тоа: хиперандрогенизам, овулаторна дисфункција и полицистични овариуми. Хиперандрогенизмот е предизвикан од зголемена секреција на андрогени хормони од оваријално или адренално потекло што клинички се манифестира како зголемена влакнаво, акни или машки тип на губење на косата (алопеција андрогеника) (3). Денес е добро познато големото влијание на овој синдром врз репродуктивното здравје, метаболизмот и кардиоваскуларниот систем на афектираните жени. Околу 2/3 од пациентките со класичен ПЦОС имаат влакнаво (акни или

алопеција), 2/3 имаат ановулаторни симптоми (манифестирани како аменореа, олигоменореа, дисфункционални утерусни крварења, инфертилитет, и една половина се со зголемена телесна тежина. Комплетна клиничка слика се јавува само кај 1/3 од класичните случаи (Слика 1). Лабораторискиот дијагностички критериум за класичниот ПЦОС опфаќа биохемиски доказ за хиперандрогенизам со присуство на полицистични овариуми на ултразвук или зголемен ЛХ, или ЛХ/ФСХ однос. Овие критериуми се докажало дека не мора да се совпаѓаат (Слика 2) (4).



Слика 1. Клинички манифестации на ПЦОС. Најголемите клинички манифестации на ПЦОС се прикажани во апроксимативна пропорција од нивната релативна инциденца и коинциденца (модификувано од Rosenfield RL. Current topics of polycystic ovary syndrome. Bailliere's Clin Obstet Gynaecol 1997; 11:307)



Слика 2. Лабораториска манифестација на ПЦОС. Лабораториската манифестација на ПЦОС е прикажана во апроксимативна пропорција на нивната релативна инциденца и коинциденца. Laboratory manifestations of PCOS. (модификувано од Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. JAm Acad Dermatology 2001; 45:5095)

Освен присуство на влакнавоост, нередовен менструален циклус, инфертилитет, она што го прави овој синдром уште покомплексен е постоење на повеќе метаболички нарушувања вклучително хиперинсулинемија, инсулинска резистенција, дислипидемија и дебелина.

Сите овие нарушувања се компоненти на метаболичкиот синдром, па поради тоа жените со ПЦОС се под зголемен ризик за развој на тип 2 дијабетес, кој пак од своја страна ги става во групата со зголемен ризик за кардиоваскуларни заболувања (5).

Дефиницијата на овој синдром сè уште е предмет на дебата и неговата патогенеза останува неоткриена. Постојат три различни групи на стандардни дијагностички критериуми кои се предложени, отсликувајќи ја хетерогеноста на овој синдром (Табела 1). Според конференцијата на Националниот институт за здравје (NIH, USA, 1990), за дефинирање на овој синдром се пропишани три минимални критериуми: 1) менструални нерегуларности, 2) доказ за хиперандрогенизам, клинички (влакнавоост, акни, андрогена алопеција), или биохемиски (зголемено ниво на андрогени хормони), и исклучување на

други заболувања (хиперпролектинемија, тироидни заболувања и неklasична андренална хиперплазија) (6). Ултрасонографскиот критериум не е вклучен во оваа дефиниција.

Во 2003 година во Ротердам, на конференција организирана од Европското здружение за хумана репродукција и ембриологија (European Society for Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американското здружение за репродуктивна медицина (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), се проширува дефиницијата на ПЦОС со вклучување на ПЦО-морфологијата во дијагностички критериум, како и присуство на најмалку два од три критериуми за поставување на дијагнозата (7). Поставените критериуми на Ротердамската група имаат за цел да направат проширување на фенотипската експресија на овој синдром и да направат рedefинирање на ПЦОС како примарно нарушување на оваријалната функција (8).

Во 2006 година, „Здружението за андроген ексцес и ПЦОС“ (Androgen Excess and PCOS Society, AES) прави ревизија на постојните податоци за фенотипска експресија на ПЦОС. Според заклучокот на овој консензус се предлага нов критериум според кој хиперандрогенизмот е основен и е исклучен фенотипот на не-хиперандрогена жена со овулаторна дисфункција, кој постои во Ротердамскиот критериум. AES предлага нов сет на дијагностички критериуми кои ја признаваат широката распространетост на морфолошки полицистични јајчници и хетерогеноста на ПЦОС. Тие, сепак, не ја признаваат благата варијанта на синдромот во која малку се знае за метаболичкиот статус или долгорочните здравствени ризици (Табела 1) (9).

Табела 1. Критериуми за дијагноза на полицистичен оваријален синдром (Претходно исклучување на други состојби со хормонски или андроген ексцес)

NIH/NICHD 1992	ESHRE/ASRM (Rotterdam criteria) 2004	Androgen Excess Society 2006
Ги вклучува сите наведени критериуми:	Вклучува најмалку два од следниве критериуми:	Ги вклучува следниве критериуми:
• Клинички и/или биохемиски хиперандрогенизам	• Клинички и / или биохемиски хиперандрогенизам	• Клинички и / или биохемиски хиперандрогенизам
• Нарушување на менструалниот циклус	• Олиго- овулација или ановулација • Полицистични овариуми	• Оваријална дисфункција и / или полицистични овариуми

ESHRE/ASRM, Европско здружение за хумана репродукција и ембриологија /Американско здружение за репродуктивна медицина; NIH/NICHD, Национален институт за детско здравје и хумани болести.

1.1.2. Преваленција на ПЦОС

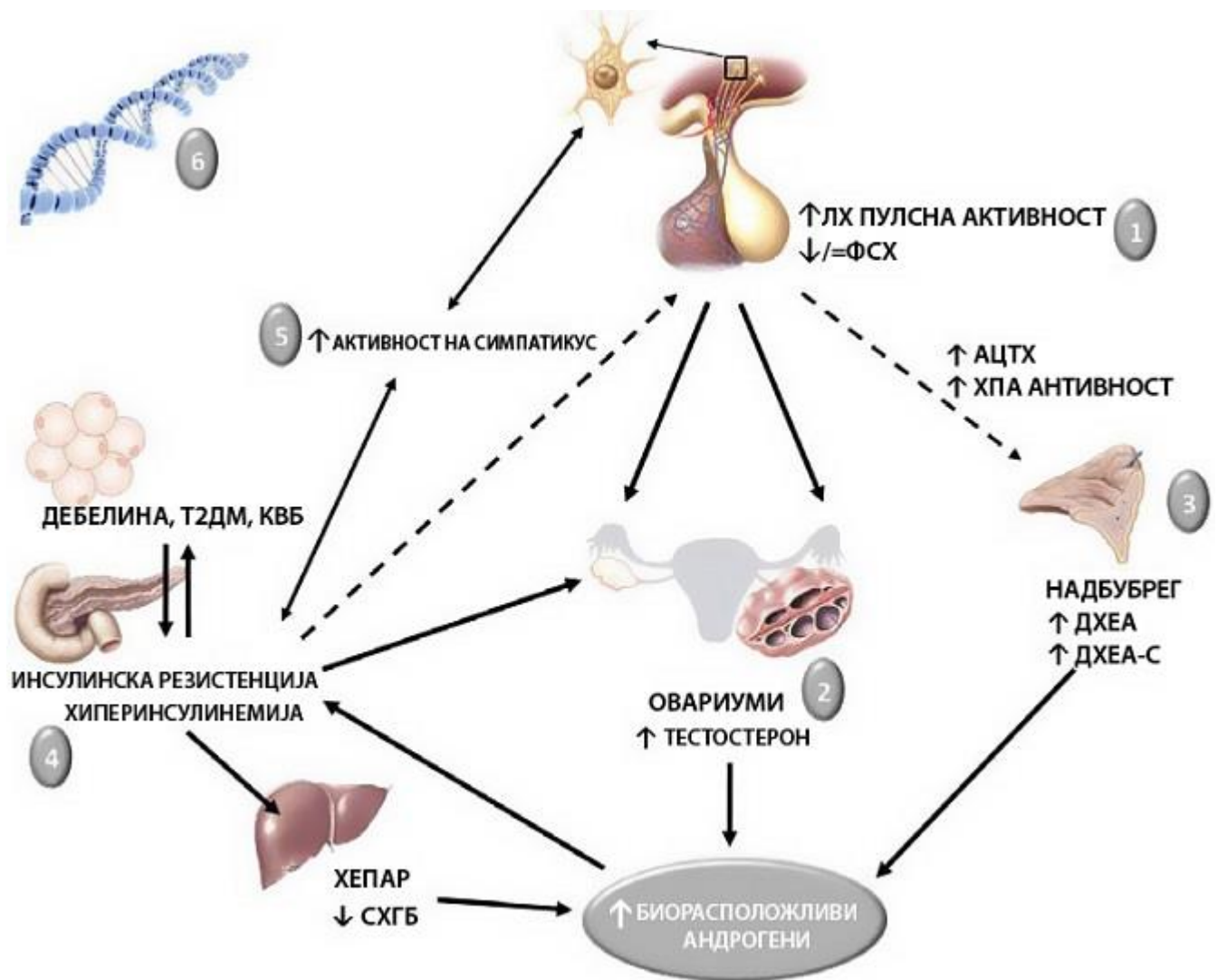
Дефинитивната преваленција на ПЦОС зависи од дефиницијата која се користи и се движи од 6-18% од жените во репродуктивниот период (10).

Во студијата на March et al. во која примарно учествуваат бели жени се покажало дека преваленцијата на жени со ПЦОС според Ротердамскиот и АЕС-дијагностичкиот критериум е речиси два пати повисока во однос на НИН-критериумот. Студијата укажува и дека голем дел од жените во генералната популација остануваат недијагностицирани (11).

Дополнително треба да се напомене дека и етничките варијации кои постојат кај жените со ПЦОС во различни подрачја, се поврзани со различна генетска и фенотипска склоност кон метаболички и хормонски аберации и истото треба да се земе предвид при нивна евалуација (12). Имено во студија за преваленцијата на ПЦОС во која се користи Ротердамскиот критериум изнесува 6,3% во Шри Ланка (13), 2% во Кина (14), 5 % во Тајланд (15), додека во Обединетото Кралство изнесува 8% (16). Две студии во источна Европа покажуваат преваленција од 6,5% во Грција и Шпанија користејќи го НИН-критериумот (17, 18).

1.2. Патофизиологија и етиологија на ПЦОС

Етиологијата на ПЦОС е комплексна и мултифакторијална, и сè уште целосно неразјаснета. Хетерогеноста на синдромот може да влијае на повеќе основни механизми. (Слика 3).



Слика 3. Неколку теории се предложени со цел да се објасни патогенезата на ПЦОС.

1) Неуроендокрини дефекти кои водат до зголемена пулсна фреквенција и амплитуда на ЛХ со релативно низок ФСХ. 2) Интринстичен дефект во оваријалната андрогена продукција 3) Алтерации во метаболизмот на кортизол и нарушена андрогена продукција 4) Инсулинска резистенција со компензаторна хиперинсулинемија која резултира со зголемена оваријална андрогена продукција директно и индиректно преку инхибиција на хепатичната продукција на СХГБ 5) Зголемена симпатична нервна активност 6) Генетски дефекти (АСТН – аденокортикотропен хормон, КВБ-кардиоваскуларни болести, ДХЕА – дехидроепиандростендион, ДХЕА-С– дехидроепиандростендион сулфат, ФСХ – Фоликулостимулирачки хормон, ХПА – Хипоталамус-питуитарна - адrenalна, ЛХ – Лутенизирачки хормон, СХГБ – Секс хормон врзувачки глобулин, Т2ДМ – Тип 2 дијабетес мелитус)

Постојат повеќе различни теории преку кои се прави обид да се разјасни патогенезата на овој синдром и кои се фокусираат на следниве физиолошки нарушувања: нарушување на хипоталамо-питуитарна функција, нарушена оваријална стероидогенеза, зголемена адrenalна андрогена продукција, инсулинска резистенција со компензаторна

хиперинсулинемија, пренатална андрогена изложеност, преран пубертет, зголемување на масното ткиво – дебелина.

Помеѓу научната јавност постои енергична дебата околу тоа дали ПЦОС претставува синдром во кој фундаментално е нарушено лачењето на гонадотропините на ниво на хипоталамо-хипофизната оска или е нарушување на функцијата на јајчниците. Во поново време се поставува прашање дали можеби во основа претставува метаболичко нарушување.

Андрогените и инсулиот се двата клучни ендокрини медијатори. Постои силна поврзаност помеѓу хиперинсулинемија и хиперандрогенизмот, но механизмите и нивната поврзаност со ПЦОС не се целосно разјаснети (19). Дали хиперандрогенизмот е резултат на хиперинсулинемија и отпорност на инсулин, или обратно, или пак можеби постои уште некој дополнителен фактор кој сè уште е предмет на истражување и дебата.

1.2.1. Ендокрини нарушувања

1.2.1.1. Хипоталамус и питуитарна функција

Физиолошкиот процес на репродукција е претставен преку месечниот циклус на фоликуларна матурација, овулација, фертилизација или ресорпција на корпус лутеум, а регулацијата се одвива преку сложена интеракција на хормоните кои се излучуваат од хипоталамусот и питуитарната жлезда (хипоталамо-хипофиза-овариум оска). Гонадотропниот ослободувачки хормон (GnRH) се синтетизира во хипоталамусот и се ослободува пулсативно, дејствувајќи на питуитарната жлезда за стимулирање на синтеза и секреција на два хормона: лутеинизирачки хормон (ЛХ) и фоликулостимулирачки хормон (ФСХ) (20, 21). Фоликулостимулирачкиот хормон го регулира растот и матурацијата на оваријалните фоликули и ја стимулира ароматизацијата на андрогените до оестрогени. Примарната улога на ЛХ е да ја регулира секрецијата на гонадалните стероиди. GnRH и гонадотропините се регулирани и од други фактори како норадреналин, серотонин, ангиотензин 2, окситоцин, стероиди и оваријални фактори (22). Во доцната фоликуларна фаза се зголемува фреквенцијата на GnRH, со што се стимулира синтеза на ЛХ, а по овулацијата лутеалните стероиди (прогестерон и естрадиол) ја намалуваат секрецијата на

GnRH за да се зголеми синтезата на ФСХ. Разликите во периодот на секреција на ФСХ и ЛХ се пресудни за развој на фоликулите и настанок на овулација, со што се регулира оваријалната продукција и секреција на стероидните хормони (естроген, андрогени и прогестерон) (21).

Кај ПЦОС постои нарушување на балансот на ниво на хипоталамо-питуитарна-оваријална оска, што придонесува за нарушен раст на фоликулите и нивна матурација, и последично се јавува олиго-ановулација. Хиперсекреција на ЛХ се сретнува кај 30-90% од жените со ПЦОС. Нивото на ФСХ генерално е ниско нормално споредбено со жени со регуларна овулација, и постои зголемен однос ЛХ/ФСХ (23,24,25). Нарушената гонадотропна секреција може да постои поради поголема чувствителност на питуитарната жлезда на GnRH-стимулација или пак поради зголемена пулсатилна фреквенција на секреција на GnRH (24, 26). Нарушената пулсатилна фреквенција на GnRH може да предизвика зголемена секреција на ЛХ и да предизвика парцијално нарушување на сензитивноста на питуитарната жлезда, со негативен фитбек на ефект на естрогените и прогестеронот (25, 26, 27).

1.2.1.2. Андрогена секреција

1.2.1.2.1. Оваријална андрогена секреција

Хиперандрогенизмот, како и хроничната ановулација се главно обележје на ПЦОС, и за нивна појава најверојатно се одговорни повеќе фактори. Без разлика на причината, зголемените концентрации на андрогени хормони предизвикуваат важни невроендокрини последици.

Главен извор на вишокот андрогени се овариумите, со зголемена ЛХ и инсулинска стимулација овариумите почнуваат да излучуваат вишок андрогени (27, 28).

ЛХ ги стимулира тека клетките за продукција на андростендион од холестерол и тој потоа се конвертира во естрогени во гранулоза клетките под дејство на ензимот ФСХ-зависна ароматаза (CYP19). Во суштина секоја молекула на естроген се формира од молекула на андроген. Важни фактори кои влијаат врз вкупното количество на андрогени излачени од

овариумот се вкупниот број на тека клетки и нивниот капацитет за стероидогенеза. Овие два фактори најверојатно се нарушени кај жените со ПЦОС. Поголем број од фоликулите кај полицистичните овариуми покажуваат хипертрофија на тека интерна, што последично резултира со поголем број на клетки кои вршат стероидогенеза (29, 30).

Студии на метаболизмот на стероидите покажуваат дека тека клетките кај полицистични овариуми имаат зголемена активност на ензимите клучни во продукцијата на андростендион: 3β -хидроксистероид дехидрогеназа (3β -HSD) и 17α -хидроксилаза/17,20 лиаза цитохром П450 (CYP17) споредбено со нормални тека клетки (28, 31, 32).

Студии направени со техниките на „нотерн блот“ и полимеразна верижна реакција (PCR), потврдуваат дека ензимите CYP17 и CYP11A1 имаат улога на промотори и се зголемени во тека клетките на ПЦОС споредбено со нормални тека клетки (33, 34, 35).

Податоците од овие студии сугерираат дека транскрипцијата на гените кои ги кодираат специфичните ензими за синтеза на стероиди (но не сите компоненти на стероидогенезата) во тека клетките кај ПЦОС се несоодветно регулирани, што доведува до зголемена продукција на андрогени. Овие студии дефинираат стабилен естроидогенетски фенотип за ПЦОС-тека клетките, кое вклучува нарушена експресија само на дел од протеините кои се важни за синтезата на андрогените (36).

1.2.1.2.2. Адrenalна андрогена продукција

Кај жените главно место за продукција на андрогените е кортексот на адrenalните жлезди. Адrenalните жлезди придонесуваат за андроген ексцес кај 20-30% од жените со ПЦОС преку зголемена продукција на дехидроепиандростендион сулфат (ДХЕАС) и 11-хидроксиандростендион (37). Стероидогенезата се одвива на истиот начин како и кај овариумите, но под контрола на адренокортикотропен хормон (АЦТХ), наместо ЛХ. Зголемените циркулирачки концентрации на адrenalните андрогени како ДХЕАС кои се среќаваат кај жените со ПЦОС, наведуваат на постоење на адrenalна компонента и нејзина нарушена функција, но точниот механизам не е целосно познат (38). [38]. Адrenalниот андроген ексцес кај жените со ПЦОС изгледа потекнува од хиперсекреција на адренокортикалните продукти, базално но и при одговор на АЦТХ-стимулација, но не од дисфункција на хипоталамо-питуитарна-адrenalна оска (37, 38).

1.3. Метаболички нарушувања кај ПЦОС

Последиците од синдром на полицистични јајчници постојат и надвор од репродуктивната оска; жени со ова нарушување се изложени на значителен ризик за развој на метаболички и кардиоваскуларни абнормалности слични на оние кои се дел од метаболичкиот синдром.

Инсулинската резистенција заедно со компензаторна хиперинсулинемија, како и метаболичкиот синдром се една од главните карактеристики на ПЦОС. Преваленцијата на метаболички синдром кај жените со ПЦОС е многу поголема отколку таа кај генералната популација, и истиот е евидентен уште во младоста, независно од расата и етничкото потекло (39, 40, 41, 42, 43).

Со тоа што хиперинсулинемијата игра централна улога во патогенезата на ПЦОС, овие жени се ставени во групата со зголемен ризик од појава на дијабетес мелитус тип 2 (Т2ДМ) (44, 45).

Се претпоставува дека една од етиолошките компоненти кои се одговорни за појавата на метаболички синдром може да биде хиперандрогемијата (46, 47). Бидејќи жените со ПЦОС имаат зголемена преваленција на неколку ризик фактори за кардиоваскуларни болести (КВБ) како Т2ДМ, дислипидемија, хипертензија и дебелина, би се очекувало тие да имаат и поголем ризик од појава на КВБ (5).

Сепак не постојат долгорочни популациски студии за оваа група на жени кои би покажале точна поврзаност на ПЦОС со КВБ (5).

1.3.1. Инсулинска резистенција

Инсулинот е полипептиден хормон кој се излучува од β -клетките на панкреасот, и има важна улога во одржување на деликатниот баланс на хомеостазата на гликозата. Инсулинот го стимулира користењето на гликозата во мускулното и масното ткиво, индуцира синтеза на протеини, раст и диференцирање на клетките. Инсулинот ја стимулира липогенезата и синтезата на протеини и гликоген во масното ткиво, хепарот и скелетната мускулатура и ја инхибира гликонеогенезата, гликогенолизата во хепарот како и липолизата (48).

Примарни целни ткива на инсулинот се хепарот, скелетните мускули и масното ткиво. Од ова, околу 85% од целокупното дејство на инсулин-стимулираното искористување на гликозата се одвива во мускулните клетки (49), со што мускулите се ставаат на централно место за искористување на гликозата и одржување на нејзината хомеостаза.

Сознанијата во поново време почнуваат да се менуваат со што масното ткиво добива централна улога во одржување на инсулинската чувствителност и енергетскиот баланс во целото тело (50).

Инсулинската резистенција се дефинира како намален одговор на таргетните ткива (црн дроб, скелетни мускули, масно ткиво) на физиолошко ниво на инсулин во крвта, односно нечувствителност на инсулинските рецептори на дејството на ендогениот инсулин.

Се смета дека во основата стои механизам на нарушување во трансдукциската патека на инсулинската сигнализација. Отпорноста на инсулинското дејство има различни ефекти во различни органи и доведува до компензаторно зголемување на производството на инсулин во бета-клетките на панкреасот, што резултира со хиперинсулинемија (51).

Одредени студии покажуваат дека и влијанието на генетските фактори во одделни етнички групи (52) и роднини од прво колено на пациенти со Т2ДМ (53) можат да имаат улога во намалување на инсулинската чувствителност.

Инсулинската резистентност, дефинирана како нарушен биолошки одговор на инсулинското дејство, заедно со компензаторна хиперинсулинемија се белегот на ПЦОС, кој го става жените со овој синдром во состојба на зголемен ризик од нарушена гликозна толеранција и Т2ДМ. Всушност, студиите покажаа дека 30-40% од жените со ПЦОС имаат нарушена гликозна толеранција, а дури 10% развиваат Т2ДМ на возраст до 40 години (44, 45).

Инсулинот ја стимулира оваријалната продукција на андрогени и ја редуцира хепатичната синтеза на полов хормон-врзувачкиот глобулин (СХБГ), и ја зголемува концентрацијата на вкупните и био-расположливи андрогени (54).

Преваленцијата на ИР во ПЦОС варира во голема мера во студии кои се веќе објавени и тоа од 44-95% (55, 56). Широка варијација може да се припише на користење на различни дијагностички критериуми за ПЦОС, различни методи за да се процени и да ги дефинира ИР, и разликите во БМИ и етничката припадност. На пример, групата научници која ја истражува ИР и различните фенотипови на ПЦОС, покажа дека 71,4% од учесниците биле со ИР. Сепак, 80,4% од класичниот фенотип, 65% од овулаторниот фенотип и 38,1% на фенотипот со нормални андрогени имале ИР (57).

Инсулинската резистенција кај ПЦОС делумно е независна од степенот на дебелина, бидејќи и жените со нормална тежина и со ПЦОС во голема мера се инсулин резистентни, споредбено со соодветна контролна група. Очигледно е дека дебелината има голем удел и ја продлабочува ИР и хиперинсулинемијата (58, 59, 60). Се смета дека жените со ПЦОС имаат ПЦОС-специфична отпорност на дејството на инсулин, или внатрешна отпорност на инсулин кој е потенциран со присуство на дебелина.

Stepro et al. во својата студија кај австралиска група на жени наоѓа дека кај 95% од дебелиите жени со ПЦОС постои инсулинска резистенција, додека пак кај слабите жени со ПЦОС присуство на ИР е најдено кај 75% (61). Влијанието на БМИ врз ИР е поголемо кај ПЦОС отколку кај контролната група, без оглед на висцералните масти, давајќи предност

на интервенција и модификација на начинот на живот и потребата за ефикасни терапевтски интервенции за решавање на внатрешната ИР и да се спречи дијабетесот кај оваа популација со висок ризик (61).

1.3.2. Причини за инсулинска резистенција кај ПЦОС: Потенцијални клеточни механизми

Најголем број од студиите покажале дека бројот и афинитетот на инсулинските рецептори е нормален кај таргетните ткива кај ПЦОС (62, 63). Опишано е постоење на абнормалности во одговорот на клетките на дејството на инсулин и инсулинските сигнали. Молекуларните механизми на инсулинска резистенција кај ПЦОС укажуваат на постоење на пост-рецепторен врзувачки дефект во сигналниот пат на инсулинските рецептори во адипоцитите и во скелетните мускули.

Потенцијалните молекуларни дефекти, кои се идентификувани во сигналниот пат на инсулинот се секундарни поради зголемена фосфоризација на серин на ниво на инсулинскиот рецептор и инсулински рецептор супстрат 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1), кој ја инхибира интраклеточната трансмисија на инсулинскиот сигнал (62, 63). Дополнително во адипоцитите постои намалена експресија на глутатион 4 (GLUT-4) (64).

Сепак, внатрешниот дефект на инсулинскиот рецептор не ја објаснува поврзаноста помеѓу дебелината и инсулинската резистентност. Инсулинот е анаболен хормон и го стимулира депонирањето на масното ткиво, така што инсулинската резистенција би се очекувало да предизвика намалување на дебелината (65).

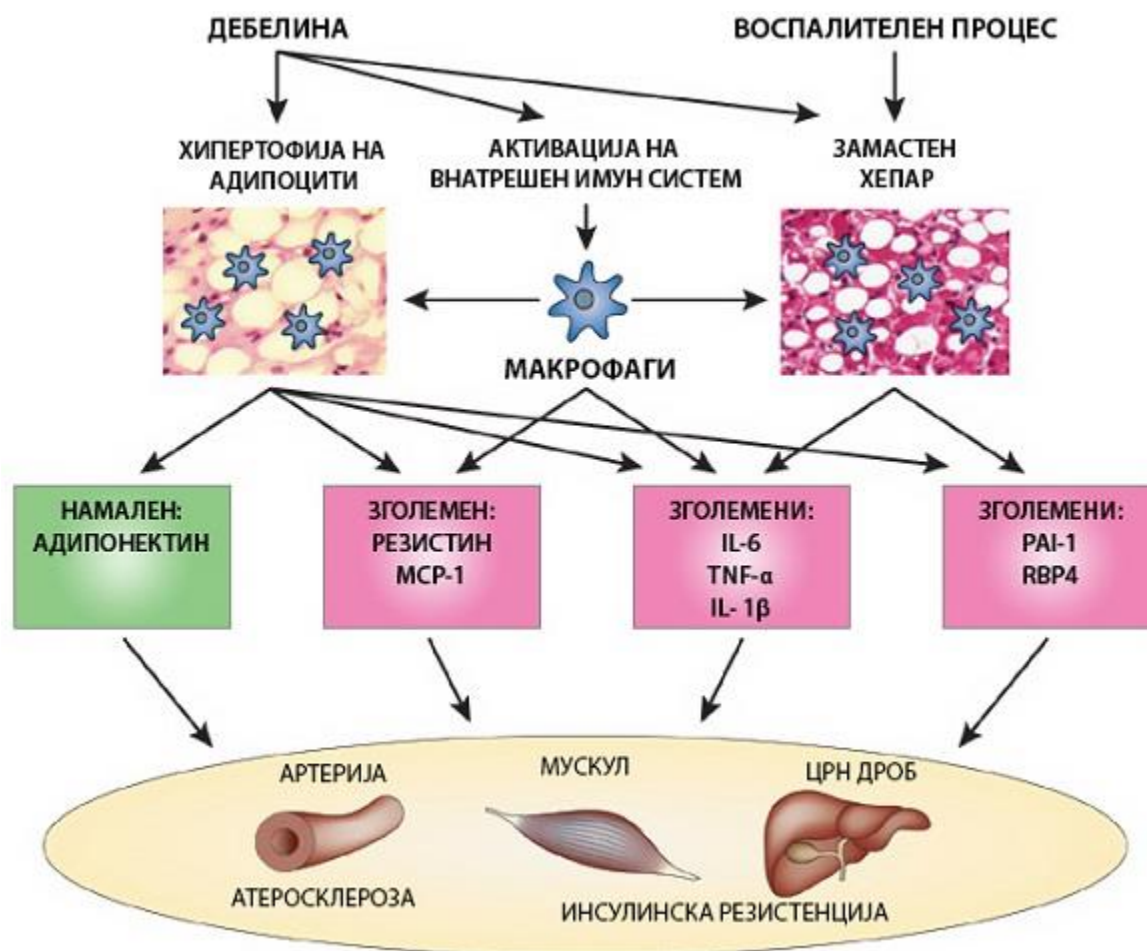
Една алтернативна теорија претпоставува дека инсулинската резистенција се јавува кога патолошки концентрации на хуморални фактори го нарушуваат инсулинскиот сигнал во таргетните ткива. Оваа хуморална теорија произлегува со признавање на улогата на масното ткиво како секреторен орган што обезбедува очигледна врска меѓу дебелината и инсулинската резистенција (66, 67) Слика 4.

Во 2005 година беше потврдено и демонстрирано дека инфламацијата на црниот дроб може да биде примарен извор на системски фактори кои водат до појава на инсулинска

резистенција (68). Инсулинот се потврдува како антиинфламаторен хормон (68) кој врши супресија на неколку проинфламаторни фактори како нуклеарен фактор κB (NF- κB), проинфламаторен транскрипциски фактор 1 одговорен за ран раст (Egr-1) и плазминоген активатор инхибитор 1 (PAI-1)(69).

Овие откритија укажуваат дека липидната акумулација во хепарот води до субакутна хепатална инфламација преку активирање на NF- κB фактор, и нарушена продукција на цитокините. Нарушување на дејството на инсулинот поради инсулинската резистенција би резултирало во активација на овие проинфламаторни транскрипциски фактори и зголемена експресија на соодветните гени (70).

Интеграцијата на овие механизми може да води до т.н. стрес на ендоплазматскиот ретикулум (ER). Оваа теорија е промовирана од Notamisligil et.al, кој вели дека инфламаторниот одговор кај дебелината може да биде инициран во адипоцитите или макрофагите од екстраклеточни медијатори како цитокините или липидите, или иницирани преку ER-стрес. Сигналите од медијаторите конвергираат во инфламаторни сигнални патишта. Медијатори на овој процес вклучуваат кинази: c-Jun NH₂- терминална киназа (c-Jun NH₂-terminal kinase), протеин-киназа Ц (PKC). Нивната активација доведува до продукција на дополнителни инфламаторни медијатори преку транскрипциска регулација со што се влегува во еден пат на вициозен круг. Киназите директно го инхибираат сигнализирањето на инсулинскиот рецептор (71).



Слика 4. Хуморална теорија за инсулинска резистенција

Во овој модел инсулинската резистенција е резултат на патофизиолошкото ниво на циркуирачки фактори кои потенцијално потекнуваат од неколку различни типови на клетки. Можната улога на адипоцитите, макрофагите (масно ткиво, црн дроб...) и хепатоцитите е претставена со секретирачки фактори кои го модулираат дејството на инсулинот на клеточно ниво. Адаптирано од *Nature Medicine* - **12**, 43 - 44 (2006), The humoral side of insulin resistance/ Mitchell A Lazar

Ин витро студиите укажуваат дека андрогените хормони (тестостерон или андрогените метаболити на Т) можат директно да предизвикаат селективна резистенција кон инсулинот во адипоцитите кај жени со хиперандрогенизам, дејствувајќи преку андрогените рецептори (AR) (72).

Слични студии се направени на скелетна мускулатура на глувци; долготрајна изложеност на дејството на тестостерон го нарушува инсулинскиот пат за трансдукција на сигналот

(73), на истиот начин нарушување на сигналниот пат е опсервирано и кај скелетна мускулатура на жени со ПЦОС (74).

Покажано е дека со давање тестостерон кај глувчици доаѓа до намалување на инсулинската чувствителност на целото тело преку модифицирање на скелетната морфологија, односно намалување на бројот на мускулни влакна чувствителни на инсулин, зголемување на бројот на мускулни влакна помалку чувствителни на инсулин, и тоа преку нарушување на активноста на гликоген синтетаза и намалување на капиларната густина (75, 76, 77). Но сепак, вакви морфолошки промени не се детектирани во слични студии кај жени со ПЦОС (78).

1.4. Дебелина и масното ткиво

1.4.1. Дефиниција, епидемиологија и преваленција на дебелина

Дебелината претставува еден од главните проблеми на денешнината пред сè поради болестите кои се асоцирани со неа како кардиоваскуларни болести, тип 2 дијабетес, одредени типови на канцер. Глобално 400 10⁶ возрасни индивидуи се класифицирани како дебели, а бројката се очекува да се удвои до 2015 година (79).

Дебелината е мултифакторијална болест предизвикана од хроничен енергетски дисбаланс. Кога внесувањето на енергијата го надминува нејзиното искористување настанува зголемување на масното ткиво. Регулацијата на енергетската хомеостаза е комплексен процес, и истата претставува предизвик на научниците за разјаснување на патогенезата на дебелината.

Постојната епидемија на дебелина е резултат на низа комплексни фактори.

Иако е јасно дека несоодветната исхрана, седечкиот начин на живот, недостаток на физичка активност играат најголема улога за појава на дебелината, сепак постојат и други значајни фактори, како генетска оптовареност, така и епигенетски модификации (in utero), (80) поврзани со годините на мајката, начинот на живеење, акумулација на биоактивни токсини од животната средина.

Дебелината најдобро се објаснува преку индексот на телесна маса (БМИ, Body mass index). БМИ се пресметува како телесна тежина во килограми поделено со квадратот на висината во метри. Како нормална тежина се зема БМИ $<25 \text{ kg/m}^2$, зголемена тежина кога БМИ $>25 \text{ kg/m}^2$, (81)

Главна карактеристика на дебелината е експанзија на масното ткиво кое води до развој на инсулинска резистенција во периферните ткива како скелетната мускулатура и хепарот.

1.4.2. Фактори кои влијаат на развој на дебелина

Добро е познато дека дебелината има негативно влијание на метаболичките функции, иако постојат и индивидуи кои имаат нормална тежина но со нарушени метаболички функции (82, 83). И секако не сите видови на дебелина се опасни за метаболичкото здравје. (84). Постојат и полови разлики кои ја детерминираат разликата во дистрибуцијата на масното ткиво, што зборува дека половите хормони имаат влијание на телесната структура (85). Кај мажите постои акумулација на абдоминални масти (андроиден тип на дистрибуција на масното ткиво), додека за жените е покарактеристична акумулација во глутео-феморалната регија (гиноидна дистрибуција).

Повеќе студии со користење на различни имиџинг техники (магнетна резонанција – МРИ, компјутеризирана томографија – КТ) покажале дека вишокот на висцерално ткиво е тоа кое е асоцирано со нарушен метаболички профил и кај жените и кај мажите, вклучително и жените со ПЦОС (86, 87, 88, 89).

Но, за оваа асоцираност помеѓу депозитите на висцерално масно ткиво и инсулинската резистенција не постојат цврсти докази, додека важноста на вишокот абдоминално поткожно масно ткиво во овој контекст се потенцира (90).

1.4.3. Инсулинска резистенција и дебелина

Документирано е дека дебелината придонесува за појава на инсулинска резистентност преку намалена чувствителност на ткивата и нарушена секреција. Адипоцитокините и слободните масни киселини се потентни механизми кои стојат зад намалената инсулинска чувствителност која се сретнува кај дебелината. Од особено значење е интраабдоминалната дебелина која негативно влијае на инсулинската чувствителност (91). Кај луѓе со зголемена телесна тежина се најдени зголемени концентрации на цитокиноот тумор-некротизирачки фактор α (TNF- α) и истиот негативно корелира со метаболизмот на гликоза (91). Показано е дека адипокините, хормоните на масното ткиво кои се синтетизираат во адипоцитите, ја намалуваат инсулинската сензитивност (92, 93). Како дополнување кон негативниот ефект кој го има дебелината врз инсулинската чувствителност постои и нарушување на бета-клетките на панкреасот, веројатно под влијание на цитокините и масните киселини (91).

Се проценува дека 30-75% од жените со ПЦОС се дебели, со што дебелината првично се сметаше дека игра голема улога во механизмот за инсулинска резистенција кај овие жени, но тоа не е секогаш случај. Возможно е дека зголемената глобална преваленца на дебелина има клучна улога во промовирање на развојот на ПЦОС кај подложните индивидуи (94). Дополнително, дебелината ги влошува постојните клинички, хормонални и метаболички промени кај најголем број од случаите со ПЦОС (95). Инсулинската резистенција се чини дека е централна и независна карактеристика на ПЦОС, но е влошена од дебелината, особено кај фенотипот со абдоминална дебелина (58, 59, 60, 96, 97).

Дебелината е асоцирана и со намалено ниво на СХБГ, и кај мажите и кај жените, и истото може да доведе до зголемување на слободни андрогени во крвта (98). Дебели ПЦОС-жени имаат ниски концентрации на СХБГ и повисоки концентрации на слободни андрогени споредбено со жени со ПЦОС и нормална тежина (99). Распределбата на масното ткиво се покажало дека има ефект на СХБГ и андрогените. Жени со централна дебелина обично

имаат пониски концентрации на СХБГ и повисоки андрогени споредбено со жени на иста возраст и периферна дебелина (100).

Репродуктивни нарушувања, како што се менструални неправилности, ановулаторни циклуси и неплодност, се почести кај дебелиите жени отколку кај жените со ПЦОС со нормална тежина (94). Дебелината, всушност, има негативно влијание врз репродуктивната функција, независно од ПЦОС (101, 102). Жените со ПЦОС и зголемена телесна тежина имаат повеќе проблеми со концепција и потешко реагираат на фармаколошка стимулација на овулација (103, 104, 105). Дебелината и хормоните на масното ткиво најверојатно играат клучна улога во промовирањето или одржувањето на ПЦОС. Покрај тоа, абдоминалната дистрибуција и акумулација на масти може да го влоши веќе негативниот ендокрин и метаболички профил (94).

1.4.4. Влијание на дебелината врз ПЦОС

Добро е познато дека жените со ПЦОС се склони да развијат дебелина (95). Преваленцијата на прекумерна телесна тежина и дебелина кај жени со ПЦОС варира во различни региони и етнички групи, но може да биде и до 75% (95). Систематски ревијален преглед и мета-анализи покажаа дека кај жените со ПЦОС, преваленцијата на дебелината варира од 6-100% со збирна проценета преваленција од 61% (95% CI 54-68%) (10, 106).

Доколку се земе предвид само дебелината, преваленцијата се движи од 12,5-100%, проценета преваленција од 49% (95% CI 42-55%) и ова е значително повисока преваленција на дебелина споредбено со студии на жени без ПЦОС (106).

Преваленцијата на централна дебелина се движи од 20-85,5% со збирна процена од 54% (95% CI 43-62%) и споредбено со студии на жени без ПЦОС, со што распространетоста на централна дебелина е значително повисока (106).

Интересна е студијата на Alvarez-Blasco F. et al која е направена на неселектирани групи жени со зголемена и прекумерна телесна тежина. Резултатите од оваа шпанска студија демонстрираат преваленција од 28,3% на ПЦОС и тоа кај жени со прекумерна тежина што е значајно повисока преваленција во однос на процентот на слаби жени со дијагностициран ПЦОС (5,5%). Нивна препорака е дека кај сите жени со прекумерна тежина кои бараат помош за намалување на телесната тежина треба да се исклучи евентуално постоење на ПЦОС (107).

Сепак, не сите жени со зголемена тежина имаат ПЦОС, како што ни сите жени со ПЦОС се дебели. Како што е наведено погоре, жените со зголемена телесна тежина и ПЦОС (108) и жените со ПЦОС и нормална тежина (109) почесто имаат поголема централна дебелина од контролните со ист БМИ.

Неколку истражувања наведуваат дека жените со ПЦОС, без разлика на индексот на телесна маса (БМИ), покажуваат андроилен тип на дебелина т.е. центрипетално акумулирање на масти во телото и во висцералните депоа со што делумно се објаснува инсулинската резистенција кај овие жени. (96, 97, 109, 110, 111).

Секоја од овие студии користи различни техники за одредување на дистрибуцијата на масно ткиво, како антропометриски мерки, ултрасонографски, ДEXA-апсорпциометрија, и секоја од нив има свои предности и слабости.

Дебелината, особено висцералната дебелина (централни интраперитонеални масти), се покажала како независен ризик фактор за КВБ (112, 113, 114), како и Т2ДМ независно од БМИ (115). Некои студии сугерираат дека жените со ПЦОС имаат поголеми депоа на висцерално масно ткиво (106,109). Висцералното масно ткиво, одредено преку КТ-техника се користи како маркер за метаболички нарушувања кај жените со ПЦОС (89, 111).

Интересна и контрадикторна од овие студии е студијата на Barber et al. во која со користење техника на МРИ, се покажало дека кај жените со ПЦОС и контролната група на жени со соодветен БМИ не постои разлика во дистрибуцијата на висцералното, абдоминалното и глутеалното масно ткиво и покрај тоа што кај групите постоела значајна разлика во инсулинската резистенција (116).

Хиперандрогенемијата може да биде една од причините за зголемување на висцералното масно ткиво кај жените (117, 118).

Испитувања кои се направени на експериментални животни (пренатално андрогенизирани женски резус мајмуни) се значајни за сознанијата за ПЦОС. Со давање андрогени на мајките во рана бременост, женките покажуваат знаци на хиперандрогенизам, олигоменореа, зголемени овариуми со мултипни фоликули, хиперсекреција на ЛХ, инсулинска резистенција заедно со насобирање на абдоминално масно ткиво. Женките кои се експонирани за андроген во подоцната гестација, ги манифестираат истите промени со исклучок на дефекти во ЛХ и инсулинска секреција (119). Андрогените ја инхибираат диференцијацијата на адипоцитите и ја модулираат липогенезата и липолизата.

Сепак останува предмет на дискусија дали ПЦОС како синдром со сите промени кои се карактеристични за него придонесуваат за развој на дебелината, или пак можеби дебелината (централната дебелина) придонесува за ПЦОС.

1.5. Масно ткиво – функција и морфологија

Масното ткиво е приспособено за своите главни функции – складирање и мобилизација на енергија, но исто така обезбедува топлотна и механичка изолација. Складирањето на енергија претставува еден од биолошките императиви на животот речиси на сите животински видови. Примарен извор на складирана енергија кај цицачите се липидите, а главна локализација за складирање е белото масно ткиво. Кога енергетските потреби не можат да бидат задоволени од циркулирачките и складирани јаглехидрати, тогаш доаѓа до мобилизација на масните киселини од белото масно ткиво преку процесот на липолиза, разградување на триацилглицеридите до глицерол и слободни масни киселини (66). Голем дел од масното ткиво кај цицачите го чини белото масно ткиво, додека кафеното масно ткиво се наоѓа исклучиво кај новороденчињата и има улога во одржување на телесната температура. Белото масно ткиво е изградено од адипоцити, односно строма која ја чинат преадипоцити, макрофаги, ендотелни клетки, леукоцити и фибробласти.

Долго време на масното ткиво се гледало како на пасивен орган кој служи за складирање на енергија во вид на триацилглицериди, но сознанијата од последната деценија зборуваат дека претставува орган со активна улога во метаболичките процеси на одржување на енергетската хомеостаза. Пресвртница во овие размислувања и поставување на постулат за масното ткиво како ендокрин орган е моментот на откривање протеин кој го излучува масното ткиво – лептин од страна на Friedman et al. (120).

Денес масното ткиво се смета за важен ендокрин орган кој произведува и лачи бројни биоактивни пептиди и протеини кои заедно се нарекуваат адипокини.

Адипокините дејствуваат на локално (автокрино/паракрино) и на системско (ендокрино) ниво, овозможувајќи размена на информации помеѓу масното ткиво и органите. До денес, повеќе од 100 фактори на масно ткиво се идентификувани како адипокини, и сите играат централна улога во целото тело одржувајќи хомеостаза преку нивното дејство во различни биолошки и физиолошки процеси, вклучително внесување на храна, регулација на енергетски баланс, инфламација и акутно-фазен одговор, чувствителност на инсулин, метаболизам на липиди, ангиогенеза, регулација на крвен притисок и коагулација (121).

Клетките на масното ткиво односно адипоцитите излучуваат биоактивни пептиди и протеини – цитокини со ендокрино, паракрино и автокрино дејство: лептин, адипонектин, резистин, TNF- α , интерлеукин 6 (IL-6), инхибитор на активаторот на плазминоген 1 (PAI-1), ангиотезин, висфатин, ретинол-врзувачки протеин 4, ензими – липопротеин липаза (67, 122). Освен адипоцитите, и останатите клетки на масното ткиво, преадипоцити, макрофаги, фибробласти имаат способност за лачење на адипокини.

Некои од адипокините се синтетизирани од клетките на масното ткиво, додека некои од стромалните васкуларни клетки, поради тоа не секогаш е лесно да се утврди вистинскиот придонес на масното ткиво на циркулирачките концентрации на овие фактори (123).

Абдоминалната дебелина е поврзана со нарушена секреција на неколку пептидни хормони кои се создаваат во адипоцитите. Се смета дека адипонектинот и лептинот се ексклузивен продукт на адипоцитите (124). Нивната улога е клучна во одржување на хомеостазата на телото преку баланс на внесување храна, и потрошувачката на енергија, дејството на

инсулинот, метаболизмот на гликоза и липиди, ангиогенеза, регулација на крвен притисок и коагулациски механизми. Како дополнување на нивната улога во зголемување на инсулинската резистенција и други метаболички нарушувања, некои од адипокините кои имаат нарушена секреција можат да дејствуваат на адреналната и оваријална функција. (125, 126).

Сознанијата за биолошкото значење и ефектите од адипокините кај ПЦОС сè повеќе се зголемуваат. Во последно време се промовира хипотезата за тоа дека кај жените со ПЦОС постои еден затворен круг во кој како резултат на зголемена продукција на андрогени во овариумите настанува абдоминална акумулација на мастите и нарушување на функцијата на адипокините, а истото промовира зголемена отпорност на ткивата кон дејството на инсулин и компензаторна хиперинсулинемија, која повторно го стимулира создавањето на андрогени во јајчниците и во надбубрежната жлезда (127).

Жените со ПЦОС имаат поголема централна дебелина отколку контролите со ист БМИ, и кај дебели и кај слаби субјекти (109, 108). Меѓутоа, студиите за нарушено излучување на адипокините кај жените со ПЦОС, независно од индексот на телесна маса, даваат контрадикторни и неконзистентни резултати. Делумно тоа може да се објасни со хетерогената манифестација на болеста која се прикажува со цела низа клинички и биохемиски карактеристики, како и големиот број на поттипови на ПЦОС.

Дополнително, постојат уште моменти кои треба да се утврдат во поглед на патогенезата на инсулинската резистенција кај ПЦОС. Оваа несигурност во врска со причината на инсулинската резистенција, секако, бара понатамошни студии на ова поле.

Адипокините се предложени како фактори кои имаат важна улога во настанокот на инсулинската резистенција во општата популација, па затоа е интересно да се истражи дали постои промена во секрецијата на адипоцитите кај жените со ПЦОС. Понатамошните сознанија за улогата на адипокините кај ПЦОС се од суштинско значење, бидејќи е возможно да имаат голем придонес во патогенезата на ова нарушување.

Инсулинската резистенција е докажан ризик фактор кај општата популација поради поврзаност со зголемен ризик од кардиоваскуларни болести и Т2ДМ, но потенцијално е возможно да има дури и поголемо влијание кај индивидуи со ПЦОС поради дополнителните негативни ефекти на хиперандрогенизмот, овулацијата и фертилитетот.

Сè повеќе студии зборуваат во корист на адипокините и тоа дека тие може да претставуваат значајна врска меѓу хиперандрогенизам, акумулација на масти и отпорност на инсулин, хиперлипидемија, хронично воспаление и метаболички нарушувања кај ПЦОС (128, 129, 130, 126). Затоа промените во лачењето на адипокините може да бидат важен индикатор на клиничкиот тек на болеста, вклучувајќи метаболички нарушувања, дијабетес и кардиоваскуларни болести. Со идентификување на жените кои имаат промена во лачењето на адипокините како потенцијални маркери на метаболички компликации би можело навреме да се почне со превентивни стратегии во смисла на промена на животни навики и стил на живеење, и/или користење на лекови кои ја регулираат чувствителноста на ткивата на дејството на инсулин.

1.5.1. Масното ткиво како стероиден орган

Дебелината е сама по себе услов за хормонска нерамнотежа кај жените, во кој зголемувањето на телесната тежина го зголемува андрогениот статус и присуството или отсуството на ПЦОС (94, 131). Како и да се гледа масното ткиво, исто така, може да се смета за внатрешен орган кој има капацитет да ги синтетизира и деактивира половите стероидни хормони (132).

Активноста на различни стероидогени ензими во масното ткиво е важна детерминанта на концентрациите на сексуални стероиди и исто така може да влијае врз серумските концентрации на овие хормони (133, 134). Концентрациите на андрогени во масното ткиво значително ги надминуваат оние во системската циркулација (135). Иако циркулирачките андрогени имаат потекло главно од овариумите и адреналните жлезди, зголемена андрогена синтеза во масното ткиво може да биде еден од механизмите преку кој дебелиите жени со ПЦОС покажуваат зголемена андрогеност (133). Масното ткиво има способност за продукција на естроген, така што дебелината со зголемено масно ткиво е асоцирана и

со зголемена естрогена продукција (100). Зголемената естрогена продукција кај ПЦОС-жени со зголемена телесна тежина, може да придонесува кон гонадотропниот дисбаланс и последично зголемување на оваријална андрогена продукција.

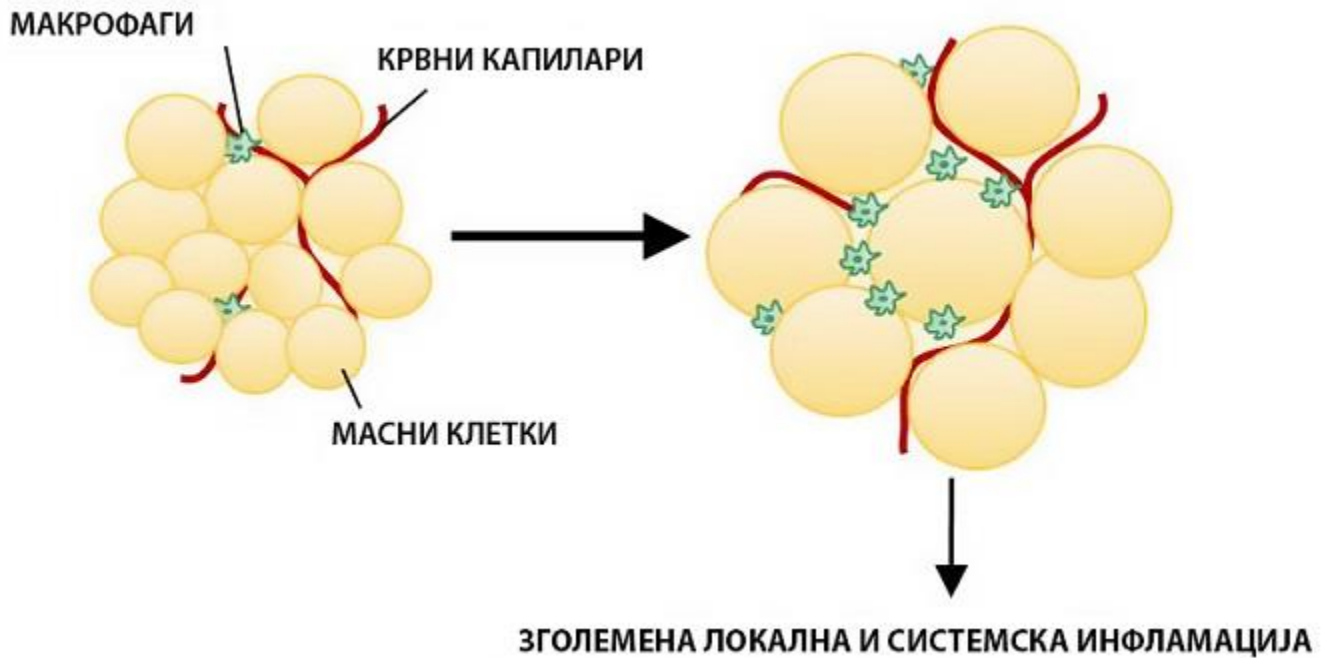
1.5.2. Масно ткиво и инфламација

Дебелината и Т2ДМ се карактеризираат со состојба на хронична инфламација од низок степен. Овој заклучок делумно произлегува од опсервацијата дека кај дебели индивидуи се најдени зголемени концентрации на неколку инфламаторни маркери, како и проинфламаторни цитокини и протеини на акутна фаза (136). Главно централната дебелина е таа која претставува промотор на хроничната инфламација од низок степен (137).

Тумор-некротизирачки фактор α (TNF- α), е првиот адипокин кој беше посочен како врска меѓу дебелината и инсулинската резистенција (138). Од тогаш, дебелината се поврзува со зголемување на нивото на бројни воспалителни и ендотелни маркери вклучувајќи и високо сензитивен Ц-реактивен протеин (вс-ЦРП), серумски амилоид А во крвта (ССА) и IL-6 (139, 140, 141, 142, 143).

Масното ткиво има и индиректен ефект преку секреција на фактори кои стимулираат продукција на инфламаторни маркери во други органи. На пример, IL-6, делумно синтетизиран и излачен од масното ткиво, е главен поттикнувач на хепатална продукција на ЦРП (144). Така што белото масно ткиво има важна улога во зголемување на концентрацијата на ЦРП кај дебелина, но преку индиректен пат каде што IL-6 се лачи од масните клетки.

Trayhurn and Wood предлагаат дека инфламаторната состојба која постои при дебелина, може суштински да е поврзана со локални настани во рамките на масното ткиво и дека покачените концентрации на инфламаторни цитокини и акутно-фазни протеини се резултат на „излевање“ од масното ткиво (145). Хипооксијата која се развива кога се зголемува масното ткиво и се нарушува неговата васкуларизацијата, би можела да биде клучна причина за настани поврзани со воспаление (145).



Слика 5. Експанзија на масното ткиво, хипертрофичен раст асоциран со зголемена инфилтрација на макрофаги. Голем број од макрофагите се агрегираат околу адипоцитите, формирајќи структура која наликува на „круна“ (CLS) .

Неодамна е покажано дека масното ткиво на животни и луѓе е инфилтрирано со макрофаги (146, 147), најверојатно привлечени од хемокините кои се излучуваат од масното ткиво (148, 149). Овој предложен механизам е поддржан од фактот дека дебелината е поврзана со зголеменото ниво на хемокин инхибиторен фактор на миграција (MIF) (150), и макрофаген инфламаторен протеин 1 α (MIP)-1 α (151).

Постојат сè повеќе докази дека макрофагите од масното ткиво може да се голем извор на цитокини и хемокини кои дополнително го промовираат локалниот инфламаторен одговор, што резултира со системска инсулинска резистенција (123, 149, 152, 153).

Многу од овие макрофаги се таложат околу мртвите масни клетки, формирајќи структура што наликува на „круна“ (CLS) (Фигура 5) (154). Инфилтрацијата на макрофагите е поврзана со дебелината, големината на масните клетки и инсулинска резистенција (146, 148, 150, 155).

Сепак, хипотезата дека поголем број макрофаги во масното ткиво придонесуваат за инсулинска резистенција и воспаление од низок степен се базира на студии на глодари и морбидно дебели луѓе (156).

1.5.3. Нарушена функција на масното ткиво кај ПЦОС

Масното ткиво кај жените со ПЦОС има нарушена секреција, но различни студии даваат несообразни извештаи за оваа проблематика. Ниските концентрации на адипонектин зборуваат дека ослободувањето на одредени адипокини од масното ткиво е нарушено кај жените со ПЦОС (157, 158). Зголемени концентрации на бројни инфламаторни медијатори, од кои дел се продукт на масното ткиво, ја промовираат и хипотезата дека ПЦОС е проинфламаторна состојба. Концентрациите на воспалителните маркери во крвта, како што се TNF- α , IL-6 и ЦРП, се повисоки кај жените со ПЦОС отколку во контроли споредени по возраст и БМИ (97, 111, 142, 159, 160, 161, 162), иако резултатите не се целосно усогласени. Повеќето од овие студии покажаа тесна врска помеѓу нивото на воспалителни маркери и инсулинска резистенција и дебелината, особено централната дебелина.

Други автори, пак, посочуваат дека хроничното воспаление од низок степен, забележан кај жените со ПЦОС повеќе е во функција на дебелината отколку последица на ПЦОС (137, 163). Покрај тоа, нивото на хемокини во крвта е повисоко кај жените со ПЦОС отколку кај БМИ-идентични контроли со хирзутизам (164, 165, 166). Како и со воспалителните маркери, нивото на хемокините корелира со БМИ и централните масти (151). Не е познато дали зголемените концентрации на хемокини видени кај жените со ПЦОС се резултат на акумулација на макрофагите во масното ткиво.

Покрај разликите во распределбата на телесните масти (андроид наспроти гиноид), дебелината може да биде класифицирана според бројот на клетки на масното ткиво. Зголемување на волуменот на масното ткиво може да се случи со зголемување на бројот на адипоцити (хиперпластичен раст), зголемување на големината на адипоцити

(хипертрофичен раст) или и двете. Бројот на масните клетки се чини дека се дефинира во детството и адолесценцијата и останува прилично константен во текот на животот на возрасните, додека стапката на формирање нови масни клетки е контрабалансирано со еднаква стапка на клеточна смрт во постојните масни клетки (167). Дебелината кај возрасните, затоа, главно се должи на хипертрофичен наместо на хиперпластичен раст. Бројот на адипоцитите, исто така, останува константен по големо губење на тежина, а намалувањето на масната маса е резултат на намалување на адипоцитната големина (167).

Бројни студии покажуваат дека хипертрофично масното ткиво е поврзано со метаболички абнормалности, како што се отпорност на инсулин, Т2ДМ, акумулација на липиди во црниот дроб, дислипидемија, и хипертензија (168, 169). Проспективни студии покажаа дека проширувањето на поткожните абдоминални масни клетки е независен предиктор на Т2ДМ (170, 171).

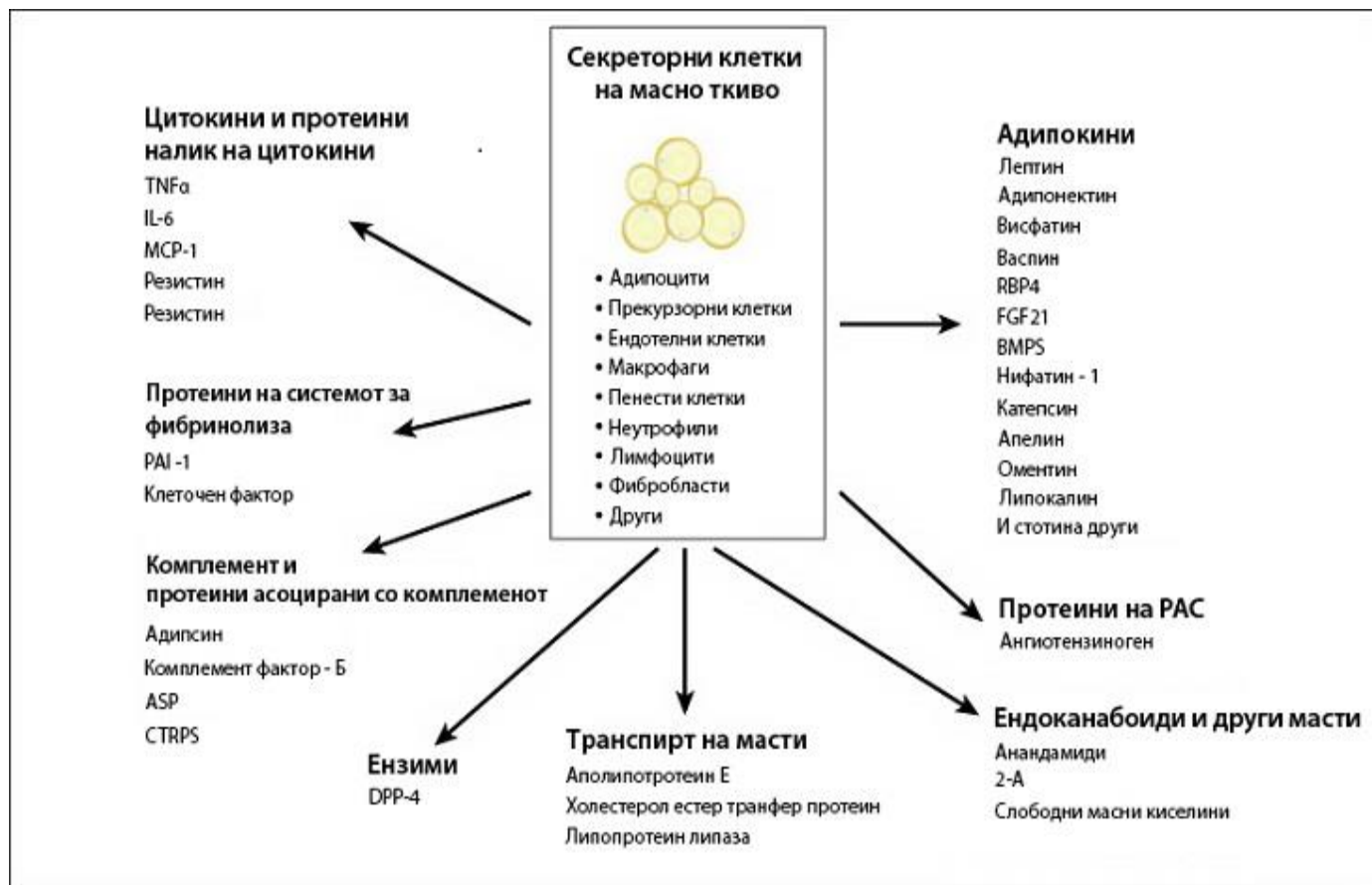
Големината на клетките е главна детерминанта на масните клетки и функцијата на масното ткиво. Проширувањето на масните клетки најверојатно го рефлектира неуспехот на масното ткиво да се прошири понатаму, како одраз на нарушена способност да регрутира нови масни клетки (172). Ова може да предизвика „прелевање“ на липидите што доведува до ектопична акумулација на масти и натамошно зголемување на инсулинската резистенција. Големината на масните клетки корелира со концентрацијата на инсулинот, инсулинската резистенција и со зголемен ризик од Т2ДМ (171). Луѓето со зголемена телесна тежина кои имаат неколку големи адипоцити се хиперинсулинемични, и тоа многу повеќе од оние со ист степен на дебелина но со поголем број на мали масни клетки (173, 174, 171). Хипертрофијата на адипоцитите може да ја наруши функцијата на масното ткиво преку поттикнување локално воспаление, механички стрес и променет метаболизам (175, 176). Постојат големи интериндивидуални варијации во големината на адипоцитите меѓу слабите и дебелиите лица (177, 178). Слабите индивидуи може да имаат поголеми адипоцити од дебелиите лица и обратно.

Зголемениот обем на масните клетки е поврзан и со променета експресија на адипокините, фаворизирајќи ја продукцијата и ослободувањето на проинфламаторни медијатори кои дејствуваат на автокрин, паракрин и ендокрин начин (140, 168, 175, 179, 180).

Последично, нарушениот профил на адипокините придонесува за појава на инфламаторна состојба во масното ткиво и во другите ткива, со што се промовира инсулинската резистенција. Уште повеќе, сугерирано е дека адипоцитната хипертрофија ја промовира смртта на масните клетки и агрегацијата на макрофагите (146, 176, 181, 182). Интересно е дека губењето на тежината во која доаѓа до намалување на големината на масните клетки резултира со намалена инфилтрација на макрофагите (148), при што се случуваат корисни промени на ниво на адипокината секреција (183, 184, 185).

1.6. Адипокини

Иако традиционално масното ткиво се смета за орган кој служи за складирање на енергија, во текот на последната деценија се промовира како ендокрин орган. Сега се знае дека масното ткиво произведува повеќе биоактивни пептиди наречени „адипокини”, кои не само што влијаат на автокрин и паракрин начин, туку, исто така, влијаат на повеќе од еден метаболички пат (66) (Слика 6). Иако секоја од масните клетки произведува мала количина на адипокини, бидејќи масното ткиво е најголемиот орган во човечкото тело, нивната вкупна сума има влијание врз телесните функции. Дебелината и зголеменото производство на повеќето адипокини дејствува на повеќе функции како што се апетитот и енергетскиот биланс, имунитетот, чувствителноста на инсулин, ангиогенеза, крвниот притисок, метаболизмот на масните и хемостаза, од кои сите се поврзани со кардиоваскуларни болести. Дебелината е поврзана со неповолни промени во адипокината експресија како што се зголемени концентрации на тумор-некроза фактор алфа (TNF- α), интерлеукин 6 (IL-6), резистин, инхибитор на плазминоген активатор (PAI-1) и лептин, и намалување на нивото на адипонектин кои влијаат на хомеостазата на гликемијата, васкуларната ендотелна функција и системот за коагулација, како и забрзување на процесот на атеросклероза. Адипокините и состојбата на воспаление од „низок” степен може да биде врска меѓу метаболичкиот синдром кој ги вклучува дебелината, инсулинската резистенција и кардиоваскуларните болести.



Слика 6. Фактори ослободени или излучени од масното ткиво. Адипоцити, имуни клетки, фибробласти, ендотелни клетки и други, придонесуваат за ослободувањето на метаболити, липиди и адипокини. Примери на молекули кои потекнуваат од масните клетки се дадени на оваа слика.

Преземено од Fasshauer, Mathias et al. Adipokines in health and disease. Trends in Pharmacological Sciences. 36; 7:461 - 470

1.6.1. Улога на адипокините

Адипокините имаат важна улога при одржување на низа физиолошки процеси, внесот на храна, регулација на енергетскиот баланс, метаболизам на липиди и глукоза, регулација на енергија, секреција на инсулин, ангиогенеза, крвниот притисок и процеси на коагулација (186).

Лачењето на адипокините е под влијание на внесот на храна и степенот на исхранетост. Некои од хормоните кои се продукт на масното ткиво како лептин, висфатин, резистин, апелин и адипонектин имаат важна улога во регулација на тежината. Централното дејство

на адипокините е изразено преку регулација на апетитот и потрошувачката на енергија. Периферно влијаат на инсулинската чувствителност на ткивата, на искористување на складираните липиди и на оксидативниот капацитет (122).

Повеќе од сто адипокини се идентификувани досега и истите имаат различна улога (Слика б). Адипонектин, лептин и резистин се трите адипокини кои се од интерес во оваа теза.

1.6.2. Адипонектин

1.6.2.1. Општи карактеристики на адипонектинот

Адипонектинот е протеин составен од 244 аминокиселини, со тежина од 30 kDa. Генот за адипонектин се наоѓа на хромозомот 3q27. Откриен е во 1995 година, од повеќе независни групи и затоа носи повеќе различни имиња: ACRP30 (адипоцитен протеин од 30 kDa, поврзан со комплементот), AdipoQ, GBP28 (желатин-врзувачки протеин од 28 kDa;), apM1 (адипозно најзастапен генски транскрипт 1) (187).

Адипонектинот се синтетизира и излучува единствено во масното ткиво. Неговата концентрација во крвта се движи од 5 до 30 mg/ml и претставува 0,01% од вкупните плазма протеини. Адипонектинот е хидрофилен протеин, составен од карбокситерминален глобуларен домен, варијабилен регион и колагенски домен и аминотерминален домен. Овој цитокин во циркулацијата се сретнува во мултимерна форма: тример, хексамер, олигомер, и адипонектин со цела должина (fAd). fAd може да ослободи фрагмент кој содржи C-терминален глобуларен домен и истиот има важна улога во метаболизмот на масното ткиво. Адипонектинот покажува структурна хомологија со комплемент фактор C1q и колаген VII и X (188).

Клонирани се два рецептори преку кои тој го манифестира своето дејство: AdipoR1 кој покажува најголема експресија во скелетната мускулатура, и AdipoR2 со експресија во хепарот (189). AdipoR1 во мускулите е стимулиран од глобуларниот домен на адипонектинот, додека рецепторите лоцирани во хепарот се стимулирани исклучиво од адипонектинот со цела должина. Како резултат на нивната стимулација се зголемува

AMP-активираната протеин киназа (AMPK), и се зголемува активноста на нуклеарниот рецептор PPAR- α . Активацијата на AMPK под дејство на адипонектин резултира со зголемено искористување на гликоза, зголемена оксидација на масните киселини, зголемена фосфорилација и инхибиција на ацетил-КоА карбоксилаза во мускулите. Притоа во хепарот ќе дојде до намалена активност на ензимите на гликонеогенеза (190).

Секрецијата на адипонектинот е стимулирана преку експозиција на адипоцитите на PPAR- γ агонисти и на тоа се должи ефектот на инсулинска чувствителност на овие лиганди. Идентификуван е и рецептор, T-кадхерин, за хексамерната и високомолекуларната форма на адипонектин (HMW). Тој најверојатно претставува корцептор преку кој адипонектинот ги пренесува метаболичките сигнали (191).

Познати се неколку значајни физиолошки функции на адипонектинот во организмот. Адипонектинот ја зголемува чувствителноста на ткивата на инсулин, намалувајќи го создавањето на гликоза и поттикнувајќи го дејството на инсулинот во црниот дроб (192). Адипонектинот ја намалува глуконеогенезата во хепарот преку редуцирање на активноста на ензимите на глуконеогенезата. Студиите покажуваат дека високи концентрации на адипонектин во циркулацијата претставуваат заштита од настанок на инсулинска резистенција и T2DM, и дека мутации на генот за адипонектин се поврзани со зголемен ризик од настанок на T2DM.

Yamauchi et al. во 2002 година докажува во својата студија дека глобуларниот дел на адипонектинот (gAd) ја стимулира фосфорилацијата и активацијата на AMPK во скелетните мускули, додека адипонектинот со полна должина дејствува во црниот дроб. Адипонектинот ја стимулира фосфорилацијата на АЦЦ- β (β -изоформа на коензим А карбоксилаза, доминантна изоформа во скелетната мускулатура и есенцијален регулатор на оксидацијата на масните киселини) (193).

Освен докажаното влијание на намалување на нивото на гликоза во серумот преку зголемено искористување во скелетната мускулатура и формирање лактати, адипонектинот стимулира фосфорилација на АЦЦ и редукција на молекулите инволвирани во глуконеогенезата во црниот дроб, и редукција на нивото на гликоза *in vivo* преку активација на AMPK. Од истото произлегува есенцијалната улога на

адипоцитниот хормон адипонектин кој преку активирање на АМПК, директно го регулира метаболизмот на гликоза и инсулинската чувствителност ин виво и ин витро (193, 194).

Во рамките на васкуларниот сид, адипонектинот ја инхибира ахезијата на моноцити со намалување на експресијата на ахезионите молекули, ја спречува трансформацијата на макрофагите во пенести клетки со инхибиција на експресија на рецепторите, а ја намалува пролиферацијата на мазните мускулни клетки во одговор на факторите на раст. Покрај тоа, адипонектинот го зголемува производството на азотен оксид во ендотелните клетки и ја стимулира ангиогенезата. Овие ефекти се посредувани преку зголемена фосфорилација на инсулинските рецептори, активирање на АМР-активирана протеин киназа (195, 196).

Синтезата и секрецијата на адипонектинот најверојатно е регулирана преку неколку механизми. При нормална телесна тежина, адипоцитите излучуваат инсулин-сензитивни хормони: лептин, адипонектин и други пептиди. Концентрацијата на адипонектин во серумот е погодена од промените во големината на масното ткиво. Со експанзивна хипертрофија на масното ткиво се менува неговата секреторна активност и се намалува излучувањето на инсулин-сензитивни хормони, а се зголемува излучувањето на инсулин-резистентни хормони што доведува до појава на дебелина со инсулинска резистенција. Инсулинот и IGF-1 фактор (фактор на раст сличен на инсулинот) дејствуваат на зголемена секреција на адипонектин во адипоцитите. За разлика од повеќето адипокини, адипонектин mRNA и серумските концентрации се намалени при дебелина (197, 198). Во прилог на дебелината, постои инверзен однос помеѓу адипонектинот и телесната тежина и се сретнува и кај екстремно слаби луѓе и кај анорексија нервоза (199).

Концентрацијата на адипонектинот во серум инверзно корелира со инсулинската резистенција (92, 200, 201), со концентрациите на холестеролот со ниска густина (ЛДЛ) и триглицериди во плазма (202). Истражувањата сугерираат дека овој адипокин претставува основен протеин со потенцијален антиатероген, антиинфламаторен ефект како и со способност за индуцирање на инсулинската чувствителност (93).

Главна карактеристика на адипонектинот е тоа што неговата концентрација инверзно корелира со степенот на дебелина (198), за разлика од другите хормони чии концентрации

позитивно корелираат со степенот на дебелина и инсулинска резистенција. Намалувањето на концентрацијата на адипонектин е асоцирано со дислипидемија и атеросклероза. Адипонектин дефициентни глувци се подложни на развој на инсулинска резистенција, гликозна интолеранција, хиперлипидемија, зголемена чувствителност на васкуларниот сид и атеросклероза (203).

Како најпотентна форма која има најголем удел во метаболичките процеси е високомолекуларниот комплекс (HMW) на адипонектин (204). Постои висока корелација меѓу намалената концентрација на вкупниот адипонектин и Т2ДМ, и при тоа значајно е дека постои намалување само на HMW, додека концентрацијата на другите мултимерни форми останува непроменета.

Претходните студии покажаа дека постојат разлики помеѓу концентрацијата на адипонектин меѓу половите, имено мажите имаат значително помало ниво од жените (205, 206).

Xu et al. пронаоѓаат дека концентрацијата на HMW-адипонектин кај жените е значително повисока од онаа кај мажите, но наоѓаат разлика во другите две форми на адипонектин. Селективната инхибиција на високомолекуларен адипонектин со тестостерон може да придонесе за дисморфизам меѓу половите за нивото на адипонектин, со што делумно може да се објасни зошто мажите имаат поголем ризик за инсулинска резистенција и атеросклероза од жените (207) .

1.6.2.2. Адипонектин и ПЦОС

Постојат контрадикторни студии за нивото на адипонектин кај жените со ПЦОС. Повеќето покажуваат пониски концентрации на адипонектин кај жените со ПЦОС во споредба со здравите жени (208, 209, 210, 211), но има и други кои не наоѓаат значајна разлика (130, 212).

Pangaribuan B. et al. 2011 и *Panidis D. et al. 2003* во своите студии покажуваат дека постои разлика во концентрациите на адипонектин кај дебели и слаби жени со ПЦОС, како и нивна корелација со инсулинската резистентност кај жени со ПЦОС (213, 214).

Panidis et al., 2003; Orio et al. укажуваат дека намаленото ниво на адипонектин кај жени со ПЦОС корелира со степенот на дебелина (214, 215).

Контрадикторно *Spranger et. al., 2004*, покажуваат дека ПЦОС не е асоциран со намалено ниво на адипонектин, но дека адипонектинот е во независна асоцијација со дебелината и инсулинската резистенција и кај здрави контроли и кај жени со ПЦОС (211). Точните механизми преку кои адипонектинот ја подобрува инсулинската сензитивност остануваат на понатамошните истражувања.

Во една неодамнешна студија на *Lagaly et. al. (216)* се покажа дека адипонектинот *in vitro* ја инхибира LH и прогестерон зависната продукција на андрогените, како и дејството на инсулинот во тека клетките. Оваа активност е во комбинација со намалување на секрецијата на LH и намалување на транскрипција на *Cyp11a1* и *Cyp17a1* во тека клетките и резултира со намалување на клеточната стероидогенеза. Адипонектинот, сепак, не влијае на инсулин стимулирано зголемување на бројот на тека клетките, ниту пак на функцијата на гранулоза клетките. Покрај тоа, најдено е дека LH го зголемува бројот на рецептори на адипонектин, *AdipoR2 mRNA* во тека клетките, но не и во гранулоза клетките. Оттука произлегува дека адипонектинот може директно да ја индуцира генската експресија во тека клетките што има потенцијална важност во патофизиологијата на ПЦОС (216).

Carmina et al. ја испитуваа поврзаноста помеѓу адипонектинот и инсулинската резистенција. Кај жените со ПЦОС, адипонектинот не корелира сигнификантно со инсулинот ниту со инсулинската резистенција (QUICKI). Различен резултат е добиен кај контролната група, адипонектинот корелира со инсулинот и со инсулинската резистенција, но истата корелација не постои доколку се контролира за БМИ. Свкупниот исход на оваа студија покажува намалена концентрација на адипонектин кај сите жени со ПЦОС (без оглед на тежината), но оваа разлика не е поврзана со ИР, што доведува до

претпоставка дека инсулинската резистенција не се менува со измени во секрецијата адипонектин и обратно (209).

Спротивно, неколку автори наведуваат сигнификантна корелација помеѓу адипонектин и мерките на инсулинска резистенција. Sepilian et al. наоѓаат значајни негативни корелации за адипонектин со инсулин и инсулин AUC по оброк, дури и по прилагодување за БМИ, во примерок со дебели инсулин резистентни жени со ПЦОС (217). Овие негативни корелации беа поддржани и од страна на други истражувачи (130, 211, 212),

Епидемиолошките студии укажуваат на поврзаноста меѓу ниското ниво на адипонектин кај пациенти со зголемена телесна тежина, инсулинска резистенција и коронарна срцева болест што не мора да укажува на причинско-последична врска помеѓу горните параметри; адипонектинот може да служи само како нивен маркер. Можната директна или индиректна улога на адипонектинот во однос на инсулинската резистенција го прави потенцијален учесник во патогенезата на ПЦОС, како и за појавата на инсулинска резистенција кај оваа група на жени. Неодамнешните истражувања покажуваат дека намалувањето на нивото на адипонектин ѝ претходи на инсулинската резистенција, што придонесува кон теоријата дека со одредување на адипонектинот кај пациентките со ПЦОС може да се предвиди однапред која од нив ќе развие метаболички компликации на болеста. Потребни се понатамошни студии за да се потврдат разликите од литературата во врска со поврзаноста на адипонектинот и инсулинската резистенција кај жените по ПЦОС.

1.6.3. Лептин

1.6.3.1. Општи карактеристики на лептинот

Лептинот е цитокин кој се излучува од белото масно ткиво. Претставува протеин составен од 167 аминокиселини и молекуларна маса од 16kDa. Лептинот е клучен хормон кој учествува во одржување на енергетската хомеостаза и тежината преку лимитирање на внесот на храна преку функцијата на хипоталамусот и зголемување на енергетската

потрошувачка (218). Лептинот е кодиран од страна на *ob* генот и се излачува во зрелите диференцирани адипоцити. Лептинот се врзува за долгиот крак на лептинскиот рецептор (*Ob-Rb*) во хипоталамусот од каде што се добива информација за количеството на складирана енергија и на тој начин врши регулација на внесот на храна и трошење на енергијата (219).

Лептинот се создава во клетките на масното ткиво пропорционално со содржината на телесните масти и кај зголемена телесна маса, концентрациите на циркулирачкиот лептин и адипоцитниот лептински mRNA се покачени (220).

Спротивно на тоа, лептинот е потенцијално зголемен во поткожното масно ткиво во споредба со висцералното масното ткиво и се предлага дека има инсулин сензибилизирачки ефект (221), ефект на редуцирање на инсулинската секреција, зголемување на оксидацијата на мастите и намалување на нивната синтеза во скелетните мускули, панкреасните β -клетки и други ткива (222).

Повеќе студии укажуваат дека овој хормон е инволвиран во различни физиолошки процеси како метаболичка контрола, контрола на растот, репродукција, пубертет, хематопоеза, ангиогенеза, остеогенеза, регулација на крвен притисок, иако најмногу е истражена неговата улога во контрола на глад.

Иако примарно се синтетизира во клетките на масното ткиво, лептинот може да се најде и во други ткива (223). На ниво на масно ткиво, генската експресија на лептинот зависи од краткотрајната регулација на одредени фактори како храна, треска, цитокини и продукти на симпатичен нервен систем (219).

Концентрацијата на лептин се зголемува како одговор на инсулин, гликокортикоиди, цитокини, естрогени, глюкозамин, прејадување, треска и дебелина. Спротивно на тоа, тестостерон, тиазолидинедиони, постот, студ, и вежбање се покажаа како фактори кои го намалуваат нивото на лептин (219, 223). Продуктите на симпатичниот нервен систем како норадреналин, адреналин, изопреналин и β 3-агонисти ја намалуваат продукцијата на лептин (219, 223).

1.6.3.2. Улогата на лептинот во регулација на тежината

Мутацијата на *об/об* генот за дебелина кај глупци со дефицит на лептин предизвикува хиперфагија, зголемување на тежината, а со тоа и развој на инсулинска резистенција, дијабетес тип 2 и други ендокрини нарушувања. Интравенски аплициран рекомбинантен лептин се врзува со лептинските рецептори во хипоталамусот и дава сигнал за зголемување на енергетската потрошувачка и намален внес на храна. Лептинот дејствува на регулација на метаболизмот на гликозата и инсулинот, а потоа и на намалување на апетитот кај овие животни, зголемување на базалниот метаболизам и значајно намалување на тежината (224).

Количеството на лептин во крвта е тесно поврзано со степенот на масно ткиво. По корекција на БМИ, жените имаат повисоки концентрации на лептин и истиот се поврзува со поголемиот процент на периферно масно ткиво или поради стимулација на лептинот од страна на естроген, прогестерон или андрогените хормони. Високи концентрации на лептин се најдени кај дебели пациенти, споредбено со слаби, најверојатно поради постоењето на поголем број масни клетки и истото е спротивно од експерименталните модели.

Концентрациите на лептин се зголемени кај зголемена телесна тежина, па затоа нивото на лептин е во корелација со БМИ и дебелината (225, 226, 227, 228). Истовремено, многу мал број луѓе имаат недостаток на лептин. Всушност, нивото на лептин во крвта обично директно корелира со количеството на телесни масти: колку повеќе масти, повеќе лептин. Дебелите луѓе обично имаат високи концентрации на лептин, а кога луѓето со ниски концентрации на лептин добиваат на тежина, нивните концентрации на лептин се зголемуваат.

Се претпоставува дека концентрациите на лептин се зголемуваат со цел да се намали апетитот и да се стопира акумулацијата на мастите, но ова негово дејство е неефективно кај дебелината.

Дебелината најверојатно е асоцирана со нечувствителност или отпорност кон лептинот.

Considine et al. во својата студија на 136 лица со нормална тежина (БМИ $22,0 \pm 2,5 \text{ kg/m}^2$) и 139 дебелци (БМИ $35,1 \pm 7,2 \text{ kg/m}^2$), мажи и жени, наоѓаат поврзаност помеѓу серумските концентрации на лептин и процентот на телесните масти од $r = 0,85$. Значително различни средни концентрации на лептин, исто така, беа пронајдени со концентрација од $7,5 \pm 9,3 \text{ ng/ml}$ и $31,3 \pm 24,1 \text{ ng/ml}$ кај дебелци пациенти и пациенти со нормална тежина (220).

Во суштина, зголемената концентрација на лептин би требало да дава сигнал за редукција на внес на храна и намалување на телесната тежина, но кај дебелците најверојатно постои лептинска резистенција или ткивата се нечувствителни на зголемената продукција на ендогениот лептин (229). Администрација на рекомбинантен лептин во различни дози, дава значајно намалување на телесната тежина кај дебелци, но само во дози кои се и до 40 пати поголеми од плацебо или базичните концентрации на лептин така што ова зборува дека најверојатно постои лептинска резистенција. Поради тоа се потребни високи дози на лептин за да се надмине истата. Патофизиолошки предложени се неколку механизми за развој на лептинска резистенција кај дебелците: попречен транспорт на ниво на крв-мозочна бариера; или заситување на транспортерите (носачите) на лептинот на ниво на ЦНС и истото го оневозможува неговиот транспорт, стрес на ендоплазматскиот ретикулум (230).

Од друга страна, надоместувањето на лептинот со негово додавање е корисен начин на лекување, кога дебелците и/или инсулинската резистенција се поврзани со намалени концентрации на серумски лептин (некои случаи на липодистрофија предизвикани од генетски дефицит на лептин и сл.).

Во прилог на својата клучна улога во регулирањето на енергетската хомеостаза, лептинот е, исто така, важен хормон во женската репродукција.

Недостатокот на лептин или лептин рецептор како резултат на губење на функцијата и мутации во соодветните гени се поврзува со неплодност и задоцнет развој на пубертетот кај луѓето и глодарите. Покрај тоа, лептинот и неговите рецептори се вклучени во одржување на други нормални женски репродуктивни функции, вклучувајќи доење, фоликулогенеза, стероидогенеза во јајчниците, одржување на морфологијата и функцијата

на млечната жлезда, развојот на фоликули и ооцити, созревање на ендометриум, регулација на менструален циклус и приемчивост на ендометриумот (231, 232).

1.6.3.3. Лептин и ПЦОС

Студиите кои ги испитувале концентрациите на лептинот кај жени со ПЦОС, покажуваат различни резултати. Некои од овие студии покажуваат дека концентрациите на лептинот се повисоки кај жените со ПЦОС во однос на контролната група на жени со иста телесна тежина (233, 234, 235), додека други студии покажуваат дека не постои разлика во вредностите на лептинот помеѓу жените со ПЦОС и нормоовулаторните жени и дека неговите концентрации единствено се во корелација со степенот на дебелина (236, 237).

Pehlivanov и Mitkov наоѓаат силна корелација помеѓу лептин и инсулин ($r = 0,592$) и ХОМА ($r = 0,537$) кај жените со ПЦОС. Кога групата жени со ПЦОС се групирани според ХОМА-индексот, групата со повисок степен на инсулинска отпорност имале значително повисоки концентрации на лептин ($21,0 \pm 4,28$ ng / ml наспроти $8,78 \pm 1,44$ ng / ml) независно од односот половина/колкови, БМИ, и обемот на половина). Од овие резултати авторите заклучуваат дека постои хиперлептинемия која најверојатно се должи на лептинска резистенцијаа и може да е карактеристична за овој синдром. Хиперлептинемията најверојатно е поврзана со ИР сама по себе и не е одраз на дебелината, туку на степенот на ИР (238).

Земајќи предвид дека дебелината и инсулинската резистенција заедно со хиперандрогенизмот се чести обележја на ПЦОС, оваа болест е добар модел за истражување на влијанието на хиперинсулинемијата и хиперандрогенемијата на концентрациите на лептинот. Поновите студии зборуваат дека лептинот може да има улога и во настанување на кардиоваскуларни болести.

Во проспективната студија WOSCOPS - West of Scotland Coronary Prevention Study за прв пат е докажано дека лептинот е независен ризик фактор за кардиоваскуларни болести (CVD). Во оваа студија лептинот е значително повисок кај 377 испитаници кај кои се

регистрирани заболувања на кардиоваскуларниот систем во период од 5 години, во споредба со 783 пациенти кај кои не се регистрирани болести на кардиоваскуларниот систем (239). Лептинот се поврзува со нарушување во фибринолиза, хипертензија и калцификација на ендотелот на васкуларните клетки (143).

Истражувањата покажуваат дека високите концентрации на лептин се независен показател за зголемен ризик од кардиоваскуларни болести и кај жените со ПЦОС (240).

1.6.4. Резистин

1.6.4.1. Општи карактеристики на резистинот

Резистинот е член на семејството хормони на „resistin-like” молекула (RELM). Два други членови на RELM-семејството вклучуваат RELM-алфа и бета-RELM. Сите членови на семејството RELM се карактеризираат со десет цистеин остатоци. Резистинот и RELM-beta содржат дополнителен цистеин во близина на нивниот аминотерминален крај, кој е конзервиран меѓу различни видови (241). Резистин генот се наоѓа на хромозомот 19 кај луѓето и на хромозомот 8 кај глувците (242, 243).

Резистин е протеин со 12,5 кДа, откриен во 2001 година во глувчешки масни клетки (242). Кај глодарите, резистинот исклучиво се лачи во масните клетки и е поврзан со зголемена продукција на гликоза и зголемување на ензимите на глуконеогенеза во црниот дроб, а периферно со намалено искористување на гликозата во масното ткиво и напречно-пругаста мускулатура. Овие промени во хепарот, масното ткиво и мускулите доведуваат до намалена осетливост на гликоза, односно резистинот ја супремира способноста на инсулинот да го стимулира искористувањето на гликозата. Кај глувци се најдени зголемени концентрации на резистин при дебелина и инсулинска резистенција (241).

Резистинот се излачува како дисулфид-поврзан тример и циркулира во плазмата или како тример или хексамер (244). Хуманиот резистин се состои од 108 аминокиселини, додека кај глодари, резистинот има 114 аминокиселини.

Рецепторот за резистин не е јасно идентификуван до денес, сепак, неколку студии ги испитувале потенцијалните рецептори за резистин кај глодари и луѓе. Се смета дека делта-декорин, кој е производ на раскинувањето на декорин, може да послужи како функционален рецептор за резистин кај адипоцитните прогениторни клетки кај глувците (245).

Плазма нивото на резистинот се движи од 7,3-14,3 ng/ml кај луѓето (246) и од 35,7-42,9 ng/ml кај глувците (247). Резистинот кај луѓето главно се продуцира од макрофагите (248). При дебелина, макрофагите се инфилтрирани во висцералното масно ткиво и се доминантен извор на резистин (249).

Резистинот е најден во повеќе различни ткива: во мозокот, адреналните жлезди, гастроинтестинален тракт (250, 251), црн дроб (252), клетки на панкреас (253), скелетни мускули и утерус (254).

Улогата на резистинот во инсулинската резистенција кај луѓето сè уште не е целосно разјаснета. Иницијалните студии сугерираат дека резистинот има значаен ефект на дејствувањето на инсулинот, и потенцијално го поврзуваат со дебелината и инсулинската резистенција. Третманот на култивирани адипоцити со рекомбинантен резистин предизвикува нарушување на искористувањето на гликозата кое е стимулирано од инсулинот, додека антирезистински антитела го спречуваат овој ефект (242, 255).

Во модел на глодари, дебелината е поврзана со растот на циркулирачки концентрации на резистин. Резистинот ја зголемува концентрацијата на гликоза и инсулин во крвта и го нарушува хипогликемичкиот одговор на инсулинска инфузија (256).

Кај дебели глувци, антирезистински антитела ја намалуваат гликемијата во крвта и ја подобруваат инсулинската сензитивност (257). Сите овие податоци ја поддржуваат хипотезата дека кај дебелините глодари, резистинот ја поттикнува инсулинската резистенција и придонесува за намалена чувствителност на ткивата на дејството на инсулин.

Кај луѓето, физиолошката улога на резистинот е далеку од јасна и неговата улога кај дебелината и отпорноста кон инсулин и/или дијабетес е контроверзна. Кај луѓето, резистинот се произведува првенствено во периферните крвни моноцити, неговите концентрации се во корелација со концентрациите на IL-6 и се поставува прашањето за неговата евентуална улога во воспалителните процеси (255, 258, 259).

Degawa-Yamauchi et al. 2003 и Heilbronn et al., 2004, во своите студии укажуваат дека кај пациенти со инсулинска резистенција и дијабетес тип 2 се покачени концентрациите на резистинот (260, 261). Спротивно, Lee JH. Et al, 2003 и Kielstein JT. et al, 2003 во своите студии не наоѓаат поврзаност помеѓу нивото на резистин кај инсулинска резистенција и T2DM (262, 263).

1.6.4.2. Резистин и ПЦОС

Само неколку студии ја истражуваат улогата на резистинот кај болни со ПЦОС. Во некои студии е покажано дека постојат покачени концентрации на резистин кај жени со ПЦОС, независно од инсулинската резистенција и БМИ (264, 265).

Agikan и соработниците, контрадикторно на претходно споменатите автори, не наоѓаат разлика меѓу концентрацијата на резистин кај жени со ПЦОС и здрава контролна група (266).

Потребни се поголеми студии кои би ја покажале евентуалната улога на резистинот во настанок на инсулинска резистенција кај жените со полицистичен оваријален синдром.

Во новите студии се нагласува важноста на интеракцијата која постои меѓу адипоцитите, односно нивниот заемен однос. Така се истакнува дека нарушениот однос адипонектин/лептин е поврзан со зголемена телесна тежина, инсулинска резистенција, коронарна артериска болест кај различни популации во Европа и Азија (267). Се смета дека овие односи може да бидат подобри маркери за дебелина, ИР, коронарна артериска болест и мозочен удар (268, 269). Иако односот меѓу адипокините лептин, адипонектин,

резистин (А/Л, Р/Л, А/Р) е проучен опширно кај дијабетес и кардиоваскуларни болести, информациите во врска со односот А/Л, А/Р, Л/Р поврзани со ПЦОС сè уште се ограничени. Адипонектин, и лептин и резистин имаат спротивни ефекти врз текот на ПЦОС. Концентрациите на адипонектин се ниски кај ПЦОС, но концентрациите на лептин и резистин се покачени кај ПЦОС; инверзната врска помеѓу адипонектинот од една страна и лептинот и резистинот од друга страна, како и нивните заемни односи се документирани во неколку студии (270, 271).

1.7. Последици и ризици од ПЦОС

Последиците од ПЦОС се чувствуваат во текот на целиот живот. Се чини дека оние индивидуи кои ќе добијат ПЦОС уште интраутерино покажуваат повисока инциденца на интраутерин застој на растот, а во текот на првата година од животот добиваат брзо на тежина, која подоцна создава ризик од инсулинска резистенција и Т2ДМ (272).

За време на адолесценцијата и репродуктивната возраст почести се нередовни менструални циклуси, акни, неплодност и рак на ендометриумот. Кај жените со ПЦОС постои зголемена инциденца на спонтан абортус, гестациски дијабетес, хипертензија и прееклампсија. Жените со ПЦОС, главно како резултат на компликации во текот на бременоста, често се пораѓаат со царски рез, поголема е инциденцата на предвремено раѓање, а и поголем е перинаталниот морталитет.

Кај жените со ПЦОС честа е дебелина, гликозна нетолеранција, инсулинска резистенција, дислипидемија и тип 2 дијабетес. Почесто е нарушена васкуларната ендотелна функција, која заедно со горенаведените фактори влијае на зголемен ризик од кардиоваскуларни болести кај жените со ПЦОС. Кај жените со ПЦОС, често се јавува и ноќна апнеја, неалкохолна стеатоза на црниот дроб и депресија (273).

Централното таложеење на масти, инсулинска резистенција, компензаторна хиперинсулинемија како и метаболички профил сличен на метаболичкиот синдром се заеднички абнормалности кај жените со ПЦОС. Иако овие параметри не претставуваат критериум за дијагноза ПЦОС, тие можат дополнително да ја влошат ендокрината манифестација на хиперандрогенизам и овулаторна дисфункција. Истражувањата покажаа

дека 7-15% од жените со ПЦОС веќе имаат Т2ДМ до 30 години, што е значително повисока преваленција од 1,4% кај жените без ПЦОС. Жените со ПЦОС имаат повисока преваленција на хипертензија, дислипидемија, ендотелна дисфункција и кардиоваскуларни болести (274, 275, 276).

Дислипидемија се сретнува кај 70% од жените со ПЦОС (277). Бројни студии покажале повисока инциденца на атеросклероза во споредба со општата популација (278, 279, 164). Се чини дека од почетокот постои зголемен ризик од кардиоваскуларни болести кај жените со ПЦОС. Повисока инциденца на кардиоваскуларни болести се наоѓа кај постменопаузални жени кои претходно страдале од ПЦОС (107, 280). Метаболички синдром ќе развијат 46% од жените со ПЦОС. Инциденцата на метаболички синдром кај жените на возраст од 40 години е еднаква на фреквенцијата на метаболички синдром кај жените на возраст од 70 години без ПЦОС, и истово го прави овој синдром значаен јавноздравствен и социо-економски проблем.

1.8. ОГРАНИЧУВАЊА ВО ЛИТЕРАТУРАТА

Главните ограничувања на тековната литература во врска со адипокините и инсулинската резистенција кај ПЦОС е нивната двосмислена природа. Разликите во објавените податоци може да се должат на етничките разлики на испитуваните популации, како и на употреба на различни методи за одредување на отпорност на инсулин. Најголем број од студиите користат хиперинсулинемичната-еугликемична кламп-техника која е „златен стандард“ за квантификација на инсулинската. Сепак оваа техника има свои недостатоци, пред се должина на траење и комплексност во изведување. Во оваа студија се користеше статичка мерка -хомеостатскиот модел за оцена на инсулинската резистенција (ХОМА-ИР) како едноставен, брз и прецизен модел кој се посигурно го зазема приматот како метод за одредување на инсулинската резистенција. Освен тоа, на нашата популација нема претходни студии во кои се одредувани промените на адипокините: адипонектин, лептин и резистин кај жени со полицистичен оваријален синдром.

2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Продуктите на адипозното ткиво, адипокините станаа фокус од голем интерес поради нивниот потенцијал и етиолошка улога во метаболните и васкуларните нарушувања. Адипокините се група на фармакоактивни протеини поврзани со инфламаторни процеси и стимулатори на имунолошкиот систем. Исто така играат важна улога физиологијата на масното ткиво и поттикнуваат (иницираат) неколку метаболни и кардиоваскуларни нарушувања не само кај обезни туку и кај слаби со висцерална дебелина. Зголемување на масното ткиво е поврзано со промена на серумските нивоа на цитокините со сериозни клинички последици. Ниски плазматски адипонектински нивоа се најдени кај дебели индивидуи и пациенти со коронарна артериска болест. Адипонектинот учествува во модулирање на процесот на инфламација: го ослабува про-инфламаторниот ефект на TNF, функција на зреење на макрофаги, ја модулира ендотелната функција и ја намалува пролиферацијата на васкуларните мазни мускули. Адипокините се интегрално поврзани со метаболниот синдром или инсулинската резистенција и имаат силна врска со висцералната дебелина.

Синдромот на полицистични јајници е една од најчестите ендокринопатии кој се сретнува кај жените во репродуктивниот период, со сложена патофизиологија и поврзан со бројни метаболички ризици. Еден од главните мотиви на оваа студија е да се фрли светло на односот помеѓу адипонектинот, лептинот и резистинот и нивната поврзаност со метаболните промени кај ПЦОС како и да се утврди нивната асоцираност со другите компоненти на синдромот.

Адипозното ткиво е активен ендокрин орган во кој нема само пасивно складирање на триацилглицериди и регулатори на енергија туку се одвива синтеза и секреција на голем број цитокини со паракрини, автокрини или системска функција кои имаат влијание на метаболизмот на гликоза, баланс на енергија, про инфламаторни и андти инфламаторно дејство. Штетните ефекти на некои адипокини имаат важна улога во етиологијата на васкуларните болести . Во масното ткиво потребно е многу големо количество на инсулин за гликозна утилизација и високи концентрации на инсулин за супресија на липолизата.

Слободните масни киселини и адипокините ослободени од висцералните ткива се тригер за ИР во хепар и периферна ИР. Нарушената секреција на инсулиот стимулира промени во метаболизмот на холестеролот и липопротеините, што од своја страна води до алтериран липопротеински профил и зголемен ризик од коронарна артериска болест кај жените со ПЦОС. Втор главен мотив на оваа студија е да се оцени поврзаноста на нивоата на адипокините со појавата на инсулинска резистенција кај жените со полицистичен оваријален синдром како и нивна асоцираност со липидниот метаболизам.

3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Главните цели на оваа студија можат да се сумираат во следниве точки:

1. Да се одреди концентрацијата на адипокините (адипонектин, лептин и резистин) кај жени во репродуктивен период со ПЦОС и контролна група во Р. Македонија
2. Да се одреди дали постои разлика во концентрацијата на адипокините (адипонектин, лептин, резистин) во двете подгрупи на жени со ПЦОС (слаби и со зголемена телесна тежина) во споредба со контролна група здрави жени во репродуктивен период
3. Да се евалуира поврзаноста на адипокините (адипонектин, резистин, лептин) и инсулинската резистенција кај жени со ПЦОС
4. Да се утврди корелацијата на антропометриските маркери за дебелина (БМИ, обем на колк, обем на половина, односот половина/колк) со адипокините: адипонектин, резистин и лептин кај жени со ПЦОС
5. Да се евалуира корелацијата меѓу адипокините: адипонектин, резистин и лептин со концентрациите на андрогените и липидните параметри (вк. холестерол, триглицериди, ХДЛ-Х, ЛДЛ-Х, аполипопротеин А, аполипопротеин Б, липопротеин (а) кај жените со ПЦОС

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1. Материјали

4.1.1. Одобрение за студијата

Студијата е спроведена во согласност со етичките начела и одобрена од Етичката комисија на Медицинскиот факултет во Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Република Македонија.

Пациентките беа детално информирани усно и писмено, запознаени со методите кои се користат и во рутинската пракса. Секоја пациентка како и жените од контролната група потпишаа информирана согласност за учество во студијата.

4.1.2. Дизајн на истражувањето

Испитувањето е дизајнирано како проспективна трансферзална пресечна студија. Истата се реализираше на Клиниката за гинекологија и акушерство во Скопје каде што се изврши регрутирање на пациентки со полицистичен оваријален синдром, како пациентки кои влегоа во контролна група. На Институтот за епидемиологија и статистика со медицинска информатика се изврши обработка и анализа на добиените податоци.

4.1.3. Популација на истражување

Во испитувањето се вклучени 89 жени во репродуктивен период од 18-35 години кои се јавија за преглед на Клиниката за гинекологија и акушерство поради нарушувања на менструалниот циклус, при што им е поставена дијагноза за синдром на полицистични овариуми (*Dg. Sy. Polycystic ovary*).

Контролната група се состои од 60 нормоовулаторни жени, без проблеми со менструалниот циклус.

4.1.4. Методи за собирање податоци

На секој учесник во студијата му беа земени податоци за неговата социо-демографска и медицинска состојба преку детален анкетен прашалник специјално дизајниран за оваа студија.

4.1.5. Информирани согласност

По поставување дијагноза на ПЦОС, пациентките кои ги исполнуваа сите поставени критериуми за учество во студијата беа запознаени со целта на студијата, информирани за сите моменти кои се нивен интерес, и потпишаа информирана согласност со која го потврдија своето доброволно учество во студијата. Пациентките кај кои се идентификуваше некој од критериумите за исклучување од студијата или постоење на медицинско нарушување контраиндицирано со истражувањето, не беа вклучени во студијата.

4.1.6. Протокол на студијата и регрутирање на партиципенти во студијата

Испитувана група - жени со полицистичен оваријален синдром

Во истражувањето беа вклучени 89 жени кај кои се постави дијагноза за ПЦОС-синдром, според критериумите на Ротердамскиот консензус.

Критериуми за вклучување:

- Критериуми за дијагноза на ПЦОС според Ротердамскиот консензус од 2003 година, со кој ПЦОС се дефинира како постоење на барем две од можни три карактеристики:
- олиго/ановулација
- клинички и/или биохемиски знаци на зголемени андрогени
- полицистични јајчници утврдени со ултразвук

Заради остварување на целите на истражувањето, испитаниците се категоризирани во следниве подгрупи:

- Група 1 – жени со ПЦОС и БМИ $\geq 25,0$ и
- Група 2 – жени со ПЦОС и БМИ $< 25,0$

Критериуми за исклучување:

- Конгенитална адренална хиперплазија, Кушингов синдром, андрогени секретирачки тумори, хиперпролактинемија и тироидна дисфункција беа исклучени со биохемиски тестови.
- Користена хормонална терапија или други лекови кои влијаат врз метаболизмот на гликозата, антихипертензивни, терапија за намалување на масните во крвта, гликокортикоиди или таблети за редуцирање на телесната тежина во последните шест месеци
- бременост
- дијабетес
- канцер
- кардиоваскуларни заболувања
- хепатална дисфункција
- бубрежна дисфункција
- хематолошка дисфункција

Контролна група

Контролната група ја сочинуваат 60 здрави нормоовулаторни жени со редовен менструален циклус, без клинички или биохемиски знаци за хиперандрогенизам или полицистични овариуми.

Истите беа регрутирани од пациентките кои се јавиле на клиниката заради машки стерилитет, како и од персоналот на клиниката. Здравствената состојба на волонтерките се утврди преку анамнеза, физикален преглед и биохемиски испитувања. Сите учеснички во студијата потпишаа информирана согласност за учество пред почетокот на студијата. Кај контролната група на испитанички се изработија истите испитувања како и кај испитуваната група. Критериум за вклучување беше редовен менструален циклус (27-32 дена). Критериуми за исклучување од студијата се истите како и кај испитуваната група, како и фамилијарна историја за ПЦОС.

Заради остварување на целите на истражувањето, испитаниците се категоризирани во следниве подгрупи:

- Група 1 – жени со БМИ $\geq 25,0$ и
- Група 2 – жени со БМИ $< 25,0$

4.2. Методологија

4.2.1. Анкетен прашалник

Со анкетен прашалник се собраа социо-демографски податоци за пациентот, детални податоци за фамилијарни заболувања, репродуктивното здравје, должина на менструалниот циклус, како и податоци за здравјето по системи. При физикалниот преглед се нотираа клинички знаци за андроген ексцес (влакнавоост, акни и алопеција).

4.2.2. Антрополошки испитувања

Кај секој од учесниците во студијата се изврши одредување на антрополошките карактеристики со користење на стандардизирани методи и процедури.

4.2.2.1. Тежина

Телесната тежина беше мерена на електронска вага. Секоја од пациентките беше мерена со лесна облека и без обувки. Пациентките стоеја мирно со правилно распределена тежина на двете нозе, без придржување при мерењето.

4.2.2.2. Висина

Висината беше мерена додека пациентката стои мирно во исправена положба со тежина еднакво распределена на двете нозе, со споени петици и без обувки. Во состојба на експириум на пациентот хоризонталниот дел од висинометарот беше поставен на врвот на главата (281).

4.2.2.3. Мерење обем на половина и обем на колкови

Обем на половина беше мерен со нееластична лента за мерење, околу половината во висина на долната точка на умбиликусот (281).

Обем на колкови беше мерен на најширокиот обем на колковите.

Дополнително од овие мерки беше одреден односот меѓу половината и колковите (waist to hip ratio):

$$\text{Однос половина/колк} = \text{обем на половина} / \text{обем на колк}$$

4.2.2.4. БМИ (индекс на телесна маса)

Одредување на индекс на телесна маса (БМИ) според формулата:

$$\text{БМИ} = \text{телесна тежина во килограми} / \text{квадрат на висината во метри.}$$

4.2.2.5. Дефинирање на дебелината

Според категоризацијата на Светската здравствена организација и тоа:

- прекумерна тежина $\geq 25,0$ БМИ и
- нормална тежина $\leq 24,9$ БМИ

4.2.2.6. Ултразвучна оцена на јајниците

Ултразвучниот гинеколошки преглед беше изведен од специјалист по гинекологија и акушерство и истиот се изведуваше со 3Д-техника на УЗ-апарат „VOLUSON“. Јајниците се окарактеризирани како полицистичен трансвагинален ултразвук доколку има:

- Присуство на 12 или повеќе фоликули (2-9 мм дијаметар) на јајниците
- Зголемен волумен на јајници повеќе од 10 мл

- Присуство на опишаниот наод и само на еден јајчник

Олигоменореата се дефинира со постоење на помалку од 9 менструални крварења во текот на годината или менструални циклуси подолги од 35 дена. Аменореата се дефинира како изостанок на менструација повеќе од 3 месеци (по исклучување на бременост).

4.2.3. Собирање на примерокот

Примерок од крвта на секоја жена која доброволно се вклучи во студијата, беше земен од страна на искусен лаборант вработен на Одделот за клиничко-биохемиски испитувања на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје.

Примерокот на крв е земен во тек на фоликуларна фаза (3.-5. ден) на спонтан или на кој било даден ден кај жените со аменореа. Од примероците се изработени биохемиски и хормонски параметри кои спаѓаат во стандардниот протокол кој се користи пред почеток на медикаментозна терапија на болни со ПЦОС. Дополнително се земени 6 мл крв за изработка на адипонектин, лептин, резистин, хомоцистеин, високо сензитивен ЦРП (вс-ЦРП), аполипо А, аполипо Б, липопротеин А.

На секој учесник во студијата му беше земена венска крв наутро, во период од 8 до 10 часот, по 12 часа ноќно гладување, користејќи стандардизирани лабораториски техники. Примероците се оставаат на собна температура со цел крвта да коагулира. Потоа примерокот се центрифугира 10 минути на 3000 вртежи во минута. Серумот за адипоцитокени се издвои во епендорфи за еднократна употреба и беа замрзнати на минус 40°C до нивна изработка.

Останатите анализи по протокол веднаш се изработени во Клиничко-биохемиската лабораторија на Клиниката за гинекологија и акушерство.

4.2.3.1. Процена на инсулинска резистенција

За процена на инсулинската резистенција се користени: инсулин на гладно, односот инсулин/ гликемија на гладно и ХОМА-индекс (*engl. homeostasis model assessment*), кој ќе биде пресметан по следнава формула:

ХОМА-ИР = концентрација на гликоза (mmol/L) x инсулин (μ IU/mg) / 22,5

При што како гранична вредност која укажува на инсулинска резистентност се зема вредноста >2,5.

4.2.3.2. Калкурирање на индекс на слободен тестостерон (ФАИ)

Препораките на Европското здружение за ендокринологија е дека како дополнување во дијагностиката како најсензитивна мерка за евалуација на хиперандрогенемија кај ПЦОС е одредување на слободен тестостерон - ФАИ индекс (282). ФАИ, калулиран го претставува односот меѓу вкупниот тестостерон / СХБГ x 100 и е широко прифатен како сензитивна мерка за хиперандрогенизам (9).

4.3. Методи

Сите анализи изработени на Immulite 2000 XP-апарат вклучуваат соодветни реагенси за калибрација и контроли за квалитет. Апаратот користи серум, по центрифугирање, и ги изработува анализите до краен резултат, користејќи ензимски амплифицирана хемилуминисценција како аналитички метод. На кратко, инструментот користи перли обложени со антитела или антиген специфични за анализата, како цврста средина. Перлите се испуштаат во специјално дизајнирани чашки за реакција, што служат за процесите на инкубација, плакнење, како и генерирање на сигналот. Откако примероците се инкубираат со реагенс што содржи алкална фосфатаза, реакциониот состав се одделува од перлите со ротирање на реакционите чашки на голема брзина по вертикална оска. Течноста се пренесува во коаксијална комора, која е составен дел од станица за перење

(плакнење) во апаратот. Четири последователни чекори за миење се извршуваат во рок од неколку секунди, дозволувајќи реакционите чашки да се процесираат последователно со униформиран тајминг. Во чашките остануваат перлите, без странична неврзана супстанција. Супстанцијата врзана за перлите се квантифицира со додавање на диоксетан супстрат. Светлосна енергија се емитува кога хемилуминисцентен супстрат реагира со алкална фосфатазна супстанција конјугирана со перлите (зависно од оригиналната количина на испитувани аналити или антители врзани со аналит или антители облогата на перлите). Од тука, износот на светлина е пропорционален со концентрацијата на аналит првично присутна во примероците од тестирана популација. Емитувањето на светлина се детектира со фотон-мултиплирачка туба со висока сензитивност и резултатите се пресметуваат за секој примерок врз основа на просекот од серија мерења (со цел достигнување висока аналитичка сензитивност).

4.3.1. Одредување на концентрацијата на фоликулостимулирачки хормон (ФСХ)

Концентрацијата на фоликулостимулирачки хормон ФСХ се одредува со *ин витро* дијагностички метод на автоматизиран Immulite 2000 XP анализатор, Diagnostic Products Corp., со квантитативно мерење на фоликулостимулирачкиот хормон во серум.

Ранг на калибрација до 170 mIU/ml, ниска аналитичка сензитивност од 0,1 mIU/ml.

4.3.2. Одредување на концентрацијата на лутеинизирачки хормон (ЛХ)

Концентрацијата на лутеинизирачки хормон ЛХ се одредува со *ин витро* дијагностика – Immulite 2000 XP Systems анализатор, Diagnostic Products Corp., за квантитативно мерење на лутеинизирачкиот хормон во серум. Ранг на калибрација до 200 mIU/mL, ниска аналитичка сензитивност од 0,05 mIU/mL.

4.3.3. Одредување на концентрацијата на пролактин (ПРЛ)

Концентрацијата на пролактин ПРЛ се одредува со *ин витро* дијагностика – Immulite 2000 HP Systems анализатор, Diagnostic Products Corp., за квантитативно мерење на пролактин во серум. Станува збор за цврсто фазен, двостран хемилуминисцентен имунометрички есеј. Ранг на калибрација до 150 ng/mL, ниска аналитичка сензитивност од 0,5ng/mL.

4.3.4. Одредување на концентрацијата на естрадиол (E2)

Концентрацијата на естрадиол (E2) ќе биде одредувана со *ин витро* дијагностика – Immulite 2000 XP Systems анализатор, Diagnostic Products Corp., за квантитативно мерење на естрадиол во серум. Ранг на калибрација до 2000 pg/mL, ниска аналитичка сензитивност од 15 pg/mL.

4.3.5. Одредување на концентрацијата на тиреостимулирачки хормон (ТСХ)

Концентрацијата на тиреостимулирачки хормон (ТСХ) ќе биде одредувана со *ин витро* дијагностика – Immulite 2000 XP Systems анализатор, Diagnostic Products Corp., за квантитативно мерење на тиреостимулирачки хормон во серум. Ранг на калибрација до 75 μ IU/mL, ниска аналитичка сензитивност од 0,004 μ IU/mL.

4.3.6. Одредување на концентрацијата на вкупен тестостерон (ТСТ)

Концентрацијата на тестостерон (ТСТ) ќе биде одредувана со *ин витро* дијагностика – Immulite 2000 XP Systems анализатор, Diagnostic Products Corp., за квантитативно мерење на тестостерон во серум. Ранг на калибрација до 1600 ng/dL, ниска аналитичка сензитивност од 15 ng/dL.

4.3.7. Одредување на концентрацијата на дехидроепиандростендион сулфат (ДХЕА-С)

Концентрацијата на дехидроепиандростендион сулфат (DHEA-S) ќе биде одредувана со *ин vitro* дијагностика – Immulite2000 XP Systems анализатор, Diagnostic Products Corp., за квантитативно мерење на дехидроепиандростендион сулфат во серум. Ранг на калибрација до 1000 µg/dL, ниска аналитичка сензитивност од 3 µg/dL.

4.3.8. Одредување на концентрацијата на андростендион (АНД)

Концентрацијата на андростендион ќе биде одредувана со *ин vitro* дијагностика – Immulite 2000 XP Systems анализатор, Diagnostic Products Corp., за квантитативно мерење на андростендион во серум. Ранг на калибрација до 10 ng/dL, ниска аналитичка сензитивност од 0,3 ng/dL.

4.3.9. Одредување на концентрацијата на секс-хормон–врзувачки глобулин (СХГБ)

Концентрацијата на секс-хормон–врзувачки глобулин (СХГБ) ќе биде одредувана со *ин vitro* дијагностика – Immulite2000 XP Systems анализатор, Diagnostic Products Corp., за квантитативно мерење на секс-хормон–врзувачки глобулин во серум. Ранг на калибрација до 180 nmol/L, ниска аналитичка сензитивност од 0,02 nmol/L.

4.3.10. Одредување на концентрацијата на инсулин (ИНС)

Концентрацијата на инсулинот (ИНС) ќе биде одредувана со *ин vitro* дијагностика – Immulite2000 XP Systems анализатор, Diagnostic Products Corp., за квантитативно мерење на инсулин во серум. Ранг на калибрација до 300 µIU/mL, ниска аналитичка сензитивност од 2 µIU/mL.

Биохемиски серумски маркери анализирани на Cobas Integra 400 plus, Roshe Diagnostic, Germany, автоматизиран имунолошки анализатор.

4.3.11.Одредување на концентрацијата на гликоза (ГЛУ)

Концентрацијата на гликоза-хексокиназа ја одредуваме со имунотурбидиметриска метода на 522 nm, на биохемиски анализатор Cobas Integra 400 plus, Roshe Diagnostic, Germany. Хексокиназата (HK) го катализира процесот на фосфорилација на гликоза во присуство на аденозин трифосфат (АТР) и магнезиум јони при што се продуцира гликоза-6-фосфат и аденозин дифосфат (ADP). Како последователна реакција вториот ензим односно гликоза-6-фосфат дихидрогеназа ја катализира оксидацијата на гликоза-6-фосфат со учество на NADP до NADPH (редуциран).Концентрацијата на формируваниот NADPH е директно пропорционална со концентрацијата на гликоза.

4.3.12.Одредување на концентрацијата на високо сензитивно ЦРП (вс-ЦРП)

Концентрацијата на вс-ЦРП со имунотурбидиметриска метода на 522 nm, на биохемиски анализатор Cobas Integra 400 plus, Roshe Diagnostic, Germany. Хуманиот ЦРП аглутинара со латекс партикули обложени со моноклонални против -ЦРП противтела. Преципитатот се одредува турбидиметриски 552 nm. Опсег на мерење 0,1-20 mg/L (0,952-190 nmol/L). Најниско ниво на детекција изнесува 0,1mg/L (0,952 nmol/L).

4.3.13.Одредување на концентрацијата на аполипопротеин А1 (Апо-А1)

Концентрацијата на аполипопротеин А1 се одредуваше на биохемиски анализатор Cobas Integra 400 plus, Roshe Diagnostic, Germany. Хуманиот аполипопротеин А1 формира преципитат со специфичен противсерум, турбидиметриски на 340 nm. Опсег на мерење 0,20-4,0 g/L (7,14-143 μ mol/L или 20-400 mg/dL). Најниско ниво на детекција изнесува 0,2 g/L (7,14 μ mol/L или 20 mg/ dL).

4.3.14.Одредување на концентрацијата на аполипопротеин Б (Апо-Б)

Концентрацијата на аполипопротеин Б се одредува на биохемиски анализатор Cobas Integra 400 plus, Roshe Diagnostic, Germany. Хуманиот аполипопротеин Б формира преципитат со специфичен антисерум кој се одредува турбидиметриски на 340 nm. Опсег на мерење 0,2 – 4,0 g/L (0,39-7,8 $\mu\text{mol/L}$ или 20-400 mg/dL). Најниско ниво на детекција изнесува 0,20 g/L (0,39 $\mu\text{mol/L}$ или 20 mg/dL).

4.3.15.Одредување на концентрацијата на липопротеин (а) (Лп-а)

Концентрацијата на липопротеин (а) се одредува со имунотурбидиметриски есеј. Хуманиот липопротеин (а) прави аглутинација со латекс партикули обложени со анти-Лп- (а) антитела. Опсег на мерење 0,08-1,81 g/L (8-181 mg/dL). Најниско ниво на детекција изнесува 0,03 g/L (3 mg/dL).

4.4. Одредување на концентрацијата на адипокини

Концентрацијата на адипокините се одредува на целосно автоматизиран анализатор за обработка на општа хемија и ензимски имуносорбентни анализи (ELISA) во стандардни микро бунари, ChemWell, модел 2910, од производител Awareness Technologies, USA.

4.4.1. Квантитативно одредување на концентрацијата на лептин во серум

Хуманиот лептин ELISA RE53151 е компетитивна имунолошка анализа за квантитативно одредување на хуман лептин.

Принцип на тестот

Концентрацијата на лептин се одредува со ELISA метода, базирана на принцип сендвич имунолошка анализа. Микротитарските бунарчиња се обложени со моноклонално антитело директно насочено кон единствената антигена страна на лептинската молекула. Примероците на серум кои содржат ендеген лептин се инкубираат во бунарчињата

обложени со специфични биотинилирани моноклонални анти-лептин антитела. Се формира сендвич комплекс. По инкубација, неврзаните молекули се плакнат и се додава стрептавидин пероксидаза ензим комплекс за детекција на врзаниот лептин. Реакцијата се стопира и се мери апсорбанца на 450 nm , при што концентрацијата на лептинот е правопропорционална со интензитетот на обојувањето.

Подготовка на реагенси

Сите реагенси и потребниот број на ленти се оставаат да достигнат собна температура.

Реагенси подготвени за употреба, доставени во китот за експериментирање:

- Микротитер бунари, 12x8 ленти, 96 бунари. Бунарите се обложени со анти-лептин антитела (моноклонални)
- Буфер за анализи, 1 шишенце, 11 ml
- Антисерум, 1 шишенце, 11 ml, моноклонално биотинилирано анти-лептин антитело
- Ензимски комплекс, 1 шишенце, 11 ml, стрептавидин конјугиран за HRP
- Супстрат раствор, 1 шишенце, 14 ml, содржи Tetramethylbenzidine (TMB).
- Стоп раствор – за стопирање реакција, 1 шишенце, 14 ml, подготвени за употреба, содржи 0,5 M H_2SO_4 .

Концентрирани реагенси што се раствораат пред употреба, доставени во китот за експериментирање:

- Стандард (стандард 0-5) - 6 ампули, (лиофилизирани), 0,5 ml; Концентрациите: 0, 2, 5, 25, 50 и 100 ng/ml. Материјата се реконституира со додавање 0,5 ml дестилирана вода и се оставаат да мируваат 10 минути.
- Контрола (ниска и висока) - 2 ампули, (лиофилизирани), 0,5 ml. Материјата се раствора со додавање 0,5 ml дестилирана вода и се оставаат да мируваат 10 минути.
- Раствор за плакнење – 1 шишенце, 30 ml, (40x концентриран), 30 ml раствор за плакнење се разредува со 1170 ml дејонизирана вода, за краен волумен 1200 ml.

Процедура на есејот

1. Се распределува по 15 μ л од секој стандард, контролите и примероци во соодветни бунари, со користење на типсови за еднократна употреба за секое пиперирање.
2. Се распределува 100 μ л буфер за анализи во секое бунарче. Темелно се меша 10 секунди – важно е да се има целосно мешање во овој чекор.
3. Се инкубира 120 минути на собна температура (без покривање на плочата).
4. Се одстранува содржината на бунарите. Се исплакнуваат бунарите 3 пати со раствор за плакнење (300 μ л во секое бунарче).
5. Се додава 100 μ л антисерум на секое бунарче.
6. Се инкубира 30 минути на собна температура.
7. Со посилено удирање на плочите се отстрануваат последните странични капки на сидовите на бунарчињата. Повторно се исплакнуваат бунарите 3 пати со раствор за плакнење (300 μ л во секое бунарче).
8. Се распределува 100 μ л од ензимскиот комплекс во секое бунарче.
9. Се инкубира 30 минути на собна температура.
10. Се одстранува содржината на бунарите. Се исплакнуваат бунарите 3 пати со раствор за плакнење (300 μ л во секое бунарче).
11. Се додава 100 μ л супстрат раствор во секое бунарче.
12. Се инкубира 15 минути на собна температура.
13. Се запира реакцијата со додавање на 50 μ л стоп раствор во секое бунарче.
14. Се одредува апсорпција (OD) од секое бунарче на 450 ± 10 nm со читач на микротитер плочка. Препорачливо е да се прочитаат примероците во рок од 10 минути по додавањето на стоп растворот.

Перформанси на тестот:

Динамичкиот опсег на анализа е помеѓу 1,0 - 100 ng /ml. Аналитичката сензитивност на IBL ELISA е пресметана со додавање на 2 стандардни отстапувања на просекот од 20 репликати анализи на Стандард 0 и е пронајдено дека е 1,0 ng/ml.

4.4.2. Квантитативно одредување на концентрацијата на резистин во серум
Хуманиот Резистин ELISA BV51061 е компетитивен имуноесеј за квантитативно одредување на хуман резистин.

Принцип на тестот

Во BioVendor Human Resistin ELISA, стандардите, контролите за квалитет и примероците се инкубираат во бунарчиња на микроплоча коишто се обложени со поликлонално антихумано резистин антитело. По 60 минути инкубација и плакнење, секундарното поликлонално антихумано резистинско антитело кое е маркирано со биотин се додава и се инкубира со врзаниот резистин во период од 40 минути. По повторно плакнење се додава стрептавидин-HRP конјугат. По 60 минути инкубација и последно плакнење, остатоците од конјугатот реагираат со додадениот супстрат (TMB). Реакцијата се стопира со додавање киселински раствор (стоп раствор) и се мери апсорбанцата на добиениот жолт продукт со различен светлосен интензитет. Апсорбанцата е пропорционална со концентрацијата на резистинот.

Подготовка на реагенси

Реагенси подготвени за употреба, доставени во китот за експериментирање:

- Антиген обложени микротитер ленти
- Биотин-маркирани антитела
- Стрептавидин-HRP конјугат
- Буфер за разредување
- Супстрат раствор
- Стоп раствор – за запирање на реакцијата

Концентрирани реагенси што се раствораат пред употреба, доставени во китот за експериментирање:

- Хуман резистин главен стандард – се раствора со додавање бафер за разредување, непосредно пред извршување на есејот. Се остава 15 минути со повремено протресување. Крајната концентрација е 50 ng/ml.

- Секој од стандардите кои се со различна концентрација, се разредува 3x со бафер за разредување, точно пред да се изведува тестот. Пр: 50µl од стандардот + 100µl бафер за разредување. Се меша полака за да не се создаде пена.
- Супстанција за плакнење концентрат (10x) - супстанцијата за плакнење се разредува десет пати во дестилирана вода и се подготвува работен раствор за разредување. Пример: 100 мл од супстанцијата за плакнење концентрирана (10 x) + 900 мл од дестилираната вода

Подготовка на примероците

Китот е наменет за одредување на концентрацијата на резистин (хемодимерен) во серум или плазма. Примероците треба да се изработат веднаш или да бидат замрзнати и чувани на минус 40°C. Примероците мора добро да бидат промешани пред да почне процедурата. Примероците се разредуваат 3 x со баферот за разредување пред почетокот: 50µl од примерокот + 100-µl од баферот за разредување. Се мешаат убаво со вортекс.

Процедура на есејот

1. Се пипетира по 100µl од разредените стандарди, контрола и пуфер за растворање (= слепа проба) и непознати примероци во соодветните бунарчиња.
2. Плочата се инкубира на собна температура (25°C) 1 час, со протресување на 300 rpm на орбитален промешувач за микроплочи.
3. Бунарчињата се плакнат три пати со приготвената солуција за плакнење. По последното миеење плочата силно се протресува на лигнин.
4. Се додава 100µl раствор кој содржи противтело маркирано со биотин на секое од бунарчињата.
5. Плочата се инкубира на собна температура (25°C), 1 час, со протресување на 300-rpm на орбитален промешувач за микроплочи.
6. Бунарчињата се плакнат три пати со приготвената солуција за плакнење. По последното миеење плочата силно се протресува на лигнин.
7. Се додава по 100µl стрептавидински-ХРП конјугат во секое бунарче.

8. Плочата се инкубира на собна температура (25°C), 1 час, со протресување на 300-rpm на орбитален промешувач за микроплочи.
9. Бунарчињата се плакнат три пати со приготвената солуција за плакнење. По последното миење плочата силно се протресува на лигнин.
10. Се додава по 100µl супстрат солуција во секое од бунарчињата. Да се избегнува директно изложување на сончева светлина. Плочата се покрива со алуминиумска фолија.
11. Плочата се инкубира 10 минути на собна температура, да не се протресува во периодот на инкубација.
12. Се додава 100µl стоп раствор за прекин на реакцијата.
13. Се чита апсорбанцата на секое од бунарчињата со користење на читач за микроплочи наместен на 450 nm должина.

Перформанси на тестот:

Нискиот лимит на детекција изнесува 0,033 ng/ml.

Високиот лимит на есејот изнесува 50 ng/ml.

4.4.3. Квантитативно одредување на концентрацијата на адипонектин во серум

Хуманиот адипонектин ELISA BV51001 е компетитивна имунолошка анализа за квантитативно одредување на хуман адипонектин.

Принцип на тестот

Во биовендор хуманиот адипонектин ELISA, стандардите, контролите на квалитет и примероците се инкубираат во микроплоча бунарчиња кои се обложени со рекомбинантен хуман адипонектин заедно со поликлонално антихумано адипонектин антитело конјугирано со пероксидаза (horseradish peroxidase-HRP). По обилно плакнење, HRP-конјугатот врзан за адипонектинот што е имобилизиран за бунарчињата, реагира по додавање на супстрат раствор (ТМВ). Реакцијата се прекинува со додавање на киселински раствор (стоп реагенс) и се добива жолт продукт, чија апсорбанца се отчитува.

Апсорбанцата е обратно пропорционална на концентрацијата на адипонектинот. Се чита апсорбанцата на секое бунарче на 450 nm.

Подготовка на реагенси

Реагенси подготвени за употреба, доставени во китот:

- Антиген обложени микротитер ленти
- Раствор за конјугирање
- Бафер за разредување
- Супстрат раствор
- Стоп раствор – за стопирање реакција
- Контроли за квалитет

Концентрирани реагенси што се раствораат пред употреба, доставени во китот за експериментирање:

- Хумани адипонектин стандарди – се разредуваат со фактор 3x, користејќи бафер за разредување непосредно пред извршување на експериментот
- Раствор за плакнење – се дилуира со фактор 10x, користејќи дестилирана вода со цел подготвување раствор за работа

Подготовка на примероци

Китот е наменет за одредување на концентрацијата на адипонектин во серум или плазма.

Примероците се изработуваат веднаш по вадење крв или се чуваат замрзнати на минус 40°C.

Примероците се разредуваат 30x со баферот за дилуција пред почетокот пр. 10µl од примерокот + 290 µl од баферот за разредување. Се мешаат со вортекс.

Процедура на есејот

1. Се пипетира 50µl од разредените стандарди, примероци, и примероци за контрола на квалитет, како и само бафер за разредување (= слепа проба или негативна контрола), во соодветни бунарчиња.

2. Се додава 50 μ l од конјугатот во секое од бунарчињата.
3. Плочата се инкубира на собна температура (25°C) 2 часа, со протресување на 300 грм на вибрирачка плоча за ELISA
4. Бунарчињата се плакнат три пати со растворот за плакнење (по 0,35 мл во секое поле од бунарчињата). По последното плакнење, на лигнин се истресува содржината со тапкање.
5. Се додава 200 μ l од супстрат во секое поле од бунарчињата. Плочите се покриваат со алуминиумска фолија со цел да се одбегне директна сончева светлина.
6. Плочата се инкубира 10-15 минути на собна температура.
7. Во секое поле од бунарчињата се додава по 50 μ l од стоп раствор - раствор за прекин на реакција со кој се развива обоена реакција.
8. Се одредува апсорбанцата на секое од бунарчињата со читач за микроплочи кој е наместен на 450 nm. Апсорпцијата се чита во рок од 5 минути по додавање на стоп раствор.

Пресметка на резултати

Стандардната крива се конструира со поставување просечна апсорбанца (Y) на стандардите, наспроти познатата концентрација (X) на стандардите, на логаритамска скала, со користење на четирипараметарски алгоритми. Резултатите се претставени како концентрација на адипонектин μ g/ml во примероците. Примероците, контролите и стандардите се сите разредени 3x пред анализата, затоа потребно е да се земе предвид факторот на разредување при генерирање на резултатите.

Перформанси на тестот:

Нискиот лимит на детекција 26 ng/ml.

Висок лимит на есејот: 100 ng/ml

5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на добиените податоци беше направена во статистичката програма SPSS за Windows 17.0. За тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците беа користени Kolmogorov - Smirnov и Shapiro-Wilk's тест. Квалитативните податоци беа презентирани со апсолутни и релативни броеви, квантитативните податоци беа прикажани со мерките на дескриптивна статистика - аритметичка средина (mean), стандардна девијација (SD), медијана (median) со рангови на вредност (IQR).

За компарирање на анализираниите групи испитаници, беа користени непараметарски и параметарски методи (Chi-square тест, Mann-Whitney тест) и параметарски методи (Student t тест).

Pearson-ов коефициент на линеарна корелација беше користен за анализирање на поврзаноста на адипоцитокините со клиничките и биохемиски параметри. Квантификацијата на сигнификантните корелации, односно детерминирањето на независните сигнификантни предиктори за адипоцитокините беше извршено со униваријантна и мултипла линеарна регресиона анализа.

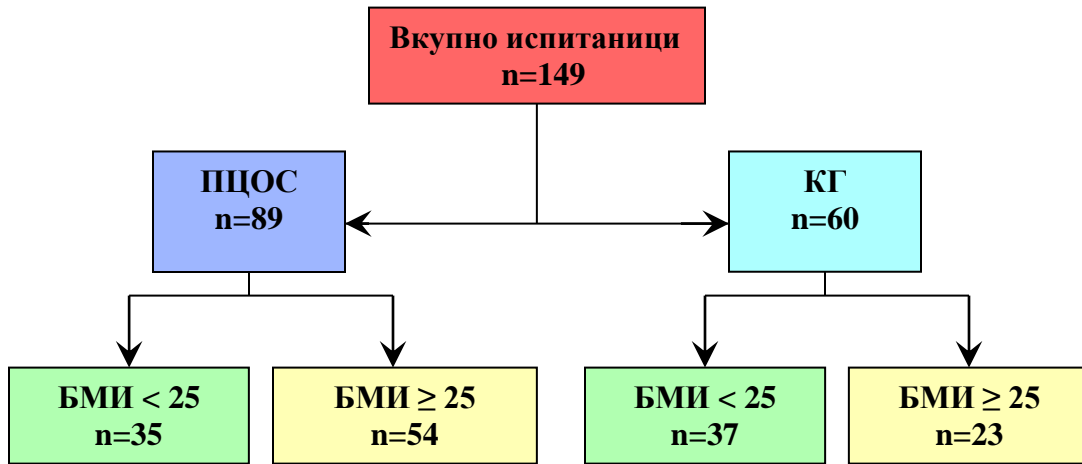
Униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа беше користена за детерминирање на сигнификантните адипоцитокини за инсулинска резистентност.

За статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0,05$.

6. Резултати

Во истражувањето беа вклучени 149 испитанички, од кои 89 пациентки со полицистичен оваријален синдром (ПЦОС) и 60 здрави нормоовулаторни жени со редовен менструален циклус, без клинички или биохемиски знаци за хиперандрогенизам, кои ја сочинуваа КГ. Двете групи испитанички беа поделени и во однос на вредноста на БМИ $< 25 \text{ kg/m}^2$ и $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ (слика 1).

Слика 1. Опис на истражуваната популација



Компаративна анализа – ПЦОС-група и КГ

Анализата на демографските карактеристики на испитаничките од двете групи, покажа дека пациентките со ПЦОС несигнификантно почесто од испитаничките од КГ беа во брак (53,93% vs 51,67%; $p=0,79$), несигнификантно почесто од испитаничките од КГ беа невработени (41,57% vs 25%; $p=0,06$), и имаа сигнификантно понизок степен на образование, односно со високо образование беа 49,44% од испитаничките со ПЦОС наспроти 71,67% од КГ, со основно образование беа 19,1% од испитаничките со ПЦОС наспроти 3,3% од КГ ($p=0,005$).

Жените со полицистични овариуми беа сигнификантно помлади од жените од контролната група ($24,6 \pm 3,8$ vs $26,02 \pm 4,9$; $p=0,01$).

Во однос на етничката припадност, и во двете групи мнозинството го сочинуваа испитанички со македонска националност (73,03%, 73,33% консеквентно; $p=0,09$).

Пациентките со ПЦОС несигнификантно почесто од испитаничките од КГ беа активни пушачи (34,83% vs 25%; $p=0,2$).

Анамнестички податок за физичка активност беше добиен од 10,11% испитанички со ПЦОС и 28,33% здрави испитанички. Разликата во дистрибуцијата на физички активни и неактивни испитанички меѓу двете групи, статистички беше сигнификантна ($p=0,004$) (табела 1).

Табела 1. Социо-демографски карактеристики – ПЦОС / КГ

варијабла	демографски податоци		p value
	ПЦОС n=89	КГ n=60	
брачен статус n (%)			
мажена	48 (53,93)	31 (51,67)	p=0,79
немажена	29 (48,33)	41 (46,07)	
ниво на образование n (%)			
високо	44 (49,44)	43 (71,67)	p=0,005**
средно	28 (31,46)	15 (25,0)	
основно	17 (19,10)	2 (3,33)	
работна состојба n (%)			
вработена	29 (32,58)	30 (50,0)	p=0,06
невработена	37 (41,57)	15 (25,0)	
студент	23 (25,84)	15 (25,0)	
етничка припадност n (%)			
Македонка	65 (73,03)	44 (73,33)	p=0,09
Албанка	16 (17,98)	5 (8,33)	
друго	8 (8,99)	11 (18,33)	
пушачки статус n (%)			
непушачи	58 (65,17)	45 (75,0)	p=0,2
пушачи	31 (34,83)	15 (25,0)	
спортска активност n (%)			
да	9 (10,11)	17 (28,33)	p=0,004**
не	80 (89,89)	43 (71,67)	

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група
 p (Chi-square) **p<0,01

Жените со полицистични овариуми, сигнификантно почесто од здравите жени беа олигоменорични, односно аменорични (94,38% вс 8,33%; p<0,001), со акни (32,58% вс 5%; p=0,0006), и со хирзутизам (60,67% вс 10%; p<0,001).

Биохемиски хиперандрогенизам значајно почесто беше дијагностициран во групата со ПЦОС (95,24% вс 5%; p<0,001).

Двете групи испитанички незначајно се разликуваа во однос на паритетот (p=0,18). Родени деца имаа 5 (5,6%) жени од групата со полицистични овариуми и 7 (11,67%) здрави жени. (табела 2).

Табела 2. Клинички карактеристики – ПЦОС / КГ

Варијабла	испитувани групи		p value
	ПЦОС n=89	КГ n=60	
Олигоменореа/аменореа n (%)			
Не	5 (5,62)	55 (91,67)	p<0,001
Да	84 (94,38)	5 (8,33)	
Биохемиски хиперандрогенизам n (%)			
Не	4 (4,76)	57 (95,0)	p<0,001
Да	80 (95,24)	3 (5,0)	
Акни n (%)			
Не	60 (67,42)	57 (95,0)	p=0,0006**
Да	29 (32,58)	3 (5,0)	
Хирзутизам n (%)			
Не	35 (39,33)	54 (90,0)	^a p<0,001
Да	54 (60,67)	6 (10,0)	
Полицистични овариуми на ултразвук n (%)			
Не	11 (12,6)	60 (100)	p<0,001
Да	76 (87,4)	0	
Родени деца n (%)			
Не	84 (94,38)	53 (88,3)	p=0,18
Да	5 (5,6)	7 (11,67)	

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група
 p (Chi-square) **p<0,01

Индексот на телесна маса имаше просечна вредност од $27,96 \pm 6,5$ во групата со полицистични овариуми, а $24,46 \pm 5,82$ во контролната група испитанички. Разликата од 3,5 и статистички се потврди како сигнификантна, односно значајна ($p=0,00098$).

Испитаничките со полицистични овариуми имаа во просек сигнификантно поголема телесна тежина во споредба со здравите испитанички ($74,17 \pm 17,3$ vs $67,15 \pm 15,9$; $p=0,013$). Статистички сигнификантна беше разликата и во просечната телесна висина ($p=0,006$), и истата беше $1,63 \pm 0,1$ во групата со ПЦОС и $1,65 \pm 0,8$ во контролната група.

Обемот на половина во групата со ПЦОС беше $95,92 \pm 15,8$, и беше значајно поголем компарирано со КГ, во која беше измерен просечен обем на половина од $87,18 \pm 16,7$ ($p=0,0017$).

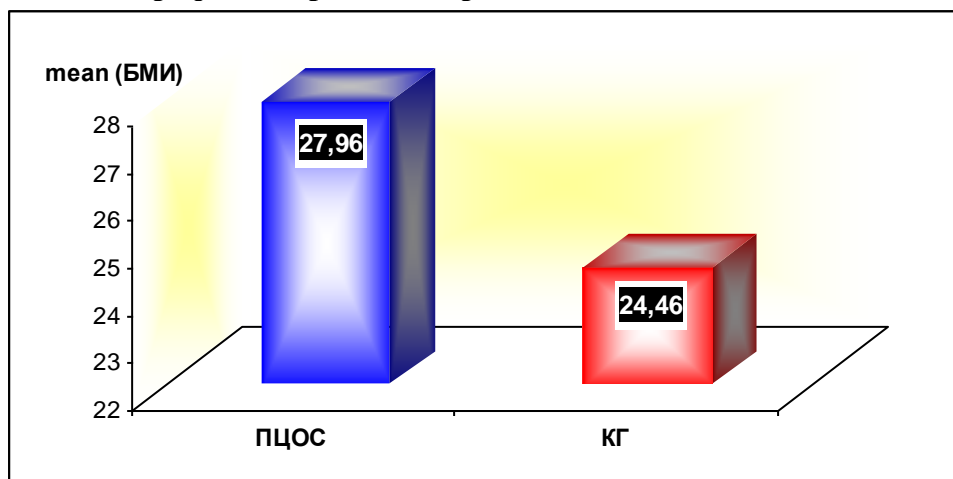
Останатите две анализирани антрополошки варијабли, обемот на колк и односот половина/колк, несигнификантно се разликуваа меѓу двете анализирани групи ($p=0,25$, $p=0,4$ следствено). (табела 3, слика 2).

Табела 3. Возраст, БМИ и антрополошки карактеристики – ПЦОС / КГ

варијабла	испитувани групи				p value
	ПЦОС група n=89		КГ n=60		
	mean±SD	min-max	mean±SD	min-max	
Возраст (години)	24,15±3,8	18-35	26,01±4,8	19-38	p=0,01*
БМИ (кг/м ²)	27,96±6,5	18- 47,87	24,46±5,82	16,7-38,2	p=0,00098**
Телесна тежина (кг)	74,17±17,3	49,0-115	67,15±15,9	45,0-105	p=0,013*
Висина (м)	1,63±0,1	1,50-1,77	1,65±0,8	1,40-1,76	p=0,006**
Обем на половина (см)	95,92±15,8	65,5-132	87,18±16,7	60,0-126	p=0,0017**
Обем на колк (см)	109,40±13,8	78,0-150	106,56±16,0	80,0-160	p=0,25
Однос: половина/колк	0,87±0,1	0,65-1,1	0,81±0,1	0,71-0,97	p=0,4

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група
p (Student t-test) *p<0,05 **p<0,01

Слика 2. Графички приказ на просечен БМИ - ПЦОС / КГ



Во табела 4 прикажана е дистрибуцијата на испитаничките од групата со полицистични овариуми и здравите испитанички, а во однос на вредноста на БМИ.

Табела 4. Дистрибуција на испитаниците во однос на БМИ - ПЦОС / КГ

варијабла	испитувани групи		p value
	ПЦОС n=89	КГ n=60	
БМИ (kg/m²) n (%)			
< 25	35 (39,33)	37 (61,67)	^a p=0,007**
≥ 25	54 (60,67)	23 (38,33)	

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

**p<0.01

Компаративната анализа на двете групи испитанички во однос на репродуктивните хормони, покажа сигнификантна разлика во однос на фоликуло-стимулирачкиот хормон ФСХ (5,75±1,8 вс 6,50±1,4; p=0,01), естрадиол Е2 хормонот (57,12±22,11 вс 45,84±11,9; p<0,001), лутеинизирачкиот хормон ЛХ (9,59±4,5 вс 4,13±2,3; p<0,001), и односот ЛХ/ФСХ (1,77±0,9 вс 0,64±0,4; p<0,001).

Пациентките со полицистични овариуми споредено со здравите испитанички имаа значајно ниско нормален ФСХ, а значајно повисок Е2, ЛХ, и однос ЛХ/ФСХ.

Вредностите на пролактин (ПРЛ) беа несигнификантно пониски во групата со ПЦОС (p=0,29). (табела 5)

Табела 5. Репродуктивни хормони – ПЦОС / КГ

варијабла	испитувани групи						p value
	ПЦОС група n=89			контролна група n=60			
	mean±SD	min-max		mean±SD	min-max		
ФСХ(mIU/l)	5,75±1,8	2,2-9,5		6,50±1,4	3,8-9,1		^a p=0,01*
ПРЛ (ng/ml)	11,56±5,1	3,0-24,0		12,52±5,2	1,70-22,4		^a p=0,29
Е2(pmol/l)	57,12±22,1	29,7-128,0		45,84±11,9	25,8-69,6		^a p=<0,001
	mean±SD	median	IQR	mean±SD	median	IQR	p value
ЛХ(mIU/l)	9,59±4,5	9,98	6,90-12,5	4,13±2,3	4,00	2,7-5,3	^b p=<0,001
ЛХ/ФСХ	1,77±0,9	1,70	1,11-2,3	0,64±0,4	1,70	0,44-0,8	^b p=<0,001

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test) *p<0,05

Кај испитаничките со полицистични овариуми и здравите испитанички беа измерени несигнификантно различни вредности за тиреотропен ТСХ хормон (p=0,58), додека за p<0,001, вредностите на сите останати анализирани андрогени хормони сигнификантно се разликуваа меѓу двете групи.

Испитаничките со полицистични овариуми имаа значајно повисоки вредности на дехидроепиандростендион сулфат (ДХЕАС), тестостерон, андростендион, ФАИ, додека вредностите на секс-хормон-врзувачкиот глобулин (СХГБ) беа значајно пониски во групата со ПЦОС.

Медијаната на вредностите на ДХЕАС во групата со ПЦОС и КГ беше 3,6 (ранг 2,4-5) и 2,2 (ранг 1,4-2,7) консеквентно, на тестостерон беше 1,7 (ранг 1,68-2,98) и 0,69 (ранг 0,69-1,08) консеквентно, на андростендион 5,2 (ранг 3,6-5,8) и 1,98 (ранг 1,6-2,95) консеквентно, на ФАИ 7,1 (ранг 4,4-13,47) и 1,47 (ранг 1,17-2,79) консеквентно, додека вредностите на СХГБ имаа медијана од 33,5 (ранг 17,4-42,1) во групата со ПЦОС и 51,7 (ранг 40,8-71,1) во КГ. (табела 6)

Табела 6. Андрогени хормони – ПЦОС / КГ

варијабла	испитувани групи						p value
	ПЦОС група n=89			КГ n=60			
	mean±SD	median	IQR	mean±SD	media n	IQR	
ТСХ (mIU/ml)	2,36±1,9	2,1	1,45-2,6	2,22±0,8	2,1	1,6-2,8	p=0,58
ДХЕАС (µg/ml)	4,14±2,6	3,6	2,4-5	2,40±2,5	2,2	1,4-2,7	p<0,001
Тестостерон (nmol/l)	2,24±0,8	1,7	1,7-2,98	0,90±0,3	0,69	0,69-1,08	p<0,001
АНД (ng/ml)	4,86±1,4	5,2	3,6-5,8	2,34±1,1	1,98	1,6-2,95	p<0,001
ФАИ	9,22±6,7	7,1	4,4-13,47	2,98±7,0	1,47	1,17-2,79	p<0,001
СХГБ (nmol/l)	33,52±22,6	33,5	17,4-42,1	53,64±23,5	51,70	40,8-71,1	p<0,001

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група
p (Mann-Whitney Z-test)

Измерените вредности на гликемија на гладно изнесуваа просечно 5,25±0,5 mmol/l во групата пациентки со полицистични овариуми, и 5,08±0,4 mmol/l во групата здрави испитанички. Разликата меѓу двете групи од 0,17 mmol/l се потврди статистички сигнификантна за p=0,02.

Инсулин на гладно имаше сигнификантно повисоки вредности во групата испитанички со ПЦОС ($p < 0,001$). Медијаната на вредноста на инсулин на гладно беше 14 (ранг 9,82-22,5) во ПЦОС групата, и 5,96 (ранг 4,06-9,4) во КГ.

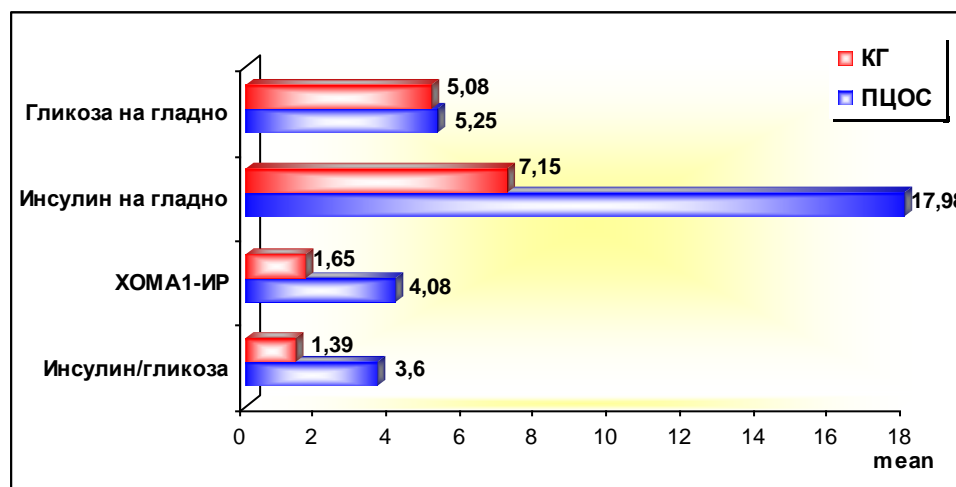
Во групата со ПЦОС беа регистрирани сигнификантно повисоки вредности на индексот ХОМА1-ИР во однос на КГ ($p < 0,001$), со медијана од 3,31 (ранг 2,29-5,13) вс 1,29 (ранг 0,9-2,25). (табела 7, слика 3).

Табела 7. Метаболички карактеристики, гликемија, инсулин и инсулинска резистенција – ПЦОС / КГ

варијабла	испитувани групи						p value
	ПЦОС група n=89			КГ n=60			
	mean±SD	min-max		mean±SD	min-max		
Гликемија(mmol/l)	5,25±0,5	3,80-6,40		5,08±0,4	4,40-5,80		^a p= 0,02
	mean±SD	median	IQR	mean±SD	median	IQR	p value
Инсулин на гладно(mIU/l)	17,98±18,9	14,00	9,82-22,50	7,15±4,8	5,96	4,06-9,40	^b p<0,001
ХОМА-ИР	4,08±3,4	3,31	2,29-5,13	1,65±1,2	1,29	0,9-2,25	^b p<0,001
Инсулин/гликемија	3,60±4,9	2,64	1,73-4,24	1,39±0,9	1,23	0,79-1,78	^b p<0,001

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група
^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

Слика 3. Графички приказ на просечните вредности на гликемија, инсулин, ХОМА-ИР, инсулин/гликемија – ПЦОС / КГ



Резултатите од истражувањето покажаа сигнификантно различни вредности за сите компоненти на липидниот статус меѓу ПЦОС-групата и контролната група.

Просечната вредност на холестерол во ПЦОС-групата беше $4,79 \pm 1,01$, и беше сигнификантно повисока од просечната вредност во КГ, која изнесуваше $4,37 \pm 0,7$ ($p=0,01$).

ХДЛ-Х-вредностите беа сигнификантно пониски во ПЦОС-групата споредено со КГ ($1,21 \pm 0,4$ vs $1,39 \pm 0,3$; $p < 0,001$), додека не-ХДЛ, ЛДЛ-Х и триглицеридите беа сигнификантно повисоки во ПЦОС-групата споредено со КГ ($p < 0,001$). Во ПЦОС-групата и КГ беа регистрирани просечни вредности на нон-ХДЛ-Х од $3,63 \pm 1,1$ и $3,08 \pm 0,8$ последователно, на ЛДЛ-Х од $3,03 \pm 0,9$ и $2,61 \pm 0,7$ последователно, на триглицеридите од $1,21 \pm 0,67$ и $0,81 \pm 0,64$ последователно. (табела 8)

Табела 8. Липидни параметри – ПЦОС / КГ

варијабла	испитувани групи						p value
	ПЦОС-група n=89			КГ n=60			
	mean±SD	min-max		mean±SD	min-max		
Вк. хол. (mmol/l)	$4,79 \pm 1,0$	2,44-7,41		$4,37 \pm 0,7$	2,88-5,87		^a $p < 0,01$
ХДЛ-Х (mmol/l)	$1,21 \pm 0,4$	0,50-2,00		$1,39 \pm 0,3$	0,87-1,94		^a $p < 0,001$
нон-ХДЛ (mmol/l)	$3,63 \pm 1,1$	1,35-7,41		$3,08 \pm 0,8$	1,75-4,45		^a $p < 0,001$
ЛДЛ-Х (mmol/l)	$3,03 \pm 0,9$	1,06-5,70		$2,61 \pm 0,7$	1,50-4,10		^a $p < 0,001$
	mean±SD	median	IQR	mean±SD	median	IQR	
ТГ (mmol/l)	$1,21 \pm 0,67$	1,00	0,65-1,56	$0,81 \pm 0,64$	0,76	0,64-0,94	^b $p < 0,001$

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

Двете групи испитанички имаа сигнификантно различни вредности на аполипопротеин А и В, како и нивниот однос ($p < 0,001$), додека вредностите на липопротеин (а) несигнификантно се разликуваа меѓу двете групи ($p=0,65$).

Во ПЦОС-групата вредностите на аполипопротеин А беа значајно пониски од КГ за $10,53$ mg/dl, додека вредностите на аполипопротеин В во просек беа значајно повисоки за $16,49$ mg/dl. (табела 9)

Табела 9. Липопротеини – ПЦОС / КГ

варијабла	испитувани групи						p value
	ПЦОС-група n=89			КГ n=60			
	mean±SD	min-max		mean±SD	min-max		
Апо-А1 (mg/dl)	141,31± 21,3	102-188		151,84± 18,5	121,0-191,0		^a p<0,001
Апо-Б (mg/dl)	87,65± 25,8	26-175		71,16± 16,6	42,0-117,0		^a p<0,001
Апо-Б/Апо-А1	0,64±0,2	0,14-1,38		0,48±0,1	0,29-0,77		^a p<0,001
	mean±SD	median	IQR	mean±SD	median	IQR	
Лип (а) (mg/dl)	20,33± 21	10,0	9-19	22,25±22,4	10,00	9,00- 26,00	^b p=0,65

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

Анализата на анализираните инфламаторни маркери покажа дека жените со полицистични овариуми имаат сигнификантно повисоки вредности на хомоцистеин (p=0,01) и на Ц-реактивен протеин (p<0,001).

Во групата испитанички со полицистични овариуми беше измерена просечна вредност на хомоцистеин од 10,91±3,2, наспроти 9,25±2,5 во контролната група.

Медијаната на вредноста на ЦРП во групата со полицистични овариуми беше 1,8 (ранг 0,7-3,9) наспроти 0,7 (ранг 0,2-2,72) во контролната група. (табела 10)

Табела 10. Инфламаторни маркери – ПЦОС / КГ

варијабла	испитувани групи						p value
	ПЦОС-група n=89			КГ n=60			
	mean±SD	min-max		mean±SD	min-max		
Хомоцистеин (μmol/l)	10,91±3,2	3,21-24,40		9,25±2,5	5,10-17,1		^a p=0,01
	mean±SD	median	IQR	mean±SD	median	IQR	
ЦРП-ВС (mg/l)	3,17±4,4	1,80	0,70- 3,90	2,74±4,8	0,70	0,20- 2,72	^b p<0,001

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

Во групата жени со полицистични овариуми, адипонектинот имаше просечна вредност од 11м,52±4,9, додека во контролната група, просечната вредност на овој адипоцитокин беше

15,75±7,5. Разликата од 4,23 µg/ml и статистички се потврди како сигнификантна за p<0,001.

За вредност на p<0,001, се потврди и сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на просечната вредност на лептин, како резултат на значајно повисока просечна вредност во групата со полицистични овариуми во однос на групата здрави испитанички (9,48±7,6 vs 3,61±6,6).

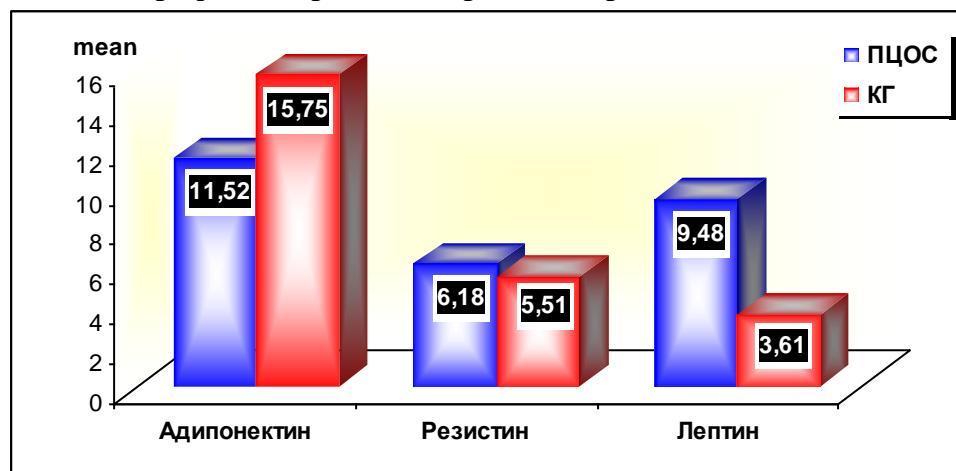
Третиот анализиран адипоцитокин, резистин, беше со незначајно повисока концентрација во ПЦОС-групата (6,18±2,4 vs 5,51±1,4). (табела 11, слика 4)

Табела 11. Адипоцитокини – ПЦОС / КГ

варијабла	испитувани групи				p value
	ПЦОС-група n=89		КГ n=60		
	mean±SD	min-max	mean±SD	min-max	
Адипонектин(µg/ml)	11,52±4,9	4,08-25,27	15,75±7,5	2,43-28,95	p<0,001
Резистин (ng/ml)	6,18±2,4	3,19-14,69	5,51±1,4	2,93-7,92	p=0,06
Лептин (ng/ml)	9,48±7,6	6,60-13,25	3,61±6,6	1,15-3,44	p<0,001

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група
p (Student t-test) Вредностите се изразени во mean±SD

Слика 4. Графички приказ на просечни вредности на адипоцитокини – ПЦОС / КГ



Односите адипонектин/резистин, адипонектин/лептин и резистин/лептин имаат сигнификантно различни вредности кај испитаничките со полицистични овариуми и здравите испитанички (p<0,001), со значајно пониски вредности во ПЦОС-групата споредено со КГ. (табела 12, слика 5)

Табела 12. Однос меѓу испитуваните адипоцитокени – ПЦОС / КГ

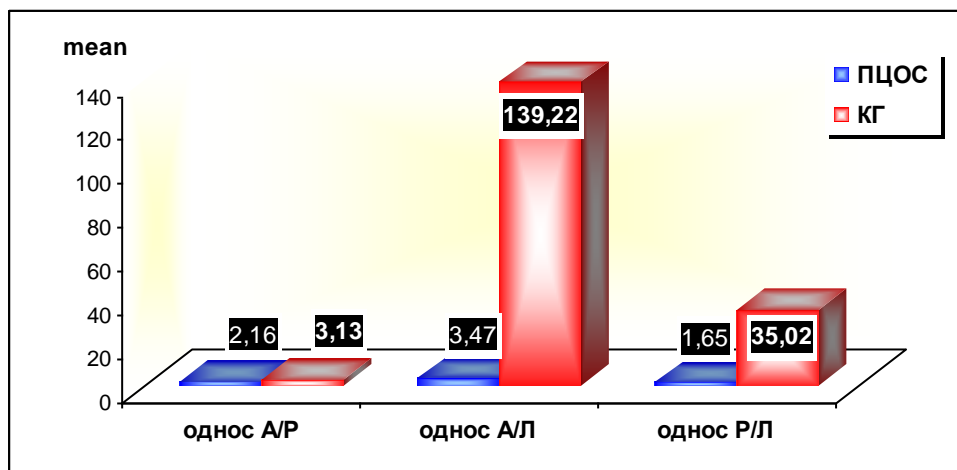
варијабла	испитувани групи						p value
	ПЦОС-група n=89			КГ n=60			
	mean±SD	median	IQR	mean±SD	median	IQR	
однос А/Р	2,16±1,2	1,97	1,18-3,06	3,13±1,9	2,66	1,65-4,03	p<0,001
однос А/Л	3,47±6,5	1,42	0,76-4,03	139,22±291,4	24,8	3,93-76,40	p<0,001
однос Р/Л	1,65±3,0	0,82	0,44-1,34	35,02±67,5	5,45	1,45-33,80	p<0,001

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

p (Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mediana и IQR

Слика 5. Графички приказ на медијални вредности на односите А/Р, А/Л, Р/Л – ПЦОС / КГ



Компаративна анализа – група со БМИ < 25 kg/m² и група со БМИ ≥ 25 kg/m²

Испитаничките од ПЦОС-групата и контролната група ги анализираваме и компарираваме и во однос на вредноста на индексот на телесна маса, односно жени со нормална телесна тежина (БМИ помал <25 kg/m²) и жени со прекумерна телесна тежина (БМИ > 25,0 kg/m²).

Испитаничките од ПЦОС-групата и КГ со нормална телесна тежина имаа несигнификантно различна телесна тежина и обем на колк (p>0,05), додека телесната висина, обемот на половина и односот обем во однос на половина сигнификантно се разликуваа меѓу ПЦОС-групата со нормална телесна тежина и КГ со нормална телесна тежина.

Жените со полицистични овариуми и нормална телесна тежина имаа значајно помала просечна висина од здравите жени со нормална телесна тежина ($1,64 \pm 0,1$ vs $1,67 \pm 0,1$; $p=0,013$).

Обемот на половина имаше просечна вредност од $81,66 \pm 8,7$ во ПЦОС-групата со БМИ <25 , а значајно понизок во КГ со БМИ <25 , со просечна вредност од $76,83 \pm 8,4$ ($p=0,021$).

Просечната вредност на односот обем на половина/колк во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина беше $0,84 \pm 0,05$, и $0,77 \pm 0,03$ во КГ со нормална телесна тежина. Разликата во овој однос меѓу двете групи статистички се потврди како сигнификантна ($p=0,000006$).

Сите анализирани антрополошки карактеристики несигнификантно се разликуваа меѓу жените со полицистични овариуми и прекумерна телесна тежина и здравите жени со прекумерна телесна тежина. (табела 13)

Табела 13. Антрополошки карактеристики во однос на вредноста на БМИ

варијабла	испитувани групи					
	БМИ < 25 кг/м ²			БМИ ≥ 25 кг/м ²		
	ПЦОС n=35	КГ n=37	p value	ПЦОС n=54	КГ n=23	p value
Тежина (кг)	58,40±6,0	57,54±8,5	0,63	84,4±14,4	82,6±12,3	p=0,6
Висина (м²)	1,64±0,1	1,67±0,1	0,013*	1,62±0,05	1,64±0,1	p=0,36
Обем на половина (см)	81,66±8,7	76,83±8,4	0,021*	105,3±11,9	102,96±13,4	p=0,4
Обем на колк (см)	97,31±7,6	97,9±9,4	0,86	117,40±10,8	120,09±14,6	p=0,37
Обем половина/колк	0,84±0,05	0,77±0,03	0,000006**	0,9±0,07	0,86±0,07	p=0,065

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група
p (Student t-test) вредностите се изразени во mean±SD

ФСХ-хормонот имаше сигнификантно пониска просечна вредност во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина во споредба со КГ со нормална тежина ($5,57 \pm 1,2$ vs $5,57 \pm 1,2$ $p < 0,001$), додека двете испитувани групи со прекумерна телесна тежина имаа несигнификантно различна вредност за ФСХ-хормонот ($p=0,38$).

Статистички несигнификантна беше разликата во концентрацијата на пролактин меѓу испитаничките со полицистични овариуми и здравите испитанички со нормален индекс на телесна маса ($p=0,5$), и меѓу испитаничките со полицистични овариуми и здравите испитанички со зголемен индекс на телесна маса ($p=0,48$).

Естрадиолот имаше сигнификантно повисока просечна вредност во ПЦОС-групата со нормален БМИ компарирано со КГ со нормален БМИ ($60,10 \pm 22,5$ vs $60,10 \pm 22,5$ $p=0,0015$), а несигнификантно различна вредност меѓу двете групи со покачен БМИ ($p=0,089$).

За вредноста на $p < 0,001$ се потврди сигнификантна разлика во ЛХ меѓу двете групи со нормална телесна тежина, и меѓу двете групи со зголемена телесна тежина. Просечната вредност на овој хормон во ПЦОС-групата и КГ со нормална телесна тежина беше $11,83 \pm 4,1$ и $4,58 \pm 1,2$ консеквентно. Медијаната на вредноста на ЛХ во ПЦОС-групата и КГ со покачена телесна тежина беше 8,52 (ранг 3,5-10,1) и 2,7 (ранг 1,7-3,6) консеквентно. Жените со полицистични овариуми и со нормална и со покачена телесна тежина имаа значајно повисок ЛХ во однос на здравите жени.

Односот ЛХ/ФСХ беше сигнификантно повисок во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина во однос на КГ со нормална телесна тежина ($2,17 \pm 0,8$ vs $0,65 \pm 0,2$ $p < 0,001$). Слично, и во ПЦОС-групата со БМИ ≥ 25 kg/m^2 односот ЛХ/ФСХ е поголем споредбено со КГ со ≥ 25 kg/m^2 – 1,21 (ранг 0,82-1,92) vs 0,51 (ранг 0,28-0,67). (табела 14)

Табела 14. Репродуктивни хормони во однос на вредноста на БМИ

варијабла	испитувани групи					
	БМИ < 25 kg/m^2			БМИ ≥ 25 kg/m^2		
	ПЦОС група n=35	КГ n=37	p value	ПЦОС група n=54	КГ n=23	p value
ФСХ (mIU/l)	$5,57 \pm 1,2$	$7,16 \pm 1,1$	<0,001	$5,87 \pm 2,2$	$5,45 \pm 1,3$	p=0,38
ПРЛ (ng/ml)	$11,73 \pm 5,1$	$12,65 \pm 6,1$	0,5	$11,43 \pm 5,2$	$12,30 \pm 3,4$	p=0,48
E2 (pmol/l)	$60,10 \pm 22,5$	$45,31 \pm 13,1$	0,0015**	$55,09 \pm 21,8$	$46,66 \pm 10,2$	p=0,089
ЛХ (mIU/l)	$11,83 \pm 4,1$	$4,58 \pm 1,2$	<0,001	8,52 (3,5-10,1)	2,7 (1,7-3,6)	p=0,000016**
ЛХ/ФСХ	$2,17 \pm 0,8$	$0,65 \pm 0,2$	<0,001	1,21 (0,82-1,92)	0,51 (0,28-0,67)	p=0,000001**

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ – контролна група
p (Student t-test) вредностите се изразени во mean \pm SD и во median (IQR)

Вредноста на ТСХ несигнификантно се разликуваше меѓу ПЦОС-групата и КГ со БМИ помал или еднаков на 24,9 ($p=0,28$), како и меѓу ПЦОС-групата и КГ со БМИ над 25 kg/m^2 ($p=0,27$).

Сите анализирани андрогени хормони се карактеризираа со сигнификантно различна вредност меѓу двете групи со нормална телесна тежина, и меѓу двете групи со покачена телесна тежина.

Значајно повисока вредност на ДХЕАС беше измерена кај жените со полицистични овариуми и нормална телесна тежина во споредба со здравите жени со нормална телесна тежина ($p=0,0006$), како и кај жените со полицистични овариуми и покачена телесна тежина во споредба со здравите жени со покачена телесна тежина ($p=0,0001$). Медијаната на вредноста на ДХЕАС во двете групи со нормална телесна тежина беше 3,6 (ранг 1,95-4,3) и 1,77 (ранг 1,4-2,75) консеквентно, додека во двете групи со покачена телесна тежина беше 4,0 (2,4-5,1) и 2,2 (ранг 1,67-2,5) консеквентно.

Просечните вредности на тестостерон во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина беа сигнификантно повисоки во споредба со КГ со нормална тежина ($2,3\pm 0,8$ vs $0,84\pm 0,27$ $p<0,0001$), и сигнификантно повисоки во ПСОЦ-групата со зголемена телесна тежина во споредба со КГ со зголемена телесна тежина ($2,24\pm 0,8$ vs $0,98\pm 0,3$ $p<0,0001$).

Хормонот андростендион беше сигнификантно повисок во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина компарирано со КГ со нормална тежина ($4,78\pm 1,4$ vs $2,19\pm 0,8$ $p<0,0001$), како и во ПСОЦ-групата со зголемена телесна тежина во споредба со КГ со зголемена телесна тежина ($4,90\pm 1,5$ vs $2,67\pm 1,6$ $p<0,0001$).

Испитаничките со полицистични овариуми и нормална телесна тежина имаа сигнификантно повисок ФАИ од здравите испитанички со нормална телесна тежина – медијана 4,72 (ранг 3,16-7,36) vs 1,26 (ранг 0,96-1,69) ($p<0,0001$). И дебелите испитанички со полицистични овариуми имаа сигнификантно повисок ФАИ од здравите дебели испитанички – медијана 9,95 (ранг 6,3-15,9) vs 2,63 (ранг 1,6-3,2) ($p<0,0001$).

За $p=0,013$, статистичката анализа потврди сигнификантна разлика во просечните вредности на СХБГ меѓу двете групи со нормален БМИ ($49,53\pm 25,6$, $64,07\pm 21,7$ консеквентно), а за $p=0,0000002$ меѓу двете групи со покачен БМИ ($22,08\pm 9,8$, $38,21\pm 16,6$ консеквентно). (табела 15)

Табела 15. Андрогени хормони во однос на вредноста на БМИ

варијабла	испитувани групи					
	БМИ < 25 кг/м ²			БМИ ≥ 25 кг/м ²		
	ПЦОС n=35	КГ n=37	p value	ПЦОС група n=54	КГ n=23	p value
ТСХ (mIU/ml)	2,12 (1,43-2,65)	2,10 (1,57-2,6)	^b 0,28	2,036±0,7	2,25±0,7	p=0,27
ДХЕАС (μg/ml)	3,6 (1,95-4,3)	1,77 (1,4-2,75)	^b 0,0006**	4,0 (2,4-5,1)	2,2 (1,67-2,5)	p=0,0001**
ТЕС (nmol/l)	2,3±0,8	0,84±0,27	^a <0,0001	2,24±0,8	0,98±0,3	p<0,0001
АНД (ng/ml)	4,78±1,4	2,19±0,8	^a <0,0001	4,90±1,5	2,67±1,6	p=0,000005**
ФАИ	4,72 (3,16-7,36)	1,26 (0,96-1,69)	^a <0,0001	9,95 (6,3-15,9)	2,63 (1,6-3,2)	p<0,0001
СХБГ (nmol/l)	49,53±25,6	64,07±21,7	0,013*	22,08±9,8	38,21±16,6	p=0,000002**

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ – контролна група

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana (IQR) **p<0,01

Анализата на вредностите на гликемија на гладно, покажа значајно повисоки просечни вредности во ПЦОС-групата со нормална тежина споредено со КГ со нормална тежина (5,20±0,5 vs 4,93±0,3 p=0,004), додека двете групи со покачена телесна тежина несигнификантно се разликуваа во однос на просечните вредности на гликемија (p=0,77).

На гладно беа измерени сигнификантно повисоки вредности на инсулин во групата жени со полицистични овариуми и нормална телесна тежина компарирано со здравите жени со нормална тежина (p=0,0019), и во групата дебели жени со полицистични овариуми компарирано со здравите дебели жени (p<0,0001). Медијаната на вредноста на инсулин на гладно во двете групи со нормална телесна тежина беше 9,3 (ранг 5,3-13) и 4,66 (ранг 2,36-6,37), додека во двете групи со покачена телесна тежина беше 20,8 (ранг 14,0-23,9) и 9,25 (ранг 6,4-12,0).

ХОМА-ИР имаше медијална вредност од 2,24 (ранг 1,16-2,95) во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина, и значајно пониска во КГ со ваква телесна тежина, односно медијана од 1,04 (ранг 0,53-1,44) (p=0,0006). Во двете групи со покачена телесна тежина,

медијалната вредност на ХОМА-ИР беше 4,53 (ранг3,3-6,1) и 2,14 (ранг1,4-2,5), и беше сигнификантно различна ($p < 0,0001$).

Односот инсулин/гликемија имаше сигнификантно различна вредност меѓу двете групи со нормален БМИ, и двете групи со зголемен БМИ. (табела 16)

Табела 16. Метаболички карактеристики, гликемија, инсулин и инсулинска резистенција во однос на вредноста на БМИ

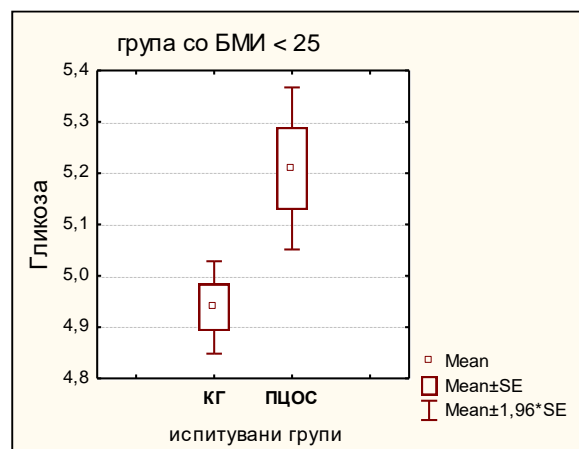
варијабла	испитувани групи					
	БМИ < 25 кг/м ²			БМИ ≥ 25 кг/м ²		
	ПЦОС n=35	КГ n=37	p value	ПЦОС група n=54	КГ n=23	p value
Гликемија (mmol/l)	5,20±0,5	4,93±0,3	^a 0,004*	5,27±0,5	5,30±0,3	p=0,77
Инсулин (mIU/l)	9,3 (5,3-13)	4,66 (2,36- 6,37)	^b 0,0019**	20,8 (14,0- 23,9)	9,25 (6,4-12,0)	p<0,0001
ХОМА-ИР	2,24 (1,16- 2,95)	1,04 (0,53- 1,44)	^b 0,0005**	4,53 (3,3-6,1)	2,14 (1,4-2,5)	p<0,0001
Инсулин / Гликемија	1,71 (1,0-2,5)	0,93 (0,5-1,2)	^b 0,002**	3,83 (2,6-4,6)	1,74 (1,25-2,6)	p<0,0001

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

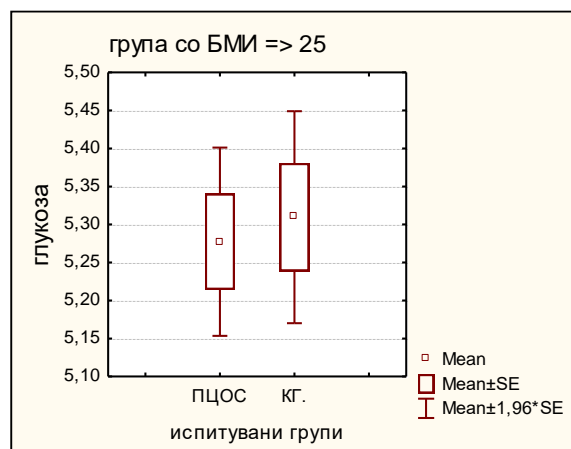
^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR **p<0,01

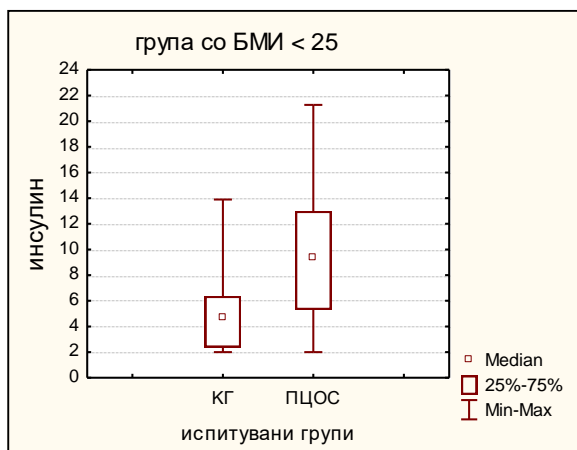
Сл. 6. Просечни вредности на гликемија меѓу жени со ПЦОС и КГ со нормална тежина



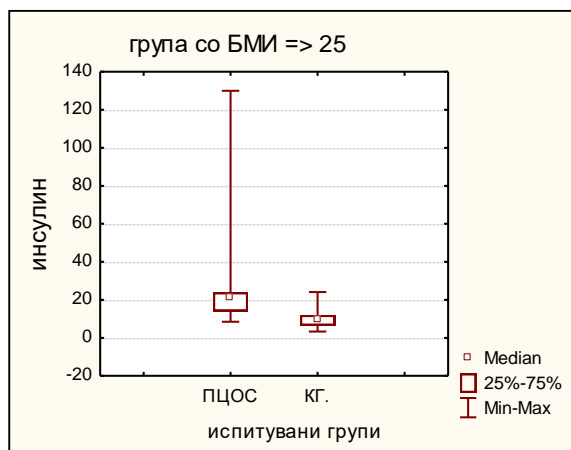
Сл. 6а. Просечни вредности на гликемија меѓу жени со ПЦОС и КГ со прекумерна тежина



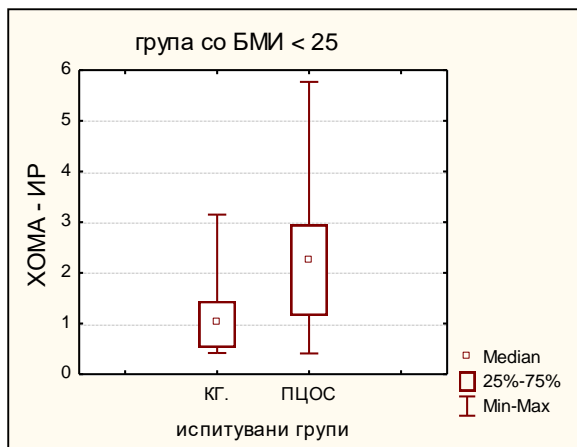
Сл. 6б. Просечни вредности на инсулин меѓу жени со ПЦОС и КГ со нормална тежина



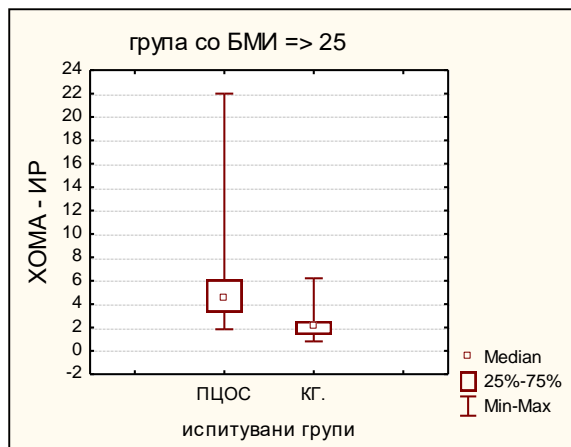
Сл. 6в. Просечни вредности на инсулин меѓу жени со ПЦОС и КГ со прекумерна тежина



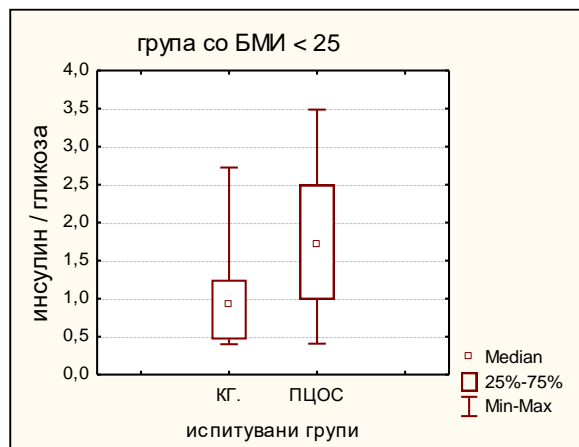
Сл. 6г. Просечни вредности на ХОМА-ИР меѓу жени со ПЦОС и КГ со нормална тежина



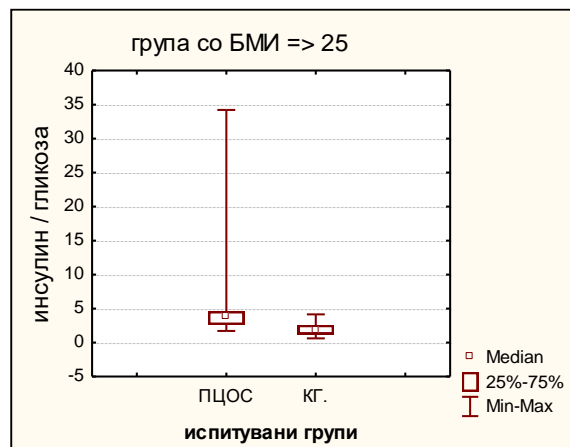
Сл. 6д. Просечни вредности на ХОМА-ИР меѓу жени со ПЦОС и КГ со прекумерна тежина



Сл. 6г. Просечни вредности на однос инсулин/гликемија меѓу жени со ПЦОС и КГ со нормална тежина



Сл. 6е. Просечни вредности на однос инсулин/гликемија меѓу жени со ПЦОС и КГ со прекумерна тежина



Во групата испитанички со БМИ помал од 25 не се потврди сигнификантна разлика меѓу оние со полицистични овариуми и здравите испитанички за сите анализирани липидни параметри.

Во групата испитанички со БМИ поголем или еднаков на 25, вкупниот холестерол беше сигнификантно повисок во просек кај жените со полицистични овариуми во споредба со здравите ($4,97 \pm 1,0$ vs $3,99 \pm 0,8$ $p=0,00008$), триглицеридите беа сигнификантно повисоки кај жените со полицистични овариуми во споредба со здравите ($1,45 \pm 0,7$ vs $0,83 \pm 0,3$ $p=0,0001$), фракцијата ХДЛ-Х беше во просек сигнификантно пониска кај жените со полицистични овариуми во споредба со здравите ($1,04 \pm 0,3$ vs $1,24 \pm 0,3$ $p=0,0047$), додека фракцијата ЛДЛ беше во просек сигнификантно повисока кај жените со полицистични овариуми во споредба со здравите ($3,24 \pm 0,9$ vs $2,36 \pm 0,7$ $p=0,000055$). (табела 17)

Табела 17. Липиди во однос на вредноста на БМИ

варијабла	испитувани групи					
	БМИ < 25 кг/м ²			БМИ ≥ 25 кг/м ²		
	ПЦОС група n=35	КГ n=37	p value	ПЦОС група n=54	КГ n=23	p value
Холестерол (mmol/l)	4,5±0,9	4,61±0,6	0,5	4,97±1,0	3,99±0,8	p=0,00008**
Триглицериди (mmol/l)	0,85±0,4	0,79±0,2	0,4	1,45±0,7	0,83±0,3	p=0,0001**
ХДЛ-Х (mmol/l)	1,48±0,3	1,49±0,2	0,9	1,04±0,3	1,24±0,3	p=0,0047**
ЛДЛ-Х (mmol/l)	2,71±0,8	2,78±0,6	0,7	3,24±0,9	2,36±0,7	p=0,000055**

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR **p<0,01

Липопротеините Апо-А1, Апо-Б, нивниот однос, како и Лип (а) се карактеризираа со незначајни разлики меѓу двете анализирани групи со нормална телесна тежина.

Лип (а) незначајно се разликуваше меѓу двете групи со зголемена телесна тежина, додека Апо-А1, Апо-Б, и нивниот однос сигнификантно се разликуваа меѓу овие две групи. Дебелите испитанички со полицистични овариуми во однос на дебелите здрави жени имаа значајно пониски просечни вредности на Апо-А1 (131,98±17,9 vs 144,05±19,1 p=0,012), значајно повисоки просечни вредности на Апо-Б (97,5±24,5 vs 97,5±24,5 p=0,000001), и значајно повисоки просечни вредности на односот Апо-Б/Апо-А1 (0,74±0,2 vs 0,46±0,1 p<0,0001). (табела 18)

Табела 18. Липопротеини во однос на вредноста на БМИ

варијабла	испитувани групи					
	БМИ < 25 кг/м ²			БМИ ≥ 25 кг/м ²		
	ПЦОС група n=35	КГ n=37	p value	ПЦОС група n=54	КГ n=23	p value
Апо-А (mg/dl)	154,91±18,3	157,03±16,5	0,6	131,98±17,9	144,05±19,1	^a p=0,012*
Апо-Б (mg/dl)	73,37±20,7	74,36±16,0	0,8	97,5±24,5	66,36±16,7	^a p=0,000001**
Апо-Б/Апо-А	0,48±0,14	0,48±0,1	0,9	0,74±0,2	0,46±0,1	^a p=<0,0001
Лип (а) (mg/dl)	9,0 (9,0-15,0)	10,0 (9,0-26,0)	^b 0,1	13,0 (9,0-31,0)	10,5 (9,0-34,0)	^b p=0,4

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR, *p<0,05 **p<0,01

Инфламаторните маркери хомоцистеин и Ц-реактивен протеин беа сигнификантно повисоки во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина во споредба со КГ со нормална телесна тежина. Жените со ПЦОС и нормален БМИ имаа просечен хомоцистеин од $0,46 \pm 0,1$, а здравите жени со нормален БМИ имаа просечен хомоцистеин од $0,46 \pm 0,1$ ($p=0,001$). Медијалната вредност на ЦРП-ВС во групата ПЦОС со нормален БМИ беше 0,7 (ранг 0,5-1,3), а во контролната група со нормален БМИ беше 0,3 (ранг 0,2-0,9).

Двата инфламаторни маркери имаа несигнификантно различни вредности меѓу ПЦОС-групата со покачена телесна тежина и контролната група со покачена телесна тежина. (табела 19)

Табела 19. Инфламаторни маркери во однос на вредноста на БМИ

варијабла	испитувани групи					
	БМИ < 25 кг/м ²			БМИ ≥ 25 кг/м ²		
	ПЦОС група n=35	КГ n=37	p value	ПЦОС група n=54	КГ n=23	p value
Хомоцистеин (μmol/l)	11,87±4,0	9,17±1,9	0,001**	10,19±2,3	9,36±3,2	^a p=0,23
ЦРП-ВС(mg/l)	0,7 (0,5-1,3)	0,3 (0,2-0,9)	0,003**	3,2 (1,7-5,4)	5,3(1,1-9,0)	^b p=0,3

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

Адипонектинот имаше просечна вредност од $14,31 \pm 4,2$ во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина, а $19,69 \pm 6,2$ во КГ со нормална телесна тежина. Разликата меѓу овие две групи од 5,38 и статистички се потврди како сигнификантна, односно значајна ($p=0,00007$).

ПЦОС-групата со покачена телесна тежина и КГ со покачена телесна тежина имаа несигнификантно различна вредност на адипонектин ($p=0,2$).

Лептинот сигнификантно се разликуваше меѓу двете групи со нормална телесна тежина ($p<0,001$), со медијана од 3,6 (ранг 2,78-6,31) во ПЦОС-групата со нормална тежина и 0,55 (ранг 0,15-1,96) во КГ со нормална тежина. Адипоцитокинот лептин сигнификантно се разликуваше и меѓу двете групи со зголемена телесна тежина ($p=0,015$), со просечна

вредност од $12,03 \pm 7,8$ во ПЦОС-групата со зголемена тежина и $6,91 \pm 9,0$ во КГ со зголемена тежина.

Резистинот се карактеризираше со несигнификантно различни просечни вредности меѓу двете групи со нормална телесна тежина ($p=0,067$) и меѓу двете групи со покачена телесна тежина ($p=0,77$). (табела 20).

Табела 20. Адипоцитокени во однос на вредноста на БМИ

варијабла	испитувани групи					p value
	БМИ < 25 кг/м ²			БМИ ≥ 25 кг/м ²		
	ПЦОС група n=35	КГ n=37	p value	ПЦОС група n=54	КГ n=23	
Адипонектин	14,31±4,2	19,69±6,2	^a 0,00007**	9,70±4,4	9,88±4,4	p=0,2
Лептин(ng/ml)	3,6 (2,78-6,31)	0,55 (0,15-1,96)	^b <0,001	12,03±7,8	6,91±9,0	p=0,015*
Резистин(ng/ml)	5,78±2,0	5,05±1,2	^a 0,067	6,43±2,6	6,3±1,2	p=0,77

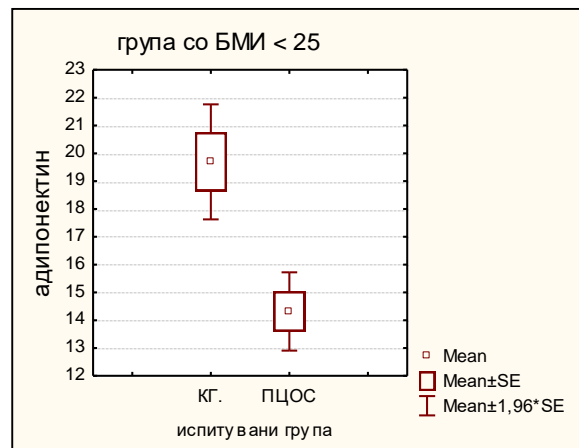
ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

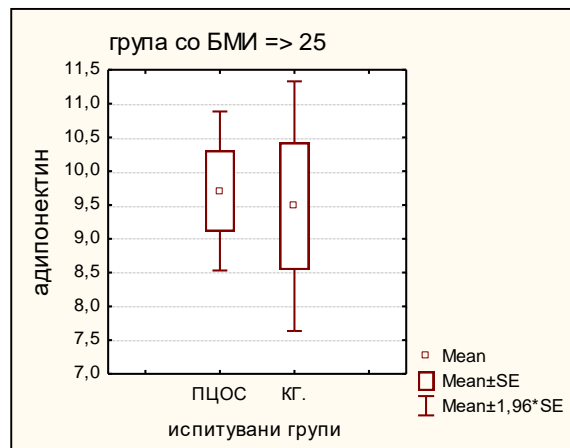
вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

*p<0,05

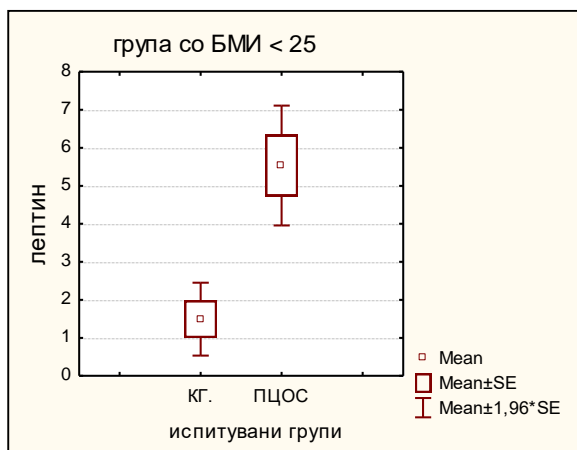
Сл. 7. Просечни вредности на адипонектин меѓу жени со ПЦОС и КГ со нормална тежина



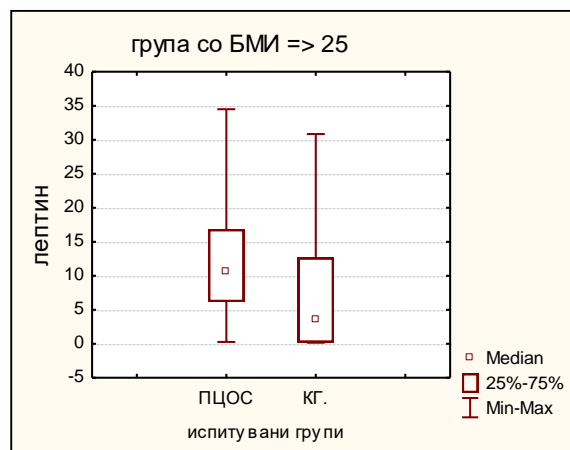
Сл. 7а. Просечни вредности на адипонектин меѓу жени со ПЦОС и КГ со прекумерна тежина



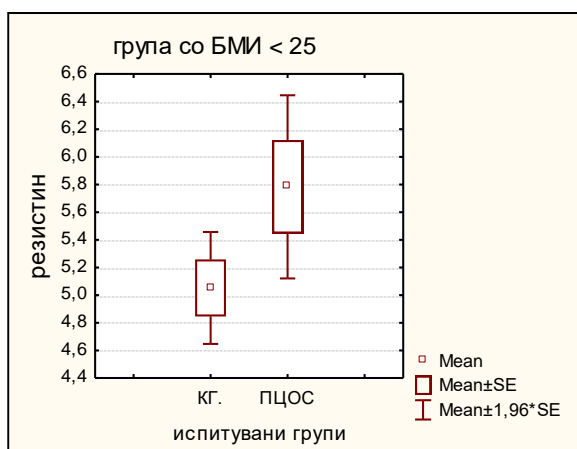
Сл. 7б. Просечни вредности на лептин меѓу жени со ПЦОС и КГ со нормална тежина



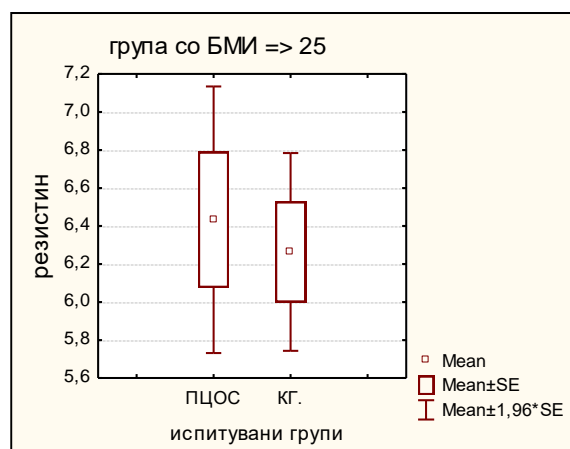
Сл. 7в. Просечни вредности на лептин меѓу жени со ПЦОС и КГ со прекумерна тежина



Сл. 7г. Просечни вредности на резистин меѓу жени со ПЦОС и КГ со нормална тежина



Сл. 7д. Просечни вредности на резистин меѓу жени со ПЦОС и КГ со прекумерна тежина



Во групата испитаници со БМИ помал од 25, ПЦОС-групата и КГ имаа сигнификантно различна вредност на односот А/Р ($p=0,0006$), односот А/Л ($p<0,001$), и на односот Р/Л

($p < 0,001$). Сите овие односи беа значајно пониски кај жените со полицистични овариуми во споредба со здравите жени.

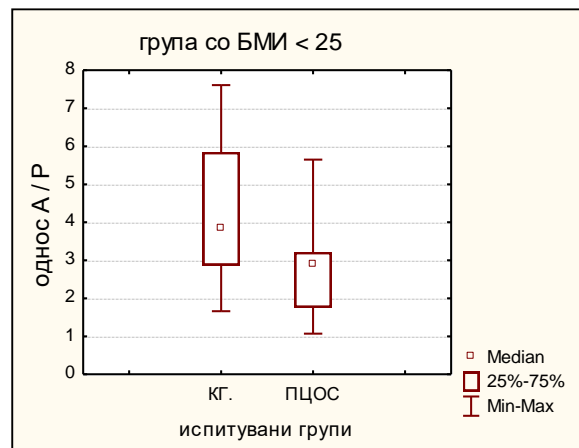
Во групата испитаници со $\text{БМИ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$, ПЦОС-групата и КГ имаа несигнификантно различна вредност на односот А/Р, а сигнификантно различна вредност на односот А/Л ($p = 0,0015$), и на односот Р/Л ($p = 0,0015$). (табела 21)

Табела 21. Вредности на односите А/Р, А/Л, Р/Л во однос на вредноста на БМИ

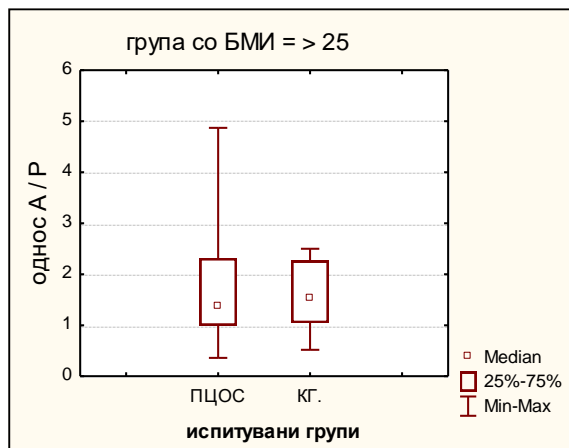
варијабла	испитувани групи					
	БМИ < 25 кг/м ²			БМИ ≥ 25 кг/м ²		
	ПЦОС n=35	КГ n=37	p value	ПЦОС n=54	КГ n=23	p value
А/Р	2,89 (1,76-3,2)	3,83 (2,87-5,8)	0,0006**	1,38 (1-2,31)	1,525 (1,05-2,26)	p=0,6
А/Л	4,07 (1,83-6,06)	37,04 (12,5-178,1)	<0,001	0,79 (0,588-1,6)	2,365 (1,26-56,3)	p=0,0015 **
Р/Л	1,34 (0,8-2,07)	6,26 (2,0-39,4)	<0,001	0,62 (0,37-1,06)	1,85 (0,63-33,8)	p=0,0015 **

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група
 p (Mann-Whitney Z-test)
 вредностите се изразени во mediana и IQR

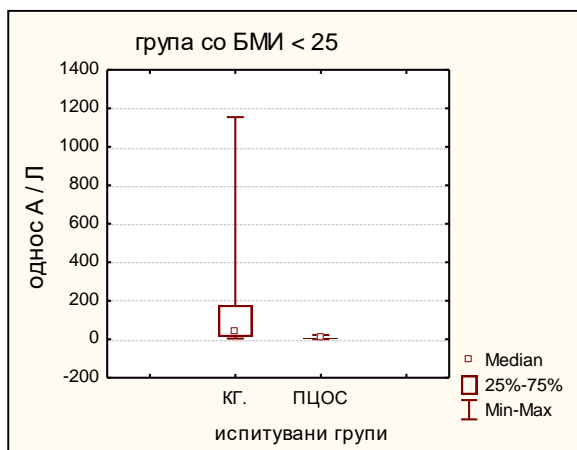
Сл. 8. Просечни вредности на А/Р меѓу жени со ПЦОС и КГ со нормална тежина



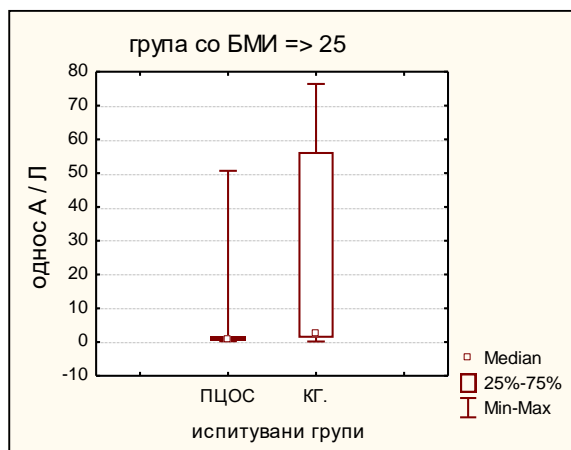
Сл. 8а. Просечни вредности на А/Р меѓу жени со ПЦОС и КГ со прекумерна тежина



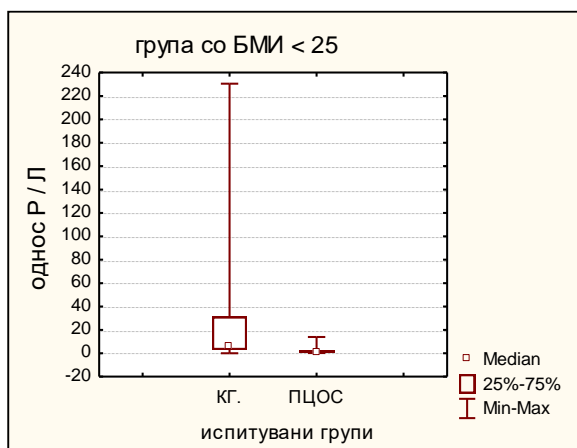
Сл. 8б. Просечни вредности на А/Л меѓу жени со ПЦОС и КГ со нормална тежина



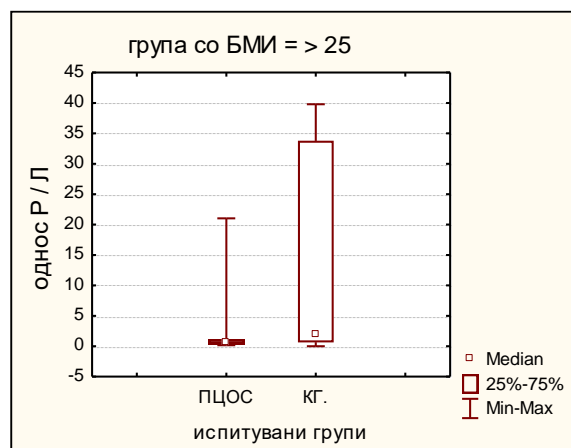
Сл. 8в. Просечни вредности на А/Л меѓу жени со ПЦОС и КГ со прекумерна тежина



Сл. 8г. Просечни вредности на Р/Л меѓу жени со ПЦОС и КГ со нормална тежина



Сл. 8д. Просечни вредности на Р/Л меѓу жени со ПЦОС и КГ со прекумерна тежина



Компаративна анализа – ПЦОС-група со БМИ < 25 кг/м² и ПЦОС-група со БМИ ≥ 25 кг/м²

Во ова истражување во групата испитанички со полицистични овариуми беа споредувани жените со нормална и зголемена телесна тежина во однос на антрополошките

карактеристики, репродуктивните хормони, андрогените хормони, параметрите за гликозниот и липиден статус, инфламаторните маркери и адипоцитокините.

Просечната возраст на испитаничките со полицистични овариуми и нормален БМИ беше $24,08 \pm 3,3$ години, додека на испитаничките со полицистични овариуми и зголемен БМИ беше $24,2 \pm 4,1$ години.

Обемот на половина и обемот на колк имаа во просек сигнификантно различни вредности во ПЦОС-групата со нормална и зголемена телесна тежина ($p < 0,001$), додека разликата во вредноста на односот половина/колк не беше статистички сигнификантна ($p = 0,9$). (табела 22)

Табела 22. Возраст, БМИ и антрополошки карактеристики помеѓу ПЦОС-група со нормална тежина и ПЦОС-група со прекумерна тежина

варијабла	ПЦОС		p value
	БМИ < 25 n=35	БМИ \geq 25 n=54	
Возраст (год)	24,08 \pm 3,3	24,2 \pm 4,1	p=0,89
БМИ (кг/м²)	39,3%	60,7%	
Обем на половина (см)	81,66 \pm 8,7	105,3 \pm 11,9	p<0,001
Обем на колк (см)	97,31 \pm 7,6	117,40 \pm 10,8	p<0,001
Половина /колк	0,84 \pm 0,1	0,90 \pm 0,1	p=0,9

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

p (Student t-test)

вредностите се изразени во mean \pm SD

Вредностите на ФСХ, ПРЛ и Е2 кај испитаничките со полицистични овариуми не зависеа сигнификантно од нивната телесна тежина, односно од вредноста на БМИ, додека ЛХ се карактеризираше со сигнификантно повисока вредност во групата со нормална телесна тежина споредено со групата со зголемена телесна тежина ($11,8 \pm 4,1$ vs $8,04 \pm 4,2$; $p = 0,0001$).

Статистички сигнификантна беше разликата меѓу нормалните и дебелиите жени со полицистични овариуми и во однос на просечната вредност на односот ЛХ/ФСХ ($p = 0,00087$), со значајно повисока просечна вредност во групата со нормален БМИ ($2,17 \pm 0,8$ vs $1,49 \pm 0,9$). (табела 23)

Табела 23. Репродуктивни хормони помеѓу ПЦОС-група со нормална тежина и ПЦОС-група со прекумерна тежина

Варијабла	ПЦОС		p value
	БМИ < 25 n=35	БМИ ≥ 25 n=54	
ФСХ (mIU/l)	5,57±1,2	5,87±2,2	p=0,46
ПРЛ (ng/ml)	11,73±5,1	11,43±5,2	p=0,8
Е2 (pmol/l)	60,10±22,5	55,09±21,8	p=0,3
ЛХ (mIU/l)	11,8±4,1	8,04±4,2	p=0,0001**
ЛХ/ФСХ	2,17±0,8	1,49±0,9	p=0,00087**

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

p (Student t-test)

вредностите се изразени во mean±SD

**p<0,01

Испитаничките со полицистични овариуми и БМИ <<<25, и оние со БМИ поголем од 25 несигнификантно се разликуваа во однос на ДХЕАС, тестостерон и андростендион, додека сигнификантно се разликуваа во однос на ФАИ (p=0,000003) и во однос на СХБГ (p<0,001).

Просечната вредност на ФАИ во ПЦОС-групата со зголемена телесна тежина изнесува 11,96±7,4 и беше сигнификантно повисока во однос на просечната вредност во ПЦОС-групата со намалена телесна тежина (5,39±2,5).

Просечните вредности на СХБГ беа сигнификантно пониски во ПЦОС-групата со зголемена телесна тежина (49,53±25,6 vs 22,08±9,8). (табела 24)

Табела 24. Андрогени хормони помеѓу ПЦОС-група со нормална тежина и ПЦОС-група со прекумерна тежина

варијабла	ПЦОС		p value
	БМИ < 25 n=35	БМИ ≥ 25 n=54	
ДХЕАС (µg/ml)	3,6 (1,95-4,3)	4,0 (2,4-5,1)	^b p=0,12
ТЕС (nmol/l)	2,31±0,8	2,2±0,8	^a p=0,57
АНД (ng/ml)	4,77±1,4	4,90±1,5	^a p=0,72
ФАИ	5,39±2,5	11,96±7,4	^a p=0,000003**
СХБГ (nmol/l)	49,53±25,6	22,08±9,8	^a p=<0,001

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром КГ-контролна група

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

**p<0,01

Резултатите од истражувањето покажаа дека кај пациентките со полицистични овариуми, вредноста на гликемија на гладно не зависеше сигнификантно од индексот на телесна маса ($p=0,5$).

Вредноста на инсулин на гладно имаше сигнификантно поголема вредност во ПЦОС-групата со БМИ поголем од 25 ($p<0,001$), со медијална вредност од 9,3 (ранг 5,3-13) во ПЦОС-групата со нормален БМИ, и медијална вредност од 20,8 (ранг 14,0-23,9) во ПЦОС-групата со зголемен БМИ.

И односот инсулин/гликемија беше сигнификантно поголем во ПЦОС-групата со БМИ поголем од 25 ($p<0,001$).

Дебелите испитанички со полицистични овариуми имаа сигнификантно поголем ХОМА1-ИР, компарирано со испитаничките со полицистични овариуми со нормална тежина - медијана 4,53 (ранг 3,3-6,1) вс медијана 2,24 (ранг 1,16-2,95) ($p<0,001$). (табела 25)

Табела 25. Гликемија, инсулин, инсулинска резистенција помеѓу ПЦОС-група со нормална тежина и ПЦОС-група со прекумерна тежина

варијабла	ПЦОС		p value
	БМИ < 25 n=35	БМИ ≥ 25 n=54	
Гликемија (mmol/l)	5,20±0,5	5,27±0,5	^a p=0,5
Инсулин (mIU/l)	9,3 (5,3-13)	20,8 (14,0-23,9)	^b p<0,001
ХОМА-ИР	2,24 (1,16-2,95)	4,53 (3,3-6,1)	^b p=0,001
Инсулин / гликемија	1,71(1,0-2,5)	3,83 (2,6-4,6)	^b p=0,001

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

Сите анализирани липидни параметри беа сигнификантно различни меѓу групите испитанички со полицистични овариуми со нормална и зголемена телесна тежина.

Вкупниот холестерол имаше просечна вредност во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина од 4,5±0,9 и значајно повисока во ПЦОС-групата со зголемена телесна тежина од 4,97±1,0 ($p=0,028$).

Триглицеридите беа сигнификантно пониски во просек во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина компарирано со ПЦОС-групата со зголемена телесна тежина (0,85±0,4 вс 1,45±0,7; $p=0,00002$).

Просечната вредност на ХДЛ-Х во ПЦОС-групата со нормален и висок БМИ беше $1,48 \pm 0,03$ и $1,04 \pm 0,03$ консеквентно, и беше статистички сигнификантно повисока во групата на ПЦОС жени со нормален БМИ ($p < 0,001$). Просечната, пак, вредност на ЛДЛ-Х во ПЦОС-групата со нормален и висок БМИ беше $2,71 \pm 0,8$ и $3,24 \pm 0,9$ консеквентно, и беше исто така статистички сигнификантна поголема во групата ПЦОС жени со висок БМИ ($p = 0,005$).

Липопротеините Апо-А1 и Апо-Б, како и нивниот однос, имаа сигнификантно различни вредности меѓу ПЦОС-групата со нормална телесна тежина и ПЦОС-групата со зголемена телесна тежина. Жените со полицистични овариуми и нормална телесна тежина имаа значајно повисока просечна вредност на Апо-А1 во однос на жените со полицистични овариуми и покачена телесна тежина ($154,91 \pm 18,3$ vs $131,98 \pm 17,9$; $p < 0,001$), имаа значајно пониска просечна вредност на Апо-Б ($73,37 \pm 20,7$ vs $97,5 \pm 24,5$; $p = 0,000008$), и значајно понизок просечен однос Апо-Б/Апо-А ($0,48 \pm 0,14$ vs $0,74 \pm 0,2$; $p < 0,001$).

За вредноста на $p = 0,039$ беше потврдена сигнификантно пониска вредност на Лип (а) во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина во однос на ПЦОС-групата со зголемена телесна тежина – медијана 9,0 (ранг 9,0-15,0) vs медијана 13,0 (ранг 9,0-31,0). (табела 26)

Табела 26. Липидни параметри помеѓу ПЦОС-група со нормална тежина и ПЦОС-група со прекумерна тежина

варијабла	ПЦОС		p value
	БМИ < 25 n=35	БМИ \geq 25 n=54	
Холестерол (mmol/l)	$4,5 \pm 0,9$	$4,97 \pm 1,0$	$p = 0,028^*$
ТГ (mmol/l)	$0,85 \pm 0,4$	$1,45 \pm 0,7$	$p = 0,00002^{**}$
ХДЛ-Х (mmol/l)	$1,48 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,03$	$p < 0,001$
ЛДЛ-Х (mmol/l)	$2,71 \pm 0,8$	$3,24 \pm 0,9$	$p = 0,005^{**}$
Апо-А (mg/dl)	$154,91 \pm 18,3$	$131,98 \pm 17,9$	$p < 0,001$
Апо-Б (mg/dl)	$73,37 \pm 20,7$	$97,5 \pm 24,5$	$p = 0,000008^{**}$
Апо-Б/Апо-А	$0,48 \pm 0,14$	$0,74 \pm 0,2$	$p < 0,001$
Лип (а) (mg/dl)	9,0 (9,0-15,0)	13,0 (9,0-31,0)	$^b p = 0,039^*$

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean \pm SD или mediana и IQR

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Во ПЦОС-групата, кај пациентките со нормална и покачена телесна тежина несигнификантно се разликуваа во однос на вредностите на хомоцистеин ($p=0,78$), додека сигнификантно поголеми вредности на вс-ЦРП се најдоа пациентките со повисок БМИ ($p<0,001$). Медијаната на вредноста на ЦРП-ВС во двете ПЦОС-групи беше 0,7 (ранг 0,5-1,3) и 3,2 (ранг1,7-5,4) следствено. (табела 27)

Табела 27. Инфламаторни маркери помеѓу ПЦОС-група со нормална тежина и ПЦОС-група со прекумерна тежина

варијабла	ПЦОС		p value
	БМИ < 25 n=35	БМИ \geq 25.0 n=54	
Хомоцистеин ($\mu\text{mol/l}$)	11,87 \pm 4,0	10,19 \pm 2,3	^a p=0,78
ЦРП-ВС (mg/l)	0,7 (0,5-1,3)	3,2 (1,7-5,4)	^b p=<0,001

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean \pm SD или mediana и IQR

Просечната вредност на адипонектин во ПЦОС-групата со БМИ помал или еднаков на 24,9 беше 14,31 \pm 4,2, а во ПЦОС-групата со БМИ поголем од 25 беше 9,70 \pm 4,4. Разликата меѓу двете групи од 4,61 и статистички се потврди како сигнификантна.

За $p=0,00004$, статистички сигнификантна беше и разликата од 6,5 во просечната вредност на лептин меѓу двете ПЦОС-групи (5,53 \pm 4,8 vs 12,03 \pm 7,8).

Вредноста на резистин беше несигнификантно различна меѓу ПЦОС-групата со БМИ помал од 25 и ПЦОС-групата со БМИ \geq 25. (табела 28)

Табела 28. Адипонектини помеѓу ПЦОС-група со нормална тежина и ПЦОС-група со прекумерна тежина

варијабла	ПЦОС		p value
	БМИ < 25 n=35	БМИ \geq 25.0 n=54	
Адипонектин	14,31 \pm 4,2	9,70 \pm 4,4	p=0,000005**
Лептин(ng/ml)	5,53 \pm 4,8	12,03 \pm 7,8	p=0,00004**
Резистин(ng/ml)	5,78 \pm 2,0	6,43 \pm 2,6	p=0,22

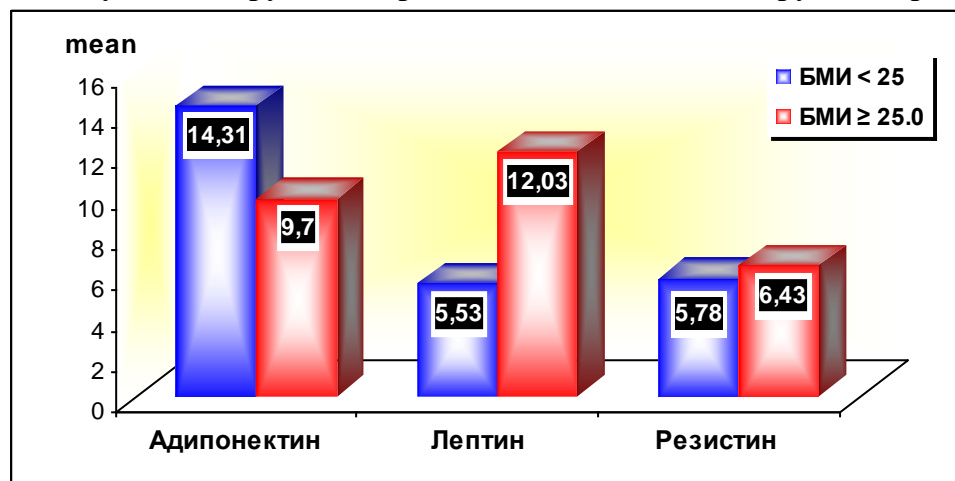
ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

^a(Student t-test)

вредностите се изразени во mean \pm SD

**p<0,01

Слика 9. Графички приказ на просечните вредности на адипокините помеѓу ПЦОС-група со нормална тежина и ПЦОС-група со прекумерна тежина



Анализираните односи меѓу адипоцитокините А/Р, А/Л и Р/Л беа сигнификантно повисоки во ПЦОС-групата со нормална телесна тежина компарирано со ПЦОС-групата со зголемена телесна тежина.

Медијаната на односот А/Р во двете групи беше 2,89 (ранг 1,76-3,21) и 1,38 (ранг 1-2,31) консеквентно, на односот А/Л беше 4,07 (ранг 1,83-6,06) и 0,79 (ранг 0,588-1,6) консеквентно, на односот Р/Л беше 1,34 (ранг 0,79-2,07) и 0,62 (ранг 0,37-1,06) консеквентно. (табела 29)

Табела 29. Испитуваните односи меѓу адипоцитокините помеѓу ПЦОС-група со нормална тежина и ПЦОС-група со прекумерна тежина

варијабла	испитувани групи		p value
	ПЦОС-група, БМИ < 25 n=35	ПЦОС-група, БМИ ≥ 25,0 n=54	
А/Р	2,89 (1,76-3,21)	1,38 (1-2,31)	p=0,00006**
А/Л	4,07 (1,83-6,06)	0,79 (0,588-1,6)	p<0,001
Р/Л	1,34 (0,79-2,07)	0,62 (0,37-1,06)	p=0,000015**

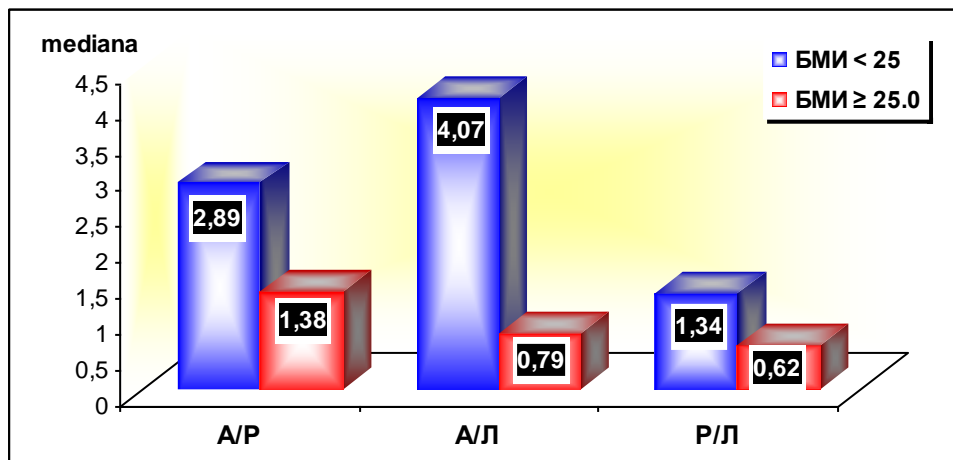
ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

**p<0,01

Слика 10. Графички приказ на медијалните вредности на испитуваните односи меѓу адипоцитокините помеѓу ПЦОС-група со нормална тежина и ПЦОС-група со прекумерна тежина



Компаративна анализа – ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција

Групата испитанички со полицистични овариуми беше поделена на две подгрупи врз основа на вредноста на ХОМА-ИР, $\leq 2,49$ и $> 2,5$, на група без и со инсулинска резистенција, и меѓу нив беше направена компаративна анализа во однос на анализираните клинички, биохемиски параметри.

Пациентките од групата со ПЦОС со и без инсулинска резистенција, имаа во просек сигнификантно различен индекс на телесна маса ($p < 0,001$), обем на половина ($p < 0,001$) и обем на колк ($p < 0,001$), додека односот половина/колк не беше сигнификантно различен ($p = 0,86$).

Просечниот индекс на телесна маса во групата со и без инсулинска резистенција беше $30,15 \pm 6,3$ и $22,69 \pm 2,8$ консеквентно, просечниот обем на половина во овие две групи беше $101,43 \pm 14,2$ и $82,77 \pm 11,05$ консеквентно, просечниот обем на колк беше $114,16 \pm 12,6$ и $98,08 \pm 8,9$ консеквентно. (табела 30)

Табела 30. Возраст, БМИ, антрополошки карактеристики помеѓу ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција

варијабла	ПЦОС-група		p value
	без резистенција n=26	инсулинска со резистенција n=59	
Возраст	25,2±2,8	23,7±4,1	p=0,1
БМИ (кг/м²)	22,69±2,8	30,15±6,3	p<0,001
Обем на половина (см)	82,77±11,05	101,43±14,2	p<0,001
Обем на колк (см)	98,08±8,9	114,16±12,6	p<0,001
Половина /колк	0,84±0,06	0,83±0,2	p=0,86

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

p (Student t-test)

вредностите се изразени во mean±SD

Инсулинската резистенција немаше сигнификантно влијание на вредноста на репродуктивните хормони кај пациентките со полицистични овариуми.

Просечните вредности на ФСХ, ПРЛ, Е2 и ЛХ беа без статистичка сигнификантна разлика меѓу групата жени со ПЦОС и ХОМА-ИР ≤2,49, и групата жени со ПЦОС и ХОМА-ИР И>2,5.

Статистички сигнификантна беше разликата меѓу овие две групи само за односот ЛХ/ФСХ (p=0,04), како резултат на негова значајно поголема вредност во групата испитанички со полицистични овариуми без инсулинска резистентност (2,09±0,9 vs 1,63±1,0). (табела 31)

Табела 31. Репродуктивни хормони помеѓу ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција

варијабла	ПЦОС-група		p value
	без инсулинска резистенција n=26	со инсулинска резистенција n=59	
ФСХ (mIU/l)	5,34±0,3	5,93±0,3	p=0,17
ПРЛ (ng/ml)	11,57±1,0	11,55±0,7	p=0,99
Е2 (pmol/l)	54,97±19,9	58,02±23,0	p=0,56
ЛХ (mIU/l)	10,95±4,9	8,98±4,2	p=0,06
ЛХ/ФСХ	2,09±0,9	1,63±1,0	p=0,04*

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

p (Student t-test)

вредностите се изразени во mean±SD , *p<0,05

Кај испитаничките со полицистични овариуми без и со инсулинска резистенција, беа измерени несигнификантно различни вредности за ДХЕАС ($p=0,9$) и андростендион ($p=0,8$), додека вредностите на тестостерон, слободен тестостерон и СХБГ беа сигнификантно различни за $p<0,01$, $p<0,05$ и $p<0,0001$ следствено.

Просечната вредност на тестостерон беше $2,61\pm 0,8$ во групата со полицистични овариуми без инсулинска резистенција, и значајно пониска ($2,09\pm 0,8$) во групата со инсулинска резистенција.

Медијаната на вредноста на ФАИ беше 5,22 (ранг 3,5-7,7) во групата со полицистични овариуми без инсулинска резистенција, и 8,0 (ранг 5,1-14,38) во групата со инсулинска резистенција.

СХБГ-вредностите имаа медијана од 42,10 (ранг 34,8-59,5) во групата со ПЦОС без инсулинска резистенција, и 21,1 (ранг 15,9-32,6) во групата со резистенција на инсулин. (табела 32)

Табела 32. Андрогени хормони помеѓу ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција

Варијабла	ПЦОС-група		p value
	без инсулинска резистенција n=26	со инсулинска резистенција n=59	
ДХЕАС ($\mu\text{g/ml}$)	3,7 (2,1-5,0)	3,6 (2,4-5,0)	^b $p=0,9$
ТЕС (nmol/l)	$2,61\pm 0,8$	$2,09\pm 0,8$	^a $p=0,006^{**}$
АНД (ng/ml)	$4,80\pm 1,6$	$4,87\pm 1,3$	^a $p=0,8$
ФАИ	5,22 (3,5-7,7)	8,0 (5,1-14,38)	^b $p=0,019^*$
СХБГ (nmol/l)	42,10 (34,8-59,5)	21,1 (15,9-32,6)	^b $p=0,000006^{**}$

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во $\text{mean}\pm\text{SD}$ или *mediana* и IQR

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

На гладно, вредностите на гликемијата беа просечно $5,1\pm 0,4$ во ПЦОС-групата без инсулинска резистенција и $5,31\pm 0,5$ во ПЦОС-групата со инсулинска резистенција, и имаа тренд на статистичка сигнификантност ($p=0,052$).

Статистички сигнификантно различни беа вредностите на инсулин на гладно меѓу овие две групи ($p<0,001$), со медијална вредност од 6,5 (ранг 4,3-8,76) во групата без инсулинска резистенција и 19,3 (ранг 13,3-23,5) во групата со инсулинска резистенција. И односот

инсулин/ гликемија имаше значајно поголема вредност во ПЦОС-групата со инсулинска резистенција. (табела 33)

Табела 33. Гликемија , инсулин, метаболички карактеристики помеѓу ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција

Варијабла	ПЦОС-група		p value
	без инсулинска резистенција n=26	со инсулинска резистенција n=59	
Гликемија(mmol/l)	5,1±0,4	5,31±0,5	^a p=0,052
Инсулин(mIU/l)	6,5 (4,3-8,76)	19,3 (13,3-23,5)	^b p<0,001
Инсулин / гликемија	1,36 (0,9-1,7)	3,48 (2,5-4,4)	^b p<0,001

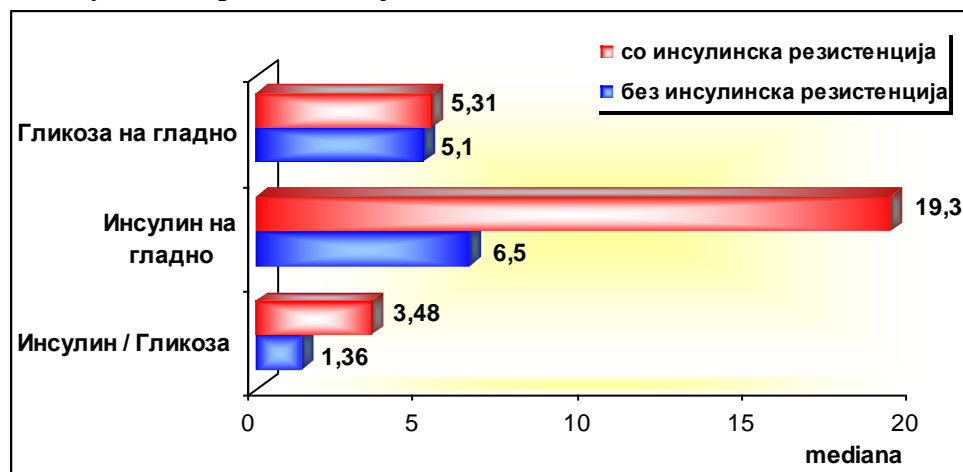
ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

*p<0,01

Слика 11. Гликемија, инсулин, однос инсулин/гликемија помеѓу ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција



Анализата на компонентите на липидниот статус покажа дека пациентките со полицистични овариуми и ХОМА-ИР $\leq 2,49$ и $>2,5$, имаа несигнификантно различен холестерол, ЛДЛ-Х и Лип (а) ($p>0,05$), додека сигнификантно различни вредности имаа во однос на ТГ ($p=0,004$), ХДЛ-Х ($p=0,00009$), Апо-А1 ($p=0,00005$), Апо-Б ($p=0,036$), и односот Апо-Б/Апо-А1 ($p=0,0019$).

Во ПЦОС-групата со ХОМА-ИР >2,5 беа регистрирани значајно повисоки вредности на триглицериди, ЛДЛ-Ц, Апо-Б и однос Апо-Б/Апо-А, додека вредностите на ХДЛ-Х и Апо-А1 беа значајно пониски во однос на ПЦОС-групата со ХОМА-ИР ≤2,49. (табела 34)

Табела 34. Липидни параметри помеѓу ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција

Варијабла	ПЦОС-група		p value
	без инсулинска резистенција n=26	со инсулинска резистенција n=59	
Холестерол (mmol/l)	4,71±0,8	4,81±1,1	^a p=0,67
ТГ (mmol/l)	0,73 (0,6-1,0)	1,16 (0,9-1,2)	^b p=0,004**
ХДЛ-Х (mmol/l)	1,43±0,33	1,11±0,33	^a p=0,00009**
ЛДЛ-Х (mmol/l)	2,77±0,7	3,13±0,9	^a p=0,08
Апо-А (mg/dl)	154,8±20,1	135,43±19,0	^a p=0,00005**
Апо-Б (mg/dl)	78,8±23,8	91,48±25,9	^a p=0,036*
Апо-Б/Апо-А	0,53±0,2	0,68±0,2	^a p=0,0019*
Лип (а) (mg/dl)	9,0 (9,0-15,0)	12,0 (9,0-20,0)	^b p=0,43

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR, *p<0,05 **p<0,01

Хомоцистеинот беше несигнификантно различен меѓу ПЦОС-групите без и со инсулинска резистенција (p=0,7).

Испитаничките со полицистични овариуми и инсулинска резистенција имаа сигнификантно повисоки вредности на ЦРП во однос на испитаничките од ПЦОС-групата без инсулинска резистенција (p=0,0002). (табела 35)

Табела 35. Инфламаторни маркери помеѓу ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција

варијабла	ПЦОС-група		p value
	без инсулинска резистенција n=26	со инсулинска резистенција n=59	
Хомоцистеин(μmol/l)	11,05 (8,76-14,62)	11,03 (9,39-12,45)	p=0,7
ЦРП-ВС(mg/l)	0,80 (0,5-1,5)	2,40 (1,1-4,8)	p=0,0002**

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

p (Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

**p<0,01

Испитаничките од ПЦОС-групата без инсулинска резистенција и оние со инсулинска резистенција имаа сигнификантно различни вредности на адипонектин ($p=0,002$) и на лептин ($p=0,00006$), а несигнификантни вредности на резистин ($p=0,1$).

Вредностите на адипонектин во просек беа значајно пониски кај испитаничките со полицистични овариуми со инсулинска резистенција наспроти оние без резистентност кон инсулин ($10,51\pm 4,3$ vs $13,95\pm 45,5$).

Лептинот, беше значајно повисок во ПЦОС-групата со инсулинска резистенција, со медијална вредност од 9,56 (ранг 6,1-16,0) наспроти медијалната вредност од 3,57 (ранг 2,8-8,4) во ПЦОС-групата без инсулинска резистенција. (табела 36)

Табела 36. Адипокини помеѓу ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција

варијабла	ПЦОС-група		p value
	без инсулинска резистенција n=26	со инсулинска резистенција n=59	
Адипонектин(ng/ml)	13,95±45,5	10,51±4,3	^a p=0,002
Лептин(ng/ml)	3,57 (2,8-8,4)	9,56 (6,1-16,0)	^b p=0,00006**
Резистин(ng/ml)	5,53±1,7	6,45±2,6	^a p=0,1

ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

^a(Student t-test) ^b(Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

**p<0,01

Сите анализирани односи на адипонектините беа со сигнификантно различни вредности меѓу двете ПЦОС-групи, и беа значајно поголеми во ПЦОС-групата без инсулинска резистенција.

Односот А/Р имаше медијана од 2,43 (ранг 1,6-3,6) во ПЦОС-групата без инсулинска резистенција и 1,72 (ранг 1,1-2,8) во ПЦОС-групата со инсулинска резистенција.

Односот А/Л имаше медијана од 4,9 (ранг 1,3-7,1) во ПЦОС-групата без инсулинска резистенција и 1,01 (ранг 0,6-2,2) во ПЦОС-групата со инсулинска резистенција, додека медијаната на односот Р/Л имаше вредност од 1,46 (ранг 0,9-2,1) во ПЦОС-групата без инсулинска резистенција и 0,63 (ранг 0,4-1,3) во ПЦОС-групата со инсулинска резистенција. (табела 37)

Табела 37. Испитувани односи помеѓу ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција

варијабла	ПЦОС-групата со инсулинска резистенција		p value
	без инсулинска резистенција n=26	со инсулинска резистенција n=59	
A/P	2,43 (1,6-3,6)	1,72 (1,1-2,8)	p=0,006**
A/Л	4,9 (1,3-7,1)	1,01 (0,6-2,2)	p=0,000014**
P/Л	1,46 (0,9-2,1)	0,63 (0,4-1,3)	p=0,0001**

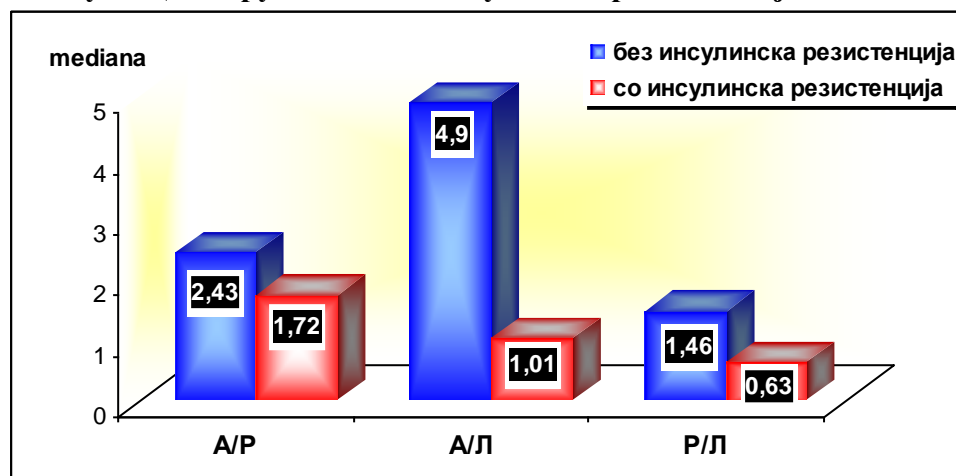
ПЦОС – полицистичен оваријален синдром

p (Mann-Whitney Z-test)

вредностите се изразени во mean±SD или mediana и IQR

**p<0,01

Слика 12. Графички приказ на медијалните вредности на испитуваните односи помеѓу ПЦОС-група без и со инсулинска резистенција



КОРЕЛАЦИИ

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите од корелациите на адипонектин, лептин и резистин со анализираните варијабли, односно параметри, во групата пациентки со полицистични овариуми.

АДИПОНЕКТИН

Адипонектинот сигнификантно корелираше со индексот на телесна маса (p<0,0001), обем на половина (p<0,0001), ЛХ (p<0,0001), односот ЛХ/ФСХ (p<0,0001), слободниот

тестостерон ($p < 0,0001$), СХБГ ($p = 0,003$), гликемијата ($p = 0,003$), инсулин ($p = 0,032$), односот инсулин/глукоза ($p = 0,044$), ТГ ($p < 0,0001$), ХДЛ-Х ($p < 0,0001$), нон-ХДЛ ($p = 0,018$), Апо-А ($p = 0,002$), Апо-Б ($p = 0,023$), односот Апо-Б/Апо-А1 ($p < 0,0001$), резистин ($p = 0,002$), и односот А/Р ($p < 0,0001$).

Поврзаноста на адипонектин со ЛХ, СХБГ, гликемијата, ХДЛ-Х, и Апо-А беше позитивна, односно директна, што покажува дека овие параметри и адипонектинот имаат ист правец на промени, односно, со зголемување на вредностите на овие параметри кај жените со ПЦОС расте и вредноста на адипонектин, и обратно ($r = 0,4105$, $r = 0,3237$, $r = 0,313$, $r = 0,4016$, $r = 0,337$). Негативна, односно индиректна корелација беше потврдена меѓу адипонектин и БМИ ($r = -0,531$), обем на половина ($r = -0,452$), односот ЛХ / ФСХ ($r = -0,403$), слободниот тестостерон ($r = -0,429$), инсулинот ($r = -0,227$), односот инсулин/гликемија ($r = -0,214$), ТГ ($r = -0,453$), нон-ХДЛ ($r = -0,251$), Апо Б ($r = -0,251$), Апо-Б / Апо-А ($r = -0,3705$), резистин ($r = -0,328$), и односот А/Р ($r = -0,865$). Зголемувањето на вредностите на адипонектин беше асоцирано со намалувањето на овие параметри, и обратно. (табела 38)

Табела 38. Поврзаност на адипонектин со клинички и биохемиски параметри

Корелација адипонектин	Pearson (r)	p-value
Возраст	- 0,092	0,39
БМИ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	- 0,531	< 0,0001
Обем на половина	- 0,452	< 0,0001
Хомоцистеин ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	- 0,1457	0,192
ФСХ (mIU/l)	- 0,0814	0,459
ЛХ (mIU/l)	0,4105	< 0,0001
ЛХ/ФСХ	- 0,403	< 0,0001
ПРЛ (ng/ml)	0,162	0,149
Е2 (pmol/l)	0,1625	0,140
ТСХ (mIU/ml)	- 0,089	0,459
ДХЕАС ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	- 0,049	0,672
ТЕС (nmol/l)	- 0,127	0,235
АНД (ng/ml)	- 0,124	0,275
ФАИ	- 0,429	< 0,0001
СХБГ (nmol/l)	0,3237	= 0,003**
Гликемија (mmol/l)	0,3130	= 0,003**
Инсулин (mIU/l)	- 0,227	= 0,032*
Инсулин / гликемија	- 0,214	= 0,044*
ХОМА-ИР	- 0,2247	= 0,034*

Вк. холестерол (mmol/l)	- 0,1105	0,302
ТГ (mmol/l)	- 0,453	< 0,0001
ХДЛ-Х (mmol/l)	0,4016	< 0,0001
ЛДЛ-Х (mmol/l)	- 0,0765	0,481
Нон-ХДЛ (mmol/l)	- 0,251	= 0,018*
Апо-А1 (mg/dl)	0,337	= 0,002**
Апо-Б (mg/dl)	- 0,245	= 0,023*
Апо-Б/Апо-А1	- 0,3705	< 0,0001
Лип (а) (mg/dl)	- 0,186	0,087
ЦРП –ВС (mg/l)	- 0,028	0,798
Резистин (ng/ml)	- 0,328	= 0,002**
Лептин(ng/ml)	- 0,137	0,201
А/Р	-0,865	< 0,0001
А/Л	0,141	0,188
Р/Л	- 0,0358	0,739

**p<0,01

За да ја квантифицираме поврзаноста на адипонектинот со анализираните параметри направивме линеарна регресиона анализа, без и со земање предвид на ефектот на индексот на телесна маса, кој сигнификантно корелираше со адипонектинот.

Униваријантната регресиона анализа како сигнификантни репродуктивни хормони кои го афектираат адипонектинот ги потврди ЛХ и односот ЛХ/ФСХ ($p < 0,001$). Тие и по извршеното приспособување на БМИ, сè уште статистички сигнификантно влијаат на адипонектинот ($p = 0,015$ и $p = 0,009$ консеквентно).

Прилагодениот R^2 од мултиваријантната анализа покажува дека 32,9% од варијабилитетот на адипонектин се објаснува со ЛХ, а 33,9% од промените на адипонектин се објаснуваат со промени во односот ЛХ/ФСХ.

Коефициентот В со вредност 0,259 за предиктивното влијание на ЛХ, и 1,321 за предиктивното влијание на односот ЛХ/ФСХ, покажуваат дека со зголемувањето на ЛХ за 1mIU/l, адипонектинот просечно се зголемува за 0,259 (95% CI 0,052, 0,466); со зголемувањето на односот ЛХ/ФСХ за единица, адипонектинот просечно се зголемува за 1,321 (95% CI 1,145, 2,298). (табела 39)

Табела 39. Линеарна регресиона анализа за адипонектин како зависна варијабла и репродуктивните хормони како независни варијабли

Варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
ФСХ	-0,217	0,007	-0,796, 0,363	0,46	-0,085	0,279	-0,577, 0,408	0,734
ЛХ	0,443	0,169	0,228, 0,658	<0,000 1	0,259	0,329	0,052, 0,466	0,015*
ЛХ/ФСХ	2,098	0,163	1,052, 3,144	<0,000 1	1,321	0,339	1,145, 2,298	0,009* *
ПРЛ	0,156	0,026	-0,057, 0,369	0,149	0,056	0,291	-0,128, 0,241	0,544
Е2	0,036	0,026	-0,012, 0,084	0,140	0,038	0,331	-0,002, 0,078	0,06

Зависна варијабла: адипонектин *p<0,05 **p<0,01

Во групата анализирани андрогени хормони, униваријантната регресиона анализа како сигнификантни предиктори за адипонектин ги потврди ФАИ (p<0,0001) и СХБГ (p=0,003). Но во мултиваријантната анализа, земајќи го предвид и ефектот на БМИ, само ФАИ се потврди како сигнификантен андроген хормон кој има предикторно влијание на адипонектинот (p=0,016) и објаснува 27,7% од промените на адипонектин (Adjusted R²=0,277). Вредноста, пак, на коефициентот B од -0,186 (95% CI -0,336, -0,036) покажува дека со зголемување на вредноста на слободниот тестостерон за 1nmol/, адипонектинот просечно се намалува за 0,186. (табела 40)

Табела 40. Линеарна регресиона анализа за адипонектин како зависна варијабла и андрогените хормони како независни варијабли

Варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
ТСХ	-0,234	0,008	-0,862, 0,393	0,459	-0,592	0,382	-1,095, -0,089	0,022
ДХЕАС	-0,086	0,002	-0,487, 0,316	0,672	-0,119	0,226	-0,47, 0,233	0,504
ТЕС	-0,736	0,016	-1,961, 0,488	0,235	-0,687	0,280	-1,729, 0,355	0,194
Андрост.	-0,431	0,015	-1,211, 0,349	0,275	-0,595	0,287	-1,257, 0,067	0,077
ФАИ	-0,309	0,184	-0,452, - 0,166	<0,000 1	-0,186	0,277	-0,336, -0,036	0,016*
СХБГ	0,070	0,094	0,025, 0,114	0,003* *	0,030	0,239	-0,016, 0,075	0,195

Зависна варијабла: адипонектин *p<0,05 **p<0,01

Резултатите презентирани во табела 41 покажуваат дека како сигнификантни предиктори за адипонектин се потврдија гликемијата ($p=0,003$), инсулилот ($p=0,032$), нивниот однос ($p=0,044$), и ХОМА-ИР индексот ($p=0,034$) со униваријантната линеарна регресија, а само гликемијата со мултиплата линеарна регресија ($p=0,006$). По приспособување на БМИ, R^2 од 0,098 се зголеми на 0,328, со што се покажа дека со внесување на БМИ во моделот, 32,8% од промените на адипонектинот се објаснуваат со гликемијата. Со секое зголемување на гликемијата за 1mmol/l, адипонектинот просечно се зголемува за 2,611 ($B = 2,611$ 95% CI 0,785, 4,436). (табела 41)

Табела 41. Линеарна регресиона анализа за адипонектин како зависна варијабла и гликемија, инсулин и инсулинска резистенција како независни варијабли

Варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Гликемија	3,265	0,098	1,154, 5,376	0,003*	2,611	0,328	0,785, 4,436	0,006*
Инсулин	-0,059	0,052	-0,112, 0,005	0,032*	-0,002	0,265	-0,053, 0,05	0,948
Инсулин /гликемија	-0,214	0,046	-0,421, 0,006	0,044*	-0,020	0,266	-0,215, 0,175	0,838
ХОМА-ИР	-0,321	0,05	-0,617, 0,024	0,034*	0,031	0,266	-0,260, 0,322	0,831

Зависна варијабла: адипонектин * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Униваријантната регресиона анализа како сигнификантни параметри од липидниот статус кои го афектираат адипонектинот ги потврди триглицеридите ($p<0,001$), ХДЛ-Х. ($p<0,001$), и нон-ХДЛ ($p=0,018$).

Земајќи го предвид и ефектот на БМИ, единствено триглицеридите и понатаму статистички сигнификантно го афектираат адипонектинот ($p=0,004$).

Прилагодениот R^2 од мултиваријантната анализа, покажува дека 33,3% од варијабилитетот на адипонектин се објаснува со промени на ТГ.

Коефициентот B со вредност од -2,049 покажува дека со зголемувањето на ТГ за 1mmol/l, адипонектинот просечно се намалува за 2,049 (95% CI -3,424, -0,674). (табела 42)

Табела 42. Линеарна регресиона анализа за адипонектин како зависна варијабла и липидните параметри како независни варијабли

Варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Вк.холес.	-0,544	0,012	-1,588, 0,499	0,302	0,083	0,266	-0,837, 1,004	0,857
ТГ	-3,282	0,205	-4,660, -1,905	<0,000 1	-2,049	0,333	-3,424, -0,674	0,004**
ХДЛ-Х	5,389	0,161	2,706, 8,072	<0,000 1	2,361	0,285	-0,515, 5,236	0,106
ЛДЛ-Х	-0,420	0,006	-1,60, 0,76	0,481	0,513	0,278	-0,535, 1,561	0,33
Нон-ХДЛ	-1,153	0,063	-2,10, -0,206	0,018*	-0,279	0,269	-1,176, 0,618	0,537

Зависна варијабла: адипонектин *p<0,05 **p<0,01

Мултиваријантната регресиона анализа не потврди ниту еден од трите липопротеини (Апо-А, Апо-Б и нивниот однос), кои имаа сигнификантно влијание врз адипонектинот според резултатите на униваријантната линеарна регресиона анализа. (табела 43)

Табела 43. Линеарна регресиона анализа за адипонектин како зависна варијабла и липопротеини како независни варијабли

Варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Апо-А	0,076	0,113	0,030, 0,123	0,002* *	0,031	0,239	-0,017, 0,079	0,205
Апо-Б	-0,046	0,06	-0,085, -0,007	0,023*	-0,007	0,225	-0,047, 0,032	0,716
Апо-Б/Апо-А	17,129	0,137	-13,09, -3,87	<0,000 1	-3,162	0,237	-8,37, 2,046	0,231
Лип (а)	-0,043	0,035	-0,092, 0,006	0,087	-0,015	0,228	-0,06, 0,03	0,518

Зависна варијабла: адипонектин

Од двата анализирани инфламаторни маркери, ЦРП-маркерот се потврди како сигнификантен предиктор за адипонектин по приспособувањето на БМИ (p=0,012), додека хомоцистеинот беше сигнификантен предиктор во униваријантниот, но не и во мултиплиот модел (p=0,798).

Со зголемувањето на Ц-реактивниот протеин за 1mg/l, адипонектинот просечно се зголемува за 0,284 (B=0,284 95% CI 0,065, 0,503). Овој инфламаторен маркер објаснува 32,5% од варијабилитетот на адипонектинот (Adjusted R²=0,325). (табела 44)

Табела 44. Линеарна регресиона анализа за адипонектин како зависна варијабла и инфламаторни маркери како независни варијабли

Варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
ЦРП-ВС	-0,031	0,001	-0,273, 0,21	0,798	0,284	0,325	0,065, 0,503	0,012*
Хомоцистеин	0,368	0,055	0,013, 0,722	0,043*	0,209	0,283	-0,568, -0,246	0,187

Зависна варијабла: адипонектин *p<0,05 **p<0,01

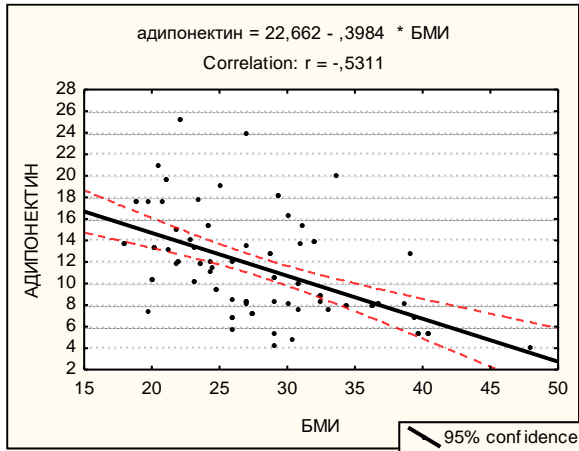
Во групата анализирани адипоцитокени и нивните односи, со мултиваријантната анализа како сигнификантен предиктор се издвои само односот адипонектин/резистин (p<0,0001). Тој објаснува дури 75,3% од варијабилитетот на адипонектин (Adjusted R²=0,753), и со неговото зголемување за 1 единица мерка адипонектинот просечно се зголемува за 3,144 (95% CI 2,665, 3,623). (табела 45)

Табела 45. Линеарна регресиона анализа за адипонектин како зависна варијабла и адипоцитокени како независни варијабли

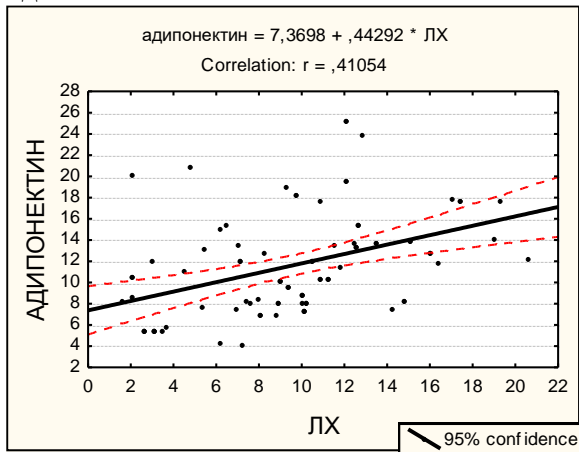
Варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Резистин	-0,665	0,108	-1,072, -0,257	0,002*	-0,283	0,282	-0,679, 0,113	0,159
Лептин	-0,088	0,019	-0,225, 0,048	0,201	0,103	0,285	-0,03, 0,235	0,127
А/Р	3,379	0,749	2,962, 3,796	<0,0001	3,144	0,753	2,665, 3,623	<0,0001
А/Л	0,105	0,020	-0,052, 0,262	0,188	0,018	0,266	-0,121, 0,157	0,798
Р/Л	-0,059	0,001	-0,409, 0,291	0,739	-0,174	0,277	-0,473, 0,124	0,249

Зависна варијабла: адипонектин **p<0,01

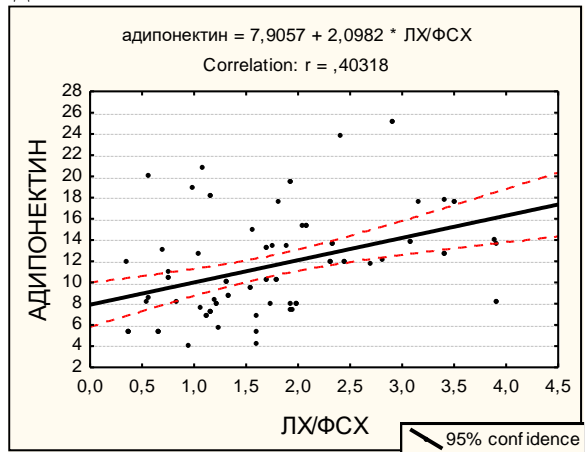
Слика 13. Корелација адипонектин и БМИ



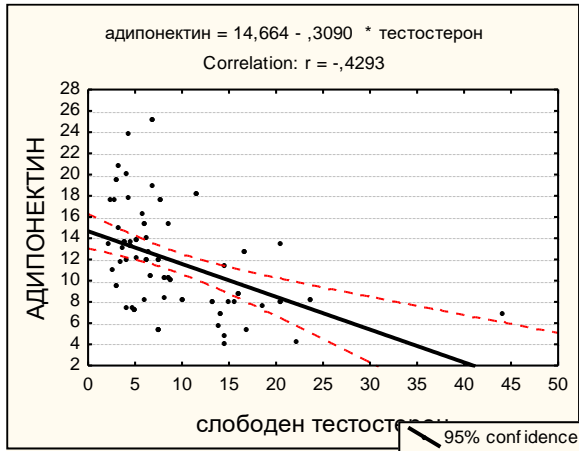
Слика 13а. Корелација адипонектин и ЛХ



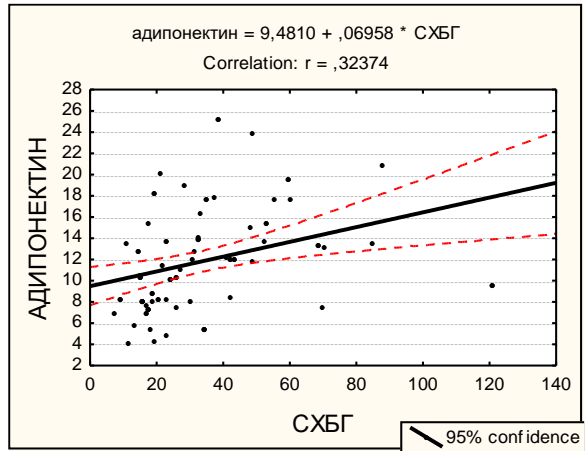
Слика 13б. Корелација адипонектин и ЛХ/ФСХ



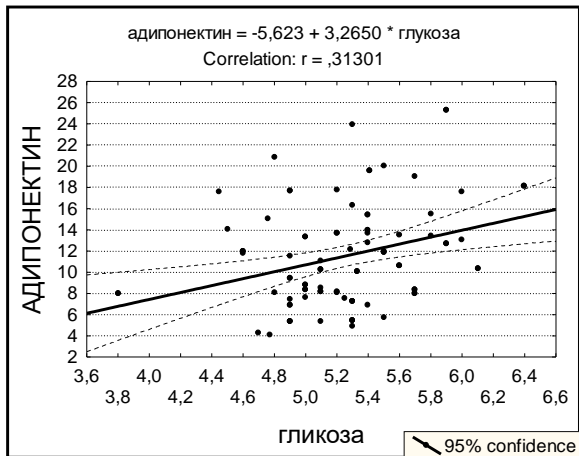
Слика 13д. Корелација адипонектин и тестостерон



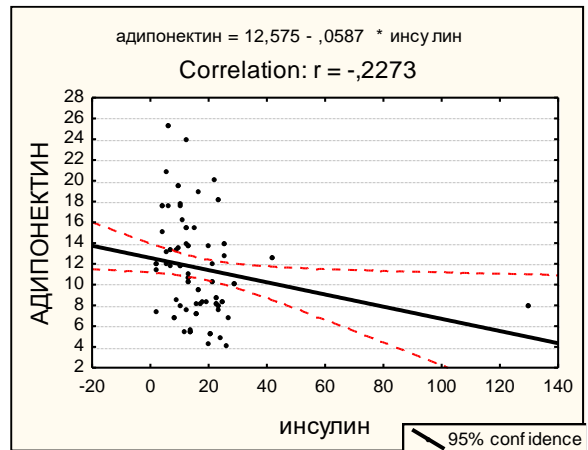
Слика 13ѓ. Корелација адипонектин и СХБГ



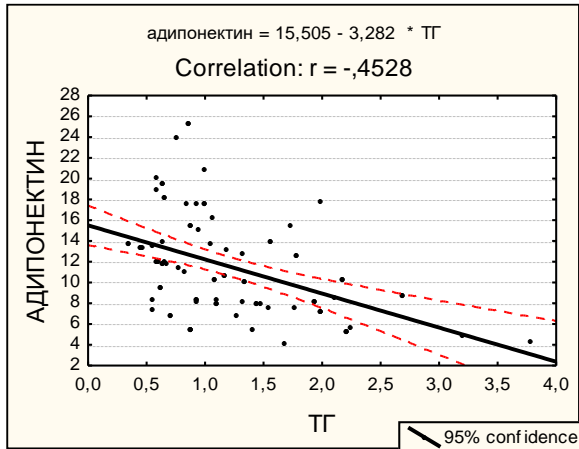
Слика 13е. Корелација адипонектин и гликемија



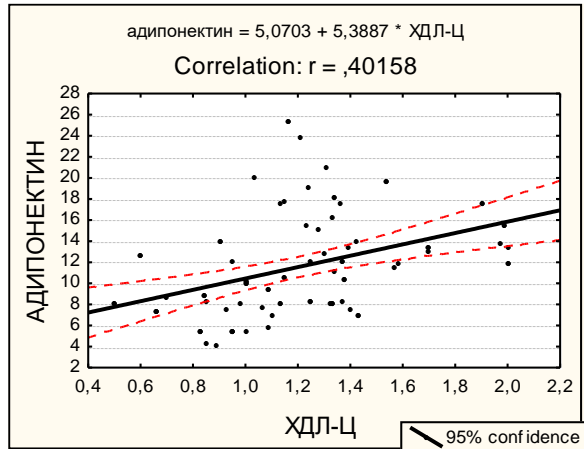
Слика 13ж. Корелација адипонектин и инсулин



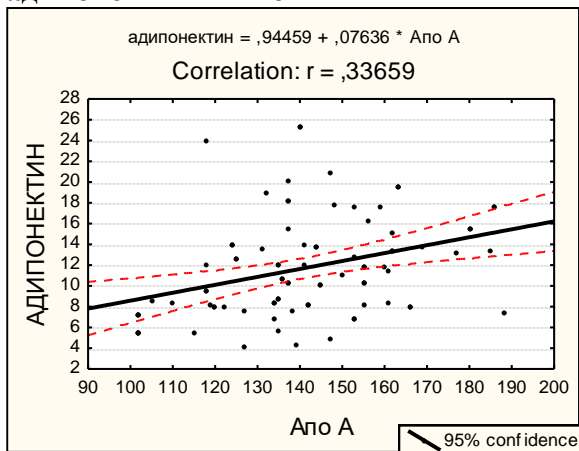
Слика 13з. Корелација адипонектин и ТГ



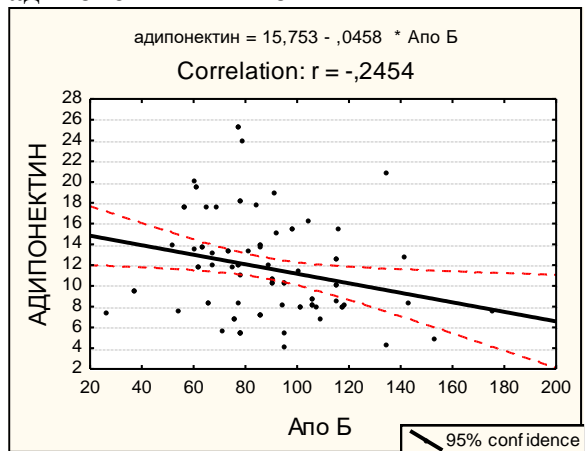
Слика 13с. Корелација адипонектин и ХДЛ-Х



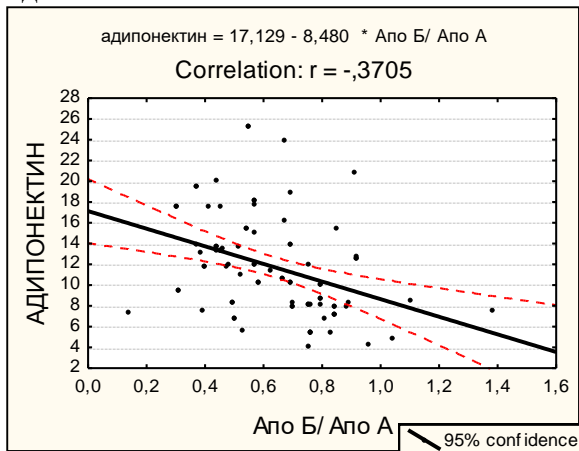
Слика 13и. Корелација адипонектин и Апо А



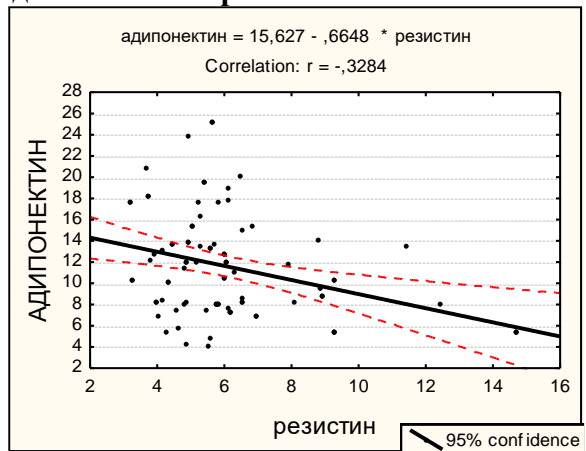
Слика 13ј. Корелација адипонектин и Апо Б



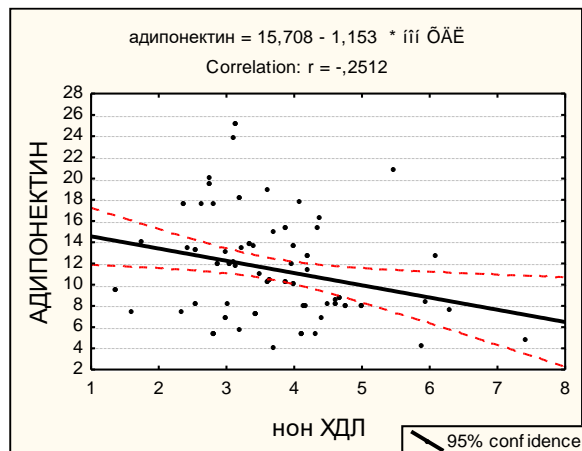
Слика 13к. Корелација адипонектин и Апо-Б / Апо-А



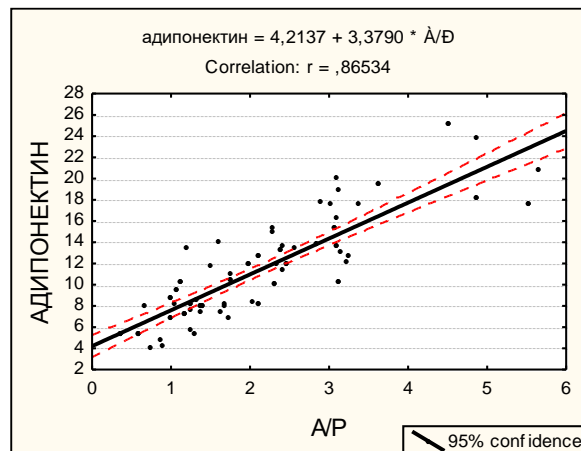
Слика 13л. Корелација адипонектин и резистин



Слика 13љ. Корелација адипонектин и нон-ХДЛ



Слика 13м. Корелација адипонектин и А/Р



РЕЗИСТИН

Резистинот сигнификантно корелираше со индексот на телесна маса ($p < 0,0001$), обемот на половина ($p < 0,0001$), ЛХ ($p = 0,013$), односот ЛХ/ФСХ ($p = 0,024$), односот гликемија/инсулин ($p = 0,039$), Апо А ($p = 0,023$), ЦРП ($p = 0,03$), лептин ($p = 0,001$), и односот А/Р ($p < 0,0001$).

Позитивна, односно директна корелација беше регистрирана меѓу резистин и БМИ ($r = 0,397$), обем на половина ($r = 0,402$), ЦРП-ВС ($r = 0,233$), и лептин ($r = 0,333$). Со зголемување на вредностите на овие параметри кај жените со ПЦОС расте и вредноста на резистин, и обратно.

Негативна, односно индиректна корелација беше потврдена меѓу резистин ЛХ ($r = -0,269$), односот ЛХ/ФСХ ($r = -0,246$), Апо-А1 ($r = -0,244$), и односот А/Р ($r = -0,617$). Со зголемување на вредностите на овие параметри, резистинот се намалува и обратно. (табела 46)

Табела 46. Поврзаност на резистин со клинички и биохемиски параметри

Корелација резистин	Pearson (r)	p-value
Возраст	0,054	$p = 0,612$
БМИ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	0,397	$p < 0,0001$
Обем на половина (см)	0,402	$p < 0,0001$
Хомоцистеин ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	0,209	$p = 0,058$

ФСХ	- 0,006	p = 0,96
ЛХ	- 0,269	p = 0,013*
ЛХ/ФСХ	- 0,246	p = 0,024*
ПРЛ (ng/ml)	- 0,068	p = 0,546
Е2 (pmol/l)	- 0,101	p = 0,364
ТСХ (mIU/ml)	0,076	p = 0,527
ДХЕАС (µg/ml)	- 0,11	p = 0,339
ТЕС (nmol/l)	- 0,138	p = 0,195
АНД (ng/ml)	- 0,134	p = 0,235
ФАИ	- 0,109	p = 0,323
СХБГ (nmol/l)	0,138	p = 0,211
Гликемија (mmol/l)	- 0,133	p = 0,214
Инсулин (mIU/l)	0,0305	p = 0,777
ХОМА-ИР	0,0252	p = 0,814
Инсулин /гликемија	0,029	p = 0,79
Вк. холест (mmol/l)	- 0,125	p = 0,242
ТГ (mmol/l)	0,171	p = 0,11
ХДЛ-Х (mmol/l)	- 0,184	p = 0,091
ЛДЛ-Х (mmol/l)	- 0,104	p = 0,339
Апо-А (mg/dl)	- 0,244	p = 0,023*
Апо-Б (mg/dl)	- 0,088	p = 0,419
Апо-Б/Апо-А	0,033	p = 0,76
Лип (a) (mg/dl)	0,029	p = 0,79
ЦРП ХС(mg/l)	0,233	p = 0,03*
лептин(ng/ml)	0,333	p = 0,001**
Нон-ХДЛ	- 0,046	p = 0,67
А/Р	- 0,617	p < 0,0001
А/Л	- 0,187	p = 0,079
Р/Л	- 0,057	p = 0,593

*p<0,05 **p<0,01

Анализата на резултатите презентирани во табела 47 покажува дека во групата репродуктивни хормони, ЛХ се потврди како сигнификантен фактор во униваријантната линеарна регресиона анализа, но не и во мултиваријантната, по приспособување на БМИ. (табела 47)

Табела 47. Линеарна регресиона анализа на резистин како зависна варијабла и репродуктивните хормони како независни варијабли

Варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
ФСХ	-0,007	0,000	-0,298, 0,283	0,96	-0,057	0,142	-0,325, 0,211	0,674
ЛХ	-0,145	0,073	-0,258, -0,032	0,013*	-0,074	0,157	-0,19, 0,042	0,206
ЛХ/ФСХ	-0,638	0,061	-1,190, -0,086	0,024	-0,34	0,154	-0,89, 0,210	0,222
ПРЛ	-0,032	0,005	-0,139, 0,074	0,546	0,011	0,199	-0,086, 0,107	0,828
Е2	-0,011	0,010	-0,035, 0,013	0,364	-0,012	0,147	-0,034, 0,011	0,296

Зависна варијабла: резистин *p<0,05

Во групата андрогени хормони, ниту еден не се потврди како сигнификантен фактор во униваријантната анализа, додека по земање предвид и на ефектот на БМИ, како предиктивен сигнификантен фактор статистички се потврди влијанието на СХБГ (p=0,016).

Прилагодениот R² од мултиваријантната анализа покажува дека само 9,3% од варијабилитетот на резистин се објаснува со промена на СХБГ.

Коефициентот B со вредност 0,023 иницира на заклучок дека со зголемување на СХБГ за 1mmol/l, резистинот просечно се зголемува за 0,023 (95% CI 0,004, 0,042). (табела 48)

Табела 48. Линеарна регресиона анализа за резистин како зависна варијабла и андрогените хормони како независни варијабли

Варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
ТСХ	0,102	0,006	-0,219, 0,424	0,527	0,241	0,208	-0,05, 0,532	0,103
ДХЕАС	-0,106	0,012	-0,325, 0,113	0,339	-0,087	0,258	-0,276, 0,102	0,362
Тестостерон	-0,397	0,019	-1,001, 0,208	0,195	-0,415	0,159	-0,971, 0,141	0,142
Андростендион	-0,224	0,018	-0,597, 0,149	0,235	-0,15	0,258	-0,473, 0,174	0,359
ФАИ	-0,03	0,012	-0,089, 0,03	0,323	-0,072	0,082	-0,137, -0,008	0,028
СХБГ	0,011	0,019	-0,006, 0,029	0,211	0,023	0,093	0,004, 0,042	0,016*

Зависна варијабла: резистин *p<0,05

Односот гликемија/инсулин статистички сигнификантно го афектираше резистинот без приспособување на БМИ ($p=0,039$), но не и по земање предвид на ефектот на БМИ ($p=0,753$). (табела 49)

Табела 49. Линеарна регресиона анализа за резистин како зависна варијабла и гликемија, инсулин и инсулинска резистенција како независни варијабли

Варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Гликемија	-0,685	0,018	-1,773, 0,403	0,214	-0,435	0,145	-1,453, 0,583	0,398
Инсулин	0,004	0,001	-0,023, 0,031	0,777	-0,021	0,160	-0,048, 0,006	0,131
Инсулин / Гликемија	0,014	0,001	-0,091, 0,119	0,790	-0,068	0,154	-0,171, 0,036	0,197
ХОМА-ИР	0,018	0,001	-0,132, 0,168	0,814	-0,138	0,169	-0,291, 0,015	0,076

Зависна варијабла: резистин * $p<0,05$

Три липидни параметри се потврдија како сигнификантни предиктори за резистин по приспособувањето на БМИ: тотален холестерол ($p=0,021$), ЛДЛ-Ц ($p=0,017$), и нон-ХДЛ ($p=0,032$).

Прилагодениот R² од мултиваријантната анализа покажува дека тоталниот холестерол објаснува 19% од варијабилитетот на резистин, ЛДЛ-Ц објаснува 10,5% од варијабилитетот на резистин, додека нон-ХДЛ објаснува 18,3% од промените на резистин. Вредностите на коефициентот B иницираат на заклучок дека со зголемувањето на тоталниот холестерол за 1mmol/l, резистинот просечно се намалува за 0,567 (95% CI -1,045, -0,089); со зголемувањето на ЛДЛ за 1mmol/l, резистинот просечно се намалува за 0,684 (95% CI -1,242, -0,125), со зголемување на вредностите на нон-ХДЛ за 1mmol/l, резистинот просечно се намалува за 0,512 (95% CI -0,981, -0,044). (табела 50)

Табела 50. Линеарна регресиона анализа за резистин како зависна варијабла и липидните параметри како независни варијабли

варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Вк.холестер	-0,305	0,016	-0,819, 0,21	0,242	-0,567	0,190	-1,045, -0,089	0,021*
ТГ	0,611	0,029	-0,141, 1,363	0,11	0,035	0,138	-0,738, 0,807	0,929
ХДЛ-Х	-1,184	0,034	-2,563, 0,195	0,091	-0,009	0,105	-1,55, 1,531	0,99
ЛДЛ-Х	-0,288	0,011	-0,882, 0,307	0,339	-0,684	0,215	-1,242, -0,125	0,017*
Нон-ХДЛ	-0,104	0,002	-0,587, 0,379	0,670	-0,512	0,183	-0,981, -0,044	0,032*

Зависна варијабла: резистин *p<0,05

Во групата на липопротеини, Апо-Б се потврди како сигнификантен предиктор за резистин по приспособувањето на БМИ (p=0,049), додека Апо-А беше сигнификантен предиктор во униваријантниот, но не и во мултиплиот модел н (p=0,023).

Со зголемувањето на Апо-Б липопротеинот за 1mg/dl, резистинот просечно се намалува за 0,016 (B=0,016 95% CI -0,033, 0,000). Овој липопротеин објаснува 7,4% од варијабилитетот на резистин (Adjusted R²=0,074). (табела 60)

Табела 60. Линеарна регресиона анализа за резистин како зависна варијабла и липопротеини како независни варијабли

варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Апо-А	-0,021	0,06	-0,039, -0,003	0,023*	-0,015	0,054	-0,036, 0,005	0,144
Апо-Б	-0,006	0,008	-0,022, 0,009	0,419	-0,016	0,074	-0,033, 0,000	0,049*
Апо-Б/Апо-А	0,291	0,001	-1,598, 2,180	0,760	-1,20	0,043	-3,42, 1,020	0,285
Лип (а)	0,003	0,001	-0,016, 0,021	0,79	-0,003	0,03	-0,022, 0,016	0,777

Зависна варијабла: адипонектин *p<0,05

ЦРП се покажа како инфламаторниот маркер со сигнификантно влијание на резистинот само во униваријантната линеарна регресија, односно без да се земе предвид ефектот на БМИ (p=0,03), но не и во мултиплата регресиона анализа (p=0,507). (табела 61)

Табела 61. Линеарна регресиона анализа за резистин како зависна варијабла и инфламаторните маркери како независни варијабли

варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
ЦРП-ВС	0,129	0,054	0,013, 0,245	0,03*	0,041	0,143	-0,081, 0,163	0,507
Хомоцистеин	0,007	0,000	-0,128, 0,142	0,919	0,044	0,076	-0,087, 0,176	0,503

Зависна варијабла: адипонектин *p<0,05

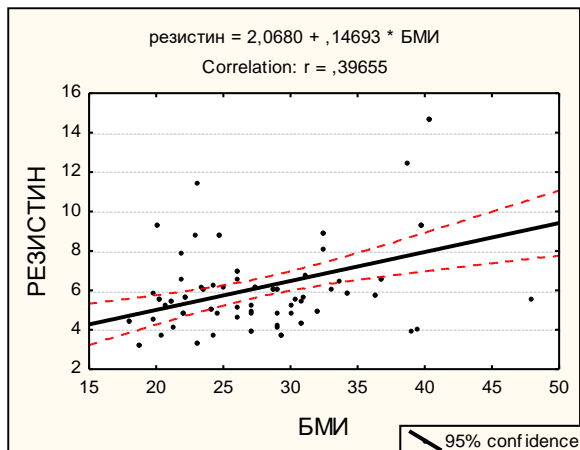
Лептинот и односот адипонектин/резистин се потврдија како сигнификантни предиктори за резистин во униваријантната регресиона анализа ($p=0,001$, $p<0,0001$ консеквентно). Во мултиваријантната анализа, како статистички сигнификантен фактор со предиктивно влијание на резистин се потврди само односот А/Р ($p<0,0001$). Со овој однос се објаснуваат 37,5% од промените на резистин (Adjusted R² =0,375). Со зголемување на односот А/Р за единица мерка, резистинот просечно се намалува за 1,083 (B= -1,083 95% CI -1,46, -0,706). (табела 62)

Табела 62. Линеарна регресиона анализа за резистин како зависна варијабла и адипоцитокините како независни варијабли

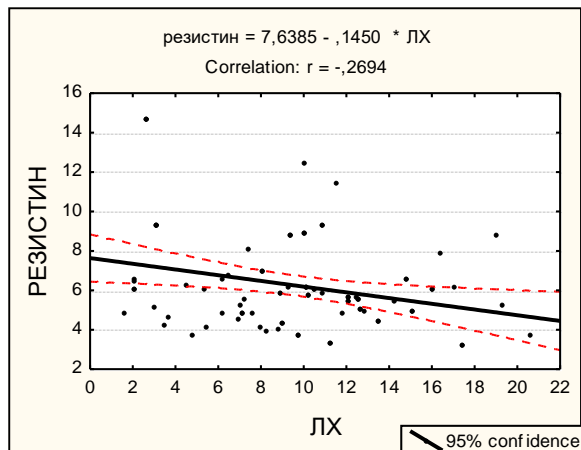
варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Лептин	0,106	0,111	0,042, 0,170	0,001* *	0,059	0,164	-0,012, 0,129	0,103
А/Р	-1,19	0,381	-1,514, -0,867	<0,000 1	-1,083	0,375	-1,46, -0,706	<0,0001
А/Л	-0,069	0,035	-0,146, 0,008	0,079	-0,038	0,148	-0,112, 0,036	0,305
Р/Л	-0,047	0,003	-0,22, 0,126	0,593	-0,005	0,138	-0,166, 0,156	0,949

Зависна варијабла: адипонектин **p<0,01

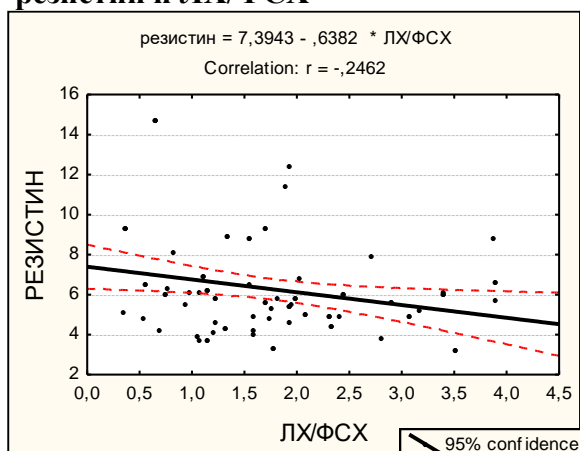
Слика 14. Корелација резистин и БМИ



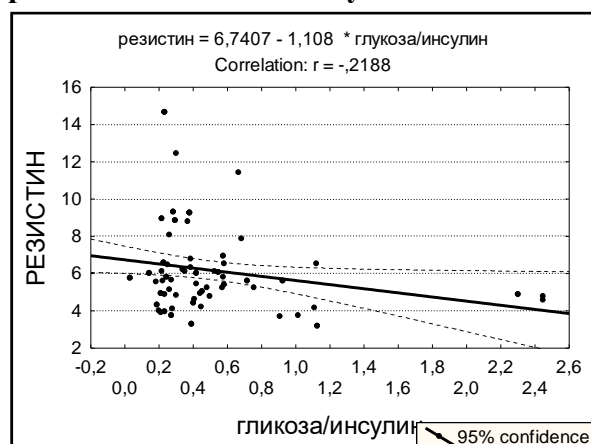
Слика 14а. Корелација резистин и ЛХ



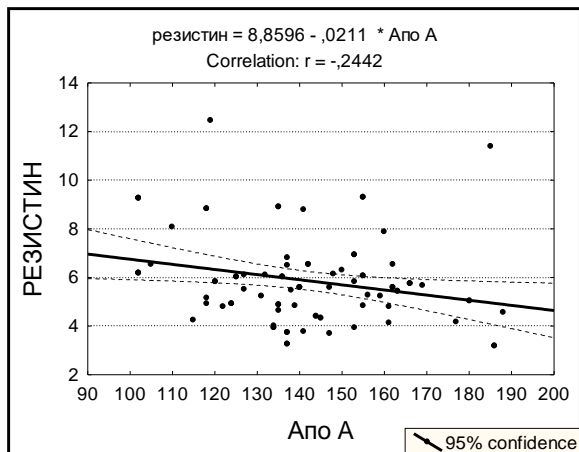
Слика 14б. Корелација резистин и ЛХ/ФСХ



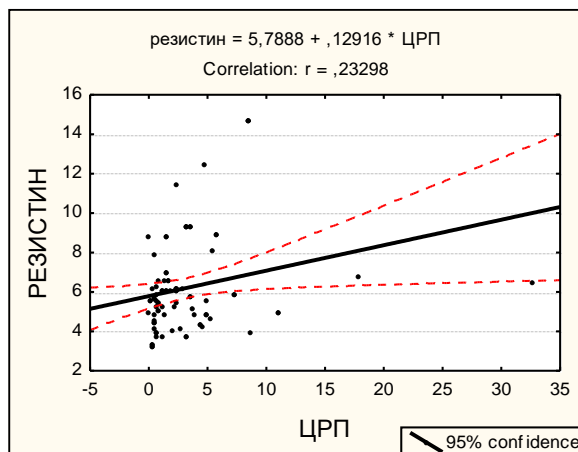
Слика 14в. Корелација резистин и гликоза/инсулин



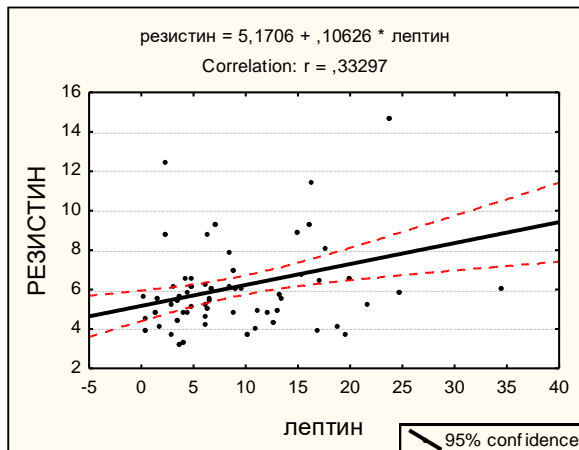
Слика 14г. Корелација резистин и Апо А



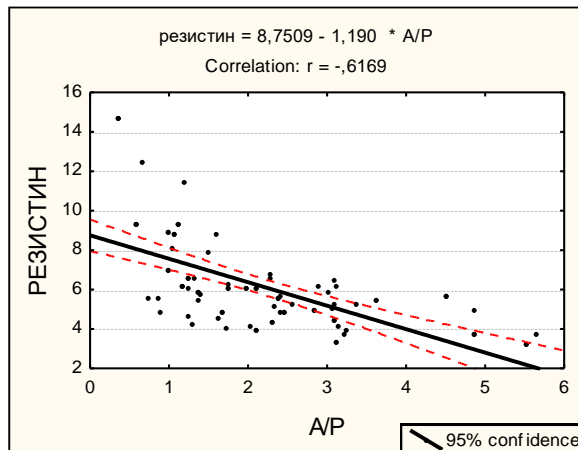
Слика 14д. Корелација резистин и ЦРП



Слика 14ѓ. Корелација резистин и лептин



Слика 14е. Корелација резистин и А/Р



ЛЕПТИН

Лептинот сигнификантно корелираше со БМИ ($p < 0,0001$), обем на половина ($p < 0,0001$), ЛХ ($p < 0,0001$), односот ЛХ/ФСХ ($p < 0,0001$), СХБГ ($p = 0,007$), инсулин ($p = 0,001$), ХОМА-ИР ($p < 0,0001$), односот инсулин/гликемија ($p = 0,016$), тотален холестерол ($p < 0,0001$), ТГ

($p=0,01$), ХДЛ-Х ($p=0,001$), ЛДЛ-Ц ($p<0,0001$), нон-ХДЛ ($p<0,0001$), Апо-Б ($p<0,0001$), односот Апо-Б/Апо-А ($p<0,0001$), ЦРП-ВС ($p=0,002$), односот А/Л ($p<0,0001$) и Р/Л ($p<0,0001$).

Позитивна, односно директна корелација беше регистрирана меѓу лептин со БМИ ($r = 0,486$), обем на половина ($r = 0,446$), инсулин ($r = 0,336$), ХОМА-ИР ($r = 0,434$), односот инсулин/гликемија ($r = 0,255$), тотален холестерол ($r = 0,393$), ТГ ($r = 0,273$), ЛДЛ-Х ($r = 0,48$), нон-ХДЛ ($r = 0,449$), Апо-Б ($r = 0,488$), Апо-Б / Апо-А1 ($r = 0,452$), и ЦРП-ВС ($r = 0,337$). Со зголемување на вредностите на овие параметри се зголемуваше вредноста на лептин, и обратно.

Негативна, односно индиректна корелација беше потврдена меѓу лептин и СХБГ ($r = -0,293$), ХДЛ-Х ($r = -0,365$), Апо-А1 ($r = -0,109$), односот А/Л ($r = -0,437$), и односот Р/Л ($r = -0,428$). Зголемување на вредностите на лептин беше асоцирано со намалувањето на овие параметри, и обратно. (табела 63)

Табела 63. Поврзаност на лептин со клинички и биохемиски параметри

Корелација лептин	r	p-value
Возраст	-0,116	= 0,279
БМИ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	0,486	< 0,0001
Обем на половина (см)	0,446	< 0,0001
Хомоцистеин ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	-0,202	= 0,068
ФСХ	-0,086	= 0,434
ЛХ	-0,072	= 0,511
ЛХ/ФСХ	-0,017	= 0,881
ПРЛ (ng/ml)	-0,0263	= 0,816
E2 (pmol/l)	-0,049	= 0,654
ТСХ(mIU/ml)	0,162	= 0,175
ДХЕАС ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0,158	= 0,17
ТЕС (nmol/l)	-0,136	= 0,203
АНД (ng/ml)	-0,148	= 0,191
ФАИ	0,201	= 0,067
СХБГ (nmol/l)	-0,293	= 0,007**
Гликемија (mmol/l)	0,13	= 0,224
Инсулин (mIU/l)	0,336	= 0,001**
ХОМА-ИР НОМА1-ИР	0,434	< 0,0001
Инсулин / гликемија	0,255	= 0,016*
Вк. холестерол (mmol/l)	0,393	< 0,000
ТГ (mmol/l)	0,273	= 0,01*
ХДЛ-Х (mmol/l)	-0,365	= 0,001**
ЛДЛ-Х (mmol/l)	0,48	< 0,000

Нон-ХДЛ	0,449	< 0,0001
Апо-А (mg/dl)	-0,109	0,316
Апо-Б (mg/dl)	0,488	< 0,0001
Апо-Б/Апо-А	0,452	< 0,0001
Лип (а) (mg/dl)	0,055	= 0,620
ЦРП-ВС (mg/l)	0,337	= 0,002**
А/Р	-0,206	0,052
А/Л	-0,437	< 0000
Р/Л	- 0,428	< 0,000

*p<0,05 **p<0,01

Во ова истражување репродуктивните и андрогените хормони не се потврдија како сигнификантни предиктори за вредноста на лептин. (табела 64, табела 65)

Табела 64. Линеарна регресиона анализа за лептин како зависна варијабла и репродуктивните хормони како независни варијабли

варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
ФСХ	-0,35	0,007	-1,237, 0,536	0,434	-0,540	0,244	-1,313, 0,233	0,168
ЛХ	-0,119	0,005	-0,479, 0,24	0,511	0,219	0,241	-0,118, 0,556	0,199
ЛХ/ФСХ	-0,132	0,00	-1,882, 1,617	0,881	1,270	0,249	-0,322, 2,862	0,116
ПРЛ	0,039	0,001	-0,29, 0,368	0,816	0,194	0,279	-0,089, 0,478	0,176
Е2	-0,017	0,002	-0,091, 0,057	0,654	-0,019	0,220	-0,085, 0,046	0,556

Зависна варијабла: лептин

Табела 65. Линеарна регресиона анализа за лептин како зависна варијабла и андрогените хормони како независни варијабли

варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
ТСХ	0,649	0,026	-0,296, 1,595	0,175	1,098	0,272	0,267, 1,929	0,1
ДХЕА-С	0,474	0,025	-0,208, 1,56	0,17	0,538	0,318	-0,029, 1,105	0,063
ТСТ	-1,221	0,019	-3,115, 0,672	0,203	-1,292	0,24	-2,949, 0,366	0,125
АНД	-0,685	0,022	-1,72, 0,350	0,191	-0,433	0,391	-1,248, 0,381	0,293
ФАИ	0,214	0,04	-0,015, 0,444	0,067	0,023	0,143	-0,220, 0,265	0,853

Зависна варијабла: лептин

Анализата на резултатите од табела покажува дека униваријантната регресиона анализа како сигнификантни параметри кои го афектираат лептинот ги потврди инсулинот ($p=0,001$), односот инсулин/гликемија ($p=0,016$), и ХОМА-ИР индексот ($p<0,0001$).

По извршеното приспособување на БМИ, сè уште статистички сигнификантно влијание на лептин имаше ХОМА-ИР индексот ($p=0,01$).

Прилагодениот R^2 од мултиваријантната анализа покажува дека 27,7% од варијабилитетот на лептин се објаснува со овој индекс, а коефициентот B со вредност 0,592 покажува дека со зголемувањето на ХОМА-ИР за единица мерка, лептинот просечно се зголемува за 0,592 (95% CI 0,145, 0,94).

Гликемијата немаше статистички сигнификантно влијание на лептинот без да се земе предвид ефектот на БМИ ($p=0,224$), но по извршеното приспособување на БМИ, истата се покажа како предиктор кој сигнификантно го афектира лептинот ($p=0,039$) и учествува во неговиот варијабилитет со 25,6% (Adjusted $R^2 =0,256$). Со зголемување на гликемијата за 1mmol/l, лептинот просечно се зголемува за 3,139 (95% CI 3,164, 6,113). (табела 66)

Табела 66. Линеарна регресиона анализа за лептин како зависна варијабла и гликемија, инсулин и инсулинска резистенција како независни варијабли

варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Гликемија	2,104	0,017	-1,308, 5,516	0,224	3,139	0,256	3,164, 6,113	0,039*
Инсулин	0,134	0,113	0,054, 0,214	0,001*	0,064	0,240	-0,017, 0,146	0,119
Инсулин / гликемија	0,394	0,065	0,076, 0,712	0,016*	0,134	0,225	-0,176, 0,444	0,393
ХОМА-ИР	0,959	0,188	0,534, 1,383	<0,0001	0,592	0,277	0,145, 0,940	0,01*

Зависна варијабла: лептин * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Униваријантната регресиона анализа ги потврди сите параметри од липидниот статус како сигнификантни предиктори за лептин.

Во мултиплата регресиона анализа, вкупниот холестерол, ЛДЛ-Ц и нон-ХДЛ се потврдија како параметри од липидниот статус, кои и понатаму статистички сигнификантно го афектираат лептинот ($p=0,002$, $p<0,0001$, $p=0,002$ консеквентно).

Прилагодениот R^2 од мултиваријантната анализа покажува дека вкупниот холестерол објаснува 30,2% од варијабилитетот на лептин, ЛДЛ објаснува 34,7%, нон-ХДЛ објаснува 30,3% од промените на лептин.

Вредностите на коефициентот B имплицираат на заклучок дека со зголемување на вкупниот холестерол за 1mmol/l, лептинот просечно се зголемува за 2,244 (95% CI 1,85, 3,634); со зголемување на ЛДЛ за 1mmol/l, лептинот просечно се зголемува за 3,170 (95% CI 1,595, 4,745); со зголемување на нон-ХДЛ за 1mmol/l, лептинот просечно се зголемува за 2,209 (95% CI 1,853, 3,564). (табела 67)

Табела 67. Линеарна регресиона анализа за лептин како зависна варијабла и липидните параметри како независни варијабли

варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Вк. хол	2,999	0,155	1,506, 4,493	<0,0001	2,244	0,302	1,854, 3,634	0,002**
ТГ	3,060	0,074	0,759, 5,360	0,01*	0,993	0,225	-1,301, 3,288	0,392
ХДЛ-Х	-7,588	0,133	-11,82, -3,36	0,001*	-2,942	0,253	-7,498, 1,614	0,203
ЛДЛ-Х	4,165	0,231	2,525, 5,805	<0,0001	3,170	0,347	1,595, 4,745	<0,0001
Нон-ХДЛ	3,192	0,202	1,839, 4,544	<0,0001	2,209	0,303	1,853, 3,564	0,002**

Зависна варијабла: лептин * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Униваријантната регресиона анализа како сигнификантни липопротеини кои го афектираат лептинот ги потврди Апо-Б и односот Апо-Б/Апо-А ($p<0,001$). Тие и по извршеното приспособување на БМИ, сè уште статистички сигнификантно влијаат на вредноста на лептин ($p<0,0001$, $p=0,006$ консеквентно).

Прилагодениот R^2 од мултиваријантната анализа покажува дека 27% од промените на лептин се објаснуваат со Апо-Б, а 22,2% од промените на лептин се објаснуваат со промени во односот Апо-Б/Апо-А.

Коефициентот В со вредност 0,106 за предиктивното влијание на Апо-Б, и 3,170 за предиктивното влијание на односот Апо-Б/Апо-А, покажуваат дека со зголемувањето на вредноста на Апо-Б за 1mg/dl, лептинот просечно се зголемува за 0,106 (95% CI 0,049, 0,163); со зголемувањето на односот Апо-Б/Апо-А за единица мерка, лептинот просечно се зголемува за 3,170 (95% CI 3,101, 18,83. (табела 68)

Табела 68.

варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
Апо-А	-0,037	0,012	-0,110, 0,036	0,316	0,036	0,158	-0,05, 0,111	0,352
Апо-Б	0,136	0,238	0,083, 0,188	<0,0001	0,106	0,270	0,049, 0,163	<0,0001
Апо-Б/Апо-А	15,391	0,204	8,794, 21,988	<0,0001	3,170	0,222	3,101, 18,830	0,006**
Лип (а)	0,025	0,005	-0,049, 0,099	0,504	-0,012	0,150	-0,082, 0,058	0,739

Зависна варијабла: лептин **p<0,01

ЦРП-инфламаторниот маркер се потврди како сигнификантен предиктор за лептин, и без да се земе предвид ефектот на БМИ ($p<0,0001$) и по земање предвид на неговиот ефект ($p=0,04$).

Со зголемувањето на Ц-реактивниот протеин за 1mg/l, лептинот просечно се зголемува за 0,369 ($B=0,369$ 95% CI 0,018, 0,721). Овој инфламаторен маркер објаснува 26,8% од варијабилитетот на лептин ($Adjusted R^2=0,268$). (табела 69)

Табела 69. Линеарна регресија со лептин како зависна варијабла и инфламаторни маркери како независни варијабли

варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
ЦРП-ВС	0,673	0,152	0,331, 1,016	<0,0001	0,369	0,268	0,018, 0,721	0,04*
Хомоцистеин	-0,223	0,01	-0,748, 0,302	0,400	-0,031	0,161	-0,521, 0,458	0,899

Зависна варијабла: лептин **p<0,01

Во групата анализирани односи на адипоцитокините, униваријантната и мултиваријантната анализа како сигнификантни предиктори кои го афектираат лептинот се издвоија два односи: адипонектин/лептин и резистин/лептин ($p<0,0001$). Тие објаснуваат 33,5%, односно 35,7% од варијабилитетот на лептин (Adjusted R²=0,335, R²=0,355 следствено).

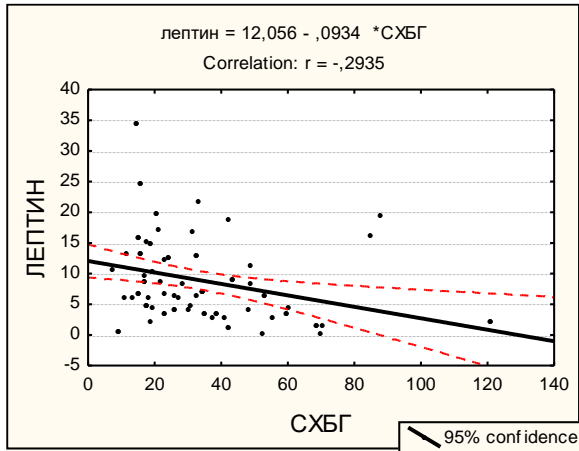
Со зголемување на односот А/Л за единица мерка, лептинот просечно се намалува за 0,4 (95% CI -0,604, -0,195), додека со зголемување на односот Р/Л за единица мерка, лептинот просечно се намалува за -0,945 (95% CI -1,381, -0,508). (табела 70)

Табела70. Линеарна регресиона анализа за лептин како зависна варијабла и односите на адипоцитокините како независни варијабли

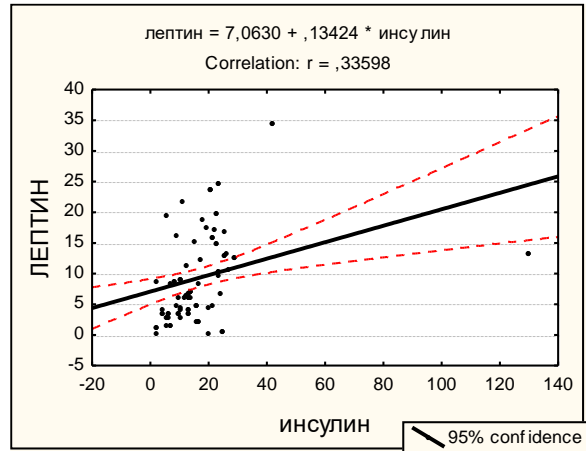
варијабла	Униваријантна линеарна регресија				Мултипла линеарна регресија			
	Unadjusted B	R ²	95% CI	p-value	Adjusted B	Adjusted R ²	95% CI	p-value
А/Р	-1,248	0,043	-2,508, 0,013	0,052	0,357	0,221	-0,961, 1,675	0,592
А/Л	-0,505	0,191	-0,726, -0,283	<0,0001	-0,40	0,335	-0,604, -0,195	<0,0001
Р/Л	-1,089	0,183	-1,579, -0,598	<0,0001	-0,945	0,357	-1,381, -0,508	<0,0001

Зависна варијабла: лептин

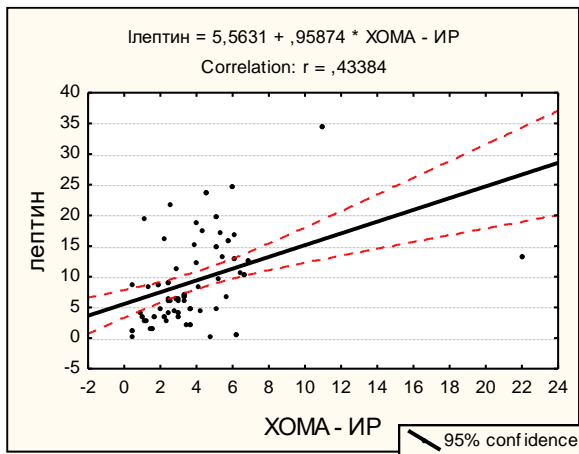
Слика 15. Корелација лептин и СХБГ



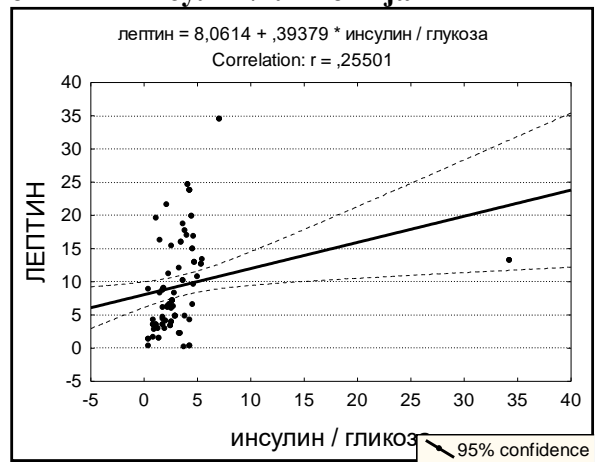
Слика 15а. Корелација лептин и инсулин



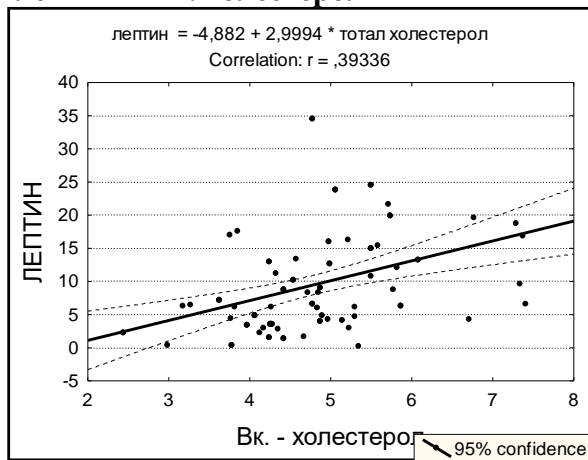
Слика 15б. Корелација лептин и ХОМА-ИР



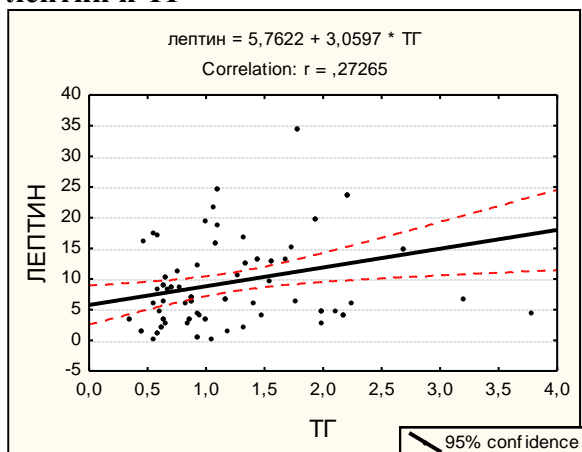
Слика 15в. Корелација лептин и инсулин/гликемија



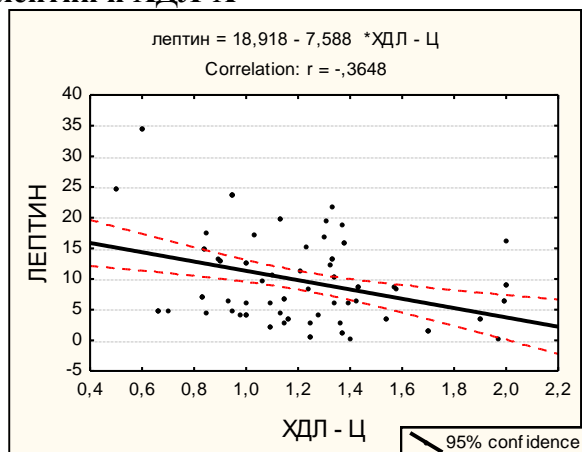
**Слика 15д. Корелација
ЛЕПТИН И ВК. ХОЛЕСТЕРОЛ**



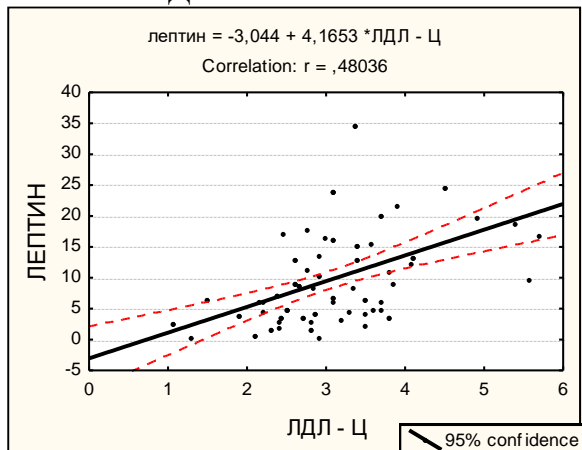
**Слика 15г. Корелација
лептин и ТГ**



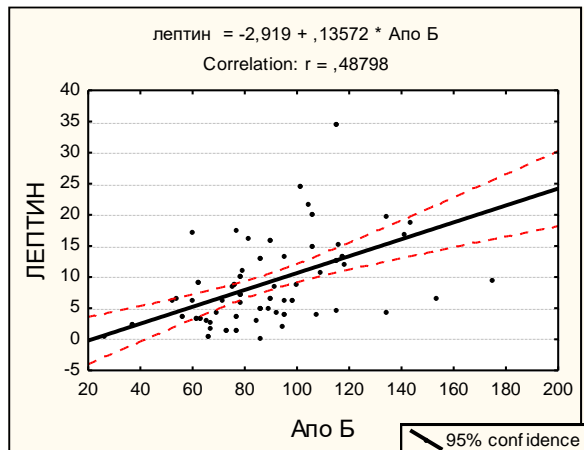
**Слика 15е. Корелација
лептин и ХДЛ-Х**



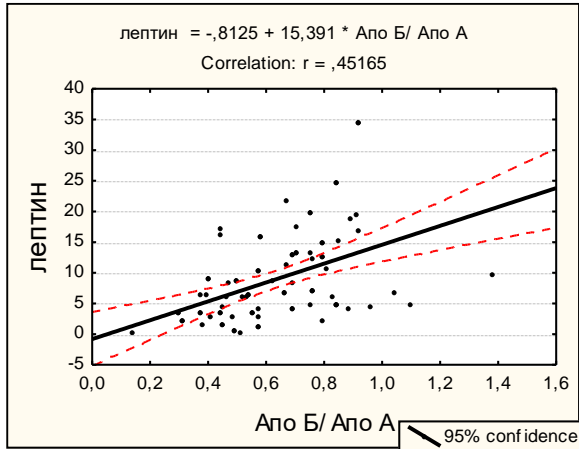
**Слика 15ж. Корелација
лептин и ЛДЛ-Х**



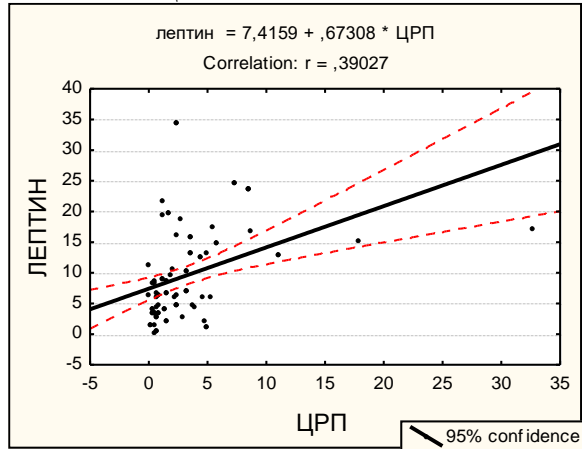
**Слика 15з. Корелација
лептин и Апо-Б**



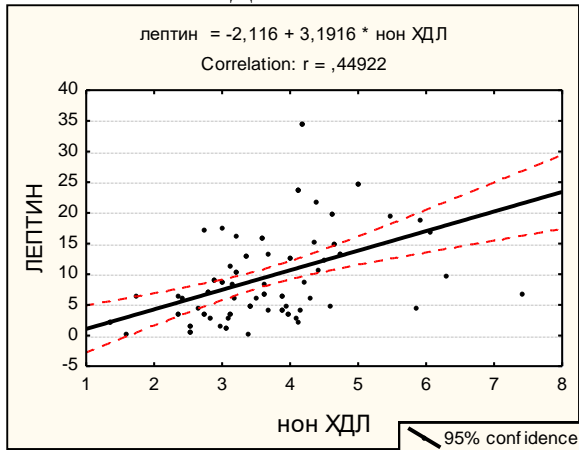
Слика 15с. Корелација лептин и Апо-Б/Апо-А



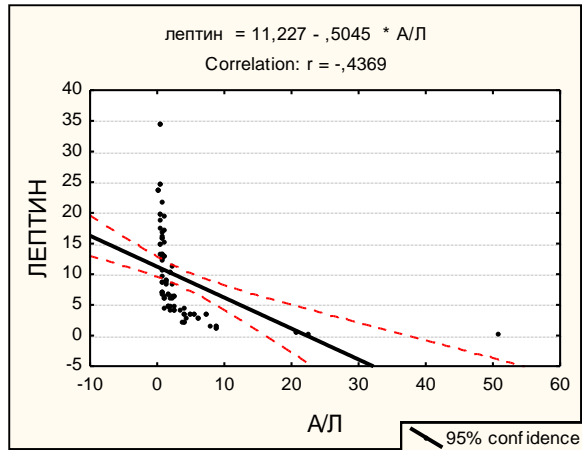
Слика 15и. Корелација лептин и ЦРП



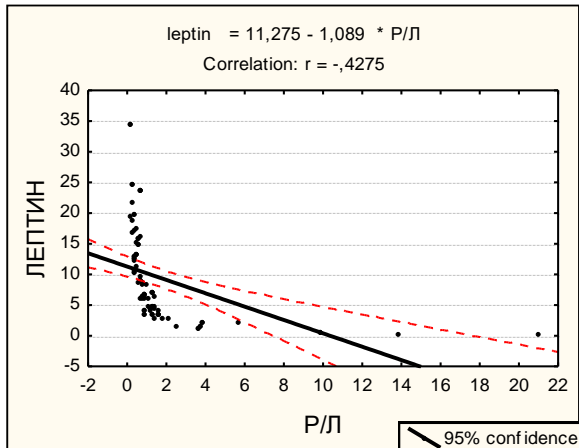
Слика 15ј. Корелација лептин и нон-ХДЛ



Слика 15к. Корелација лептин и А/Л



Слика 15л. Корелација лептин и Р/Л



Логистичка регресиона анализа беше користена да се детектираат адипоцитокините и нивните односи, сигнификантно асоцирани со инсулинска резистенција кај пациентките со полицистични овариуми.

Униваријантната логистичка регресиона анализа како фактори кои се сигнификантно поврзани со инсулинска резистенција ги потврди:

- адипонектин (OR: 0,863, 95% CI 0,78 – 0,955 p=0,002);
- лептин (OR: 1,197, 95% CI 1,071 – 1,338 p=0,002);
- односот адипонектин/резистин (OR: 0,575, 95% CI 0,389 – 0,848 p=0,005);

Табела 71.

Униваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на инсулинска резистенција			
Варијабла	Unadjusted OR	CI 95%	p-value
адипонектин	0,863	0,780 – 0,955	p=0,004**
Резистин	1,226	0,953 – 1,577	p=0,113
Лептин	1,197	1,071 – 1,338	p=0,002**
А/Р	0,575	0,389 – 0,848	p=0,005**
А/Л	0,949	0,881 – 1,024	p=0,176
Р/Л	0,879	0,813 – 1,084	p=0,391

**p<0,01

Мултиваријантната логистичка регресиона анализа како независен сигнификантен предиктор за инсулинска резистенција го потврди лептинот (p=0,003).

Зголемувањето на вредноста на лептин за 1 кај пациентитките со полицистични јажници го зголемува ризикот за инсулинска резистенција за 19,2%. (OR: 1,192, 95% CI 1,063 – 1,336);

Табела 72.

Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на инсулинска резистенција			
Варијабла	Unadjusted OR	CI 95%	p-value
адипонектин	0,879	0,715 – 1,080	p=0,218
Лептин	1,192	1,063 – 1,336	p=0,003**
А/Р	0,934	0,425 – 2,051	p=0,864

7. Дискусија

Синдромот на полицистични јајчници (ПЦОС) е еден од најкомплексните синдроми познати во модерната медицина и зафаќа значителен дел од женската популација. Кај овие индивидуи постојат промени во функционирањето на репродуктивниот систем, како и ендокрини и метаболички промени. Тој е сложен синдром кој се карактеризира со олиго и/или ановулација, хиперандрогенизам и ултразвучен наод на полицистични јајчници. Клиничката презентација е многу хетерогена, и поради тоа овој синдром е контроверзен и предизвикувачки за истражување.

Како дополнување на главните три клинички наоди кои се користат во дијагнозата на синдромот, кај афектираните жени е докажано е дека постои зголемен ризик за настанок на централна акумулација на масти и инсулинска резистенција со поголема инциденца отколку кај останатата популација. Тоа значи дека жените со ПЦОС се со зголемен ризик за инфертилитет, тип 2 дијабетес, хиперлипидемија, хипертензија и други кардиоваскуларни заболувања. Поради високата зачестеност на бројните метаболички нарушувања овој синдром се смета за важен социо-економски проблем.

Патофизиолошките механизми кои ги поврзуваат симптомите на ПЦОС со метаболички ризици не се во целост јасни. Прегледот на литературата во воведот се фокусира на улогата на адипокините кај ПЦОС, со цел да се сумира каде во моментот стоиме со објаснувањата за комплексноста на овој синдром. Промените во лачењето на хормоните на масното ткиво - адипокините се најдени кај луѓе со централна акумулација на масти како и кај оние со зголемен ризик за настанок на Т2ДМ и кардиоваскуларни болести. Јасно е дека истражувањата за улогата на адипокините кај ПЦОС претставуваат логичен чекор бидејќи за истите е покажано дека играат важна улога во хомеостазата на метаболизмот. Бидејќи метаболичките нарушувања како инсулинска резистенција и кардиоваскуларни болести се почести кај жените со ПЦОС отколку кај општата популација, може да се каже дека ПЦОС претставува добар модел за проучување на

механизмот на дејствување на адипокините. Иако се направени бројни истражувања за инсулинската резистенција кај ПЦОС, точната причина останува непозната. Можно е промените во излучувањето на адипокините да претходат на настанокот на наведените болести. Променетите концентрации на адипокините би можеле во суштина да претставуваат независен показател на ризикот од настанок на метаболички промени. Бидејќи дебелината, инсулинската резистенција се чести придружници на ПЦОС, во ова истражување се споредени концентрациите на адипокините (адипонектин, лептин, резистин) во циркулацијата кај жени со ПЦОС со концентрациите на наведените адипокини кај здрави испитанички.

Досегашните студии за нарушено лачење на адипокините кај ПЦОС даваат неконзистентни резултати. Делумно тоа може да се објасни со хетерогената манифестација на болеста, со варијации во низата на клинички и биохемиски карактеристики, како и разлики кај различни етнички групи. Во оваа студија ги испитувавме и разликите во концентрациите на адипокините кај жените со ПЦОС, групирани според телесна тежина, како и според присуство на инсулинска резистенција. Присуството на инсулинска резистенција е одредувано со ХОМА-ИР, како едноставен и широко применуван начин за квантификација на инсулинската резистенција, кој се користи во повеќето студии кои ја истражуваат оваа проблематика.

Според достапните информации, ова е прва студија која го истражува движењето на концентрациите на адипокините – адипонектин, лептин и резистин, нивниот меѓусебен однос како и нивна поврзаност со метаболичките промени кај популација на жени со ПЦОС во Р. Македонија. Дополнително целта на студијата беше да ја испитаме поврзаноста помеѓу инсулинската резистенција и адипокините (адипонектин, лептин и резистин), како и да се процени корелацијата помеѓу адипокините и антропометриските мерки за дебелина, како и липидни и инфламаторни параметри кај жените со ПЦОС.

Демографски карактеристики

Покрај клиничко-биохемиските објективни маркери кои се стандардни за жените со полицистичен оваријален синдром, во оваа студија се испитани одредени демографски карактеристики на пациентките. Истражувани се следниве демографски параметри: национална припадност, образование, пушење, спортска активност.

Оваа студија покажа дека групата пациентки со ПЦОС се сигнификантно помлади, што укажува на фактот дека оваа група пациентки уште рано се соочуваат со промените карактеристични за заболувањето и се во потрага за решавање на проблемот со кој се соочуваат. Повеќе студии кај адолесценти со ПЦОС укажуваат на хиперинсулинемија, зголемена инсулинска резистенција, и нагласени матаболички промени кај девојки со ПЦОС. Одредени студии ја истакнуваат улогата на адипокините и нивната нарушена секреција како многу важна уште во периодот на адолесценција за препознавање на понатамошниот тек и тежина на клиничките симптоми на хиперандрогенемија, репродуктивни проблеми и кардиоваскуларен ризик (4, 279).

Во однос на дистрибуцијата по националност, во ова истражување почесто се застапени жени со ПЦОС со македонска националност (73,33%), но процентуално не се разликуваа во соодносот со контролната група на жени.

Според нивото на **образование** доминираа пациентките со завршено високо образование 49,44%. Истото не говори за тоа дека синдромот помалку се сретнува во популацијата со пониско образование, но можеби степенот на образование го детерминира раното препознавање на симптомите како резултат на поголема информираност, и евентуално подостапната здравствена заштита го прави овој процент поголем во нашата студија.

Испитаничките со ПЦОС сигнификантно помалку беа **физички активни** (10,11% , $p < 0,004$).

БМИ е предложен како индикатор за метаболички аберации, како што е објавено во студијата на Graundi et.al. Испитуваната разлика за просечен БМИ кај групата со ПЦОС

беше со просечна вредност од 27,96 кг/м², и се најде како статистички значајна (p=0,000098) во однос на контролната група пациенти.

По поделбата внатре во испитуваната група, во нашата студија се покажа дека 60,7 % од испитаничките со ПЦОС имаат зголемен индекс на телесна маса над 25 кг/м². Овој наод се совпаѓа со студиите во кои е покажано дека процентот на жени со ПЦОС и зголемена телесна тежина се движи во просек од 61% во зависност од испитуваната популација (10, 94, 106).

Од другите антрополошки мерења кои се направени се најде дека постои сигнификантна разлика меѓу контролната група и групата со ПЦОС во **телесната тежина и обемот на половина**, кои беа поголеми во групата со ПЦОС (p=0,013; p=0,0017). Lim et al. во системска анализа на 106 студии и мета-анализа на 35 студии потврдува поголема преваленција на дебелина кај жените со ПЦОС. Единаесет од овие студии, од кои шест имаат и контролна група, потврдуваат зголемена преваленција на абдоминална дебелина кај жените со ПЦОС (106). Нашата студија е во согласност со овие студии дека жените со ПЦОС имаат поголема телесната тежина и обем на половина споредбено со контролната група на жени.

Односот половина/ колк (WHR) претходно беше признаен како клинички прифатен метод за идентификување пациенти со вишок на акумулирани стомачни масти. Сепак, во последно време се смета дека обемот на половина е попрактична мерка на интра-абдоминалните масти на целото тело, додека пак односот половина/колк е најкорисна мерка за мерење на степенот на дебелина за идентификување на индивидуи со ризик фактори за КВБ. Студијата открива значително ниво на преваленција на централна дебелина (WC) од 56,25% кај женската популација во Австралија (283). Во нашата студија најдовме значително зголемен обем на половина во групата жени со ПЦОС споредбено со здравата група (p<0,001).

Останатите антрополошки параметри како обем на колк и однос меѓу половина/колк во студијата не се разликуваа меѓу контролната група и групата со ПЦОС, што е во согласност со достапната литература (10, 106).

Анализата на репродуктивните хормони покажа значајна разлика во концентрацијата на ЛХ, како и односот ЛХ/ФСХ ($p < 0,001$). Невроендокрини абнормалности кои вклучуваат зголемени пикови (амплитуда и фреквенција на излучување на ЛХ (GnRH) и зголемени ЛХ/ФСХ се идентификувани како можен фактор за високо ниво на ЛХ. Зголемените андрогени ја нарушуваат хипоталамичната сензитивност на супресорното дејство на прогестеронот врз GnRH. Оваа несензитивност доведува до нарушена GnRH и гонадотропна секреција, нарушен фоликуларен развој и зголемена оваријална андрогена продукција (25). Дополнително, групата на жени со ПЦОС и аменореа имаат уште поизразени промени, тие се значајно повеќе хиперандрогени и со изразено високи концентрации на ЛХ (131, 284).

Тестостеронот е главен циркулирачки андроген, и одредување на концентрацијата на вкупниот серумски тестостерон е препорака од прв ред за одредување на андроген ексцес кај жените (282). Во нашата студија, концентрацијата на тестостеронот беше статистички значајно поголема кај испитуваната група жени со ПЦОС ($p < 0,001$). Дополнително, одредените концентрации на андростеиндион и дехидроепиандростендион исто се покажаа статистички значајно повисоки во групата жени со ПЦОС ($p < 0,001$).

ФАИ-индексот во нашата група на испитанички се потврди како сигнификантно поголем од контролната група ($< 0,001$), како што е потврдено во поголем број студии (210, 265). Понатаму ФАИ беше статистички значајно поголем во групата на ПЦОС со зголемена телесна тежина и во групата со ИР.

Ниските концентрации на СХБГ се сурогат маркер за инсулинска резистенција и вишок на андроген кој ја предвидува подложеноста за развој на метаболички синдром и гестациски дијабетес кај жени со ПЦОС (98, 285, 286, 287). Misichronis et al. во својата студија покажува дека ниските концентрации на СХБГ се асоцирани со повисоки циркулирачки андрогени особено кај жените со ПЦОС и зголемена телесна тежина. Наодите од нашата студија кореспондираат со литературата поддржувајќи го фактот за намалени концентрации на СХБГ кај жените со ПЦОС ($33,52 \pm 22,6$ наспроти $53,65 \pm 23,5$; $p < 0,001$). По поделбата која ја направивме врз основа на БМИ и врз основа на инсулинската резистенција се најде дека концентрацијата на СХБГ статистички значајно е пониска кај

жените со ПЦОС и поголем БМИ, како и кај жените со ПЦОС и ИР. Истото зборува дека постојат разлики во излучувањето на овој хормон и во самата група на жени со ПЦОС кои се потенцираат дополнително кога е поголем степенот на дебелина и кога постои инсулинска резистенција.

Дислипидемијата е честа кај жените со ПЦОС (277). Во студиите кои се објавени на оваа тема најмногу се потенцираат високите нивоа на триглицериди и ниското ниво на ХДЛ-Х. Повисоки концентрации на ЛДЛ-Х се најдени кај жените со ПЦОС кои имаат повисок БМИ (288). Други студии укажуваат дека кај жените со ПЦОС, ЛДЛ-Х е зголемена во сите групи, вклучувајќи ги и пациентките со нормална тежина во споредба со избрани контролни субјекти. Генерално објавено е дека концентрациите на ЛДЛ-Х се повисоки кај студии за жени со ПЦОС од САД отколку во медитеранските земји (289).

Во нашата студија беше најдена статистички значајна разлика во сите испитувани липидни параметри меѓу здравата група и ПЦОС-групата на жени што се потврдува со наодот за нарушен липиден профил кај жените со ПЦОС кој го репортираат повеќето студии. По поделба на групите според БМИ се утврди дека постои разлика во липидниот профил кај слабите ПЦОС-жени и оние со покачена телесна тежина, имено кај оние со зголемена телесна тежина имаме статистички значајно зголемен холестерол, триглицериди и ЛДЛ, како и намален ХДЛ-Х. Од друга страна, кај ПЦОС-жените со нормална телесна тежина не се најде разлика во концентрациите на липидите споредено со соодветна група здрави жени.

Како што споменавме во воведот, доказите сугерираат дека ПЦОС е поврзан со постоење на хронична инфламација од „низок“ степен, или пак други автори сугерираат дека синдромот е одраз на состојбата на покачена чувствителност на воспалителни клетки на цитокини и хемокини, каде што дебелината и особено централната дебелина се најголем поддржувачки фактор. За проинфламаторната состојба која е потенцирана од дебелината придонесува и присуството на инсулинска резистенција (158). Хроничната инфламација од „низок“ степен кај ПЦОС, исто така, е поврзана и со хиперандрогенизам и со хипертрофија на адипоцитите, предизвикувајќи феномен на компресија на стромата, што доведува до хипоерфузија на масното ткиво и до промени во лачењето на цитокините.

Концентрациите на воспалителните маркери во крвта, ЦРП, се повисоки кај жените со ПЦОС отколку во контроли споредени по возраст и БМИ (159, 162) иако резултатите не се целосно усогласени. Повеќето од овие студии покажаа тесна врска помеѓу нивото на воспалителни маркери и инсулинска резистенција и дебелината, особено централната дебелина. Други автори, пак, посочуваат дека хроничното воспаление од „низок степен“ забележано кај жените со ПЦОС повеќе е во функција на дебелината отколку последица на ПЦОС (137, 163). ПЦОС е асоциран и со алтерација во експресија на не-класичните инфламаторни медијатори, како хомоцистеинот. Високи концентрации на хомоцистеинот се силен ризик фактор за КВБ. Мета-анализата на *Escobar-Morreale et al., 2011*, која вклучува 2359 ПЦОС-жени и 1289 контроли од 31 студија, покажала дека концентрациите на ЦРП се во 96% повисоки кај ПЦОС-пациентите отколку кај здрави жени и истите не се зависни од дебелината (290). Спротивно на оваа студија, *González et al. 2012* објавува дека концентрацијата на ЦРП кај дебелиите жени е повисока ($>3,0\text{mg/l}$) отколку кај жени со нормална тежина ($<3,0\text{mg/l}$), независно од ПЦОС. Дополнително зголемените концентрации на ЦРП се прикриени од присуството на дебелина, и се под праг за предвидување на метаболички или кардиоваскуларен ризик (291).

Во нашата студија најдовме статистички значајни разлики меѓу концентрацијата на ЦРП-ВС, и хомоцистеин кај ПЦОС-пациентките во однос на здравата испитувана група на жени. Компаративната анализа покажа дека нема разлики во концентрациите на хомоцистеин кај ПЦОС-групата со нормална и со зголемена телесна тежина. На концентрацијата на хомоцистеинот не влијае инсулинската резистенција во нашата испитувана група што го увидовме по поделба на ПЦОС-групата според присуство и отсуство на ИР. Концентрациите на ЦРП-ВС беа статистички значајно повисоки кај ПЦОС со зголемена телесна тежина. На нивото на ЦРП-ВС во нашата испитувана група со ПЦОС се утврди дека има влијание и ИР, имено истите се повисоки во групата со ПЦОС и ИР. Оттука може да заклучиме дека ПЦОС пациентките и ИР како и покачено вс-ЦРП, имаат хронично воспаление од низок степен.

Адипонектин и ПЦОС

Според достапната светска литература, генерално е прикажано дека жените со ПЦОС имаат пониски концентрации на циркулирачки адипонектин споредено со здрави жени на иста возраст (208, 209, 210, 211, 217, 292). Во ова истражување се најдени статистички значајно пониски концентрации на адипонектин кај пациентките со ПЦОС во однос на здравите жени и истото се совпаѓа со споменатите студии.

Средните просечни концентрации на адипонектин на групата жени со ПЦОС изнесуваат $11,52 \pm 4,9$ $\mu\text{g/ml}$. Овие просечни концентрации на адипонектин во серум се споредливи со просечните концентрации кои се објавени во достапната литература за ПЦОС со концентрации кои варираат од $7,6 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ (211) до $13,7$ ($10,1-19,3$) $\mu\text{g/ml}$ (292). Контролната група во нашата студија имаше просечни концентрации на адипонектин во серум од $15,75 \pm 7,5$ и се совпаѓа со достапната литература за просечни концентрации на адипонектин кои се движат од $8,5 \pm 3,9$ $\mu\text{g/ml}$ (217) до $17,4 \pm 1,7$ $\mu\text{g/ml}$ (208). По поделбата на групата жени со ПЦОС според телесната тежина, најдовме дека концентрацијата на адипонектин во серум беше сигнификантно пониска ($p < 0,001$) во групата со зголемена телесна тежина и ПЦОС ($9,70 \mu\text{g/ml} \pm 4,4$ vs $14,3 \mu\text{g/ml} \pm 4,2$) (Табела 28). Овие концентрации се во согласност со наодот на претходни истражувачки групи кои нашле пониски концентрации на адипонектин кај дебели субјекти со ПЦОС споредено со слаби ПЦОС-жени (215, 270).

Познато е дека на концентрациите на адипонектинот во циркулацијата влијае дебелината. Влијанието на дебелината на нивото на адипонектинот е утврдено и во ова истражување: жените со зголемена телесна тежина (БМИ ≥ 25 kg/m^2) имаа значително пониски концентрации на адипонектин во плазмата во однос на жените со нормална телесна тежина (БМИ < 25 kg/m^2), како во контролната група, така и во групата жени со ПЦОС. Овие наоди се исти со наодите кои се прикажани во претходни студии (208, 214, 213, 293). По поделбата според БМИ, кај пациентките со нормален БМИ и ПЦОС најдовме статистички значајно пониски концентрации на адипонектин во серум споредбено со здрава контролна група со нормален БМИ. Дополнително во оваа студија се покажа дека концентрацијата на адипонектинот во серум е значително пониска во групата жени со

нормален БМИ и ПЦОС во споредба со здравата контролна група со нормален БМИ. Во нашата студија не најдовме разлика во концентрацијата на адипонектинот помеѓу двете групи со зголемен БМИ. Најниска концентрација на адипонектин беше најдена во групата на жени со ПЦОС и БМИ ≥ 25 кг/м² кое се совпаѓа со претходните истражувања (213, 214).

Наведените резултати укажуваат дека кај пациентките со ПЦОС постојат намалени концентрации на адипонектинот. Хипоадипонектинемиа кај пациентки со ПЦОС е најдена во студии во Италија (209), Шпанија (210), САД (217), Данска (130) и кај арапската популација (294). Нашите резултати се совпаѓаат со резултатите на Orío et al. како и на Ardawi et al. Авторите опишуваат значително намалени концентрации на адипонектинот кај жените со овој синдром и здравите жени со зголемена тежина во споредба со здрави жени со нормална тежина, при што заклучуваат дека инсулинската резистенција сама по себе или некоја друга метаболичка причина која е својствена за ПЦОС учествува во регулацијата на концентрацијата на адипонектинот кај жените со ПЦОС.

Нè интресираще да утврдиме дали постои разлика во концентрацијата на адипонектинот кога пациентките со ПЦОС беа поделени според присуство и отсуство на инсулинска резистенција. Во групата на пациентки со ПЦОС и со инсулинска резистенција концентрацијата на адипонектин во серум беше сигнификантно пониска во однос на групата без инсулинска резистенција и ПЦОС. Но кога се направи споредба меѓу групата жени со ПЦОС без инсулинска резистенција со соодветната група здрави жени, нивото на адипонектин беше статистички значајно помало кај ПЦОС-групата. Истото зборува дека нарушување на секреција на адипонектин постои кај ПЦОС без разлика на присуство на инсулинска резистенција, или пак дека нарушената секреција на адипонектин настанува многу порано пред настанокот на инсулинска резистенција кај оваа група на пациентки. Генерално нивото на адипонектин останува значително пониско кај овие две групи со ПЦОС (со и без ИР) во однос на здравата група жени.

Асоцираност на адипонектинот со испитуваните параметри

Многу студии го истакнуваат значењето на абдоминалното масно ткиво во секрецијата на адипонектинот. Слично покажуваат полски автори кои заклучуваат дека најдобри предиктори на концентрацијата на адипонектинот е односот половина / колк (англ. *Waist to hip ratio*), ФАИ (англ. *free androgen index*) и гликозна нетолеранција (295).

Кај нашите пациентки со ПЦОС докажана е обратна корелација помеѓу концентрациите на адипонектин и БМИ ($r = -0,531$), обем на половина ($r = -0,452$). Во нашата студија не најдовме поврзаност помеѓу нивото на адипонектин и односот половина/колк. Претпоставуваме дека е можно истото да се должи на различна распределба на масното ткиво кај нашиот тип на жени (медитерански тип) и жените во некои други европски земји, особено во Америка каде што абдоминалната дебелина е почесто застапена.

Во оваа студија беше најдена позитивна корелација помеѓу нивото на адипонектин и **ЛХ, како и ЛХ/ФСХ**. Постои можност нарушеното излучување на адипонектин да е поврзано со нарушената секреција на гонадотропните хормони од хипофизата. Нашиот наод е во согласност со наодот на Olszanecka-Glinianowicz et al. кои предлагаат хипотеза дека адипокините кај ПЦОС учествуваат во нарушена регулација на хипофизно-оваријалната оска (296). Адипонектинските рецептори (ADIPOR1, ADIPOR2) се детектирани во питуитарната жлезда, во клетките кои продуцираат ФСХ, ЛХ, ТСХ со што овие автори предлагаат дека адипонектинот има улога во автокрината/паракрината контрола и регулација на ослободувањето на соматотропните и гонадотропните хормони.

За да ја определиме подетално поврзаноста на концентрациите на адипонектинот со испитуваните параметри кои се релевантни во студијата, се направи линеарна регресиона анализа без и со прилагодување на моделот за индексот на телесна маса, кој сигнификантно корелираше со адипонектинот.

Анализата утврди дека влијание на концентрацијата на адипонектин имаат ЛХ ($B=0,259$), како и односот ЛХ/ФСХ ($B=1,321$) ($p<0,001$), дури и по прилагодување на моделот за БМИ, истите сигнификантно влијаат на неговата концентрација.

Оваа студија покажа дека концентрациите на инсулин и односот инсулин/ гликемија како и ХОМА-ИР кај ПЦОС-жени, со или без дебелина се значително различни од контролната група на жени.

Се знае дека хипоадипонектинемијата може да доведе до инсулинска резистенција. Анализата на корелација во оваа студија утврди дека адипонектинот негативно корелира со **инсулин, инсулин/ гликемија на гладно, како и ХОМА-ИТ** индекс. Резултатите од нашата студија покажаа силна поврзаност на адипонектинот и инсулинската резистенција покажано преку сигнификантната корелација со инсулин ($r = -0,227$), инсулин/ гликемија ($r = -0,214$), ХОМА-ИР ($r = -0,312$) (Табела 38).

Ова може да се објасни со ефектот на адипонектинот за зголемување на инсулинската сензитивност на ткивата (297).

Нашата студија укажува дека ниските концентрации на адипонектин може да бидат вклучени во развојот на инсулинска нечувствителност кај пациенти со ПЦОС. Ова беше и претходно објавено во студијата на Ogio и соработниците како и Xita и соработниците истото е најдено и кај жени со и без ПЦОС(215, 298). Делумно оваа поврзаност меѓу адипонектинот и инсулинот може да се објасни со фактот дека инсулинот ја намалува адипонектинската mRNA и неговата секреција (297).

Сигнификантна инверзна корелација помеѓу адипонектинот и ХОМА-ИР беше најдена во нашата студија и истото се потврдува со наодот во повеќето слични студии (130, 217, 265). Негативната корелација која е најдена меѓу адипонектинот и ХОМА-ИР во нашиот примерок на жени со ПЦОС, укажува дека со намалување на нивото на адипонектин се зголемува инсулинската резистенција и дека жените кои имаат ниско ниво на адипонектин имаат високо ниво на инсулинска резистенција. Надолната регулација на адипонектинот која е поврзана со дебелината може да биде механизмот преку кој дебелината може да влијае на развојот на инсулинска резистенција. Спротивно од ова, во студијата на Olszanecka-Glinianowicz et al. (296) авторите не наоѓаат корелација меѓу адипонектинот и инсулин и ХОМА-ИР. Истото го објаснуваат дека се должи на недоволен број на жени со ПЦОС со инсулинска резистенција во нивната испитувана група.

Моделот на линеарна регресија потврди дека сигнификантни фактори за предикција на концентрацијата на адипонектинот се гликемија ($p < 0,003$), инсулин ($p < 0,032$), односот инсулин/гликемија ($p < 0,044$) и ХОМА-ИР ($p < 0,034$) (Табела 41). По прилагодување на моделот за БМИ, како независен предиктор за концентрациите на адипонектинот се издвои гликемијата со 32,8%.

Сумарно податоците од ова истражување укажуваат дека постои силна негативна корелација помеѓу нивото на адипонектин и инсулинската резистенција кај жените со ПЦОС.

Познато е дека адипонектинот има антиатерогено, антиинфламаторно и антидијабетичко влијание. Ниски концентрации на адипонектин во серум се најдени кај болни со есенцијална хипертензија, коронарна артериска болест и Т2ДМ.

Направена е процена на корелацијата помеѓу адипонектинот и **липидни параметри**.

Во нашата студија најдовме значајна поврзаност на нивото на адипонектин со ТГ ($p < 0,0001$), ХДЛ-Х ($p < 0,0001$), Апо-А ($p = 0,002$), Апо-Б ($p = 0,023$), односот Апо-Б/Апо-А ($p < 0,0001$). Позитивна корелација меѓу ХДЛ-Х и плазма адипонектинот е објавена во претходни студии, што ние и го поврдивме во нашата студија (299, 300, 301).

Magge et al. во својата студија укажува дека концентрација на адипонектинот е асоцирана со неповолен липиден профил и дека адолесценти со зголемена телесна тежина имаат пониски концентрации на адипонектин отколку слабите, како и атероген липиден профил кој е асоциран со зголемена инсулинска резистенција. И по корекција на тежината и инсулинска резистенција, адипонектинот инверзно корелира со атерогените липопротеини (302). Позитивна корелација е најдена меѓу адипонектинот и ХДЛ-Х, и Апо-А, што го поткрепува фактот за протективното влијание на адипонектинот. Негативна корелација е најдена меѓу адипонектинот и ТГ ($r = -0,453$), Апо-Б ($r = -0,251$), Апо-Б /Апо-А ($r = -0,3705$), што укажува дека неговите ниски концентрации се поврзани со зголемување на концентрацијата на триглицеридите, Апо-Б и Апо-Б /Апо-А.

Со униваријантна регресиона анализа беа издвоени следниве липидни параметри кои го афектираат нивото на адипонектин: триглицериди ($p < 0,001$), ХДЛ-Х ($p < 0,001$). По

приспособување на моделот за БМИ, мултиваријантната анализа покажа дека нивото на адипонектин зависи од варијациите на триглицеридите во 33%, односно секое зголемување на триглицеридите за 1mmol/l доведува до намалување на адипонектинот за 2,049 µg/ml.

Зголемени концентрации на хомоцистеин се независен ризик фактор за рана атеросклероза како резултат на нарушување на васкуларниот ендотел (142). Додека високо сензитивно ЦРП се смета за чувствителен маркер за инфламација од „низок“ степен и предиктор на идни КВБ (303).

Нивото на испитуваните инфламаторни маркери хомоцистеин и ВС-ЦРП беше значително повисоко во групата испитанички со ПЦОС. По направената поделба во групи според БМИ, највисоки концентрации на хомоцистеинот најдовме во групата со ПЦОС и нормална тежина, споредбено со соодветната контролна група. Помеѓу двете групи со зголемена телесна тежина не се најде разлика во концентрациите на хомоцистеин. Нашите наоди се во согласност со студиите на Guzelmeric, et al. (304), како и на Celik, et al. Хиперхомоцистеинемията индуцира постојани повреди на сидот на артериските ендотелни клетки, што го забрзува развојот на тромбоза и атеросклероза (304). Авторите на овие студии наоѓаат поврзаност на хомоцистеинот и ЦРП со инсулинот ИР, БМИ.

Во нашата студија не најдовме корелација помеѓу адипонектинот и хомоцистеинот. Адипонектинот не покажа сигнификантна корелација ни со концентрациите на ХС-ЦРП.

Ниските концентрации на адипонектинот можат да служат како предиктор на прогресијата кон Т2ДМ и кардиоваскуларни болести кај жените, така што одредувањето на концентрациите на овој адипокин би можело да помогне во идентификација на оние жени со ПЦОС кои имаат посебно зголемен ризик за настанок на овие болести со цел да се почне со навремено следење и ран почеток на лечење. Одговорот дали хипоадипонектинемията е резултат на интеракција меѓу ИР и хиперандрогенемията или е внатрешна карактеристика на ПЦОС најверојатно ќе следува по изведување на поголем број раномизирани клинички студии за оваа проблематика.

Лептин и ПЦОС

Лептинот е хормон на масното ткиво кој има важна улога во одржување на енергетска рамнотежа, но исто така има важна улога и во одржување на балансот на хипоталамо-хипофизната оска. Повеќе студии ги истражуваат концентрациите на лептинот во серум кај жените со ПЦОС, пред сè поради тоа што овој синдром често е придружен со прекумерна телесна тежина и проблеми во репродукцијата. Студиите кои се занимаваат со оваа проблематика, како што е и претходно споменато, даваат различни податоци. Некои од нив покажуваат дека концентрациите на лептин кај жените со ПЦОС се поголеми во однос на контролната група на жени со иста тежина (233, 234, 235, 238), додека други автори заклучиле дека не постојат разлики во концентрациите на лептин меѓу пациентките со ПЦОС и нормоовулаторни жени, и дека неговите концентрации го изразуваат степенот на дебелина, а не хиперинсулинемија (236, 237).

Средните просечни концентрации на лептин кај жените со ПЦОС во оваа судија изнесуваат $9,48 \pm 7,6$ ng/ml. Pehlivanov et al. наоѓа концентрации од $15,03 \pm 2,3$ ng/ml, што се совпаѓа со добиениот наод во нашата студија. Erturk et al. наоѓа високи концентрации за лептинот од $55,1 \pm 24,3$ ng/ml кај жени со ПЦОС и дебелина со БМИ од $33,8 \pm 4,7$ kg/m².

Во литературата постои широк распон на концентрациите на лептин кај контролна група и тоа од $6,16$ ng/ml кај жени со нормална телесна тежина, па до $24,7 \pm 11,2$ ng/ml во група на дебели жени во менопауза во Р. Македонија (305).

Спротивно на студиите на Telli et al. и на Remsberget al. дека концентрациите на лептин се слични кај ПЦОС и здрави жени, главниот наод на нашата студија е дека независно од БМИ или инсулинската резистенција, популацијата на жени со ПЦОС има повисоки концентрации на лептин. Оваа опсервација е сосема нормална затоа што лептинот главно се синтетизира во адипоцитите, и поголема застапеност на повисок БМИ постои во групата со ПЦОС отколку во контролната група. Резултатите од ова истражување зборуваат дека концентрациите на лептин во серум на пациентки со ПЦОС сигурно не се резултат само на зголемена телесна маса, туку дека се афектирани и од други фактори кои се специфични само за ПЦОС. Ова најјасно се гледа по поделбата на контролната група и

групата на жени со ПЦОС според БМИ, каде што се најде дека концентрациите на лептинот и понатаму остануваат повисоки во двете групи на ПЦОС (со нормален БМИ и зголемен БМИ), во однос на контролната група соодветно поделена според БМИ.

Највисоки концентрации на серумски лептин е најден во групата жени со ПЦОС и БМИ $\geq 25,0$ $\text{кг}/\text{м}^2$, каде што постои статистички значајна разлика споредбено со соодветната контролна група со БМИ $\geq 25,0$ $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p=0,015$).

Значајно повисоки концентрации се најдени и кај групата ПЦОС со нормална БМИ во однос на контролната група здрави жени со нормален БМИ ($p<0,001$). Очекувано, нивото на лептин во серумот е значајно нараснато кај ПЦОС-жени со прекумерна тежина во споредба со ПЦОС-жени со нормална тежина, од што заклучуваме дека дебелината ја влошува хиперлептинемијата кај жените со овој синдром.

Дополнително сакавме да утврдиме дали инсулинската резистенција има влијание на концентрациите на лептинот во испитуваната група. Притоа нашата студија покажа дека по поделбата на групата жени со ПЦОС на оние со и без инсулинска резистенција, пресметано според ХОМА-ИР, статистички значајно повисоки концентрации на лептин има во групата со инсулинска резистенција.

Нашиот наод кореспондира со наодот во студијата на Chakrabarti J. (234)

Во студијата на Carmina E. et al. 2005 и Chakrabarti J., 2013, е покажано дека кај ПЦОС постои позитивна асоцијација меѓу лептинот и телесната тежина изразена во БМИ, со инсулинска сензитивност, како и дека корелацијата меѓу лептинот и инсулинската резистентност е директно зависна од промените на телесната тежина (209, 234).

Во ова истражување е утврдена статистички значајна поврзаност на концентрациите на лептин во серум кај ПЦОС со БМИ ($r = 0,486$), обем на половина ($r = 0,446$), што е слично со наодите во објавената светска литература.

Резултатите од нашата студија докажа силна поврзаност на лептинот со инсулинската резистенција, покажано преку сигнификантната корелација со показателите на инсулинска резистенција: инсулин ($r = 0,336$), инсулин/ гликемија ($r = 0,255$), ХОМА-ИР ($r = 0,434$).

Кај нашите испитанички не успеавме да најдеме разлика во односот половина/колк меѓу жените со ПЦОС и здравите жени. Претпоставуваме дека тоа се должи на распоредот на масно ткиво кај нашата популација, како здрави жени така и оние со ПЦОС, кој сепак е различен од популацијата која е испитувана во достапната светска литература, пред сè американската или арапската популација.

Овие резултати се совпаѓаат со студијата на Pehlivanov и соработниците кои наоѓаат цврста поврзаност меѓу нивото на лептинот и ХОМА-ИР, дури и по исклучување на влијанието на БМИ, опсегот на половина и односот половина/колк (238).

Униваријантната анализа за влијанието на гликемијата, инсулинот, инсулин/гликемија утврди дека на концентрациите на лептинот влијаат инсулинот и односот инсулин/гликемија.

Но со мултиплата регресиона анализа со прилагоден R^2 за БМИ добивме дека единствено статистички значајно влијание на концентрацијата на лептинот има ХОМА-ИР со $B=0,592$, ($p<0,001$)

Познато е дека одредени фактори како што е тестостеронот може да го намалат нивото на лептин, додека естрогените можат да го зголемат (219, 223).

Нашите резултати не покажаа поврзаност на нивото на серумскиот лептин со нивото на репродуктивните хормони. Од сите испитувани андрогени хормони, лептинот покажа сигнификантна инверзна корелација со СХГБ, што укажува дека со намалување на вредностите на СХГБ ќе расте концентрацијата на лептинот. Нашиот наод се совпаѓа со тој на Chakrabarti и сор. каде е најдена поврзаност на лептинот единствено со тестостеронот (234). Од друга страна, истражувањата на Pehlivanov и Mitkov, Remsberg et al. како и на Glinborg et al. Не наоѓаат корелација на лептинот со андрогените хормони кај жените со ПЦОС (237, 239, 306).

Во поново време истражувањата зборуваат дека лептинот може да има улога во настанок на кардиоваскуларни болести. Лептинот се поврзува со нарушена фибринолиза, хипертензија и калцификација на васкуларниот ендотел (143). Студијата на Romero et al. покажала дека високите концентрации на лептин се независен показател за зголемен ризик

од настанок на кардиоваскуларни болести кај жени со ПЦОС (240). Кај нашата група жени со ПЦОС најдовме поврзаност на концентрацијата на серумскиот лептин со концентрациите на вкупниот холестерол, триглицериди, ХДЛ-Х и ЛДЛ-Х и по отфрлање на ефектот на БМИ како значајни параметри кои се поврзани со лептинот останаа вкупниот холестерол, ЛДЛ-Х, всушност со показателите за зголемен кардиоваскуларен ризик и со ова се приклучуваме на резултатите на споменатите автори. Како сигнификантни фактори кои се предиктори на концентрациите на лептин во нашата студија се покажаа Апо-Б и односот Апо-Б/Апо-А дури и по одземање на влијанието на БМИ.

Лептинот во нашата студија позитивно корелираше со инфламаторниот маркер ЦРП-ВС ($p=0,002$), што зборува дека процесот на инфламација кој се случува на ниво на масното ткиво ја афектира секрецијата на лептинот кој исто има проинфламаторна улога. Мултиваријантната анализа утврди дека и по прилагодување за БМИ, ЦРП-ВС е предиктор на концентрациите на лептин и тоа со негово зголемување за 1 mg/l, лептинот се зголемува за 0,369 ng/ml.

Резистин и ПЦОС

Резистинот е пептид чија експресија е доминантна во макрофагите чиј број значајно се зголемува со возраста и преадипозитите на висцералното масно ткиво. Неговите концентрации се поврзуваат со метаболички нарушувања и ИР. Постојат сугестии дека е можно да е инволвиран во патогенезата на кардиоваскуларните заболувања и дијабетес, но испитувањата на тоа поле се прилично различни и збунувачки.

Денес се знае дека постојат разлики во локацијата на гените на хромозомите, и разлики во метата каде што се синтетизира овој адипокин кај различни видови. Сознанијата добиени од експериментални животни мора да се толкуваат внимателно, бидејќи механизмот на дејствување на резистинот врз метаболизмот на гликоза кај луѓето најверојатно е различен. Зголемени концентрации на резистин може да се потенцијален линк меѓу дебелината и инсулинската резистенција (242).

Контрадикторни се објавените резултати кај луѓе за неговата асоцираност со **БМИ, ИР**. Исто така нема голем број на студии кои го истражуваат резистинот кај жени со ПЦОС.

Yilmaz et al . во своите студии на група пациентки со ПЦОС наоѓаат дека резистинот има повисоки концентрации од здравата контролна група (265), но дека нема разлика во концентрациите меѓу и слаби пациентки со ПЦОС и ПЦОС-пациентки со зголемена телесна тежина. Escobar-Morreale со соработниците во својата студија наоѓа повисоки концентрации на серумски резистин само кај дебели жени со ПЦОС во споредба со жени со нормална тежина (210).

Seow и соработниците покажуваат слични концентрации за концентрацијата на резистин кај жените со ПЦОС и здравата група, иако наоѓаат дека концентрациите на mRNA во адипоцитите на жените со ПЦОС се двапати поголеми. Од друга страна, поголем број на студии како студиите на Arıkan et al. , Bideci et al., Olszanecka-Glinianowicz не наоѓаат разлики во концентрациите на резистин меѓу ПЦОС и здрави жени (266, 296, 307). Студијата на Rerpe et al. покажува дека концентрациите на серумскиот резистин се слични во европската група на ПЦОС и не-ПЦОС-контролна група без разлика на нивниот БМИ (308). Zhang и сор., не наоѓаат разлика во концентрацијата на резистин кај ПЦОС-ИР, и ПЦОС-без-ИР (309).

Резултатите од овие студии го потврдуваат и нашиот наод дека не постои разлика во концентрацијата на резистин меѓу здравите жени и жените со ПЦОС. По поделбата на групите според БМИ и понатаму не најдовме значајна разлика во концентрациите на резистинот помеѓу групите со нормална тежина и со зголемена тежина. По поделба на групата жени со ПЦОС со и без ИР, според ХОМА-ИР, повторно не најдовме значајна разлика меѓу групите.

Се смета дека БМИ е главниот фактор кој ја детерминира концентрацијата на серумскиот резистин и кај здрави субјекти и кај ПЦОС. Во некои студии е покажано дека концентрациите на резистинот се зголемени кај жени со ПЦОС независно од инсулинска

резистенција и БМИ (210, 264, 265), додека други покажуваат негова поврзаност со овие параметри (310).

Во нашата студија е најдена статистички **значајна позитивна корелација на концентрацијата на резистин во серум со БМИ**, како и со обемот на половина што се совпаѓа со наодите на претходните студии. Во нашето истражување не најдовме корелација меѓу ХОМА-ИР и нивото на серумски резистин и со ова се приклучуваме кон групата научници кои тврдат дека концентрациите на резистин се независно поврзани со ИР.

Анализирајќи ги останатите фактори важни за оваа студија утврдивме дека концентрациите на резистинот корелираат и со концентрациите на ЛХ, ЛХ/ФСХ, Апо-А, ЦРП и со лептин. Слични резултати објавуваат група кинески научници кои освен со ЛХ, наоѓаат корелација и со ЛХ/ФСХ и ХОМА-ИР (300).

Истражувањата за улогата на резистинот во настанок на инсулинска резистенција и неговото влијание на **андрогените хормони** е контроверзна. Videci et al. наоѓаат поврзаност меѓу нивото на резистин и слободен тестостерон (ФАИ) (307). Показано е дека во култивирани хумани тека клетки, резистинот ја зголемува активноста на 17 α -хидроксилаза, маркер за оваријална хиперандрогенемија во ПЦОС (126). Сепак, Lewendowski et al. не наоѓаат поврзаност меѓу концентрациите на резистин и инсулинската резистенција, андрогените хормони, и липидите во серумот на пациентки со ПЦОС (312). Слични се забележувањата и на други автори (265, 266).

Резултатите од нашата студија утврдија дека не постои корелација меѓу концентрациите на резистин и андрогените хормони. Овие резултати сугерираат дека резистинот не игра важна улога во стероидогенезата, матурацијата и развојот на ооцитите, но може да има клучна улога во регулација на дебелината.

Дополнително, објавените истражувања укажуваат дека резистинот може да игра улога во процесите на инфламација, и дека резистинот дејствува како проинфламаторен адипокин, наспроти дејството на адипонектинот кој дејствува како антиинфламаторен адипокин.

Неколку клинички и епидемиолошки студии покажуваат поврзаност меѓу концентрациите на резистинот и проинфламаторните цитокини (255, 258). Perene et al. наоѓа дека адипонектинот и резистинот корелираат со високо сензитивно ЦРП, но и во нивната студија по контролирање за годините, БМИ, процентот на масно ткиво, оваа зависност се губи (313).

Во нашата студија концентрациите на серумскиот резистин корелираат позитивно со ВС-ЦРП, кој е докажан маркер на инфламација и силен предиктор за КВБ, но оваа асоцираност е зависна од масното ткиво, бидејќи нејзиното значење се изгуби во мултиваријантната анализа по приспособување на БМИ.

Во оваа студија во биваријантната корелација не најдовме поврзаност помеѓу нивото на резистин и липидните параметри со исклучок на нивото на Апо-А. Меѓутоа со мултиплата регресиона анализа, по земање предвид на ефектот на БМИ, добивме дека на нивото на резистин значајно влијаат нивото на холестерол, ЛДЛ-Х и Апо-Б. Во нашата група не утврдивме разлики меѓу концентрациите на резистин во испитуваната група со ПЦОС и здравата група. Но сепак бидејќи најдовме разлики во концентрациите на липидните маркери (вкупниот холестерол, ЛДЛ, Апо Б) кај пациентките со ПЦОС, и за истата група испитанички утврдиме значајна предикторска важност на овие параметри за концентрациите на резистинот, можеме да заклучиме дека од промените на липидните и инфламаторните параметри ќе зависи и промената на концентрацијата на резистинот.

Во нашата група на жени со ПЦОС најдовме инверзна корелација меѓу концентрациите на серумскиот адипонектин и лептин, и адипонектин и резистин, кое е независно од БМИ и индексот на инсулинска резистенција. Ова сугерира дека излучувањето на овие адипокини од масното ткиво е реципрочно регулирано од некој заеднички фактор или дека адипонектинот, резистинот и лептинот самите се регулираат кај ПЦОС, како што е објавено за дебели пациенти со Т2ДМ (268).

Бидејќи лептинот има проинфламаторни својства, а адипонектинот се смета за антиинфламаторен цитокин, како резултат на овие нивни карактеристики почнува да се

евалуира нивниот однос адипонектин/ лептин (А/Л) однос, и се предлага како потенцијален индекс кој ја поврзува централната дебелина со нејзините метаболички и инфламаторни коморбидитети. Попрецизно, овој однос се смета за маркер за инсулинска резистенција и атеросклероза кај дебели пациенти со Т2ДМ, но и кај пациенти кои немаат хипергликемија (268, 269).

Преку заедничката интеракција адипонектинот, лептинот и резистинот учествуваат во модулирање на ризикот од метаболички нарушувања кај ПЦОС. Xita et al. во својата студија кај 74 жени со ПЦОС од Грција, наоѓа дека А/Л односот е нарушен и дека е независно асоциран со инсулинската резистенција и триглицеридите. Таа го предлага како маркер за инсулинска резистенција и инфламација од „низок“ степен, и врска со овие ризик фактори кај жените со ПЦОС (270).

Sarrey et al. во својата студија на 211 жени со ПЦОС, утврдува дека односите А/Л, А/Р, но не и односот Р/Л, покажуваат сигнификантна разлика со контролната група на здрави жени, и ги предлага за нови фактори за објаснување на ПЦОС и неговите метаболни пореметувања како БМИ, инсулин, ИР, тестостерон, СХГБ. Сепак предлага големи популациски истражувања со различен етнички профил за потврда на овие потенцијални биомаркери.

Во нашата студија најдовме дека односот **адипонектин/ лептин** е статистички значајно понизок во групата жени со ПЦОС ($p < 0,001$). И по поделбата според БМИ, овој однос остана значајно понизок во групата жени со ПЦОС, што сугерира дека кај жените со ПЦОС без разлика на БМИ постои нарушен однос А/Л.

По поделба на групата жени со ПЦОС според ИР, односот беше статистички значајно понизок во групата со ИР, но сепак и кај двете ПЦОС-групи со и без ИР, овој однос беше значајно помал споредбено со здрава контролна група.

За односот **адипонектин /резистин** слично како во студијата на Sarraу et al. најдовме дека истиот е статистички значајно намален во споредба со групата на здрави испитанички. И по поделбата според БМИ, овој однос останува низок и кај двете подгрупи (со нормален БМИ и БМИ > 25 кг/м²). Сепак не најдовме разлика во односот А/Р меѓу жените со ПЦОС

и зголемен БМИ и нивната соодветна контролна група. Истото сугерира дека овој однос зависи од БМИ и кај здрави и кај ПЦОС-жени.

По поделба на групата жени со ПЦОС, најдовме дека односот А/Р е понизок во групата со ИР, но сепак односот останува статистички значајно понизок во двете групи споредбено со здрава контролна група.

Односот **резистин/лептин** исто така се покажа променет во групата жени со ПЦОС. Имено кај нив најдовме статистички значајно намалено ниво на односот Р/Л. Истите промени на намален однос Р/Л останаа и по поделба според БМИ, што укажува дека дебелината нема влијание на промените на овој однос кај жените со ПЦОС.

Слично односот беше нарушен и по направената поделба според ИР, имено ПЦОС-жените имаа статистички значајно намален однос Р/Л, споредбено со ПЦОС без ИР.

Во нашата студија, адипонектинот покажа статистички значајна негативна корелација со односот А/Р. Мултиваријантната линеарна регресиона анализа го издвои односот А/Р како сигнификантен независен предиктор на адипонектин, и тоа дека со промена на овој однос се објаснува 75,3% од варијабилитетот на адипонектин.

Лептинот во оваа студија покажа статистички значајна негативна корелација со односот А/Л и Р/Л. Мултиваријантната линеарна регресиона анализа го издвои односот А/Р и Р/Л како сигнификантни предиктори кои објаснуваат 33,5% односно 35,7% од варијабилитетот на лептинот. Со зголемување на односот на А/Л за 1 ќе се намали концентрацијата на лептин за 0,4 ng/ml, додека со зголемување на односот Р/Л за еден лептинот ќе се намали за 0,94 ng/ml.

Резистинот во нашата испитувана група на жени со ПЦОС покажа статистички значајна негативна корелација со односот А/Р. Мултиваријантната линеарна регресиона анализа го потврди односот А/Р како независен предиктор на концентрациите на резистин, односно со промените на А/Р се објаснуваат 37,5% од промените на резистин.

Со ова во нашата студија успеавме да покажеме дека постои меѓусебен зависен однос помеѓу испитуваните цитокини, и дека нарушената секреција на еден од нив повлекува промени во секрецијата на другите испитувани адипокини.

Регресионата анализа ја изведовме со цел да утврдиме дали некои од овие адипокини имаат независна релација со инсулинската резистенција. Униваријантната логистичка регресиона анализа ги издвои адипонектинот, лептинот како и односот А/Р како значајни предиктори на инсулинска резистенција кај пациентките со ПЦОС.

Со мултиплата логистичка регресиона анализа како независен сигнификантен предиктор на инсулинска резистенција се потврди вредноста на лептин. Прилагодениот R^2 за нашиот модел укажа дека со зголемување на вредноста на лептин за 1 ng/ml се зголемува ризикот за ИР за 19,2% кај пациентките со ПЦОС.

Сумирано, ПЦОС е нарушување кое е високо асоцирано со дебелина, па оттука можеме да истакнеме дека резултатите на нашата студија несомнено покажаа дека постои променета регулација на хормоните на масното ткиво: адипонектин и лептин и резистин кај жените со ПЦОС во споредба со здрави испитувани жени. Постои можност адипокините да играат важна улога не само во метаболичките туку и во хормонските нарушувања кои постојат кај овој синдром. Исто така не е исклучено дека нарушената секреција на адипонектинот и лептинот имаат важна улога кај ПЦО-синдромот и појавата на инсулинска резистенција, иако од нашата напречно пресечна студија не може да се утврди временска рамка на појава на ИР. Секако потребни се натамошни студии кои ќе ги испитуваат промените на овие адипокини поврзано со инсулинска резистенција кај жените со ПЦОС. Доколку се потврди и се прифати нивната улога како вистински предиктори на инсулинска резистенција кај жените со ПЦОС, лекарите ќе имаат ефективна скрининг-метода за откривање на ИР во ран стадиум кај овие жени, со што се отвораат можности за рана превенција пред се на понатамошните метаболни промени кои се карактеристични за ПЦОС.

Пошироко, потенцијалната идентификација на патогенезата на инсулинската резистенција и ПЦОС во целост, би водела кон подобрување на третманот на синдромот генерално, и

намалување на појавата на бројни метаболички последици асоцирани со овој синдром, како и превенција на зголемениот ризик од кардиоваскуларни болести и дијабетес кој постои кај жените со ПЦОС.

ЗАКЛУЧОЦИ

1. За прв пат се вовеле ELISA-метод за одредување адипонектин и резистин во серум
2. За прв пат во Р. Македонија беше одредена концентрацијата на адипокините: адипонектин и резистин во серум кај здрава женска популација и кај жени со полицистичен оваријален синдром и за прв пат беше анализиран меѓусебниот однос на адипонектинот, лептинот и резистинот.
3. Пациентките со ПЦОС имаат статистички значајно помала концентрација на серумски адипонектин во споредба со контролната група. Пациентките со ПЦОС имаат значајно пониски серумски концентрации на адипонектин, независно од степенот на дебелина.
4. Пациентките со ПЦОС имаат статистички значајно повисоки серумски концентрации на лептин во споредба со контролната група. Пациентките со ПЦОС имаат значајно повисоки серумски концентрации на лептин во однос на здравите жени, независно од степенот на дебелина.
5. Нема разлика во серумските концентрациите на резистин помеѓу здрави испитанички и пациентките со ПЦОС. Нема статистички значајна разлика во концентрациите на серумски резистин кај жените со ПЦОС во зависност од дебелината и инсулинската резистенција.
6. Во групата жени со ПЦОС и инсулинска резистенција, серумските концентрации на адипонектин се значајно помали, а концентрацијата на лептин е поголема во споредба со ПЦОС без ИР.
7. Сите адипокини значајно корелираат со индексот на телесна тежина и обемот на половина во групата жени со ПЦОС.

8. Резултатите од нашата студија покажаа силна поврзаност на адипонектинот и лептинот со инсулинската резистенција, покажано преку статистички сигнификантната корелација со индексите за инсулинска резистенција: инсулин, инсулин/ гликемија, ХОМА-ИР .
9. Земајќи ги в предвид значајно покачените вредности на холестерол, триглицериди, ЛДЛ-Х и значајно намалените вредности на ХДЛ, пациентките со ПЦОС имаат атероген липиден профил и се со зголемен ризик за настанок на кардиоваскуларни болести и дислипидемија.
10. Концентрацијата на адипонектин во серум статистички значајно инверзно корелираше со концентрациите на триглицеридите, Апо-Б и Апо-Б/Апо-А1, а позитивно со ХДЛ-Х и Апо-А1.
11. Концентрацијата на лептин во серум статистички значајно корелираше со концентрациите на вк. холестерол, триглицериди, ЛДЛ-Х, Апо-Б, и Апо-Б/Апо-А1, додека негативна корелација покажа со ХДЛ-Х .
12. Концентрацијата на резистин во серум покажа статистички значајна негативна корелација со Апо-А1.
13. Постои статистички значајно намален однос на А/Л, А/Р, Р/Л кај пациентките со ПЦОС во однос на здравата контролна група на жени.
14. Со оглед на значајно повисоките вредности на показателите на инсулинска резистенција (инсулин, инсулин/ гликоза, ХОМА-ИР), пациентките со ПЦОС имаат зголемен ризик за настанок на тип 2 дијабетес.
15. Мерењето на концентрацијата на адипонектин и лептин во серум на жени со ПЦОС може да биде корисно во проценка на висината на ризикот за појава на кардиоваскуларни болести.
16. Мерење на концентрацијата на лептин во серум кај жени со ПЦОС може да биде корисно во проценка на ризикот за појава на дијабетес тип 2.

Референци

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1935 Jan 1;29(2):181–91.
2. Kovacs GT, Norman R. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge University Press; 2007. 363 p.
3. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 24;352(12):1223–36.
4. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005 Sep;34(3):677–x.
5. Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocr*. 2006 Aug 1;30(1):45–53.
6. Zawadzki JK, Dunaif A, others. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. *Polycystic ovary syndrome Boston: Blackwell Scientific*. 1992;377–84.
7. Group TREP consensus workshop. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan 1;19(1):41–7.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Nov 1;91(11):4237–45.
9. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*. 2009 Feb 1;91(2):456–88.
10. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013 Feb;14(2):95–109.
11. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010 Feb 1;25(2):544–51.
12. Wijeyaratne CN, Dilini Udayangani S, Balen AH. Ethnic-specific polycystic ovary syndrome: epidemiology, significance and implications. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2013;8(1):71–9.
13. Kumarapeli V, Seneviratne R de A, Wijeyaratne CN, Yapa RMSC, Dodampahala SH. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka. *Am J Epidemiol*. 2008 Aug 1;168(3):321–8.
14. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2008 Jul 1;139(1):59–64.
15. Vutyavanich T, Khaniyao V, Wongtra-Ngan S, Sreshtaputra O, Sreshtaputra R, Piromlertamorn W. Clinical, endocrine and ultrasonographic features of polycystic ovary syndrome in Thai women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007 Oct;33(5):677–80.

16. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Dec;51(6):779–86.
17. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):4006–11.
18. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2434–8.
19. Schüring AN, Schulte N, Sonntag B, Kiesel L. Androgens and Insulin – Two Key Players in Polycystic Ovary Syndrome. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch*. 2008 Jan 17;48(1):9–15.
20. Filicori M, Cognigni G, Dellai P, Arnone R, Sambataro M, Falbo A, et al. Role of gonadotrophin releasing hormone secretory dynamics in the control of the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 1993 Nov 1;8(suppl_2):62–5.
21. Marshall JC, Griffin ML. The role of changing pulse frequency in the regulation of ovulation. *Hum Reprod*. 1993 Nov 1;8(suppl_2):57–61.
22. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Oct;18(5):685–706.
23. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970 Apr;30(4):435–42.
24. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of Abnormal Gonadotropin Secretion in Clinically Defined Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997 Jul 1;82(7):2248–56.
25. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Aug 1;12(4):351–61.
26. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist as a Physiologic Probe in Polycystic Ovary Syndrome: Assessment of Neuroendocrine and Androgen Dynamics. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998 Jul 1;83(7):2343–9.
27. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome: Evidence for Reduced Sensitivity of the Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator to Inhibition by Estradiol and Progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998 Feb 1;83(2):582–90.
28. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994 Oct 1;79(4):1158–65.
29. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Augmented Androgen Production Is a Stable Steroidogenic Phenotype of Propagated Theca Cells from Polycystic Ovaries. *Molecular Endocrinology*. 1999 Jun 1;13(6):946–57.
30. Magoffin DA. Ovarian theca cell. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2005 Jul;37(7):1344–9.
31. Young JM, McNeilly AS. Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. *Reproduction*. 2010 Oct 1;140(4):489–504.

32. Nelson VL, Qin K, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The Biochemical Basis for Increased Testosterone Production in Theca Cells Propagated from Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001 Dec 1;86(12):5925–33.
33. Wickenheisser JK, Biegler JM, Nelson-DeGrave VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Cholesterol Side-Chain Cleavage Gene Expression in Theca Cells: Augmented Transcriptional Regulation and mRNA Stability in Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2012 Nov 14 [cited 2017 Jan 31];7(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498373/>
34. Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Differential Activity of the Cytochrome P450 17 α -Hydroxylase and Steroidogenic Acute Regulatory Protein Gene Promoters in Normal and Polycystic Ovary Syndrome Theca Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000 Jun 1;85(6):2304–11.
35. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, Hendricks KL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Retinoids and Retinol Differentially Regulate Steroid Biosynthesis in Ovarian Theca Cells Isolated from Normal Cycling Women and Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Aug 1;90(8):4858–65.
36. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, McAllister JM. Human ovarian theca cells in culture. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2006 Mar 1;17(2):65–71.
37. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007 Dec 1;8(4):331–42.
38. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015 Jan;145:213–25.
39. Bentley-Lewis R, Koruda K, Seely EW. The metabolic syndrome in women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Oct;3(10):696–704.
40. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Jan 1;91(1):48–53.
41. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Apr 1;90(4):1929–35.
42. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2006 Mar 1;29(3):270–80.
43. Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BGA. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod*. 2008 Oct 1;23(10):2352–8.
44. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999 Jan 1;22(1):141–6.
45. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999 Jan 1;84(1):165–9.
46. Kauffman RP, Baker TE, Baker VM, DiMarino P, Castracane VD. Endocrine and metabolic differences among phenotypic expressions of polycystic ovary syndrome according to

- the 2003 Rotterdam consensus criteria. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008 Jun 1;198(6):670.e1-670.e10.
47. Corbould A. Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2008 Oct 1;24(7):520–32.
 48. Cheatham B, Kahn CR. Insulin Action and the Insulin Signaling Network. *Endocrine Reviews*. 1995 Apr 1;16(2):117–42.
 49. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The Effect of Insulin on the Disposal of Intravenous Glucose: Results from Indirect Calorimetry and Hepatic and Femoral Venous Catheterization. *Diabetes*. 1981 Dec 1;30(12):1000–7.
 50. Minokoshi Y, Kahn CR, Kahn BB. Tissue-specific Ablation of the GLUT4 Glucose Transporter or the Insulin Receptor Challenges Assumptions about Insulin Action and Glucose Homeostasis. *J Biol Chem*. 2003 Sep 5;278(36):33609–12.
 51. Wassink AMJ, Olijhoek JK, Visseren FLJ. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest*. 2007 Jan;37(1):8–17.
 52. Kuller LH. Ethnic differences in atherosclerosis, cardiovascular disease and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2004 Apr;15(2):109–13.
 53. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissén M, et al. Metabolic Consequences of a Family History of NIDDM (The Botnia Study): Evidence for Sex-Specific Parental Effects. *Diabetes*. 1996 Nov 1;45(11):1585–93.
 54. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999 Aug;20(4):535–82.
 55. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2002 Jun;77(6):1095–105.
 56. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocrine Reviews*. 2012 Dec 1;33(6):981–1030.
 57. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman J-M, et al. Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Apr 1;98(4):E628–37.
 58. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound Peripheral Insulin Resistance, Independent of Obesity, in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes*. 1989 Sep 1;38(9):1165–74.
 59. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996 Aug 1;81(8):2854–64.
 60. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2000 Jun;15(6):1266–74.
 61. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic–hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod*. 2013 Mar 1;28(3):777–84.
 62. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997 Dec;18(6):774–800.

63. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends in Molecular Medicine*. 2006 Jul 1;12(7):324–32.
64. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol*. 1993 Feb;264(2 Pt 1):E197-202.
65. Lazar MA. The humoral side of insulin resistance. *Nat Med*. 2006 Jan;12(1):43–4.
66. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Jun 1;89(6):2548–56.
67. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 25;316(2):129–39.
68. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat Med*. 2005 Feb;11(2):183–90.
69. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin Inhibits the Pro-Inflammatory Transcription Factor Early Growth Response Gene-1 (Egr)-1 Expression in Mononuclear Cells (MNC) and Reduces Plasma Tissue Factor (TF) and Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002 Mar 1;87(3):1419–22.
70. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005 Mar 22;111(11):1448–54.
71. Hotamisligil GS. Role of Endoplasmic Reticulum Stress and c-Jun NH2-Terminal Kinase Pathways in Inflammation and Origin of Obesity and Diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec 1;54(suppl 2):S73–8.
72. Corbould A. Chronic testosterone treatment induces selective insulin resistance in subcutaneous adipocytes of women. *J Endocrinol*. 2007 Mar 1;192(3):585–94.
73. Allemand MC, Irving BA, Asmann YW, Klaus KA, Tatpati L, Coddington CC, et al. Effect of Testosterone on Insulin Stimulated IRS1 Ser Phosphorylation in Primary Rat Myotubes—A Potential Model for PCOS-Related Insulin Resistance. *PLoS ONE [Internet]*. 2009 Jan 26 [cited 2017 Feb 1];4(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2625432/>
74. Corbould A, Kim Y-B, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 May;288(5):E1047-1054.
75. Holmang A, Larsson BM, Brzezinska Z, Bjorntorp P. Effects of short-term testosterone exposure on insulin sensitivity of muscles in female rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 1992 Jun 1;262(6):E851–5.
76. Sjöstrand M, Gudbjörnsdottir S, Strindberg L, Lönnroth P. Delayed Transcapillary Delivery of Insulin to Muscle Interstitial Fluid After Oral Glucose Load in Obese Subjects. *Diabetes*. 2005 Jan 1;54(1):152–7.
77. Holmäng A, Niklasson M, Rippe B, Lönnroth P. Insulin insensitivity and delayed transcapillary delivery of insulin in oophorectomized rats treated with testosterone. *Acta Physiol Scand*. 2001 Apr;171(4):427–38.
78. Ciaraldi TP, Aroda V, Mudaliar S, Chang RJ, Henry RR. Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):157–63.

79. WHO | Obesity: preventing and managing the global epidemic [Internet]. WHO. [cited 2016 Feb 21]. Available from: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html
80. Oken E, Gillman MW. Fetal Origins of Obesity. *Obesity Research*. 2003 Apr 1;11(4):496–506.
81. WHO | Obesity and overweight [Internet]. WHO. [cited 2016 Feb 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
82. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998 May;47(5):699–713.
83. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Insulin Secretion in Metabolically Obese, but Normal Weight, and in Metabolically Healthy but Obese Individuals. *Obesity*. 2008 Aug 1;16(8):1881–6.
84. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EAH, et al. What Are the Physical Characteristics Associated with a Normal Metabolic Profile Despite a High Level of Obesity in Postmenopausal Women? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001 Mar 1;86(3):1020–5.
85. Björntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition*. 1997 Sep;13(9):795–803.
86. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002 Mar;282(3):E657–663.
87. Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):5044–51.
88. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-Abdominal Fat Is a Major Determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2004 Aug 1;53(8):2087–94.
89. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006 Oct 1;113(10):1203–9.
90. Garg A. Regional Adiposity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Sep 1;89(9):4206–10.
91. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and β -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002 Jun 1;32:24–34.
92. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med*. 2008;14(11–12):741–51.
93. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard J-P. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism*. 2008 Feb;34(1):2–11.
94. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. Review article: The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006 Oct 1;113(10):1148–59.
95. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. Review article: The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006 Oct 1;113(10):1148–59.

96. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Orio F, et al. Abdominal Fat Quantity and Distribution in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Extent of Its Relation to Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Jul 1;92(7):2500–5.
97. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Müller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6014–21.
98. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertility and Sterility*. 2006 May;85(5):1319–40.
99. Misichronis G, Georgopoulos NA, Marioli DJ, Armeni AK, Katsikis I, Piouka AD, et al. The influence of obesity on Androstenedione to Testosterone ratio in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and hyperandrogenemia. *Gynecol Endocrinol*. 2011;28(4):249–52.
100. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N. Androgen-Estrogen Metabolism in Women with Upper Body Versus Lower Body Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990 Feb 1;70(2):473–9.
101. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010 Sep;140(3):347–64.
102. Pantasri T, Norman RJ. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecological Endocrinology*. 2014 Feb 1;30(2):90–4.
103. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sørensen P, Helmggaard L, et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG*. 2006 Oct;113(10):1195–202.
104. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):551–66.
105. Hirschberg AL. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity and Reproductive Implications. *Women's Health*. 2009 Sep 1;5(5):529–42.
106. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Nov 1;18(6):618–37.
107. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med*. 2006 Oct 23;166(19):2081–6.
108. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Nov 1;18(6):618–37.
109. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003 Jun;79(6):1358–64.
110. Yucel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2006 May 1;126(1):81–6.
111. Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008 Jan 1;23(1):153–9.

112. Michele MD, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R, et al. Association of Obesity and Central Fat Distribution With Carotid Artery Wall Thickening in Middle-Aged Women. *Stroke*. 2002 Dec 1;33(12):2923–8.
113. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1786–807.
114. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1723–35.
115. Bouchi R, Minami I, Ohara N, Nakano Y, Nishitani R, Murakami M, et al. Impact of increased visceral adiposity with normal weight on the progression of arterial stiffness in Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2015 Mar 1;3(1):e000081.
116. Barber TM, Golding SJ, Alvey C, Wass JAH, Karpe F, Franks S, et al. Global Adiposity Rather Than Abnormal Regional Fat Distribution Characterizes Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Mar 1;93(3):999–1004.
117. Blouin K, Boivin A, Tchernof A. Androgens and body fat distribution. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Feb;108(3–5):272–80.
118. Nehir Aytan A, Bastu E, Demiral I, Bulut H, Dogan M, Buyru F. Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2016 Mar 7;1–5.
119. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update*. 2005 Jul 1;11(4):357–74.
120. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425–32.
121. Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2005 May;64(02):163–9.
122. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science*. 2013;Vol. 9(Nº 2):191–200.
123. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the Release of Adipokines by Adipose Tissue, Adipose Tissue Matrix, and Adipocytes from Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissues of Obese Humans. *Endocrinology*. 2004 May 1;145(5):2273–82.
124. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol*. 2002 Aug 1;147(2):173–80.
125. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, Norman RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction*. 2005 Nov 1;130(5):583–97.
126. Reverchon M, Ramé, Christelle, Bertoldo M, Dupont J, Ile, et al. Adipokines and the Female Reproductive Tract, Adipokines and the Female Reproductive Tract. *International Journal of Endocrinology, International Journal of Endocrinology*. 2014 Feb 18;2014, 2014:e232454.
127. Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009 Jul 1;24(7):1548–55.
128. Juonala M, Saarikoski LA, Viikari JSA, Oikonen M, Lehtimäki T, Lyytikäinen L-P, et al. A longitudinal analysis on associations of adiponectin levels with metabolic syndrome and

- carotid artery intima-media thickness. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2011;234–9.
129. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2005;288. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01058.2004>
130. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Hulstrøm V, Flyvbjerg A, et al. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol*. 2006 Aug 1;155(2):337–45.
131. Taponen S, Martikainen H, Järvelin M-R, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen A-L, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):141–7.
132. Bélanger C, Luu-The V, Dupont P, Tchernof A. Adipose Tissue Intracrinology: Potential Importance of Local Androgen/Estrogen Metabolism in the Regulation of Adiposity. *Hormone and Metabolic Research*. 2002 Nov;34(11/12):737–45.
133. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, Bujalska IJ, Stewart PM, Arlt W. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity – a site-specific role for 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol*. 2004 Nov 1;183(2):331–42.
134. Wake DJ, Strand M, Rask E, Westerbacka J, Livingstone DEW, Soderberg S, et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clinical Endocrinology*. 2007 Mar 1;66(3):440–6.
135. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat Tissue: A Steroid Reservoir and Site of Steroid Metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985 Sep 1;61(3):564–70.
136. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network*. 2006 Mar 1;17(1):4–12.
137. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Volumes Are Cross-Sectionally Related to Markers of Inflammation and Oxidative Stress. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11):1234–41.
138. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan 1;259(5091):87–91.
139. Poitou C, Viguerie N, Cancellato R, De Matteis R, Cinti S, Stich V, et al. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia*. 2005 Mar;48(3):519–28.
140. Sjöholm K, Palming J, Olofsson LE, Gummesson A, Svensson P-A, Lystig TC, et al. A Microarray Search for Genes Predominantly Expressed in Human Omental Adipocytes: Adipose Tissue as a Major Production Site of Serum Amyloid A. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Apr 1;90(4):2233–9.
141. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Oct;25(10):1416–20.
142. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2006 Oct;36(10):691–7.

143. Mancini F, Cianciosi A, Reggiani GM, Facchinetti F, Battaglia C, de Aloysio D. Endothelial function and its relationship to leptin, homocysteine, and insulin resistance in lean and overweight eumenorrheic women and PCOS patients: a pilot study. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2537–44.
144. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Apr;19(4):972–8.
145. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004 Sep;92(3):347–55.
146. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1796–808.
147. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1821–30.
148. Canello R, Henegar C, Viguier N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005 Aug;54(8):2277–86.
149. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006 Jun 1;116(6):1494–505.
150. Church TS, Willis MS, Priest EL, Lamonte MJ, Earnest CP, Wilkinson WJ, et al. Obesity, macrophage migration inhibitory factor, and weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Jun;29(6):675–81.
151. Glintborg D, Andersen M, Richelsen B, Bruun JM. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1alpha are increased in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated with adiposity, but unaffected by pioglitazone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Nov;71(5):652–8.
152. Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Mar 10;341(2):507–14.
153. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose Tissue Macrophages, Low Grade Inflammation and Insulin Resistance in Human Obesity. *Current Pharmaceutical Design*. 2008 Apr 1;14(12):1225–30.
154. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005 Nov;46(11):2347–55.
155. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006 Apr;49(4):744–7.
156. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunology Letters*. 2007 Oct 15;112(2):61–7.
157. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 Jun;15(3):297–307.

158. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2015 May 1;149(5):R219–27.
159. Ruan X, Dai Y. Study on Chronic Low-Grade Inflammation and Influential Factors of Polycystic Ovary Syndrome. *Med Princ Pract*. 2009 Feb 9;18(2):118–22.
160. Sayin NC, Gücer F, Balkanli-Kaplan P, Yüce MA, Ciftci S, Küçük M, et al. Elevated serum TNF-alpha levels in normal-weight women with polycystic ovaries or the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med*. 2003 Mar;48(3):165–70.
161. Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5592–6.
162. Tosi F, Dorizzi R, Castello R, Maffeis C, Spiazzi G, Zoppini G, et al. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009 Nov 1;161(5):737–45.
163. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AFH, Schill T, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004 Apr;150(4):525–32.
164. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. EVIDENCE OF PROATHEROGENIC INFLAMMATION IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. *Metabolism*. 2009 Jul;58(7):954–62.
165. Chazenbalk G, Trivax BS, Yildiz BO, Bertolotto C, Mathur R, Heneidi S, et al. Regulation of Adiponectin Secretion by Adipocytes in the Polycystic Ovary Syndrome: Role of Tumor Necrosis Factor- α . *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):935–42.
166. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2012 Dec 1;28(12):974–8.
167. Arner P, Bernard S, Salehpour M, Possnert G, Liebl J, Steier P, et al. Dynamics of human adipose lipid turnover in health and metabolic disease. *Nature*. 2011 Sep 25;478(7367):110–3.
168. Lundgren M, Svensson M, Lindmark S, Renström F, Ruge T, Eriksson JW. Fat cell enlargement is an independent marker of insulin resistance and ‘hyperleptinaemia’. *Diabetologia*. 2007 Mar;50(3):625–33.
169. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1337–44.
170. Lönn M, Mehlig K, Bengtsson C, Lissner L. Adipocyte size predicts incidence of type 2 diabetes in women. *FASEB J*. 2010 Jan;24(1):326–31.
171. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*. 2000 Dec;43(12):1498–506.
172. Yang X, Jansson P-A, Nagaev I, Jack MM, Carvalho E, Sunnerhagen KS, et al. Evidence of impaired adipogenesis in insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 May 14;317(4):1045–51.
173. Brook CG, Lloyd JK. Adipose cell size and glucose tolerance in obese children and effects of diet. *Arch Dis Child*. 1973 Apr;48(4):301–4.

174. Stern JS, Batchelor BR, Hollander N, Cohn CK, Hirsch J. Adipose-cell size and immunoreactive insulin levels in obese and normal-weight adults. *Lancet*. 1972 Nov 4;2(7784):948–51.
175. Jernås M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson P-A, Gabrielsson BG, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J*. 2006 Jul;20(9):1540–2.
176. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):1023–33.
177. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008 Jun 5;453(7196):783–7.
178. Tchoukalova YD, Koutsari C, Karpyak MV, Votruba SB, Wendland E, Jensen MD. Subcutaneous adipocyte size and body fat distribution. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan;87(1):56–63.
179. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):1023–33.
180. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest*. 2007 Mar;30(3):210–4.
181. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005 Nov;46(11):2347–55.
182. Koska J, Stefan N, Dubois S, Trinidad C, Considine RV, Funahashi T, et al. mRNA concentrations of MIF in subcutaneous abdominal adipose cells are associated with adipocyte size and insulin action. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Aug;33(8):842–50.
183. Varady KA, Tussing L, Bhutani S, Braunschweig CL. Degree of weight loss required to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women. *Metab Clin Exp*. 2009 Aug;58(8):1096–101.
184. Pasarica M, Tchoukalova YD, Heilbronn LK, Fang X, Albu JB, Kelley DE, et al. Differential Effect of Weight Loss on Adipocyte Size Subfractions in Patients With Type 2 Diabetes. *Obesity*. 2009 Oct 1;17(10):1976–8.
185. Löfgren P, Andersson I, Adolfsson B, Leijonhufvud B-M, Hertel K, Hoffstedt J, et al. Long-Term Prospective and Controlled Studies Demonstrate Adipose Tissue Hypercellularity and Relative Leptin Deficiency in the Postobese State. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Nov 1;90(11):6207–13.
186. Tzontcheva A. The Secret Life of Fat: What are Fat Cells Doing for the Regulation of Metabolism. *Journal of Medical Biochemistry*. 2008;27(4):401–408.
187. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Jornal de Pediatria [Internet]*. 2007 Nov 6 [cited 2017 Jan 24];0(0). Available from: http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=1713&cod=&idSecao=3
188. Nedvídková J, Smitka K, Kopský V, Hainer V. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res*. 2005;54(2):133–40.
189. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003 Jun 12;423(6941):762–9.

190. 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. *Nat Med* [Internet]. 2002;8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm788>
191. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao T-S, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Jul 13;101(28):10308–13.
192. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001 Aug;7(8):947–53.
193. 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*. 2002 Oct 7;8(11):1288–95.
194. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature medicine*. 2001;7(8):941–946.
195. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone? *Diabetes Care*. 2003 Aug 1;26(8):2442–50.
196. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003 Mar;148(3):293–300.
197. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996 May 3;271(18):10697–703.
198. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1999;257. Available from: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1999.0255>
199. Delporte ML, Brichard SM, Hermans MP, Beguin C, Lambert M. Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Jan;58(1):22–9.
200. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of Adiponectin Causes Insulin Resistance and Neointimal Formation. *J Biol Chem*. 2002 Jul 19;277(29):25863–6.
201. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*. 2005 Feb;6(1):13–21.
202. Christou GA, Kiortsis DN. Adiponectin and lipoprotein metabolism. *Obes Rev*. 2013;14(12):939–49.
203. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002 Jul;8(7):731–7.
204. Schraw T, Wang ZV, Halberg N, Hawkins M, Scherer PE. Plasma Adiponectin Complexes Have Distinct Biochemical Characteristics. *Endocrinology*. 2008 May;149(5):2270–82.
205. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002 Sep;51(9):2734–41.
206. Rathmann W, Haastert B, Herder C, Hauner H, Koenig W, Meisinger C, et al. Differential association of adiponectin with cardiovascular risk markers in men and women? The KORA survey 2000. *Int J Obes*. 2006 Nov 21;31(5):770–6.
207. Xu A, Chan KW, Hoo RLC, Wang Y, Tan KCB, Zhang J, et al. Testosterone Selectively Reduces the High Molecular Weight Form of Adiponectin by Inhibiting Its Secretion from Adipocytes. *J Biol Chem*. 2005 May 6;280(18):18073–80.

208. Aroda V, Ciaraldi TP, Chang S-A, Dahan MH, Chang RJ, Henry RR. Circulating and cellular adiponectin in polycystic ovary syndrome: relationship to glucose tolerance and insulin action. *Fertility and Sterility*. 2008 May 1;89(5):1200–8.
209. Carmina E, Orio F, Palomba S, Cascella T, Longo RA, Colao AM, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2005 Mar 1;152(3):389–94.
210. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Álvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, et al. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod*. 2006 Sep 1;21(9):2257–65.
211. Spranger J, Mohlig M, Wegewitz U, Ristow M, Pfeiffer AFH, Schill T, et al. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2004 Dec;61(6):738–46.
212. Gulcelik NE, Aral Y, Serter R, Demir Y, Çulha C. Adiponectin is an independent determinant of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2006 Jan 1;22(9):511–5.
213. Pangaribuan B, Yusuf I, Mansyur M, Wijaya A. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2011 Dec 1;2(6):235–45.
214. Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D, Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2003 Sep 1;18(9):1790–6.
215. Orio F, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni R, Pagano C, et al. Adiponectin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003 Jun 1;88(6):2619–23.
216. Lagaly DV, Aad PY, Grado-Ahuir JA, Hulsey LB, Spicer LJ. Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function. *Mol Cell Endocrinol*. 2008 Mar 12;284(1–2):38–45.
217. Sepilian V, Nagamani M. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Soc Gynecol Investig*. 2005 Feb;12(2):129–34.
218. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell*. 1998 Feb 20;92(4):437–40.
219. Rayner DV, Trayhurn P. Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med*. 2001;79(1):8–20.
220. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):292–5.
221. Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology*. 1997 Aug;138(8):3395–401.
222. Kulkarni RN, Wang ZL, Wang RM, Hurley JD, Smith DM, Ghatei MA, et al. Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, in vivo, in mice. *J Clin Invest*. 1997 Dec 1;100(11):2729–36.
223. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:413–37.
224. Gnacińska M, Małgorzewicz S, Stojek M, Łysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):150–7.

225. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and β -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002 Jun 1;32(s3):24–34.
226. Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, Lucantoni R, Berselli ME, Petroni ML, et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *International journal of obesity*. 1999;23(10):1066–1073.
227. Mahabir S, Baer D, Johnson LL, Roth M, Campbell W, Clevidence B, et al. Body Mass Index, percent body fat, and regional body fat distribution in relation to leptin concentrations in healthy, non-smoking postmenopausal women in a feeding study. *Nutrition Journal*. 2007;6:3.
228. Ruhl CE, Harris TB, Ding J, Goodpaster BH, Kanaya AM, Kritchevsky SB, et al. Body mass index and serum leptin concentration independently estimate percentage body fat in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2007 Apr;85(4):1121–6.
229. Friedman JM. A War on Obesity, Not the Obese. *Science*. 2003 Feb 7;299(5608):856–8.
230. Hosoi T, Ozawa K. Possible Pharmacological Approach Targeting Endoplasmic Reticulum Stress to Ameliorate Leptin Resistance in Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2016 Jun 8 [cited 2017 Feb 13];7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4896911/>
231. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):1072–6.
232. Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in reproduction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Dec;14(6):458–64.
233. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Nov;81(11):4166–9.
234. Chakrabarti J. Serum Leptin Level in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Correlation with Adiposity, Insulin, and Circulating Testosterone. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(2):191–6.
235. El Orabi H, Abou Ghalia A, Khalifa A, Mahfouz H, El Shalkani A, Shoieb N. Serum leptin as an additional possible pathogenic factor in polycystic ovary syndrome. *Clinical Biochemistry*. 1999 Feb;32(1):71–5.
236. Telli MH, Yildirim M, Noyan V. Serum leptin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2002 May;77(5):932–5.
237. Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans RW, McHugh-Pemu K. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2002;78(3):479–486.
238. Pehlivanov PB, Mitkov M. Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2009 Jan 1;14(2):153–9.
239. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001 Dec 18;104(25):3052–6.
240. Romero-Corral A, Sierra-Johnson J, Lopez-Jimenez F, Thomas RJ, Singh P, Hoffmann M, et al. Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 Jul;5(7):418–25.

241. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002;13(1):18–23.
242. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001 Jan 18;409(6818):307–12.
243. Ghosh S, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ehtesham NZ. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications. *Gene*. 2003 Feb 13;305(1):27–34.
244. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-Dependent Multimeric Assembly of Resistin Family Hormones. *Science*. 2004 May 21;304(5674):1154–8.
245. Daquinag AC, Zhang Y, Amaya-Manzanares F, Simmons PJ, Kolonin MG. An Isoform of Decorin Is a Resistin Receptor on the Surface of Adipose Progenitor Cells. *Cell Stem Cell*. 2011 Jul 8;9(1):74–86.
246. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al. Correlation between Serum Resistin Level and Adiposity in Obese Individuals. *Obesity*. 2003 Aug;11(8):997–1001.
247. Yang G, Li L, Fang C, Zhang L, Li Q, Tang Y, et al. Effects of free fatty acids on plasma resistin and insulin resistance in awake rats. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2005 Sep 1;54(9):1142–6.
248. Yang R-Z, Huang Q, Xu A, McLenithan JC, Eisen JA, Shuldiner AR, et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Oct 24;310(3):927–35.
249. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006 Apr;49(4):744–7.
250. Nohira T, Nagao K, Kameyama K, Nakai H, Fukumine N, Okabe K, et al. Identification of an alternative splicing transcript for the resistin gene and distribution of its mRNA in human tissue. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jul;151(1):151–4.
251. Nogueiras R, Gallego R, Gualillo O, Caminos JE, García-Caballero T, Casanueva FF, et al. Resistin is expressed in different rat tissues and is regulated in a tissue- and gender-specific manner. *FEBS Letters*. 2003 Jul 31;548(1–3):21–7.
252. Szalowska E, Elferink MGL, Hoek A, Groothuis GMM, Vonk RJ. Resistin is more abundant in liver than adipose tissue and is not up-regulated by lipopolysaccharide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug;94(8):3051–7.
253. Minn AH, Patterson NB, Pack S, Hoffmann SC, Gavrilova O, Vinson C, et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Oct 17;310(2):641–5.
254. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;88(3):1394–7.
255. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med*. 2004 Apr;255(4):439–47.
256. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest*. 2003 Jan 15;111(2):225–30.
257. Ukkola O. Resistin - a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol*. 2002 Nov 1;147(5):571–4.
258. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an Adipokine with Potent Proinflammatory Properties. *The Journal of Immunology*. 2005 May 1;174(9):5789–95.

259. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):932–9.
260. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5452–5.
261. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1844–8.
262. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct;88(10):4848–56.
263. Kielstein JT, Becker B, Graf S, Brabant G, Haller H, Fliser D. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jul;42(1):62–6.
264. Seow K-M, Juan C-C, Ho L-T, Hsu Y-P, Lin Y-H, Huang L-W, et al. Adipocyte resistin mRNA levels are down-regulated by laparoscopic ovarian electrocautery in both obese and lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2007 Apr;22(4):1100–6.
265. Yilmaz M, Bukan N, Demirci H, Oztürk C, Kan E, Ayvaz G, et al. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Apr;25(4):246–52.
266. Arikan Ş, Bahceci M, Tuzcu A, Kale E, Gökalp D. Serum resistin and adiponectin levels in young non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2010 Mar 1;26(3):161–6.
267. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O’Rahilly S, Balkau B, et al. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2345–9.
268. Inoue M, Yano M, Yamakado M, Maehata E, Suzuki S. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2006 Sep 1;55(9):1248–54.
269. Norata GD, Raselli S, Grigore L, Garlaschelli K, Dozio E, Magni P, et al. Leptin:Adiponectin Ratio Is an Independent Predictor of Intima Media Thickness of the Common Carotid Artery. *Stroke*. 2007 Oct 1;38(10):2844–6.
270. Xita N, Papassotiriou I, Georgiou I, Vounatsou M, Margeli A, Tsatsoulis A. The adiponectin-to-leptin ratio in women with polycystic ovary syndrome: relation to insulin resistance and proinflammatory markers. *Metabolism*. 2007 Jun;56(6):766–71.
271. Sarray S, Madan S, Saleh LR, Mahmoud N, Almawi WY. Validity of adiponectin-to-leptin and adiponectin-to-resistin ratios as predictors of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2015 Aug;104(2):460–6.
272. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin Resistance Early in Adulthood in Subjects Born with Intrauterine Growth Retardation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000 Apr 1;85(4):1401–6.
273. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Oct;18(5):671–83.
274. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 May 1;95(5):2038–49.
275. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou S-A, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2011 Nov 1;17(6):741–60.
276. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic Aspects of the Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2012 Oct;33(5):812–41.
277. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2013;56(3):137.
278. Bickerton AST, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol*. 2005 Feb 1;58(2):151–4.
279. Battaglia C, Mancini F, Cianciosi A, Busacchi P, Facchinetti F, Marchesini GR, et al. Vascular risk in young women with polycystic ovary and polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2008 Feb;111(2 Pt 1):385–95.
280. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001 Nov 21;286(19):2421–6.
281. Bacopoulou F, Efthymiou V, Landis G, Rentoumis A, Chrousos GP. Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents. *BMC Pediatr* [Internet]. 2015 May 4 [cited 2017 Mar 4];15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446827/>
282. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct 1;171(4):P1–29.
283. Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *Journal of Internal Medicine*. 2003 Dec 1;254(6):555–63.
284. Strowitzki T, Capp E, von Eye Corleta H. The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Apr;149(2):178–81.
285. Glueck CJ, Morrison JA, Daniels S, Wang P, Stroop D. SEX HORMONE BINDING GLOBULIN, OLIGOMENORRHEA, POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, AND CHILDHOOD INSULIN at 14 Years of Age PREDICT METABOLIC SYNDROME AND CLASS III OBESITY AT 24 Years. *J Pediatr*. 2011 Aug;159(2):308–13.e2.
286. Moran LJ, Teede HJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Wittert GA. Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2013 Jul 1;36(11):1004–10.
287. Veltman-Verhulst SM, van Haften TW, Eijkemans MJC, de Valk HW, Fauser BCJM, Goverde AJ. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2010 Dec 1;25(12):3123–8.

288. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2011 Mar 1;95(3):1073–1079.e11.
289. Essah PA, Nestler JE, Carmina E. Differences in dyslipidemia between American and Italian women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2008 Jan;31(1):35–41.
290. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Gonzalez F. CIRCULATING INFLAMMATORY MARKERS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1048-58.e1-2.
291. González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*. 2012 Mar 10;77(4):300–5.
292. Sieminska L, Marek B, Kos-Kudla B, Niedziolka D, Kajdaniuk D, Nowak M, et al. Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relation to clinical, metabolic and endocrine parameters. *J Endocrinol Invest*. 2004 Jun;27(6):528–34.
293. Mirza SS, Shafique K, Shaikh AR, Khan NA, Anwar Qureshi M. Association between circulating adiponectin levels and polycystic ovarian syndrome. *J Ovarian Res*. 2014 Feb 7;7:18.
294. Ardawi MSM, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2005 Jun 1;83(6):1708–16.
295. Sieminska L, Marek B, Kos-Kudla B, Niedziolka D, Kajdaniuk D, Nowak M, et al. Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relation to clinical, metabolic and endocrine parameters. *J Endocrinol Invest*. 2014 Apr 2;27(6):528–34.
296. Olszanecka-Glinianowicz M, Kuglin D, Dąbkowska-Huó A, Skałba P. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2011 Jan 1;154(1):51–6.
297. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes*. 2003 Jul;52(7):1779–85.
298. Xita N, Papassotiriou I, Georgiou I, Vounatsou M, Margeli A, Tsatsoulis A. The adiponectin-to-leptin ratio in women with polycystic ovary syndrome: relation to insulin resistance and proinflammatory markers. *Metab Clin Exp*. 2007 Jun;56(6):766–71.
299. Verges B. Adiponectin Is an Important Determinant of ApoA-I Catabolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006 Jun 1;26(6):1364–9.
300. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci*. 2002 Aug;103(2):137–42.
301. Martin LJ, Woo JG, Daniels SR, Goodman E, Dolan LM. The relationships of adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4255–9.
302. Magge SN, Stettler N, Koren D, Levitt Katz LE, Gallagher PR, Mohler ER, et al. Adiponectin is associated with favorable lipoprotein profile, independent of BMI and insulin resistance, in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1549–54.
303. Md D. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: a need for screening tools to target interventions., Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. *Nutrition*. 2013 Feb;29, 29(2, 2):379, 379–86.

304. Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(9):505–10.
305. Ugrinska A, Miladinova D, Trajkovska M, Zdravkovska M, Kuzmanovska S, Tripunoski T, et al. Correlation of serum leptin with anthropometric parameters and abdominal fat depots determined by ultrasonography in overweight and obese women. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2013;34(1):115–9.
306. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Hulstrøm V, Flyvbjerg A, et al. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol*. 2006 Aug 1;155(2):337–45.
307. Bideci A, Camurdan MO, Yeşilkaya E, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, leptin and resistin levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Aug;34(4):578–84.
308. Pepene CE. Evidence for visfatin as an independent predictor of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2012 Jan 1;76(1):119–25.
309. Zhang J, Zhou L, Tang L, Xu L. The plasma level and gene expression of resistin in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2011 Dec 1;27(12):982–7.
310. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al. Endothelial Dysfunction in PCOS: Role of Obesity and Adipose Hormones. *The American Journal of Medicine*. 2006 Apr;119(4):356.e1-356.e6.
311. Wang Y, Xie X, Zhu W. Serum adiponectin and resistin levels in patients with polycystic ovarian syndrome and their clinical implications. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2010 Oct;30(5):638–42.
312. Lewandowski KC, Szosland K, O’Callaghan C, Tan BK, Randeva HS, Lewinski A. Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: A significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *MGM*. 2005 May 1;85(1):61–9.
313. Pepene CE. Evidence for visfatin as an independent predictor of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome: Serum visfatin and endothelial damage in PCOS.... *Clinical Endocrinology*. 2012 Jan;76(1):119–25.