

Policistinių kiaušidžių sindromu sergančių moterų hiperandrogenizmo rodikliai ir jų kritinės reikšmės

Lina Zabulienė¹
Zita Aušrelė Kučinskienė²
Eglė Marija Jakimavičienė³
Gražina Drąsutienė⁴
Janina Tutkuvienė³

Santrauka

Biocheminis ir klinikinis hiperandrogenizmas yra svarbus policistinių kiaušidžių sindromo (PKS) komponentas. Androgenų rodiklių tyrimų rezultatai įvairuoja tarp populiacijų, priklauso nuo individualių veiksnių, laboratorinės tyrimo metodikos. Plaukuotumas priklauso nuo etninių, paveldėtų veiksnių, todėl turi būti vertinamas atsižvelgiant į populiacijai būdingą įvairovę.

Tyrimo tikslas – nustatyti sveikų moterų androgenemijos bei kūno dangos plaukuotumo įvairovę ir palyginti skirtingų hiperandrogenizmo matų įtaką PKS nustatymo dažniui bei fenotipų raiškai.

2007–2011 metais Vilniaus mieste ištirtos 20–35 metų moterys: Roterdamo PKS kriterijus atitikusių 116 moterų įtrauktos į policistinių kiaušidžių sindromą turinčių moterų grupę, 81 moteris – į kontrolinę moterų, neturinčių menstruacinio ciklo sutrikimų ir hiperandrogenizmo, grupę. Kūno dangos plaukuotumas vertintas pagal modifikuotą *D. Ferriman ir J. D. Gallwey* (1961) skalę. Visoms moterims vienodu ciklo ir paros metu atlikti serumo bendrojo testosterono, dehidroepiandrosterono sulfato ir lytinius globulinius sujungiančio baltymo tyrimai, apskaičiuotas laisvųjų androgenų indeksas. Imunometriniai tyrimai atlikti elektrocheminės liuminescencijos konkurencinio principo metodu.

Nustatyta kontrolinės grupės moterų androgenų rodiklių įvairovė. Kontrolinės grupės moterų kūno plaukuotumas vertintas nuo 0 iki 5 balų: 56,8 % moterų plaukuotumas tebuvo 0 balų, o 5 balų plaukuotumą turėjo tik 7,4 %, plaukuotumo 95-asis procentilis buvo 5 balai.

Pagal mūsų nustatytas kritines reikšmes atpažintų PKS moterų kraujo androgenų rodikliai gerai atitiko pagrindinį androgenų pertekliaus klinikinį simptomą – hirsutizmą.

Šešių balų ir didesnę Lietuvos moterų plaukuotumą rekomenduojama laikyti hirsutizmu. Minėtu laboratoriniu metodu ištirtų sveikų 20–35 metų moterų androgenų rodiklių 95-ojo procentilio vertės rekomenduojamos kaip kritinės reikšmės (matai) nustatant PKS moterų hiperandrogenizmą: testosterono – 1,68 nmol/l; dehidroepiandrosterono sulfato – 10,42 nmol/l; laisvųjų androgenų indekso – 2,94.

Reikšminiai žodžiai: moterų androgenemija, hirsutizmas, policistinių kiaušidžių sindromas, bendrasis testosteronas, laisvųjų androgenų indeksas.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Reumatologijos, traumatologijos-ortopedijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika

Department of Rheumatology, Traumatology-Orthopaedics and Reconstructive Surgery, Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedra

Department of Anatomy, Histology and Anthropology, Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania
El. paštas: egle.jakimaviciene@mf.vu.lt

⁴Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania

ĮŽANGA

Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS) yra viena svarbiausių vaisingo amžiaus moterų endokrinopatijų, kuriai būdingi menstruacinio ciklo sutrikimai, nevaisingumas, klinikinis ir biocheminis hiperandrogenizmas, atsparumas insulinui ir kiti metaboliniai pokyčiai, padidėjusi širdies ir kraujagyslių ligų rizika [1–6].

Ši įvairios klinikinės raiškos polietiologinė liga vargina 2,2–12,8 % normalaus svorio ir net iki 28 % nutukusių įvairių populiacijų moterų [6–18]. Didelę paplitimo įvairovę lemia ne tik įvairiapusė PKS raiška, bet ir vienodų diagnostikos kriterijų stoka.

Pagal Roterdamo 2003 metų kriterijus PKS diagnozuojama, kai yra du iš trijų dėmenų: hiperandrogenizmas, ovuliacinė disfunkcija ar kiaušidžių struktūros policistiniai pokyčiai [1]. Pagal Androgenų pertekliaus draugijos (angl. *Androgen Excess Society* – AES) 2006 metų rekomendacijas, hiperandrogenizmas yra pagrindinis ir privalomas sindromo dėmuo, o oligoanovuliacija be arba kartu su policistinėmis kiaušidėmis – papildomi dėmenys [2].

Pagal skirtingų policistinių kiaušidžių sindromo dėmenų derinius yra išskiriami keli pagrindiniai klinikinės raiškos fenotipai (1 lentelė) [1–3, 19, 20].

Taigi hiperandrogenemija ir jos klinikiniai požymiai (padidėjęs plaukuotumas, bėrimas jaunatviniiais spuogais, vyriško tipo plikimas) yra vienas iš svarbiausių PKS raiškos ir diagnostikos komponentų. Moterų androgenų pertekliui įvertinti tiriami keli pagrindiniai laboratoriniai rodikliai: testosteronas (T) – siekiant nustatyti kiaušidžių ir antinksčių aktyvumą, dehidroepiandrosterono sulfatas (DHEAS) ar androstendionas – antinksčių aktyvumui įvertinti [3, 9, 20, 21]. Kai kurie autoriai siūlo tirti androgenų apykaitos produktus – gliukuronidus (pvz., 3 -androstendiolio gliukuronidą, androsterono gliukuronidą), padedančius nustatyti androgenų veikimą periferiniuose audiniuose [22], taip pat ieškoma ir naujų (pvz., prostatos specifinis antigenas, PSA) biocheminio hiperandrogenizmo rodiklių [23, 24].

Gali būti tiriamas bendrasis T, laisvasis T ar apskaičiuojamas laisvųjų androgenų indeksas (LAI) [25]. Androgenų pertekliaus draugija ir Amerikos endokrinologų draugija pabrėžia, kad tiksliausiai hiperandrogenemiją rodo padidėjusi laisvojo testosterono koncentracija [2, 25–27]. Deja,

1 lentelė. PKS klinikinės raiškos fenotipai pagal skirtingus nustatymo kriterijus [lentelė sudaryta pagal 1–3, 19, 20 literatūros šaltinius]

Table 1. PCOS phenotypes according to the different diagnostic criteria [according to the references 1–3, 19, 20]

PKS fenotipas	Požymių derinys pagal Roterdamo 2003 metų kriterijus	Požymių derinys pagal Androgenų pertekliaus draugijos 2006 metų kriterijus
Klasikinis pirmasis fenotipas	Klinikinis ir (ar) biocheminis hiperandrogenizmas, ovuliacijos sutrikimas ir policistinės kiaušidės	Klinikinis ir (ar) biocheminis hiperandrogenizmas, menstruacinio ciklo disfunkcija ir policistinės kiaušidės
Klasikinis antrasis fenotipas	Klinikinis ir (ar) biocheminis hiperandrogenizmas ir ovuliacijos sutrikimas	Klinikinis ir (ar) biocheminis hiperandrogenizmas ir menstruacinio ciklo disfunkcija
Normoovuliacinis fenotipas	Klinikinis ir (ar) biocheminis hiperandrogenizmas ir policistinės kiaušidės	Klinikinis ir (ar) biocheminis hiperandrogenizmas ir policistinės kiaušidės
Normoandrogeninis fenotipas	Ovuliacijos sutrikimas ir policistinės kiaušidės	Neišskiriamas

laisvojo T nustatymo metodika yra ypač sudėtinga, iki šiol nestandartizuota ir brangi, be to, tinkamai nesuvienodintos ir jo normos ribos, todėl klinikinėje praktikoje šis tyrimas naudojamas retai [25, 28].

Įprastiniais tyrimais nustatomas bendrojo testosterono, kurį sudaro laisvasis testosteronas ir susijungęs su plazmos baltymais (lytinius hormonus sujungiančiu globulinu (LHSG) ar albuminu) testosteronas, kiekis. Laisvai, nesusijungęs su plazmos baltymais, cirkuliuoja tik 1–3 % testosterono [25, 28, 29]. Todėl, siekiant netiesiogiai įvertinti laisvojo testosterono kiekį, siūloma alternatyva – tirti bendrąjį T ir LHSG bei apskaičiuoti laisvųjų androgenų indeksą (LAI), kuris gerai koreliuoja su auksiniu standartu laikomu laisvojo T tyrimu [25, 30]. Roterdamo darbo grupės atstovai nurodo, kad laisvųjų androgenų indekso padidėjimas yra biocheminis hiperandrogenizmo žymuo [1]. LAI gali būti padidėjęs, net ir esant normaliai bendrojo T koncentracijai, nes policistinių kiaušidžių sindromo atveju LHSG kiekis (dėl nutukimo ir atsparumo insulinui) dažnai būna sumažėjęs [25, 30–35].

Kita vertus, hiperandrogenemija rodo ir padidėjęs steroidų pirmtakų DHEAS ir androstendiono kiekis [36]. Sergant policistinių kiaušidžių sindromu, DHEAS koncentracija gali būti normali ar šiek tiek padidėjusi [37], be to, nemažai daliai pacienčių gali būti tik izoliuotai DHEAS kiekiu padidėjęs [1, 3]. Keleto tyrimų duomenimis, hiperandrogenemijai nustatyti gali būti svarbus ir androstendiono koncentracijos kraujyje tyrimas [7, 38]. Tačiau iki šiol dar nenustatytos patikimos šio rodiklio normos ribos, todėl jo klinikinė svarba tiriant moteris dėl hiperandrogenizmo yra nedidelė, o ro-

diklis tiriamas vertinant PKS klinikinę raišką moksliniais tikslais [1, 2, 25–27].

Paprasčiausias ir dažniausiai hiperandrogenemijos atrankai naudojamas vienkartinis rytinis bendrojo testosterono koncentracijos kraujo serume ištyrimas. Nustatyta, kad moterų serume androgenų kiekis priklauso nuo hormonų cirkadinių kitimų, menstruacinio ciklo fazės, metų laiko [39–41], todėl atliekant tyrimus būtina griežtai suvienodinti kraujo mėginių ėmimo laiką.

Žinoma, kad moters androgenemija priklauso ir nuo amžiaus, mitybos, kūno masės indekso [40–44]. Silpnas atvirkštinis ryšys sieja androgenų rodiklius ir amžių [42, 45, 46], vidutinio stiprumo atvirkštinis ryšys nustatytas tarp LHSG ir KMI [42–44]. Testosterono koncentracijos ir KMI sąsajų tyrimų rezultatai nevienareikšmiai. Kai kurie tyrėjai neaptiko statistiškai reikšmingo ryšio tarp reprodukcinio amžiaus moterų testosterono koncentracijos ir KMI [42, 43], kiti nustatė, kad didėjant KMI bendrojo ir laisvojo testosterono kiekis taip pat didėja [35, 47]. DHEAS ir KMI sąsajų minėti autoriai nerado [35, 42, 43, 47].

Androgenų rodiklių tyrimų rezultatai priklauso ne tik nuo tiriamojo asmens ypatumų, bet ir nuo laboratorinės tyrimo metodikos [25, 31, 41, 48, 49]. Šiuo metu hormonams nustatyti dažniausiai atliekami tiesioginiai (neapdorojus serumo) ir netiesioginiai (atlikus papildomą analizę atskyrinam iš serumo) imunometriniai tyrimai (radioimuninis, elektrocheminės liuminescencijos ar skysčių chromatografijos, sujungtos su masių spektroskopija, metodai) [21, 28, 29, 31, 50]. Rinkoje esančių įvairių gamintojų analizatoriais atliekamų tiesioginių testosterono tyrimų palyginimas paro-

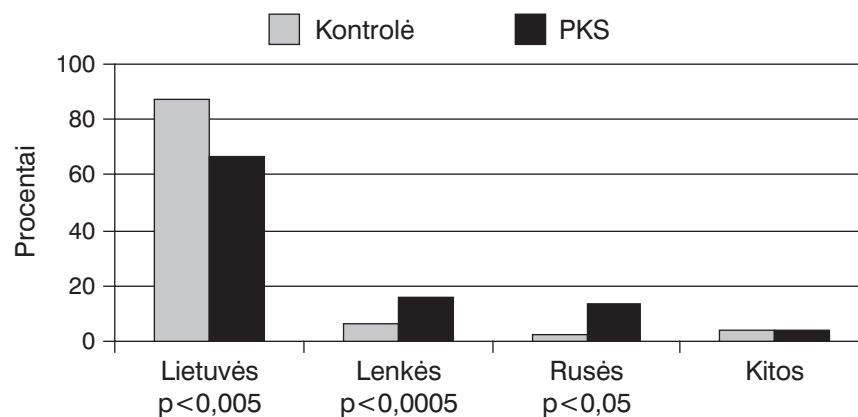
dė, kad rezultatai smarkiai skiriasi, ypač tiriant moteris ir vaikus [49]. Be to, skiriasi ir rodiklių rekomenduojamų normos ribų nustatymo būdai. Dažniausiai, ištyrus tam tikros populiacijos sveikų asmenų (vyrų, moterų, vaikų) rodiklius, rodiklio normos vertėmis pasirenkami ištirtos imties vidurkio patikimumo intervalo arba 5-ojo ir 95-ojo procentilių dydžiai [31, 51–54].

Rezultatų vertinimą apsunkina ir duomenys apie pasitaikančias kryžmines reakcijas atliekant tyrimus, pavyzdžiui, tarp testosterono ir androstendiono, DHEAS ir kt. [3, 6, 21, 26, 55, 56].

Kadangi hiperandrogenizmo matavimai yra specifiniai, tinkantys tik tam tikram regionui, rekomenduojama tiriamos populiacijos sveikų moterų, neturinčių ovuliacijos sutrikimų, hirsutizmo, policistinių kiaušidžių sindromo ir šeiminių PKS anamnezės, tiriamo androgenų rodiklio 95-ojo procentilio reikšmę laikyti kritine diagnostine reikšme – hiperandrogenemijos matu [1, 2, 6, 7, 16, 21, 39, 56–58]. Jei nors vienas tirtasis androgenų rodiklis yra didesnis nei nustatyta kritinė reikšmė, diagnozuojamas biocheminis androgenų perteklius [1, 6, 21, 56].

Pagrindinis kliniškinis moterų hiperandrogenizmo požymis yra hirsutizmas, t. y. perteklinis nuo androgenų priklausomų kūno vietų plaukuotumas (storų ir tamsių plaukų augimas). Žinoma, kad įvairių kraštų ir geografinių vietovių moterų kūno plaukuotumas taip pat skiriasi, nes jį lemia etniniai, paveldėti veiksniai (pvz., 5-alfa reduktazės aktyvumas) ir kt. [21, 34, 41]. Vengiant subjektyvumo, plaukuotumas nustatomas pagal vizualines hirsutizmo skales – dažniausiai naudojama *D. Ferriman ir J. D. Gallwey* (1961) skalė ir jos modifikacijos [59–62]. Tyrimai rodo, kad normalus plaukuotumas turėtų būti ne didesnis nei du balai [7, 63]. Dažniausiai hirsutizmas nustatomas pagal tiriamos populiacijos 95-ojo procentilio reikšmę, kuri įvairuoja nuo šešių iki devynių balų [2, 63]. Tiesinė priklausomybė tarp hirsutizmo laipsnio ir kraujo androgenų kiekio nenustatyta, todėl kai kurioms moterims hirsutizmo nebuvimas dar nepaneigia pačios hiperandrogenemijos [7, 59–61, 63–67].

Lietuvoje populiacijai tinkančios kritinės reikšmės hiperandrogenizmui vertinti nebuvo nustatytos. Klinikinėje praktikoje ir moksliniuose tyrimuose iki šiol naudotos laboratorijų, kuriose tyrimai buvo atlikti, rekomenduojamos rodiklių viršutinės normos reikšmės. Pavyzdžiui, G. Kazanavičius ir D. Kozloviene savo atlikta-



1 pav. PKS ir kontrolinių moterų tautybės

Fig. 1. The ethnicity of PCOS and control women

me tyrime rodiklius vertino kaip padidėjusius, jeigu jie viršijo tokias ribas: testosteronas – 2,74 nmol/l, DHEAS – 9,0 mol/l; LAI – 4,5 [65, 68], taip pat nustatė, kad hirsutizmu laikytinas aštuonių ir daugiau balų plaukuotumas [65]. Taigi populiacijos sveikų moterų androgenemijos ir plaukuotumo variacijos nustatymas galėtų patikslinti laboratorines rodiklių normos ribas, o hiperandrogenizmo kritinių reikšmių (matų) išaiškinimas padėtų tiksliau diagnozuoti PKS, atpažinti sindromo fenotipus, vertinti ilgalaikius padarinius reprodukcinei sveikatai, medžiagų apykaitai, širdies ir kraujagyslių ligų pavojų, taip pat imtis šių padarinių prevencijos priemonių [1, 2, 20, 69, 70].

DARBO TIKSLAS

Ištirti sveikų moterų androgenemijos ir plaukuotumo įvairovę, palyginti skirtingų hiperandrogenizmo matų įtaką PKS nustatymo dažniui bei fenotipų raiškiai.

TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Tiriamųjų įtraukimas

Tyrimas atliktas 2007–2011 metais Vilniaus mieste. Tyrimui atlikti buvo gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas, visos tyrimo dalyvės pasirašė sutikimo formas.

Iš viso tirtos 197-ios 20–35 metų moterys: 116 moterų atitiko Roterdamo PKS kriterijus ir buvo įtrauktos į policistinių kiaušidžių sindromo turinčių moterų grupę, 81 moteris įtraukta į kontrolinę moterų, neturinčių menstruacinio ciklo sutrikimų ir hiperandrogenizmo, grupę. Detali tiriamojo kontingento atranka ir įtraukimo kriterijai pateikti kitose publika-

cijose [71, 72]. Tiriamųjų vidutinis amžius nesiskyrė: PKS moterų buvo 27,16±3,87 m., kontrolinės grupės – 27,95±3,65 m. ($p > 0,05$).

Tarp abiejų tirtų moterų grupių dominavo lietuvės – 148, taip pat buvo ištirtos 23 lenkų tautybės, 18 rusų tautybės ir 8 kitų tautybių (baltarusės, žydės ir nenurodžiusios tautybės) moterys (1 pav.). Į skirtumus tarp kontrolės ir PKS moterų etninio pasiskirstymo šiame tyrime neatsižvelgta. Tačiau matyti, kad tarp PKS moterų buvo santykinai daugiau rusių ir lenkių.

Tiriamosios buvo apklaustos ir užpildė klausimyną apie amžių, tautybę, menstruacijų reguliarumą, šeimos narių sveikatą ir kt. Buvo pamatuotas jų ūgis, svoris ir apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI), taip pat daugelis kitų antropometrinių rodiklių, kurie nagrinėti kitose publikacijose [71, 72].

Menstruacinis ciklas buvo laikomas sutrikusiu, jei ciklo trukmė buvo trumpesnė nei 25 ar ilgesnė nei 35 dienos [6] arba per metus įvyko 8 ar mažiau menstruacinių ciklų. Jei menstruacijų nebuvo ilgiau nei 6 mėn. ar jos įvyko du ar mažiau kartų per metus – tai buvo vertinama kaip amenorėja. Anovuliacija patvirtinta atliekant progesterono tyrimą.

Ištirta moterų fizinė būklė ir nustatytas įvairių kūno vietų plaukuotumas. Hirsutizmas vertintas pagal modifikuotą *D. Ferriman ir J. D. Gallwey* (1961) skalę [59].

Policistinės kiaušidės nustatytos pagal kiaušidžių ultragarsinio tyrimo (per makštį ar pilvą) išvadą iš asmens sveikatos istorijos (forma 025/a ar forma 027). Kontrolinės grupės moterys apklausiamos ir anketoje nurodė, kad jų kiaušidžių struktūra yra nepakitusi arba jos apie tai nežino, nes jų mėnesinių ciklas reguliarus ir ginekologo konsultacijos nesikreipė.

Visoms moterims kraujo mėginiai buvo imami 3–5 dieną nuo menstrua-

cijų pradžios, ryte tarp 7 ir 9 val. Moterys atvyko į tyrimo centrą nevalgiusios ir negėrusios 12–14 val., rūkančios moterys tą rytą nerūkė. Serumų testosterono, LHSG ir DHEAS imunometriniai tyrimai buvo atlikti elektrocheminės liuminescencijos (ECLIA) konkurencinio principo metodu, naudojant „Roche Diagnostics GmbH“ reagentus (analizatorius Elecsys 2010, Manheimas, Vokietija) UAB „Medicina practica“ laboratorijoje. Laboratorijos tyrimų variacijų koeficientai tyrimo viduje (angl. *intra-assay*) mažesni nei 2,5 %; tarp tyrimų (angl. *inter-assays*) – mažesni nei 4 %.

Apskaičiuotas laisvųjų androgenų indeksas LAI pagal formulę [30]:

$$LAI = T (nmol/l) \times 100 / LHSG (nmol/l).$$

PKS moterys suskirstytos į fenotipus pagal Roterdamo ir Androgenų pertekliaus draugijos kriterijus [30, 62].

Statistinė duomenų analizė atlikta statistikos programų paketu SPSS 19 versija. Kategoriniai kintamieji lyginti naudojant Pearsono chi kvadratą (χ^2), intervalinių kintamųjų vidurkių skirtumai buvo lyginti naudojant Stjudento t kriterijų, vieno faktoriaus dispersinę analizę (ANOVA). Dispersinės analizės kriterijų reikšmingumas koreguotas pagal Bonferroni testą. Tikrinant statistines hipotezes, buvo pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

REZULTATAI

PKS moterų KMI smarkiai skyrėsi nuo kontrolės moterų (2 lentelė). Į kontrolinę grupę pagal rekomendacijas įtraukėme tik sveikas moteris, taigi tarp jų nebuvo nutukusių.

PKS moterų androgenemijos rodikliai statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo sveikų moterų ir rodė cirkuliuojant didesnį androgenų kiekį (3 lentelė). Iš viso hiperandrogenemiją nustatėme 82,8 % PKS moterų. Beveik pusei PKS moterų LHSG buvo mažesnis nei kontrolės moterų 5-ojo procentilio reikšmė. Daugumos (94,8 %) hiperandrogenemiją turinčių PKS moterų LAI buvo padidėjęs; 76 % – padidėjusi testosterono koncentracija; 27,1 % – padidėjęs DHEAS, visi trys rodikliai buvo padidėję penktadaliui moterų. Vidutinis PKS moterų plaukuotumas buvo didesnis nei 6 balai (3 lentelė), o 45 (38,8 %) PKS moterų – didesnis nei 8 balai.

Pagal pirmiau minėtas rekomendacijas kontrolinės grupės moterų androgenų rodiklių 95-asis procentilis galėtų būti pasirinktas kaip normos ir

2 lentelė. Kontrolinės grupės ir PKS moterų KMI ir normalaus svorio, antsvorio bei nutukimo paplitimas

Table 2. BMI and prevalence of normal weight, overweight and obesity in PCOS and control women

Rodiklis	Kontrolinės grupės moterys N=81	PKS moterys	
		PKS, nustatytas pagal Roterdamo kriterijus N=116	PKS, nustatytas pagal AES kriterijus N=101
KMI, kg/m ² Vidurkis±SN	21,76±2,40	27,47±7,02	28,27±7,01
Normalus svoris	70 (81,4 %)	50(43,1 %)	37 (36,6 %)
Antsvoris	11 (13,6 %)*	27(23,3 %)*	27 (26,7 %)*
Nutukimas	0	39(33,6 %)	37 (36,6 %)

$p < 0,0001$, * $p < 0,05$

3 lentelė. PKS ir kontrolinės grupės moterų androgenizacijos rodiklių palyginimas

Table 3. Comparison of the indices of androgenization in PCOS women and controls

Rodiklis	PKS moterys N=116	Kontrolinės grupės moterys N=81	p
	Vidurkis±SN	Vidurkis±SN	
T, nmol/l	1,98±0,69	0,99±0,36	<0,0001
LHSG, nmol/l	45,1±27,02	73,59±23,26	<0,0001
DHEAS, mol/l	8,16±2,95	6,76±2,19	<0,0001
LAI	6,14±4,1	1,49±0,72	<0,0001
Plaukuotumas balais	6,44±4,91	0,96±1,48	<0,0001

4 lentelė. Kontrolinės grupės moterų androgenizacijos rodiklių statistiniai parametrai

Table 4. Statistical parameters (mean, standard deviation, min, max, main percentiles) of the indices of androgenisation in control women

Rodiklis	T, nmol/l	DHEAS, mol/l	LHSG, nmol/l	LAI	Plaukuotumas balais
Vidurkis	0,99	6,75	73,59	1,49	0,96
Standartinis nuokrypis	0,36	2,19	23,26	0,72	1,48
Minimali reikšmė	0,21	3,00	25,39	0,32	0
Maksimali reikšmė	2,06	13,04	122,80	3,67	5
5-asis procentilis	0,45	3,37	37,57	0,49	0
25-asis procentilis	0,71	4,94	58,07	0,96	0
50-asis procentilis	1,00	6,97	72,92	1,38	0
75-asis procentilis	1,18	8,13	85,79	1,89	1
95-asis procentilis	1,68	10,42	119,58	2,94	5

patologijos riba (4 lentelė). Taigi nustatėme tokias kritines reikšmes hiperandrogenemijai atpažinti: testosterono – 1,68 nmol/l, dehidroepiandrosterono sulfato – 10,42 mol/l, laisvų androgenų indekso – 2,94.

Kontrolės moterų kūno plaukuotumas vertintas nuo 0 iki 5 balų (4 lentelė). Be to, sveikų moterų plaukuotumo įvairovė turėjo akivaizdų nukrypimą į kairiąją pusę, net 56,8 % moterų plaukuotumas tebuvo 0 balų; standartinis nuokrypis buvo net didesnis nei vidurkis. Didžiausią 5 balų plaukuotumą turėjo tik 6 (7,4 %) kontrolinės grupės moterys. Sveikų moterų plaukuotumo 95-asis procentilis (kritinė reikšmė)

buvo 5 balai, taigi nustatėme, kad moters plaukuotumas 6 ir daugiau balų yra laikytinas hirsutizmu.

Norėdami patikrinti pasirinkto plaukuotumo mato (kritinės reikšmės) hirsutizmui nustatyti tikslumą, visas tiriamąsias suskirstėme į šešias grupes pagal plaukuotumo gausumą ir apskaičiavome šių grupių androgenemijos rodiklių vidurkius (5 lentelė). Pritaike daugialypį palyginimą vieno faktoriaus dispersine analize (ANOVA), nustatėme, kad statistiškai reikšmingi androgenų kiekio skirtumai išryškėjo ties 6 balų plaukuotumo riba, t. y. 6 ar daugiau balų plaukuotumą turinčių moterų androgenų kiekis

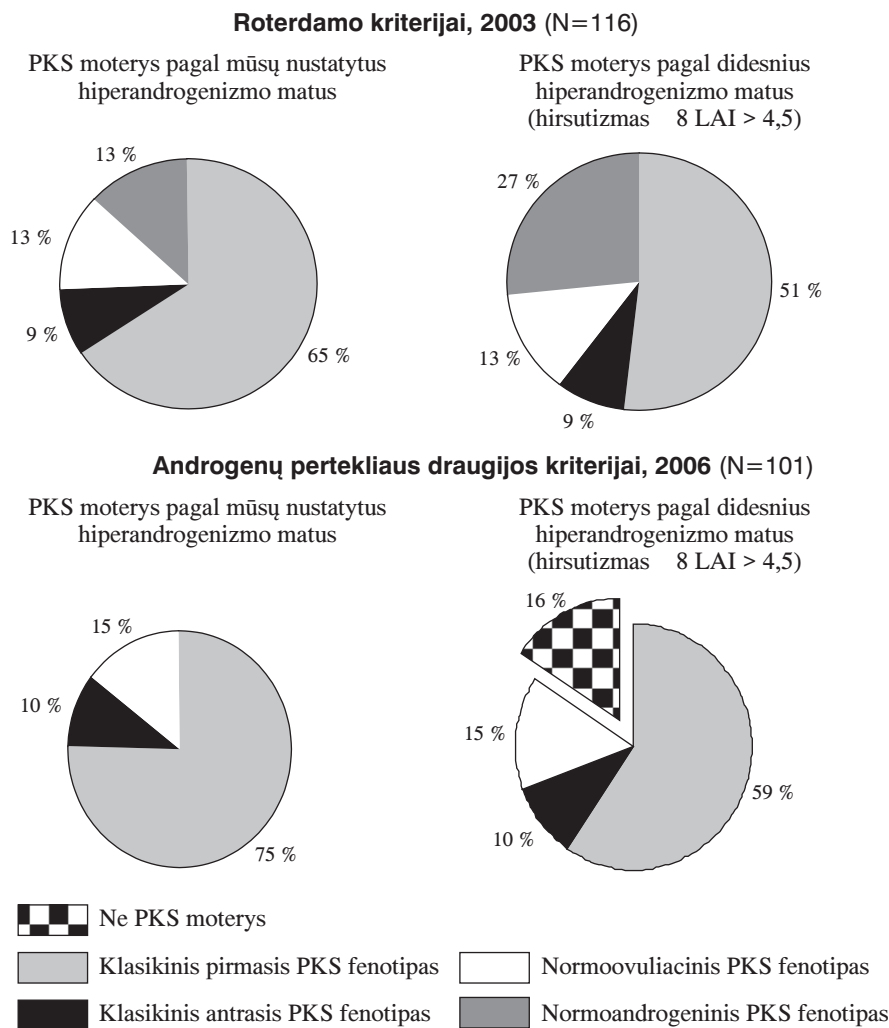
5 lentelė. Visų ištirtų moterų androgenų rodikliai pagal plaukuotumo gausą
Table 5. The levels of androgens in all investigated women according to the mF-G hirsutism score

Rodiklis Vidurkis ± SN	Plaukuotumas balais					
	<3 balai N=97	3–4 balai N=27	5 balai N=12	6–7 balai N=16	8–9 balai N=18	10 N=27
T, nmol/l	1,19±0,57	1,55±0,64	1,39±0,55	2,02±0,57	2,32±0,66	2,31±0,69
LHSG, nmol/l	68,82±28,52	53,77±23,91	60,39±26,14	41,64±20,55	31,78±13,95	40,80±27,45
LAI	2,47±2,76	3,52±2,0	2,70±1,64	5,90±3,08	8,62±3,95	7,99±4,86
DHEAS, mol/l	6,86±2,61	7,79±2,68	7,12±2,19	7,41±2,49	10,03±2,84	8,72±2,54

buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei turinčių mažesni plaukuotumą ($p < 0,01$). O štai trijų grupių, turinčių 6–7, 8–9 ir didesni nei 10 balų plaukuotumą, T, LHSG ir LAI rodikliai nesiskyrė ($p > 0,05$). Todėl manome, kad naudoti sveikų moterų plaukuotumo 95-ąjį procentilį kaip kritinę reikšmę PKS moterų hirsutizmui nustatyti yra pagrįsta.

Palyginome skirtingų kriterijų ir hiperandrogenemijos matų pasirinkimo įtaką PKS dažniui ir fenotipų raiškai. Tiriamosios moterys suskirstytos į fenotipus derinant Roterdamo arba Androgenų pertekliaus draugijos kriterijus bei skirtingus hiperandrogenizmo matus: pasirenkant hirsutizmo matą 8 ir daugiau balų bei LAI daugiau nei 4,5 arba pasirenkant mūsų nustatytas rodiklių kritines reikšmes (2 pav.). Paaiškėjo, kad taikant didesnes hiperandrogenizmo rodiklių kritines reikšmes, statistiškai reikšmingai rečiau nustatomas klasikinis pirmasis PKS fenotipas, nes dalis moterų, kurių androgenų kiekis yra tik šiek tiek padidėjęs, priskiriamos ne klasikiniam pirmajam, o normoandrogeniniam PKS fenotipui. Atpažįstant PKS pagal Roterdamo kriterijus ir mūsų nustatytus hiperandrogenizmo matus, normoandrogeninio PKS fenotipo atvejų nustatoma beveik dvigubai mažiau ($p < 0,05$). Taikant Androgenų pertekliaus draugijos kriterijus ir naudojant didesnius hiperandrogenizmo matus, šis sindromas iš viso nebūtų nustatytas 16 % moterų, kurios kreipėsi į gydytoją dėl PKS diagnozės patikslinimo ir gydymo. Hiperandrogenizmo rodiklių matų pasirinkimas klasikinio antrojo ir normoovuliacinio PKS fenotipų dažnio nekeičia.

Apskaičiavome pagal Roterdamo kriterijus ir pagal skirtingus hiperandrogenizmo matus atpažintų PKS fenotipų moterų hiperandrogenemijos rodiklius (6 lentelė). Nepriklausomai nuo kritinių reikšmių pasirinkimo, visų fenotipų, kuriems būdingas hiperandrogenizmas, moterų vidutinė testosterono koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė, LHSG – beveik dvigubai mažesnė, o LAI dau-



2 pav. PKS fenotipų dažnis pagal skirtingus kriterijus ir skirtingus hiperandrogenizmo matus
Fig. 2. The prevalence of the PCOS phenotypes diagnosed according to the different criteria (Rotterdam and AES) and using the different cut-off points for evaluation of hyperandrogenism

giau kaip 3 kartus didesnis nei normoandrogeninio PKS fenotipo ir kontrolinės grupės moterų. Klasikinio antrojo ir normoovuliacinio PKS fenotipų moterų LAI buvo aukščiausias, gerokai didesnis už abi pasirinktas kritines reikšmes, ir tai paaiškina, kodėl skirtingų hiperandrogenizmo matų pasirinkimas neturi įtakos šių fenotipų nustatymo dažniui. Klasikinio pirmojo PKS fenotipo moterų androgenų rodikliai skyrėsi nereikšmingai. Tačiau normoandrogeninio PKS fenotipo mo-

terų testosterono, LAI ir DHEAS koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė (atitinkamai $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$), jeigu androgenų perteklius diagnozuotas pagal didesnes hiperandrogenizmo rodiklių kritines reikšmes. Taigi šiame tyrime nustatytos hiperandrogenizmo kritinės reikšmės leidžia tiksliau atpažinti PKS ir jo fenotipus mūsų populiacijoje, todėl turėtų būti naudingos dirbant klinikinį darbą ir vertinant moterų reprodukcinę sveikatą.

6 lentelė. Pagal skirtingus hiperandrogenizmo matus nustatytų PKS fenotipų moterų androgenų rodikliai (I metodu hiperandrogenizmas atpažintas pagal mūsų nustatytas kritines reikšmes: T>1,68 nmol/l, DHEAS>10,42 mol/l, LAI>2,94, plaukuotumas 6 balai, II metodu – plaukuotumas 8 balai, LAI>4,5)

Table 6. The androgens in women with various PCOS phenotypes diagnosed according to the different cut-off points for hyperandrogenism

Moterų grupės	Rodiklis Tiriamųjų skaičius (N)	T, nmol/l	LHSG, nmol/l	DHEAS, mol/l	LAI
		Vidurkis±SN			
Klasikinis pirmasis PKS fenotipas	I metodas, N=76	2,11±0,67	40,82±22,86	8,49±3,99	6,60±3,81
	II metodas, N=60	2,18±0,66	34,39±17,82	8,86±4,26	7,57±3,72
Klasikinis antrasis PKS fenotipas	Abu metodai, N=10	2,07±0,48	24,00±10,79	10,37±4,99	10,6±2,86
Normoovuliacinis PKS fenotipas	Abu metodai, N=15	2,13±0,63	46,48±22,28	5,43±2,78	9,32±2,87
Normoandrogeninis PKS fenotipas	I metodas, N=15	1,13±0,33	79,44±30,74	5,34±1,83	1,67±0,85
	II metodas, N=31	1,50*±0,62	71,96±28,01	6,27±2,31	2,34*±0,98
Kontrolinė grupė	N=81	0,99*±0,36	73,59±23,26	6,76±2,19	1,49*±0,72

*p<0,0001

REZULTATŲ APTARIMAS

Skirtingą moterų androgenizacijos laipsnį lemia genetiniai ir išoriniai veiksniai [6]. Be to, androgenų rodiklių dydžio skirtumai gali priklausyti ir nuo skirtingų laboratorinių nustatymo metodų [49]. Palyginus Lietuvos laboratorijose įvairiais metodais atliekamų androgenų rodiklių rekomenduojamas normos ribas paaiškėjo, kad jos skiriasi, kai kurių rodiklių – beveik du kartus (7 lentelė).

Laboratorinių analizatorių gamintojų rekomenduojamos įvairių rodiklių normos ribos yra tik orientacinės, todėl siūloma jas patikslinti ištyrus populiaciją, kurioje vėliau bus atliekami tyrimai. Lyginant skirtingų klinikinių tyrimų rezultatus ar rekomenduojant naudoti rodiklių reikšmes diagnostikai, būtina labai

tiksliai žinoti ir nurodyti laboratorinius metodus, kuriais jos buvo nustatytos.

Iki šiol Lietuvos gydytojai hiperandrogenemijai atpažinti naudojo laboratorinių analizatorių gamintojų rekomenduojamas normos ribas, nustatytas kitoms populiacijoms, kurioms, matyt, būdingas didesnis plaukuotumas ir didesnė hiperandrogenemija, todėl dalis moterų, kurioms reikėjo specialios pagalbos, galbūt nebuvo tiriamos ir gydomos. Nustatėme, kad 16 % mūsų ištirtų moterų, kurios kreipėsi dėl įtariamo policistinių kiaušidžių sindromo, PKS nebūtų nustatytas, jeigu pagal Androgenų pertekliaus draugijos kriterijus būtų taikyti ne mūsų populiacijai būdingi hiperandrogenizmo matai (2 pav.).

Dauguma autorių policistinių kiaušidžių sindromo diagnostikai re-

komenduoja naudoti populiacijos sveikų moterų, neturinčių PKS, ovuliacijos sutrikimų ir hirsutizmo, androgenemijos rodiklių 95-ojo procentilio reikšmes [1, 2, 6, 7, 16, 21, 56–58]. Pagal šias rekomendacijas nustatėme tokius hiperandrogenemijos matus: T – 1,68 nmol/l, LAI – 2,94, DHEAS – 10,42 mol/l (kai tyrimai atliekami mūsų nurodytu metodu ir analizatoriumi). Mūsų ištirtų moterų biocheminiai rodikliai gerai atitinka pagrindinį klinikinį simptomą – hirsutizmą.

Literatūros duomenimis, dažniausios hirsutizmo priežastys yra PKS ir idiopatinis hirsutizmas (pastarojo atveju hiperandrogenemijos nėra), kuris neturėtų sudaryti daugiau kaip 10 % [6, 18, 73, 74]. Lietuvoje 2004–2005 m. tai pat buvo atliktas panašaus amžiaus (18–35 metų) moterų, kurios skundėsi dėl įvairių priežasčių padi-

7 lentelė. Lietuvos laboratorijose naudojami androgenų rodiklių tyrimo metodai ir rekomenduojamos normos ribos [lentelė sudaryta pagal 51–54, 65, 68 literatūros šaltinius]

Table 7. The methods for evaluation of androgens in Lithuanian laboratories and the recommended norm values [according to the references 51–54, 65, 68]

Tyrimo metodas ir analizatorius	Ribų pasirinkimo kriterijus	Rodiklio rekomenduojamos normos ribos		
		Testosteronas, nmol/l	DHEA-S, mol/l	LHSG, nmol/l
ECLIA*, konkurencinio principo metodas, Elecsys 2010, Cobas E411	5-asis ir 95-asis procentiliai	0,22–2,88	2,68–11,0 4,02–11,0 (20–24 m.) 2,68–9,23 (25–34 m.)	26,1–110
ECLIA*, sluoksniuotos struktūros metodas, Advia Centaur	Vidurkio patikimumo intervalas	0,5–2,6	0,7–12,47	27,8–146
Kietos fazės konkurencinė chemiliuminescencinė mikroanalizė, Immulite2000	5-asis ir 95-asis procentiliai	–	0,95–11,7	–
Kietos fazės dvipusė chemiliuminescencinė imunometrinė analizė Immulite2000	5-asis ir 95-asis procentiliai	–	–	18–114 (iki 2010.11.08) 18–144 (nuo 2010.11.08)
Chemiliuminescencinė mikrodalelių mikroanalizė, Architect ci8200	5-asis ir 95-asis procentiliai	0,31–3,8	–	–
Radioimuninis tyrimas, konkurencinio principo metodas, Immunotech Beckman	5-asis ir 95-asis procentiliai	0,38–2,74	3,2–10,8	30–100

*ECLIA – elektrocheminis liuminescencinis imunologinis tyrimas

dėjusių plaukuotumu, androgenų rodiklių tyrimas: testosterono ir DHEAS kiekis serume buvo išmatuotas radioimuniniu (RIA), o LHSG – imunoradiometrinis (IRMA) metodu [66, 69]. Pastaruosius rodiklius autoriai vertino kaip padidėjusius, kai jie viršijo pasirinkto metodo laboratorijos rekomenduojamą viršutinę normos ribą (T – 2,74 nmol/l, DHEAS – 9,0 mol/l), padidėjusiu LAI laikė didesnę nei 4,5 reikšmę, o hirsutizmu – 8 balų ir didesnę plaukuotumą [65, 68]. Autoriai nustatė, kad net 34,4 % moterų, kurių plaukuotumas buvo 8 ir daugiau balų, įvairių androgenų kiekis serume neviršijo naudotų laboratorinių normų viršutinės ribos [65]. Kita vertus, 48 moterys, kurių plaukuotumas buvo mažesnis nei 8 balai, turėjo kitų androgenų pertekliaus klinikinių simptomų (29,17 % – bėrimus jaunatviniams spuogais, 31,25 % – padidėjusį odos riebumą), be to, 33,33 % moterų buvo sutrikęs menstruacinis ciklas [68].

Mūsų duomenimis, tik 16 % kontrolinės grupės moterų bėrė jaunatviniams spuogais, nė viena moteris neturėjo menstruacijų sutrikimų, didesnės nei 2,74 nmol/l T koncentracijos, taip pat didesnės nei 4,5 LAI. Be to, mūsų kontrolinės grupės moterų plaukuotumas turėjo akivaizdų kairįjį pasiskirstymą, t. y. dominavo 0–2 balų plaukuotumas (86,4 % moterų). Tokie rezultatai patvirtina kitų autorių nuomonę, kad netgi 3 balų plaukuotumas jau gali būti nenormalus [7, 63]. Manome, kad Lietuvos populiacijoje 6 balų ir didesnis moterų kūno dangos plaukuotumas turėtų būti vertinamas kaip hirsutizmas. Be to, G. Kazanavičiaus ir D. Kozlovičienės atlikto ir mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad Lietuvos moterų androgenizacija, matyt, yra mažesnė nei kitų populiacijų. Būtų naudinga abiejų tyrimų duomenis palyginti detaliau, taip pat atlikti įvairių Lietuvos etninių grupių moterų androgenizacijos rodiklių analizę, nes tarp mūsų ištirtų PKS moterų buvo santykinai daugiau rusių ir lenkių (1 pav.).

Akivaizdu, kad taikant skirtingas androgenų rodiklių kritines reikšmes, PKS moterų androgenų perteklius nustatomas nevienodai dažnai. Mūsų tirtos imties PKS moterų hiperandrogenemijos dažnis pagal T kiekį svyruotų nuo 10,3 % (kritinė reikšmė – 2,74 nmol/l) iki 62,9 % (kritinė reikš-

mė – 1,68 nmol/l), pagal LAI – 66,4–87,9 % (kritinės reikšmės atitinkamai 4,5 ir 2,94), pagal DHEAS – 22,4–35,3 % (kritinės reikšmės atitinkamai 10,42 mol/l ir 9 mol/l), o bendra hiperandrogenemija būtų nustatyta 73,3–82,8 % PKS moterų. Hiperandrogenemija, taip pat ir policistinių kiaušidžių sindromas pagal Androgenų pertekliaus draugijos kriterijus, naudojant mūsų nustatytas androgenų rodiklių kritines reikšmes, būtų nustatytas statistiškai reikšmingai dažniau nei taikant kitų populiacijų androgenų pertekliaus matus (95 %, palyginti su 84,2 % PKS moterų, $p < 0,05$).

Kuo didesnis tam tikros etninės grupės sveikų moterų androgenų kiekis, tuo didesnė bus kritinė reikšmė hiperandrogenemijai nustatyti. Jei mažiau androgenizuotai populiacijai taikomos per didelės kritinės androgenų reikšmės, daugiau moterų priskiriamos ne klasikiniam pirmajam, o normoandrogeniniam PKS fenotipui, be to, tuo atveju normoandrogeninio PKS fenotipo moterų androgenų rodikliai statistiškai reikšmingai skiriasi nuo kontrolės (5 lentelė). Pagal Roterdamo kriterijus šiam fenotipui hiperandrogenemija nėra būdinga, klinikinė jo raiška apsiriboja tik ovuliacijos sutrikimu ir kiaušidžių policistine struktūra. Mūsų duomenys tai ir patvirtina: atrinkus hiperandrogenemiją turinčias moteris pagal nustatytą kritinę populiacijos reikšmę, normoandrogeninio PKS fenotipo moterų androgenų rodikliai nesiskiria nuo kontrolinės grupės. Galima teigti, kad mūsų kritinės reikšmės hiperandrogenemijai nustatyti apskaičiuotos tiksliai ir skirstymas pagal jas į fenotipus yra korektiškas. Žinoma, diskutuotina, ar normoandrogeninis PKS fenotipas tikrai yra tos pačios kilmės sutrikimas kaip kiti PKS fenotipai [6].

Daugelis literatūros šaltinių nurodo labai skirtingus PKS fenotipų pagal Roterdamo kriterijus dažnius. Klasikinio pirmojo fenotipo paplitimas svyruoja nuo 19 % Italijoje [75] iki 71 % JAV [66]; klasikinio antrojo – nuo 2 % JAV [66] iki 39,6 % Graikijoje [19]; normoovuliacinio – nuo 2,4 % Korėjoje [70] iki 24,6 % Jungtinėje Karalystėje [76]; normoandrogeninio – nuo 6,8 % Graikijoje [19] iki 35,7 % Olandijoje [77]. Netgi toje pačioje šalyje atliktų tyrimų duomenys labai skiriasi, pa-

vyzdžiui, Italijos moterų klasikinio pirmojo fenotipo dažnis svyruoja nuo 19 % [75] iki 53,9 % [20]. Tai dar kartą rodo, kad lyginimas galimas tik tuomet, kai pasirenkami ne tik identiški diagnostikos kriterijai, bet ir vienodi laboratoriniai metodai bei tinkamos androgenų pertekliaus rodiklių kritinės reikšmės.

Šio darbo stiprybė yra tiksliai apibrėžta griežta tiriamųjų atranka ir vienoda ištyrimo metodika. Darbo silpnoji pusė yra palyginti nedidelis kontrolinės grupės ir PKS sergančių moterų skaičius (kai kuriuos fenotipus turinčių moterų skaičius ypač mažas). Mūsų ištirtų moterų biocheminiai rodikliai gerai atitinka pagrindinį klinikinį simptomą – hirsutizmą. Kita vertus, kelių kontrolinės grupės moterų, kurios neturėjo jokių klinikinių simptomų, maksimalios androgenų rodiklių reikšmės viršijo mūsų nustatytas kritines reikšmes (3 lentelė). Tai rodo, kad moterų androgenų rodiklius pirmiausia reikėtų vertinti atsižvelgiant į klinikinius simptomus, o biocheminius androgenų pertekliaus rodiklius – atsižvelgiant ne tik į variaciją tarp populiacijų, bet ir į individualius tam tikros populiacijos moterų skirtumus, kurie priklauso ir nuo daugelio dar nenustatytų veiksnių, tarp kurių ypač svarbu išsamiau tyrinėti audinių jautrumą testosteronui. Žinoma, kad PKS – polietiologinė liga, todėl ateityje būtina plėtoti ir PKS veiksnių paiešką bei skirtingos etiologijos ir skirtingų fenotipų PKS moterų grupių tyrimus.

IŠVADOS

Šešių balų ir didesnę Lietuvos moterų plaukuotumą rekomenduojama laikyti hirsutizmu. Minėtu laboratoriniu metodu ištirtų sveikų 20–35 metų moterų androgenų rodiklių 95-ojo procentilių vertės rekomenduojamos kaip kritinės reikšmės nustatant PKS moterų androgenų perteklių: testosterono – 1,68 nmol/l; dehidroepiandrosterono sulfato – 10,42 mol/l; laisvų androgenų indekso – 2,94. Tokie hiperandrogenizmo matai leistų tiksliau atpažinti policistinių kiaušidžių sindromą ir atskirti PKS fenotipus. ♦

Gauta: 2012 02 29
Priimta spaudai: 2011 03 26

Summary

INDICES AND CUT-OFF POINTS FOR HYPERANDROGENISM IN WOMAN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Lina Zabulienė, Zita Aušrelė Kučinskienė, Eglė Marija Jakimavičienė, Gražina Drašutienė, Janina Tutkuvienė

The biochemical and clinical hyperandrogenism is an important component of polycystic ovary syndrome (PCOS).

The aim of the study was to determine normal variation and cut-off points for androgen levels and hirsutism in a healthy female population, as well as to reveal the prevalence of PCOS phenotypes according to different cut-off points of hyperandrogenism.

During the 2007–2011 in total 197 women, aged 20–35 years, were investigated in Vilnius city, Lithuania: 116 females with PCOS (according to Rotter-

dam 2003 criteria) and 81 healthy females without menstrual dysfunction and hyperandrogenism (control group). The hirsutism was evaluated using a modified *D. Ferriman ir J. D. Gallwey* (1961) score (mF-G). Serum levels of total testosterone (T), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) and sex hormone binding globulin (SHBG) were estimated; the free androgen index (FAI) was calculated. Immunometrical tests were performed using the electrochemical luminescence competitive immunoassay method.

The main percentiles for serum androgen levels in controls were calculated. The hairiness in healthy females ranged between 0 and 5 mF-G scores: 56.8% had 0, only 7.4% had 5 scores. The 95th percentile of hirsutism was 5 scores. The androgen levels in PCOS females matched with the hirsutism score well.

For Lithuanian women mF-G score 6 could be recommended as the hirsutism cut-off point. The recommended cut-off points for hyperandrogenemia in 20–35 years old females (the 95th percentiles): T – 1.68 nmol/l, DHEAS – 10.42 nmol/l, FAI – 2.94 (according to the above mentioned laboratory methods).

Keywords: female androgenization level, hirsutism, polycystic ovary syndrome, total testosterone, free androgen index.

LITERATŪRA

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4237–45.
3. Carmina E, Rosato F, Jann A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 2–6.
4. Vutyavanich T, Khaniyao V, Wongtra-Ngan S, Sreshthaputra O, Sreshthaputra R, Pimlertamorn W. Clinical, endocrine and ultrasonographic features of polycystic ovary syndrome in Thai women. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33(5): 677–80.
5. Christakou CD, Diamanti-Kandarakis E. Role of androgen excess on metabolic aberrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond Engl)* 2008; 4: 583–94.
6. 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. *Fertil Steril* 2009; 91(2): 456–88.
7. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078–82.
8. Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *J Reprod Med* 1999; 44: 870–4.
9. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol Oxf* 1999; 51: 779–86.
10. 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; 84: 4006–11.
11. Asuncion M, Calvo RM, San Millan 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; 85(7): 2434–8.
12. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006; 166(19): 2081–6.
13. Kumarapeli V, Seneviratne RDe A, Wijeyratne CB, Yapa RM, 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; 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(1): 59–64.
15. Mueller A, Gooren LJ, Naton-Schotz S, Cupisti S, Beckmann MW, Dittrich R. Prevalence of polycystic ovary syndrome and hyperandrogenemia in female-to-male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1408–11.
16. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1): 162–8.
17. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25(2): 544–51.
18. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseini F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 25(9): 39–45.
19. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(5): 735–42.
20. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2197–201.
21. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(6): 811–5.
22. Labrie F, Bélanger A, Bélanger P, Bérubé R, Martel C, Cusan L, et al. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of andro-

- genic activity in women. *Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 99(4–5): 182–8.
23. Gullu S, Emral R, Asik M, Cesur M, Tonyukuk V. Diagnostic value of prostatic specific antigen in hirsute women. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(12): 1198–202.
 24. Mardanian F, Heidari N. Diagnostic value of prostate-specific antigen in women with polycystic ovary syndrome. *J Res Med Sci* 2011; 16(8): 999–1005.
 25. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 405–13.
 26. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, Coutifaris C, Casson PR, Brzyski RG, et al. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12): 5305–13.
 27. Rosner W, Vesper H; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4542–8.
 28. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 177–91.
 29. Kučinskienė ZA. Klinikinės biochemijos ir laboratorinės diagnostikos pagrindai. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2008; p. 318–73.
 30. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666–72.
 31. Zaleskis G. Pagrindinių laboratorinių tyrimų žinynas. Vilnius: UAB „Vaištų žinios“, 2011; p. 76, 182–183; 191–192, 533.
 32. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9(4): 359–72.
 33. Wei S, Schmidt MD, Dwyer T, Norman RJ, Venn AJ. Obesity and menstrual irregularity: associations with SHBG, testosterone, and insulin. *Obesity* 2009; 17(5): 1070–6.
 34. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(8): 671–9.
 35. Sowers MF, Beebe JL, McConnell D, Randolph J, Jannausch M. Testosterone concentrations in women aged 25–50 years: associations with lifestyle, body composition, and ovarian status. *Am J Epidemiol* 2001; 153(3): 256–64.
 36. Richardson MR. Current perspectives in polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician* 2003; 68(4): 697–704.
 37. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res* 2004; 2(1): 13–27.
 38. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 755–67.
 39. Lasley B, Santoro N, Randolph J, Gold E, Crawford S, Weiss G, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3760–7.
 40. Enea C, Boisseau N, Diaz V, Dugué B. Biological factors and the determination of androgens in female subjects. *Steroids* 2008; 73(12): 1203–16.
 41. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 405–13.
 42. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, Muti P, Mure A, Rinaldi S, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(2): 161–71.
 43. Bezemer ID, Rinaldi S, Dossus L, Gils CH, Peeters PH, Noord PA, et al. C-peptide, IGF-I, sex-steroid hormones and adiposity: a cross-sectional study in healthy women within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2005; 16(5): 561–72.
 44. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 2006; 85(5): 1319–40.
 45. Orentreich N, Brind HL, Rixer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 551–5.
 46. Moran C, Knochenhauer ES, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71(4): 671–4.
 47. Dorgan JF, Reichman ME, Judd JT, Brown C, Longcope C, Schatzkin A, et al. The relation of body size to plasma levels of estrogens and androgens in premenopausal women (Maryland, United States). *Cancer Causes and Control* 1995; 6: 3–8.
 48. Boots LR, Potter S, Potter D, Azziz R. Measurement of a total serum testosterone level using commercial kits: high degree of variability and inaccuracy. *Fertil Steril* 1998; 69: 286–92.
 49. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003; 49(8): 1381–95.
 50. Janse F, Eijkemans MJ, Goverde AJ, Lentjes EG, Hoek A, Lambalk CB, et al. Assessment of androgen concentration in women: liquid chromatography-tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(6): 925–33.
 51. COBAS testosterone, DHEAS, SHBG tyrimo instrukcijos, 2005.
 52. For use IMMULITE 2000 systems: Testosterone, DHEAS, SHBG. 2010.
 53. ADVIA Centaur and ADVIA Centaur XP Systems: Testosterone, DHEAS, SHBG. 2010
 54. Abbot Architect ci8200 testosterone tyrimo instrukcija, 2010.
 55. Warner MH, Kane JW, Atkin SL, Kilpatrick ES. Dehydroepiandrosterone sulphate interferes with the Abbott Architect direct immunoassay for testosterone. *Ann Clin Biochem* 2006; 43(3): 196–9.
 56. Barth JH, Field HP, Yasmin E, Balen AH. Defining hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: measurement of testosterone and androstenedione by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and analysis by receiver operator characteristic plots. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(3): 611–5.
 57. Escobar-Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* 2001; 145(5): 619–24.
 58. Zhao X, He Z, Mo Y, Chen X, Chen Y, Yang D. Determining the normal cut-off levels for hyperandrogenemia in Chinese women of reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 154(2): 187–91.
 59. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440–7.
 60. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815–30.
 61. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16(1): 51–64.
 62. Zabulienė L, Kučinskienė ZA, Ališauskas J, Tutkuvienė J. Policistinių kiaušidžių sindromo kriterijų įvairovė ir ištyrimo metodai. *Laboratorinė medicina* 2010; 4(48): 208–18.
 63. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism.

- J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(4): 1345–50.
64. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21: 347–62.
65. Kazanavičius G, Kozloviene D. Padidėjusio moterų kūno plaukuotumo ryšys su testosterono lygiu kraujyje ir laisvų androgenų indeksu. *Lietuvos endokrinologija* 2004; 12(3,4): 133–40.
66. Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4361–8.
67. Kim JJ, Chae SJ, Choi YM, Hwang SS, Hwang KR, Kim SM, Yoon SH, Moon SY. Assessment of hirsutism among Korean women: results of a randomly selected sample of women seeking pre-employment physical check-up. *Hum Reprod* 2011; 26(1): 214–20.
68. Kozloviene D, Kazanavičius G, Kruminis V. Moterų, kurios skundėsi padidėjusiu kūno plaukuotumu, klinikinių požymių ir hormonų pokyčių įvertinimas. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(6): 487–95.
69. 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 position statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2038–49.
70. Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, Hwang KR, Jee BC, Ku SY, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod* 2008; 23(8): 1924–31.
71. Zabulienė L, Tutkuvienė J. Policistinių kiaušidžių sindromas: skeleto dydžio kitimai. *Sveikatos mokslai* 2011; 21(1): S46–54.
72. Zabulienė L, Tutkuvienė J. Policistinių kiaušidžių sindromas: medžiagų apykaitos, endokrininės veiklos ir reprodukcinės sveikatos kitimai. *Sveikatos mokslai* 2011; 21(1): S55–66.
73. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2745–9.
74. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998; 70(2): 274–8.
75. Belosi C, Selvaggi L, Apa R, Guido M, Romualdi D, Fulghesu AM, Lanzone A. Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM. *Hum Reprod* 2006; 21: 3108–15.
76. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 513–7.
77. Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans MJ, Knauff EA, Westerveld HE, Fauser BC, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod* 2009; 24(3): 710–7.