

**UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I MJEKËSISË SË BRENDSHME**

**PREVALENCA E SINDROMIT TË OVARIT
POLIKISTIK DHE INSULINOREZISTENCËS NË
GRATË INFERTILE**

**Disertacion
Për Marrjen e Gradës Shkencore**

DOKTOR

Udhëheqës Shkencor

Prof. Asc. Dr. Dorina Ylli

Disertanti

MIMOZA DOLLËNGA

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË**



UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Znj. Mimoza DOLLËNGA

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: ENDOKRINOLOGJI

**TEMA: “PREVALENCA E SINDROMIT TË OVARIT POLIKISTIK DHE
INSULINOREZISTENCËS NË GRATË INFERTILE”**

MBROHET NË DATË: 19.05.2023 PARA JURISË:

- | | |
|--------------------------|------------------|
| 1. Prof. Margarita Gjata | KRYETAR |
| 2. Prof.Asc Ergita Nelaj | ANËTAR (OPONENT) |
| 3. Prof. Idriz Balla | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. Prof. Rubena Moisiu | ANËTAR |
| 5. Prof. Ermira Vasili | ANËTAR |

Parathënie

Sindroma e Ovarit Polikistik (SOP) është një gjendje me një sërë karakteristikash riprodhuese dhe metabolike që prek 4-18% të grave në moshë riprodhuese, në varësi të kritereve diagnostike të përdorura.

SOP zakonisht përfshin çrregullime hormonale, rezistencën ndaj insulinës dhe anomalitë metabolike, të cilat rrisin ndjeshëm rrezikun e infertilitetit, diabetit të tipit 2 dhe sëmundjeve kardiovaskulare (dhe ndikojnë në cilësinë e jetës).

Pavarësisht përhapjes dhe implikimeve të tij për shëndetin riprodhues, metabolik dhe psikologjik, SOP është i nëndiagnostikuar, pjesërisht për shkak të diversitetit të fenotipeve të manifestuara nga kjo gjendje.

Falenderime

Falenderoj udhëheqësin shkencor Prof. Asc. Dr. Dorina Ylli për ndihmën e vyer në të gjitha etapat e studimit.

Gjithashtu falenderoj familjen time dhe koleget për ndihmën, mbështetjen dhe inkurajimin e vazhdueshëm që më kanë dhënë deri në finalizimin me sukses të këtij projekti shkencor.

Shkurtesa

SOP	Sindroma e Ovarit Polikistik
HA	Hiperandrogjenizmi
HOMA	Vlerësimi i Modelit të Homeostazës
ISD	Medikamente Seibilizuese ndaj Insulines
IR	Rezistenca ndaj Insulines

PËRMBAJTJA

<i>Parathënie</i>	3
Falenderime.....	4
Shkurtesa.....	5
KAPITULLI I	13
TË DHËNA TEORIKE DHE STUDIME PËR SINDROMIN E OVARIT	
POLIKISTIK	13
I.1 - Historia e Sindromit të Ovarit Polikistik	13
I.2 Përkufizimi, kriteret diagnostike & shenjat klinike	15
I.2. 1 Përkufizimi i Sindromit të Ovarit Polikistik (SOP)	15
I.2.2 - Kriteret diagnostike të SOP	15
I.2.3 - Shenjat klinike	16
A - Hiperandrogjenizmi (HA)	16
A.1. Hirsutizmi.....	16
A.3. Acanthosis nigricans	17
A.4. Ndryshimet Hormonale të lidhura me Hiperandrogjenizmin	17
A.4.1- Testosteroni total, i lirë dhe SHBG.....	18
A.4.2.- Gonadotropinat	18
B- OLIGO/AMENOREA (OA)I	19
C -NDRYSHIMET MORFOLOGJIKE NË OVARIN POLIKISTIK (PCOM)	19
I.3 - EPIDEMIOLOGJIA E SOP	21
I.4.- SOP SI SINDROM METABOLIC, ROLI I INSULINO REZISTENCËS NË	
SOP.....	23
I.4.1 Roli i IR në fiziopatologjinë e SOP.....	24
I.4.2 - Metabolizmi dhe implikimet shëndetësore	26
I.4.3- Testet përcaktimin e rezistencës ndaj insulinës (IR).....	28
I.4.4 - OBEZITETI DHE SOP.....	29
I.5 TRAJTIMI I SOP ME INSULIN SENSIBILIZUESE	30
KAPITULLI II	34
II.1 QËLLIMI I STUDIMIT	34
II.2 MATERIALE DHE METODA.....	34
II.3 ANALIZA STATISTIKORE	37
II. 4 REZULTATET.....	37

II.4.1 Prevalenca e Sindromit të Ovarit Polikistik.....	37
II.4.2 Shpërndarja e Fenotipeve dhe karakteristikave të SOP	38
II.4.3 VLERËSIMI I INSULINOREZISTENCËS NË SOP	47
II.4.3.1 Shkalla e insulinirezistencës në gratë me SOP.....	47
II.4.3.2 Lidhja e insulinorezistencës me fenotipet e SOP.....	49
II.4.3.3. INSULINOREZISTENCA ME KRITERET E SOP	50
II.4.3.4 OBEZITETI DHE INSULINOREZISTENCA.....	52
II.4.3.5 Korrelacioni HOMA-IR dhe treguesit metabolike.....	55
KAPITULLI III.....	59
DISKUTIM, KONKLUSIONE, REKOMANDIME.....	59
III.1 Diskutim	59
III.1 Prevalenca e Sindromit të Ovarit Polikistik dhe kriteret diagnostike	59
III.2 Insulinorezistenca në gratë infertile me SOP	61
III.3 Mjekimi në SOP dhe Metformina	63
III. 4. KONKLUSIONE.....	65
III.5 REKOMANDIME	Error! Bookmark not defined.
BIBLIOGRAFIA.....	67

Lista e tabelave

Tabela Nr. 1 Shpërndarja e fenotipeve (%) në gupin e grave me SOP.....	39
Tabela Nr. 2 Karakteristikat fizike të grave me SOP.....	39
Tabela Nr. 3 Shpërndarja e Fenotipeve në grupin e Grave me SOP.....	43
Tabela Nr. 4 Ndryshimet e moshës në varësi të fenotipit të SOP.....	43
Tabela Nr. 5 Menarka në varesi të fenotipit të SOP	43
Tabela Nr. 6BMI ne grupin me SOP	44
Tabela Nr. 7 Shkallët e mbipeshësh në SOP.....	44
Tabela Nr. 8 Obeziteti në lidhje me moshën.....	45
Tabela Nr. 9 Mosha e menarkës në lidhje me obezitetin.....	45
Tabela Nr. 10 BMI në bazë të aktivitetit fizike	46
Tabela Nr. 11 Pirja e duhanit sipas grupit të peshës.....	46
Tabela Nr. 12 Pirja e alkolit sipas grupit të peshës.....	47
Tabela Nr. 13 Shpërndarja e insulinorezistencës në SOP.....	48
Tabela Nr. 14 Shpërndarja e fenotipeve sipas shkallës së Insulinorezistencës.....	49
Tabela Nr. 15 HOMA-IR në varësi të fenotipeve të SOP.....	50
Tabela Nr. 16 Lidhja midis oligo/amenoresë dhe IR me HOMA.....	50
Tabela Nr. 17 HOMA-IR në varësi të Oligoamenoresë	51
Tabela Nr. 18 Hiperandrogjenizmi lidhur me insulinorezistencën.....	51
Tabela Nr. 19 HOMA-IR në varësi të Oligoamenoresë	51
Tabela Nr. 20 BMI në grupin me SOP	52
Tabela Nr. 21Insulinorezistenca dhe obeziteti.....	53
Tabela Nr. 22 HOMA-IR në bazë të shpërndarjes së BMI.....	54
Tabela Nr. 23 Metabolizmi i glukozës në SOP.....	55
Tabela Nr. 24 Profili lipidik ne SOP.....	55
Tabela Nr. 25 Korrelacioni me variablat metobolikë	56
Tabela Nr. 26 Vlerat e hormoneve seksuale në SOP.....	56
Tabela Nr. 27 Korelacioni i HOMA-IR me hormonet seksuale	57
Tabela Nr. 28 Përdorimi i metforminës në gratë me SOP dhe rezistencë ndaj insulinës	58
Tabela Nr. 29 Përdorimi i metforminës në gratë me SOP sipas BMI.....	58

Lista e Grafikeve

Grafiku Nr. 1 Shpërndarja e popullatës së grave me probleme infertiliteti	38
Grafiku Nr. 2 Shpërndarja e Shenjave të Hiperandrogjenizmit në SOP.....	41
Grafiku Nr. 3 Shpërndarja e kritereve të SOP.....	42
Grafiku Nr. 4 Shpërndarja e peshës në grupin me PCOS	45
Grafiku Nr. 5 Rezistenca ndaj insulinës në SOP	48
Grafiku Nr. 6 Shpërndarja e peshës në grupin me PCOS	53
Grafiku Nr. 7 Lidhja e HOMA-IR me BMI.....	54

ABSTRAKT

“PREVALENCA E SINDROMIT TË OVARIT POLIKISTIK DHE INSULINOREZISTENCËS NË GRATË INFERTILE”

Hyrje: Sindroma e Ovarit Polikistik (SOP) është një gjendje me një sërë karakteristikash riprodhuese dhe metabolike që prek 4-18% të grave në moshë riprodhuese, në varësi të kriterëve diagnostike të përdorura. SOP zakonisht përfshin çrregullime hormonale, rezistencën ndaj insulinës dhe anomalitë metabolike, të cilat rrisin ndjeshëm rrezikun e infertilitetit, diabetit të tipit 2 dhe sëmundjeve kardiovaskulare (dhe ndikojnë në cilësinë e jetës). Pavarësisht përhapjes dhe implikimeve të tij për shëndetin riprodhues, metabolik dhe psikologjik, SOP është i nëndiagnostikuar, pjesërisht për shkak të diversitetit të fenotipeve të manifestuara nga kjo gjendje.

Qëllimi i studimit : Të vlerësohet prevalenca e Sindromit të Ovarit Polikistik dhe ndikimi i insulinorezistencës (IR) në gratë me probleme të fertilitetit dhe SOP. Prevalenca u përcaktua sipas kriterëve të Rotterdemit të vitit 2003 dhe u stratifikuan në fenotipet A, B, C, D sipas NIH 2012. U studiua lidhja e IR me SOP dhe me tregues të metabolizmit si dislipideminë, gliceminë, mbipeshen dhe stilin e jetesës. **Materiali dhe Metoda :** Studimi u krye në disa klinika gjinekologjike në Tiranë në një periudhë 5 vjeçare 2014- 2019 në gratë që ishin konsultuar spontanisht në këto klinika për probleme të riprodhimit. Në të dhënat e kartelave klinike u përcaktuan gratë që përmbushnin kriteret për Sindrom të Ovarit Polikistik sipas Kriterëve të Rotterdemit 2003 të cilat u përfshinë në studim. **Rezultatet :** Prevalenca e SOP sipas kriterëve të Rotterdemit 2003 në gratë me probleme të riprodhimit rezultoi 42%, ndërsa fenotipi D (me oligo/amenore dhe ovar polikistik) rezultoi të ishte më i shpeshtë (56%) në gratë në studim. Insulinorezistenca ishte e pranishme në të gjithë gratë me SOP dhe në vlera të moderuara dhe të rritura mbi 90% të subjekteve. IR rezultoi më e ulët në grupin C (me HA + PCOM) dhe më e lartë në grupet A dhe D. Gratë me PCOS pa çrregullime cikli kishin IR më të ulët se ato me çrregullime të ciklit. IR në gratë infertile rezultoi të lidhur ngushtë me shkallën e obezitetit dhe me çrregullime të LDH, HDL dhe kolesterolit, por jo me trigliceridet.

Konkluzion: Studimi solli një tablo të prevalencës së SOP në gratë infertile dhe evidentoi lidhjen e tij me çrregullimet e IR dhe çrregullimeve metabolike.

ABSTRACT

"THE PREVALENCE OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND INSULIN RESISTANCE IN INFERTILITY WOMEN"

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a condition with a variety of reproductive and metabolic characteristics that affects 4-18% of women of reproductive age, depending on the used diagnostic criteria. SOP typically involves hormonal disturbances, insulin resistance, and metabolic abnormalities, which significantly increase the risk of infertility, type 2 diabetes, and cardiovascular disease (and affect quality of life). Despite its prevalence and implications for reproductive, metabolic, and psychological health, SOP is underdiagnosed, in part because of the diversity of phenotypes manifested by this condition. **The purpose of the study:** To evaluate the prevalence of Polycystic Ovary Syndrome and the impact of insulin resistance in women with fertility problems and PCOS. Prevalence was determined according to the Rotterdam criteria of 2003 and phenotypes A, B, C, D were defined according to NIH 2012. The relationship of IR with SOP and with indicators of metabolism such as dyslipidemia, glycemia, obesity and lifestyle was studied. **Material and Method:** The study was conducted in several gynecological clinics in Tirana in a 5-year period from 2014 to 2019 in women who had consulted spontaneously in these clinics for reproductive problems. Women who fulfilled the criteria for Polycystic Ovary Syndrome according to the Rotterdam Criteria 2003 were determined in the data of the clinical records and were included in the study. **Results:** The prevalence of PCOS according to the criteria of Rotterdam 2003 in women with reproductive problems was 42%, while phenotype D (with oligo/amenorrhea and polycystic ovaries) was more frequent (56%) in the women in the study. Insulin resistance was present in all women with SOP and in moderate and increased values in over 90% of the subjects. IR was lower in group C (with HA + PCOM) and higher in groups A and D. Women with PCOS without menstrual irregularities had lower IR than those with menstrual irregularities. IR in infertile women was closely related to the degree of obesity and to disorders of LDH, HDL and cholesterol, but not to triglycerides. **Conclusion:** The study brought a picture of the prevalence of SOP in infertile women and evidenced its relationship with IR disorders and metabolic disorders

KAPITULLI I

TË DHËNA TEORIKE DHE STUDIME PËR SINDROMIN E OVARIT POLIKISTIK

I.1 - Historia e Sindromit të Ovarit Polikistik

Sindromi Ovarit Polikistik (SOP) është konsideruar si një çrregullim i riprodhimit i shoqëruar me shenja të hiperandrogjenizmit (1).

Hipokrati që në shekullin e pestë para Krishtit ka vënë në dukje shenjat që lidheshin me riprodhimin (3), ndërsa vëzhgimi se shenjat e tepicës së androgjenit shoqëroheshin me anomali metabolike, të tilla si rritja e dhjamosjes viscerale, daton të paktën që në shekullin e 18-të.

Në 1765, Morgagni (4) raportoi ndryshime të hollësishme anatomike në disa gra. Ai përshkroi një grua 74-vjeçare me obezitet të rëndë dhe aspekt android (*valde obesa et virili aspectu*).

Në vitin 1921, Achard dhe Thiers (5) raportuan bashkëjetesën e diabetit mellitus me shenja klinike të tepicës së androgjenit në një grua pas menopauzës - të ashtuquajturën "sindroma Achard-Thiers" ose "diabeti i grave me mjekër" (*diabete des femmes à barbe*).

Jean Vague (6) nga Universiteti i Marsejës prezantoi termin "obezitet android" për të përcaktuar akumulimin e dhjamosjes në bark, i cili është modeli tipik mashkullor i shpërndarjes së dhjamt në trup, dhe filloi të eksplorojë konceptin se ky lloj obeziteti lidhet me rritjen e rrezikut të diabetit dhe sëmundjeve kardiovaskulare.

Studime nga Kissebah et al. (7) dokumentuan se gratë me obezitet të sipërm të trupit ishin rezistente ndaj insulinës. Këto gra gjithashtu kishin rritje të prodhimit të androgjenit (8).

Sindroma të insulinorezistencës së shprehur dhe hiperandrogjenizëm.

Në vitet 1970, u përshkruan disa sindroma të rralla të rezistencës ekstreme ndaj insulinës, acanthosis nigricans dhe hiperandrogjenizmit (9). Mekanizmat molekulare të rezistencës ndaj insulinës në këto sindroma përfshinin lidhjen e reduktuar të insulinës me receptorin e saj ose autofosforilimin e dëmtuar të receptorit për shkak të mutacioneve të receptorit të insulinës (sindroma e tipit A, sindroma Rabson-

Mendenhall, sindroma Donohue ose leprechaunizmi) ose sindroma e receptorit të insulinës (10,-12).

Në çrregullimet fenotipike të dallueshme të lipodistrofisë familjare dhe rezistencës ekstreme ndaj insulinës u vunë re gjithashtu shenja dhe simptoma të hiperandrogjenizmit (12,-15).

Karakteristika e përbashkët e këtyre sindromave ishte hiperinsulinemia e thellë, e cila sugjeroi për herë të parë se insulina mund të stimulonte drejtpërdrejtë prodhimin e testosteronit (9, 11).

Insulinorezistenca dhe SOP

Përshkrimi origjinal i vezoreve polikistike të zmadhuara dhe të lëmuara (PCO) u bë nga Chereau në 1844 (16).

Në shekullin e 19-të, Stein dhe Leventhal (18) raportuan për herë të parë se tiparet klinike të rregullsisë menstruale dhe infertiliteti mund të përmirësoheshin me heqjen e pjeseve të të dy vezoreve (17). Si rezultat, plejada e vezoreve të zmadhuara, sklerotike që shpesh shoqërohen me hirsutizem, parregullsi menstruale, obezitet dhe infertilitet u bënë të njohura si **sindroma Stein-Leventhal** (17, 19).

Në dekadat e fundit, SOP (sindromii ovarit polikistik) është bërë terminologjia e preferuar (17, 20). Deri në vitet 1980, SOP mbeti një çrregullim riprodhues që nuk i dihej shkaku. (17, 19).

Në vitin 1980, Burghen et al. (21) raportuan për herë të parë se gratë me SOP kishin përgjigje të shtuar të insulinës gjatë provës me ngarkesë për tolerancën ndaj glukozës që nuk lidheshin me obezitetin. Për më tepër, gratë me SOP tipike kishin acanthosis nigricans, duke rritur mundësinë që ato të ishin rezistente ndaj insulinës, të ngjashme me gratë me sindromat e rralla të rezistencës ekstreme ndaj insulinës (22, 23). Këto vëzhgime nisën një fushe të re studimi mbi mekanizmat për lidhjen midis rezistencës ndaj insulinës dhe SOP. Ka afërsisht 103,000 citate në një Raport Citimi të Web of Science (Thomson Reuters, New York, NY) për 1980–2011 mbi temat e SOP ose hiperandrogjenizmit dhe hiperinsulinemisë, rezistencës ndaj insulinës, intolerancës ndaj glukozës ose diabetit mellitus. Citimet vjetore janë rritur në mënyrë të qëndrueshme nga 1 në 1980 në afërsisht 12,000 në 2021.

I.2 Përkufizimi, kriteret diagnostike shenjat klinike

I.2.1 Përkufizimi i Sindromit të Ovarit Polikistik (SOP)

Sindroma e Ovarit Polikistik është një entitet kompleks që përfshin shenjat e hiperandrogjenizmin klinik dhe/ose biokimik, çrregullime të ovulacionit (oligo- ose anovulacion) dhe ndryshimet morfologjike policistike të vezore të përcaktuara me ekografi. Diagnoza e SOP vendoset duke përjashtuar diagnozave të tjera si sindroma Cushing, hiperplazia kongjenitale e gjendrave mbiveshkore, tumoret që prodhojnë androgjen dhe hiperprolaktinemia etj (24).

I.2.2 - Kriteret diagnostike të SOP

Përshkrimi i parë i SOP u bë nga Dr. Stein dhe Leventhal në 1935 (25). Ata përshkruan 7 raste kur gratë kishin vezore policistike të shoqëruara me amenorre dhe shumica e tyre shfaqen hirsutizëm (25, 26).

Vetëm në vitin 1990 u përcaktuan kriteret e para diagnostikues për SOP nga një grup ekspertësh të Institutit Kombëtar të Shëndetësisë (NIH) në SHBA. Kriteret përfshinin hiperandrogjenizmin dhe oligo/anovulimin dhe nuk merren në konsideratë prania e morfologjisë policistike të vezoreve (PCOM) (27) (Tabela 1).

Në vitin 2003, në konferencën e konsensusit të Roterdamit, ekspertet zgjerojnë kriteret diagnostike duke përfshirë PCOM si një shenjë klinike për t'u konsideruar se bashku me kriteret e përcaktuara nga konsensusi i NIH në 1990 (24) (Tabela 1). Në këtë konsensus u vendos që duhet të plotësohen të paktën 2 nga tre kriteret për të vendosur diagnozën e SOP, duke përjashtuar shkaqe të tjera.

Në vitin 2006 Shoqata e Androgjen Exces (AE) and SOP (AE-SOP) deklaroi se teprica e androgjenit është shenja kryesore e çrregullimi, prandaj, diagnoza duhet të bazohet në praninë e hiperandrogjenizmit plus mosfunksionim ovarian (oligo-anovulim ose PCOM) (28).

Në vitin 2012, në Workshopin për Metodologjinë e bazuar në evidenca të SOP, të sponsorizuar nga NIH grupi i ekspertëve vendosi të mbajë kriteret më të gjera të Roterdamit, por u kërkua që të specifikohejshin në diagnozën e SOP dhe 4 fenotipe kryesore (Tabela 1). Fenotipe A ishte bashkëegzistenca e tre karakteristikave të SOP – OA-HA-PCOM; Fenotipi B ishte prania e dy shenjave kryesore pra HA+OA; ndërsa fenotipi C dhe D që quhen dhe fenotipe jo karakteristike janë përkatësisht ndryshime

Policistike (PCOM) të shoqëruara ose vetëm me HA (fenotipi C) ose vetëm me OA (fenotipi D).

Tabela 1. Etapat e evolucionit të vendosjes së kritereve diagnostike për SOP

1990 NIH	2003 ESHRE/ASRM (Rotterdam)	2006 AE-SOP Society	2012 NIH Konsensus
2 nga 2 kritere #	2 nga 3 kritere	2 nga 2 kritere	Rekomandimet e Rotterdimit duke specifikuar edhe fenotipin.
1.HA	1.HA	1.HA	Fenotipi A: HA+OA+PCOM
2.OA	2.OA	2. Disfeksion ovarik	Fenotipi B: HA + OA
	3.PCOM	(OA, PCOM ose të dyja)	Fenotipi C: HA+PCOM Fenotipi D: OA+PCOM
HA-hiperandrogenizmi; OA- oligoamenorrhe; PCOM- ndryshime morfologjike në ovare			
# Përjashtimi i çrregullimeve të tjera që mund të çonin në të rritje të androgjeneve ishte kusht për diagnozën e SOP. Të tilla çrregullime mund të jenë hiperplazia kongjenitale e mbiveshkore, sindroma e Cushing, tumoret që sekretojnë androgjen, hiperprolaktinemia, sëmundjet e tiroides, teprica e androgjenit të shkaktuar nga ilaçet, si dhe shkaqe të tjera të oligomenoresë ose anovulacionit (Spritzer, 2014).			

Ky klasifikim fenotipik do të përmirësonte kërkimin dhe praktikën klinike për menaxhimin e pacientëve sipas rrezikut të sëmundjeve shoqëruese, të tilla si sindroma metabolike, T2D dhe çrregullime kardiovaskulare.

Fenotipet 1 dhe 2 (format klasike të SOP), janë më të përhapura dhe të rënda (27, 28, 31) dhe janë të lidhura me gjëndje të tjera patologjike si rezistenca ndaj insulinës dhe T2D, sindromi metabolik (SM), obeziteti, dislipidemia aterogjene dhe sëmundjet kardiovaskulare (CVD) (32). Këto fenotipe përbëjnë dy të tretat e të gjitha grave me SOP (33).

I.2.3 - Shenjat klinike

A- Hiperandrogenizmi (HA)

Hiperandrogenizmi karakterizohet nga shenjat klinike si hirsutizem, acne, acantosis nigricans, alopeci androgjenike dhe ndryshimet hormonale që marrin pjesë në rregullimin e funksionit riprodhues.

A.1. Hirsutizmi është prania e qimeve të shtuara te femrat në pozicione të ngjashme me meshkujt. Ky tipar është i pranishëm në rreth 60% të grave me SOP (24). Rëndësia e hirsutizmit përcaktohet sipas shkallës së modifikuar të Ferriman-Gallaway 1961 kur indeksi është më i lartë se 8.

Figura 1

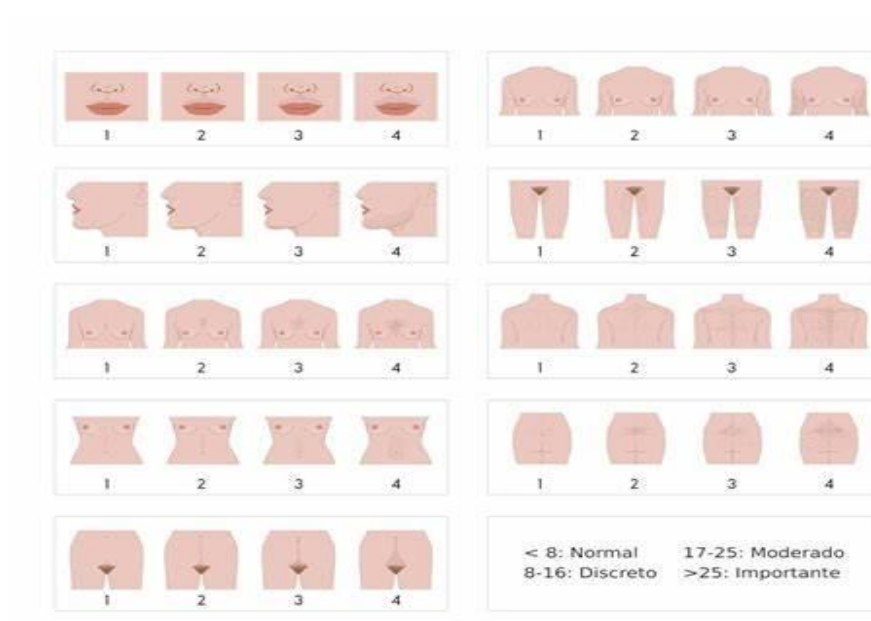


Figura 2



A.2 Aknet dhe alopecia

androgjenike janë shenja të tjera klinike të hiperandrogjenemisë që shoqërojnë shpesh SOP sidomos në moshën e adoleshencës. (25-32).

A.3. Acanthosis nigricans

Figura 3



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED

me shkallën e rezistencës ndaj insulines (33, 34).

Acanthosis nigricans është një lezion i lëkurës i karakterizuar klinikisht nga pllaka papillomatoze, me ngjyrë kafe në të zezë, hiperkeratotike, të vendosura kryesisht në sipërfaqet ndërtrigjene dhe në qafe. (33). Dhe është më e shpeshtë në gratë obeze me SOP (33) por mund të takohet dhe në disa gra me peshe normale ose të ulët. Rëndësia e acanthosis nigricans lidhet drejtperdrejtë

A.4. Ndryshimet Hormonale të lidhura me Hiperandrogjenizmin

Hiperandrogjenemia është shenja biokimike kryesore në SOP (24).

A.4.1- Testosteroni total, i lirë dhe SHBG

Nivelet e rritura të testosteronit qarkullues vërehen në 80-90% të grave me oligomenorrhe (24, 36). Më i saktë është përcaktimi i testosteronit të lirë që në shumicën dërmuese është i rritur, dhe që demonstron dhe një nivel të ulët të Hormonit Lidhës të Hormoneve Seksuale (Sex Hormon Binding Globulin -SHBG), e cila ulet si për shkak të testosteronit të rritur ashtu dhe të hiperinsulinemisë që bllokon prodhimin e tij në nivelin hepatic (24, 37, 39,).

Testosteroni i lirë dhe i disponueshëm biologjikisht mund të llogaritet nga përqëndrimet e Testosteronit total, SHBG dhe albuminës duke përdorur konstantet e afinitetit të T për këto molekula (42). Në praktikë, albumina shpesh nuk matet dhe një vlerë normale e supozuar përdoret në llogaritje.

Përafërsisht 25% e grave me SOP mund të kenë nivele të rritura të sulfatit dehidroepiandrosterone (DHEAS), që mund të jetë shenja e vetme e hiperandrogjenemisë në afërsisht 10% të këtyre grave (24). DHEAS është i lartë afërsisht në 20% popullatën Kaukaze edhe 30% në gratë me ngjyrë me SOP (24, 45) Gjithashtu 17-hidroksipregnenoloni, dehidroepiandrosteroni (DHEA), androstenedione, 11-deoksikortizoli dhe ndoshta kortizoli mund të kenë vlera të rritura në gratë me SOP. (45, 46). Nivelet e estradiolit mund të jenë të rritura vetëm në fazën e parë të ovulacionit (47, 48). Nivelet e estronit janë rritur (47) për shkak të aromatizimit ektraglandular të androstenedionit qarkullues (49). Nivelet e ulura të SHBG tipike për SOP rezultojnë në rritje të estradiolit jo të lidhur ose të biodisponueshëm, si dhe niveleve të Testosteronit të lirë. (38, 50, 51).

A.4.2.- Gonadotropinat

SOP konsiderohet si pjesë e spektrit të anovulacionit normogonadotropik normoestrogenik (35), përqëndrimet e LH në serum dhe raporti LH ndaj FSH janë shpesh të ngritura te gratë e prekura nga SOP (52). Nivelet e FSH janë normale ose edhe të ulura dhe nuk rriten në nivelet e pragut të kërkuar gjatë fazës së hershme folikulare të ciklit menstrual për të stimuluar maturimin normal folikular (53). Sidoqoftë, nivelet e gonadotropinave nuk janë përfshirë kurrë në asnjë nga kriteret diagnostikuese për SOP sepse çrregullimet karakteristike mund t'i shpëtojnë zbulimit në mostrat e rastësishme të gjakut për shkak të natyrës pulsative të lëshimit të LH (24,

54,-56). Për më tepër, nivelet e LH mund të jenë më të ulëta te gratë obeze me SOP dhe mund të ulen pas një cikli ovulues në gratë e prekura oligo-ovuluese (56, 57).

B- OLIGO/AMENOREA (OA)I

Oligo/amenorea përkufizohet si cikle menstruale që janë më të gjata se 35 ditë ose më pak se tetë cikle në vit dhe është një shenjë e cikleve anovuluese (35). Megjithatë, ciklet e rregullta menstruale nuk përjashtojnë anovulimin kronik, veçanërisht në gratë me shenja klinike të tepicës së androgjenit (24). Njëzet deri në 50% e grave me hiperandrogjenizëm klinik dhe eumenorre të dukshme mund të kenë anovulim siç dokumentohet nga nivelet e e luhatshme të progesteronit të matura në fazën luteal të ciklit menstrual (24). Prandaj, ovulacioni duhet të vlerësohet duke matur përqëndrimin e progesteronit në serum gjatë fazës luteale të ciklit menstrual tek gratë me menstruacione të rregullta dhe shenja ose simptoma androgjenike (24).

C -NDRYSHIMET MORFOLOGJIKE NË OVARIN POLIKISTIK (PCOM)

PCO karakterizohet nga një rritje në folikulat antrale dhe stromën ovariane, si dhe nga hiperplazia e qelizave theca dhe trashja kortikale e vezorëve (55, 58). Ekzaminimi i kujdesshëm histologjik i PCO ka zbuluar një tepicë të folikulave në rritje, numri i të cilave është 2-3-fishi i asaj të vezoreve normale (58).

Një studim më i fundit i biopsive kortikale të vezorës nga gra normale dhe SOP (59) konfirmoi këtë vëzhgim, duke gjetur se numri i folikulave të vogla, preantrale, si folikulat primordiale ashtu edhe ato primare, u rrit ndjeshëm në PCO anovuluese krahasuar me vezoret normale. Si në PCO ovuluese ashtu edhe në ato anovuluese, proporcioni i folikulave (primare) në rritje të hershme është rritur ndjeshëm, me një ulje reciproke në proporcionin e folikulave primordiale krahasuar me vezoret normale (59). Këto dallime janë veçanërisht të habitshme në PCO anovuluese (59). Ka ulje të atrezisë së folikulave nga PCO në kulturë krahasuar me ato nga vezoret normale (60). Markuesit e proliferimit qelizor janë rritur ndjeshëm në qelizat granuloza nga PCO anovuluese (61). Kështu, tani duket se zhvillimi i pavarur nga gonadotropina i folikulave preantrale është i çrregulluar në SOP (62). Teprica e folikulave mund të rezultojë nga rritja e përshpejtuar e folikulave dhe/ose mbijetesa e zgjatur e folikulave të vogla në krahasim me folikulat nga vezoret normale (59, 60, 62).

Qelizat Theca në grate me PCO sekretojnë më shumë androgjene, si pasojë e niveleve të rritura të LH dhe insulinës (63), dhe stimulimit të aktivitetit të enzimave të shumta steroidogjene në këto qeliza (64). Kështu, rritja e prodhimit të androgjenit ovarian në SOP rezulton nga efektet e kombinuara të rritjes së sekretimit të brendshëm të androgjenit dhe rritjes së reagimit ndaj stimulimit të hormoneve trofike. Ndërsa rritjet në prodhimin e androgjenit gjenden në qelizat theca të izoluara nga gratë ovuluese si dhe ato anovuluese me SOP (63), steroidogjeneza e qelizave granuloza ndryshon nga *Figura 4* statusi i ovulacionit (62, 65). Qelizat granuloza nga gratë ovuluese me PCO janë të ngjashme për sa i përket përgjigjeve ndaj prodhimit të FSH dhe estradiolit me ato nga gratë normale (65, 66). Në të kundërt, qelizat granuloza të izoluara nga disa folikula antrale të përmasave të vogla dhe të mesme të marra nga gratë anovuluese me PCO treguan rritje të prodhimit të estradiolit në përgjigje të FSH dhe reagim të parakohshëm ndaj LH (65, 66).

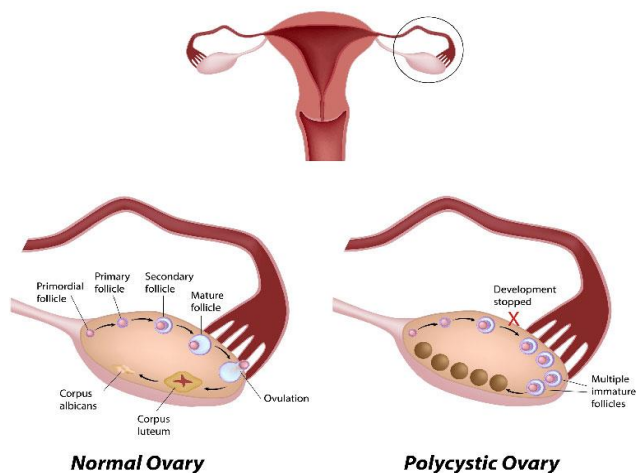
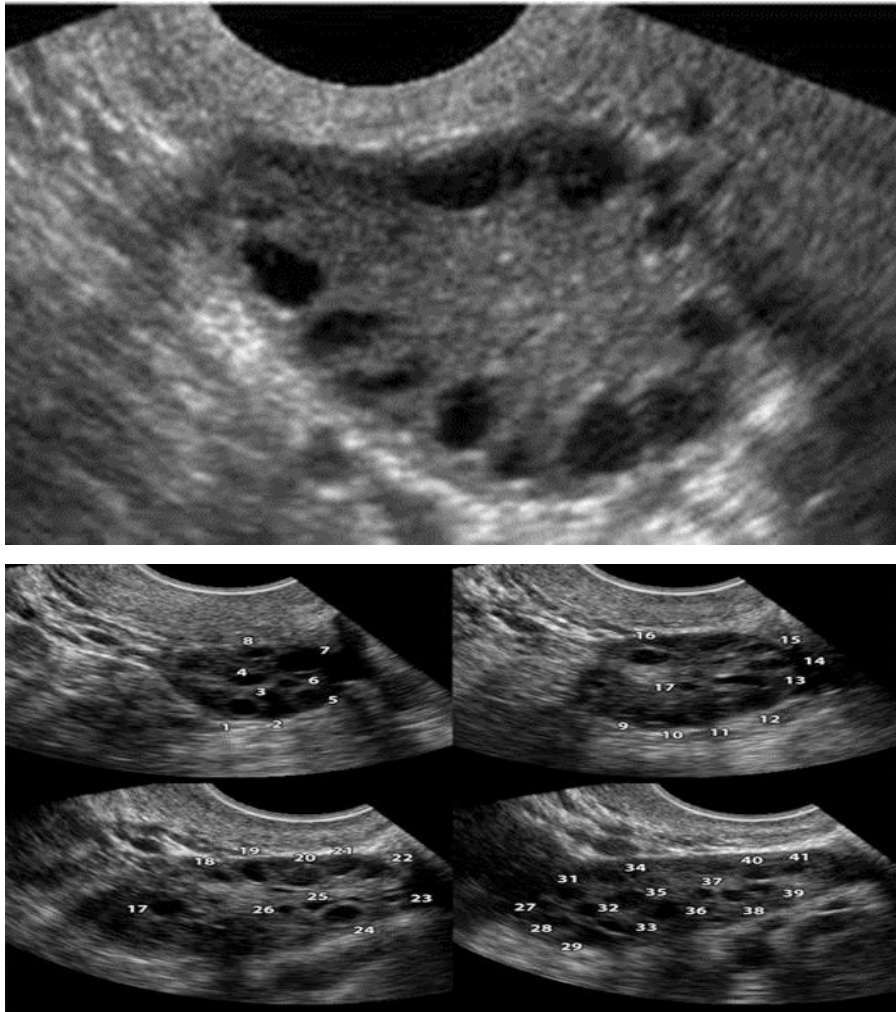


Figura 5



Në kriteret me të fundit diagnostike pranohet që ndryshimet policistike për tu vlerësuar si kriter diagnostik i SOP duhet që në ekzaminimin ekografik të kemi praninë e ≥ 12 folikulave me diameter maksimal 2–9 mm ose vëllim ovarian >10 mL.

Rekomandimet e vitit 2018 është bërë një korigjim për kriterin e PCOM Rekomandimet e reja kërkojnë që PCOM të quhet positive kur kemi >25 kiste folikulare subkapsulare me ekzaminimin ekografik me sondat me frekuence >8 MHz (67- Teede et al 2018)(Figura 5).

I.3 - EPIDEMIOLOGJIA E SOP

SOP njihet si një nga sindromet më të zakonshme tek gratë e moshës riprodhuese me një prevalencë prej 4-10% për formën e përcaktuar NICHD (68-71). Këto vlerësime të prevalencës për SOP duke përdorur kriteret NICHD (vetëm OA dhe HA) janë të qëndrueshme në të gjithë grupet racore dhe etnike. Ky vëzhgim sugjeron se SOP është

një tipar i lashtë evolucionar edhe para emigrimeve në masë nga Afrika ose vendet Aziatike. Konfirmimi i fundit në grupet evropiane të SOP i dy lokuseve gjenike të identifikuar me një lidhje të gjerë me gjenomin e grave kineze me SOP mbështet këtë hipotezë (72).

Prevalenca e SOP është studiuar gjerësisht në vende të ndryshme dhe rezultatet janë të ndryshme sipas vendeve, pozicionit gjeografik ose racës. Megjithatë, ka variacion në fenotipet e SOP në shumë grupe etnike/racore, si latinet, afrikano-amerikanet (73, 75) meksikanët (76), Sri Lanka (71), koreanet (76) kinezet (76). Një studim i fundit në SHBA që krahasoi gratë e afroamerikane dhe endoeuropiane me SOP nuk gjeti dallime në tiparet riprodhuese dhe dallime të lehta në tiparet metabolike (77).

Ekzistojnë gjithashtu rezultate të ndryshme në prevalencën e SOP nëse ato llogariteshin në popullatën e përgjithshme ose në gratë me infertilitet. Në gratë infertile me SOP prevalenca e raportuar është më e lartë se në studime të tjera të grave në moshën riprodhuese, me një prevalencë globale prej 5-20% (78,79,80). Një prevalencë më të lartë në popullatën e grave infertile raportohet edhe nga autor të tjetër në vendet afrikane (80).

Disa studime të publikuara kohët e fundit kanë vlerësuar shpërndarjen e fenotipeve SOP duke përdorur kriteret e Roterdamit (81,82). Të dhënat e publikuara tregojnë se fenotipet SOP të identifikuar në popullatën e përgjithshme kundrejtë cilësimeve klinike demonstrojnë fenotipe të ndryshme (83, 84). Prevalenca e SOP sipas kriterëve diagnostike të NIH, Roterdam dhe AE-SOP ishte përkatësisht në % : 13.6, 19.4 dhe 17.8. Pra prevalenca e SOP është më e lartë kur përdoren kriteret e Roterdamit 2003 sepse përfshin fenotipe shtesë sic janë fenotipi C dhe D (93) Grupi Roterdam-SOP ishte 1.5 herë më i madh se grupi i klasifikuar si NICHD -SOP tek gratë me anovulim normogonadotropik (35).

Ata që plotësonin kriteret e Roterdamit, kishin respektivisht fenotipet A, B, C dhe D 23.9, 46.3, 21.6 dhe 8.2%. (84). Në përgjithësi, duket se forma klasike e SOP (d.m.th., fenotipet A dhe B) përbën afërsisht dy të tretat e totalit të pacientëve me SOP të identifikuar brenda mjediseve klinike (84).

Ekzistojnë të dhëna të pamjaftueshme në lidhje me shpërndarjen e fenotipeve tek gratë me SOP të identifikuar në popullata të paanshme (d.m.th., të pazgjedhura) nga pikëpamja mjekësore, të cilat do të pasqyronin më saktë shpërndarjen e fenotipeve në SOP në gjendjen "natyrore".

Studime në gratë infertile janë më të pakta se ato në popullata të gjera dhe disa prej tyre kanë treguar një shpërndarje të ndryshme të fenotipeve të SOP në këtë grup. Një studim në gratë infertile në Sudan tregoi që në këtë grup fenotipi D ishte më i përhapuri (52%) i ndjekur nga fenotipi B (22.6%), fenotipi C (18.2%) dhe fenotipi A (7.6%) dhe në përputhje me studimin të realizuar në popullatat nga Irani (85) dhe Kina (87) që raportuan fenotipin D si më të përhapurin.

Studime për lidhjen e SOP me obezitetin

Në disa studime të bëra në vende të ndryshme për lidhjen e obesitetit dhe SOP në gratë infertile raportojnë përqindje të ndryshme që shkojnë nga 42.4% në Sudan (82), me një frekuencë më të lartë (63.7%) të gratë me SOP në Kaliforni, SHBA (83), por një prevalencë më e ulët (31.4%) në mesin e grave infertile jordaneze me SOP. Një tjetër studim i publikuar tregoi se BMI ishte dukshëm më i lartë në mesin e rasteve të grave infertile me SOP në Teheran (85). Megjithatë shumë studime raportojnë për përqindjen e lartë të obezitetit ose mbipeshës në SOP, nuk ka deri tani të dhëna që prevalenca e SOP po rritet me rritjen e prevalencës së obezitetit (89).

I.4.- SOP SI SINDROM METABOLIC, ROLI I INSULINO REZISTENCËS NË SOP

Sindroma e vezores policistike është forma më e zakonshme të infertilitetit anovulues. Lidhja e tij me çrregullime të ciklit menstrual dhe ndryshime të parametrave hormonale i çon shumë gra të prekura të moshës riprodhuese të konsultohen në klinikat e gjinekologjike ose infertilitetit (90).

Etiologjia e SOP akoma e panjohur, por shumë studime kanë theksuar rolin kyç të rezistencës ndaj insulinës me pasojë hiperinsulinemine. Supozohet që rritja e insulinemisë (hiperinsulinemia) ka efekt stimulues mbi ovarin për prodhimin e tepërt të androgjeneve. Gjithashtu IR (insulino rezistenca) mund të çojë në dislipidemi (rritje të lipideve) karakteristike, një predispozicion për diabeti tip 2, çrregullime kardiovaskulare në jetën e grave me SOP që mund të shfaqen në një fazë më të vonshme. Pra, sindroma e ovariat policistik duket se ka shumë nga shenjat dalluese të sindromit metabolik (90-92). Koncepti që SOP ka lidhje me rezistencën ndaj

insulineska implikime të mëdha për shendetin e grave të prekura por gjithashtu ofron një mundësi për përdorimin e mjekimeve të reja që ulin resitencën ndaj insulinës.

I.4.1 Roli i IR në fiziopatologjinë e SOP

Në dekadat e fundit, SOP është bërë terminologjia e preferuar për sindromën që karakterizohet me çrregullime të ciklit dhe hiperandrogjenizëm. (17, 20). Deri në vitet 1980, SOP mbeti një çrregullim riprodhues pa të dhëna për shkaqet apo mekanizmat patologjike.(17, 19).

Në vitin 1980, Burghen et al. (21) raportoi se gratë me SOP kishin rritje të theksuar të prodhimit të insulinës gjatë testimit oral të tolerancës së glukozës që nuk ndikohej nga obeziteti. Për më tepër, gratë me SOP tipike kishin acanthosis nigricans, duke rritur mundësinë që ato të kishin rezistencë ndaj insulinës, të ngjashme me gratë me sindromat e rralla të rezistencës ekstreme ndaj insulinës (22, 23). Këto vëzhgime nisën një fushë të re studimi mbi mekanizmat për lidhjen midis rezistencës ndaj insulinës dhe SOP (Fig. 6).

Figura 6

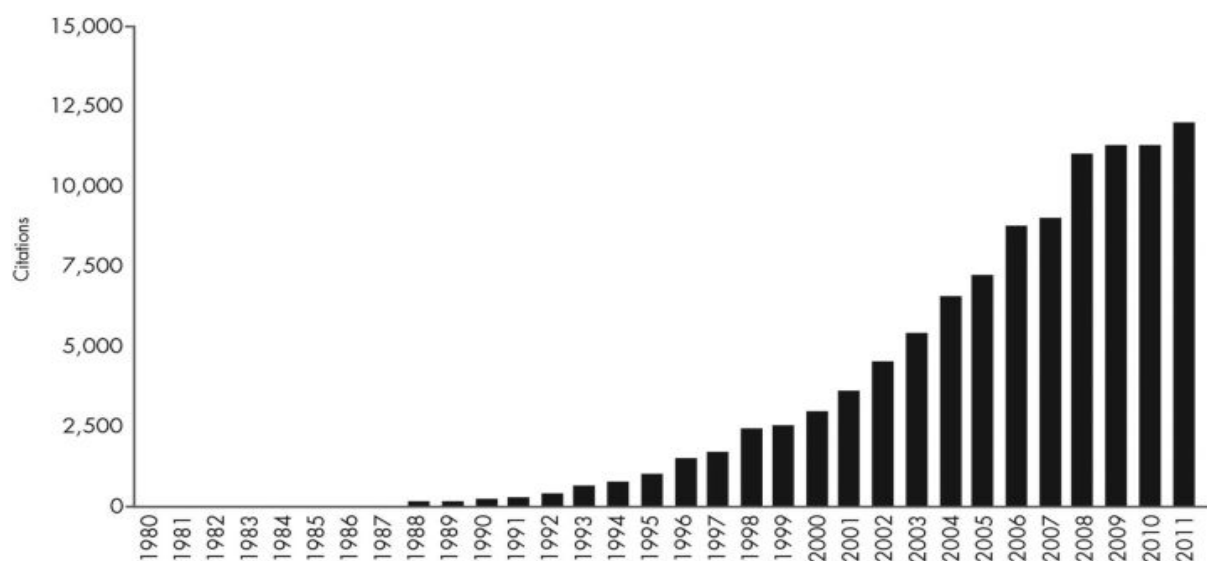


Fig 6.

Nje fushë e re—SOP dhe rezistenca ndaj insulinës.

Artikulli i parë që raporton një lidhje midis SOP dhe hiperinsulinemisë u botua në 1980 nga, Burghen et al. (21) . Ka afërsisht 103,000 citate në një Raport Citimi të Web of Science (Thomson Reuters, New York, NY) për 1980–2011 mbi temat e SOP ose hiperandrogjenizmit dhe hiperinsulinemisë, rezistencës ndaj insulinës, intolerancës ndaj glukozës ose diabetit mellitus. Citimet vjetore janë rritur në mënyrë të qëndrueshme nga 1 në 1980 në afërsisht 12,000 në 2011. Kjo shifër është krijuar nga Web of Science Citation Report.

Provat që mbështesin hipotezën se ulja e ndjeshmërisë periferike ndaj insulinës dhe hiperinsulinemia pasuese janë thelbësore në patogjenezën e sindromit të ovarit policistike janë të shumta. Rezistenca periferike ndaj insulinës është më e dukshme në

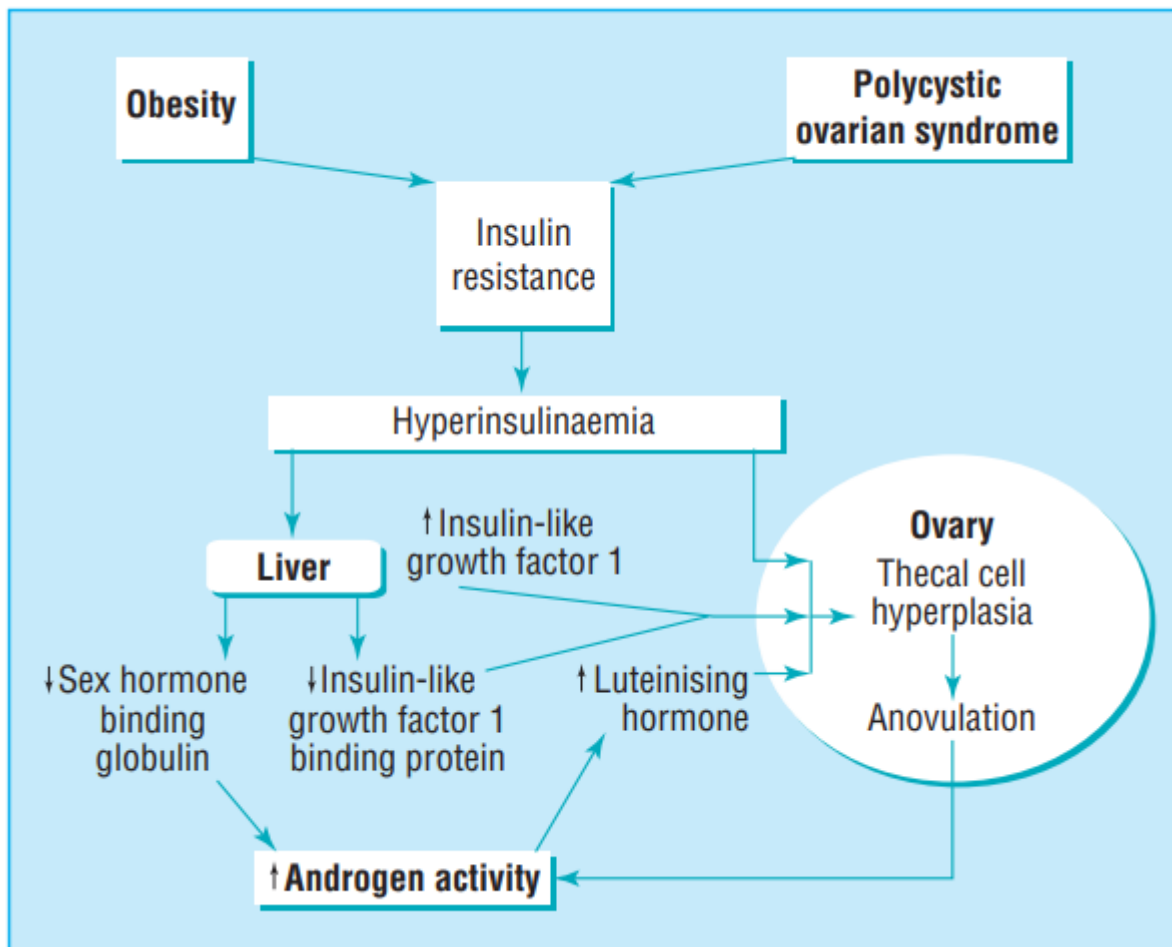
pacient t me mbipeshë: obeziteti dhe sindroma e vezores policistike duket se kanë një lidhje të veçantë dhe sinergjike me rezistencën ndaj insulinës (94). Pavarësisht rezistencës ndaj insulinës në muskujt dhe në indin dhjamor e skeletore, vezorja mbetet relativisht e ndjeshme ndaj insulinës dhe si insulina ashtu edhe faktori i rritjes i ngjashëm me insulinën 1 (IGF-1 -like) kanë efekte stimuluese në prodhimin e androgjenit. Në fakt, disa gra të dobta me sindromën e ovarit policistik, të cilat mund të mos kenë rezistencë ndaj insulinës dhe për rrjedhojë hiperinsulinemi, por mund të shfaqin rritje të vezoreve si pasojë e mbindjeshmërisë ndaj insulinës (95,96).

Teprica relative e insulinës ose rritja e ndjeshmërisë ovariane ndaj insulinës, në kombinim me një përqëndrim të ngritur të hormonit luteinizues, sjell hiperplazinë e thekës së ovarit, rritjen e sekretimit të androgjenit, ndalimin e zhvillimit të folikulave dhe rrjedhimisht bllokim të ovulacionit së bashku me çregullimin menstrual.

Insulina gjithashtu vepron në mëlçi për të penguar prodhimin e globulinës lidhëse të hormoneve seksuale (SHBG) dhe proteines lidhëse të faktorit 1 të rritjes të ngjashme insulinën (IGF1-like). Një reduktim i SHBG çon në rritjen e testosteronit të lirë biologjikisht të disponueshëm.

Kështu, rezistenca ndaj insulinës jo vetëm që rrit sekretimin e androgjeneve nga ovalet, por gjithashtu nxit një rritje të përqindjes testosteronit të lirë (aktiv). Në mënyrë të ngjashme, frenimi i prodhimit të globulinës lidhëse të IGF1- Like rezulton në një përqëndrim të shtuar të tij në qarkullim, duke rritur më tej prodhimin e androgjenit ovarian (96). Ka një pranim të përgjithshëm nga shumë autorë që vezorja është vendi kryesor i prodhimit të tepërt të androgjenit në SOP dhe rastet e grave me SOP pa IR mund të kenë një kontribut adrenal në rritjen e prodhimit të androgjenit. (97). Fig 7.

Figura 7



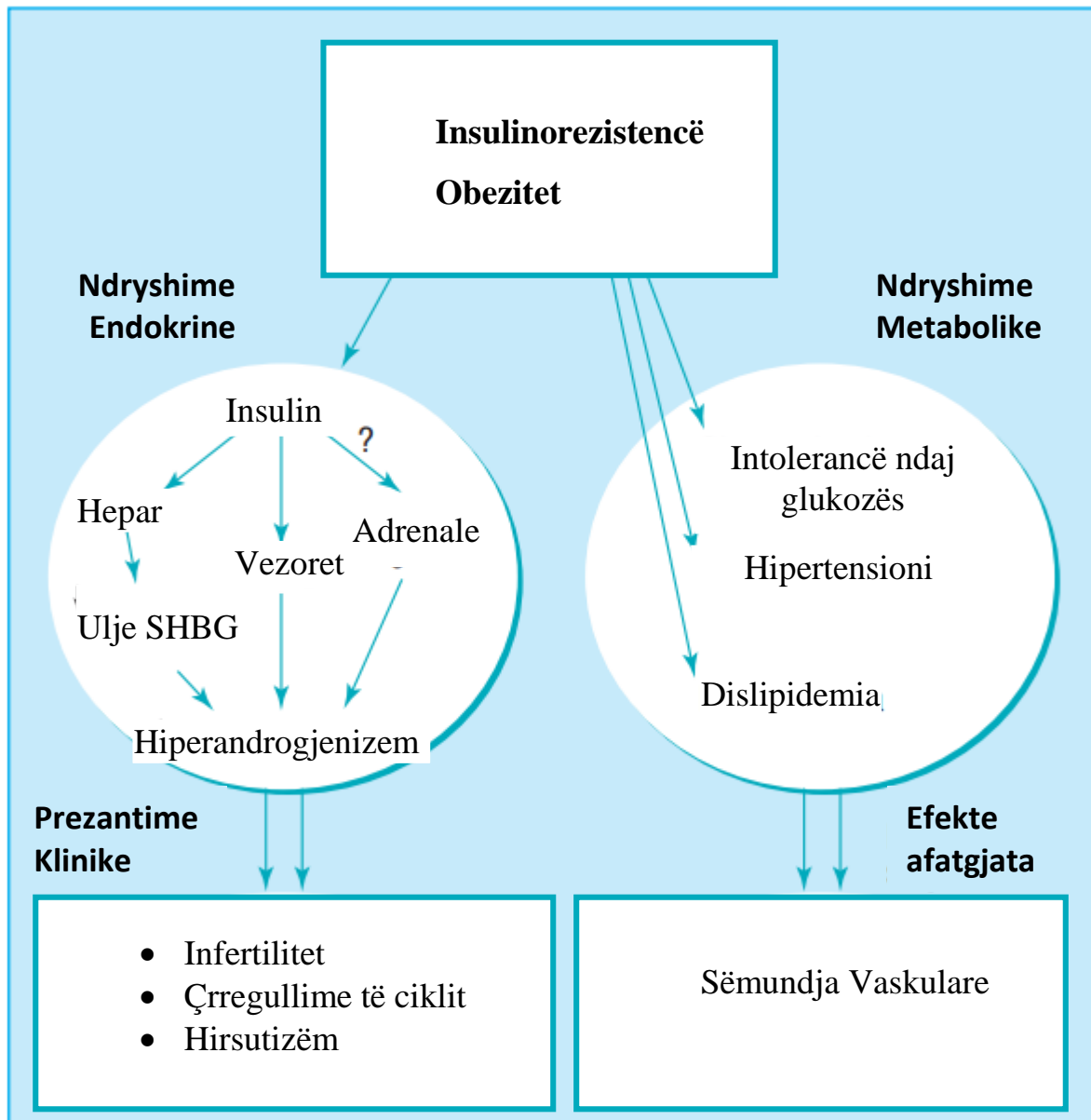
Në figurën 1 : Fizpatologjia e sindromit të ovarit polikistik dhe roli i insulinorezistencës (IR)

I.4.2 - Metabolizmi dhe implikimet shëndetësore

Është e njohur mirë se shpërndarja karakteristike dhjamore viscerale dhe trupore, në SOP, ka një pasojë më të madhe për efektet metabolike të rezistencës ndaj insulinës sesa obeziteti në vetvete (98, 99). Obeziteti qëndror dhe rezistenca ndaj insulinës çojnë në një përgjigje lipolitike të ndryshuar ndaj insulinës dhe ulje të çlirimit të acideve yndyrore të lira nga indi dhjamor. Acidet yndyrore nga zonat qendrore hyjnë në qarkullimin portal, duke rritur disponueshmërinë e substratit në mëlçi për prodhimin e triglicerideve. Për më tepër, gratë me SOP shfaqin aktivitet të shtuar të lipazës hepatike, një enzime përgjegjëse për shndërrimin e grimcave të mëdha të lipoproteines në specie më të vogla dhe më aterogjene. Kjo shpjegon nivele të reduktuara të kolesterolit të

lipoproteinës me densitet të lartë (HDL) dhe niveleve të rritura të lipoproteinës aterogjene, të vogël, me densitet të ulët (LDL) (100). Fig 8.

Figura 8



Kombinimi i rritjes së triglicerideve dhe ndryshimi i profilit lipidik është i lidhur fort me sëmundjet kardiovaskulare (101). Mospërputhjet në këto parametra lipidike midis pacientëve me sindromën ovarian policistike dhe kontrolleve të rregulluara me moshën dhe peshën janë evidente që në moshë të hershme (106). Prandaj, një rrezik i shtuar i sëmundjeve kardiovaskulare për shkak të çrregullimeve të lipideve do të shfaqen në më shpejt në SOP. Gratë me SOP shfaqin gjithashtu përqëndrime të larta të frenuesit të aktivizuesit plazminogen (105,102,103), një frenues i fuqishëm i fibrinolizës, që ndikon në rritjen e ndodhjes së infarktimit të miokardit. Mjekimi i hiperandrogjenemisë me

përdorimin e analogeve të hormonit çlirues të gonadotropinës ka pak efekt uljen e IR ose dislipideminë, duke sugjeruar që profili jonormal i lipideve është i pavarur nga përqëndrimet e rritura të androgjenit. Studime të rëndësishme retrospektive ofrojnë dëshmi të rritjes së rrezikut të çrregullimeve kardiovaskulare. Një studim i grave që mendohej se kishin SOP, të cilat ishin trajtuar me rezeksion pyke ovarian 20-30 vjet më parë, tregoi se ato kishin katër herë më shumë gjasa të merrnin trajtim për hipertensionin sesa grupet e kontrollit të përputhshëm me moshën dhe peshën, dhe shtatë herë më shumë e diabeti (18).

Për më tepër, në analizën e regresionit linear të shumëfishtë, prania e vezoreve policistike ishte e lidhur në mënyrë të pavarur me rëndësinë e sëmundjes ishemike të zemrës (SIZ). Modelet që përdorin përqëndrimin e triglicerideve, raportin e belit me ije, diabetin tip2 dhe presionin e lartë të gjakut në SOP tregojnë një rrezik 7,4 herë më të lartë të infarktut të miokardit në krahasim me referentet e përputhur me moshën (108).

I.4.3- Testet përcaktimin e rezistencës ndaj insulinës (IR)

Individët me rezistencë ndaj insulinës mund të jenë haptazi diabetike ose thjesht të kenë rezistencë ndaj insulinës të zbuluar nga testimi. Vlerësimi klinik i rezistencës ndaj insulinës mbështetet në disa teste. Standardi i artë për identifikimin dhe përcaktimin sasior të rezistencës ndaj insulinës është procedura e klampit hiperinsulinemik euglicemike që mat furjen e glukozës në inde nga përdorimi i insulinës me doza të larta in vivo (109). Teste të tjera të përdorura për të identifikuar rezistencën ndaj insulinës përfshijnë përcaktimin e niveleve të insulinës ose në gjendje esell ose pas testimit oral të tolerancës ndaj glukozës me rezultatet e interpretuara në dritën e niveleve të glukozës në plazmë (110); llogaritja e indeksit të homeostazës (Homeostasis Model Assessment, HOMA) (111); (3) vlerësimi i niveleve të njëpasnjëshme të glukozës plazmatike pas administrimit intravenoz të insulinës (testi i tolerancës ndaj insulinës) (110); dhe vlerësimi i një indeksi të ndjeshmërisë ndaj insulinës (Si), duke aplikuar teknikën e modelit minimal për të dhënat e marra nga testi intravenoz i tolerancës ndaj glukozës (FSIVGTT) të matjeve të njëpasnjëshme (109, 112).

I.4.4 - OBEZITETI DHE SOP

Lidhja midis SOP dhe obezitetit është e ndërlikuar. Shenjat dhe simptomat e sindrome së ovarit policistik fillojnë për disa femra menjëherë pasi ato fillojnë të kenë perioda. Gratë me SOP prodhojnë shumë insulinë, ose insulina që prodhojnë nuk funksionon siç duhet. Paaftësia e insulinës për të funksionuar normalisht është një arsye pse grate me SOP priren të shtojnë peshë ose e kanë të vështirë të humbin peshë. Për të tjerët, SOP zhvillohet më vonë, pas shtimit të konsiderueshëm të peshës. Ajo që është e qartë është se gratë e prekura nga obeziteti kanë një rrezik më të madh për SOP dhe gratë me SOP kanë një rrezik më të madh për obezitet.

Obeziteti global është në rritje. Gjatë 40 viteve të fundit, shkalla botërore e obezitetit tek gratë është dyfishuar, duke u rritur nga 6% në 15% . Së bashku me më shumë se 50 sëmundje të tjera të lidhura me obezitetin, shkalla e SOP është rritur gjithashtu në këtë kohë. SOP dhe obeziteti janë shumë të lidhura ngushtë, me 38% dhe 88% të të gjitha grave me SOP që janë ose mbipeshë ose obezë. Studime shumë të mëdha kanë treguar se gratë me mbipeshë të të gjitha moshave kanë shumë më tepër gjasa të zhvillojnë simptoma të SOP. Duke përkeqësuar rezistencën ndaj insulinës, shtimi në peshë dhe obeziteti çojnë në pothuajse të gjitha simptomat kryesore të SOP, të tilla si nivele të larta të testosteronit (aknet, hirsutizmi), ndërprerja e menstruacioneve dhe infertiliteti.

Në Shtetet e Bashkuara, prevalenca e obezitetit ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) tek gratë me SOP është afërsisht 80% jashtë Shteteve të Bashkuara, prevalenca e obezitetit tek gratë e prekura është afërsisht 50% në shumicën e studimeve (113,114,115). Ndryshimet në kriteret diagnostikuese për SOP përbejnë një pjesë të këtij ndryshimi në normat e prevalencës. Megjithatë, edhe kur zbatohen kriteret të krahasueshme diagnostikuese, si prevalenca ashtu edhe ashpërsia e obezitetit janë më të ulëta te gratë me SOP jashtë Shteteve të Bashkuara. SOP është gjithashtu e zakonshme tek gratë me obezitet; në një seri evropiane të grave mbipeshë dhe obezë që konsultohen për menaxhim të mbipeshës 25% kishin SOP (118).

Shumë studime kanë sugjeruar që gratë me SOP kanë të rritur vendosjen e indit dhjamor në pjesën e barkut, pavarësisht nga BMI, një përfundim i bazuar në matjet antropometrike si perimetri i belit ose raportet e belit: ije (119, 120). Ky përfundim është në përputhje me vëzhgimin se gratë me obezitet të sipërm të trupit të përcaktuar nga vlerësimet antropometrike kanë prodhim të shtuar të androgjeneve (120).

Megjithate, kur indi dhjamor visceral është vlerësuar me saktësi me MRI ose tomografi aksiale të kompjuterizuar, ai nuk ka ndryshuar në gratë me SOP në krahasim me gratë e kontrollit me BMI normale (121).

I.5 TRAJTIMI I SOP ME INSULIN SENSIBILIZUESE

Një literature e gjerë tregon se ulja e niveleve të insulines me medikamente sensibilizuese ndaj insulinës (ISD), metformine (122) dhe tiazolidinedionet (TZD) (123), mund të zvogëlojë nivelet e androgjenit në qarkullim, të rrisë nivelet e SHBG dhe të rivendose ciklet menstruale ovuluese në gratë me SOP (124,125). Anomalite në aktivitetin e dukshëm të 17,20-liazës janë përmirësuar paralelisht me uljen e niveleve të insulinës qarkulluese, në përputhje me stimulimin e kësaj enzime të ndërmjetësuar nga insulina (119). Nivelet e estrogenit janë raportuar gjithashtu të ulen gjatë terapisë me ISD në SOP (123, 125), duke sugjeruar që insulina ka efekte të drejtpërdrejta stimuluese në rrugë të shumta të steroidogjenez. Disa nga efektet e ISD-ve në uljen e niveleve të androgjenit në qarkullim janë me shumë mundësi dytësore ndaj efekteve të drejtpërdrejta të këtyre agjenteve në steroidogjeneze. TZD-të pengojnë drejtpërdrejt steroidogjenezen e qelizave theca (127,128). Mbizotërimi i të dhënave sugjeron që metformina gjithashtu ka efekte të drejtpërdrejta për të penguar steroidogjenezën e qelizave theca (129, 127, 130,). Terapia me ISD përmirëson, por nuk normalizon plotësisht nivelet e androgjenit qarkullues në SOP (125,130,131).

Efektet e insulinës në prodhimin e androgjenit adrenal kanë qenë më pak të qarta. Infuzionet akute të insulinës ulen nivelet e DHEAS si tek meshkujt ashtu edhe tek femrat (131, 132). Megjithate, kur nivelet e insulinës ulen në mënyrë kronike, nivelet e DHEA dhe DHEAS në qarkullim rriten tek meshkujt normale, por jo tek femrat normale (133), gjë që duket se është dytësore ndaj rritjeve të ndërmjetësuar nga insulina në pastrimin e DHEA dhe DHEAS tek meshkujt, por jo tek femrat (134). Ulja e niveleve të insulinës me ISD ka rezultuar në ulje të niveleve të DHEAS tek gratë me SOP (123). Ky efekt i insulinës duket të jetë një veprim i drejtpërdrejtë i insulinës për të rritur ndjeshmerinë mbiveshkore ndaj ACTH në gratë hiperandrogjenike (134,135). Për më tepër, është e mundur që hiperinsulinemia më e rëndë e parë në gratë me SOP obeze kontribuon në marrëdhënien e kundërt midis niveleve të BMI dhe LH në SOP. Lawson et al. (136) konfirmoi lidhjen e kundërt midis niveleve të BMI dhe LH dhe zbuloi se shtimi i insulinës në model përmirësoi parashikimin e niveleve të LH në

SOP. Në gratë normale në studimin e fundit, nivelet e insulinës (por jo BMI) ishin të lidhura në mënyrë të kundërt me nivelet e LH.

Studimet njerëzore kanë konfirmuar se hiperinsulinemia rrit prodhimin e androgjenit në SOP. Anomalite e brendshme në steroidogjenezë duket se janë të nevojshme që ky veprim i insulinës të manifestohet, sepse ulja e niveleve të insulinës nuk ndikon në nivelet e androgjenit në qarkullim të gratë normale. Insulina është gjithashtu një rregullator kryesor i prodhimit të SHBG. Reduktimi i rezistencës ndaj insulinës mund të rivendosë gjithashtu ciklet menstruale ovuluese. Këto njohuri kanë çuar në një modalitet të rëndësishëm terapeutik për SOP me ISD (124).

Ka shumë studime që konfirmojnë se përdorimi i metforminës ka një ndikim të mirë në uljen e IR, por roli në induksionin e ovulacionit, shtatzënisë, shkallës së lindjes së gjallë dhe abortit janë diskordante.

Pavarësisht nga efektet e ndryshme të insulinës dhe ISD-ve në sekretimin e gonadotropinës, përmirësimi i ndjeshmërisë ndaj insulinës me ISD-te rikthen vazhdimisht ciklet menstruale ovuluese tek gratë me SOP (137). Ekziston një efekt dozë-përgjigje i TZD-ve në funksionin ovulues në SOP (138), ndërsa një efekt i tillë nuk është hetuar për metforminën. Këto vëzhgime sugjerojnë se rezistenca ndaj insulinës kontribuon në anovulimin në SOP.

Në përmbledhje, hetimi i lidhjes midis rezistencës ndaj insulinës dhe SOP ka zbuluar se insulina është një hormon riprodhues, si dhe një hormon metabolik. Funksionon si një ko-gonadotropine përmes receptorit të tij të afërm për të moduluar steroidogjenezën ovariane. Ky veprim ruhet pavarësisht rezistencës ndaj veprimeve metabolike të insulinës në periferi si dhe në vezore, një shembull i rezistencës selektive ndaj insulinës. Sinjalizimi i insulinës në CNS gjithashtu duket të jetë kritik për ovulimin. Studimet njerëzore kanë konfirmuar se hiperinsulinemia rrit prodhimin e androgjenit në SOP. Anomalite e brendshme në steroidogjenezë duket se janë të nevojshme që ky veprim i insulinës të manifestohet, sepse ulja e niveleve të insulinës nuk ndikon në nivelet e androgjenit në qarkullim të gratë normale. Insulina është gjithashtu një rregullator kryesor i prodhimit të SHBG. Reduktimi i rezistencës ndaj insulinës mund të rivendosë gjithashtu ciklet menstruale ovuluese. Këto njohuri kanë çuar në një modalitet të rëndësishëm terapeutik për SOP me ISD (137-139).

Ka shumë studime që konfirmojnë se përdorimi i metforminës ka një ndikim të mirë në uljen e IR, por roli në induksionin e ovulacionit, shtatzënisë, shkallës së lindjes së gjallë dhe abortit janë të papajtueshëm(140).

Disa studime treguan se metformina lidhet me një normë ovulacioni statistikisht dukshëm më të lartë krahasuar me placebo (141-143, 144). Ekziston një grup i kufizuar studimesh më të vogla që nuk tregojnë përfitime (151) ose vetëm përmirësim jostatistikor të ovulacionit (145).

Provat ekzistuese të rastësishme që shqyrtojnë shkallën klinike të shtatzënisë në pacientët e trajtuar me metforminë kundrejt placebo nuk arrijnë të zbulojnë ndonjë përmirësim me metforminën (141-144). Por, një meta-analizeme e madhe sugjeronte një përmirësim modest në shkallën klinike të shtatzënisë (149).

Ka studime që vlerësuan ovulacionin, shkallën klinike të shtatzënisë dhe/ose lindjen e gjallë në pacientët e trajtuar me metforminë kundrejt CC (150, 151, 149-152) dhe shumica e tyre treguan se CC është superiore ndaj metforminës në arritjen e ovulacionit dhe shtatzënia (153, 156). Vetëm një RCT tregoi se metformina ishte e lidhur me rezultate të përmirësuara statistikisht krahasuar me CC. (155).

Një rishikim sistematik i meta-analizës së shtresuar të metforminës kundrejt CC në pjesëmarrësit sipas BMI, por rezultatet ishin të kundërta një në favor të metforminës (156) dhe tjetra me CC (150). Ka prova të drejta nga një RCT e madhe dhe e dizajnuar mirë që metformina vetëm është më pak efektive se CC vetëm për arritjen e induksionit të ovulacionit, shtatzënisë klinike dhe lindjes së gjallë te gratë me SOP (140).

Sa i përket vetëm letrozolit, nuk ka studime, por një RCT që krahason letrozolin me CC për induksionin e ovulacionit tek gratë me SOP, tregoi se letrozoli ishte superior (158). Që nga ajo kohë, përdorimi i letrozolit për induksionin e ovulacionit është rritur në këtë popullatë dhe është një agjent i arsyeshëm i linjës së parë për induksionin e ovulacionit tek gratë me SOP.

Si përmbledhje vetëm metformina nuk duhet të perdoret si terapi e linjës së parë për induksionin e ovulacionit tek gratë me SOP, pasi agjentet e induksionit të ovulacionit si CC ose letrozoli janë më efektive. CC vetëm ose letrozoli vetëm janë agjente të arsyeshëm të linjës së parë për ovulimin tek gratë me SOP. Terapia e kombinuar me CC mund të jetë e dobishme në gratë që janë rezistente vetëm ndaj CC. Ndërsa vetëm metformina nuk ka të ngjarë të rrisë shkallën e lindjeve të gjalla tek gratë që kërkojnë shtatzëni në një afat të shkurtër, por përdorimi i metforminës në rastet e individualizuara të SOP me qëllim të përmirësimit të shkallës së ovulacionit për një afat të gjatë mund të jetë i dobishëm. Në kontekstin e rritjes së shkallës së ovulacionit dhe përmirësimit të përgjithshëm të rezistencës ndaj insulinës ndaj metforminës, shtimi i mëpasshëm i agjenteve të tjerë nxites të ovulacionit mund të jetë i dobishëm në rritjen e shkallës së

shtatzënisë, megjithese nuk ka prova të mjaftueshme për një rritje të shkallës së lindjeve të gjalla. Këto të dhëna sugjerojnë se individualizimi i trajtimit mund të jetë i garantuar, veçanërisht në gratë më të reja me SOP. Për të vlerësuar përdorimin e insulino sensibilizuesve nevojiten prova të tjera të mëdha, të rastësishme me fuqi adekuate në popullata të përcaktuara me kujdes të grave (140).

KAPITULLI II

STUDIMI: PREVALENCA E SINDROMIT TË OVARIT POLIKISTIK DHE INSULINOREZISTENCA NË GRATË INFERTILE

II.1 QËLLIMI I STUDIMIT

Të vlerësohet prevalenca e Sindromit të Ovarit Polikistik dhe ndikimi i insulinoresistencës në gratë me probleme të fertilitetit dhe SOP.

OBJEKTIVAT

- 1- Prevalenca të përcaktohet sipas kritereve të Rotërdamit të vitit 2003 për diagnozen e Sindromit të Ovarit Polikistik .
- 2- Të vlerësohet se cilët nga komponentët e sindromit të ovarit polikistik, çregullimet e ciklit menstrual (OA), hiperandrogjenizmi (HA) apo morfologjia polikistike (PCOM) janë më përfaqesues të SOP në gratë infertile duke përdorur grupimin e tyre në fenotipe A, B, C, D sipas NIH 2012.
- 3- Të vlerësohet lidhja e IR me SOP dhe me tregues të metabolizmit si dislipidemie, glicemie, mbipeshën dhe stilin e jetesës.
- 4- Të vlerësohet lidhja e karakteristikave të SOP (OA, HA, PCOM) dhe fenotipive me insulinoresistencën.
- 5- Të vlerësohet mënyra e mjekimit të SOP në lidhje me funksionin riprodhues dhe metabolik.

II.2 MATERIALE DHE METODA

Studimi u krye në disa klinika gjinekologjike në Tiranë në një periudhë 5 vjeçare 2014-2019 në gratë që ishin konsultuar spontanisht në këto klinika për probleme të riprodhimit. Në të dhënat e kartelave klinike u përcaktuan gratë që përmbushnin kriteret për Sindrom të Ovarit Polikistik sipas Kritereve të Roterdamit 2003 të cilat u përfshinë në studim.

Nga studimi u përjashtuan gratë të cilat kishin çrregullime menstruale, ose hiperandrogjenizëm nga shkaqe të tjera siç kërkohet edhe nga konsensusi i Rotterdamit: tumore të gjëndrave mbiveshkore, sindroming Cushing, hiperpropaktinemi,

çrregullime të gjendrës tiroide, ose që kishin marrë mjekime që ndikojnë në ciklin menstrual ose profilin biologjik.

Diagnoza e SOP u bë në prani të të paktën dy nga tre kriteret: Oligo/amenore (OA), Hiperandrogjenizëm (HA), dhe vezore polikistike PCOM.

Oligo/amenoreja (OA) u përcaktuar si cikle mestruale me intervale më të gjata se 35 ditë ose 8 cikle ose më pak në vit.

Hiper androgjenizmi (HA) u përcaktua me të dhënat klinike dhe biologjike. Hirsutizmi u vlerësua përmes rezultatit të modifikuar Ferryman-Gallwey (mFG) për një score >8 sipas udhëzuesit të ESHRE 2018.

Prania e akneve u zbulua përmes vlerësimit vizual.

Testosteroni total, FSH, LH, Estradiol, Progesterone, DHEA-S, SHBG, u matën me teknikën ELISA ose ECLIA. Testosteroni e lirë u përcaktua me formule nga vlera TT, SHBG dhe albuminës.

Hiperandrogjenizmi u përcaktua nga prania e Hirsutizmit, akneve ose çrregullimeve të hormoneve seksuale.

Përcaktimi i morfologjisë së ovarit u bë me anë të Ultrasonografia që konsiston në ekzaminimin transvaginal me ultratinguj. PCOM me 12 ose më shumë folikula me përmasa 2 deri në 9 mm në diametër ose vëllim të rritur ovarian mbi 10 cm³ u konsiderua si ovar polikistik (PCOM).

U përgatit një fishë për të hedhur të gjitha të dhënat e grave me SOP ku u evidentuan

- 1- Të dhënat demografike – mosha, gjatësia, pesha,
- 2- Të dhëna për ciklin menstrual – menarka e parë, kohezgjatja e ciklit, sasia
- 3- Të dhënat të çrregullimeve metabolike si BMI, Hipertensioni, Dislipidemia,
- 4- Të dhëna mbi insulinorezistencën: insulinemine, gliceminë esëll dhe HbA1C

- 5- Të dhënat biologjike të hormoneve seksuale FSH, LH, Estradiol, Progesteron, Testosteron, SHBG
- 6- Të dhëna të tjera biologjike prolaktina, TSH, FT4, Kortizoli etj
- 7- Të dhënat për stilin e jetesës: aktivitetin fizik, përdorimin e duhanit dhe alkolit
- 8- Të dhëna mbi historinë familjare

Të dhënat për BMI të përcaktuar sipas formulës dhe klasifikimi i BMI (raporti peshë në kilogramë /gjatësinë në katror në metra). Sipas BMI u vlerësuan me peshë normale BMI = 18,5-24,9 kg/m², mbipeshë BMI 25,0–29,9 kg/m², obezitet BMI > 30.0 kg/m².

Presioni i gjakut sistolik >140 mmHg dhe diastolike >90 mmHg konsideroheshin jonormale.

Resistenca ndaj Insulinës u përcaktua me HOMA IR (sipas formulës glicemi esell X insulinemi/405) dhe ne i klasifikuam subjektet në studim në katër grupe sipas HOMA -IR , normal < 2.5 , IR e lehtë < 3, IR e moderuar 3-6.5 , IR e rëndë > 6.5.

Për ndarjen e fenotipe u përcaktuan sipas NIHD 2012:

Fenotipi A – Prania e njëkoshme e tre kritereve HA+OA+PCOM

Fenotipi B_ Prania e dy kritereve HA+OA

Fenotipi C – Prania e dy kritereve HA+PCOM

Fenotipi D – Prania e dy kritereve OA+PCOM

Stili i jetesës u vlerësua nëpërmjet raportimit në pyetësor mbi aktivitetin fizik të cilin e kemi klasifikuar: pa aktivitet, i lehtë më pak se një herë në javë, mesatar dy ose tre herë në javë dhe intensive çdo ditë. Konsumimi i duhanit dhe konsumimi i alkolit sipas raportimit.

Të gjitha të dhënat u hodhën në një data bazë për përpunimin statistikor.

II.3 ANALIZA STATISTIKORE

Të dhënat u perpunuan duke përdorur programin SPSS. Të dhënat e vazhdueshme u vlerësuan për shpërndarje normale duke përdorur testin Shapiro-Wilk. Të gjitha të dhënat e vazhdueshme me shpërndarje normale u krahasuan me testin e T-test ose ANOVA. Të dhënat me shpërndarje jo normale u krahasuan duke përdorur testin e Mann Whitney ose Kruskal–Wallis. Variablat kategorike u krahasuan me testin Chi-square ose Fischer. Vlera P- <0.05 u konsiderua statistikisht e rëndësishme.

II. 4 REZULTATET

II.4.1 Prevalenca e Sindromit të Ovarit Polikistik

Në studimin tonë kemi përfshirë 544 dosje të grave të moshës 25-40 vjeç të cilat ishin paraqitur në klinikat gjinekologjike të Tiranës për probleme të çrregullimeve menstruale dhe infertilitetit në një periudhë 5 vjeçare. Dosjet u përgatiten sipas metodikës me të dhënat klinike, biologjike dhe demografike.

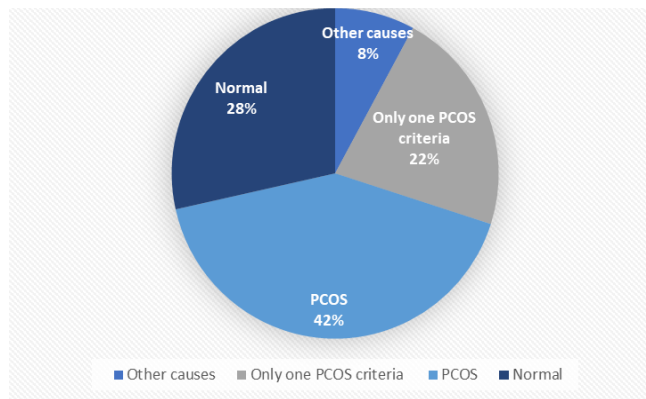
Mosha mesatare e grave në studimin tonë ishte 30 ± 8 vjeç.

Në 544 dosje të ekzaminuara (Graf.1):

- 43 (7.9%) u përjashtuan nga studimi sepse kishin patologji të tjera dhe konkretisht 32 me hipotiroidizëm dhe 11 hiperprolaktinemi.
- 155 (30.9%) gra rezultuan me ciklël menstrual të rregullt dhe pa shenja të hirsutizmit ose akneve.
- 346 (69.1%) plotësonin një ose më shumë kritere të Roterdamit: PCOM, ose oligo-anovulim, ose Hirsutizëm.
- 226 (41.5 %) plotësonin kriteret e Roterdamit 2003 për SOPme dy ose tre kritere.

Grafiku Nr. 1 Shpërndarja e popullatës së grave me probleme infertiliteti

Grafiku 1



Grafiku 1. Shpërndarja e popullatës së grave me probleme infertiliteti ku vërehet që normal ishin 28%, plotësonin një kriter 22%, me patologji të tjera 8 %, dhe me SOP 42%.

Prevalenca e SOP sipas kriterëve të Rotërdamit ishte (41.5%) (226/544)

II.4.2 Shpërndarja e Fenotipeve dhe karakteristikave të SOP

Shpërndarja sipas fenotipeve të SOP në grupin prej 226 gra që plotësonin kriteret e Rotterdamit ishte perkatesisht (Tab.1) :

- Për fenotipin A plotësonin kriteret (HA+OA+ PCOM) 11 gra (4.9%).
- Për grupin B nuk kishim subjekte që plotësonin kriterin (HA+OA), sepse të gjitha gratë kishin ndryshime morfologjike polikistike (PCOM) dhe ky grup nuk e përfshin këtë kriter.
- Për grupin C plotësuan kriteret, pra kishin hiperandrogjenizëm të bashkëshoqëruar me morfologji të ovarit polikistik (HA+ PCOM) 38 gra ose 16.8% .
- Për grupin D 177 gra (78.3%) kishin bashkëshoqërim të çrregullimeve menstruale me morfologji të ovarit polikistik (OA+ PCOM).

Tabela Nr. 1 Shpërndarja e fenotipeve (%) në gupin e grave me SOP.

Shpërndarja e fenotipeve (%) në gupin e grave me SOP.		
	Numri	Perqindja
Fenotip A (HA + OD + PCOM)	11	4.9 %
Fenotip B (HA + OD)	0	0 %
Fenotip C (HA + PCOM)	38	16.8 %
Fenotip D (OD + PCOM)	177	78.3 %
Total	226	100 %

- Karakteristikat e përgjithshme të grave me SOP

Nga 226 kartela me diagnozë SOP u përzgjedhen 132 kartela në të cilat ishte raportuar informacion mbi biologjinë e hormoneve, glicemin, insulineminë, lipidogramën, stilin e jetesës, peshën dhe gjatësinë dhe analizuam karakteristikat e përgjithshme dhe ato të SOP në këtë grup.

- Moshë mesatare në këtë kampion ishte 30 ± 4.5 vjeç dhe varionte nga 23 vjeç deri në 40 vjeç.
- Menarka mesatarisht ishte në moshën 13 ± 0.9 vjeç dhe varionte nga 11 në 16 vjeç.

Karakteristikat fizike të grave me SOP paraqiten në tabelen 2.

Tabela Nr. 2 Karakteristikat fizike të grave me SOP

Karakteristikat fizike të grupit me SOP			
	Pesha (kg)	Gjatësi (m)	BMI
Mesatarja	75.01	1.62	28.12
Deviacioni standart	9.74	.06	2.89
Minimum	57	1.50	21.0
Maksimumi	120	1.75	42.0

- Në të dhënat e marra nga kartelat 78% e popullatës ishte raportuar si mbipeshë ose obezë. Gjithsesi BMI ishte matur vetëm në 86 pacientë dhe rezultuan që 3% ishin normopeshë (BMI < 24.9), 48.5% ishin mbipeshë (BMI midis 25 - 29.9%) dhe 13.6% janë obezë (BMI > 30).
- Në pyetësor pyetjes për aktivitetin fizik 30% ju përgjigjen se nuk bënin aktivitet, 53.5% raportuan aktivitet fizik të lehtë, 15.1% aktivitet fizik mesatar dhe 1.2% aktivite fizik intensiv.
- 19.8% e pacientëve me SOP pinte duhan dhe 80.2% jo. Ndërsa, 91.9% nuk konsumonin alkool.
- Familjaritet për SOP, vetëm 20% e grave referonin se kishin dikë në familje me SOP. Në grupin me familjaritet nga SOP, në 50% të rasteve ishte nëna, 27.7% motra dhe në 16.6% ishte halla.

Vlerësimi i kriterëve të SOP

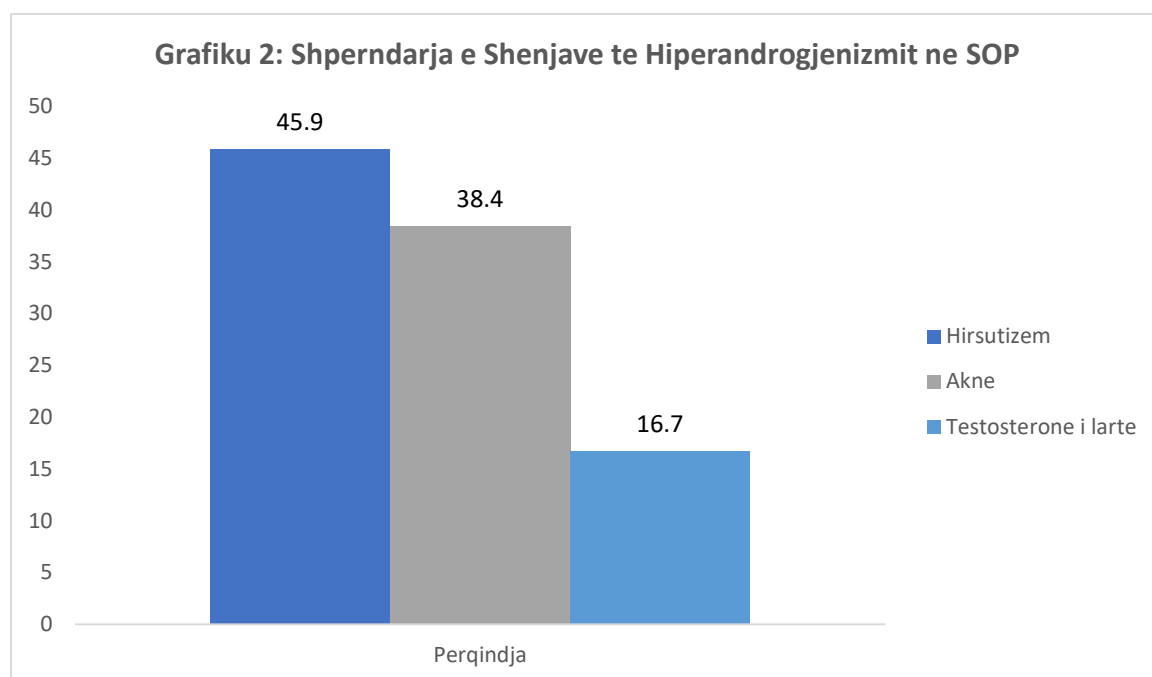
- **Rregullsia e ciklit menstrual**
 - 92.4 % raportojnë cikël të çrregullt. Në pacientët me cikël 81.4% referone se cikli është i pakët, 11.6% referon se është normal dhe 7% është i shumtë në sasi.
 - Kohëzgjatja mesatare e ciklit është 3.5 ± 1.5 ditë dhe varion nga 1 në 7 ditë.
 - Nga një cikël në tjetrin kohëzgjatja mesatare në ditë është 40 ± 22.6 dhe varion nga 25 në 180 ditë.
 - Në gratë pa cikël mesatarisht cikli është vonuar 3.9 muaj ± 4.1 muaj, me një maksimale 35 muajsh.

- 4.7% e femrave ka pasur një lindje të mëparshme. Dhe po 4.7% janë gratë që kanë pasur një abort gjatë jetës së tyre.

- **Hiperandrogjenizmi:**

Hiperandrogjenizmi rezultoi në 61.4% të grave në SOP. Shpërndarja e shenjave të hiperandrogjenizmit ishte përkatësisht: 45.9% hirsutizem, 38.4 % akne dhe nivele të larta të testosteronit 16.7% (grafiku 2).

Grafiku Nr. 2 Shpërndarja e Shenjave të Hiperandrogjenizmit në SOP



-
-

- **Morfologji ekografike e ovarit**

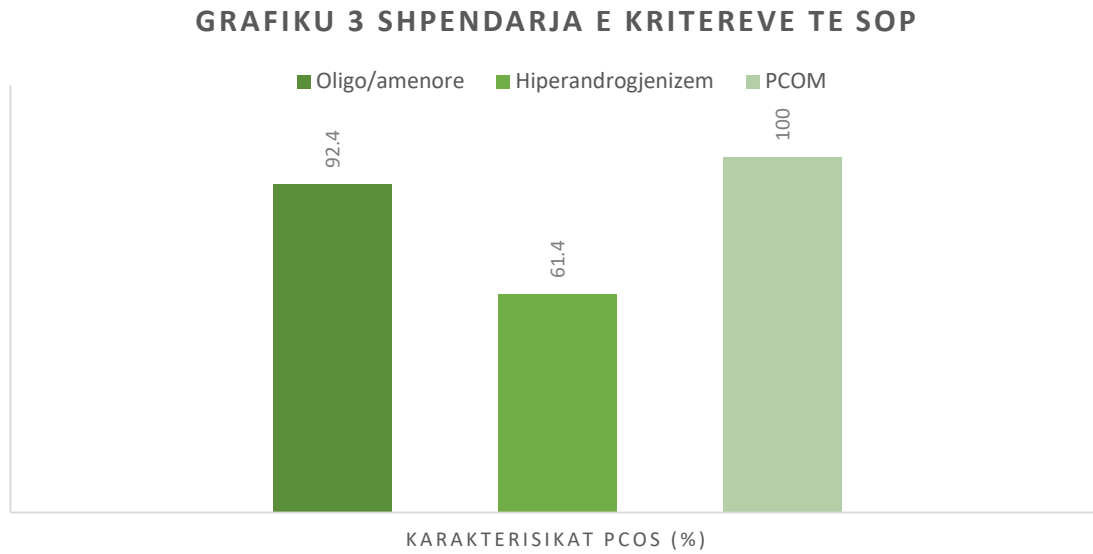
Ovari polikistik me kriteret e PCOM-se sipas Rottërdam ishte i pranishëm në të gjithë gratë në studim.

Shpërndarja e kriterëve të SOP

Në grafikun nr. 3 paraqitet shpërndarja e kriterëve të Ovarit Polikistik në grupin tonë të studimit ku mbizotëron

- PCOM (100%),
- Çrregullimet e ciklit me oligo/amenore (92.3%),
- dhe më pak Hiperandrogjenizmi (61.4%).

Grafiku Nr. 3 Shpërndarja e kritereve të SOP



Për klasifikimin si SOP duhen të plotësohen dy nga 3 kriteret e mëposhtme: oligoamenore, hiperandrogenizem dhe morfologji polikistike e ovarit.

Në kampionin tonë 69.2% plotësonin dy kritere dhe 37.1% i plotësonin të treja.

Shpërndarja e SOP sipas fenotipit në grupin e grave

Në tabelen nr.3 jepet shpërndarja e fenotipeve në grupin me 132 gra me SOP. Vërehet që fenotipi C ka prezencën më të ulët 6.8%, ndërsa fenotipi D (56.1%) është në përqindje më të lartë se fenotipi A (37.1%).

Duke qenë se të gjitha pacientët kanë qenë ekografikisht me ovare polikistike, fenotipi B ku kemi vetëm HA dhe OA mungon.

Tabela Nr. 3 Shpërndarja e Fenotipeve në grupin e Grave me SOP

Shpërndarja e Fenotipeve në grupin e Grave me SOP		
	Numri	Përqindja
Fenotip A (HA + OD + PCOM)	49	37.1 %
Fenotip B (HA + OD)	0	0 %
Fenotip C (HA + PCOM)	9	6.8 %
Fenotip D (OD + PCOM)	74	56.1 %
Total	132	100 %

U vlerësua edhe lidhja midis moshës, menarkës dhe grupeve të SOP dhe nuk gjetëm ndryshime statistike të rëndësishme $p > 0.05$. (tabela 4 dhe tabela 5)

Tabela Nr. 4 Ndryshimet e moshës në varësi të fenotipit të SOP

Ndryshimet e moshës në varësi të fenotipit të SOP					
	Mesatarja	St. Dev	Min	Max	P
Fenotip A (HA + OD + PCOM)	29.47	4.628	23	39	P = 0.3
Fenotip C (HA + PCOM)	29.44	5.247	23	37	
Fenotip D (OD + PCOM)	30.65	4.100	24	40	

Mosha mesatare në të 3 grupet ishte 29.47, 29.44 dhe 30.65 vjeç, përkatësisht në grupin A, C dhe D. Nuk vërehej ndryshim i rëndësishëm midis moshës fenotipit. ($p = 0.3$)

Tabela Nr. 5 Menarka në varesi të fenotipit të SOP

Menarka në varësi të fenotipit të SOP					
	Mesatare	Dev. st	Min	Max	P
Fenotip A (HA + OD + PCOM)	12.91	.91	11	15	P = 0.5
Fenotip C (HA + PCOM)	13.16	1.47	12	16	
Fenotip D (OD + PCOM)	13.14	.91	12	16	

Nuk vërehen ndryshime sinjifikative në moshën e menarkës midis grupeve të fenotipeve të SOP ($p=0.5$) (tabela 5).

Po kështu në tabelat dhe grafiket e mëposhtme jepen të dhënat për mbipeshën dhe lidhjen e saj me moshën dhe menarkën në gratë me SOP.

78 % e grave me SOP është raportuar me mbipeshë ose obezitet (tabela 6 dhe tabela 7, grafiku).

Tabela Nr. 6 BMI ne grupin me SOP

BMI në grupin me SOP			
	Pesha (kg)	Gjatesi (m)	BMI
Mesatarja	75.01	1.62	28.12
Dev. Standard	9.747	.06	2.89
Minimum	57	1.50	21.0
Maksimum	120	1.75	42.0

Tabela Nr. 7 Shkallët e mbipeshës në SOP

Shkallët e mbipeshës në SOP		
	Numri	Përqindja
Normopeshë	4	4.7
Mbipeshë	64	74.4
Obezitet	18	20.9
Total	86	100.0

Grafiku 4. Pjesa më e madhe e pacientëve janë mbipeshë (74.4%) e ndjekur nga grupi me obezitet dhe normopeshë.

Grafiku Nr. 4 Shpërndarja e peshës në grupin me PCOS

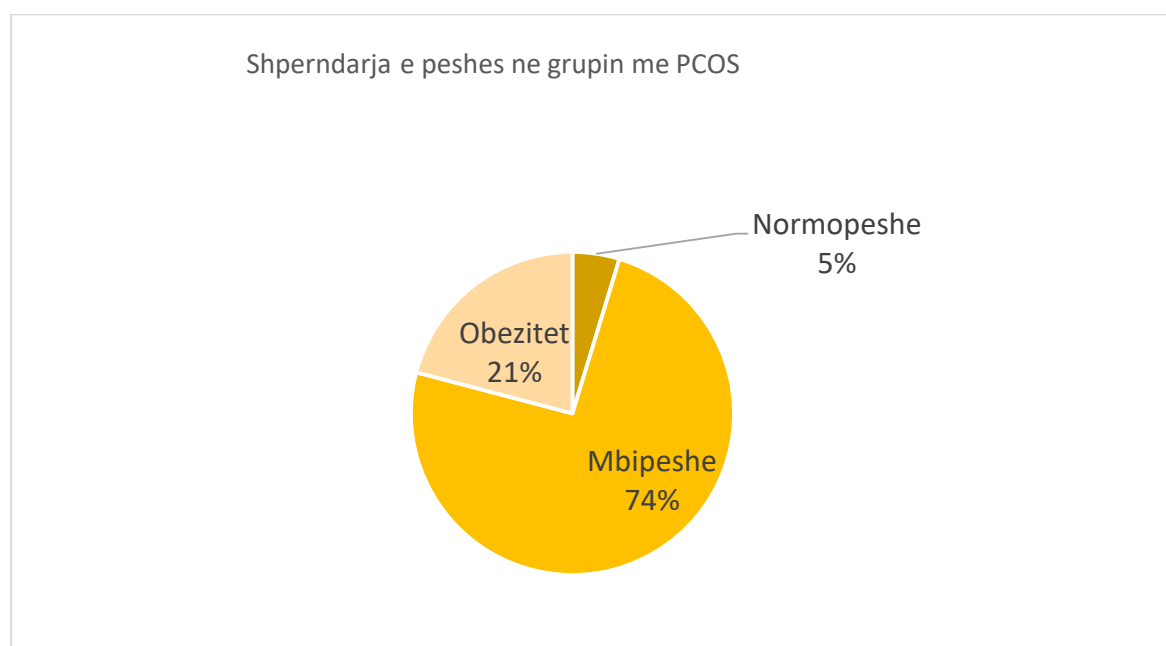


Tabela Nr. 8 Obeziteti në lidhje me moshën

Obeziteti në lidhje me moshën				
Moshë (vjeç)				
	Mesatarja	Dev. Standard	Minimum	Maximum
Normopeshë	27.75	3.7	25	33
Mbipeshë	29.38	4.1	23	38
Obezitet	29.44	4.5	24	37

Në pacientët mbipeshë dhe obezë vihet re një tendencë për të pasur moshë më të madhe në krahasim me pacientët normopeshë (29.3 vs 27.7 vjeç), gjithsesi ky ndryshim nuk ishte sinjifikativ ($p=0.75$).

Tabela Nr. 9 Moshë e menarkës në lidhje me obezitetin

Moshë e menarkës në lidhje me obezitetin				
Menarka (vjeç)				
	Mesatarja	Dev. Standard	Minimum	Maximum
Normopeshë	13.12	.62	12	14
Mbipeshë	12.91	.88	11	16
Obezitet	13.44	1.14	12	16

Nuk vërehet ndryshim signifikativ midis moshës së menarkës dhe obezitetit ($p = 0.111$), tabela nr 9.

Stili i jetesës dhe obeziteti

Të dhënat mbi aktivitetin fizik në lidhje me obezitetin janë dhënë në tabelen nr. 10

Tabela Nr. 10 BMI në bazë të aktivitetit fizike

BMI në bazë të aktivitetit fizike			
Aktiviteti fizike	Normopeshë	Mbipeshë	Obezitet
Pa aktivitet fizike	0	61.5%	38.5%
I lehtë	6.5 %	80.4%	13%
Mesatar	7.7%	76.9%	15.4%
Intensiv	0	100	0

Vihet re se 100 % e subjekteve që nuk bënin aktivitet fizike janë mbipeshë ose obezë. Nuk vihen re ndryshime të rëndësishme në përqindjet midis grupit me aktivitet fizike të lehtë e mesatar. Aktivitet fizik intensiv kryhej vetëm nga një person e cila hynte në kategorinë mbipeshë (BMI 25 derine 29.9). Ndryshimet midis grupeve nuk kishin sinjifikancë statistikore ($p = 0.214$).

Lidhja midis Obezitet dhe pirjes së duhanit

Të dhënat mbi duhanpirjen në lidhje me obezitetin janë dhënë në tabelën nr. 11.

Tabela Nr. 11 Pirja e duhanit sipas grupit të peshës.

Pirja e duhanit sipas grupit të peshës.			
Duhan	Normopeshë	Mbipeshë	Obezitet
Jo	50%	82.8%	77.8 %
Po	50%	17.2%	22.2 %

Ndryshimet midis grupeve nuk ishin signifkative ($p = 0.267$)

Të dhënat mbi konsumimit të alkolit dhe lidhje me obezitetin janë dhënë në tabelën nr. 12. Vërehet që kemi një korelacion negativ sepse gratë me mbipeshë dhe obezitet konsumojnë me alkol.

Tabela Nr. 12 Pirja e alkolit sipas grupit të peshës.

Pirja e alkolit sipas grupit të peshës.			
Alkool	Normopeshë	Mbipeshë	Obezitet
Jo	75%	93.8 %	88.9 %
Po	25%	6.2 %	11.1 %

II.4.3 VLERËSIMI I INSULINOREZISTENCËS NË SOP

II.4.3.1 Shkalla e insulinirezistencës ne gratë me SOP

HOMA-IR u përcaktua me anë të formulës (glicemi x insulinemi)/405 në bazë të rezultateve të raportuara të glicemisë dhe insulinemisë.

Mosha mesatare në këtë kampion ishte 30 ± 4.5 vjeç dhe varionte nga 23 vjeç deri në 40 vjeç.

Në kampionin e grave me SOP të marra në studim, mesatarja e HOMA-IR rezultoi të ishte 5.9 ± 2.1 dhe varionte nga 2.5 në 12.56.

Të gjithë pacientët HOMA-IR ishte më e madhe se 2.5, pra konsiderohen me rezistencë ndaj insulinës.

Këto pacientë u klasifikuan në 3 grupime në basë të insulinoresistencës.

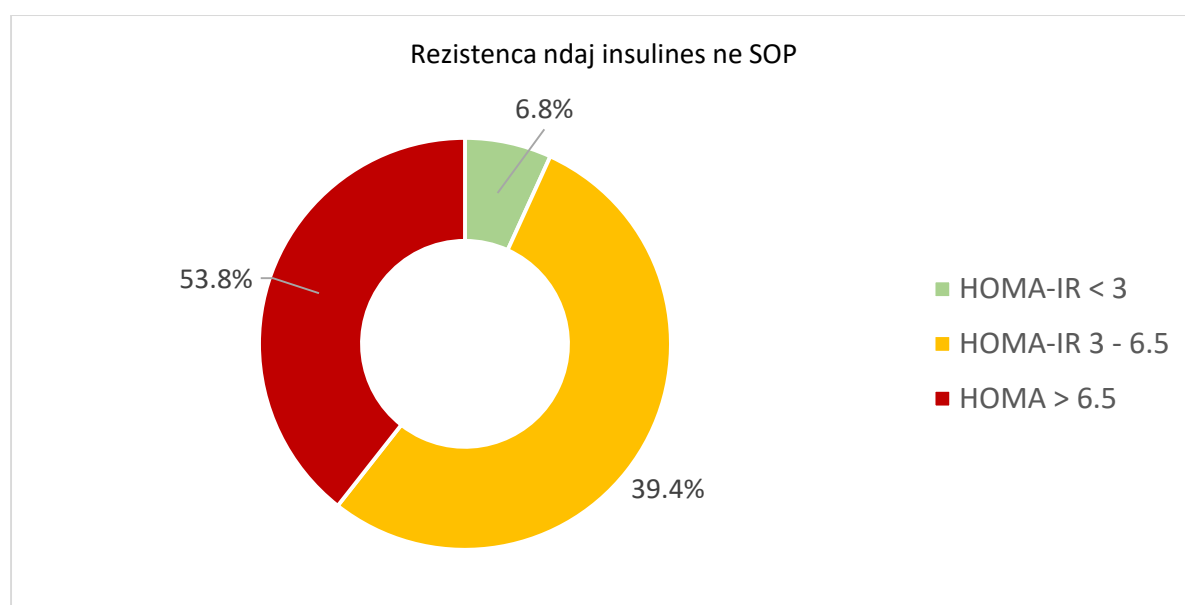
- Grupi me insulinorezistencë të lehtë, HOMA < 3
- Grupi me insulinorezistencë të moderuar, HOMA midis 3 dhe 6.5
- Grupi me insulinorezistencë të lartë, HOMA > 6.5
-

Tabela Nr. 13 Shpërndarja e insulinorezistencës në SOP

Shpërndarja e insulinorezistencës në SOP		
	n	%
HOMA-IR < 3	9	6.8 %
HOMA-IR 3 – 6.5	71	53.8 %
HOMA-IR > 6.5	52	39.4 %

Në bazë të HOMA-IR të llogaritur dhe ndarjes në tre grupe për shkallën e IR rezultuan se 6.8% e grave me SOP kishin IR të lehtë, 53.8% kishin IR të moderuar dhe 39,4 % IR të theksuar. Të dhenat janë paraqitur në Tabelën nr 13. Grafiku nr.5

Grafiku Nr. 5 Rezistenca ndaj insulinës në SOP



II.4.3.2 Lidhja e insulinorezistencës me fenotipet e SOP.

Tabela Nr. 14 Shpërndarja e fenotipeve sipas shkallës së Insulinorezistencës

Shpërndarja e fenotipeve sipas shkallës së Insulinorezistencës				
	HOMA	HOMA	HOMA	P
	< 3	3 - 6.5	> 6.5	
	%	%	%	0.045
Fenotip A (HA + OA + PCOM)	44.4 (n= 4)	54.9 (n= 38)	44.2 (n=23)	
Fenotip C (HA + PCOM)	22.2 (n=2)	8.5 (n= 6)	1.19 (n=1)	
Fenotip D (OA +PCOM)	33.3 (n=3)	36.6 (n=27)	53.8 (n=28)	

Të dhënat për shkallën e IR në fenotipet e SOP janë paraqitur në tabelën nr.14. Rezulton që me rritjen e insulinorezistencës kemi një ndryshim të rëndësishëm kryesisht në grupin me fenotip C, që karakterizohet nga prania e hiperandrogjenizmit pa çrregullime në ciklin menstrual. Në këtë grup 22.2% janë me insulinorezistencë të lehtë (HOMA < 3), 8.5% me insulinorezistencë të moderuar (HOMA 3 – 6.5) dhe me insulinorezistencë të lartë vetëm 1.9%. (HOMA > 6.5).

Për Fenotipet A dhe D nuk vihen re ndryshime të rëndësishme me ndryshimin e insulinorezistencës. Në grupin me insulinorezistencë të lehtë (HOMA < 3), 44.4% janë me fenotip A dhe 33.3 % janë me Fenotip D. Në grupin me insulinorezistencë të moderuar (HOMA 3 – 6.5), 54.9% janë me Fenotip A, dhe 36.6% me Fenotip D. Në grupin me insulinorezistencë të lartë (HOMA> 6.5) përqindjet janë 44.2% dhe 53.8%, respektivisht për Fenotipin A dhe Fenotipin D. Të dy këto fenotipe (A dhe D) kanë të pranishme çrregullimet e ciklit.

Tabela Nr. 15 HOMA-IR në varësi të fenotipeve të SOP

HOMA-IR në varësi të fenotipeve të SOP				
HOMA-IR				
Fenotipi	Mesatarja	Dev.St	Min	Max
Fenotip A (HA + OA + PCOM)	5.71	2.00	2.60	12.00
Fenotip C (HA + PCOM)	4.86	1.64	2.79	7.80
Fenotip D (OA +PCOM)	6.27	2.27	2.50	12.56

Në tabelën nr.15 vërehet që në fenotipin C HOMA-IR ka vlerën mesatare 4.86 ± 1.6 , e cila është më të ulët në krahasim me fenotipet e tjera. Fenotipi me HOMA-IR më të lartë është grupi D. (6.27 ± 2.27) Gjithsesi, pavarësisht një trendi për HOMA-IR më të lartë në grupet A dhe D ndryshimet midis grupeve nuk ishin statistikisht sinjifikative ($p = 0.110$).

II.4.3.3. INSULINOREZISTENCA ME KRITERET E SOP

Në grupin në studim ne gjithashtu vlerësuam lidhje e insulinorezistencës me secilin nga kriteret e SOP: oligo/amenorene dhe hiperandrogjeneminë.

Në tabelat nr.16 dhe nr.17 paraqitet lidhja e insulinorezistencës me oligo/amenorene.

Tabela Nr. 16 Lidhja midis oligo/amenoresë dhe IR me HOMA

Lidhja midis oligo/amenoresë dhe IR me HOMA				
	HOMA <3	HOMA 3 – 6.5	HOMA >6.5	P
	%	%	%	value
Pa oligo/amenore	22.2	8.5	1.9	0.023
Me oligo/amenore	77.8	91.5	98.1	

Në personat me SOP dhe HOMA-IR < 3, përqindja e grave pa çrregullime cikli ishte 22.2%. Kjo përqindje ulej në 8.5% dhe 1.9%, përkatësisht në kategoritë me insulinorezistencë të moderuar dhe rëndë. Ky ndryshim ishte statikisht i rëndësishëm $p = 0.023$.

Tabela Nr. 17 HOMA-IR në varësi të Oligoamenoresë

HOMA-IR në varësi të Oligoamenoresë				
	Mesatarja	Dev.St	Min	Max
Pa oligo/amenore	4.86	1.64	2.79	7.80
Me oligo/amenore	5.97	2.14	2.50	12.56

Në grupin pa çrregullime të ciklit vihet re se HOMA-IR është më ulët në krahasim me grupin me çrregullime cikli (4.86±1.64 vs 5.97 ± 2.14.)

Rezultatet mbi lidhjen e insulinorezistencës me hiperandrogjeneminë paraqiten në tabelat 18 dhe 19.

Tabela Nr. 18 Hiperandrogjenizmi lidhur me insulinorezistencën

Hiperandrogjenizmi lidhur me insulinorezistencën				
	HOMA < 3	HOMA 3 – 6.5	HOMA > 6.5	P value
	%	%	%	
Pa HA	33.3	31	50	0.094
Me HA	66.7	69	50	

Tabela Nr. 19 HOMA-IR në varësi të Oligoamenoresë

HOMA-IR në varësi të Oligoamenoresë				
	Mesatarja	Dev.St	Min	Max
Pa HA	6.2	2.14	2.5	10.25
Me HA	5.7	2.1	2.6	12.56

Në grupin me insulinorezistencë të lehtë (HOMA-IR < 3), 66.7% rezultojnë me hiperandrogjenizëm. Në gratë me SOP dhe insulinorezistencë të moderuar (HOMA-IR 3 – 6.5), 69% ishin me hiperandrogjenizëm, dhe 50 % ishin në grupin me

insulinorezistencë të lartë (HOMA > 6.5). Prania e Hiperandrogjenizmi ose jo nuk ka lidhje statikisht të rëndësishëm me shkallën e IR. (p. 0.094). Ndonëse jo statistikisht sinjifikative, mesatarja e HOMA-IR në grupin pa hiperandrogjenizëm ishte më e lartë në krahasim me grupin pa hiperandrogjenizëm. (6.2±2.1 vs 5.7±2.1). Tabela 19.

II.4.3.4 OBEZITETI DHE INSULINOREZISTENCA **Obeziteti në SOP**

Në grupin në studim ne kërkuam të vlerësonim shkallën e obezitetit në gratë me SOP, dhe në fenotipet e ndryshme si dhe lidhjen e mbipeshës ose obezitetit me insulinorezistencën.

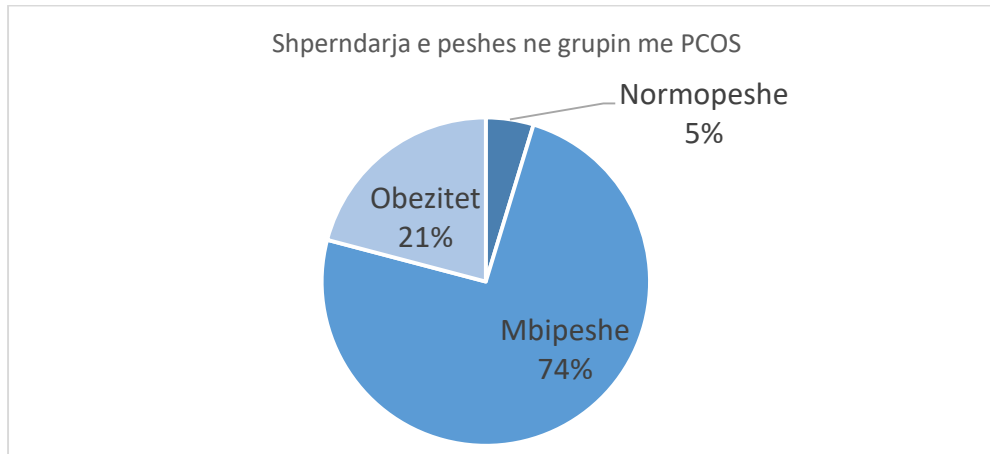
78 % e grave me SOP është raportuar me mbipeshë ose obezitet. Në 86 pacientë është përcaktuar BMI. Pacientët janë ndarë në 3 grupe në bazë të BMI. Grupi normopeshë, BMI < 24.9 kg/m² ; grupi mbipeshë, BMI 25 – 29.9 kg/m² ; grupi me obezitet, BMI > 30 kg/m²

Në tabelën 20 dhe grafikun nr 6. vërehet që pjesa më e madhe e pacientëve në studim rezultuan me mbipeshë 74.4%, e ndjekur nga grupi me obezitet 21% dhe 5% normopeshë.

Tabela Nr. 20 BMI në grupin me SOP

BMI ne grupin me SOP			
n= 86	Pesha	Gjatësi	BMI
Mesatarja	75.01	1.62	28.12
Dev. Standard	9.747	.06	2.89
Minimum	57	1.50	21.0
Maksimum	120	1.75	42.0

Grafiku Nr. 6 Shpërndarja e peshës në grupin me PCOS



Lidhja midis insulinorezistencës dhe obezitetit në SOP

Tabela Nr. 21 Insulinorezistenca dhe obeziteti

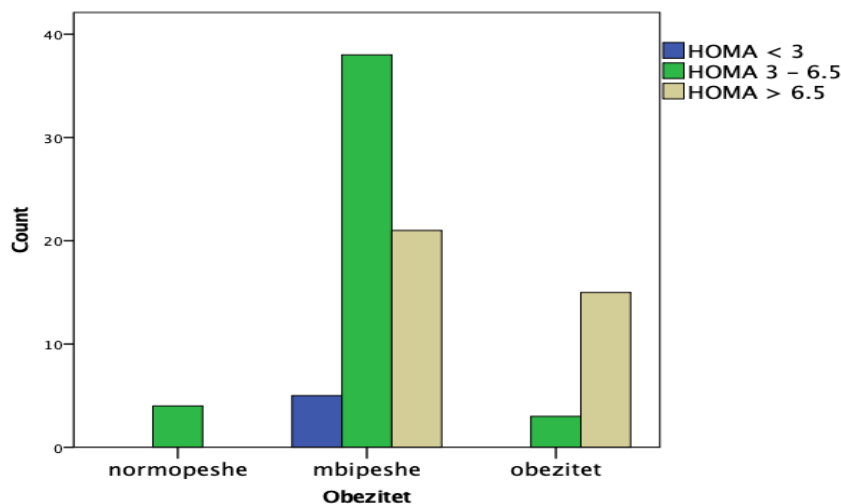
Insulinorezistenca dhe obeziteti				
	HOMA < 3	HOMA 3 – 6.5	HOMA > 6.5	P value
	%	%	%	
Normopeshë (BMI < 24.9)	0	8.9	0	0.001
Mbipeshë (BMI 25 – 29.9)	100	44.4	58.3	
Obezitet (BMI >30)	0	6.7	41.7	

Në tabelën nr 21 dhe grafikun nr 7 paraqiten rezultatet tona për lidhjen e obezitetit dhe IR në gratë me SOP.

Në grupin me HOMA < 3, të gjithë gratë me SOP ishim mbipeshë. Gjithashtu në grupin me HOMA-IR (3 – 6.5), mbizotëron kategoria mbipeshë 44.4%. dhe në grupin me HOMA > 6.5 nuk ka raste me peshë normale dhe 100 % e grave me SOP janë me mbipeshë ose obezitet. Lidhja midis mbipeshës dhe HOMA-IR është statistikisht sinjifikstive (p 0.001).

Lidhja e HOMA-IR me BMI e përcaktuar në tre kategori: normopeshë, mbipeshë dhe obezitet

Grafiku Nr. 7 Lidhja e HOMA-IR me BMI



Në këtë paraqitje grafike vërehet qartë që në grupin me mbipeshë dhe obezitet ka shumë pak ose aspak raste me IR të ulët, dhe në grupin me mbipeshë predominojnë rastet me IR të moderuar (HOMA 3-6,5), ndërsa në grupin e grave obezë predominojnë ato me IR të lartë (HOMA> 6.5).

Tabela Nr. 22 HOMA-IR në bazë të shpërndarjes së BMI

HOMA-IR në bazë të shpërndarjes së BMI					
	Mesatarja	Dev.St	Min	Max	p
Normopeshë	4.66	1.80	3.01	6.55	0.001
Mbipeshë	5.56	1.62	2.60	8.65	
Obezitet	7.47	1.51	3.62	9.97	

Në tabelën nr.22 paraqiten rezultatet e vlerës mesatare të HOMA-IR në bazë të BMI dhe rezulton që HOMA -IR është më e ulët në gratë me SOP normopeshë (4.66±1.8) dhe më e lartë në ato me Obezitet. (7.47±1.51) Ndryshimi midis tre grupeve është statistikisht sinjifikativ (p=0001)

II.4.3.5 Korrelacioni HOMA-IR dhe treguesit metabolike.

Ne vlerësuam treguesit metabolike në subjektet me SOP: gliceminë esell, Insulineminë, HbA1c, dhe profilin lipidik në lidhje e tyre me HOMA-IR.

Në tabelën nr.23 paraqiten vlerat e treguesve të çrregullimit të metabolizmit të glukozës dhe vërejmë që mesatarja për gliceminë, insulineminë, dhe HbA1c është brenda kufijve të normës për gliceminë dhe HbA1c për vlerat mesatare, ndërsa ato maksimale insulinemisë janë të rritura.

Tabela Nr. 23 Metabolizmi i glukozës në SOP

Metabolizmi i glukozës në SOP			
	Glicemi esëll	Insulinemi	HbA1C
Mesatarja	95.23	24.84	5.5
Dev.St	14.27	7.99	0.5
Minimum	70	11.90	4.2
Maksimum	131	64.40	6.4

Në tabelën, nr.24 paraqiten vlerat e treguesve të metabolozmit lipidik dhe vërehet që kolesteroli total dhe trigliceridet janë në vlera mesatare brenda vlerave normale ndërsa për LDL (114.6) dhe HDL (48.4) mesataret janë respektivisht më të larta dhe më të ulta se ato normale.

Tabela Nr. 24 Profili lipidik ne SOP

Profili lipidik në SOP				
	Kolesteroli	LDL	HDL	Trigliceride
Mesatarja	188.68	114.65	48.4	144.5
Dev.Standard	27.8	25.07	5.6	24.1
Minimum	120	63.20	32	68
Maximum	250	178	61	190

Në tabelën nr.25 kemi paraqitur korelacionin e HOMA-IR me variabilet e metabolizmit dhe rezulton që ka një korrelacion statistikiqsh të rëndësishëm më të gjithë parametrat ($p < 0.05$), përveç me trigliceridet dhe moshën.

Tabela Nr. 25 Korrelacioni me variablat metobolikë

HOMA-IR korrelacioni me variablat metobolikë		
	r	p
Mosha	0.65	0.577
Pesha	0.388	0.001
HbA1C	0.84	0.001
Kolesteroltotal	0.54	0.002
LDL-Kolesteroli	0.363	0.001
HDL-Kolesteroli	- 0.555	0.001
Triglycerides	0.587	0.152

Në tabelen nr.26 paraqiten vlerat mesatare të hormoneve seksuale. Mesataret janë në kufinj të normës por kemi deviacione maksimale për Testosteronin total.

Tabela Nr. 26 Vlerat e hormoneve seksuale në SOP

Vlerat e hormoneve seksuale në SOP						
	TT	LH	FSH	LH/FSH	E2	PG
Mesatarja	0.63	13.89	7.29	2.91	30.34	0.99
Dev. standard	.32	5.84	4.74	1.09	6.19	.51
Minimum	.11	3.01	2.60	.68	22.00	.14
Maksimum	1.84	30.80	26.50	5.90	39.00	1.70

Vlerësimi i hormoneve seksuale në grupin me SOP

Vlerat normale në Fazën folikulare:

FSH 3.5 – 12.5 mUI/ml

LH 2.4 – 12.6 mUI/ml

Testosterone 0.06 – 0.82 ng/ml

Estrogen 20 – 350 pg/ml

Progesteron 0.1 – 0.7 ng/ml

LH/FSH < 2

Vërehet se mesatarja e LH është më e lartë se vlera normale dhe gjithashtu raporti LH/FSH.

Rezultatet e lidhjes së insulinorezistencës me profilin e hormoneve seksuale jepet në tabelën nr.27. Gjetet një korelacion negativ statistikisht signjifikativ me estradiolin, ndërsa nuk vërehen korelacion sinjifikativ me asnjërin nga këto hormonet e tjera.

Tabela Nr. 27 Korelacioni i HOMA-IR me hormonet seksuale

Korelacioni i HOMA-IR me hormonet seksuale		
	r	p
FSH	-0.14	0.870
LH	0.095	0.282
LH/FSH	0.033	0.713
Testosterone	0.29	0.074
Estradiol	-0.789	0.035
Progesteron	-0.15	0.777

II.4.4 Të dhëna për mjekimin në SOP

Në kampionin tonë 80% ishin trajtuar me Metformin, doza mesatare e metforminës ishte 804 mg ± 237, duke filluar nga 500 në 1700 mg.

Në tabelën nr.28, vërehet që përdorimi i Metforminës rritet në lidhje me shkallën e insulinorezistencës. Kështu në vlerat e HOMA-IR < 3 ishin 33.3 % e grave që përdornin metformine, në HOMA-IR 3.0-6.5 e përdornin 72.5 % ndërsa në HOMA-IR > 6.5 100%.

Tabela Nr. 28 Përdorimi i metforminës në gratë me SOP dhe rezistencë ndaj insulinës

Përdorimi i metforminës në gratë me SOP dhe rezistencë ndaj insulinës			
HOMA-IR			
< 3.0	3.4 – 6,5	>6,5	
Përdorimi i metforminës	33.3%	72.5%	100%

Ndërsa përdorimi i Metforminës në gratë me SOP sipas BMI është paraqitur në tabelën nr. 29

Tabela Nr. 29 Përdorimi i metforminës në gratë me SOP sipas BMI

Përdorimi i metforminës në gratë me SOP sipas BMI			
BMI			
Normopeshë	Mbipeshë	Obezitet	
Përdorimi i metforminës	25%	79%	100%

Në gratë me SOP me peshë normale të gjitha kishin një IR të moderuar (HOMA-IR midis 3 dhe 6.5) dhe vetëm 25% pacientë trajtoheshin me metformine.

Të gjithë pacientët obezë me BMI mbi 30 u trajtuan me metforminë dhe 80% e tyre kishin rezistencë të rëndë ndaj insulinës me një HOMA-IR > 6.5. Në grupin me peshë normale (25%) përdoren metformine, por në grupet e tjera trajtimi me metforminë është më i lartë, përkatësisht 79% e grave mbipeshë dhe 100% e obezve.

Oligomenorrhea ishte e pranishme në 92 % të grave me SOP. Megjithatë, vetëm 42% e grave ishin trajtuar më parë me kontraceptive orale.

Ndër gratë me cikël të çrregullt, 50% merrnin kontraceptive orale, 3.4% po merrnin mioinozitol. 31.6% merrnin metformine dhe kontraceptivë orale, 10.5% merrnin spironolactone.

KAPITULLI III

DISKUTIM, KONKLUZIONE, REKOMANDIME

III.1 Diskutim

III.1 Prevalenca e Sindromit të Ovarit Polikistik dhe kriteret diagnostike

Prevalenca e SOP është studiuar gjerësisht në vende të ndryshme dhe rezultatet janë të ndryshme sipas vendeve, pozicionit gjeografik ose racës. Ekzistojnë gjithashtu rezultate të ndryshme në prevalencën e SOP nëse ato llogariteshin në popullatën e përgjithshme ose në gratë me infertilitet.

Në studimin tonë kemi përdorur kriteret e Roterdamit 2003 dhe NIH 2012 për diagnostikimin e SOP tek gratë që ishin konsultuar për probleme të riprodhimit. Prevalenca e SOP u përcaktua duke përfshirë të gjitha rastet me sëmundje të tjera që mund të ndikonin në shenja të ngjashme me SOP dhe duke përcaktuar praninë të paktën dy nga tre kriteret. Prevalenca e SOP në gratë me probleme të fertilitetit ishte 41.5% dhe kjo është më e lartë se prevalenca e raportuar në studime të tjera gjatë moshës riprodhuese, me një prevalencë globale që shkon prej 5-20% (13,14). Rezultati ynë me një prevalencë më të lartë në popullatën e grave me probleme fertiliteti raportohet nga autorë që kanë studiar SOP në grupin e grave infertile dhe ajo shkon në 32.5 % (15). Autorë të ndryshëm gjithashtu kanë theksuar se edhe prevalenca e raportuar varet nga kriteret diagnostike që përdoren dhe në përgjithësi theksohet që përdorimi i kriterëve të Rotterdam/NIH rezultojnë një prevalencë më të lartë se kur përdoren kriteret e AE ose AE-SOP. Prevalenca e SOP sipas kriterëve diagnostike të NIH, Rotterdam dhe AE-SOP ishte përkatësisht 13.6, **19.4** dhe 17.8 (20). Pra prevalenca e SOP është më e lartë kur përdoren kriteret e Roterdamit 2003 sepse përfshin fenotipe shtesë siç janë fenotipi C dhe D (93). Grupi Rotterdam-SOP ishte 1.5 herë më i madh se grupi i klasifikuar si NICHD SOP tek gratë me anovulim normogonadotropik (35).

Në rezultatin tonë të një prevalencë të lartë mund të ketë ndikuar pra përdorimi i kriterëve të Roterdamit dhe gjithashtu që ishte bërë në një grup specifik të grave me probleme të fertilitetit.

Në vitin 2012, në Workshopin për Metodologjinë e bazuar në evidenca të SOP, të sponsorizuar nga NIH grupi i ekspertëve vendosi të mbajë kriteret më të gjera të Rotërdamit, por u kërkua që të specifikoheshin në diagnozën e SOP dhe 4 fenotipe kryesore, duke theksuar se ky klasifikim fenotipik do të përmirësonte kërkimin dhe praktikën klinike për menaxhimin e pacientëve sipas rrezikut të sëmundjeve shoqëruese, të tilla si sindroma metabolike, T2D dhe çrregullime kardiovaskulare.

Në studimin tonë në vlerësuam shpërndarjen në grupet fenotipike të grave me SOP dhe rezultoi që grupi D me oligo/amenorre dhe PCOM ishte mbizotërues (78 %) tek gratë infertile, i ndjekur nga fenotipin C që karakterizohet nga HA dhe PCOM (16 %) dhe fenotipin A, ose siç quhet SOP klasik ku përmbushen të tre kriteret, 11 % me OA+HA+. PCOM.

Në studimet mbi fenotipet e SOP raportohet që fenotipet A dhe B që quhen dhe forma klasike janë më të përhapura dhe të rënda (27, 28, 31) dhe janë të lidhura me gjendje të tjera patologjike si rezistenca ndaj insulinës dhe T2D, sindromi metabolik (SM), obeziteti, dislipidemia aterogjene dhe sëmundjet kardiovaskulare (CVD) (32). Këto fenotipe përbëjnë dy të tretat e të gjitha grave me SOP (33).

Këtë profil të fenotipeve me predominim të D pra formave pa hiperandrogjenizëm e raportojnë dhe studime në grateinfertile në Sudan ku fenotipi D ishte më i përhapuri (52%) i ndjekur nga fenotipi B (22.6%), fenotipi C (18.2%) dhe fenotipi A (7.6%) dhe në përputhje me disa studime nga Kina dhe Irani (14) që raportojnë fenotipin D si më të shpeshtë në këtë grup.

Ne bëmë një rishikim të këtyre të dhënave të para (n=544) duke marrë në shqyrtim dhe faktorët e tjerë si ato biologjike dhe metabolik (grupi n=132) dhe vërejtëm një ndryshim të shpërndarjes së fenotipeve, ku fenotipi D mbetej përsëri me % më të madhe (56.1%), por fenotipi A ishte me % më të lartë në krahasim me grupin e parë (37.1% vs 11%), pra vlerësimi me kujdes i të gjithë faktoëve që ndikojnë në karakteristikat e SOP është i rëndësishëm.

Në studimin tonë PCOM ishte e pranishme në 100 % të grave me SOP, çrregullimet e ciklit 92.4 % dhe hiperandrogjenizmi 61.4% ku hirsutizmi ishte shenja kryesore e ndjekur nga aknet dhe me pak ndryshimet e tesosteronit. Kjo ndoshta për faktin se egzaminimi i hormoneve seksuale si TT kryehen më pak në klinikat gjinekologjike.

Në këtë grup ne vlerësuam komponentët e tjerë si menarka, obeziteti, trashigiminë dhe rezultatet treguan: mbipesha + obezitet ishin të pranishme deri në 78 % të grave me

SOP. Në Shtetet e Bashkuara, prevalenca e obezitetit ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) tek gratë me SOP është afërsisht 80%, jashtë Shteteve të Bashkuara, prevalenca e obezitetit tek gratë e prekura është afërsisht 50% në shumicën e studimeve (113,114,115). Ky vëzhgim sugjeron që faktorët mjedisore dhe stili i jetesës, kontribuojnë në praninë e obezitetit në SOP (116,117). Në një seri evropiane të grave mbipeshë dhe obezë që konsultohen për menaxhim të mbipeshës 25% kishin SOP (118). Në vlerësuam lidhjen e obezitetit me aktivitetin fizik në gratë me SOP dhe në grupin me mbipeshë 61.5 % dhe obezitet 38.6 % nuk bënë fare aktivitet fizik. Faktorë të tjerë pirja e duhanit ose përdorimi i alkool kishin peshë më të vogël në krahasim me ato që nuk pinin.

Në shumë studime theksohet që Sindroma e SOP ka komponente gjenetik të fuqishëm dhe në studimin tonë rezultoi se 20 % e grave me SOP referonin lidhje familjare, dhe lidhja kryesisht me nënën (50%) dhe motrat (27.%) por edhe nga linja atërore 16.6 % halla.

III.2 Insulinorezistenca në gratë infertile me SOP

Sindroma e vezores policistike është forma më e zakonshme të infertilitetit anovulues. Lidhja e tij me çrregullime të ciklit menstrual dhe ndryshime të parametrave hormonale i çon shumë gra të prekura të moshës riprodhuese të konsultohen në klinikat e gjinekologjikë ose infertilitetit (90).

Etiologjia e SOP akoma e panjohur, por shumë studime kanë theksuar rolin kyç të rezistencës ndaj insulinës me pasojë hiperinsulinemine.

Supozohet që rritja e insulinemisë (hiperinsulinemia) ka efekt stimulues mbi ovarin për prodhimin e tepërt të androgjeneve. Gjithashtu IR (insulino rezistenca) mund të çojë në dislipidemi (rritje të lipideve) karakteristike, një predispozicion për diabeti tip 2, çrregullime kardiovaskulare në jetën e grave me SOP që mund të çfaqen në një fazë më të vonshme. Pra, sindroma e ovariat policistik duket se ka shumë nga shenjat dalluese të sindromit metabolik (90-92). Koncepti që SOP ka lidhje me rezistencën ndaj insulineska implikime të mëdha për shëndetin e grave të prekura por gjithashtu ofron një mundësi për përdorimin e mjekimeve të reja që ulin resitencën ndaj insulinës.

Artikulli i parë që raporton një lidhje midis SOP dhe hiperinsulinemisë u botua në 1980 nga, Burghen et al. (21). Ka afërsisht 103,000 citate në një Raport Citimi të Web of Science (Thomson Reuters, New York, NY) për 1980–2011 mbi temat e SOP ose hiperandrogjenizmit dhe hiperinsulinemisë, rezistencës ndaj insulinës, intolerancës

ndaj glukozës ose diabetit mellitus. Citimet vjetore janë rritur në mënyrë të qëndrueshme nga 1 në 1980 në afersisht 12,000 në 2011. Kjo shifër është krijuar nga Web of Science Citation Report.

Në studimin tonë në vlerësuam shkallën e insulinorezistencës duke përdorur HOMA-IR si tregues të saj. Në literaturë gjejmë shumë teknika të përcaktimit të IR dhe insulinolositetit, por HOMA-IR është më e aplikueshme në rastin e studimit tonë pasi mund të llogaritet me dozime të insulinemisë esëll dhe glicemisë.

Të gjitha gratë me SOP kishin HOMA-IR më të lartë se norma, pra ishin me IR por shkalla e kësaj IR ndryshonte dhe kështu për të vlerësuar rolin e IR në kriteret dhe pasojat e SOP ne i ndamë në tre grupe. Grupi me insulinorezistencë të lehtë - HOMA < 3 ; Grupi me insulinorezistencë të moderuar- HOMA midis 3 dhe 6.5 ; Grupi me insulinorezistencë të lartë, HOMA > 6.5.

Pjesa më e madhe e grave me SOP kishin IR të moderuar dhe të lartë (93 %), ndërsa ato me IR të lehtë zinin vetëm 7% të rasteve. Rezistenca ndaj insulinës (IR) është e zakonshme në pacientët me SOP. IR është raportuar në afersisht 50-80% të grave me fenotipe të ndryshme të SOP në raca të ndryshme (10,11,12).

Dihet që obeziteti dhe IR kanë një lidhje të veçantë në SOP duke ndikuar reciprokisht në një cirkulus vicioz. Karakteristikë e obezitetit me IR të shtuar është vendosja e indit adipoz abdomen (ose në formën mashkullore si dardhë) duke rritur perimetrin e belit. Prevalenca e obesitetit në SOP varet nga faktorë gjeografik por edhe etnik. Në vlerësuam dhe lidhjen e IR dhe Obezitetit dhe të dhënat tona tregojnë se gratë me IR të lehtë kishin mbipeshë por jo obezitet, ato me IR të moderuar ishin kryesisht me mbipeshë dhe vetëm 6.7% obezë, ndërsa IR e lartë i kishte 100% të grave me mbipeshë ose obezitet dhe ky në një përqindje rreth 42%.

Në vlerësuam shkallën e rëndësisë së IR sipas fenotipeve për të konkluduar mbi lidhjen me karakteristikat e secilit prej tyre dhe na rezulton një ndryshim statistikor sinjifikativ $P=0.045$ midis grupeve me fenotipe të SOP.

Fenotipi C, që ka çrregullim kryesor hirperandrogjenizmin shpreh në një shkallë të ulët insulinorezistencën dhe kryesisht një IR të lehtë (shiko rezultatet). Në këtë fenotip edhe vlera mesatare e HOMA-IR është më e ulët se ajo në dy grupet e tjera. Gratë në këtë grup më shpesh kanë ndjeshmëri normale ndaj insulinës (97,-100). Në përgjithësi pranohet se ky fenotip, i klasifikuar nga Rotërdami si fenotip C, me hiperandrogjenizëm dhe ovulacion normal përfaqëson një fazë kalimtare, të ndërmjetme midis normalitetit

dhe formës klasike anovuluese të SOP. Gratë me këtë fenotip janë shpesh më të dobëta se ato me SOP klasike (19,21). Përveç kësaj, ata kanë anomali metabolike me të buta ose mund të jenë edhe metabolikisht normale (11, 21,29). Ky grup SOP potencialisht mund të shndërrohet në SOP klasik nën ndikimin e faktorëve mjedisore si shtimi i peshës (30).

Në grupin A, në formën klasike me çrregullime anovuluese dhe hiperandrogjenizëm, kemi një përqindje të lartë të rasteve me IR të moderuar dhe të lartë (shiko rezultatet), gjithashtu vlerë të lartë të mesatares 5.71se HOMA-IR. Po kështu dhe grupi D me çrregullime të ovulacionit ka % më të lartë të rasteve me IR të lartë dhe mesatarja e HOMA-IR është më e lartë se grupet e tjera 6.27+/-2.27. Këto rezultate në grupet me çrregullime të ovulacionit shkojnë në linjë me studimet për rolin e IR dhe hiperinsulinemisë në rolin e tij si stimulus i ovarit në prodhimin e steroideve maskulinizuese, por edhe në ndikimin mbi hormone që rregullojnë ciklin menstrual sidomos mbi LH duke e rritur atë më shumë para fazës luteale dhe duke stopuar procesin normal të ovulimit.

Në konfirmin të konceptet të mësipërme kemi dhe rezultatet tona përsa i përket lidhjes së IR me oligoamenorene dhe hirsutizmin. Në këto rezultate vërehet që ndryshimi është statistikisht sinjifikativ për IR ($p=0.023$) : grupi pa oligoamenore ka përqindje më të ulët të personave me insulinorezistence severe në krahasim me grupin me oligoamenore, i cili ka një përqindje të lartë të personave me IR të moderuar dhe të lartë. Kjo shprehet dhe si vlera mesatare të HOMA-IR më të larta në grupin me oligoamenore.

Ndërsa në lidhjen e IR me hiperandrogjenizmin, % e rasteve me HA dhe IR të larte është me e shprehur në grupin pa hiperandrogjenizëm.

Me këto të dhëna mund të konkludojmë se rezistenca më e lartë ndaj insulinës shoqërohet me formën klasike të SOP dhe fenotipi vetëm me hirsutizem dhe SOP nuk ndikohet shumë nga rezistenca ndaj insulinës.

III.3 Mjekimi në SOP dhe Metformina

Në këtë studim kemi treguar se shumica e grave me SOP te trajtuara nga gjinekologu kishin përdorur për një periudhë kohe Metformine (80%), sepse në të gjitha gratë kemi IR me HOMA të moderuar në të lartë. Metformina është përdorur edhe tek gratë me

HOMA < 3, por është përdorur në një përqindje më të lartë në gratë me mbipeshë (81,8 %) dhe obezë (100 %).

Ka shumë studime që konfirmojnë se përdorimi i metforminës ka një ndikim të mirë në uljen e IR, por roli në induksionin e ovulacionit, shtatzënisë, lindjeve dhe abortit janë diskordante.

Disa studime treguan se metformina lidhet me një normë ovulacioni statistikisht dukshëm më të lartë krahasuar me placebo (141-144). Ekziston një grup i kufizuar studimesh më të vogla që nuk tregojnë përfitime ose tregojnë vetëm përmirësime jo të rëndësishme të ovulacionit (140). Provat ekzistuese të rastësishme që shqyrtojnë shkallën klinike të shtatzënisë në pacientët e trajtuar me metforminë kundrejt placebo nuk arrijnë të zbulojnë ndonjë përmirësim me metforminën. Por, një meta-analizë më e zgjeruar sugjeroi një përmirësim modest në shkallën klinike të shtatzënisë (140).

Në studimin tonë rezultoi se te femrat SOP oligomenorreja ishte e pranishme në 92 % të rasteve, por vetëm 42 % e grave ishin trajtuar më parë me kontraceptive orale. Dhe 50% e grave që kishin cikël të çrregullt nuk merrnin kontraceptive orale. Kombinimi i kontraceptivëve orale me metforminë është përdorur vetëm në 31.6% të grave me SOP. Ka studime që vlerësuan ovulacionin, shkallën klinike të shtatzënisë dhe/ose lindjen në pacientët e trajtuar me metforminë kundrejt citrate klomifeni (CC) (137-139) dhe shumica e tyre treguan se CC është superiore ndaj metforminës në arritjen e ovulacionit dhe shtatzënisë (140). Vetëm një studim tregoi se metformina ishte e lidhur me rezultate të përmirësuar statistikisht krahasuar me CC. (155). Një rishikim sistematik të meta-analizës të përdorimit të metforminës kundrejt CC në pjesëmarrësit sipas BMI, treguan rezultate të kundërta një në favor të metforminës (150) dhe tjetra me CC (140).

Ka evidenca të drejtpërdrejta nga një studim i randomizuar dhe i dizajnuar mirë që vetëm metformina është më pak efektive se CC vetëm për arritjen e induksionit të ovulacionit, shtatzënisë klinike dhe lindjes të gratë me SOP.

Sa i përket vetëm letrozolit, nuk ka studime, por një studim që krahason letrozolin me CC për induksionin e ovulacionit tek gratë me SOP, tregoi se letrozoli ishte superior (158). Që nga ajo kohë, përdorimi i letrozolit për induksionin e ovulacionit është rritur në SOP dhe është një agjent i arsyeshëm i linjës së parë për induksionin e ovulacionit tek gratë me SOP.

III. 4. KONKLUZIONE

- Prevalenca e SOP sipas kriterëve të Rotterdemit 2003 në gratë me probleme të riprodhimit rezultoi të ishte më e lartë (42%), në krahasim me të dhënat e përshkruara në literaturë në popullatën e përgjithshme. Prevalenca më e lartë në grupin e grave me infertilitet , është raportuar dhe nga studime të tjera.
- Në përcaktimin e fenotipeve, fenotipi D (me aligo/amenore dhe ovar polikistik) rezultoi të ishte më i shpeshtë (56%) ndër gratë në studim, dhe kjo e raportuar edhe nga autorë të tjerë në gratë infertile.
- Insulinorezistenca ishte e pranishme në të gjithë gratë me SOP dhe në vlera të moderuara dhe të rritura mbi 90% të subjekteve. Kjo raportohet në shumë studime por me përqindje të ndryshme sipas vendit dhe racave.
- Përshkrimi i SPO sipas fenotipeve evidentoi që IR është në përqindje dhe në vlera mesatare më të ulët në grupin C (me HA + PCOM). IR në grupet A dhe D ishte në përqindje të lartë dhe në shkallë të rëndësishme të madhe. Grate me PCOS pa rregullime cikli kishin IR më të ulët se ato me rregullime të ciklit.
- IR në gratë infertile rezultoi e lidhur ngushtë me shkallën e obezitetit dhe me rregullime të LDL , HDL dhe kolesterolit, por jo me trigliceridet.
- Në studimin tonë të dhënat mbi mjekimin me metforminë treguan se ai ishte përdorur në rreth 80 % të grave me dhe me përqindje më të lartë në ato me IR të theksuar, por nuk mund të kishim të dhëna për efektin e këtij mjekimi.

III.5 REKOMANDIME

- Në përcaktimin e SOP rëndesi të madhe ka klasifikimi sipas fenotipeve për të vlerësuar se cili komponent nga kriteret mban peshën kryesore dhe për të aplikuar mënyra të ndryshme mjekimi.
- Prevalenca e SOP është më e lartë tek gratë me problem infertiliteti në raport me popullatën e përgjithshme dhe fenotipi i SOP mund të jetë i ndryshëm tek gratë infertile. Kriteret e Roterdamit 2003 dhe fenotipeve NIH 2012 mund të përdoren për të pershkruar më mirë problemet në grup të caktuar të popullsisë.
- Insulinorezistenca është e shpeshtë në gratë me SOP dhe sidomos me grupin me crregullime të ciklit dhe obezitet. Ndonëse nuk bën pjesë në kriteret diagnostike të SOP, vlerësimi i insulinorezistencës duhet bërë gjithmonë në gratë me SOP për të lejuar personalizimin e trajtimit medikamentoz dhe keshillimin për stilin e jetesës.
- Në vëndin tonë duhen bërë studime më të thelluara dhe me kriteret të përcaktuara mirë jo vetëm në popullatën e grave që drejtohen në konsulta klinike por edhe në popullatën e përgjithshme, sidomos për të kërkuar SOP në grupe risku: gratë me obezitet ose me hiperandrogjenizëm, ose ato që kanë histori familjare.

BIBLIOGRAFIA

1. Finch CE , Ruvkun G. 2001. The genetics of aging. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2:435–462
2. Kenyon C. 2010. A pathway that links reproductive status to lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Ann NY Acad Sci* 1204:156–162
3. Hanson AE. 1975. Hippocrates: Diseases of Women 1. *Signs (Chic)* 1:567–584
4. Morgagni J. 1765. De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata (The seats and causes of diseases investigated by anatomy). Tomus primus editio secunda ed. Patavii: Sumptibus Remondinianis
5. Achard EC , Thiers J. 1921. Le virilisme et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med (Paris)* 86:51–66
6. Vague J. 1947. La différenciation sexuelle. Facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 55:339–340
7. Kissebah AH , Vydellingum N , Murray R , Evans DJ , Hartz AJ , Kalkhoff RK , Adams PW. 1982. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54:254–260
8. Kirschner MA , Samojlik E , Drejka M , Szmaj E , Schneider G , Ertel N. 1990. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 70:473–479
9. Kahn CR , Flier JS , Bar RS , Archer JA , Gorden P , Martin MM , Roth J. 1976. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 294:739–745
10. Taylor SI , Cama A , Accili D , Barbetti F , Quon MJ , de la Luz Sierra M , Suzuki Y , Koller E , Levy-Toledano R , Wertheimer E. 1992. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev* 13:566–595
11. Musso C , Cochran E , Moran SA , Skarulis MC , Oral EA , Taylor S , Gorden P. 2004. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (Type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)* 83:209–222
12. Semple RK , Savage DB , Cochran EK , Gorden P , O'Rahilly S. 2011. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev* 32:498–514
13. Garg A , Peshock RM , Fleckenstein JL. 1999. Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab* 84:170–174
14. Garg A. 2000. Lipodystrophies. *Am J Med* 108:143–152
15. Garg A. 2004. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 350:1220–1234

16. Chereau A. 1844. *Mémoires pour servir à l'étude des malades ovaires*. Paris: Fortin, Masson, Cie
17. Goldzieher J. 2002. Historical perspectives. In: , Chang RJ , Heindel J , Dunaif A, eds. *Polycystic ovary syndrome*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1–14
18. Stein I , Leventhal M. 1935. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29:181–191
19. Goldzieher JW , Green JA. 1962. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 22:325–338
20. Givens JR , Wild RA. 1992. Historical Overview of the Polycystic Ovary. In: , Dunaif A , Givens JR , Haseltine FP , Merriam GR. *Polycystic ovary syndrome*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications, Inc; 3–15 [[Google Scholar](#)]
21. Burghen GA , Givens JR , Kitabchi AE. 1980. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 50:113–116
22. Dunaif A , Hoffman AR , Scully RE , Flier JS , Longcope C , Levy LJ , Crowley WF. 1985. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol* 66:545–552 [
23. Flier JS , Eastman RC , Minaker KL , Matteson D , Rowe JW. 1985. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the Type A and B syndromes. *Diabetes* 34:101–107
24. Azziz R , Carmina E , Dewailly D , Diamanti-Kandarakis E , Escobar-Morreale HF , Futterweit W , Janssen OE , Legro RS , Norman RJ , Taylor AE , Witchel SF, Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess SOP Society 2009. The Androgen Excess and SOP Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 91:456–488
25. Cunliffe WJ , Gould DJ. 1979. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J* 1:1109–1110
26. Futterweit W , Dunaif A , Yeh HC , Kingsley P. 1988. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Derm* 19:831–836
27. Conway GS , Honour JW , Jacobs HS. 1989. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 30:459–470
28. O'Driscoll JB , Mamtora H , Higginson J , Pollock A , Kane J , Anderson DC. 1994. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:231–236

29. Deplewski D , Rosenfield RL. 2000. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 21:363–392
30. Dalgard F , Svensson A , Holm JØ , Sundby J. 2004. Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 151:452–457
31. Galobardes B , Davey Smith G , Jefferys M , McCarron P. 2005. Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study. *Br J Dermatol* 152:824–825
32. Essah PA , Wickham EP , Nunley JR , Nestler JE. 2006. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol* 24:289–298
33. Dunaif A , Green G , Phelps RG , Lebwohl M , Futterweit W , Lewy L. 1991. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: clinical, histological, and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 73:590–595 [
34. Dunaif A , Graf M , Mandeli J , Laumas V , Dobrjansky A. 1987. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 65:499–507
35. Broekmans FJ , Knauff EA , Valkenburg O , Laven JS , Eijkemans MJ , Fauser BC. 2006. SOP according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 113:1210–1217
36. Hull MG. 1987. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1:235–245
37. Wild RA , Umstot ES , Andersen RN , Ranney GB , Givens JR. 1983. Androgen parameters and their correlation with body weight in one hundred thirty-eight women thought to have hyperandrogenism. *Am J Obstet Gynecol* 146:602–606
38. Moll GW , Rosenfield RL. 1979. Testosterone binding and free plasma androgen concentrations under physiological conditions: characterization by flow dialysis technique. *J Clin Endocrinol Metab* 49:730–736
39. Nestler JE , Powers LP , Matt DW , Steingold KA , Plymate SR , Rittmaster RS , Clore JN , Blackard WG. 1991. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 72:83–89
40. Rosner W , Auchus RJ , Azziz R , Sluss PM , Raff H. 2007. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 92:405–413
41. Vesper HW , Botelho JC. 2010. Standardization of testosterone measurements in humans. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121:513–519

42. Vermeulen A , Verdonck L , Kaufman JM. 1999. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3666–3672
43. Legro RS , Schlaff WD , Diamond MP , Coutifaris C , Casson PR , Brzyski RG , Christman GM , Trussell JC , Krawetz SA , Snyder PJ , Ohl D , Carson SA , Steinkampf MP , Carr BR , McGovern PG , Cataldo NA , Gosman GG , Nestler JE , Myers ER , Santoro N , Eisenberg E , Zhang M , Zhang H, Reproductive Medicine Network 2010. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5305–5313
44. Ehrmann DA , Barnes RB , Rosenfield RL. 1995. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 16:322–353
45. Yildiz BO , Azziz R. 2007. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 8:331–342
46. Lachelin GC , Barnett M , Hopper BR , Brink G , Yen SS. 1979. Adrenal function in normal women and women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 49:892–898
47. DeVane GW , Czekala NM , Judd HL , Yen SS. 1975. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 121:496–500
48. Baird DT , Corker CS , Davidson DW , Hunter WM , Michie EA , Van Look PF. 1977. Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 45:798–801
49. MacDonald PC , Rombaut RP , Siiteri PK. 1967. Plasma precursors of estrogen. I. Extent of conversion of plasma δ -4-androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized females. *J Clin Endocrinol Metab* 27:1103–1111
50. Moll GW , Rosenfield RL , Helke JH. 1981. Estradiol-testosterone binding interactions and free plasma estradiol under physiological conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 52:868–874
51. Lobo RA , Granger L , Goebelsmann U , Mishell DR. 1981. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* 52:156–158
52. Rebar R , Judd HL , Yen SS , Rakoff J , Vandenberg G , Naftolin F. 1976. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 57:1320–1329

53. Hillier SG. 1994. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* 9:188–191
54. Zawadzki JK , Dunaif A. 1992. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. In: , Dunaif A , Givens JR , Haseltine F , Merriam G, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 377–384
55. Dunaif A. 1997. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18:774–800 [
56. Taylor AE , McCourt B , Martin KA , Anderson EJ , Adams JM , Schoenfeld D , Hall JE. 1997. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2248–2256
57. Arroyo A , Laughlin GA , Morales AJ , Yen SS. 1997. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3728–3733
58. Hughesdon PE. 1982. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called “hyperthecosis.” *Obstet Gynecol Surv* 37:59–77 [
59. Webber LJ , Stubbs S , Stark J , Trew GH , Margara R , Hardy K , Franks S. 2003. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 362:1017–1021
60. Webber LJ , Stubbs SA , Stark J , Margara RA , Trew GH , Lavery SA , Hardy K , Franks S. 2007. Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1975–1978
61. Stubbs SA , Stark J , Dilworth SM , Franks S , Hardy K. 2007. Abnormal preantral folliculogenesis in polycystic ovaries is associated with increased granulosa cell division. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4418–4426
62. Franks S , Stark J , Hardy K. 2008. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 14:367–378
63. Gilling-Smith C , Willis DS , Beard RW , Franks S. 1994. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1158–1165
64. Nelson VL , Legro RS , Strauss JF , McAllister JM. 1999. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 13:946–957
65. Willis DS , Watson H , Mason HD , Galea R , Brincat M , Franks S. 1998. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3984–3991

66. Mason HD , Willis DS , Beard RW , Winston RM , Margara R , Franks S. 1994. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1355–1360
67. Tiedal et al 2018
68. Carmina E , Lobo RA. 1999. Polycystic ovary syndrome (SOP): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1897–1899
69. Azziz R , Woods KS , Reyna R , Key TJ , Knochenhauer ES , Yildiz BO. 2004. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2745–2749
70. Asunción M , Calvo RM , San Millán JL , Sancho J , Avila S , Escobar-Morreale HF. 2000. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2434–2438
71. Kumarapeli V , Seneviratne Rde A , Wijeyaratne CN , Yapa RM , Dodampahala SH. 2008. 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* 168:321–328
72. Goodarzi MO , Jones MR , Li X , Chua AK , Garcia OA , Chen YD , Krauss RM , Rotter JI , Ankener W , Legro RS , Azziz R , Strauss JF , Dunaif A , Urbanek M. 2012. Replication of association of DENND1A and THADA variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts. *J Med Genet* 49:90–95 [
73. Welt CK , Stykarsdottir U , Ehrmann DA , Thorleifsson G , Arason G , Gudmundsson JA , Ober C , Rosenfield RL , Saxena R , Thorsteinsdottir U , Crowley WF , Stefansson K. 2012. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1342–E1347
74. Sorbara LR , Tang Z , Cama A , Xia J , Schenker E , Kohanski RA , Poretsky L , Koller E , Taylor SI , Dunaif A. 1994. Absence of insulin receptor gene mutations in three insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 43:1568–1574
75. Goodarzi MO , Quiñones MJ , Azziz R , Rotter JI , Hsueh WA , Yang H. 2005. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril* 84:766–769 [
76. Chen ZJ , Zhao H , He L , Shi Y , Qin Y , Shi Y , Li Z , You L , Zhao J , Liu J , Liang X , Zhao X , Zhao J , Sun Y , Zhang B , Jiang H , Zhao D , Bian Y , Gao X , Geng L , Li Y , Zhu D , Sun X , Xu JE , Hao C , Ren CE , Zhang Y , Chen S , Zhang W , Yang

- A , Yan J , Li Y , Ma J , Zhao Y. 2011. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet* 43:55–59
77. Ladson G , Dodson WC , Sweet SD , Archibong AE , Kunselman AR , Demers LM , Williams NI , Coney P , Legro RS. 2011. Racial influence on the polycystic ovary syndrome phenotype: a black and white case-control study. *Fertil Steril* 96:224–229.e2
78. Ntuny M, Maya E, Lizneva D, Adanu R, Azziz R. The pressing need for standardization in epidemiologic studies of SOP across the globe. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:1–3 or in women with infertility when the prevalence is higher.
79. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31:2841–55.).
80. Elsam et al. The prevalence and phenotypic manifestations of polycystic ovary syndrome (SOP) among infertile Sudanese women: a cross-sectional study *BMC Women’s Health* (2022) 22:165
81. Li R, Zhang Q, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. *Hum Reprod.* 2013;28:2562–9. 32.
82. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69:274–80
83. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;106:1510-1520.
84. Mumusoglu S, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Curr Opin Endocrine Metab Res.* 2020;12:66–7
85. Mahbanoo Farhadi-Azar et al. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome, Its Phenotypes and Cardio-Metabolic Features in a Community Sample of Iranian Population: Tehran Lipid and Glucose Study , *Endocrinol.*, 01 March 2022
86. 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-SOP) society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 2038–49.

87. Yang R, Li Q, Zhou Z, Qian W, Zhang J, Wu Z, Jin L, Wu X, Zhang C, Zheng B, Tan J, Hao G, Li S, Tian T, Hao Y, Zheng D, Wang Y, Norman RJ, Li R, Liu P, Qiao J. Changes in the prevalence of polycystic ovary syndrome in China over the past decade. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022 May 31;25:100494.
88. Yildiz BO , Knochenhauer ES , Azziz R. 2008. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:162–168
89. Murphy MK , Hall JE , Adams JM , Lee H , Welt CK. 2006. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3878–3884
90. Frank S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61. 2 Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovarian syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:821-6. 3
91. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:599-604
92. Conway G, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary heart disease in lean and obese women with SOP. *Clin Endocrinol* 1992;37:119-25.
93. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored SOP Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 19:41–47
94. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovarian syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774- 800.
95. 9 Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by IGF-1 and insulin. *Fertil Steril* 1993;59:323-31.
96. Cataldo NA. Insulin like growth factor binding proteins: do they play a role in polycystic ovary syndrome? *Endocrinology* 1997;15:123-36.
97. Gonzalez F. Adrenal involvement in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:137-57. 12 Douchi T, Ijuin H, Nakamura S, Oki T, Yamamoto S, Nagata Y. Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1995;86:516-9.
98. Despres JP, Moorjani S, Lupein P, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511. 14

99. Pirwani I, Sattar N, Packard CJ, Wallace AM, Fleming R, Greer IA. Lipoprotein subfraction changes in women with oligomenorrhea: relationship to metabolic, hormonal and anthropometric indices. *J Soc Gynecol Invest* 1997;4(suppl):90A.
100. Wild R. Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:105-10.
101. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with decrease plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein (a), and immunoreactive insulin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997;46:454-7.
102. Ehrmann D, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2108-16.
103. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13.
104. Birdsall M, Farquar C, White H. Association between polycystic ovaries and the extent of coronary artery disease in women having cardiac catheter
105. Gonzalez F. Adrenal involvement in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:137-57.
106. Frank S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61.
107. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovarian syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:821-6.
108. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:599-604.
109. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987;79:790-800.
110. Vidal-Puig A, Moller DE. Insulin resistance: classification, prevalence, clinical manifestations, and diagnosis. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, editors. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:227.
111. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21:2191-2.

112. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989;38:1512–27.
113. Knochenhauer ES , Key TJ , Kahsar-Miller M , Waggoner W , Boots LR , Azziz R. 1998. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078–3082
114. Legro RS , Kunesman AR , Dodson WC , Dunaif A. 1999. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 84:165–169
115. Ehrmann DA , Barnes RB , Rosenfield RL , Cavaghan MK , Imperial J. 1999. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22:141–146
116. . Essah PA , Nestler JE , Carmina E. 2008. Differences in dyslipidemia between American and Italian women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 31:35–41
117. Carmina E , Napoli N , Longo RA , Rini GB , Lobo RA. 2006. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (SOP): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of SOP. *Eur J Endocrinol* 154:141–145
118. . Alvarez-Blasco F , Botella-Carretero JI , San Millán JL , Escobar-Morreale HF. 2006. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 166:2081–2086 [
119. Gambineri A , Pelusi C , Vicennati V , Pagotto U , Pasquali R. 2002. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:883–896
120. Escobar-Morreale HF , San Millán JL. 2007. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 18:266–272 [
121. Kirschner MA , Samojlik E , Drejka M , Szmal E , Schneider G , Ertel N. 1990. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 70:473–479
122. Velazquez EM , Mendoza S , Hamer T , Sosa F , Glueck CJ. 1994. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 43:647–654

123. Dunaif A , Scott D , Finegood D , Quintana B , Whitcomb R. 1996. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3299–3306
124. Dunaif A. 2008. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome—a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:272–283
125. Tang T , Lord JM , Norman RJ , Yasmin E , Balen AH. 2009. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003053
126. Nestler JE , Jakubowicz DJ. 1996. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 335:617–623
127. Arlt W , Auchus RJ , Miller WL. 2001. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem* 276:16767–16771
128. 382. Schoppee PD , Garmey JC , Veldhuis JD. 2002. Putative activation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ impairs androgen and enhances progesterone biosynthesis in primary cultures of porcine theca cells. *Biol Reprod* 66:190–198
129. Mansfield R , Galea R , Brincat M , Hole D , Mason H. 2003. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 79:956–962
130. 383 Attia GR , Rainey WE , Carr BR. 2001. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 76:517–524
131. Qu J , Wang Y , Wu X , Gao L , Hou L , Erkkola R. 2009. Insulin resistance directly contributes to androgenic potential within ovarian theca cells. *Fertil Steril* 91:1990–1997
132. Nestler JE , Strauss JF. 1991. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:807–823
133. Franks S , Gilling-Smith C , Watson H , Willis D. 1999. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:361–378
134. Beer NA , Jakubowicz DJ , Beer RM , Nestler JE. 1994. Disparate effects of insulin reduction with diltiazem on serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in obese hypertensive men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1077–1081
135. Moghetti P , Castello R , Negri C , Tosi F , Spiazzi GG , Brun E , Balducci R , Toscano V , Muggeo M. 1996. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid

- intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 81:881–886
136. Romualdi D , Giuliani M , Draisci G , Costantini B , Cristello F , Lanzone A , Guido M. 2007. Pioglitazone reduces the adrenal androgen response to corticotropin-releasing factor without changes in ACTH release in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 88:131–138
137. Lawson MA , Jain S , Sun S , Patel K , Malcolm PJ , Chang RJ. 2008. Evidence for insulin suppression of baseline luteinizing hormone in women with polycystic ovarian syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2089–2096
138. Lord JM , Flight IH , Norman RJ. 2003. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003053
139. Azziz R , Ehrmann D , Legro RS , Whitcomb RW , Hanley R , Fereshetian AG , O'Keefe M , Ghazzi MN, SOP/Troglitazone Study Group 2001. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1626–1632
140. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (SOP): a guideline Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama *Fertil Steril* 2017;108:426–41.
141. Mantzoros CS, Insulin resistance : the clinical spectrum :
142. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987;79:790–800.
143. Vidal-Puig A, Moller DE. Insulin resistance: classification, prevalence, clinical manifestations, and diagnosis. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, editors. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:227.
144. . Bailey CJ. Metformin revisited: its actions and indications for use. *Diabet Med* 1988;5:315–20.
145. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck DJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43: 647–54.
146. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876–80.

147. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (SOP): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd SOP Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28–38.e25.
148. Office of Disease Prevention and the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. National Institutes of Health (NIH) Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3–5, 2012, Bethesda, MD. Executive Summary. Available at: July 19, 2017.
149. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored SOP Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:505–22.
150. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21:2191–2.
151. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989;38:1512–27.
152. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004;82:893–902.
153. Carmina E, Lobo RA. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 1580–4.
154. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:569–74.
155. Johnson NP, Stewart AW, Falkiner J, Farquhar CM, Milsom S, Singh VP, et al. SOPMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. *Hum Reprod* 2010;25:1675–83.
156. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome—a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2006;