

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ნუცა ჩიკვაიძე

სქესობრივი განვითარებისა და რეპროდუქციული ფუნქციის
თავისებურებები ბავშვობის პერიოდიდან ჭარბი წონის ან სხეულის
მასის დეფიციტის მქონე ახალგაზრდა ქალებში

წარდგენილია მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები: პროფესორი ჯენარო ქრისტესაშვილი

მედიცინის დოქტორი მანანა გეგეჭკორი

თსუ მედიცინის ფაკულტეტი

მეანობა-გინეკოლოგია-რეპროდუქტოლოგიის დეპარტამენტი



უნივერსიტეტის
გამომცემლობა

თბილისი 2016

სარჩევი:

შემოკლებები	5
შესავალი	6
თემის აქტუალობა.....	6
კვლევის მიზანი	8
კვლევის ამოცანები	9
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე	10
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება	12
გამოქვეყნებული ნაშრომების სია	14
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა	15
1.1. კვებითი ქცევის რეგულაცია, კვებითი ქცევის დარღვევები და მათი კავშირი რეპროდუქციული სისტემის მდგომარეობასთან	15
1.1.1. კვებითი ქცევის რეგულაცია	15
1.1.2. კვებითი ქცევის დარღვევები	23
1.1.3. კვებითი ქცევის დარღვევები და დერმატოპათიები	26
1.1.4. კვებითი ქცევის დარღვევების კავშირი რეპროდუქციული სისტემის მდგომარეობასთან.....	27
1.2. სხეულის მასის ინდექსი	29
1.3. მენსტრუალური ფუნქცია, სხეულის მასა და კვებითი ქცევა	31
1.3.1. მენსტრუალური ფუნქციის რეგულაცია	31
1.3.2. მენსტრუალური დისფუნქციები და სხეულის მასა	32
1.4. სხეულის მასა და რეპროდუქციული პრობლემები	36
1.4.1. სხეულის მასის დეფიციტი და რეპროდუქციული პრობლემები	36
1.4.2. ჭარბი წონა, სიმსუქნე და რეპროდუქციული დარღვევები	39

1.4.3. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი და სიმსუქნე	44
1.4.4. მეტაბოლური სინდრომი	46
1.4.5. თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა და სხეულის მასის ინდექსი	48
1.4.6. უნაყოფობა და სხეულის მასის ინდექსი	49
1.4.7. რეპროდუქციული დანაკარგები და სხეულის მასის ინდექსი	52
1.4.8. დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები და სხეულის მასის ინდექსი	53
თავი 2. მასალა და მეთოდთა	55
2.1. კვლევის დიზაინი	55
2.2. კვლევის ობიექტი	55
2.3. კვლევის მეთოდები	56
2.3.1. სხეულის მასის ინდექსის განსაზღვრა	57
2.3.2. სხეულის ცხიმოვანი მასის გადანაწილების შეფასება	58
2.3.3. სქესობრივი განვითარების შეფასება	58
2.3.4. ჰირსუტული რიცხვის განსაზღვრა	59
2.3.5. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დაადგენის კრიტერიუმები	61
2.3.7. მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება	62
თავი 3. საკუთარი გამოკვლევის შედეგები	63
3.1. პაციენტების კლინიკური მახასიათებლები	63
3.1.1. პაციენტთა შეფასება სხეულის მასის მიხედვით	63
3.1.2. პაციენტთა სქესობრივი განვითარების შეფასება	65
3.1.3. მენსტრუალური ფუნქცია გამოკვლეულ პაციენტებში	66
3.1.4. დერმატოპათიები გამოკვლეულ პაციენტებში	71
3.1.5. გამოკვლეული პაციენტების გინეკოლოგიური სტატუსი	73

3.1.6. მცირე მენჯის ღრუს ექოსკოპიური გამოკვლევის შედეგები	74
3.1.7. რეპროდუქციული დარღვევების სახეები გამოკვლეულ პაციენტებში	75
3.1.8. რეპროდუქციული ფუნქცია გამოკვლეულ პაციენტებში	79
3.2. პაციენტების ჰორმონული მაჩვენებლები და მათი კორელაციები სხეულის მასის ინდექსთან	81
3.3. ბავშვობის პერიოდიდან სმი-ს პრობლემების მქონე პაციენტთა და მენარხეს შემდეგ სმი-ს ცვლილების პროგრესირების მქონე პაციენტთა კლინიკურ-ჰორმონული მახასიათებლების შედარებითი ანალიზი	85
თავი 4. მიღებული შედეგების განხილვა	93
თავი 5. დასკვნები	106
თავი 6. პრაქტიკული რეკომენდაციები	108
გამოყენებული ლიტერატურა.....	109
სადისერტაციო კვლევის ძირითადი შედეგები ინგლისურ ენაზე.....	122

შემოკლებები

NCAH - თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა

PCOS - პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი

AFC - ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა

სმი - სხეულის მასის ინდექსი

წ.გ./თ.გ. - წელისა და თეძოს გარშემოწერილობების ფარდობა

FSH - ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი

LH - მალუთეინიზირებელი ჰორმონი

E2 - ესტრადიოლი

AMH - ანტიმიულერის ჰორმონი

TT - საერთო ტესტოსტერონი

FT - თავისუფალი ტესტოსტერონი

PRL - პროლაქტინი

SHBG - სექს-ჰორმონ შემაკავშირებელი გლობულინი (სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი)

DHEA-S - დეჰიდროეპიანდროსტერონსულფატი

17 α -OHP - 17-ალფა-ჰიდროქსიპროგესტერონი

HOMA-IR - ჰომა ინდექსი, ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი

LDL-ქოლესტეროლი - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

HDL- ქოლესტეროლი - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

შესავალი

თემის აქტუალობა

სხეულის მასის დეფიციტი და სიჭარბე მსოფლიო მასშტაბით მნიშვნელოვან სამედიცინო და სოციალურ პრობლემას წარმოადგენს. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, მსოფლიოში ყოველწლიურად სულ მცირე 2.8 მილიონი ადამიანი იღუპება ჭარბი წონისა ან სიმსუქნის მიზეზით [62]. სხეულის მასის ინდექსის მატება ორ-სამჯერ უფრო ხშირია დაბალი და საშუალო შემოსავლის ქვეყნებში, ვიდრე მაღალი შემოსავლის ქვეყნებში. მსოფლიოში ქალთა სიმსუქნის სიხშირე ორჯერ აღემატება მამაკაცებში იმავე მაჩვენებელს, გარდა მაღალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებისა, სადაც სიმსუქნის მაჩვენებელი თითქმის თანაბრადაა განაწილებული ორივე სქესის წარმომადგენლებში. განვითარებად ქვეყნებში სხეულის მასის დეფიციტი წარმოადგენს ნაადრევ სიკვდილთან დაკავშირებულ რისკფაქტორს. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით ბავშვთა სიკვდილიანობის ნახევარზე მეტი დაკავშირებულია სხეულის მასის დეფიციტთან და მალნუტრიციასთან [61, 109].

სხეულის მასის სიჭარბის გავლენა რეპროდუქციულ ფუნქციაზე მეტ-ნაკლებად შესწავლილი საკითხია. მაშინ როდესაც სხეულის მასის დეფიციტის გავლენაზე მონაცემები ლიტერატურაში საკმაოდ მწირია. ხშირად ლოგიკური თეორიული წარმოდგენები ამ მიმართულებით არ აისახება პრაქტიკული კლინიკური კვლევის შედეგებზე და საკმაოდ წინააღმდეგობრივია [22, 63, 67, 135]. ბოლო წლების ნაშრომებში, მათ შორის ი.ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის ინსტიტუტის ფარგლებში შესრულებულში, გამოიკვეთა სხეულის მასის სიჭარბის გავლენის მექანიზმები რეპროდუქციულ ფუნქციაზე - ჰიპერინსულინემია /ინსულინრეზისტენტობა, რომელიც როგორც დაავადების პირველწყარო ან მეორადად, გაცხიმოვნების ფონზე განვითარებული, იწვევს

ჰიპერანდროგენიას, რაც თავისთავად აისახება ვისცერალურ სიმსუქნეში, ანოვულაციაში, მენსტრუაციულ დისფუნქციასა და უნაყოფობაში [1, 2, 112]. აღნიშნული პათოლოგიების შემთხვევაში გამოიკვეთა სასქესო სტეროიდების როლი დაავადების პათოგენეზში, კერძოდ, ესტროგენ/ანდროგენების დისბალანსი, ანდროგენებს შორის ლიპოგენეზურობისა და ლიპოლიზურობის დიფერენცია [1, 2, 3, 5].

სხეულის მასის დეფიციტი და სხეულის მასის სწრაფი დაკლება ასევე ასოცირებულია ოვულაციურ დისფუნქციასთან და შედეგად ინფერტილობასთან. წონის საშუალო კლებამ იდეალური წონიდან 10-15%-ითაც კი შესაძლოა გამოიწვიოს მენსტრუალური დისფუნქცია. წონის კორექტირების პროგრამები დადებით ეფექტს იძლევა [14, 107].

განსაკუთრებით აქტუალურია სმი-ს პრობლემები, რომლებიც კვებით დარღვევებს (ნევროზული ანორექსია, ნევროზული ბულემია და გადაჭარბებული კვების ეპიზოდები) უკავშირდება. ეს უკანასკნელი ქალის ორგანიზმისთვის სერიოზულ სტრესულ სიტუაციას წარმოადგენს და ქმნის მთელ რიგ რეპროდუქციულ პრობლემებს. კერძოდ, პირველად და მეორად უნაყოფობას, მენსტრუაციული დისფუნქციის ყველა შესაძლო ვარიანტს - ოლიგო/ამენორეას, ანოვულაციას, ლუთეინურ უკმარისობას, დისფუნქციურ სისხლდენას საშვილოსნოდან. დაორსულების შემთხვევაში ხშირად იქმნება ნაყოფის შენარჩუნებისა და რეპროდუქციული დანაკარგების პრობლემები [42, 59, 65, 110].

კვლევათა უმეტესობა სმი-სა და რეპროდუქციული ფუნქციის ურთიერთკავშირის შესახებ, განიხილავს წონის სწრაფ კლებას ან მატებას ან სხეულის მასის ცვლილებებს კვებით დარღვევებთან მიმართებაში [59, 65, 82, 109], მაგრამ არ არსებობს საკმარისი და ურთიერთშესაბამისი მტკიცებულებები იმის შესახებ, თუ რამდენადაა დაკავშირებული რეპროდუქციული დარღვევები ბავშვობის ასაკიდან არსებულ სხეულის მასის დეფიციტთან ან სიჭარბესთან. ამდენად, აღნიშნული პათოლოგიების კლინიკური და ჰორმონული თავისებურებების დადგენა უდაოდ საინტერესოა ამ მიმართულებით გამოკვლევისა თუ მკურნალობის ალგორითმების შემუშავებისთვის.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი შრომის **მიზანს** წარმოადგენდა ბავშვობის პერიოდიდან ჭარბი წონის/სიმსუქნის ან სხეულის მასის დეფიციტის მქონე ახალგაზრდა ქალებში სქესობრივი განვითარების თავისებურებების დადგენა და კორელაციების გამოვლენა რეპროდუქციული დარღვევების სახეებთან და შესაბამის ჰორმონულ მაჩვენებლებთან.

კვლევის ამოცანები

1. სქესობრივი განვითარებისა და რეპროდუქციული ფუნქციის თავისებურებების დადგენა სხეულის მასის დეფიციტისა და სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე მდედრობითი სქესის პაციენტებში, რომელთაც სხეულის მასის დეფიციტი ან სიმსუქნე აღენიშნებათ ბავშვობის პერიოდიდან.

2. მენსტრუალური ფუნქციის თავისებურებების დადგენა და რეპროდუქციული პრობლემების სხვადასხვა ტიპების პრევალირების გამოკვლევა ახალგაზრდა ქალებში, რომელთაც ბავშვობის პერიოდიდან აღენიშნებათ სხეულის მასის პრობლემები.

3. რეპროდუქციულ ფუნქციასთან დაკავშირებული ჰორმონული მაჩვენებლების კორელაციების დადგენა სმი-სთან, ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტისა და ჭარბი წონის მქონე ახალგაზრდა ქალებში.

4. კორელაციების დადგენა სმი-ს ცვლილების პროგრესირების ასაკსა და მენსტრუალური დარღვევების დაწყების ასაკს შორის.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- პირველად დადგენილ იქნა, რომ სქესობრივი განვითარებისა და მენსტრუალური ფუნქციის თავისებურებები, ასევე სასქესო სტეროიდებისა და გონადოტროპინების დონე ბავშვობის პერიოდიდან მასის დეფიციტისა და ჭარბი წონის/სიმსუქნის მქონე ახალგაზრდა ქალებში უკავშირდება მათი რეპროდუქციული დარღვევების სახეებს, ბავშვობის სმი-სა და სხეულის მასის ცვლილების პროგრესირებას.
- დადგინდა, რომ სმი-ს ცვლილების პროგრესირების ასაკი სარწმუნო დადებით კორელაციაშია მენსტრუალური დარღვევების დანყების ასაკთან.
- გამოვლინდა, რომ ბავშვობიდან ჭარბი წონის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში პრევალირებად დიაგნოზებს წარმოადგენდა პოლიცისტური საკვერცხეების და მეტაბოლური სინდრომები, ხოლო ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში - თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა და საკვერცხეების დისფუნქცია.
- დადგინდა, რომ ჰიპოგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმი, რომელიც ასოცირებულია სტრესის, კვებითი დარღვევებისა და გადაჭარბებული ვარჯიშით გამოწვეულ წონის სწრაფ დაკლებასთან, არ გამოვლინდა პაციენტებში, რომელთაც სხეულის მასის დეფიციტი აღენიშნებათ ბავშვობის ასაკიდან.
- პირველად დადგენილ იქნა, რომ ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტისა და სიმსუქნის მქონე პაციენტებში, სმი სარწმუნოდ უარყოფითად კორელირებს

ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის და სექსტერიოდუმბოჭველი გლობულინის მაჩვენებლებთან და დადებით სანდო კორელაციაშია როგორც საერთო, ასევე თავისუფალი ტესტოსტერონის მაჩვენებლებთან.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

- პრაქტიკული თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ადეკვატური სამკურნალო ტაქტიკის შემუშავებისათვის კლინიკურად მსგავს (აკნე, ჰირსუტიზმი, მენსტრუალური ციკლის დარღვევები) სინდრომებს (პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი მეტაბოლური დარღვევებით, თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა) შორის დიფერენციული დიაგნოზის გატარებისას გარდა ულტრასონოგრაფიული (მულტიფოლიკულოზი) და ჰორმონული კვლევის შედეგების (ჰიპერანდროგენემია) გათვალისწინებისა ბავშვობის და მიმდინარე პერიოდში გამოვლენილი სმი-ს მხედველობაში მიღება, რომლის დაქვეითება ან მომატება ასოცირებულია ზემოთ მოყვანილ გარკვეულ სინდრომებთან.

- მეტად მნიშვნელოვანია პრაქტიკული თვალსაზრისით 17-ალფაჰიდროქსიპროგესტერონის და დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატის მომატებული მაჩვენებლების ინტერპრეტაციისას მათი მომატების მექანიზმების გათვალისწინება: ჭარბი წონის/მსუქან პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დროს მეტაბოლური დარღვევებით მეორადად ადრენალური ანდროგენების პროდუქციების აქტივაცია ცენტრალური მექანიზმების ჩართვით, ხოლო სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმით ამ მაჩვენებლების მომატება გენეტიკურად განპირობებული ფერმენტული დეფიციტის ფონზე. ზემოაღნიშნული მაჩვენებლების სწორი ინტერპრეტაცია მნიშვნელოვანია მკურნალობის ადეკვატური ტაქტიკის შემუშავებაში.

- სხვადასხვა რეპროდუქციული დარღვევების მქონე პაციენტებში სხეულის მასის დეფიციტისა ან სიჭარბის/სიმსუქნის ფონზე მკურნალობის ეფექტური სქემების შემუშავებისათვის პირველი რიგის ერთერთ მნიშვნელოვან ღონისძიებად სმი-ს კორექციის განხილვას დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს.

გამოქვეყნებული ნაშრომების სია:

- “Types of reproductive disorders in underweight and overweight young females and correlations of respective hormonal changes with BMI” – Nutsa Aladashvili-Chikvaidze, Jenara Kristesashvili, Manana Gegechkori – Iranian Journal of Reproductive Medicine, 2015, Vol. 13, No. 3, pp: 135-140
- “Peculiarities of sexual development and reproductive function in young women with childhood onset weight problems” - Chikvaidze N., Kristesashvili J., Gegechkori M. – Georgian Medical News, 2014, No 10 (235), pp 11-16
- “Correlation of sex steroid and gonadotropin levels with body mass index in underweight and overweight female patients” - Chikvaidze N., Kristesashvili J., Gegechkori M. – Georgian Medical News, 2014, No 11 (235), pp 12-16
- Types of reproductive disorders in underweight and overweight young females since childhood and correlations of respective hormonal changes with BMI – Jenara Kristesashvili, Nutsa Chikvaidze, Manana Gegechkori – Giornale Italiano Di Ostetricia e Ginecologia, November-December 2014, Vol 36, No 6, pp – 521-523. CIC Edizioni Internazionali. 16th World Congress of Human Reproduction. 18/21 March 2015, Berlin, Germany
- Peculiarities of metabolic disorders and incorrect eating behavior in Georgian women of reproductive age with uterine myoma. Natia Kajaia, B. Tkeshelashvili, L. Luashvili, T. Gagua, M. Jugeli, D. Gagua, L. Djvarsheishvili, L. Djvarashvili, N. Aladashvili, N. Kajaia, Georgia. ISGE International Society of Gynecological Endocrinology. 15th World Congress of Gynecological Endocrinology. III Congresso ISGE Italia. March 7-10 2012, Firenze, Italy

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

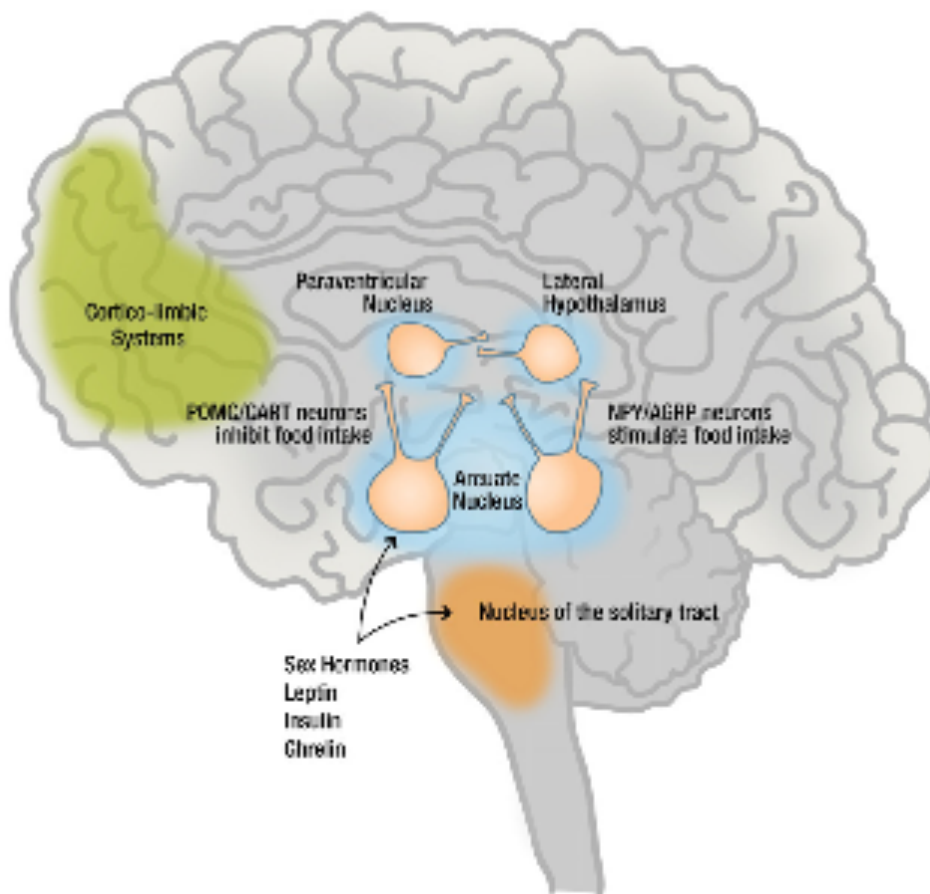
1.1. კვებითი ქცევის რეგულაცია, კვებითი ქცევის დარღვევები და მათი კავშირი რეპროდუქციული სისტემის მდგომარეობასთან

1.1.1. კვებითი ქცევის რეგულაცია

კვების ცენტრი მდებარეობს ჰიპოთალამუსში. იგი არეგულირებს ჰორმონულ და ნერვულ ფაქტორებს და რეაგირებს სისხლში საკვების დონეზე, შედეგად კი მოქმედებს კვებით ქცევაზე და ავტონომიურ პასუხზე რათა დააკმაყოფილოს კალორიული მოთხოვნები და შეინარჩუნოს ენერგობალანსი [52, 60, 143]. იგი პასუხისმგებელია შიმშილისა და დანაყრების შეგრძნებათა გადაცემასა და ინტეგრაციაზე. ჰიპოთალამუსის კვებითი ცენტრი ძალიან ნატიფად და რთულად რეაგირებს ორგანიზმის შიდა და გარე მავნე ფაქტორების ზემოქმედებაზე კვებითი ქცევის ცვალებადობით. ელემენტარული კვებითი ქცევა იმართება ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვებით, სადაც განლაგებულია დანაყრების ცენტრი, ვენტროლატერალური ბირთვებით, სადაც მდებარეობს შიმშილის ცენტრი და სხვა დიენცეფალური სტრუქტურები (სურ 1.). ამავდროულად, ვენტრომედიალური ცენტრები არეგულირებს თერმოგენეზს ანუ ენერჯის ხარჯვას, რაც ცხიმის დაგროვების ან ხარჯვის უმნიშვნელოვანესი ფაქტორია. არსებობს მტკიცებულებები, რომ ადამიანის მიერ საკვების მიღება რეგულირდება თავის ტვინის ქერქისა და ქერქქვეშა მიდამოების მიერაც რომლებიც დაკავშირებულია დამაჯილდოვებელ და კოგნიტურ ფუნქციებთან [52]. კვებითი ქცევის რეგულაციაში ასევე მონაწილეობს მთელი რიგი სხვა ფაქტორები, რომელთაც მიეკუთვნება გლუკორეცეპტორები, როგორც კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, ისე ჰიპოთალამუსსა და შუამდებარე ტვინში; თერმორეცეპტორების ფუნქციონირება, რომლებიც ენერგობალანსის

მრიცხველები არიან; ლიპორეცეპტორული ეფექტები, რომელთა ძირითადი მისია დეპოვებში ცხიმოვანი მარაგის მობილიზებაა.

A.L. Hirschberg / *Maturitas* 71 (2012) 248–256



სურ. 1. მადისა და კვების ცენტრალური ნეიროენდოკრინული კონტროლი

კვებითი ქცევის ჩამოყალიბებაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება მონოამინებს: დოფამინს, ნორადრენალინს და სეროტონინს.

დოფამინი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს დანაყრების აღქმაში, მაგრამ არ მონაწილეობს კვებითი ქცევის ჩამოყალიბებაში.

ნორადრენალინის, უპირატესად ბეტა-3 ადრენორეცეპტორების, გააქტიურება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში იწვევს როგორც კვებითი ქცევის (მადის) დათრგუნვას, ასევე თერმოგენიზმზე ზემოქმედების საშუალებით ენერგოხარჯვის გააქტიურებას.

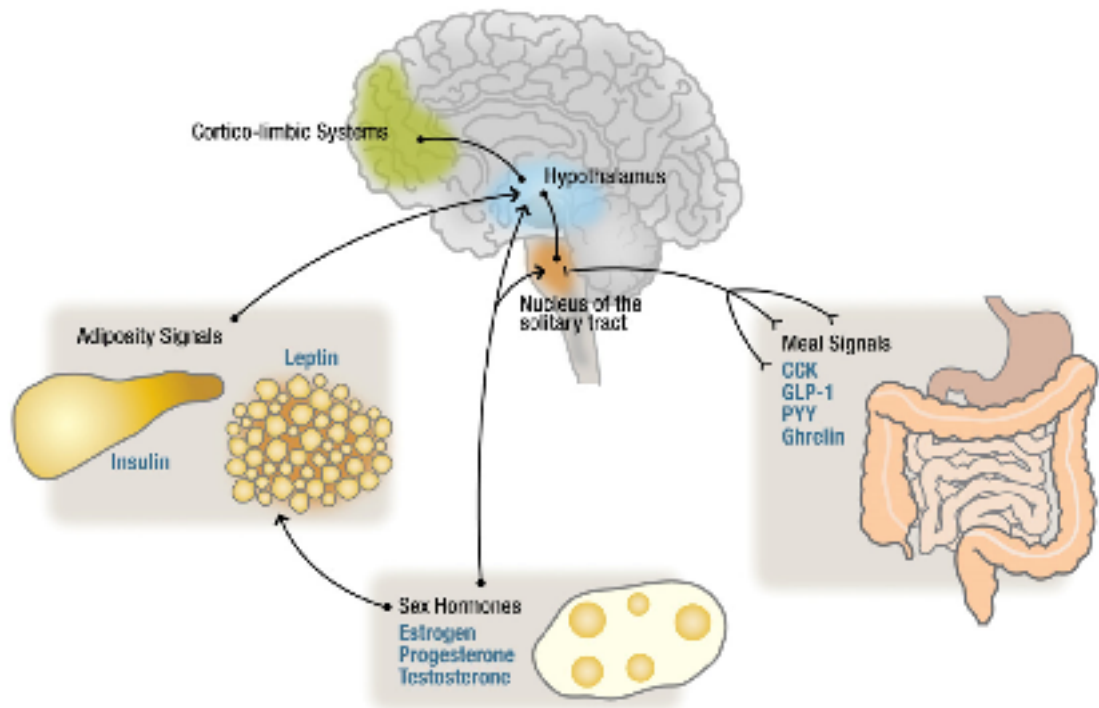
განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება სეროტონინს. მისი შემცველობის მატებას ჰიპოთალამუსში მივყავართ დანაყრების შეგრძნებამდე, ხოლო დეფიციტი ააქტიურებს შიმშილის გრძნობას. ამასთან ერთად სეროტონინის დეფიციტი განაპირობებს დეპრესიას, რასაც უმრავლეს შემთხვევაში მოყვება ჰიპერთავია და კვებითი ქცევის გააქტიურება. სეროტონინის დათრგუნვასთან არის დაკავშირებული კვებითი ქცევის დარღვევები – ჰიპერთავია სტრესული სიტუაციის, მენსტრუაციის წინა სინდრომის, მწვევლების მიერ მოწვევის მიტოვების დროს. საკვები ზრდის სეროტონინის შემცველობას თავის ტვინში და აუმჯობესებს გუნება-განწყობას.

მონოამინების გარდა მთელი რიგი ნეიროპეპტიდები განაპირობებენ მადის სტიმულაციას ან დათრგუნვას. რკალისებრი ბირთვის ნეირონები, რომელიც უკავშირდება ლატერალურ ჰიპოთალამურ არეს გამოიმუშავებს ნეიროპეპტიდ Y-ს და აგუტი-დამაკავშირებელ პეპტიდს, რომელიც ასტიმულირებს საკვების მიღებას და ამცირებს ენერჯის დანახარჯს და შესაბამისად მიეკუთვნება ორექსოგენურ ეფექტორებს (სურ. 1). რკალისებრი ბირთვის ნეირონები, რომლებიც უკავშირდება პარავენტრიკულურ ბირთვს გამოიმუშავებს პროოპიომელანოკორტინსა და კოკაინ-ამფეტამინ-მარეგულირებელ ტრანსკრიპტინს, რომლებიც თრგუნავენ საკვების მიღებას და ზრდიან ენერგოდანახარჯს; შესაბამისად მიეკუთვნება ანორექსოგენურ ეფექტორს. გარდა ამისა, მადის რეგულაციაში ჩართულია ჰიპოთალამუსში გამოიმუშავებული სხვა ფაქტორებიც: ანორექსული პეპტიდი – კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი და ორექსოგენული ჰორმონები – მელანინმაკონცენტრირებელი ჰორმონი და ორექსინი [143].

პერიფერიული კვებითი სისტემა უზრუნველყოფს მოკლევადიან – კვებათაშორის პასუხს, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან გამოყოფს რა პეპტიდების კასკადს, სადაც ისინი ურთიერთქმედებენ საკვებ კომპონენტებთან და პერიფერიაზე უზრუნველყოფენ საკვების აბსორბციასა და მონელებას (სურ. 2). ვაგუსის აფერენტული ნერვული ბოჭკოების გააქტივებით, სოლიტარული ტრაქტის მეშვეობით ეს პეპტიდები ასევე სიგნალს აწვდის ტვინს რომ კუჭი საყვია. ამას გარდა კუჭის გაჭიმვა, ასევე ვაგუსის მეშვეობით, იწვევს დანაყრების

შეგრძნებას და შესაბამისად საკვების მიღების შეწყვეტას ან შემცირებას. კუჭ-ნაწლავის პეპტიდებს, რომლებიც იწვევენ დანაყრების შეგრძნებას, მიეკუთვნება ქოლესისტოკინინი, გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი-1 და პეპტიდი YY [52]. მეორეს მხრივ, მადის მასტიმულირებელი ჰორმონი – გრელინი გამოიშავდება კუჭის ლორწოვან გარსში შიმშილის დროს, აღწევს ტვინში სისხლის მეშვეობით და აწვდის შიმშილის სიგნალს [46, 89].

A.L. Hirschberg / Maturitas 71 (2012) 248–256



სურ. 2. მადისა და ენერჯის ჰომეოსტაზის კონტროლის აფერენტული მექანიზმები.

მოცირკულირე ადიპოციტური სიგნალები, რომლებიც წარმოიქმნება სხეულის ცხიმოვანი დეპოს პროპორციულად, ასევე ჩართულია ენერჯის ჰომეოსტაზის უკუკავშირის პრინციპით რეგულაციაში. მაგალითად, ლეპტინი და ინსულინი ჩართულნი არიან საკვების მიღებისა და ენერჯის ხარჯვის გრძელვადიან კონტროლში (სურ. 2). ადიპოციტებში წარმოქმნილი ლეპტინი თრგუნავს საკვების მიღებას და ასტიმულირებს მეტაბოლიზმს ექსპერიმენტულ ცხოველებში, მოქმედებს რა ლეპტინის რეცეპტორებზე ჰიპოთალამუსში

[46], ამავე დროს თრგუნავს ორექსოგენულ ნეიროპეპტიდ Y-ს და აგუტი-შემაკავშირებელი პროტეინის ნეირონებს და ააქტივებს ანორექსოგენულ პროოპიომელანოკორტინსა და კოკაინ-ამფეტამინ-მარეგულირებელ ტრანსკრიპტს ჰიპოთალამუსის რკალისებრ ბირთვში, ისევე როგორც დანაყრების ნეირონებს ვენტრომედიალურ ჰიპოთალამუსში (სურ. 1) [125]. თუმცა ლეპტინის შეყვანის შედეგები სიმსუქნიან პაციენტებში არც ისე წარმატებული აღმოჩნდა [36]. ამ დაკვირვების შედეგად მიღებულ იქნა კონცეფცია სიმსუქნიან პაციენტებში ლეპტინრეზისტენტობის არსებობის შესახებ [86].

პანკრეასიდან გამოთავისუფლებული ინსულინი ხელს უწყობს ლეპტინის პროდუქციას და ამავდროულად, ლეპტინის მსგავსად, პირდაპირ მოქმედებს ჰიპოთალამუსზე და ტვინის სხვა უბნებზე, რათა მოახდინოს ანორექსოგენული ეფექტების პროვოცირება [7]. თუმცა ინსულინის სისტემური შეყვანა იწვევს ჰიპოგლიკემიას, რაც თავის მხრივ ასტიმულირებს საკვების მიღებას.

საკვების მიღებისა და ენერგობალანსის მნიშვნელოვანი მოდულატორები არიან ასევე სასქესო ჰორმონები: ესტროგენები, პროგესტერონი და ანდროგენები. ძუძუმწოვრებში საკვების მიღება და რეპროდუქციული ფუნქცია მჭიდრო ურთიერთკავშირშია და მათ რეგულაციაში ერთი და იგივე სტრუქტურები მონაწილეობს. სასქესო ჰორმონები ურთიერთქმედებენ კუჭ-ნაწლავის სპეციფიკურ და ნეიროტრანსმიტერებთან რათა უზრუნველყონ მადისა და ენერგოდანახარჯის ცენტრალური კონტროლი და ასევე პერიფერიულად მოახდინონ პირდაპირი გავლენა ადიპოციტებზე [17].

ვირთხებში ოვარეექტომია ზრდის საკვების მიღებას და შესაბამისად წონასაც; ეს ეფექტები შეიძლება დარეგულირდეს ესტრადიოლის ფიზიოლოგიური დონის აღდგენით. მტკიცებულებების მიხედვით, ესტრადიოლის ეფექტი საკვების მიღებაზე გაშუალდებულია ჰიპოთალამუსში არსებული ესტროგენების რეცეპტორებით (რკალისებრი ბირთვი და პარავენტრიკულური ბირთვი) და ტვინის სოლიტარული ტრაქტით. თუმცა ჯერ დაუდგენელია ესტროგენების რომელი რეცეპტორია ჩართული α თუ β [26, 114]. ესტრადიოლის ეს ეფექტები სხვადასხვა მექანიზმს მოიცავს. იგი განაპირობებს დანაყრების ეფექტს საკვების

მიღების საპასუხოდ წვრილი ნაწლავიდან ქოლეცისტოკინინის გამოთავისუფლებით [51]; ასევე ზღუდავს კუჭის ჰორმონის – გრელინის მადის მასტიმულირებელ უნარს [33]. გარდა ამისა, ესტრადიოლი ასტიმულირებს ანორექსოგენულ პროოპიომელანოკორტინს, კოკაინ-ამფეტამინ-მარეგულირებელ ტრანსკრიპტს და თრგუნავს ორექსოგენულ ნეიროპეპტიდ Y-ს და აგუტიშემაკავშირებელ პეპტიდს რკალისებრ ბირთვში [96, 118].

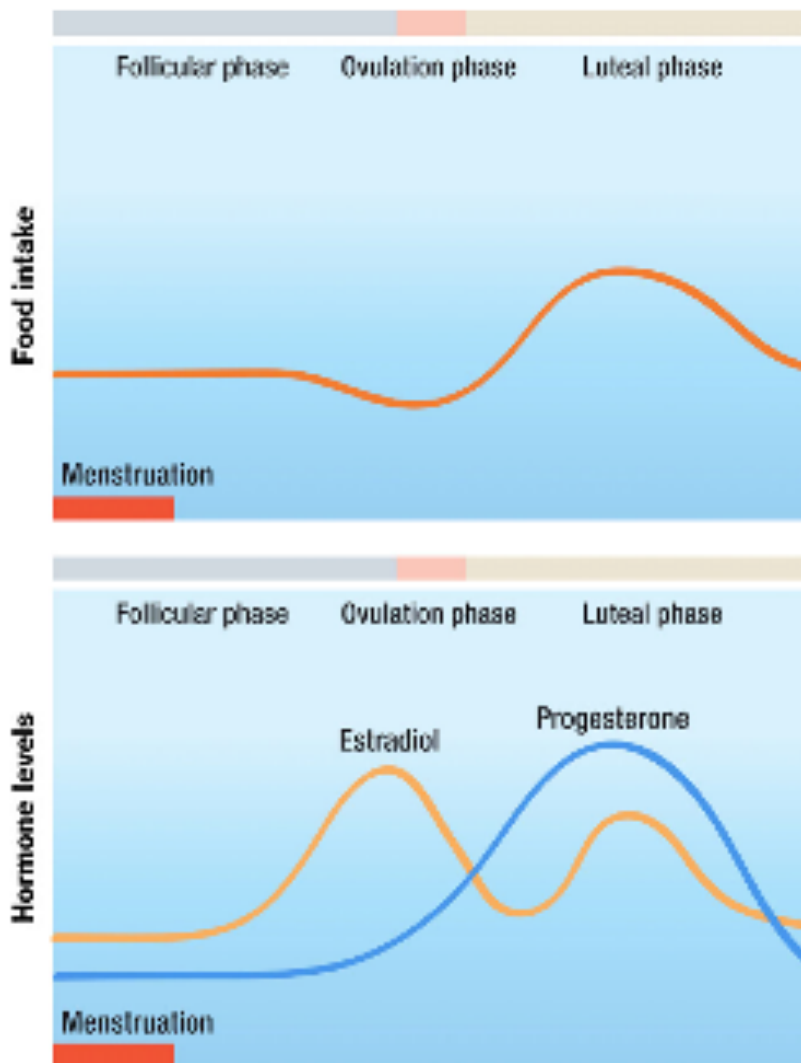
ესტროგენისგან განსხვავებით, პროგესტერონის არათიზოლოგიური (ფარმაკოლოგიური) დოზებით შეყვანა ვირთხებში, რომელთაც ოვარექტომია ჩაუტარდა მნიშვნელოვან გავლენას არ ახდენს კვებით ქცევაზე. თუმცა ესტროგენტან ერთად, პროგესტერონი ასტიმულირებს მადას და ხელს უწყობს წონის მატებას [130]. კვლევებით გამოვლინდა ასევე, რომ მდედრ თაგვებში ტესტოსტერონის შეყვანა ნეონატალურ პერიოდში, იწვევს საკვების მიღების გაძლიერებასა და ანორექსოგენული ნეირონების პროოპიომელანოკორტინისა და კოკაინ - ამფეტამინ - მარეგულირებელი ტრანსკრიპტის მოქმედების შეზღუდვას რკალისებრ ბირთვში [94].

ქალებში კვებითი ქცევა ცვალებადობს მენსტრუალური ციკლის ფაზების მიხედვით (სურ. 3). საკვების მიღება ყველაზე დაბალია პრეოვულატორულ ფაზაში, როცა ესტრადიოლის დონე მაღალია [25]. საკვების მიღების პიკი კი ემთხვევა პრემენსტრუალურ პერიოდს, როცა პროგესტერონის დონე მომატებულია [23].

ციკლური ვარიაციები ძირითადად ვლინდება იმ ქალებში, ვისაც აღენიშნებათ პრემენსტრუალური სინდრომი. საკვების მიღების გაძლიერება შეიძლება გამოვლინდეს პრემენსტრუალურ პერიოდში, როდესაც სეროტონინის დონე კლებულობს თავის ტვინში [64]. კვებითი ქცევის ვარიაციასთანაა დაკავშირებული ენერჯის ხარჯვის ცვალებადობაც. მაგალითად, პოსტოვულატორულ ფაზაში ენერჯის გაზრდილი ხარჯვა ასოცირდება პროგესტერონის მაღალ დონესთან [136]. არსებობს მოსაზრება, რომ სხვადასხვა საკვების მიღების სურვილიც შეიძლება ვარიირებდეს ციკლის ფაზების მიხედვით [106].

მენოპაუზის დროს შემცირებულია ენერგოდანახარჯი და ცხიმის ოქსიდაცია, რამაც ასევე შეიძლება განაპირობოს წონის მატება [108]. ესტრადიოლი ასტიმულირებს

ლიპოპროტეინ ლიპაზას ბარძაყის ადიპოციტებში და ლიპოლიზს მუცლის ადიპოციტებში, შედეგად კი ხელს უწყობს გლუტეო-ფემორალური ცხიმის დაგროვებას. ესტროგენების ნაკლებობა კი ასოცირებულია მუცლის არეში ცხიმის დაგროვებასთან [58, 105].



სურ. 3. საკვების მიღების ცვალებადობა მენსტრუალური ფაზების მიხედვით.

ცნობილია, რომ ორსულობისას საკვების მოხმარება იზრდება 10-15%-ით [58]. ამ დროს მადის მატების პროცესში პროგესტერონი უნდა იყოს ჩართული, ვენტრომედიალური და რკალისებრი ბირთვის ნეირონებზე მოქმედების გზით [24]. ამას გარდა, ადიპოზური სიგნალების დონე და საკვების მიღებაზე პასუხი შეცვლილია დადებითი ენერგობალანსის

შედეგად. მაგალითად, ნაყროვანების პეპტიდი ქოლესტოკინინი მომატებულია, მაშინ როცა შიმშილის ჰორმონ – გრელინის ბაზალური დონე დაბალია. ასევე მოცირკულირე ლეპტინის დონე მომატებულია ორსულობისას, რაც შეიძლება ლეპტინრეზისტენტობით იყოს განპირობებული [119].

ლაქტაციის დროს ენერჯის მოხმარება კიდევ უფრო მაღალია ვიდრე ორსულობისას, ვინაიდან ლაქტაცია მოითხოვს დამატებით 500 კკალ-ს დღეში [69]. ამის დასაკმაყოფილებლად საკვების მოხმარება მატულობს 20-25%-ით და ხდება ცხიმის მობილიზაცია გაზრდილი ლიპოლიზისა და პროლაქტინის, ინსულინისა და ზრდის ჰორმონის საპასუხოდ ლიპოპროტეინლიპაზას შემცირებული აქტივობის ხარჯზე [130] ამავედროულად ქალი ნაკლებად აქტიურია ფიზიკურად [69].

ფაქტი, რომ კვებითი ქცევის დარღვევა ბევრად უფრო ხშირია ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში, მიუთითებს სასქესო ჰორმონების დონეთა ცვალებადობის როლზე მათ ეტიოლოგიაში. უფრო მეტიც, ნევროზული ანორექსია და ბულიმიაც დაკავშირებულია ენდოკრინულ დარღვევებთან, რომლებიც ასევე იწვევენ მენსტრუალური ციკლისა და მეტაბოლურ დარღვევებს.

ამრიგად, სასქესო ჰორმონები კომპლექსურად არის ჩართული ქალებში მადისა და კვებითი ქცევის რეგულაციაში. ექსპერიმენტულ ცხოველებსა და ადამიანებშიც ესტროგენები ამცირებს საკვების მიღებას; მაშინ როცა ტესტოსტერონი, ისევე როგორც პროგესტერონი ესტროგენებთან კომბინაციაში აძლიერებენ საკვების მიღებას. სასქესო ჰორმონები მოქმედებენ მადაზე და ენერჯის ხარჯვაზე მენსტრუალური ციკლის, ორსულობის, ლაქტაციისა და მენოპაუზის დროს. უფრო მეტიც, სასქესო ჰორმონების დონის ცვალებადობა შეიძლება გავლენას ახდენდეს დარღვეულ კვებით ქცევაზე. მაგალითად, ანდროგენების მატება ქალებში დაკავშირებულია იმპულსების კონტროლის შესუსტებასთან და ბულიმიურ ქცევასთან. ამას გარდა ანტიანდროგენული ორალური კონტრაცეფტივები ამცირებენ მადას და ზღუდავენ ბულიმიურ ქცევას [87,88]. ეს იწვევს ვარაუდს, რომ ბულიმია ზოგიერთ

შემთხვევაში შეიძლება იყოს უფრო ჰორმონული, ვიდრე პირველად ფსიქიური ეტიოლოგიის.

სიმსუქნის, განსაკუთრებით ვისცერალურის განვითარება, ასევე შეიძლება სასქესო ჰორმონებით იყოს განპირობებული. გლუკოკორტიკოიდებსა და ანდროგენების მაღალ დონეს შორის ურთიერთკავშირი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს აბდომინალური სიმსუქნისა და ინსულინრეზისტენტობის პათოფიზიოლოგიაში ქალებში. ამის საპირისპიროდ კაცებში აბდომინური სიმსუქნე დაკავშირებულია ტესტოსტერონის დაბალ დონესთან.

ზოგიერთი კვლევით გამოვლინდა, რომ ჩანაცვლებითი ჰორმონული თერაპია ამცირებს წონასა და სხეულის ცხიმოვან მასას [50, 66, 113]. გარდა ამისა, ესტროგენებითა და პროგესტინით მკურნალობა ხელს უშლის მენოპაუზასთან ასოცირებულ წონის მატებას და აბდომინური ცხიმის დაგროვებას [32, 113, 122].

ამგვარად, სასქესო ჰორმონები და მსგავსი მოქმედების აგენტები შეიძლება მნიშვნელოვანი ფაქტორი იყოს ქალებისთვის ჯანმრთელობის ორი ყველაზე სერიოზული პრობლემის – კვებითი ქცევის დარღვევისა და ანდროიდული სიმსუქნის მკურნალობის ახალი სტრატეგიების შემუშავებაში.

1.1.2. კვებითი ქცევის დარღვევები

კვებითი ქცევის დარღვევები ხშირად ხანგრძლივად მიმდინარე დაავადებაა, რომელსაც თან სდევს ან საფუძვლად უდევს ფსიქიკური მოშლილობები და ამავდროულად დაკავშირებულია ენდოკრინულ დარღვევებთან. კვებითი დარღვევების ეტიოლოგიაში აღსანიშნავია ფსიქოლოგიური, ბიოლოგიური, გენეტიკური, სოციალური და კულტურული ფაქტორები [119].

კვებითი ქცევის დარღვევებს მიეკუთვნება ნერვული ანორექსია, ნერვული ბულიმია და კომპულსური (უკონტროლო) გადაჭარბებული კვება (binge-eating).

ნერვული ანორექსია

ნერვული ანორექსიის დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებს მიეკუთვნება:

- სიმაღლისა და ასაკის შესაბამის (ნორმალურ) წონაზე უარის თქმა (სხეულის წონა აღწევს იდეალურ წონაზე <85%).
- წონის მატების ან სიმსუქნის შიში, წონის დეფიციტის მოუხედავად.
- სხეულის დამახინჯებული ფორმა
- მენარხეს შემდგომ ამენორეა (მეორადი ამენორეა)

ნერვული ანორექსიის ორი ტიპი არსებობს: საკვების მიღების შეზღუდვით_(Restricting) და გაუკონტროლებელი კვების ეპიზოდებითა და შემდგომ საკვებისგან ხელოვნურად გათავისუფლებით (Binge/purging). პირველ შემთხვევაში წონის კლების სტრატეგიაში მთავარ როლს ასრულებს საკვების მიღების შეზღუდვა, მეორე შემთხვევაში აღინიშნება დიდი რაოდენობით საკვების გაუკონტროლებელი მიღების ეპიზოდები და შემდგომ თვითინდუციურული ღებინება ან ლაქსატივებისა (საფაღარათო საშუალებები) და დიურეტიკების (შარდმდენი საშუალებები) ბოროტად მოხმარება. ორივე შემთხვევაში დამატებით შეიძლება აღინიშნებოდეს კომპულსიური ვარჯიში წონის დაკლების მიზნით [63].

ნერვულ ანორექსიასთან დაკავშირებული მეტაბოლური დარღვევები მოიცავს ჰიპოთალამუსის მიერ მადის, წყურვილის, ტემპერატურის, ძილის, ავტონომიური ბალანსისა და ენდოკრინული სეკრეციის რეგულატორულ დისფუნქციას. ენდოკრინულ დარღვევებს მიეკუთვნება სისხლის FSH, LH, E2, IGF-1 და ლეპტინის კონცენტრაციის დაკლება, კორტიზოლის დონის მატება; PRL, TSH და T4 დონე ნორმალურია, მაგრამ T3 დაბალია. წონის მატებასთან ერთად მეტაბოლური დარღვევები რეგულირდება [63, 64].

ნერვული ანორექსიის კლინიკურ სიმპტომებს წარმოადგენს წონის დაკლება

ავადმყოფობის, სტრესის ან დანაკარგის განცდის შემდეგ. ამენორეა თან სდევს წონის კლებას, რომელიც იწყება დიეტის, საკვების სპეციფიური შეზღუდვების ან ცხიმის მიღების შეზღუდვისას. ქალებს აღენიშნებათ დაღლილობა, გულისრევა, საკვების მიღების შემდეგ სწრაფი დანაყრება და შებერილობა [119].

ფიზიკალური კვლევებით ვლინდება ჰიპოტენზია, ბრადიკარდია, სხეულის დაბალი ტემპერატურა, კანის სიმშრალე და ლანუგო [63, 119, 120].

ქალები თავად უჩივიან სხეულის დამახინჯებას. ხშირად იყენებენ ვარჯიშს, როგორც წონის კონტროლის სტრატეგიას.

ნერვული ბუღიმი

ნერვული ბუღემიის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებია:

- დიდი რაოდენობით საკვების მიღების გაუკონტროლებელი ეპიზოდები
- კომპენსატორული ქცევა - თვითინდუცირებული გულისრევა ან საფაღარათო და შარდმდენი საშუალებების ბოროტად მოხმარება, შიმშილი ან გადაჭარბებული ვარჯიში.
- გაუკონტროლებელი კვებისა და შემდგომ ხელოვნურად გათავისუფლების ეპიზოდები სულ მცირე კვირაში ორჯერ, სამთვიანი ან მეტი ინტერვალით.
- სხეულის ფორმითა და წონით უკმაყოფილება.

ნერვული ბუღემიის ორი ქვეტიპი გამოიყოფა: ხელოვნურად გათავისუფლებით და მის გარეშე. პირველ შემთხვევაში კომპენსატორულ ქცევაში წამყვანია თვითინდუცირებული ღებინება, ლაქსატივებისა და დიურეტიკების გამოყენება და მეორე შემთხვევაში დომინირებს ვარჯიში.

ბუღემიას ახასიათებს იმპულსური და დამოკიდებული ქცევა. საკვების მიღებისა და მისგან ხელოვნურად გათავისუფლების გაუკონტროლებელი ხასიათი. ხშირად პაციენტები ეტანებიან სიგარეტს, ალკოჰოლს და სხვა მედიკამენტებს; აღენიშნებათ არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი, მაგრამ არა ამენორეა, პაროტიდული ჯირკვლის ჰიპერტროფია და

კბილის მინანქრის ეროზია (ხშირი ლეზინების გამო) [63, 64].

ნერვულ ანორექსიას და ბულემიას კომპლექსური მკურნალობა ესაჭიროება. ზოგადი მიდგომა გულისხმობს ჯანსაღ კვებას, სამედიცინო მონიტორინგს და კოგნიტურ ქცევით თერაპიას მულტიდისციპლინური მიდგომით ექიმის, დიეტოლოგის და ფსიქოლოგის ზედამხედველობის ქვეშ.

ბულემიის მკურნალობაში მნიშვნელოვანი ფაქტორია ანტიდეპრესანტები, ანორექსიის დროს კი – წონის რეგულირება (მატება). სტატისტიკურად, ნევროზული ანორექსიის მქონე პაციენტების ნახევარს კარგი გამოსავალი აღენიშნება, რაც გულისხმობს წონის მატებასა და მენსტრუალური ციკლის აღდგენას [123].

1.1.3. კვებითი ქცევის დარღვევები და დერმატოპათიები

დერმატოლოგიური სიმპტომები თითქმის სულ თან სდევს მძიმე ნერვულ ანორექსიასა და ბულემიას. დერმატოპათიები წარმოადგენს შიმშილობის, ლეზინების, ლაქსატივებისა და დიურეტიკების ბოროტად მოხმარების სამედიცინო შედეგს. სხვა მძიმე დერმატოლოგიურ პრობლემებთან ერთად, აღსანიშნავია: ლანუგოს მსგავსი გათმინება სხეულზე, აკნე, ჰიპერპიგმენტაცია, სებორეული დერმატიტი, აკროციანოზი, პეტეჩიები [120], რომლებიც ხშირად აღმოჩნდება პაციენტებში, ვინც კლინიკას მიმართავს რეპროდუქციული დარღვევების გამო.

1.1.4. კვებითი ქცევის დარღვევების კავშირი რეპროდუქციული სისტემის მდგომარეობასთან

ნერვული ანორექსია ხასიათდება სხეულის მასის დეფიციტით (სმი < 17.5), გასუქების პათოლოგიური შიშით, სხეულის ფორმის დარღვევითა და ამენორეით; აღსანიშნავია გენეტიკური კომპონენტი, მაგრამ მისი დეტალური ეტიოლოგია უცნობია [11]. ეს სინდრომი იწყება ადრეული მოზარდობის ხანაში, ზრდისა და სხეულის კომპოზიციის რადიკალური ცვლილებებისა და სასქესო ჰორმონების დონის მატების პარალელურად. შესაძლოა თანდართული ამენორეა მეორადად ვითარდებოდეს შიმშილის შედეგად ჰიპოთალამუსის მიერ, ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-გონადური ღერძის დარღვევის გამო. ენერჯის დეფიციტი აბრკოლებს გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის (GnRH) სეკრეციას და ამცირებს ფოლიკულმასტიმულირებელი (FSH) და ლუთეინური ჰორმონის (LH) სეკრეციას, შედეგად კი იკლებს ესტროგენების დონე [30]. ნერვული ანორექსიის დროს დამახასიათებელი გადაჭარბებული ფიზიკური დატვირთვა, ვარჯიშის სახით, რაც ასევე იწვევს რეპროდუქციულ დარღვევებს.

გონადური ჰორმონების პოტენციური როლი ნერვული ანორექსიის პათოგენეზში ჯერ სრულყოფილად არ არის შესწავლილი. უკანასკნელი კვლევებით დადგინდა კავშირი ესტროგენების ალფა რეცეპტორების მაკოდირებელ გენსა და რესრტიქციულ ნერვულ ანორექსიას შორის, რაც მიუთითებს ესტროგენების როლზე [129]. გარდა ამისა, ანორექსია დაკავშირებულია მადის მარეგულირებელი ჰორმონებისა და ნეიროპეპტიდების – კორტიკოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის, ნეიროპეპტიდ Y-ს, სეროტონინის მეტაბოლიტებისა და ლეპტინის დონის ცვალებადობასთან ცერებროსპინალურ სითხეში. გამოჯანმრთელების შემდეგ ეს დარღვევები აღაგდება, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ეს შეიძლება იყოს შიმშილობის შედეგი და არა დაავადების პირველადი მიზეზი [63].

ნერვული ბულიმია ხასიათდება დიდი რაოდენობით საკვების მიღების ხშირი ეპიზოდებით, რომელთაც თან სდევს ღებინების მცდელობა, ლაქსატივების ბოროტად მოხმარება, გადაჭარბებული ვარჯიში და ორგანიზმის განმენდისაკენ მიმართული სხვა ქცევები [11]. ამ შემთხვევაშიც ეტიოლოგია საფუძვლიანად არ არის გამოკვლეული, მაგრამ აშკარაა გენეტიკური წინასწარგანწყობის, ბიოლოგიური დარღვევების (სეროტონინის სისტემის დისრეგულაციის) და სოციალ-ფსიქოლოგიური ფაქტორების როლი [63].

მიუხედავად იმისა, რომ სხეულის წონა შეიძლება იყოს ნორმალური, ბულიმიურ ქალებში მაინც ირღვევა მენსტრუალური ციკლი. ანორექსიის მსგავსად, ბულიმიის დროსაც აღინიშნება მოციკულირე ესტრადიოლისა და გონადოტროპინების დაბალი დონე, რაც მიუთითებს ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-გონადური ღერძის დათრგუნვაზე ჰიპოთალამუსის მიერ [34]. გარდა ამისა, ბულიმია შეიძლება დაკავშირებული იყოს საკვერცხის პოლიციტოზის სინდრომთან [84, 88], რომლის პრევალენტობა 5-10%-ია და წარმოადგენს ფერტილური ასაკის ქალების ყველაზე ხშირ ენდოკრინულ დარღვევას. ამ დროს აღინიშნება მენსტრუალური ციკლის დარღვევა, ჰიპერანდროგენია და საკვერცხეების პოლიციტოზი (დადგენილი ულტრაბგერით) [37]; ასევე აღინიშნება ინსულინრეზისტენტობა და აბდომინალური სიმსუქნე. არსებობს მტკიცებულებები, რომ პოლიციტოზის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს გენეტიკური ფაქტორი, თუმცა გარემო ფაქტორებიც ასევე მნიშვნელოვანია.

ჰიპერანდროგენიის და საკვერცხეების პოლიციტოზის მქონე ქალებში აღინიშნება მადის დარღვევა, ნახშირწყლებისა და ცხიმის გაზრდილი მოთხოვნილება, რაც ასევე ვლინდება ბულიმიის დროსაც [73]. ბულიმიით დაავადებულ ქალებში მომატებულია საკვერცხის პოლიციტოზის, აკნესა და ჰირსუტიზმის სიხშირე, სისხლში ანდროგენების დონის მატების პარალელურად [88]. დადგენილია კავშირი ბულიმიასა და ესტროგენების ბეტა რეცეპტორის გენის პოლიმორფიზმს შორის, რაც შეიძლება მნიშვნელოვანი ფაქტორი იყოს ბულიმიურ პაციენტებში მენსტრუალური და კვებითი ქცევის დარღვევების მკურნალობის სქემის შემუშავებაში [93].

ტესტოსტერონი ასტიმულირებს მადას. ზოგადად, ქალებში მოცირკულირე ანდროგენების მაღალი დონე დაკავშირებულია იმპულსების კონტროლის შემცირებასთან, გაღიზიანებადობასთან და დეპრესიასთან, რაც ასევე დამახასიათებელია ბულიმიისათვის [39]. შესაბამისად, არსებობს მოსაზრება, რომ ანდროგენების მომატებული დონე შეიძლება აპროვოცირებდეს ბულიმიის განვითარებას, მაღის გაზრდისა და იმპულსების კონტროლის დათრგუნვის მეშვეობით. ასე რომ, თეორიულად ბულიმია შეიძლება იყოს უფრო ჰორმონული, ვიდრე ფსიქიური ეტიოლოგიის; ამის საფუძველს იძლევა ის ფაქტი, რომ ანტიანდროგენული თერაპია ამცირებს ბულიმიურ ქცევას [87, 123]. ეს შეიძლება აღმოჩნდეს ახალი და ფასეული მიდგომა ბულიმიით დაავადებული ქალების მკურნალობაში, განსაკუთრებით მათში, ვისთანაც გამოკვეთილია ჰიპერანდროგენული სიმპტომები.

1.2. სხეულის მასის ინდექსი

არსებობს მტკიცებულებები, რომ სხეულის მასის სიჭარბემ ან დეფიციტმა შესაძლოა გამოიწვიოს ფერტილობასთან ასოცირებული პრობლემები. სხეულის მასის ცვლილება 15%-ით ან მეტით უკვე სერიოზულ რისკს წარმოადგენს.

პრაქტიკულ საქმიანობაში სხეულის მასის შეფასების ყველაზე გავრცელებული მეთოდია სხეულის მასის ინდექსის (სმი) განსაზღვრა:

სხეულის მასის ინდექსი (Quetelet index) არის სხეულის წონის (კილოგრამებში) ფარდობა სიმაღლის კვადრატთან (მეტრებში): $სმი = \frac{კილოგრამი}{მეტრი^2}$.

ცხრილი.1: წონის დეფიციტის, ჭარბი წონისა და სიმსუქნის საერთაშორისო კლასიფიკაცია სმი-ს მიხედვით (ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია).

• სმი(kg/m ²)		
	მთავარი ზღვრული მონაცემები	დამატებითი ზღვრული მონაცემები
მასის დეფიციტი	<18.50	<18.50
მძიმე სხეულის მასის დეფიციტი	<16.00	<16.00
საშუალო სხეულის მასის დეფიციტი	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
მსუბუქი სხეულის მასის დეფიციტი	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
ნორმალური წონა	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
ჭარბი წონა	≥25.00	≥25.00
ჭარბსიმინობა	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
სიმსუქნე	≥30.00	≥30.00
I ხარისხის სიმსუქნე	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
II ხარისხის სიმსუქნე	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
III ხარისხის სიმსუქნე	≥40.00	≥40.00

WHO 2004

სმი მაჩვენებლები არ არის ასაკზე დამოკიდებული და არ განსხვავდება სქესის მიხედვით. თუმცა სმი შეიძლება განსხვავდებოდეს სხვადასხვა რასაში/პოპულაციაში, სხეულის განსხვავებული პროპორციების გამო.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ ჩატარებული ექსპერტთა კონსულტაციების შედეგად [140] ჯანმო-ს მიერ დადგენილი სმი-ს მონაცემები აღიარებულ იქნა საერთაშორისო კლასიფიკაციად (ცხრილი. 1).

1.3. მენსტრუალური ფუნქცია, სხეულის მასა და კვებითი ქცევა

1.3.1. მენსტრუალური ფუნქციის რეგულაცია

მენსტრუალური ციკლი არის ორ მენსტრუაციას შორის შუალედი, რომელიც მოიცავს პერიოდს წინა მენსტრუალური სისხლდენის პირველი დღიდან შემდეგი მენსტრუაციის პირველ დღემდე. მენსტრუალური ციკლი იყოფა სამ ფაზად: ფოლიკულური ფაზა (ფოლიკულის განვითარება და მომწიფება), ოვულაცია და ლუთეინური ფაზა (ყვითელი სხეულის წარმოქმნა და განვითარება). მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა შეადგენს 21-35 დღეს. ქალების 60%-ს აღენიშნება 25-28 დღიანი ციკლი [83].

მენსტრუალური ციკლის რეგულაციაში აღსანიშნავია ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-საკვერცხის ღერძის უკუკავშირის პრინციპით ურთიერთქმედება, თუმცა რეგულაცია ძირითადად ხორციელდება თავად საკვერცხის მიერ, რომელიც აგზავნის სიგნალებს ჰიპოფიზსა და ჰიპოთალამუსში [29].

ჰიპოთალამუსში გამოშვებული გონადოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონი ასტიმულირებს გონადოტროპინების (ფოლიკულმასტიმულირებელი - FSH და მალუთეინიზებელი - LH ჰორმონების) სეკრეციას ჰიპოფიზში, რაც განაპირობებს ფოლიკულის ზრდას და განვითარებას. გონადოლიბერინის პულსური სეკრეცია უზრუნველყოფს გონადოტროპინებისა და ესტროგენების წარმოქმნას და მათი ღონეების ისეთ ცვალებადობას, რაც განაპირობებს ოვულაციას. ესტროგენები, თავისმხრივ უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით თრგუნავენ FSH-ის შემდგომ სეკრეციას, რაც იწვევს LH-ის აქტივაციას. LH ასტიმულირებს ყვითელი სხეულის წარმოქმნას; ამ პროცესში მონაწილეობს პროლაქტინიც. შედეგად იმატებს პროგესტერონის კონცენტრაცია, რაც თავის მხრივ თრგუნავს LH სეკრეციას.

ამრიგად, მენსტრუალური ფუნქციის რეგულაცია ხდება ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-ოვარიული ღერძის მეშვეობით. ფაქტი, რომ მენსტრუალური ციკლისა და კვებითი ქცევის რეგულაციაში ერთი და იგივე სტრუქტურები მონაწილეობს ცხადყოფს ამ ორი ფუნქციის მჭიდრო ურთიერთკავშირს.

1.3.2. მენსტრუალური დისფუნქციები და სხეულის მასა

რეპროდუქციული ასაკის ქალთა დაახლოებით 9-30%-ს აღენიშნება მენსტრუალური დისფუნქცია, რაც სამედიცინო შეფასებას მოითხოვს.

მენსტრუალურ დარღვევებს მიეკუთვნება ამენორეა – მენსტრუაციის არარსებობა ან მენსტრუალური ციკლის არარსებობა 3 ციკლის განმავლობაში; მენორაგია – დიდი რაოდენობით მენსტრუალური სისხლდენა, რომელიც რეგულარული ინტერვალებით ვითარდება და სისხლის დანაკარგი აღემატება 80 მლ-ს და/ან გახანგრძლივებული მენსტრუალური სისხლდენა. მეტრორაგია – მენსტრუაციებს შორის სისხლდენის

არარეგულარული ეპიზოდები; მენომეტრორაგია – სისხლდენის გაზრდილი ხანგრძლივობა, არარეგულარული ინტერვალებით; ოლიგომენორეა – ციკლის ხანგრძლივობა აღემატება 35 დღეს; პოლიმენორეა – ციკლის ხანგრძლივობა ნაკლებია ვიდრე 21 დღე; პოსტმენოპაუზური სისხლდენა – სისხლდენა ბოლო მენსტრუაციიდან 12 თვეზე მეტი პერიოდის შემდეგ.

პათოლოგიური სისხლდენა საშვილოსნოდან შეიძლება განხილულ იქნას როგორც ანოვულატორული სისხლდენა ან ოვულაციის დისფუნქციის სისხლდენა. ანოვულატორული ციკლების ყველაზე ხშირი მიზეზებია – საკვერცხების პოლიციისტოზის სინდრომი, ჰიპოთალამური ამენორეა, ჰიპერპროლაქტინემია. გასათვალისწინებელია გალაქტორეის, წონის მატების, შავი აკანტოზის, ჰიპო ან ჰიპერთირეოზის, ვირილიზაციისა და აკნეს თანხლება [74].

ანოვულაცია

ოვულაციის დარღვევის მექანიზმი ლოგიკურად აიხსნება ჰიპოთალამური დისფუნქციით. ფოლიკულიდან მიღებულ სიგნალებზე ჰიპოფიზის ნორმალური პასუხისათვის საჭიროა გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის ზღურბლოვანი დონე (მისი პულსური გამოთავისუფლება). გოგონებში პუბერტატის დადგომა განპირობებულია გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის ნეირონებზე მოქმედების დათრგუნვით და მისი პულსური სეკრეციის გაზრდით, რაც ასტიმულირებს ჰიპოფიზში გონადოტროპინების გამოთავისუფლებას და შედეგად საკვერცხეში ფოლიკულების ზრდას და ესტროგენების პროდუქციას. მენარხეს შემდეგ მოზარდებში მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა და მახასიათებლები როგორც წესი ვარირებს ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზ-საკვერცხის ღერძის მომწიფებამდე და ესტრადიოლს, გონადოტროპინების სეკრეციასა და ოვულაციას შორის დადებითი უკუკავშირის ჩამოყალიბებამდე [29, 119].

ცენტრალური დამორგუნველი მექანიზმების რეაქტივაციის ფაქტორებს – ემოციურ, ნეტრიციულ (წონის კლება, კვებითი დარღვევები) ან ფიზიკურ სტრესს (გადაჭარბებული ვარჯიში) შეუძლიათ გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის ნეირონებზე მოქმედების დათრგუნვა, რაც განაპირობებს გონადოტროპინების სეკრეციის დისფუნქციას და ხელს უშლის ფოლიკულის პროგრესულად განვითარებას, შედეგად კი იწვევს ანოვულაციას. გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის ნეირონებზე მოქმედების მექანიზმის შედარებით ნაკლებად დარღვევა უზრუნველყოფს ჰიპოთიზ-საკვერცხის ფუნქციის შედარებითი ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას და ეფესტროგენულ ანოვულატორულ მდგომარეობას [29, 54, 119].

ქრონიკული ანოვულაციის მიზეზებია თიროიდული და პროლაქტინის სეკრეციის დარღვევები, საკვერცხეების პოლიკისტოზი, სიმსუქნე, სტრესი ან გადაჭარბებული ვარჯიში და გვიანი რეპროდუქციული ასაკი [14, 20, 119].

ამენორეა

ამენორეა საკმაოდ ხშირი მდგომარეობაა, რაც მოზრდილ ქალთა დაახლოებით 5%-ში გვხვდება. რეგულარული მენსტრუალური ციკლის ნაკლებობის კლინიკური მნიშვნელობა ბევრად მეტია, ვიდრე ჩვენთვის საინტერესო რეპროდუქციული პრობლემები. ამენორეის ეპიზოდებმა (თუნდაც მხოლოდ 90 დღიანმა ამენორეამ) შესაძლოა უარყოფითი გავლენა იქონიოს ძვალ-სახსროვან და გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე [90].

ჰიპერგონადოტროპული მდგომარეობის დროს, ადრეული მენოპაუზა (მენზესის შეწყვეტა 45 წლის ასაკამდე) ვლინდება დაახლოებით ქალთა 5%-ში, მათ შორის 1%-ს შესაძლოა მენოპაუზა 40 წლის ასაკამდე აღენიშნოს [78]. ჰიპერგონადოტროპული მდგომარეობები ხშირად დაკავშირებულია სხვადასხვა გენეტიკურ დარღვევებთან, მათ შორის ტერნერის სინდრომთან [19]. ფუნქციური ჰიპოთალამური ჰიპოგონადოტროპული ამენორეის მექანიზმია ჰიპოთალამუსში გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის სეკრეციის

დათრგუნცა, რაც გონადოტროპინების დონის შემცირებას იწვევს, შედეგად ფოლიკული არ ვითარდება, აღინიშნება ანოვულაცია და შრატში ესტრადიოლის დონე იკლებს. FSH ან LH დონე დაბალია ან ნორმალური (მიუხედავად ესტროგენების დაბალი დონისა).

ამენორეის მიზეზებს მიეკუთვნება ემოციური სტრესი, წონის მკვეთრი კლება, ქრონიკული მალნუტრიცია ან დიდი დატვირთვით ფიზიკური ვარჯიში. სხეულის მასის დეფიციტი და სიჭარბე ზრდის ამენორეის რისკს.

ცნობილია, რომ სხეულის მასის დეფიციტის მქონე ქალებში აღინიშნება ჰიპოთალამური დისფუნქცია და გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის შეყვანა მსგავსი ამენორეის მქონე ქალებში აღადგენს მენსტრუალურ ფუნქციას. სიმსუქნის შემთხვევაში დაქვეითებულია ესტროგენის უნარი დაუკავშირდეს სექს-ჰორმონ შემაკავშირებელ გლობულინს, შესაბამისად შეზღუდულია ესტრადიოლის მიწოდება სამიზნე ქსოვილებამდე [44, 47, 48, 49, 107].

ჰიპოთალამური ამენორეა ძირითადად გვხვდება მასის დეფიციტის მქონე ქალებში (წონა იდეალურზე 10%-ით ან მეტით ნაკლები), რომლებიც აღნიშნავენ წონის დაკლებას ან დიდ ფიზიკურ დატვირთვას. ხშირად აღინიშნებათ კვებითი დარღვევებიც [119].

სხეულის მასის დეფიციტის ან წონის მკვეთრი დაკლების შემთხვევაში ჰიპოთიზის პასუხი ჰორმონულ თერაპიაზე არაადეკვატურია. არსებობს მტკიცებულებები, რომ წონის დაკლების შედეგად მეორადი ამენორეის მქონე ქალებში ლუთეინ-რილიზინგ ჰორმონის შეყვანამ არანაირი პასუხი არ გამოიწვია. FSH და LH პასუხი აღსდგა წონის მატების შემდგომ (როცა წონამ მიაღწია იდეალურ წონამდე 15%-ით ნაკლებს მაინც) [79].

სიმსუქნე უხშირესად მეორადი ამენორეით ვლინდება. უკანასკნელ პერიოდში სიმსუქნის „ეპიდემიის“ გამო, დიდი ყურადღება ექცევა რეპროდუქციულ ღერძზე მის გავლენას. როგორც უკვე აღინიშნა, სიმსუქნე დაკავშირებულია ინფერტილობასთან და მენსტრუალური ფუნქციის სხვადასხვა ტიპის დარღვევებისა და ამენორეის მაღალ რისკთან [115]. სიმსუქნის ფონზე განვითარებული ამენორეა მაინცდამაინც პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომს არ მიეწერება. PCOS ქალთა დაახლოებით 6-8%-ში აღინიშნება

[27], სიმსუქნე კი ამერიკის შეერთებული შტატების მდებარეობითი სქესის მოსახლეობის 35%-ზე მეტს აღენიშნება [43].

სიმსუქნესთან ასოცირებული შედარებითი ჰიპოგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმი გავლენას ახდენს სქესობრივი მომწიფების პროცესზე. მსუქანი ბავშვები უფრო ნელა ვითარდებიან პუბერტატის განმავლობაში, მიუხედავად იმისა, რომ ახასიათებთ პუბერტატის შედარებით ადრეული დადგომა/დანყება [22]. ამ პროცესის პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმში ჩართულია უამრავი ადიპოზური ელემენტი (მათ შორის: ლეპტინი, ადიპონექტინი, გლუკაგონის-მსგავსი პეპტიდი-1 და გრელინი), რომლებიც მოქმედებენ ცენტრალურად თუ პერიფერიულად და შესაბამისად გავლენას ახდენენ ჰიპოთალამუსისა თუ ჰიპოფიზის სეკრეციაზე.

ლეპტინის უკმარისობის როლი, როგორც ფუნქციური ჰიპოთალამური ამენორეის მთავარი მექანიზმი, დადასტურდა Welt et al კვლევით, რომლის მიხედვითაც, ლეპტინის შეყვანამ ფუნქციური ჰიპოთალამური ამენორეის მქონე ქალებში გამოიწვია ნორმალური ოვულატორული ციკლის აღდგენა და ზოგიერთ მათგანში დაფიქსირდა ფოლიკულის ზრდაც [138].

1.4. სხეულის მასა და რეპროდუქციული პრობლემები

1.4.1. სხეულის მასის დეფიციტი და რეპროდუქციული პრობლემები

სხეულის მასის დეფიციტი არის მდგომარეობა, როდესაც სხეულის მასის ინდექსი 18.5-ზე ნაკლებია. სხეულის მასის დეფიციტთან/სხეულის მასის დეფიციტისთან ასოცირებული რისკებისა და დაავადებებიდან აღსანიშნავია რეპროდუქციული პრობლემები.

არსებობს რამდენიმე ფაქტორი რაც გავლენას ახდენს ქალების ფერტილობაზე სხეულის მასის დეფიციტის შემთხვევაში. ერთერთი მიზეზი არის არარეგულარული მენსტრუალური ციკლები. მასის დეფიციტის შემთხვევაში ქალებს აღენიშნებათ დარღვეული, არარეგულარული მენსტრუალური ციკლი [107]. სხეულის მასის მძიმე დეფიციტის შემთხვევაში შესაძლოა მენსტრუალური ციკლი სრულიად შეწყდეს [49]. ეს რა თქმა უნდა ხელს შეუშლის ჩასახვას. მეორე ფაქტორი, რაც მასის დეფიციტის მქონე ქალების ინფერტილობას განაპირობებს, არის არარეგულარული ოვულაცია [44]. ნორმალური ოვულაციის არ არსებობა შესაძლოა მენსტრუალური ციკლის შეწყვეტისა და უშვილობის მიზეზი გახდეს. კვებითი დარღვევების დროს, ოვულაცია შესაძლოა ხანგრძლივად შეწყდეს და ორსულობის დადგომას ხელი შეუშალოს [54]. სხეულის მასის დაკლება 15%-ზე მეტით სრულიად ჯანმრთელ მომენსტრუირე ქალებშიც/გოგონებშიც კი იწვევს ამენორეას [6, 14].

სხეულის მასის დეფიციტი ასოცირებულია ჰიპოთალამურ ამენორეასთან, რაც არასათანადო კვების (კვებითი დარღვევები, მალაბსორბციის სინდრომი) ან ფიზიკური, ფსიქოლოგიური ან ემოციური სტრესით არის გამოწვეული [90, 119].

არარეგულარულმა მენსტრუალურმა ციკლმა შესაძლოა საშვილოსნოს ხაზოვანებაზე მოახდინოს გავლენა და ორსულობის შენარჩუნებისათვის არაადეკვატური გახადოს. ორსულობის დადგომის შემთხვევაში კი თვითნებითი აბორტის რისკი იზრდება, ვინაიდან ენდომეტრიუმი არ არის მზად იმპლანტაციისთვის [57, 72, 133]. ზოგ შემთხვევაში რეპროდუქციული ტექნოლოგიები შესაძლოა დაეხმაროს მასის დეფიციტის მქონე ქალებს დაორსულებაში. შესაძლოა მედიკამენტური ჩარევით მოხდეს ოვულაციისა და მენსტრუაციის ინდუქცია. ამ შემთხვევაში ქალი შეიძლება დაორსულდეს. მაგრამ რეპროდუქციულმა ტექნოლოგიებმა შეიძლება ვერ გადაჭრან თხელი ენდომეტრიუმის პრობლემა, ასე რომ სპონტანური აბორტის მაღალი რისკი კვლავ პრობლემად რჩება [72, 103, 110, 128].

წონის ადექვატურმა მატებამ შესაძლოა ეს საკითხები მარტივად გადაჭრას. მასის დეფიციტის ფონზე არსებული ინფერტილობის მკურნალობის მთავარი ელემენტია წონის

თანაბარი, ჯანსაღი კვების პროგრამით მატება. მასის დარეგულირების ფონზე აღდგება ოველაქია და მენსტრუალური ფუნქცია .

გარდა ფერტილობასა და ორსულობასთან არსებული რისკებისა, არსებობს ნაყოფის ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული რისკები, როგორცაა ნაყოფის დაბალი წონა და ვადამდელი მშობიარობა.

დაბალი სმი, ჩასახვა და ორსულობა

ქალებში სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილი საჭიროა ნორმალური მენსტრუალური ფუნქციის უზრუნველსაყოფად [48]. სხეულის მასის დეფიციტი უარყოფითად მოქმედებს ქალთა ფერტილობასა და ორსულობაზე შემდეგი მიზეზების გამო:

- ჩასახვისათვის აუცილებელი ჰორმონების დონე დაბალია
- მენსტრუაცია შესაძლოა არარეგულარული იყოს, რაც ჩასახვის (ბუნებრივი თუ ხელოვნური გზით) შანსებს ამცირებს
- ჩასახვის შემთხვევაში, მაღალია თვითნებითი აბორტის რისკი
- მშობიარობის შემთხვევაში, მაღალია დედის ორგანიზმის გამოფიტვისა და მშობიარობის შემდგომი დეპრესიის რისკი
- მომატებულია ინფერტილობის მკურნალობასთან დაკავშირებული გართულებების რისკი
- დაორსულების შემთხვევაში კი, ნაადრევი მშობიარობის, ნეონატალური სიკვდილისა და ნაყოფის დაბალი წონის

1.4.2. ჭარბი წონა, სიმსუქნე და რეპროდუქციული დარღვევები

სიმსუქნე და ჭარბი წონა წარმოადგენს ნივთიერებათა ცვლის ქრონიკულ დაავადებას განპირობებულს ორგანიზმში გადაჭარბებული, არანორმატიული ცხიმის დაგროვებით, რაც განპირობებულია ცხოვრებისა და კვების არასწორი წესით, წონის მიმართ გენეტიკური მიდრეკილებითა და ენდოკრინული დარღვევებით.

სიმსუქნე არის ცხიმოვან (ადიპოზურ) უჯრედებში ტრიგლიცერიდების ჭარბი დაგროვება. სიმსუქნე განსხვავდება ჭარბი წონისაგან. სიმსუქნე არის სხეულის ცხიმოვანი საფარველის სიჭარბე. ჭარბი წონა არის წონის სიჭარბე რაიმე სტანდარტთან ან იდეალურ წონასთან შედარებით. იდეალური წონა ნებისმიერი მოზრდილი ადამიანისთვის შეესაბამება მათ იდეალურ წონას 20-იდან 30 წლამდე ასაკში [119].

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2013 წლის მონაცემებით (Factsheet N311, Updated March 2013), 1980 წლიდან მოყოლებული სიმსუქნის პრევალენტობა გაორმაგდა.

ჭარბი წონა და სიმსუქნე ადრე მიიჩნეოდა განვითარებული ქვეყნების პრობლემად, ახლა კი პრევალენტობა მატულობს დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებში, განსაკუთრებით ქალაქის მოსახლეობაში (განათლების დაბალი დონის მქონე სოციუმში). 30 მილიონზე მეტი ჭარბწონიანი ბავშვი ცხოვრობს განვითარებად ქვეყნებში და 10 მილიონზე მეტი - განვითარებულში [61 62].

ქალები ავადდებიან უფრო ხშირად, ვიდრე მამაკაცები. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ექსპერტთა აზრით, ჭარბცხიმინობამ უკვე მიაღწია ეპიდემიის მასშტაბებს. ყველაზე სამწუხარო კი ის არის, რომ პრობლემა განუწყვეტლივ ახალგაზრდავდება და ვრცელდება ბავშვებსა და მოზარდებზეც.

დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ასევე სხეულზე ცხიმოვანი ქსოვილის გადანაწილებას, რომლის მიხედვითაც გვხვდება უნივერსალური (თანაბარი), გინოიდური (ქალური ქვედა) და

ვისცერალური (ანდროიდული, მამაკაცური, ზედა) ტიპის სიმსუქნეები. ვისცერალური და პერიფერიული გაცხიმოვნების დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება წელის გარშემოწერილობის განსაზღვრა სანტიმეტრებში (ცხრილი 2) [122].

ცხრილი 2. წელის გარშემოწერილობა მეტაბოლური დარღვევების რისკის შეფასებისთვის

სქესი	მოსაზღვრე ზონა	მოქმედი ზონა
მამაკაცები	94-102 სმ	> 102 სმ
ქალები	80-88	> 88 სმ

სიმსუქნის ტიპის განსაზღვრისათვის ასევე გამოიყენება წელისა და ბარძაყის გარშემოწერილობის თანათარღობის განსაზღვრა. ქალებისათვის ეს ინდექსი 0.8-ზე მეტი და მამაკაცებისათვის 1.0-ზე მეტი მიგვითითებს ვისცერალურ სიმსუქნეზე.

ჭარბი წონა და გაცხიმოვნება არის მთავარი რისკ-ფაქტორი ისეთი ქრონიკული დაავადებებისა, როგორც არის: კარდიოვასკულური დაავადებები, ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი (ინსულინრეზისტენტობა), ძვალ-კუნთოვანი დაავადებები - ოსტეოართრიტი, ნაღვლის ბუშტის დაავადებები, სიმსივნური დაავადებები - ენდომეტრიუმის, ძუძუს, ნაწლავის, თირკმლის, პროსტატის, ნაღვლის ბუშტის კიბო, კანის პრობლემები, უნაყოფობა. რაც უფრო მეტია სმი, მით მეტია ზემოთ აღნიშნული პათოლოგიების განვითარების რისკი [35, 68, 82].

გაცხიმოვნება, განსაკუთრებით ვისცერალური, რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ერთერთი უმთავრესი მიზეზია ანოვულატორული უნაყოფობისა და ორსულობის მოშლილობებისა [82].

საკვერცხეების პოლიკისტოზის ჩამოყალიბების მიზეზთა შორის ინსულინრეზისტენტობა/ჰიპერინსულინემიით განპირობებულ გაცხიმოვნებას პირველი ადგილი უკავია, სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით 60% და მეტი [37, 38, 71, 77].

სიმსუქნის პათოგენეზში განსაკუთრებულ ფაქტორებად ითვლება: გენეტიკური განწყობა, ცხოვრების წესი და კვებითი ქცევის თავისებურებები, მეტაბოლური ცვლის ცენტრალური და პერიფერიული ფაქტორები.

ითვლება, რომ უმრავლეს შემთხვევაში სიმსუქნე გენეტიკურად დეტერმინირებულია. ცნობილია, რომ ადიპოციტებში გამოიშვება NTFa-ფაქტორი. ამ პროცესზე პასუხისმგებელი გენის პოლიმორფიზმი ასოცირებულია ორგანიზმში ცხიმოვანი მასის რაოდენობასთან, ლეპტინის (ცხიმოვანი ქსოვილის ჰორმონი) კონცენტრაციასთან და ქსოვილების მგრძობელობის დაქვეითებასთან ინსულინის მიმართ. ნებისმიერ არასასურველ არახელსაყრელ ფაქტორს შეუძლია გენეტიკურად განპირობებული ამ დეფექტის რეალიზაცია. ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა ცალსახად დაადასტურეს გაცხიმოვნების ოჯახური ხასიათი და გენეტიკური განწყობა. მამის სიმსუქნის შემთხვევაში შვილი - 50%-ში, ხოლო დედის სიმსუქნის შემთხვევაში - 60%-ში დაავადებულია გაცხიმოვნებით. თუმცა აღმოჩნდა, რომ აყვანილი შვილები თითქმის იგივე ინტენსივობით განიცდიან გაცხიმოვნებას, როგორც საკუთარი შვილები, რაც ცხოვრების წესისა და კვებითი ქცევის მნიშვნელობაზე მიუთითებს [62, 119].

აღსანიშნავია ინსულინის როლი გაცხიმოვნებაში. ინსულინისადმი მგრძობიარე რეცეპტორები ფართოდ არის წარმოდგენილი თავის ტვინში. ცხოველებზე ექსპერიმენტში ნაჩვენებია, რომ ინსულინის შეყვანა თავის ტვინში ამცირებს საკვების მოხმარებას ამ ცხოველებში. გენური ინჟინერიის მეთოდებით გამოყვანილი იყო თავგვების ხაზი, რომელთა ნეირონებს ბლოკირებული ჰქონდათ ინსულინის რეცეპტორები; შედეგად მიღებული იყო ცხოველების გაცხიმოვნება და უნაყოფობა. ცხიმოვანი ქსოვილი განსაკუთრებული მგრძობელობით გამოირჩევა ინსულინის მიმართ. ინსულინი აქვეითებს ლიპაზას აქტივობას, რის გამოც მცირდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების გამოთავისუფლება. ინსულინი

აძლიერებს ლიპოგენეზის პროცესს. ცხიმოვანი მასის გაზრდა, ბუნებრივია აძლიერებს ინსულინის ეფექტებს ცხიმოვან ქსოვილზე, რის შემდეგაც ირღვევა გლუკოზის პერიფერიული უტილიზაცია. პროცესს მოჰყვება კომპენსატორულად ჭარბი ინსულინის სინთეზი და ვითარდება ჰიპერინსულინემია - ჰი. ირ/ჰი სიმსუქნის თანმდევი მოვლენაა. განსაკუთრებით ეს ეხება ვისცერალურ სიმსუქნეს. ინსულინრეზისტენტობა და ვისცერალური სიმსუქნე ისეთი მძიმე დაავადების პათოგენეზური საფუძველია, როგორცაა მეტაბოლური სინდრომი [3, 44, 54, 112, 119].

ჭარბწონიან პაციენტებში ლეპტინის დონე საკმაოდ მაღალია, მაგრამ მათში ყალიბდება ლეპტინრეზისტენტობა (თითქმის იმავე გზით, როგორც ინსულინრეზისტენტობა ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის დროს) [36, 46, 66, 86].

ჭარბი წონისა და გაცხიმოვნების ძირითად მიზეზად მიჩნეულია ენერჯის დისბალანსი მიღებულ კალორიებსა და დახარჯულ კალორიებს შორის, რაც გამოწვეულია საკვებ რაციონში შაქრისა და ცხიმის ჭარბი შემცველობით, ვიტამინების, მინერალებისა და მიკროელემენტების ნაკლებობით; და ფიზიკური აქტივობის შემცირებით. ბოლო საუკუნის განმავლობაში მნიშვნელოვნად იმატა ცხოვრების მჯდომარე წესის სიხშირემ და კვებითმა ქცევამაც მნიშვნელოვანი ცვლილება განიცადა. იმატა ცხიმისა და რაფინირებული ნახშირწყლების ჭარბი რაოდენობით მოხმარებამ. რაფინირებული ნახშირწყლები სწრაფად და ადვილად გადადიან სისხლში და იწვევენ ინსულარული აპარატის გადაჭარბებულ დატვირთვას, რასაც ჰიპერინსულინემიამდე და შემდგომ ინსულინის შედარებით უკმარისობამდე მივყავართ [61, 62].

ენდოკრინულ დაავადებებს, რომლებთანაც ასოცირებულია სიმსუქნე, მიეკუთვნება - ჰიპოთირეოზი, ჰიპერკორტიციზმი (კუშინგის დაავადება და სინდრომი), ინსულინრეზისტენტობა (მეტაბოლური სინდრომი), კლიმაქტერული პერიოდის მეტაბოლური სინდრომი, საკვერცხეების პოლიციისტოზის სინდრომი [119].

მაღალი სმი, ჩასახვა და ორსულობა

მაღალი სმი წარმოადგენს ქალთა ინფერტილობის პირველად ან მეორად მიზეზს და მკურნალობას უფრო ართულებს. მექანიზმები შემდეგია:

- ენდომეტრიუმის ხარისხი ქვეითდება და ირღვევა ოვულაცია
- სქელი ცხიმოვანი საფარველის გამო გართულებულია საკვერცხეების ექოსკოპიური ვიზუალიზაცია.
- ვინაიდან ცხიმოვანი საფარველი არ იძლევა ზუსტი ექოსკოპიური ვიზუალიზაციის საშუალებას, ინ-ვიტრო პროგრამებში გართულებულია კვერცხუჯრედის აღება და ემბრიოტრანსფერი, შესაბამისად იზრდება სისხლდენისა და ნაწლავის დაზიანების რისკები.
- ინ-ვიტრო პროგრამებში საჭიროა მედიკამენტების მაღალი დოზები, შესაბამისად იზრდება პაციენტთა მკურნალობის ხარჯები.
- ინ-ვიტრო მკურნალობაზე არასაკმარისი პასუხი ზრდის ოვარიული ჰიპერსტიმულაციის რისკს, რის გამოც აუცილებელი ხდება მკურნალობის ციკლის ემბრიოტრანსფერამდე შეწყვეტა.

დაორსულების შემთხვევაში აღინიშნება შემდეგი გართულებები და რისკები: წელის ტკივილი, ვარიკოზული ვენები, ჰემოროიდული კვანძები, გესტაციური დიაბეტი, ჰიპერტენზია ან პრეეკლამსია, სპონტანური აბორტის მაღალი რისკი, ვადამდელი მშობიარობის ინიცირების საჭიროების რისკი, ორსულობის მონიტორინგის სირთულე, ნეონატალური სიკვდილობის მაღალი დონე [42, 110, 144].

სხეულის მასის კორექცია დადებით ეფექტს იძლევა ფერტილობის აღდგენის თვალსაზრისით.

1.4.3. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი და სიმსუქნე

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი რეპროდუქციული ასაკის ქალების 5-10%-ს აღინიშნება და ხშირად სიმპტომები გამოვლინდება მოზარდობის ან ადრეული მოზრდილობის ხანაში. ეს სინდრომი ხასიათდება ჰიპერანდროგენიზმით, ოლიგომენორიით ან ამენორიით და პოლიცისტური საკვერცხეებით. დიაგნოზის დასმა შესაძლებელია თუ ამ სამი სიმპტომიდან აღინიშნება სულ მცირე ორი. სინდრომი ასოცირებულია მნიშვნელოვან ენდოკრინულ, მეტაბოლურ, კარდიოვასკულურ, რეპროდუქციულ და ფსიქიატრიულ (კვებითი დარღვევები) დაავადებებთანაც კი [116].

სიმსუქნის პრევალენტობა მაღალია ქრონიკული ანოვულაციისა და საკვერცხის პოლიცისტოზის მქონე ქალებში და მერყეობს 35%-იდან 60%-მდე. სიმსუქნის ფონზე განვითარებული ანოვულაციის სულ მცირე სამი მექანიზმი არის გასათვალისწინებელი:

1. ანდროგენების პერიფერიული არომატიზაციის მატება, რაც თავის მხრივ განაპირობებს მოცირკულირე თავისუფალი ესტრადიოლისა და ტესტოსტერონის ქრონიკულ მატებას.

2. ღვიძლში სექს-ჰორმონ-შემაკავშირებელი გლობულინის პროდუქციის შემცირება, რაც იწვევს თავისუფალი ესტრადიოლისა და ტესტოსტერონის კონცენტრაციის მატებას.

3. ინსულინრეზისტენტობა, რაც იწვევს ინსულინის დონის კომპენსატორულ მატებას, რაც თავისმხრივ ასტიმულირებს ანდროგენების პროდუქციას საკვერცხის სტრომაში, შედეგად კი ადგილობრივად ანდროგენების დონის მატებას, რაც ფოლიკულის განვითარებას თრგუნავს.

წონის მცირედი კლებაც კი იწვევს ანდროგენებისა და ინსულინის კონცენტრაციის კლებას, რაც ხშირ შემთხვევაში აღადგენს ოვულაციურ ფუნქციას და ნორმალურ

მენსტრუალურ ციკლს.

სიმსუქნე და წონის მატება ზრდის საკვერცხის პოლიცისტოზის, ინსულინრეზისტენტობის, ჰიპერინსულინემიის, ოვულაციური დისფუნქციის, მეტაბოლური სინდრომის, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის რისკს და ამ მდგომარეობის დამძიმებას; ასევე რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს კარდიო-ვასკულური დაავადებებისა და ძილის აპნოესთვის. ინსულინრეზისტენტობა ძირითადად კორელირებს აბდომინურ სიმსუქნესთან, ვინაიდან ვისცერალური ცხიმი უფრო აქტიურია მეტაბოლიზმის თვალსაზრისით, ვიდრე კანქვეშა ცხიმი.

სიმსუქნე განპირობებულია გენეტიკური და გარემო ფაქტორებით და წარმოადგენს ხშირ, მაგრამ არა აუცილებელ მახასიათებელს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომისათვის. სიმსუქნე არის პოლიცისტოზის განვითარების და სინდრომის უკვე არსებობის შემთხვევაში ინსულინრეზისტენტობისა და ჰიპერინსულინემიის ხარისხის გაზრდის რისკი. პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომმაც შესაძლოა თავისმხრივ განაპირობოს წონის მატება და სიმსუქნე [27, 35, 40, 68].

არარეგულარული მენსტრუალური ციკლი, დისფუნქციური სისხლდენა, ჰირსუტიზმი და ინფერტილობა უფრო ხშირია მაღალი სმი-ს მქონე პოლიცისტოზიან პაციენტებში, ვიდრე ამავე სინდრომის მქონე ნორმალური მასის პაციენტებში. გარდა ამისა, მსუქნეებში უფრო მაღალია თვითნებითი აბორტის, გესტაციური დიაბეტის სიხშირე მიუხედავად საკვერცხეების პოლიცისტოზის არსებობისა [91].

არსებობს მონაცემები, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი მოზარდობის ხანაში ჰიპერანდროგენიზმისა და მენსტრუალური დარღვევების განვითარების ერთერთი მთავარი მიზეზია [121].

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი ერთერთი გამოსარიცხი დიაგნოზია ქრონიკული ანოვულაციის სხვა მიზეზების (თიროიდული დარღვევები და ჰიპერპროლაქტინემია) და ანდროგენების სიჭარბის გამორიცხვის შემდეგ. 10-30% შემთხვევაში ჰიპერანდროგენიზმის მიზეზებია თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზია,

ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეები, ინსულინრეზისტენტობის სინდრომი, კუშინგის სინდრომი და იდიოპათიური ჰირსუტიზმი [100].

1.4.4. მეტაბოლური სინდრომი

ქრონიკული ანოვულაციის მქონე ქალებში ხშირად აღინიშნება ინსულინრეზისტენტობა და ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტისა თუ გულსისხლძარღვთა დაავადების განვითარების სხვა რისკფაქტორები. ინსულინრეზისტენტობა იწვევს კომპენსატორულ ჰიპერინსულინემიას, რაც განაპირობებს პანკრეასის β -უჯრედების რეზერვის პროგრესულ გამოფიტვას, შედეგად კი გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევას და ტიპი 2 შაქრიან დიაბეტს. საკვერცხის პოლიცისტოზის სინდრომის მქონე ქალებში პანკრეასის β -უჯრედების დისფუნქცია შეიძლება გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის გამოვლინებამდეც კი გახდეს ცხადი, ასეთ შემთხვევაში ინტოლერანტობის შაქრიან დიაბეტში გადასვლის სიხშირე მომატებულია [38, 70, 95].

საკვერცხის პოლიცისტოზის მქონე ქალების 10%-ს უვითარდებათ ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი 40 წლის ასაკისთვის [38, 71].

სიმსუქნე კი ამ შემთხვევაში დამატებით რისკს წარმოადგენს, ვინაიდან ამძიმებს ინსულინრეზისტენტობას. საერთო ჯამში გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის ან დიაბეტის განვითარების რისკი 3-7-ჯერ მაღალია პოლიცისტოზიან პაციენტებში, ვიდრე ქალებში რომელთაც არ აღინიშნებათ ეს სინდრომი [38, 70, 71].

არ არსებობს პირდაპირი მტკიცებულება, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში მომატებულია გულ-სისხლძარღვთა დაავადების სიხშირე, მაგრამ რისკ-ფაქტორების პრევალენტობა მნიშვნელოვნად მომატებულია [98]. ანდროგენების მომატებული დონე წარმოადგენს LDL-ქოლესტეროლის დონის მატების წინაპირობას და ამძიმებს არსებულ ინსულინრეზისტენტობას. შედეგად, საკვერცხეების

პოლიცისტოზის მქონე ქალების უმრავლესობას აღენიშნება დისლიპიდემიის გარკვეული დონე, HDL-ქოლესტეროლის დაბალი დონე, ჯამური და LDL-ქოლესტეროლის და ასევე ტრიგლიცერიდების დონის მატების ფონზე [68, 141].

ასეთ პაციენტებს ხშირად აღენიშნება ასევე სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილის აბდომინალური ტიპის გადანაწილება და ზოგიერთი მათგანი აკმაყოფილებს კიდევ მეტაბოლური სინდრომის დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებს, გულსისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების მომატებული რისკების ჩათვლით [35, 40, 76, 126].

მეტაბოლური სინდრომი ცნობილია, როგორც X-სინდრომი და წარმოადგენს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკ-ფაქტორთა ერთიანობას; არსებობს კვლევები, რომელთა მიხედვითაც მეტაბოლური სინდრომის სიხშირე მაღალია საკვრცხეების პოლიცისტოზის სინდრომის მქონე ქალებში [28, 40].

ზოგადად, მეტაბოლური სინდრომის დიაგნოზის დასასმელად საჭიროა მომდევნო კრიტერიუმებიდან 3 მაინც აღინიშნებოდეს [9].

- წელისა და თეძოს გარშემოწერილობის ფარდობის მომატება (>0.8 სმ)
- მომატებული არტერიული წნევა ($\geq 130/85$ mmHg)
- ტრიგლიცერიდების მომატებული დონე (≥ 150 მგ/დლ)
- HDL-ქოლესტეროლის დაბალი დონე (<50 მგ/დლ)
- უზმოზე გლუკოზის მომატებული დონე (≥ 100 მგ/დლ) ან ადრე დადგენილი შაქრიანი დიაბეტი.

მეტაბოლური სინდრომისა და პოლიცისტური საკვრცხეების სინდრომის ხშირ თანხლებას და მსგავსებას ადასტურებს ის ფაქტიც, რომ ერთერთი სინდრომის მკურნალობა აუმჯობესებს მეორე სინდრომის გამოსავალსაც [77, 111, 112, 127].

1.4.5. თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა და სხეულის მასის ინდექსი

თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზიის მიზეზია სტეროიდოგენებში მონაწილე თირკმელზედა ჯირკვლის ფერმენტების დეფექტი, რაც იწვევს თირკმელზედა ჯირკვლის ანდროგენების ჭარბ წარმოქმნას. ყველაზე ხშირი მიზეზია 21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტი; სხვა ფერმენტების (11β-ჰიდროქსილაზა, 3β-ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა) დეფექტები შედარებით იშვიათია. ყველა შემთხვევაში, პათოფიზიოლოგია გულისხმობს კორტიზოლის პროდუქციის შემცირებას, რაც კომპენსატორულად ასტიმულირებს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის სეკრეციას, შედეგად კი თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზიას; სტეროიდული ჰორმონების დონის გაზრდისა და ფერმენტების ბლოკის პარალელურად ირთვება ალტერნატიული მეტაბოლური გზები, რაც იწვევს ანდროგენების ჭარბად წარმოქმნის [41].

კლასიკური თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზია (მარილდამკარგავი და ვირილური ფორმები) მდებარეობითი სქესის პაციენტებში ვლინდება დაბადებიდანვე ამბისექსუალური გენიტალიებით. შესაბამისად ადვილია დიფერენციალური დიაგნოზის გატარება პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან, მაგრამ ადრენო-გენიტალური სინდრომის არაკლასიკური (გვიან გამოვლენილი) ფორმა, რომელიც ვლინდება ადრეულ მოზარდობის ხანაში პუბერტატის ნაადრევად დადგომით, ან ახალგაზრდებში ჰიპერანდროგენიზმით, ძალიან ჰგავს საკვერცხეების პოლიცისტოზის სინდრომს [55]. რეკომენდირებულია არაკლასიკური ფორმის ადრენო-გენიტალური სინდრომის გამორიცხვა ჰიპერანდროგენიზმის მქონე ყველა ქალში, განსაკუთრებით კი შემდეგი მონაცემების არსებობისას: ჰირსუტიზმის ნაადრევი გამოვლინება (პრე ან პერიმენარხეს პერიოდში, ნაადრევი ადრენარხეს ჩათვლით), დაავადების ოჯახური ისტორია და მაღალი

რისკის ეთნიკური ჯგუფები (ხმელთაშუა ზღვის, სლავური, აშკენაზი ებრაული წარმოშობის) [55, 100].

დიაგნოზის დასმა ხდება კლინიკური სიმპტომების – ოლიგო-ამენორეა, ჰირსუტიზმი ან აკნე და ლაბორატორიული ჰორმონული ანალიზების გათვალისწინებით – 17-ჰიდროქსიპროგესტერონის დონის მატება. დეჰიდროეპიანდროსტერონსულფატის მატება ყოველთვის შეიძლება არც დაფიქსირდეს NCAH-ის მქონე პაციენტებში [41]. ცნობილია ასევე, რომ NCAH არ არის დაკავშირებული სმი მატებასთან [13]. NCAH უნდა გამოირიცხოს ბაზალური, ფოლიკულური ფაზის 17-ჰიდროქსიპროგესტერონის დონის შეფასებით ყველა პაციენტში, რომელსაც აღენიშნება ჰირსუტიზმი, მიუხედავად იმისა აღინიშნება თუ არა მეტაბოლური დარღვევები და პოლიცისტური საკვერცხეები; NCAH მქონე ქალებს ხშირად აღენიშნებათ რეგულარული მენსტრუალური ციკლი, ზოგჯერ ნორმალური ოვულაცია და ნაკლებად გვხვდება LH/FSH-ის ფარდობა >2 -ზე ან პოლიცისტური საკვერცხეები [100].

1.4.6. უნაყოფობა და სხეულის მასის ინდექსი

უნაყოფობა ზოგადად განისაზღვრება, როგორც ერთწლიანი დაუცველი რეგულარული სქესობრივი კონტაქტის შედეგად ორსულობის არ დადგომა [104]. ზოგიერთი ავტორი უპირატესობას ანიჭებს ტერმინ – „სუბფერტილობას“, როდესაც არ აღინიშნება სტერილობა, არამედ სახეზეა რეპროდუქციული პრობლემები. ახალგაზრდა ჯანმრთელი წყვილების 85-90% შემთხვევაში ჩასახვა ხდება დაუცველი სქესობრივი ცხოვრების დაწყებიდან 1 წლის, უხშირესად 6 თვის განმავლობაში. შესაბამისად უშვილობა აღინიშნება წყვილთა 10-15%-ში [53, 133].

ფერტილობა იკლებს ასაკის მატებასთან ერთად. კვლევები ადასტურებს, რომ ქალის ფერტილობა პიკს აღწევს 20-დან 24 წლამდე ასაკში. 25-29 წლისათვის ფერტილობა იკლებს

4-8%-ით 30-დან 34 წლამდე 15-19%-ით, 35-39 წლებში 26-46%-ით და 40-45 წლებში 95%-ით [18, 81].

ბუნებრივ პოპულაციაში ფერტილობის დონეზე განვლენას შეიძლება ახდენდეს სხვადასხვა გენეტიკური და სოციალურ-ეკონომიური ფაქტორები.

უშვილობის მთავარი მიზეზებია: ოვულაციური დისფუნქცია (20-40%), ტუბალური და პერიტონეული პათოლოგია (30-40%) და მამაკაცის ფაქტორები (30-40%); შედარებით იშვიათია საშვილოსნოს პათოლოგია და დანარჩენი აუხსნელი ფაქტორებია (უცნობი გენეზის). გარკვეულწილად თითოეული მიზეზის არსებობა ასაკთან ერთად იცვლება. ოვულაციის დისფუნქცია პრევალირებს ახალგაზრდებში, ტუბალური და პერიტონეული ფაქტორები - თანაბრად, ხოლო მამაკაცის ფაქტორები და უცნობი გენეზის ინფერტილობა სჭარბობს ასაკოვან წყვილებში [80, 83].

ცხოვრების წესი და გარემო ფაქტორები დიდად ახდენს გავლენას უშვილობაზე. ქალებში, რომლებიც ცდილობენ დაორსულებას, რეკომენდირებულია მიაღწიონ სმი 20-35 კგ/მ². ინფერტილობის მაღალი რისკი დადგენილია ორივე, ჭარბი წონისა და მასის დეფიციტის შემთხვევაში [54].

კვლევებით დადასტურებულია, რომ ანოვულაციური გენეზის ინფერტილობის რისკი ყველაზე მაღალია სიმსუქნის (სმი>27) შემთხვევაში, მაგრამ ასევე მომატებულია ჭარბი წონისა (სმი 25-26.9) და მასის დეფიციტის (სმი<17) შემთხვევებშიც.

სიმსუქნისას ოვარიული ფუნქცია დარღვეულია სექს ჰორმონ შემაკავშირებელი გლობულინის დათრგუნვის, გაზრდილი ინსულინრემისტენტობისა და თავისუფალი ანდროგენების მატების გამო. ინსულინრემისტენტობა და შემდგომი ჰიპერანდროგენია მოიაზრება საკვერცხეების პოლიცისტოზის პათოფიზიოლოგიაშიც და შეიძლება წარმოადგენდეს უფრო ხშირი ასიმპტომური ენდოკრინული დისბალანსის მიზეზსაც, რაც საფუძვლად უდევს ანოვულაციური გენეზის ინფერტილობას [44, 54, 112, 119].

სხეულის მასის მეორე უკიდურესობა – დეფიციტი ასოცირებულია ესტრადიოლის დაბალ დონესთან და ოვარიული აქტივობის დათრგუნვასთან [44].

მთელი რიგი კვლევები არსებობს, რომელიც ამტკიცებს, რომ ათლეთ ქალებს, რომელთაც აქვთ დაბალი სხეულის მასა, აღენიშნებათ რეპროდუქციული პრობლემები. კვლევებმა აჩვენეს, რომ ინფერტილობის მიზეზთა 12% სხეულის მასის დეფიციტისთან ანუ დაბალ სმი-სთან არის დაკავშირებული [109, 135].

სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს რეპროდუქციულ ფუნქციაში. სასქესო სტეროიდები ცხიმში ხსნადია და შესაბამისად ცხიმოვან ქსოვილში ინახება. დაბალი სმი-ს მქონე ქალები ნაკლები რაოდენობით გამოიმუშავენ ესტროგენებს, რაც მენსტრუალური ციკლის დარღვევას იწვევს [59, 119].

აღსანიშნავია, რომ დაბალი სმი ყველა ქალის რეპროდუქციულ ფუნქციაზე არ ახდენს ზეგავლენას. პრობლემა დგება, როცა იგი უარყოფითად მოქმედებს მენსტრუალურ ციკლზე ან ოვულაციაზე (შესაძლოა მენსტრუაცია დარღვეული არ იყოს, მაგრამ ოვულაცია არ ხდებოდეს) [29, 54].

სმი-ს იდეალური დონე ინდივიდუალურია და არ არის ზუსტად დადგენილი. თუ ქალს დაბალი წონა აღენიშნება სწორი კვებითი რეჟიმის, სწორი ვარჯიშისა და ჯანსაღი ცხოვრების წესის შედეგად, როგორც წესი ასეთი სხეულის მასის დეფიციტი პრობლემას არ იწვევს. თუ ქალი გამხდარია გადაჭარბებული ვარჯიშისა და მკაცრი დიეტის ფონზე, მაშინ მისი ფერტილობისა და დაორსულების შანსები დაბალია .

ნებისმიერი ქალისთვის ვარჯიშის ადექვატური დონე ინდივიდუალურია. ვარჯიშის დროს სხეულში გამოიყოფა ენდორფინები. ეს იწვევს ეიფორიის შეგრძნებას. ენდორფინები ორგანიზმში ზრდის პროლაქტინის დონეს, რაც თავის მხრივ დაორსულების შესაძლებლობას ამცირებს [109].

ამრიგად, გადაჭარბებული ვარჯიში, არაჯანსაღი კვება და დაბალი სმი რეპროდუქციულ ფუნქციაზე (ფერტილობაზე) უარყოფითად მოქმედებს. ცხოვრების ჯანსაღი წესი, ადექვატური ძილი, კვება და ვარჯიში, რაც ჯანსაღ სმი-ს განაპირობებს, დადებითად აისახება ფერტილობაზე [31].

1.4.7. რეპროდუქციული დანაკარგები და სხეულის მასის ინდექსი

სხეულის მასის სიჭარბე ან დეფიციტი უარყოფით გავლენას ახდენს რეპროდუქციულ ფუნქციაზე. სიმსუქნის პრევალენტობა ინფერტილურ ქალებში ძალიან მაღალია. რეპროდუქციაზე სხეულის მასის გავლენის მექანიზმები მოიცავს მენსტრუალურ დარღვევებსა და ანოვულაციას, მაგრამ ეს პრობლემები მოგვარებადია დამხმარე რეპროდუქციული საშუალებებით [131].

ზოგიერთი მტკიცებულების მიხედვით, სპონტანური აბორტის რისკი პროგრესულად მატულობს ჭარბი წონისა და სიმსუქნის დროს, მაშინ როცა მასის დეფიციტის შემთხვევაში აბორტის რისკი იგივეა, რაც ნორმალური წონის შემთხვევაში [132].

ერთერთი კოჰორტული კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ (ექსტრემალური – უკიდურესი) სმი არ ახდენს გავლენას ოვულაციაზე, ფერტილობასა და ორსულობის დონეზე. მხოლოდ 35-ზე მაღალი სმი-ს შემთხვევაში იზრდება აბორტის რისკი და შესაბამისად დაბალია ცოცხლადშობადობა. ხოლო დაბალ და ნორმალურ სმი-ს შორის არ დადგინდა არანაირი სხვაობა დამხმარე რეპროდუქციული მკურნალობისა და მიღებული ორსულობის გამოსავლის თვალსაზრისით [128].

სხვა კვლევებით კი დადგენილია, რომ მასის დეფიციტის მქონე ქალებს, რომელთაც დაბალი სმი აღენიშნებათ ორსულობის დადგომამდე, სპონტანური აბორტის მაღალი რისკი აქვთ [57].

კვებითი დარღვევები (ნევროზული ანორექსია, ატიპიური ანორექსია ნევროზა, ნევროზული ბულიმია, ატიპიური ნევროზული ბულიმია და ბინგე ეატინგ – გაუკონტროლებელი კვების ეპიზოდები) ფსიქიატრიული დარღვევებია, რაც ხშირად გვხვდება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში. კვლევებით დადასტურებულია, რომ კვებითი დარღვევები ასოცირებულია რეპროდუქციულ პრობლემებთან: ინფერტილობასთან,

დაუგეგმავ ორსულობასთან და მზარდ რისკს წარმოადგენს ინდუცირებული თუ თვითნებითი აბორტისთვის. კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ კვებითი დარღვევების ანამნეზი უარყოფით გავლენას ახდენს რეპროდუქციული ჯანმრთელობის გამოსავალზე. კვებითი დარღვევების მქონე ქალებში მნიშვნელოვნად დაბალია ორსულობებისა და მშობიარობების რიცხვი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ნევროგენული ბულიმია განსაკუთრებულად ასოცირებულია ხელოვნური აბორტის მაღალ რისკვთან, მაშინ როცა გაუკონტროლებელი კვებითი ეპიზოდები დაკავშირებულია თვითნებით აბორტებთან [75].

1.4.8. დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები და სხეულის მასის ინდექსი

კვლევებით დადგინდა, რომ მაღალი ან დაბალი სმი ამცირებს დამხმარე რეპროდუქციული საშუალებებით მიღებული ორსულობის ალბათობას [131, 132].

სხეულის ჭარბი წონა და სიმსუქნე დაკავშირებულია დაბალ ოვარიულ პასუხთან და უარყოფითად მოქმედებს ინ-ვიტრო განაყოფიერების გამოსავალზე. მაღალი სმი უარყოფითად მოქმედებს ორსულობის გამოსავლის ყველა პარამეტრზე, ორსულობის დადგომის, აბორტისა და ცოცხლადშობადობის მაჩვენებლების ჩათვლით. სიმსუქნის შემთხვევაში საჭირო ხდება უფრო ხანგრძლივი სტიმულაცია და პრეპარატების მნიშვნელოვნად მაღალი დოზების გამოყენება, მიღებული კვერცხუჯრედების ხარისხი და რაოდენობა იკლებს. ზოგადად ფერტილობის დონე მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე ნორმალური სმი მქონე ქალებში [42, 103, 144].

კვლევათა უმეტესობით, ჭარბი წონა და სიმსუქნე ასოცირებულია აბორტის მაღალ რისკთან და ოვარიულ სტიმულაციაზე სუსტ პასუხთან IVF-ICSI-ს დროს. მასის დეფიციტის შემთხვევაში კი ნორმალურ სმი-სთან შედარებით არ დადგინდა განსხვავება ოვარიული

სტიმულაციის და ინვიტრო განაყოფიერების გამოსავლის შედეგების თვალსაზრისით, თუმცა დადგინდა კორელაცია დაბალ სმი-სა და კლინიკური ორსულობის დაბალ დონეს შორის [72]. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით კი სრულიად არ დადგინდა სხეულის მასის დეფიციტის კორელაცია (სმი<18.5) IVF-ICSI-ს ცუდ გამოსავალთან [42].

მაღალი სმი-ს დამხმარე რეპროდუქციულ ტექნოლოგიებზე გავლენის შესახებ მტკიცებულებებზე არსებული აზრთა სხვადასხვაობა შეიძლება ითქვას, რომ მეტნაკლებად გადაწყდა არსებული კვლევების მეტა-ანალიზით. შესწავლილ იქნა 1966-2010 წლებში ჩატარებული 33 კვლევა (47.967 მკურნალობის ციკლი) სმი-ს IVF/ICSI-ზე გავლენის შესახებ. შედეგებმა აჩვენეს, რომ ჭარბი წონისა და სიმსუქნის (სმი > 25) დროს მნიშვნელოვნად დაბალია კლინიკური ორსულობის (RR=0.90, P<0.0001) და ცოცხლადშობადობის (RR=0.84, P=0.0002), ხოლო მნიშვნელოვნად მაღალია თვითნებითი აბორტის (RR=1.31, P < 0.0001) დონე, ნორმალური სმი-ს მქონე ქალებთან შედარებით (სმი <25).

ამრიგად, IVF-ICSI მკურნალობის ციკლისას მაღალი (მომატებული) სმი ასოცირებულია ორსულობის უარყოფით გამოსავალთან, ცოცხლადშობადობის დაბალი მაჩვენებლის ჩათვლით [110].

ამგვარად, არსებულ სამეცნიერო ლიტერატურაში საკმაოდ ფართოდ არის გაშუქებული კვებითი ქცევის დარღვევებთან და სხეულის მასის სწრაფ ცვლილებებთან დაკავშირებული მენსტრუალური და რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები. ამასთან ნაკლებად არის გაშუქებული ბავშვობიდან არსებული სხეულის მასის დეფიციტისა და სიჭარბის გავლენა სქესობრივ განვითარებაზე, მენსტრუალურ და რეპროდუქციულ ფუნქციაზე, რაც აქტუალურს ხდის ამ პრობლემის უფრო ღრმად შესწავლას.

თავი 2. მასალა და მეთოდოლოგია

2.1. კვლევის დიზაინი

კვლევის დიზაინი - პროსპექტული, ჯვარედინ-სექციური კვლევა.

2.2. კვლევის ობიექტი

ჩატარებული პროსპექტული ჯვარედინ-სექციური კვლევისათვის მკურნალობის დაწყებამდე შერჩეულ იქნა მასის დეფიციტის ან ჭარბი წონის/სიმსუქნის მქონე 103 ახალგაზრდა ქალი იმ პაციენტთაგან, რომელთაც ი. ჟორდანიას სახელობის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტს მომართეს 2012 წლის სექტემბრიდან 2014 წლის აპრილამდე პერიოდში, სხვადასხვა რეპროდუქციული პრობლემების (მენსტრუალური ციკლის დარღვევები, მტკივნეული მენსტრუაცია, აკნე, ჭარბთმიანობა და ა.შ.) გამო და ამავე დროს აღენიშნებოდათ სხეულის მასის დეფიციტი ან სიჭარბე. პაციენტთა ასაკი შეესაბამებოდა 12-30 წელს. ი. ჟორდანიას სახ. ს/კ ინსტიტუტის ადგილობრივმა ეთიკურმა კომიტეტმა დაადასტურა კვლევა და ყოველმა პაციენტმა ხელი მოაწერა ინფორმირებულ თანხმობას.

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები იყო:

- ასაკი - არაუმეტეს 30 წლისა, მენარხედან გასული 2 წელი პაციენტებში, რომლებიც მენსტრუირებდნენ;
- სმი <18.5 ან ≥ 25 კგ/მ²;
- ანამნეზში მასის დეფიციტი, ჭარბი წონა ან სიმსუქნე ბავშვობის პერიოდიდან, რომელიც დადასტურებული იყო სამედიცინო დოკუმენტაციით.

კვლევაში არ ჩართვის (გამორიცხვის) კრიტერიუმები იყო:

- ქრონიკული დაავადებები და ენდოკრინული დაავადებები, რომელიც იწვევს მასის დეფიციტს ან სიმსუქნეს;
- კვებითი ქცევის დარღვევები;
- ჰორმონული თერაპია ან კონტრაცეფცია კვლევის დაწყებამდე 6 თვის განმავლობაში.

პაციენტები დაიყო ორ საკვლევ ჯგუფად - მასის დეფიციტის მქონე - 48 ახალგაზრდა ქალი და ჭარბი წონის ან სიმსუქნის მქონე 55 ქალი. პაციენტთა საშუალო ასაკი ჯგუფებს შორის მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა: დაბალი სმი-ს ჯგუფში საშუალო ასაკი იყო 20.1 წელი, ხოლო მაღალი სმი-ს ჯგუფში - 20.9 წელი ($P=.023$).

2.3. კვლევის მეთოდები

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა სრული კლინიკურ-ჰორმონული გამოკვლევა. შეგროვებული იქნა სრული ანამნეზი: ასაკი, მენარხეს ასაკი, მენსტრუალური ციკლის ხასიათი, მენსტრუალური ციკლის დარღვევის ასაკი, სხეულის მასის ცვლილებების ასაკი, სხეულის მასის ინდექსი ბავშვობიდან მენარხემდე და მის შემდეგ, დერმატოპათიების გამოვლენის ასაკი, მენსტრუალური დარღვევების ხასიათი, რეპროდუქციული ფუნქცია, ფერტილობის პრობლემები. შეფასდა მომართვის პერიოდში სიმალლე, წონა და სმი (წონა კილოგრამებში შეფარდებული სიმალლის კვადრატთან მეტრებში), სიმსუქნის ხარისხი, სხეულის ცხიმოვანი მასის გადანაწილება (თეძო-წელის გარშემოწერილობის ფარდობა), ჰირსუტიზმი (ფერიმან-გალვეის მოდიფიცირებული შკალით ჰირსუტული რიცხვი >8 -ზე), აკნე (მსუბუქი, საშუალო, მძიმე), სტრიები (თეთრი, ფერადი - ვარდისფერი ან წითელი) და

ჰიპერპიგმენტაცია (შავი აკანთოზი). სქესობრივი განვითარების შეფასება მოხდა ტანერის შკალით.

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა გინეკოლოგიური გამოკვლევა და ასევე გინეკოლოგიური ულტრაბგერითი გამოკვლევა Volusson S 6 აპარატზე; შეფასდა საკვერცხეების საშუალო მოცულობა, ანტრალური ფოლიკულების რიცხვი და ფოლიკულების ზომები.

ჰორმონული პარამეტრების განსაზღვრა ხდებოდა ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში (ბოლო მენსტრუალური ციკლიდან მე-2-5 დღეებში). ყველა პაციენტს ჩაუტარდა შემდეგი ჰორმონების კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლის შრატში დილას 9-10 სთ-ზე, უზომზე: ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი - ფმჰ / FSH, მალუთენინიზებელი ჰორმონი - ლჰ / LH, ესტრადიოლი - E2, საერთო ტესტოსტერონი - TT, პროლაქტინი - PRL, MiniVidas Analyzer, Biomeriux sa France, Italy აპარატზე; თავისუფალი ტესტოსტერონი - FT, სექს-ჰორმონ შემაკავშირებელი გლობულინი - SHBG, დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატი - DHEA-S, 17-ალფა-ჰიდროქსიპროგესტერონი - 17 α -OHP, ანტიმიულერის ჰორმონი - AMH, IFA HumaReader HS, Germany აპარატზე. კორტიზოლის განსაზღვრა განხორციელდა (IFA HumaReader HS, Germany აპარატზე). ინსულინ-რეზისტენტობის შეფასება ჰომა-ინდექსით - HOMA-IR მოხდა მხოლოდ ჭარბწონიან ან მსუქან პაციენტებში. 4 შემთხვევაში განისაზღვრა კარიოტიპი პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების კულტურაში.

2.3.1. სხეულის მასის ინდექსის განსაზღვრა

სხეულის მასის ინდექსი (Quetelet Index) ისაზღვრებოდა G. Brey-ს (1978წ) მიერ მოწოდებული ფორმულით: სხეულის წონა კილოგრამებში შეფარდებული სხეულის სიმაღლის კვადრატთან მეტრებში ($\text{კგ}/\text{მ}^2$).

სმი-ს შესაფასებლად გამოყენებული იქნა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2004 წლის გადახედვის შედეგად დამტკიცებული საერთაშორისო კლასიფიკაცია. სმი-ს მაჩვენებლები არ არის ასაკზე დამოკიდებული. ნორმად მიჩნეული იქნა სმი - 18.5-24.99 კგ/მ², სხეულის მასის დეფიციტად - სმი <18.5 კგ/მ², ჭარბ წონად - სმი ≥ 25კგ/მ², ხოლო სიმსუქნედ - სმი ≥ 30კგ/მ².

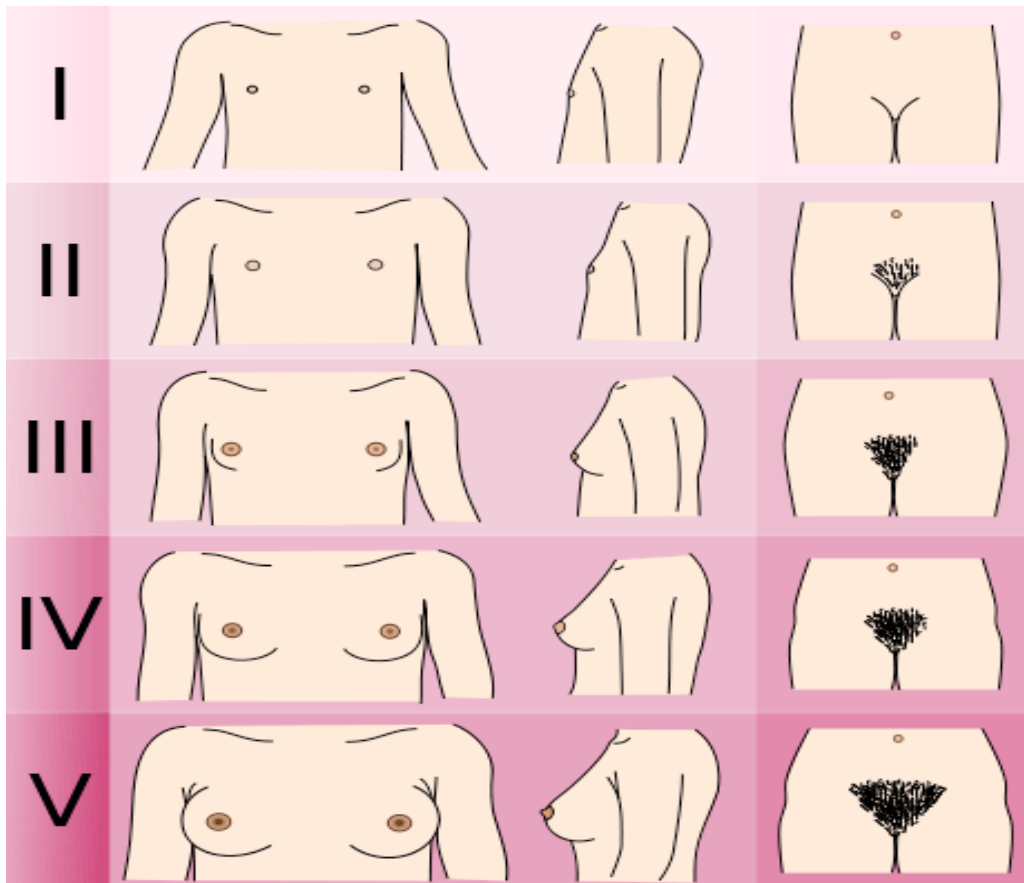
2.3.2. სხეულის ცხიმოვანი მასის გადანაწილების შეფასება

სხეულის ცხიმოვანი მასის გადანაწილების თავისებურებების (თანაბარი, აბდომინური, გინოიდური) დადგენის მიზნით ხდებოდა წელისა და ბარძაყის გარშემოწერილობის (სანტიმეტრებში) თანაფარდობის განსაზღვრა. ზემო ტიპის, ვისცერალური, აბდომინალური ანუ მამაკაცური ტიპის სიმსუქნის დროს, წელისა და ბარძაყის გარშემოწერილობის თანაფარდობის ინდექსად მიჩნეული იყო 0.8-ზე მეტი მაჩვენებელი, ხოლო ქვემო, ქალური ანუ გინოიდური ტიპის სიმსუქნის დროს - 0.8-ზე ნაკლები.

2.3.3. სქესობრივი განვითარების შეფასება

სქესობრივი განვითარების შეფასებისას ხდებოდა ტელარხეს, პუბარხესა და მენარხეს ჩამოყალიბების თავისებურებების დადგენა. სქესობრივი განვითარების შეფასება ხდებოდა ტანერის შკალით (სურათი 4) ძუძუს (სარძევე ჯირკვლისა და არეოლის), ბოქვენისა და ილლიის თმის განვითარების შეფასებით.

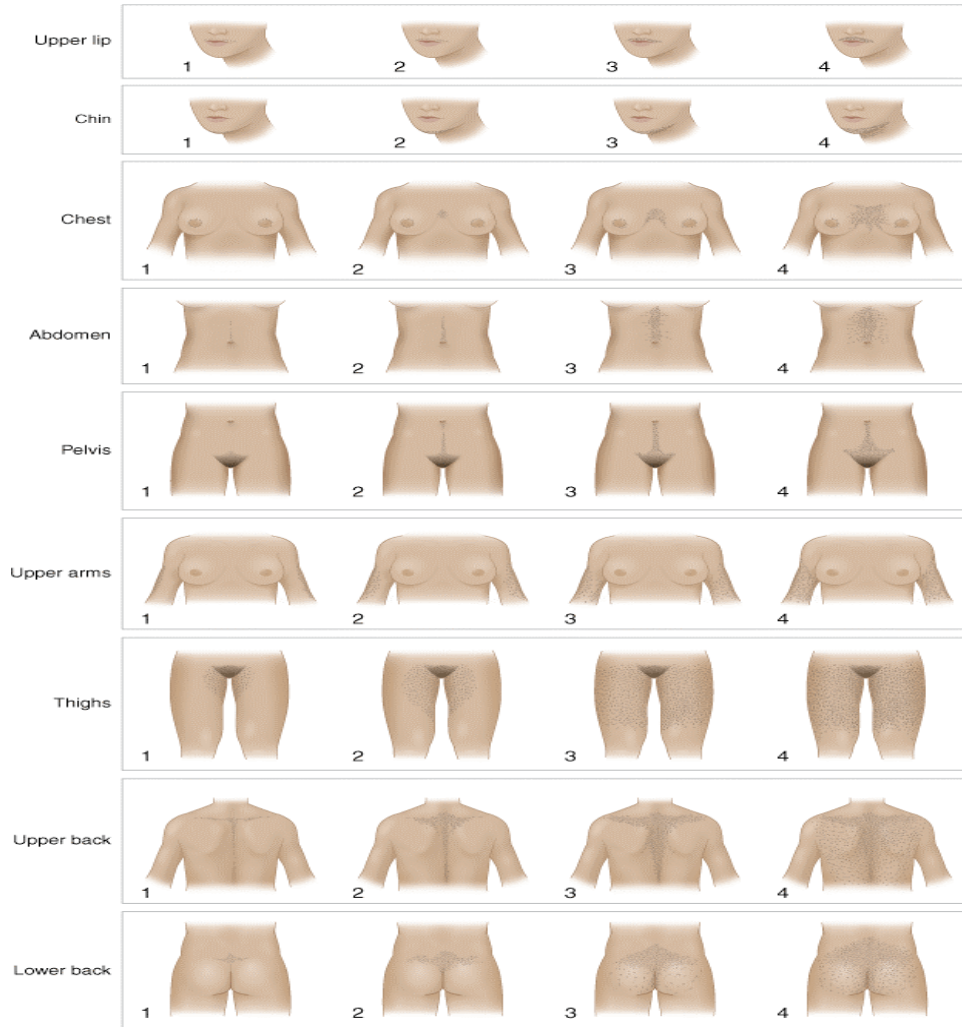
სურათი 4. ტანერის შკალა (ძუძუსა და ბოქვენის თმიანობის მიხედვით)



2.3.4. ჰირსუტული რიცხვის განსაზღვრა

ჰირსუტული რიცხვი ისაზღვრებოდა Ferriman-Gallway (1961წ) მოდიფიცირებული სქემის მიხედვით, რაც ითვალისწინებს სხეულზე გამოყოფილ 9 ზონაზე 4 ქულიანი სისტემით თმიანობის ინტენსივობის შეფასებას. ჰირსუტული რიცხვი >8-ზე ითვლებოდა ჭარბთმიანობად (სურათი 5).

სურათი 5. მოდიფიცირებული ფერიმან-გალვეის შკალა



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J; *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

2.3.5. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დადგენის კრიტერიუმები

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოსტიკა ხდებოდა როტერდამის 2003 წლის კონსენსუსის მიხედვით. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზის დასასმელად გამოყოფილი 3 კრიტერიუმიდან, 2 მაინც უნდა იყოს დადებითი:

1. ოლიგოამენორეა და/ან ანოვულაცია
2. სისხლში ჰიპერანდროგენია და/ან კლინიკური ჰიპერანდროგენია
3. პოლიცისტური საკვერცხეები დადგენილი ულტრაბგერითი კვლევით (პოლიცისტური საკვერცხეების დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმად ითვლებოდა თუ ერთ საკვერცხეში მაინც აღინიშნებოდა 2-9 მმ ზომის 12-ზე მეტი სითხური ჩანართი და/ან საკვერცხეების მოცულობა აღემატებოდა 10სმ³-ს (როტერდამის კონსენსუსი 2003წ)).

ამავე დროს, გამორიცხული უნდა იყოს ყველა სხვა შესაძლო მიზეზი, რომელსაც ახასიათებს არარეგულარული მენსტრუალური ციკლი და ჰიპერანდროგენია (ადრენო-გენიტალური სინდრომი, კუშინგის სინდრომი, ჰიპერპროლაქტინემია, ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნე).

სხვა დიაგნოზების დასმა ხდებოდა შესაბამისი კლინიკურ-ჰორმონული ინსტრუმენტული კვლევების საფუძველზე.

2.3.7. მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება

სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა IBM SPSS 20-ის მეშვეობით (Statistical Package for Social Sciences, Version 20). წარმოდგენილი მონაცემები და დასკვნები ეფუძნება სანდოობის .05 დონეს (ანუ სარწმუნოების მაჩვენებელი $P < .05$ -ზე მიჩნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ), 95%-იანი ნდობის ინტერვალით.

გამოყენებულ იქნა:

1. აღწერითი სტატისტიკიდან:

1.1. კროსტაბულიაცია;

1.2. ცენტრალური ტენდენციის საზომი (საშუალო არითმეტიკული);

1.3. ვარიაბელობის საზომი (სტანდარტული გადახრა);

2. ჯგუფების შედარებისთვის:

2.1. X^2 (კატეგორიული მონაცემებისთვის);

2.2. ლევენის (F) კრიტერიუმი დისპერსიის ჰომოგენურობის შესამოწმებლად;

2.3. t-კრიტერიუმი დამოუკიდებელი ზერჩევისთვის (რაოდენობრივი მონაცემებისთვის)

2.4. პირსონის კორელაციური ანალიზი მონაცემებს შორის კორელაციური კავშირის დასადგენად

ყველგან სადაც მიღებული იქნა სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგი, მითითებულია შესატყვისი კრიტერიუმის მნიშვნელობა.

რაოდენობრივი ცვლადები წარმოდგენილია \pm სტანდარტული გადახრებით, ხოლო კატეგორიული ცვლადები - პროცენტებით.

თავი 3. საკუთარი გამოკვლევის შედეგები

3.1. პაციენტების კლინიკური მახასიათებლები

კვლევაში მონაწილეობას იღებდა 12-30 წლის 103 მდედრობითი სქესის პაციენტი. სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით პაციენტთა განაწილება მოხდა ორ ჯგუფში: სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტები ($n=48$) ($\text{სმი} < 18.5 \text{კგ/მ}^2$) და სხეულის მასის სიჭარბის ან სიმსუქნის მქონე პაციენტები ($n=55$) ($\text{სმი} \geq 25 \text{კგ/მ}^2$). პაციენტთა საშუალო ასაკი ჯგუფებს შორის მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა: დაბალი სმი-ს ჯგუფში საშუალო ასაკი იყო 20.1 წელი, ხოლო მაღალი სმი-ს ჯგუფში - 20.9 წელი ($P=.023$).

3.1.1. პაციენტთა შეფასება სხეულის მასის მიხედვით

ყველა პაციენტს (სხეულის მასის დეფიციტით - 48 და სხეულის მასის სიჭარბით ან სიმსუქნით - 55) ჰქონდა სხეულის მასის პრობლემები ბავშვობის ასაკიდან, მაგრამ მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა 63.3%-ს და მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა 33.3%-ს მენარხეს პერიოდის შემდეგ აღენიშნებოდათ სხეულის მასის ინდექსის ცვლილების პროგრესირება. სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტების ჯგუფში საშუალო სმი შეადგენდა 17.15კგ/მ^2 -ს ($15-18.49 \text{კგ/მ}^2$)(SD 0.91), ხოლო სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში - 31.30კგ/მ^2 -ს ($25-47 \text{კგ/მ}^2$)(SD 5.6). პაციენტთა განაწილება ჯგუფებში სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით მოყვანილია ცხრ. 3-ში.

ცხრილი 3. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა განაწილება სმი-ს მიხედვით (%)

სმი კგ/მ ²	სხ. მასის დეფიციტი n(%)	სხ. მასის სიჭარბე n(%)	P
<16	6 (12.5%)	0	.000 (#)
16-16.99	8 (16.7%)	0	
17-18.49	34 (70.8%)	0	
18.5-24.99	0	0	
25-29.9	0	27 (49.1%)	
30-34.9	0	15 (27.3%)	
35-39.9	0	7 (12.7%)	
>40	0	6 (10.9%)	
ჯამი n	48 (100%)	55 (100%)	

შენიშვნა: სმი-ს კლასიფიკაცია ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2004 წ გადახედვის მიხედვით

X² ტესტი

P < .05 მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ

ჭარბწონიან პაციენტთა 74.5%-ს აღენიშნებოდა სხეულის ცხიმოვანი საფარველის აბდომინური ხასიათის გადანაწილება (თეძო-წელის გარშემოწერილობა > 0.8), ხოლო სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში აღინიშნებოდა თანაბარი (66.7%) ან გინოიდური (31.3%) ტიპის გადანაწილება (P=.000) (ცხრილი 4).

ცხრილი 4. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა განაწილება გაცხიმოვნების ტიპის მიხედვით.

გაცხიმოვნების ტიპი	სმი < 18.5	სმი ≥ 25	P
თანაბარი	66.7%	16.4%	.000 #
აბდომინური	2.1%	74.5%	
გინოიდური	31.3%	9.1%	
ჯამი	100%	100%	

შენიშვნა: X² ტესტი

P < .05 მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ (#)

3.1.2. პაციენტთა სქესობრივი განვითარების შეფასება

სქესობრივი განვითარების შეფასება ტანერის შკალით ჩატარდა 12-18 წლის ასაკის 45 მოზარდ პაციენტს, მათგან 22-ის სხეულის მასის ინდექსი < 18.5კგ/მ², ხოლო 23-ის ≥ 25კგ/მ². ტანერის შკალით სქესობრივი განვითარების შეფასება მოხდა აგრეთვე პაციენტებში გონადების დისგენეზიით ასაკისგან დამოუკიდებლად (1 პაციენტი).

დადგინდა, რომ Ma-0 აღენიშნებოდა მხოლოდ ერთ მოზარდ პაციენტს გონადების დისგენეზიით (სმი<18.5კგ/მ²), რომელსაც გამოუვლინდა ბოქვენის თმიანობა P-2 და აქსილარული თმიანობა Ax-1.

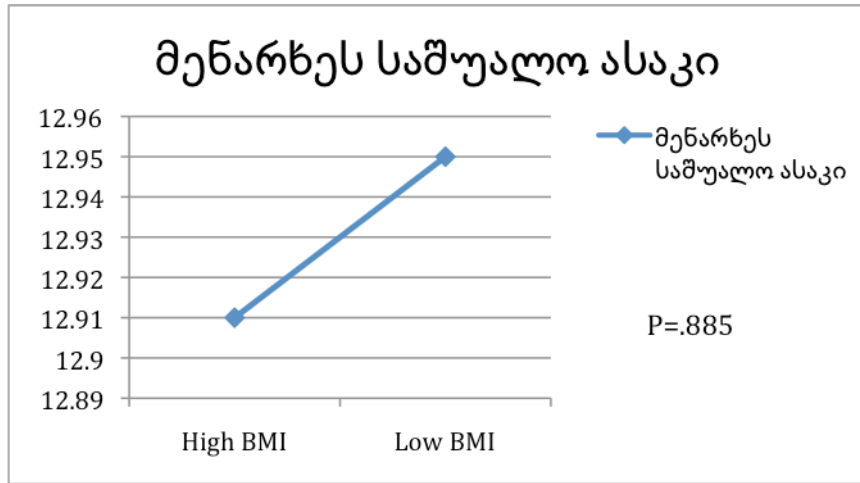
22 წლის პაციენტს (სმი<18.5კგ/მ²), რომელსაც აღენიშნებოდა 8 წლის ხანგრძლივობის მეორადი ამენორეა, ტანერის შკალით შეფასებისას გამოუვლინდა სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენა Ma2, P3, Ax2.

დანარჩენი მოზარდი პაციენტების უმრავლესობას, როგორც სხეულის მასის დეფიციტით, ასევე სხეულის მასის სიჭარბე/სიმსუქნით არ აღენიშნებოდა ჩამორჩენა სქესობრივ განვითარებაში. თუმცა, სარძევე ჯირკვლების განვითარება Ma3 და Ma2 დონეზე 2 წელზე მეტი ხნის მომენსტრუირე პაციენტებში სხეულის მასის დეფიციტით აღენიშნებოდა 6 მოზარდს, მაშინ როდესაც მოზარდ პაციენტებში სხეულის მასის სიჭარბით/სიმსუქნით სარძევე ჯირკვლების არასაკმარის განვითარებას არ ჰქონდა ადგილი. აქვე გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ პაციენტებში სხეულის მასის სიჭარბით/სიმსუქნით სარძევე ჯირკვლებში ჭარბად იყო გამოხატული ცხიმოვანი ქსოვილი.

3.1.3. მენსტრუალური ფუნქცია გამოკვლეულ პაციენტებში

მენარხეს ასაკისა (P=.885) და მენსტრუალური ციკლის დარღვევის ასაკის (P=.121) მიხედვით დაბალი სმი-ს და მაღალი სმი-ს ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ იქნა დადგენილი. მენარხეს საშუალო ასაკი შეადგენდა 12.95 წ.-ს (SD 1.48) მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა ჯგუფში და 12.91 წ.-ს (SD 1.63) ჭარბწონიან/მსუქან პაციენტთა ჯგუფში (დიაგრამა 1).

დიაგრამა 1. მენარხეს ასაკი საკვლევ ჯგუფებში



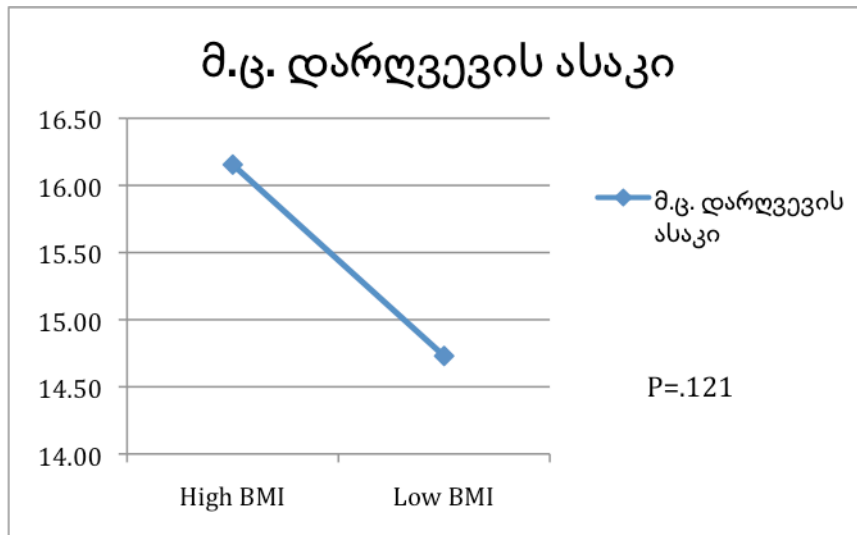
შენიშვნა: F-ტესტი

$P < .05$ მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ

დიაგრამაზე მოყვანილი მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ მიიჩნევა

მენსტრუალური ციკლის დარღვევის საშუალო ასაკი სხეულის მასის სიჭარბის ან სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში შეადგენდა 16.15 წელს (SD 4.720), ხოლო მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა ჯგუფში - 14.74 წელს (SD 3.061) (დიაგრამა 2); თუმცა ეს განსხვავება არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო.

დიაგრამა 2. მენსტრუალური ციკლის დარღვევის საშუალო ასაკები საკვლევ ჯგუფებში



შენიშვნა: F-ტესტი

$P < .05$ მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ

დიაგრამაზე მოყვანილი მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ მიიჩნევა

მენარხეს პერიოდიდან რეგულარული მენსტრუალური ციკლი აღმოჩნდა 5 (10.4%) მასის დეფიციტის მქონე პაციენტში და 11 (20%) ჭარბწონიან/მსუქან პაციენტში. დანარჩენ პაციენტებს აღენიშნებოდათ მენსტრუალური ციკლის სხვადასხვა ტიპის დარღვევა. სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ჯგუფებს შორის არ დადგენილა ($P = .340$). თუმცა, I ამენორეისა და მენომეტრორაგიის მომატებული სიხშირის ტენდენცია შეინიშნება დაბალი სმი-ს მქონე პაციენტებში. მენსტრუალური ციკლის დარღვევის ტიპებს შორის ყველაზე ხშირად აღინიშნება ოლიგომენორეა და იგი თანაბრად იყო განაწილებული ორივე საკვლევ ჯგუფში. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა განაწილება მენსტრუალური ციკლის ხასიათის

მიხედვით მოყვანილია ცხრილ 5-ში, ხოლო მათი განაწილება მენსტრუალური ციკლის დარღვევის სახის მიხედვით დიაგრამა - 3-ზე.

ცხრილი 5. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა განაწილება მენსტრუალური ციკლის ხასიათის მიხედვით(%)

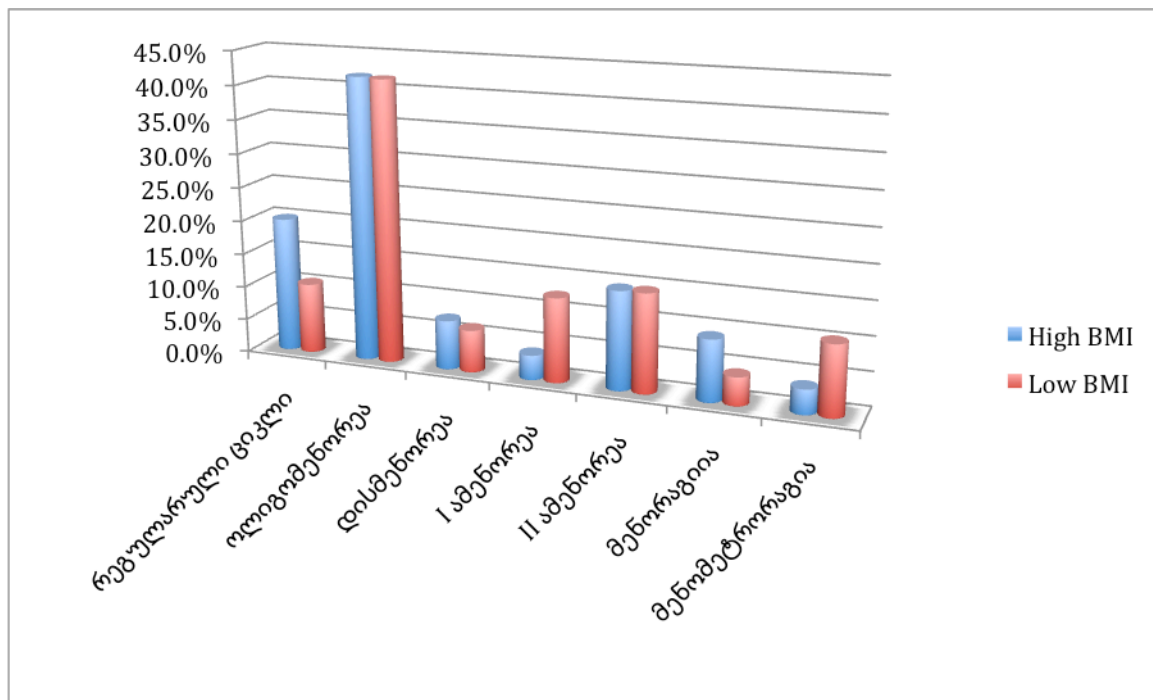
მენსტრუალური ფუნქცია	სმი <18.5	სმი ≥25	P
რეგულარული ციკლი	5 (10.4%)	11 (20%)	.340
I ამენორეა	6 (12.5%)	2 (3.6%)	
II ამენორეა	7 (14.6%)	8 (14.5%)	
ოლიგომენორეა	20 (41.7%)	23 (41.8%)	
დისმენორეა	3 (6.3%)	4 (7.3%)	
მენორაგია	2 (4.2%)	5 (9.1%)	
მენომეტრორაგია	5 (10.4%)	2 (3.6%)	
ჯამი	48 (100%)	55 (100%)	

შენიშვნა: X^2 ტესტი

$P < .05$ მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ

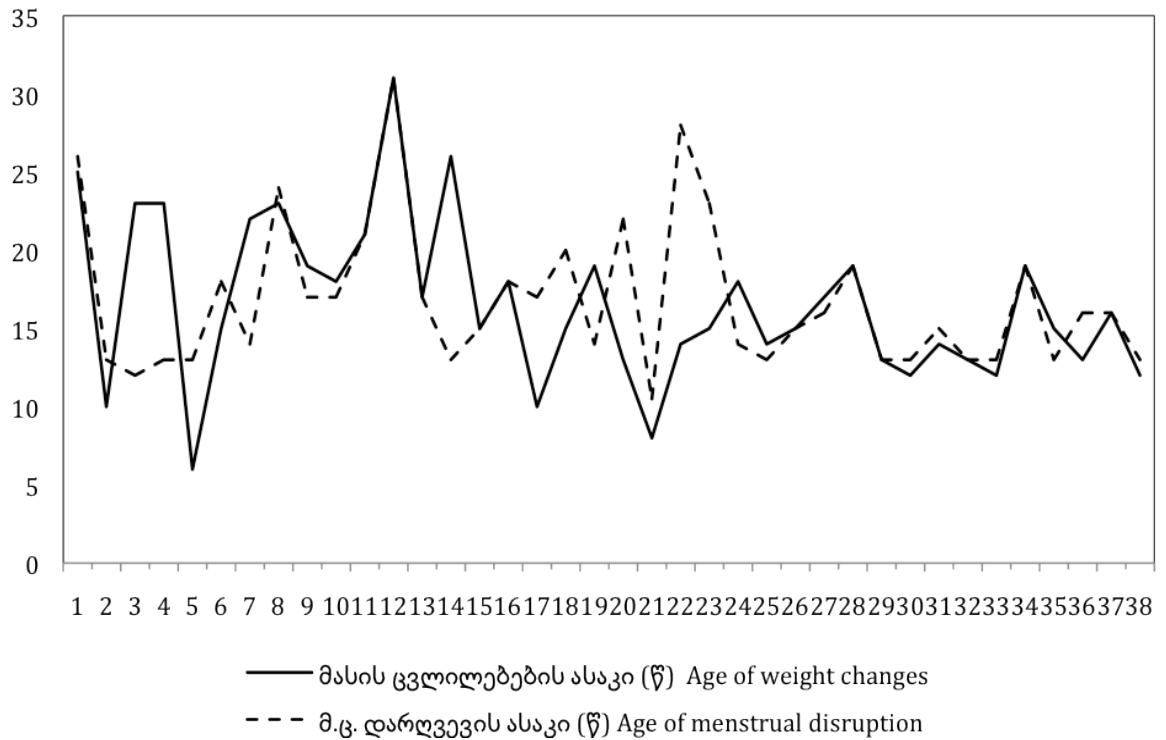
ცხრილში მოყვანილი მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ მიიჩნევა

დიაგრამა 3. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა განაწილება მენსტრუალური ფუნქციის დარღვევის ხასიათის მიხედვით (%).



გამოვლინდა დადებითი კორელაცია მენსტრუალური ციკლის დარღვევასა და სმი-ს ცვლილების პროგრესირებას შორის ($R=0.448$, $P=0.005$) (დიაგრამა 4). მენსტრუალური ციკლის დარღვევების საშუალო ასაკი სხეულის მასის სიჭარბის ან სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში შეადგენდა 16.15 წელს (SD 4.720), ხოლო სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა ჯგუფში - 14.74 წელს (SD 3.061). სხეულის მასის ცვლილებების მკვეთრი პროგრესირება მაღალი სმი-ს ჯგუფში ემთხვეოდა საშუალოდ 16.95 წლის ასაკს (SD 5.652), ხოლო დაბალი სმი-ს ჯგუფში - 13.93 წელს (SD 3.275).

დიაგრამა 4. სხეულის მასის ცვლილებებისა და მენსტრუალური ციკლის დარღვევის საშუალო ასაკების შედარება



3.1.4. დერმატოპათიები გამოკვლეულ პაციენტებში

ჰირსუტიზმის ($P=.049$), სტრიებისა ($P=.000$) და შავი აკანტოზის (ჰიპერპიგმენტაცია) ($P=.000$) სიხშირე სარწმუნოდ სჭარბობდა მაღალი სმი-ს მქონე პაციენტებში, ხოლო აკნეს სიხშირე თითქმის თანაბრად განაწილდა საკვლევ ჯგუფებში ($P=.211$). საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა განაწილება დერმატოპათიების სიხშირისა და სმი-ს მიხედვით მოყვანილია ცხრილ 6-ში.

ცხრილი 6. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა განაწილება დერმატოპათიების სიხშირის მიხედვით (%)

დერმატოპათიები	სმი < 18.5	სმი ≥ 25	P
ჭარბთმიანობა	52.1%	70.9%	.049 #
აკნე	45.8%	58.2%	.211
სტრიები	2.2%	70.9%	.000 #
ჰიპერპიგმენტაცია	6.3%	47.3%	.000 #

შენიშვნა: X^2 ტესტი

P < .05 მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ (#)

გარდა ჰირსუტიზმის არსებობისა, საინტერესოდ მივიჩნიეთ შეფასება ჰირსუტიზმის ხარისხის მიხედვით. აღმოჩნდა რომ მძიმე ხარისხის ჰირსუტიზმის გამოვლინების სიხშირე პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა ჯგუფების მიხედვით.

აკნეს ხარისხის მიხედვით ასევე არ გამოვლინდა მნიშვნელოვანი სხვაობა ჯგუფებს შორის.

სტრიები სარწმუნოდ ხშირი იყო მაღალი სხეულის მასის ინდექსის მქონე პაციენტებში (დაბალი სმი-ს მქონე პაციენტთა 2.2%-ში და მაღალი სმი-ს მქონე 70.9 % პაციენტში), ამასთან შეფერილი სტრიები გამოვლინდა სტრიების მქონე პაციენტთა თითქმის 1/3-ს (სარძევე ჯირკვლები, წელი, ღუნდულოები).

შავი აკანტოზი ასევე სარწმუნოდ ხშირი იყო ჭარბი წონის/სიმსუქნის მქონე პაციენტებში (47.3%) სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებთან შედარებით (6.3%). (ცხრილი 4). სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში შავი აკანტოზი უხშირესად ვლინდებოდა ილღიებში, სარძევე ჯირკვლების ქვეშ და საზარდულში.

3.1.5. გამოკვლეული პაციენტების გინეკოლოგიური სტატუსი

სასქესო თმიანობა ორივე საკვლევი ჯგუფის პაციენტების ნახევარზე მეტში წარმოდგენილი იყო შერეული ტიპის თმიანობით. მამაკაცური ტიპის სასქესო თმიანობა აღენიშნებოდათ მხოლოდ სხეულის მასის სიჭარბის/ სიმსუქნის მქონე პაციენტებს (14 %). მწირი სასქესო თმიანობა გამოუვლინდა მხოლოდ 2 პაციენტს სხეულის მასის დეფიციტით და 1 პაციენტს გონადების დისგენეზიით.

კლიტორის ვირილიზაცია არ აღენიშნა არც ერთ პაციენტს ორივე საკვლევი ჯგუფიდან. ყურადღებას იქცევდა გაბრტყელებული დიდი სასქესო ბაგეების არსებობა პაციენტთა დიდ უმრავლესობაში (n=38) სხეულის მასის დეფიციტით. მცირე სასქესო ბაგეების ჰიპოპლაზია თითქმის თანაბარი სიხშირით გამოვლინდა ორივე საკვლევი ჯგუფში.

საშოს შეფასებისას საყურადღებო იყო სხეულის მასის დეფიციტის მქონე ერთ პაციენტში, დიაგნოზით მიულერის აპლაზია, საშოს აპლაზიის არსებობა (საშოს სიგრძე ზონდით 1.5 სმ) და 1 პაციენტში გონადების დისგენეზიით - ვიწრო გრძელი საშოს არსებობა.

ბიმანუალური გასინჯვის მონაცემებიდან აღსანიშნავი იყო ზონრისებრი საშვილოსნოს არსებობა გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტში.

საშვილოსნოს გამოხატული ჰიპოპლაზია გამოვლინდა სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა 31.6 %-ს, ხოლო სხეულის მასის სიჭარბის/ სიმსუქნის მქონე პაციენტთა 21.2%-ს, საშვილოსნოს არამკვეთრად გამოხატული ჰიპოპლაზია უფრო ხშირი აღმოჩნდა სხეულის მასის სიჭარბის/ სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში, სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა ჯგუფთან შედარებით (60.6% და 15.8% შესაბამისად).

ეს მონაცემები დადასტურდა მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული კვლევის შედეგებით, იმის გათვალისწინებით, რომ მსუქანი პაციენტების ბიმანუალური გასინჯვა ხშირად გაძნელებული და არაზუსტია.

3.1.6. მცირე მენჯის ღრუს ექოსკოპიური გამოკვლევების შედეგები

საკვლევ ჯგუფებში სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ დადგინა მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი გამოკვლევით ანტრალური ფოლიკულების რიცხვის ($P=.322$), საკვერცხეების საშუალო მოცულობისა ($P=.932$) და ფოლიკულების საშუალო ზომების ($P=.959$) მიხედვით (ცხრილი 7). ის ფაქტი, რომ ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა არ განსხვავდებოდა სხეულის მასის სიჭარბისა და დეფიციტის მქონე პაციენტებში, ემთხვევა ანტიმიულერის ჰორმონის დონეების შედარების შედეგსაც (სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ აღინიშნა ჯგუფებს შორის) და ასევე დიაგნოზების განაწილებასაც. ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტებში მომატებული იყო პოლიციისტური საკვერცხეების სინდრომისა და მეტაბოლური დარღვევების შემთხვევებში, ხოლო სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში ოვარიული დისფუნქციის დროს.

ცხრილი 7. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა განაწილება ანტრალური ფოლიკულების რიცხვის, საკვერცხეების საშუალო მოცულობისა და ფოლიკულების საშუალო ზომის მიხედვით

	სმი < 18.5	სმი \geq 25	P
AFC	11.21 \pm 6.67	12.82 \pm 9.29	.322
საკვერცხეების მოცულობა (სმ ³)	7.56 \pm 5.05	7.63 \pm 3.79	.932
ფოლიკულების ზომა (მმ)	4.59 \pm 1.84	4.61 \pm 1.67	.959

შენიშვნა: შედეგები გამოსახულია საშუალო მაჩვენებელს \pm SD (სტანდარტული გადახრა)

F-ტესტი

$P < .05$ მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ

ცხრილში მოყვანილი მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ მიიჩნევა

3.1.7. რეპროდუქციული დარღვევების სახეები გამოკვლეულ პაციენტებში

საკვლევ ჯგუფებში პაციენტების განაწილება დიაგნოზების მიხედვით მოყვანილია ცხრილ 8-ში.

დადგინდა სარწმუნო კორელაციები დიაგნოზების მიხედვით ბავშვობიდან მაღალი და დაბალი სმი-ს მქონე ახალგაზრდა ქალებში. კერძოდ, საკვერცხეების პოლიცისტოზის სინდრომი და მეტაბოლური სინდრომი ყველაზე ხშირი დიაგნოზები იყო სხეულის მასის სიჭარბის ან სიმსუქნის მქონე პაციენტებში, ხოლო თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა და ოვარიული დისფუნქცია პრევალირებდა სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში ($P=.000$). 46 პაციენტს დაუდგინდა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი, მაგრამ მეტაბოლური დარღვევები, ინსულინრეზისტენტობა ($HOMA-IR>2.77$) და სიმსუქნე ($სმი>30კგ/მ^2$) მათგან აღენიშნებოდა 25 პაციენტს. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი მასის დეფიციტის მქონე მხოლოდ 3 პაციენტში დადგინდა. თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა კი არც ერთ სხეულის მასის სიჭარბის და სიმსუქნის მქონე პაციენტში არ გამოვლენილა. ჰიპერპროლაქტინემია თითქმის თანაბრად განაწილდა საკვლევ ჯგუფებს შორის. ეუგონადოტროპული ამენორეის ტენდენცია აღინიშნება სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში. რაც შეეხება ჰიპოგონადოტროპულ ჰიპოგონადიზმს, რომელიც ხშირია კვებითი დარღვევების ან ვარჯიშის ფონზე განვითარებული სხეულის მასის დეფიციტისას, არ გამოვლენილა არც ერთ გამხდარ პაციენტში, რომელსაც სხეულის მასის ინდექსის პრობლემები ბავშობის ასაკიდან აღენიშნებოდათ (დიაგრამები 5 და 6).

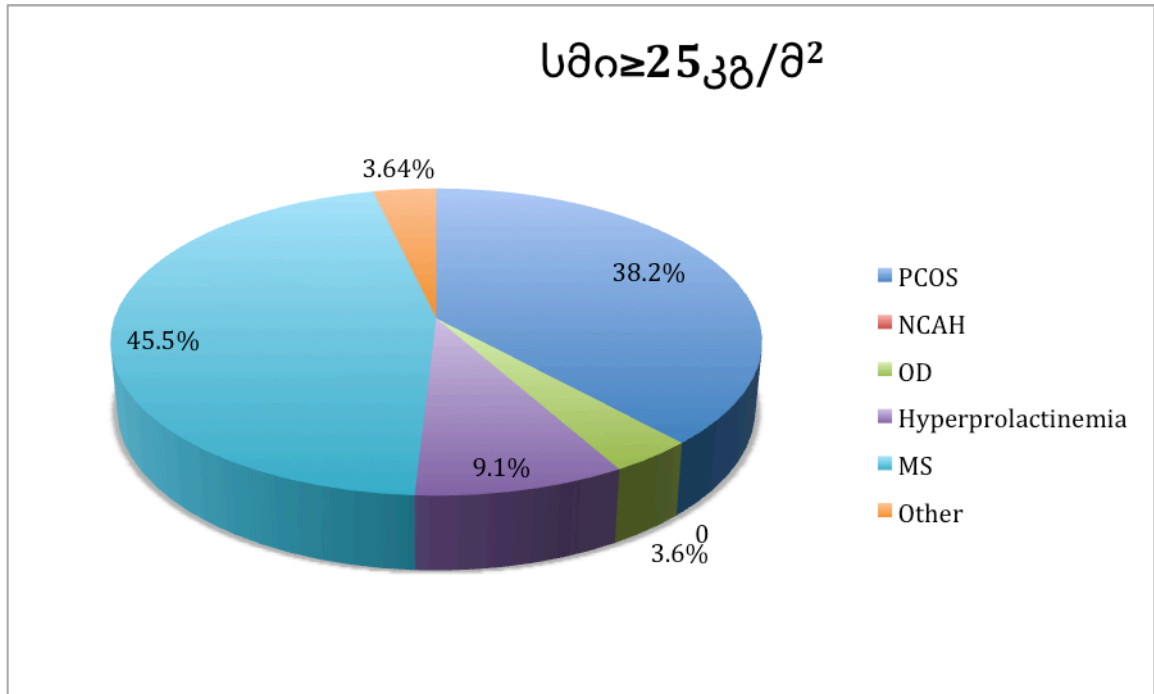
ცხრილი 8. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტების განაწილება დიაგნოზების მიხედვით (%)

დიაგნოზი	სმი <18.5	სმი ≥25	P
PCOS*	3 (6.3%)	21 (38.2%)	.000 #
მეტაბოლური სინდრომი & PCOS	0%	25 (45.5%)	
NCAH*	14 (29.2%)	0%	
საკვერცხის დისფუნქცია	10 (20.8%)	2 (3.6%)	
ჰიპერპროლაქტინემია	6 (12.5%)	5 (9.1%)	
დისმენორეა	4 (8.3%)	0%	
ეუგონადოტროპული ამენორეა	5 (10.4%)	1 (1.8%)	
საკვერცხის პირველადი უკმარისობა	1 (2.1%)	0%	
მიულერის აპლაზია	1 (2.1%)	0%	
გონადების დისგენეზია	1 (2.1%)	0%	
ენდომეტრიოზი	2 (4.2%)	1 (1.8%)	
საკვერცხის ფოლიკულური ცისტა	1 (2.1%)	0%	
სულ	48 (100%)	55 (100%)	

შენიშვნა: X² ტესტი

P < .05 მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ (#)

დიაგრამა 5. სხეულის მასის სიჭარბის ან სიმსუქნის მქონე პაციენტთა განაწილება (%) ძირითადად პრევალირებადი დიაგნოზების მიხედვით



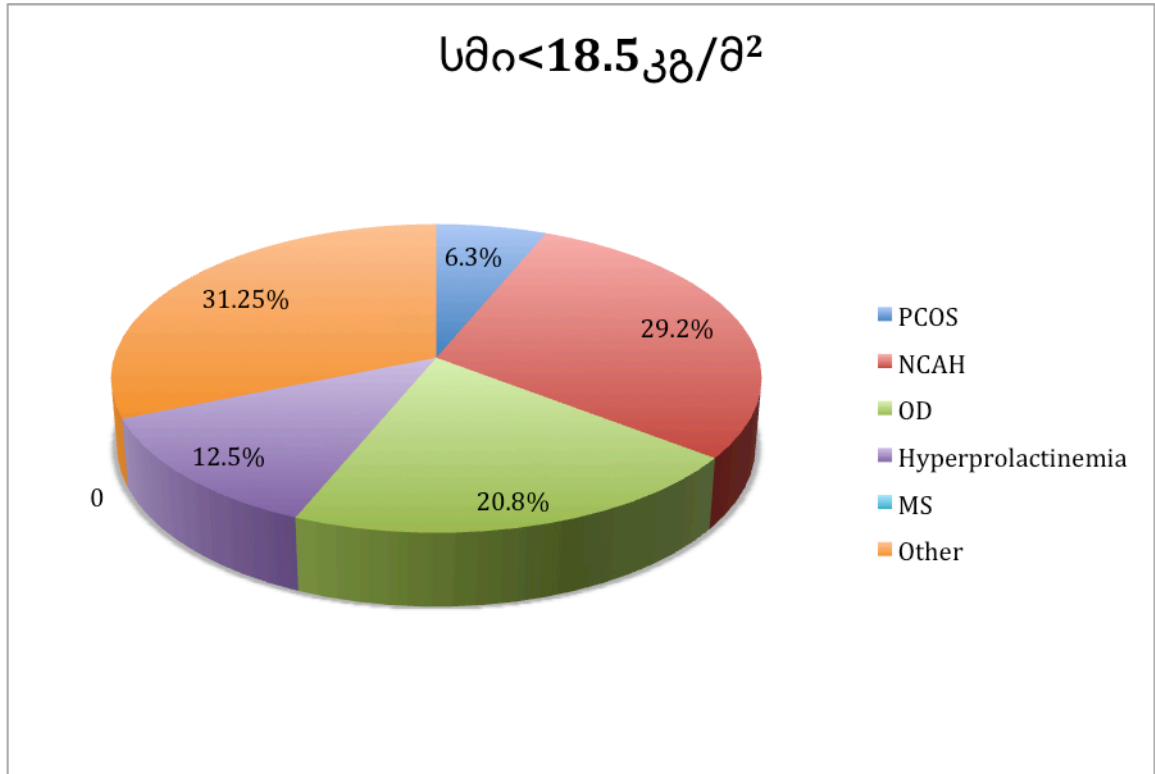
შენიშვნა: PCOS - საკვერცხეების პოლიცისტოზის სინდრომი

NCAH - თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა

OD - ოვარიული დისფუნქცია

MS - მეტაბოლური სინდრომი

დიაგრამა 6. სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა განაწილება ძირითადად პრევალირებადი დიაგნოზების მიხედვით (%)



შენიშვნა: PCOS - საკვერცხეების პოლიცისტოზის სინდრომი

NCAH - თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური

ფორმა

OD - ოვარიული დისფუნქცია

MS - მეტაბოლური სინდრომი

3.1.8. რეპროდუქციული ფუნქცია გამოკვლეულ პაციენტებში

კვლევაში მონაწილე პაციენტთა უმრავლესობა არ ეწეოდა სქესობრივ ცხოვრებას. მხოლოდ პაციენტთა მცირე ნაწილი იყო სქესობრივად აქტიური: 9 (18.7%) პაციენტი დაბალი სმი-ს ჯგუფში და 19 (34.5%) პაციენტი მაღალი სმი-ს ჯგუფში. მათგან ნორმალური რეპროდუქციული ფუნქცია აღენიშნებოდა მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა 4.2%-ს (2 პაციენტი), ხოლო მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა 5.5%-ს (3 პაციენტი). უნაყოფობა ჭარბობდა მაღალი სმი-ს მქონე ჯგუფში; ინფერტილობა გამოვლინდა 4 (8.4%) მასის დეფიციტის მქონე პაციენტში და 16 (29.1%) სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტში (P=.028) (ცხრილი 9, დიაგრამა 7).

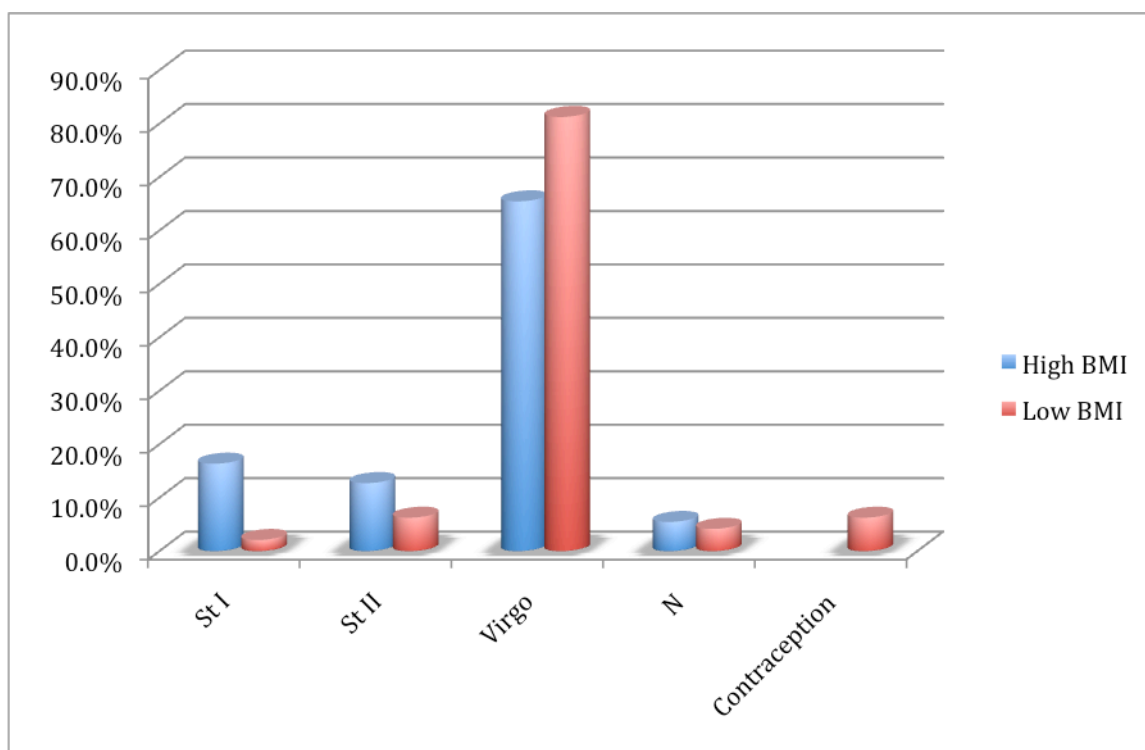
ცხრილი 9. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა განაწილება რეპროდუქციული ფუნქციის მიხედვით.

რეპროდუქციული ფუნქცია	სმი <18.5	სმი ≥25	P
I უნაყოფობა	2.1%	16.4%	.028 #
II უნაყოფობა	6.3%	12.7%	
ნორმალური	4.2%	5.5%	
კონტრაცეფციას იყენებდა	6.3%	0	
სქესობრივად არააქტიური	81.3%	65.5%	
სულ	100%	100%	

შენიშვნა: X² ტესტი

P <.05 მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ (#)

დიაგრამა 7. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტთა განაწილება რეპროდუქციული ფუნქციის მიხედვით (%)



შენიშვნა: St I – I უბილობა

St II - II უბილობა

Virgo - სქესობრივად არააქტიური (ქალიშვილი)

N - ნორმალური

3.2. პაციენტების ჰორმონული მაჩვენებლები და მათი კორელაციები სხეულის მასის ინდექსთან

ჰორმონული პარამეტრები საკვლევი ჯგუფების მიხედვით მოცემულია ცხრილ 10-ში.

ჰორმონული პარამეტრების გამოკვლევის შედეგად სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა საკვლევი ჯგუფებს შორის დადგინდა FSH, FT, TT, SHBG დონეების მიხედვით. ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის (FSH) ($P=.013$) და სექს-სტეროიდ შემაკავშირებელი გლობულინის (SHBG) ($P=.000$) დონეები სარწმუნოდ მაღალი იყო დაბალი სმი-ს მქონე პაციენტთა ჯგუფში სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტების ჯგუფთან შედარებით, ხოლო თავისუფალი ტესტოსტერონისა (FT) ($P=.019$) და საერთო ტესტოსტერონის (TT) ($P=.003$) დონეები სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტებში დაბალი სმი-ს მქონე პაციენტების ჯგუფებთან შედარებით. სარწმუნო სხვაობა არ დადგინდა ესტრადიოლისა და ანტიმიულერის ჰორმონის (AMH) ($P>.05$) დონეებს შორის ჯგუფების მიხედვით. მიუხედავად NCAH და PCOS დიაგნოზების სიხშირის მიხედვით ჯგუფებს შორის სარწმუნო სხვაობისა, არ დადგინდა მნიშვნელოვანი სხვაობა დამახასიათებელ ჰორმონულ პარამეტრებს შორის. კერძოდ, დეჰიდროეპიანდროსტერონსულფატისა და 17-ჰიდროქსიპროგესტერონის დონეები თითქმის თანაბარი იყო ორივე საკვლევი ჯგუფში. რაც შეეხება პროლაქტინის დონეს, ისიც თითქმის თანაბარი იყო ორივე ჯგუფში, რაც ემთხვევა და ასახავს ჰიპერპროლაქტინემიის დიაგნოზის განაწილებას (თანაბარი ორივე საკვლევი ჯგუფში). ვინაიდან გონადების დისგენეზის ჰორმონული მახასიათებლები სპეციფიურია, არ არის დამოკიდებული სმი-ზე და გამომდინარეობს მისი გენეტიკური ხასიათიდან, ამ მონაცემების განხილვა ჯგუფების შედარებისას არ მივიჩნიეთ მიზანშეწონილად.

ცხრილი 10. საკვლევ ჯგუფებში ჰორმონული პარამეტრების განაწილება

ჰორმონული (ნორმა)	ანალიზი	* სმი <18.5	სმი≥25	P
FSH (3-12 IU/I)		10.7±6.1	7.89±3.57	.013 #
LH (0.8-10.5 IU/I)		9.76±6.3	7.49±5.2	.099
E2 (13-191 ng/ml)		37.6±23.1	40.3±32.4	.691
AMH (1.3-7 ng/ml)		3.5±1.27	4.7±4.02	.351
FT (0.5-1.7 ng/ml)		1.88±0.98	2.59±1.45	.019 #
TT (0.1-0.9 ng/ml)		0.65±0.5	1.07±0.8	.003 #
SHBG (15-120 nmol/l)		55.2±40.4	25.6±20.0	.000 #
DHEA-S (0.8-3.9 U/ml)		3.45±1.4	3.73±1.17	.414
17-OHP (0.3-1.0 ng/ml)		1.05±0.56	1.05±0.56	.992
PRL (1.2-19.5 ng/ml)		19.3±13.8	18.24±10.6	.678
Cortisol (50-250 pg/ml)		169.15±27.08	213.58±89.22	.549

შენიშვნა: შედეგები გამოსახულია საშუალო მაჩვენებელს ± SD (სტანდარტული გადახრა)

F-ტესტი

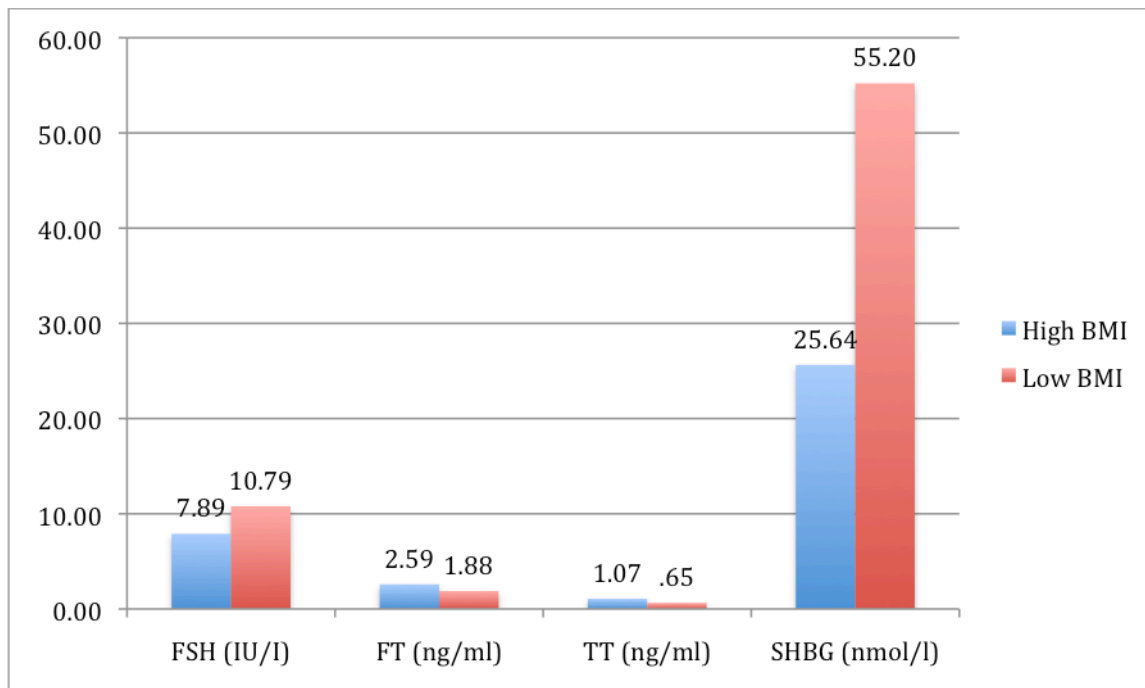
P<.05 მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ (#)

*გონადების დისგენეზის მქონე პაციენტის FSH და სხვა ჰორმონული პარამეტრები არ იქნა გათვალისწინებული სტატისტიკური დამუშავებისას.

გამოვლენილია სმი-ს კორელაციები ჰორმონულ მაჩვენებლებთან. სმი სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფით კორელაციაშია ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონთან ($P=.009$) და სექსტეროიდშემბოჭველ გლობულინთან ($P=.001$), ხოლო თავისუფალ ($P=.001$) და საერთო ტესტოსტერონთან ($P=.002$) სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებითად კორელირებს. დანარჩენ ჰორმონულ მაჩვენებლებთან სმი-ს სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციები არ გამოვლინდა.

საკვლევ ჯგუფებში ჰორმონული მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგების შედარება მოცემულია დიაგრამა 8-ში. სმი-ს კორელაცია ჰორმონულ პარამეტრებთან მოცემულია ცხრილ 11-ში.

დიაგრამა 8. საკვლევ ჯგუფებში ჰორმონული მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგების შედარება



ცხრილი 11. სმი-ს კორელაცია ჰორმონულ პარამეტრებთან

ჰორმონული პარამეტრები	R	P
FSH	-.300	.009 #
LH	-.207	.078
E2	-.141	.229
AMH	.161	.404
DHEA-S	.070	.590
17-OHP	.002	.985
PRL	-.089	.415
FT	-.364	.001 #
TT	.327	.002 #
SHBG	-.386	.001 #
Cortisol	.157	.767

შენიშვნა: პირსონის კორელაციური ანალიზი

P<.05 მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ (#)

3.3. ბავშვობის პერიოდიდან სმი-ს პრობლემის მქონე პაციენტთა და მენარხეს შემდეგ სმი-ს ცვლილების პროგრესირების მქონე პაციენტთა კლინიკურ-ჰორმონული მახასიათებლების შედარებითი ანალიზი

როგორც უკვე აღინიშნა, ყველა გამოკვლეულ პაციენტს (სხეულის მასის დეფიციტით - 48 და სხეულის მასის სიჭარბით ან სიმსუქნით - 55) ჰქონდა სხეულის მასის პრობლემები ბავშვობის ასაკიდან, მაგრამ სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა 63.3%-ს (n=35) და სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა 33.3%-ს (n=16) მენარხეს პერიოდის შემდეგ აღენიშნებოდათ სმი-ს ცვლილების პროგრესირება, რაც კონკრეტულად ემთხვეოდა მენსტრუალური ციკლის დარღვევის პერიოდს.

საინტერესოდ მივიჩნიეთ მოგვეხდინა შედარება ქვეჯგუფებს შორის. გამოიყო ოთხი ქვეჯგუფი:

1. სტაბილურად ჭარბი წონის მქონე პაციენტები (სმი ↑)
2. ჭარბი წონის პროგრესირების მქონე პაციენტები (სმი ↑ ↑)
3. სხეულის მასის სტაბილური დეფიციტის მქონე პაციენტები (სმი ↓)
4. სხეულის მასის დეფიციტის პროგრესირების მქონე პაციენტები (სმი ↓ ↓)

მენსტრუალური ციკლის დარღვევისა და სმი-ს ცვლილების პროგრესირების ასაკებს შორის პაციენტთა მთელ ჯგუფში, როგორც უკვე აღინიშნა, გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო დადებითი კორელაცია ($R=.448$, $P=.005$). ქვეჯგუფების გამოყოფის შემდგომ, მხოლოდ სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის ჯგუფებში (ბავშვობიდან ჭარბწონიანები და შემდეგ ჭარბი წონის პროგრესირების მქონე პაციენტებში) სარწმუნო კორელაცია არ დადგინდა მენსტრუალური ციკლის დარღვევისა და სმი-ს ცვლილების პროგრესირების

ასაკებს შორის ($P=.098$, $R=346$), ხოლო მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა ქვეჯგუფებში დადგინდა სარწმუნო დადებითი კორელაცია ($P=.000$, $R=0.871$).

ბავშვობიდან სხეულის მასის სტაბილური პრობლემების მქონე პაციენტებისა და სხეულის მასის ცვლილების პროგრესირების მქონე პაციენტების შედარების შედეგად გამოვლინდა, რომ მენსტრუალური ციკლის დარღვევის საშუალო ასაკი ბავშვობიდან სტაბილურად ჭარბწონიან/მსუქან პაციენტებში შეადგენდა დაახლოებით 14 წელს, ხოლო იმ პაციენტებში ვინც წონის მატების პროგრესირება განიცადა, მენსტრუალური ციკლის დარღვევების დაწყების ასაკი შეესაბამებოდა დაახლოებით -18 წელს ($P=.003$). სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში კი მენსტრუალური ციკლის დარღვევები დაახლოებით 15 წლის ასაკს ემთხვეოდა ($P=.003$) და პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა პაციენტების ქვეჯგუფებს შორის სტაბილურად დაბალი სმი-თ და სმი-ს დაქვეითებით მენარხეს შემდეგ პერიოდში (ცხრილი 12).

ცხრილი 12. მენარხეს, მასის ცვლილებისა და მენსტრუალური ციკლის დარღვევის ასაკი სხეულის მასის სტაბილური პრობლემებისა და სხეულის მასის ცვლილების პროგრესირების მქონე პაციენტებში

პაციენტები	მენარხეს ასაკი (წ)		მასის ცვლილების ასაკი	მენსტრუალური ციკლის დარღვევის ასაკი (წ)	
	საშუალო \pm SD	P	საშუალო \pm SD	საშუალო \pm SD	P
სმი \uparrow (n=20)	13.10 \pm 1.252	.693	–	13.78 \pm 1.865	.003
სმი $\uparrow\uparrow$ (n=35)	12.79 \pm 1.829		16.95 \pm 5.652	17.94 \pm 5.422	
სმი \downarrow (n=32)	12.79 \pm 1.449		–	14.70 \pm 3.535	
სმი $\downarrow\downarrow$ (n=16)	12.93 \pm 1.557		13.93 \pm 3.275	14.79 \pm 2.190	

შენიშვნა: F-ტესტი / $P<.05$ მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ

რაც შეეხება მენსტრუალური ციკლის დარღვევის ტიპებს (I და II ამენორეა, მენორაგია, მენომეტრორაგია, ოლიგომენორეა, დისმენორეა), ამ პარამეტრის მიხედვით ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლენილა. თუმცა აღსანიშნავია, რომ ზოგადად ამენორეის სიხშირე სჭარბობდა სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში. პირველადი ამენორეა საერთოდ არ აღინიშნა არც ერთ პაციენტში, რომელსაც სხეულის მასის სტაბილური სიჭარბე ჰქონდა, მაშინ როცა მეორადი ამენორეა ამ პაციენტთა 15%-ს აღენიშნებოდა. სხეულის მასის სტაბილური დეფიციტის მქონე პაციენტებში კი პირველადი ამენორეა ქვეჯგუფებში თანაბარი სიხშირით იყო წარმოდგენილი, ხოლო მეორადი ამენორეა უფრო ხშირად სხეულის მასის დეფიციტის პროგრესირების მქონე პაციენტებში აღინიშნა (ცხრილი 13).

ცხრილი 13. მენსტრუალური ციკლის დარღვევის ტიპები სხეულის მასის სტაბილური პრობლემებისა და სხეულის მასის ცვლილების პროგრესირების მქონე პაციენტებში

მენსტრუალური ფუნქცია	სმი ↑	სმი↑↑	სმი↓	სმი↓↓	P
I ამენორეა	0	5.7%	12.5%	12.5%	.394
II ამენორეა	15.0%	14.3%	9.4%	25.0%	
რეგულარული ციკლი	10.0%	25.7%	15.6%	0	
მენორაგია	10.0%	8.6%	6.3%	0	
ოლიგომენორეა	55.0%	34.3%	40.6%	43.8%	
მენომეტრორაგია	5.0%	2.9%	6.3%	18.8%	
დისმენორეა	5.0%	8.6%	9.4%	0	

შენიშვნა: X^2 ტესტი. $P < .05$ მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ

ცხრილში მოყვანილი მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ მიიჩნევა

ულტრასონოგრაფიულად დადგენილი ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის მიხედვით, საკვლევ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა ($P > .05$), მაგრამ აღინიშნა შემდეგი ტენდენცია, რომ ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა შედარებით მაღალი იყო წონის მატების პროგრესირების მქონე პაციენტებში, სტაბილური სხეულის მასის პრობლემების მქონე დანარჩენ პაციენტებთან შედარებით, ხოლო იმ პაციენტებში, ვინც სხეულის მასის დეფიციტის პროგრესირება განიცადა ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა შედარებით დაბალი იყო დანარჩენ ჯგუფებთან შედარებით (ცხრილი 14).

ცხრილი 14. AFC შედარება სხეულის მასის სტაბილური პრობლემებისა და სხეულის მასის ცვლილების პროგრესირების მქონე პაციენტებში

პაციენტები	AFC		
	საშუალო	სტანდარტული გადახრა	P
სმი ↑	11.75	6.608	.648
სმი ↑↑	13.43	10.573	
სმი ↓	11.53	6.914	
სმი ↓↓	10.56	6.345	

შენიშვნა: F-ტესტი

$P < .05$ მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ (ცხრილში მოყვანილი შედეგები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ მიიჩნევა)

მიუხედავად იმისა, რომ კვლევაში მონაწილე პაციენტთა უმრავლესობა არ ეწეოდა სქესობრივ ცხოვრებას, რეპროდუქციული ფუნქციის ხასიათის მიხედვით ჯგუფებს შორის შედარებით მივიღეთ სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგები. აღსანიშნავია, რომ ზოგადად უნაყოფობა პრევალირებდა სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტებში. აქედან პირველადი უნაყოფობა უფრო ხშირი იყო ბავშვობიდან სტაბილური ჭარბი წონის/სიმსუქნის მქონე ახალგაზრდა ქალებში, ხოლო მეორადი უნაყოფობა პრევალირებდა პაციენტებში, რომელთაც წონის მატების პროგრესირება განიცადეს მენარხეს შემდეგ ($P=.000$). ცხრილ 15-ში მოყვანილია რეპროდუქციული ფუნქციის ხასიათი სხეულის მასის სტაბილური პრობლემებისა და მასის ცვლილების პროგრესირების მქონე პაციენტებში.

ცხრილი 15. რეპროდუქციული ფუნქცია სხეულის მასის სტაბილური პრობლემებისა და მასის ცვლილების პროგრესირების მქონე პაციენტებში

რეპროდუქციული ფუნქცია	სმი ↑	სმი ↑↑	სმი ↓	სმი ↓↓	P
I უნაყოფობა	20.0%	14.3%	3.1%	0	.000 [#]
II უნაყოფობა	5.0%	17.1%	9.4%	0	
ნორმალური	0	8.6%	0	12.5%	
კონტრაცეფცია	0	0	9.4%	0	
სქესობრივად არააქტიური	75.0%	60.0%	78.1%	87.5%	

შენიშვნა: X^2 ტესტი

$P < .05$ მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ (#)

სხეულის მასის სტაბილური პრობლემებისა და სხეულის მასის ცვლილების პროგრესირების მქონე პაციენტებში დიაგნოზების განაწილების ანალიზის შედეგად

გამოვლინდა, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი უმეტესად აღენიშნებოდა მასის სტაბილური სიჭარბის მქონე პაციენტებში. რაც შეეხება, თანდართულ მეტაბოლურ პრობლემებს, ეს უკანასკნელი სჭარბობდა იმ პაციენტებში, რომელთაც სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის პროგრესირება განიცადეს. საკვერცხეების დისფუნქცია პრევალირებდა პაციენტებში, რომელთაც სხეულის მასის დეფიციტის პროგრესირება აღნიშნეს (ცხრილი 16).

ცხრილი 16. დიაგნოზების განაწილება მასის სტაბილური პრობლემებისა და მასის პროგრესირების მქონე პაციენტებში (%)

დიაგნოზი	სმი ↑	სმი ↑↑	სმი ↓	სმი ↓↓	P
პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი	55.0%	28.6%	6.3%	6.3%	.000 [#]
მეტაბოლური სინდრომი & PCOS	20.0%	60.0%	0%	0%	
საკვერცხის დისფუნქცია	0%	5.7%	18.8%	25.0%	
ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა	0%	0%	31.3%	25.0%	
სხვა	25%	5.7%	43.6%	43.7%	
სულ	100%	100%	100%	100%	

შენიშვნა: X² ტესტი

P < .05 მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ ([#])

ქვევთუგებს შორის ჰორმონული მაჩვენებლების შედარების შედეგად სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა გამოვლინდა FSH, TT, SHBG მაჩვენებლების მიხედვით.

ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის დონე სარწმუნოდ მაღალი იყო სხეულის მასის დეფიციტის პროგრესირების მქონე პაციენტებში, დანარჩენ პაციენტებთან შედარებით.

FSH-ის დონის ყველაზე დაბალი მაჩვენებლები კი აღენიშნებოდათ სტაბილურად ჭარბწონიან პაციენტებს ($P=.016$). მალუთეინიზირებელი ჰორმონის მაჩვენებლის მიხედვით, მართალია, არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა, მაგრამ ეს უკანასკნელიც ნაწილობრივ ემთხვეოდა FSH-ის განაწილებას და ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი აღენიშნებოდათ სხეულის მასის დეფიციტის პროგრესირების მქონე პაციენტებს, მაშინ როცა ყველაზე დაბალი მაჩვენებლები გამოვლინდა სტაბილურად ჭარბი წონის/სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ($P>.05$) (ცხრილი 15).

ტესტოსტერონის მაჩვენებლები ზოგადად ჭარბწონიან/მსუქან პაციენტებში იყო მომატებული. კერძოდ, თავისუფალი ტესტოსტერონის (FT) დონე სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო ჭარბი წონის პროგრესირების მქონე პაციენტებში, ვიდრე სტაბილურად მსუქან პაციენტებში ($P>.05$). საერთო ტესტოსტერონის დონე ჭარბწონიან/მსუქანთა ქვეჯგუფებში თითქმის თანაბარი იყო, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ სხეულის მასის დეფიციტის პროგრესირების მქონე პაციენტებში საერთო ტესტოსტერონის TT დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატებოდა სტაბილურად გამხდარი პაციენტების ჯგუფის იმავე მაჩვენებელს ($P<.05$).

რაც შეეხება სექსტეროიდშემბოჭველ გლობულინს (SHBG), მისი მაჩვენებელი ყველაზე მაღალი იყო ბავშვობიდან სტაბილურად სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში და ყველაზე დაბალი კი სხეულის მასის სიჭარბის პროგრესირების მქონე პაციენტებში (ცხრილი 17).

ცხრილი 17. ჰორმონული პარამეტრები სხეულის მასის სტაბილური პრობლემებისა და სხეულის მასის ცვლილების პროგრესირების მქონე პაციენტებში

ჰორმონული ანალიზი * (ნორმა)	სმი ↑	სმი ↑↑	სმი ↓	სმი ↓↓	P
FSH (3-12 IU/I)	6.65±2.69	8.63±3.87	9.78±5.78	12.73±6.59	.016 #
LH (0.8-10.5 IU/I)	6.13±4.38	8.32±5.66	8.72±5.76	11.87±7.19	.101
E2 (13-191 ng/ml)	38.38±21.92	41.43±37.82	39.88±24.58	32.77±19.91	.868
AMH (1.3-7 ng/ml)	5.79±3.88	3.96±4.13	3.45±1.49	3.56±0.80	.539
FT (0.5-1.7 ng/ml)	2.39±1.43	2.76±1.47	1.84±1.01	1.98±0.95	.094
TT (0.1-0.9 ng/ml)	1.09±0.43	1.06±.94	0.57±0.34	0.81±0.63	.020 #
SHBG (15-120 nmol/l)	29.07±23.6	23.11±16.9	55.46±41.36	54.72±40.79	.002 #
DHEA-S (0.8-3.9 U/ml)	3.36±1.34	4.02±0.95	3.35±1.55	3.72±1.34	.389
17-OHP (0.3-1.0 ng/ml)	1.02±0.58	1.08±0.56	1.06±0.59	1.04±0.51	.991
PRL (1.2-19.5 ng/ml)	17.33±9.61	18.87±11.79	19.53±14.31	19.02±13.44	.948
Cortisol (50-250 pg/ml)	234.45±34.7	192.7±144.6	169.15±27.08	168.02±26.18	.769

შენიშვნა: შედეგები გამოსახულია საშუალო მაჩვენებელს ± SD (სტანდარტული გადახრა)

F-ტესტი

P<.05 მიიჩნევა სტატისტიკურად სარწმუნოდ (#)

*გონადების დისგენეზის მქონე პაციენტის FSH და სხვა ჰორმონული პარამეტრები არ იქნა გათვალისწინებული სტატისტიკური დამუშავებისას.

თავი 4. მიღებული შედეგების განხილვა

დღეისათვის ლიტერატურაში უხვად არის მონაცემები სხეულის მასის ინდექსის რეპროდუქციულ დარღვევებთან კავშირის შესახებ. ამასთან, შრომათა უმრავლესობა ეხება წონის დაკლების ან მომატების იმ სახეებს, რომლებიც უკავშირდება სტრესს, კვებითი ქცევის დარღვევებს, გადაჭარბებულ ვარჯიშს და წონის სწრაფ ცვლილებას [31, 59, 109, 119, 135]. უკანასკნელ პერიოდში სიმსუქნის „ეპიდემიის“ გამო, განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა რეპროდუქციულ ფუნქციაზე მის გავლენას (მენსტრუალური ფუნქციის სხვადასხვა ტიპის დარღვევები, ამენორეა, ინფერტილობა) [115].

არსებობს მოსაზრებები, რომ ბავშვობის პერიოდში სიმსუქნის მქონე გოგონებს პოლიციისტური საკვერცხეების სინდრომის განვითარების მაღალი რისკი აქვთ [13]. საკვერცხის პოლიციისტოზის ჩამოყალიბების მიზეზთა შორის ინსულინრეზისტენტობა/ჰიპერინსულინემიით განპირობებულ გაცხიმოვნებას პირველი ადგილი უკავია [112]. ზოგადად, გაცხიმოვნება, განსაკუთრებით ვისცერალური, რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ერთერთი უმთავრესი მიზეზია ანოვულატორული უნაყოფობისა და ორსულობის თვითნებითი შეწყვეტისა [43, 50, 82].

ნაკლებადაა შესწავლილი ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტის როლი რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონირებაზე. სტრესთან (ფსიქოსოციალური თუ ნეტრიციული) და გადაჭარბებულ ვარჯიშთან ასოცირებულ წონის დაკლებას ახასიათებს ჰიპოგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმი, როცა ვითარდება მეორადი ამენორეა, ფოლიკულური აპარატის განლევა და უშვილობაც კი [21, 47, 49, 54, 142]. არსებობს მონაცემები, რომ სხეულის მასის ინდექსი არის ერთერთი ფაქტორი რომელიც განსაზღვრავს მენარხეს დაწყების ასაკს: ნორმალური წონის მქონე გოგონებთან შედარებით მენარხე უფრო ადრე დგება სხეულის მასის სიჭარბის მქონე გოგონებში და უფრო გვიან - სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პოპულაციაში [15, 20, 56, 134]. ამგვარად, მენარხეს ასაკი დაბალია

გოგონების ჭარბწონიან და მსუქან პოპულაციაში, რამაც მოგვიანებით შეიძლება გავლენა მოახდინოს რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევაზე. მაგალითად, Sundell et al-მა დაადგინეს, რომ ადრეული მენარხის მქონე გოგონებში დისმენორეა უფრო მწვავედ არის გამოხატული [124]. არსებობს მტკიცებულება, რომ მენარხეს დადგომამდე აქტიური ვარჯიშის დაწყებისას მენარხე გადავადდება 3 წლით და შემდგომში მენსტრუალური ციკლის დარღვევები უფრო ხშირია [99]. კვლევებში განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა მასის ცვლილებების ასაკს და ტემპს, თუმცა შედარებით ნაკლებია შრომები იმის შესახებ, თუ რა გავლენას ახდენს ბავშვობის პერიოდიდან მოყოლებული სხეულის მასის ცვლილებები (სიჭარბე და დეფიციტი) რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონირებაზე და ეს მონაცემები ხშირ შემთხვევაში ურთიერთსაწინააღმდეგოა [13, 63, 67, 117].

ჩვენი კვლევის ობიექტს წარმოადგენდნენ მხოლოდ ის პაციენტები, რომელთაც ბავშვობიდან ჰქონდა სხეულის მასის ინდექსის დარღვევა. მათგან სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა 63.3%-ს და სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა 33.3%-ს მენარხეს პერიოდის შემდეგ აღენიშნებოდათ სმი-ს პროგრესირება, რასაც პაციენტები უკავშირებდნენ მენსტრუალური დარღვევების პერიოდს. ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზით გამოვლინდა, რომ მენარხეს ასაკი არ განსხვავდებოდა ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტის და სიჭარბის მქონე ახალგაზრდა ქალთა ჯგუფებში, რაც ძალიან საინტერესო შედეგია, ვინაიდან არსებული მტკიცებულებების თანახმად, მენარხე სხეულის მასის დეფიციტის მქონე გოგონებში გვიან, ხოლო მასის სიჭარბის მქონე გოგონებში ადრე დგება [15, 20, 56, 134]. როგორც ჩანს, მნიშვნელობა შეიძლება ჰქონდეს მენარხეს წინ ინტენსიურ სტრესულ წონის დაკლებას.

საკმაოდ საინტერესო იყო ის ფაქტიც, რომ ჩვენს საკვლევ ჯგუფებში არ გამოვლინდა სარწმუნო სხვაობა მენსტრუალური დარღვევების ტიპების მიხედვით, თუმცა ამენორეისა და მენომეტრორაგიის უფრო მაღალი სიხშირის ტენდენცია შეინიშნებოდა დაბალი სხეულის მასის ინდექსის მქონე პაციენტებში, ხოლო ოლიგომენორეის სიხშირე თანაბრად იყო

განაწილებული სხეულის მასის დეფიციტისა და სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე ახალგაზრდა ქალთა ჯგუფებში.

სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს რეპროდუქციულ ფუნქციაში. სასქესო სტეროიდები ცხიმში ხსნადია და შესაბამისად ცხიმოვან ქსოვილში ინახება. დაბალი სხეულის მასის ინდექსის მქონე ქალები ნაკლები რაოდენობით გამოიმუშავენ ესტროგენებს, რაც მენსტრუალური ციკლის დარღვევას იწვევს [14, 107, 119].

აღსანიშნავია, რომ დაბალი სმი ყველა ქალის რეპროდუქციულ ფუნქციაზე არ ახდენს ზეგავლენას. პრობლემა დგება, როცა იგი უარყოფითად მოქმედებს მენსტრუალურ ციკლზე ან ოვულაციაზე. შესაძლოა მენსტრუაციები რეგულარული იყოს, მაგრამ ოვულაცია არ ხდებოდეს [10, 47, 49, 54].

სმი-ს იდეალური დონე ინდივიდუალურია და არ არის ზუსტად დადგენილი. თუ ქალს დაბალი წონა აღენიშნება სწორი კვების რეჟიმის, სწორი ვარჯიშისა და ჯანსაღი ცხოვრების წესის შედეგად, როგორც წესი ასეთი სხეულის მასის დეფიციტი პრობლემას არ იწვევს. თუ ქალი გამხდარია გადაჭარბებული ვარჯიშისა და მკაცრი დიეტის ფონზე, მაშინ მისი ფერტილობისა და დაორსულების შანსები დაბალია [14, 90, 109].

რაც შეეხება მენსტრუალური ციკლის დარღვევის ასაკს, ჩვენს მასალაში, ეს მონაცემი ჯგუფებს შორის სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა, მაგრამ გამოვლინდა დადებითი სარწმუნო კორელაცია მენსტრუალური ციკლის დარღვევების დანყების და სმი-ს ცვლილების პროგრესირების ასაკებს შორის, რაც ნაწილობრივ ემთხვევა არსებულ მოსაზრებებს, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ ჩვენს კვლევაში მონაწილე პაციენტებს მასის დეფიციტი ან სიჭარბე ჰქონდათ ბავშვობის პერიოდიდან და ზოგიერთ მათგანს სმი-ს ცვლილებები „გაუარესების“ სახით აღენიშნა მენარხეს შემდგომ პერიოდში. არსებული მტკიცებულებები კი ყურადღებას უმეტესწილად წონის სწრაფ მატებაზე ან კლებაზე ამახვილებს [31, 49, 59, 115, 135].

ცნობილია, რომ დაბალი წონა და სხეულის მასის ინტენსიური დაკლება ასოცირებულია ოვულაციის დარღვევასთან და შედეგად ინფერტილობასთან. წონის საშუალო კლებამ იდეალური წონიდან 10-15%-ითაც კი შესაძლოა გამოიწვიოს

მენსტრუალური დისფუნქცია [6]. სხეულის მასის დეფიციტი ასოცირებულია ესტრადიოლის დაბალ დონესთან და ოვარიული აქტივობის დათრგუნვასთან [44].

წონის სწრაფი დაკლება და არასათანადო კვება ქალის ორგანიზმს საგანგებო მდგომარეობაში აყენებს. გადაჭარბებული ვარჯიში, არასათანადო კვება და დაბალი სმი უარყოფით გავლენას ახდენს რეპროდუქციულ ფუნქციასა და შედეგად ფერტილობაზეც [31].

არარეგულარულმა მენსტრუალურმა ციკლმა შესაძლოა საშვილოსნოს ხაზოვანებაზე მოახდინოს გავლენა და ორსულობის შენარჩუნებისათვის არაადეკვატური გახადოს. ორსულობის დადგომის შემთხვევაში კი თვითნებთი აბორტის რისკი იზრდება, ვინაიდან ენდომეტრიუმი არ არის მზად იმპლანტაციისთვის [42, 65, 72, 103, 110].

ზოგ შემთხვევაში რეპროდუქციული ტექნოლოგიები შესაძლოა დაეხმაროს მასის დეფიციტის მქონე ქალებს დაორსულებაში. შესაძლოა მედიკამენტური ჩარევით მოხდეს ოვულაციისა და მენსტრუაციის ინდუქცია. ამ შემთხვევაში ქალი შეიძლება დაორსულდეს, მაგრამ რეპროდუქციულმა ტექნოლოგიებმა შეიძლება ვერ გადაჭრან თხელი ენდომეტრიუმის პრობლემა, ასე რომ სპონტანური აბორტის მაღალი რისკი კვლავ პრობლემად რჩება [128, 131, 132].

გადაჭარბებული ვარჯიშითა და არასათანადო კვებით განპირობებული ამენორეა უმეტესად ასოცირებულია ჰიპოთალამურ ამენორეასთან [135]. ჰიპოგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმი (იგივე ჰიპოთალამური ამენორეა) კი, რომელიც ასოცირებულია წონის სტრესულ (კვებითი დარღვევები, გადაჭარბებული ვარჯიში და ა.შ.) სწრაფ კლებასთან არ დადგინდა ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტებში, რომელთაც ბავშვობიდან აღენიშნებოდათ სხეულის მასის დეფიციტი ან მასის დეფიციტის პროგრესირება. ჩვენი მონაცემების მიხედვით, FSH უარყოფითად კორელირებდა სმი-სთან [90].

რაც შეეხება რეპროდუქციულ ფუნქციას, ჩვენს კვლევაში მონაწილე პაციენტთა მხოლოდ მცირე ნაწილი იყო სქესობრივად აქტიური. ნორმალური რეპროდუქციული ფუნქცია აღენიშნებოდა სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა 4.2%-ს, ხოლო მასის

სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა - 5.5%-ს. ინფერტილობა უფრო ხშირად აღინიშნა ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში.

ზოგიერთი მტკიცებულების მიხედვით, სპონტანური აბორტის რისკი პროგრესულად მატულობს ჭარბი წონისა და სიმსუქნის დროს, მაშინ როცა მასის დეფიციტის შემთხვევაში აბორტის რისკი იგივეა, რაც ნორმალური წონის შემთხვევაში [131]. სხვა კვლევებით კი დადგენილია, რომ მასის დეფიციტის მქონე ქალებს, რომელთაც დაბალი სმი აღენიშნებათ ორსულობის დადგომამდე, სპონტანური აბორტის მაღალი რისკი აქვთ [57].

სხეულის ჭარბი წონა და სიმსუქნე დაკავშირებულია დაბალ ოვარიულ პასუხთან და უარყოფითად მოქმედებს ინ-ვიტრო განაყოფიერების გამოსავალზე. მაღალი სმი უარყოფითად მოქმედებს ორსულობის გამოსავლის ყველა პარამეტრზე, ორსულობის დადგომის, აბორტისა და ცოცხლადშობადობის მაჩვენებლების ჩათვლით. სიმსუქნის შემთხვევაში საჭირო ხდება უფრო ხანგრძლივი სტიმულაცია და პრეპარატების მნიშვნელოვნად მაღალი დოზების გამოყენება, მიღებული კვერცხუჯრედების ხარისხი და რაოდენობა იკლებს. ზოგადად ფერტილობის დონე მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე ნორმალური სმი მქონე ქალებში [42, 103, 144].

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტთა დიაგნოზები შესაბამისობაში აღმოჩნდა სმი-ს ტიპიურ ცვლილებებთან. კერძოდ, სხეულის მასის სიჭარბის მქონე პაციენტთა საკვლევე ჯგუფში ყველაზე ხშირი დიაგნოზი იყო პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი და მეტაბოლური სინდრომი. კვლევის ფარგლებში, 46 პაციენტს დაუდგინდა PCOS, მაგრამ მეტაბოლური დარღვევები, ინსულინრეზისტენტობა ($HOMA-IR > 2.77$) და სიმსუქნე ($სმი > 30 კგ/მ^2$) აღენიშნებოდა მათგან 25 პაციენტს. პოლიცისტური საკვერცხეები გამოუვლინდა სხეულის მასის დეფიციტის მქონე მხოლოდ 3 პაციენტს თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმის ფონზე. ცნობილია, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი დამახასიათებელია მაღალი სმი-ს მქონე პაციენტებისთვის. სიმსუქნე და წონის მატება ზრდის საკვერცხის პოლიცისტოზის, ინსულინრეზისტენტობის, ჰიპერინსულინემიის, ოვულაციური დისფუნქციის, მეტაბოლური სინდრომის, გლუკოზისადმი

ტოლერანტობის დარღვევის რისკს და ამ მდგომარეობების დამძიმებას [35, 38, 40, 70, 71, 76, 98, 126], რაც გარკვეულწილად კიდევ ერთხელ დადასტურდა ჩვენი კვლევით პაციენტების ქვეჯგუფების გამოყოფის შემდეგ; ვინაიდან საკვერცხეების პოლიცისტოზის სინდრომი უმეტესად აღინიშნებოდა მასის სტაბილური სიჭარბის მქონე პაციენტებში, ხოლო თანდაყოლილი მეტაბოლური პრობლემები პრევალირებდა იმ პაციენტებში, რომელთაც სხეულის მასის სიჭარბის/ სიმსუქნის პროგრესირება განიცადეს.

წონის მცირედი კლება კი იწვევს ანდროგენებისა და ინსულინის კონცენტრაციის კლებას, რაც ხშირ შემთხვევაში აღადგენს ოვულაციურ ფუნქციას და ნორმალურ მენსტრუალურ ციკლს [119]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ სიმსუქნის ფონზე განვითარებული ამენორეა ყოველთვის პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომს არ მიეწერება [27].

არარეგულარული მენსტრუალური ციკლი, დისფუნქციური სისხლდენა, ჰირსუტიზმი და ინფერტილობა უფრო ხშირია მაღალი სმი-ს მქონე საკვერცხეების პოლიცისტოზიან პაციენტებში, ვიდრე ამავე სინდრომის მქონე ნორმალური მასის პაციენტებში. გარდა ამისა, მსუქნებში უფრო მაღალია აბორტის, გესტაციური დიაბეტისა და პოლიცისტოზის სინდრომის მიუხედავად საკვერცხეების პოლიცისტოზის სინდრომის არსებობისა [137].

არსებობს მონაცემები, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი მოზარდობის ხანაში ჰიპერანდროგენიზმისა და მენსტრუალური დარღვევების განვითარების ერთერთი მთავარი მიზეზია [121].

შეიძლება ზოგ შემთხვევაში სიმსუქნე არ ახლდეს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომს, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ სიმსუქნე არის პოლიცისტოზის განვითარების და PCOS-ის უკვე არსებობის შემთხვევაში ინსულინრეზისტენტობისა და ჰიპერინსულინემიის ხარისხის გაზრდის რისკი. თავის მხრივ, პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომმაც შეიძლება განაპირობოს წონის მატება და სიმსუქნე [119]. ამას გარდა არსებობს მონაცემები, რომ ბავშვობის ასაკის სიმსუქნე უკავშირდება მოზრდილობის ხანაში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის განვითარებას [13, 41].

კვლევაში მონაწილე სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტთა დიაგნოზებში პრევალირებდა საკვერცხეების დისფუნქცია და თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა. ზოგადად, სხეულის მასის დეფიციტი ასოცირებულია ოვარიული აქტივობის დათრგუნვასთან [44], მაგრამ ჩვენს საკვლევ პოპულაციაში საკვერცხეების დისფუნქცია სჭარბობდა იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ მენარხეს შემდეგ სხეულის მასის დეფიციტის პროგრესირება, სხეულის მასის სტაბილური დეფიციტის მქონე პაციენტებთან შედარებით. ეს ფაქტიც ემთხვევა არსებულ ლიტერატურულ მონაცემებს, რომლებიც ამტკიცებს, რომ ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა არ არის ასოცირებული მაღალ სმი-სთან [13,41]. ეს არ ნიშნავს იმას, რომ სმი განსაზღვრავს თირკმელზედა ჯირკვლის არაკლასიკური ფორმის განვითარებას, არამედ ნიშნავს იმას, რომ ასეთ პაციენტებს სიმსუქნე არ ახასიათებთ.

ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმისთვის დამახასიათებელია DHEA-S და 17-OHP ჰორმონული მაჩვენებლების დონეების მატება. აღსანიშნავია, რომ ჩვენს საკვლევ ჯგუფებს შორის NCAH-ის მარკერების - DHEA-S და 17-OHP დონეები მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა. ეს ფაქტი შეიძლება აიხსნას მეტაბოლური დარღვევებითა და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პრევალირებით სხეულის მასის სიჭარბის მქონე პაციენტთა ჯგუფში, რომელშიც DHEA-S და 17-OHP დონეების მატება შეიძლება განპირობებული იყოს თირკმელზედა ჯირკვლის ანდროგენებისა და მისი დერივატების მეორადი აქტივაციით ან ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-საკვერცხის ღერძის გააქტივებით [16, 41, 119]. ამას გარდა, ცნობილია, რომ ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა, რომელიც ვლინდება მოგვიანებით (და არა დაბადებისთანავე) ადრეული მოზარდობის ხანაში სუბერტატის ნაადრევი დადგომით ან ახალგაზრდებში - ჰიპერანდროგენიზმით, კლინიკურად ძალიან ჰგავს საკვერცხეების პოლიცისტოზის სინდრომს [119]. დიაგნოზის დასმა ხდება კლინიკური სიმპტომების - ოლიგო-ამენორეის, ჰირსუტიზმის ან აკნეს გათვალისწინებით. ლაბორატორიული ჰორმონული ანალიზებიდან

კი, არსებობს მონაცემები, რომ საკმარისია 17-OHP განსაზღვრა, ვინაიდან DHEA-S-ის დონის მატება შესაძლოა არც დაფიქსირდეს [41].

ამგვარად კლინიკურად მსგავს (აკნე, ჰირსუტიზმი, მენსტრუალური ციკლის დარღვევები) სინდრომებს (პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი მეტაბოლური დარღვევებით, თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა) შორის დიფერენციული დიაგნოზის გატარებისას გარდა ულტრასონოგრაფიული (მულტიფოლიკულოზი) და ჰორმონალური კვლევის შედეგების (ჰიპერანდროგენემია) გათვალისწინებისა მიზანშეწონილია ბავშვობის და მიმდინარე პერიოდში გამოვლენილი სმი-ს მხედველობაში მიღება, რომლის დაქვეითება ან მომატება ასოცირებულია ზემოთ მოყვანილ გარკვეულ სინდრომთან.

17-ალფაჰიდროქსიპროგესტერონის და დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატის მომატებული მაჩვენებლების ინტერპრეტაციისას გათვალისწინებული უნდა იქნეს მათი მომატების მექანიზმები: ჭარბი ნონის/მსუქან პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დროს მეტაბოლური დარღვევებით მეორადად ადრენალური ანდროგენების პროდუქციების აქტივაცია ცენტრალური მექანიზმების ჩართვით, ხოლო სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმით ამ მაჩვენებლების მომატება გენეტიკურად განპირობებული ფერმენტული დეფიციტის ფონზე, რაც გათვალისწინებული უნდა იქნას მკურნალობის ტაქტიკის შემუშავებისას.

ჩვენს საკვლევ ჯგუფებში დერმატოპათიებიდან - ჰირსუტიზმის, სტრიებისა და ჰიპერპიგმენტაციის სიხშირე მნიშვნელოვნად სჭარბობდა სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტებში, ხოლო აკნეს სიხშირე თითქმის თანაბრად განაწილდა ჯგუფებში. საინტერესოა, რომ სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში ჰირსუტიზმის დაბალი სიხშირე აღინიშნებოდა, ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმის პრევალირების ფონზე (ცნობილია, რომ NCAH-ის დროს უმეტესწილად ჰირსუტიზმი გამოხატულია [41, 100]). ეს ფაქტი შეიძლება აიხსნას იმით, რომ DHEA-S-ის საშუალო

მაჩვენებელი ჩვენს კვლევაში მონაწილე სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში უფრო დაბალი იყო (3.45 U/ml), ვიდრე სხეულის მასის სიჭარბის მქონე პაციენტებში (3.73 U/ml), თუმცა განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა. ჰირსუტიზმის არსებობის ფონზე, შესაძლოა ნორმალური მენსტრუალური ციკლის არსებობა მნიშვნელოვანი იყოს PCOS და NCAH დიფერენციალურ დიაგნოსტიკაში, ვინაიდან პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომს ძირითადად არ ახასიათებს ნორმალური მენსტრუალური ციკლი, მაშინ როცა ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმის მქონე ქალების 74%-ში შესაძლოა მენსტრუალური ციკლი არ იყოს დარღვეული [100].

დერმატოლოგიური სიმპტომები თითქმის სულ თან სდევს მძიმე ნერვულ ანორექსიასა და ბულემიას. დერმატოპათიები წარმოადგენს შიმშილობის, ლებინების, ლაქსატივებისა და დიურეტიკების ბოროტად მოხმარების სამედიცინო შედეგს. სხვა მძიმე დერმატოლოგიურ პრობლემებთან ერთად, აღსანიშნავია: ლანუგოს მსგავსი გათმიანება სხეულზე, აკნე, ჰიპერპიგმენტაცია, სებორეული დერმატიტი, აკროციანოზი, პეტეჩიები [120], რომლებიც ხშირად აღმოჩნდება პაციენტებში ვინც კლინიკას მიმართავს რეპროდუქციული დარღვევების გამო. ამასთან, ჩვენს მასალაში, ჰირსუტიზმის, სტრიების და ჰიპერპიგმენტაციის სიხშირე სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო ჭარბი წონის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტების ჯგუფთან შედარებით, ხოლო აკნეს სიხშირე სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკვლევი ჯგუფების მიხედვით.

ჩვენს კვლევაში მონაწილე ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე პაციენტთა უმეტესობას აღენიშნებოდა სხეულის ცხიმოვანი საფარველის აბდომინური ხასიათის გადანაწილება - ვისცერალური სიმსუქნე (თეძო-წელის გარშემოწერილობა > 0.8), ხოლო სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში აღინიშნებოდა ცხიმოვანი ქსოვილის ძირითადად თანაბარი ან გინოიდური ტიპის გადანაწილება. ეს განაწილება ემთხვევა დიაგნოზების განაწილებას ჯგუფებში, ვინაიდან პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი და მეტაბოლური სინდრომი, რომელთათვისაც დამახასიათებელია სწორედ გაცხიმოვნების აბდომინალური ტიპი, პრევალირებდა ჭარბწონიან და სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში. აბდომინური

სიმსუქნისთვის დამახასიათებელია თეძო-წელის გარშემოწერილობის ფარდობა >0.8 -ზე მეტაბოლური სინდრომის ერთერთი მთავარი სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმია [50, 82, 112].

საკვლევ ჯგუფებში სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ დადგინა მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი გამოკვლევით ანტრალური ფოლიკულების რიცხვის, საკვერცხეების საშუალო მოცულობისა და ფოლიკულების საშუალო ზომების მიხედვით. ის ფაქტი, რომ AFC არ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის, შეესაბამება AMH მაჩვენებლების შედარების შედეგსაც. ეს კი კიდევ ერთხელ ადასტურებს იმ ფაქტს, რომ AMH დადებითად კორელირებს AFC-სთან [4, 5, 139]. ულტრასონოგრაფიულად ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის მატება სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში არა პოლიციסטური საკვერცხეების სინდრომის გამო, არამედ მეორადად საკვერცხის დისფუნქციის გამო აღინიშნა. არსებობს მონაცემები, რომ პოლიციסטური საკვერცხეების ულტრასონოგრაფიული მორფოლოგიის პრევალენტობა ხშირია ჰიპერანდროგენიზმისა და ანოვულაციით მიმდინარე ენდოკრინოპათიების დროს, კერძოდ ჰიპერპროლაქტინემიის, თიროიდული დარღვევების, ოვარიული დისფუნქციისა და აგს-ის არაკლასიკური ფორმის დროს [12, 55]. შესაბამისად PCOS დიაგნოსტიკისთვის ვერ დავეყრდნობით მხოლოდ ულტრასონოგრაფიულ კვლევას, საჭიროა გამოირიცხოს ქრონიკული ანოვულაციის სხვა მიზეზები და მსგავსი სიმპტომების მქონე სხვა დიაგნოზები (თიროიდული დარღვევები, ჰიპერპროლაქტინემია, ჰიპერანდროგენიზმი). შემთხვევათა 10-13%-ში ჰიპერანდროგენიზმის მიზეზებია თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია (აგს), ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეები, ინსულინრეზისტენტობის სინდრომი, კუშინგის სინდრომი და იდიოპათიური ჰირსუტიზმი [119]. თუმცა არსებობს მონაცემები, რომ აგს-ის არაკლასიკური ფორმის მქონე ქალებს ხშირად აღენიშნებათ ნორმალური ოვულაცია და ნაკლებად გვხვდება ულტრასონოგრაფიულად დადასტურებული პოლიციסטური საკვერცხეები. დიაგნოზის დაზუსტებისთვის კი უნდა დავეყრდნოთ ბაზალურ, ფოლიკულური ფაზის 17-OHP დონეს [100].

საინტერესო აღმოჩნდა ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტებში ჰორმონული

პარამეტრების კორელაციური ანალიზის შედეგები. მიუხედავად იმისა, რომ ესტრადიოლის დონეები არ განსხვავდებოდა მაღალი და დაბალი სმი-ს მქონე პაციენტთა საკვლევი ჯგუფებში, სმი უარყოფითად კორელირებდა SHBG-თან და დადებითად კორელირებდა ტესტოსტერონის დონესთან. სხეულის მასის დეფიციტის შემთხვევაში ბუნებრივია, რომ დაბალია თავისუფალი ტესტოსტერონის დონე, ვინაიდან ნაკლებია სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილი. SHBG დაქვეითება მოსალოდნელია იქ სადაც დაბალია E2 დონე, ჩვენს პაციენტებში კი E2 არ იყო დაქვეითებული, მიუხედავად სხეულის მასის დეფიციტისა. ეს ფაქტი ასევე შეიძლება აიხსნას სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში პერსისტული ანოვულაციისა და PCOS მქონე ჭარბწონიან და მსუქან პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობისა და ჰიპერინსულინემიის არსებობით, რაც ხელს უწყობს ოვარიულ/თირკმელზედა ჯირკვლის ანდროგენების პროდუქციას და SHBG სუპრესიას, შედეგად კი თავისუფალი ანდროგენების დონის მატებას [13, 119].

არსებული კვლევები ამტკიცებს, რომ PCOS მქონე ქალებს აღენიშნებათ AMH მომატებული დონე შესაბამის ასაკობრივ და სმი-ს მქონე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით [16, 101, 102]. უკანასკნელ პერიოდში AMH შემოთავაზებული იქნა, როგორც PCOS სადიაგნოსტიკო ერთერთი კრიტერიუმი [101]. თუმცა დაკვირვებები აჩვენებს, რომ AMH-ის დონე ქალებში ასევე ასოცირებულია ინსულინრეზისტენტობასა და ანდროგენების დონესთან, PCOS დიაგნოზის არსებობის ფონზე [57]. არსებობს მტკიცებულება, რომ AMH არ არის ინფორმატიული NCAH და ჰიპერანდროგენიით მიმდინარე PCOS დიაგნოზების სადიფერენციაციოდ, არამედ გამოსადეგია მხოლოდ PCOS ისეთი ქვეტიპისთვის, რომელიც აკმაყოფილებს სამ მთავარ დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმს: პოლიციტური საკვერცხეები, ოლიგო-ანოვულაცია და ჰიპერანდროგენია [85]. გარდა ამისა, AMH არის ოვარიული რეზერვის მარკერი და მისი დონის ცვლილება შეიძლება დაკავშირებული იყოს საკვერცხეების დისფუნქციასთან. ამით შეიძლება აიხსნას ის ფაქტი, რომ ჩვენს საკვლევი ჯგუფებში არ აღინიშნებოდა მნიშვნელოვანი სხვაობა AMH დონეებს შორის. თუმცა არსებობს მონაცემები, რომ AMH დონის განსაზღვრა ინფორმატიულია ფუნქციონალური

ანდროგენიზაციის კლასიფიკაციებისთვის, ვინაიდან AMH არის ოვარიული ფუნქციის მარკერი და არ არის დაკავშირებული ორგანოების პათოლოგიებთან, როგორცაა თირკმელზედა ჯირკვლის დისფუნქცია ან მეტაბოლური დარღვევები [85, 91, 97, 101, 102, 139].

ამრიგად, ჩვენი კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ მენარხეს ასაკი, მენსტრუალური მახასიათებლები, რეპროდუქციული დარღვევების ტიპები, დიაგნოზები და ჰორმონული მაჩვენებლების დონეები განსხვავდება იმ პაციენტებში, რომელთაც ბავშვობის პერიოდიდან აქვთ სმი-ს დარღვევები, მათთან შედარებით, ვისაც აღენიშნება სტრესთან, კვებით დარღვევებთან და გადაჭარბებულ ვარჯიშთან ასოცირებული წონის მკვეთრი ცვლილებები. საინტერესო იქნებოდა უფრო ფართო კვლევის ჩატარება (უფრო დიდი რაოდენობის პაციენტებზე), სმი-ს ცვლილებების ტიპისა და ასაკის (პერიოდის) გათვალისწინებით, რათა სწორად შეფასდეს ფერტილობის პროგნოზი და ორსულობის გამოსავლის რისკები და შემუშავებულ იქნას მკურნალობის სპეციალური კრიტერიუმები.

გასათვალისწინებელია, რომ სხეულის მასის დეფიციტის ან წონის მკვეთრი დაკლების შემთხვევაში ჰიპოფიზის პასუხი ჰორმონულ თერაპიაზე არაადექვატურია. არსებობს მტკიცებულებები, რომ წონის დაკლების შედეგად მეორადი ამენორეის მქონე ქალებში ლუთეინ-რილიზინგ ჰორმონის შეყვანამ არანაირი პასუხი არ გამოიწვია. FSH და LH პასუხი აღსდგა წონის მატების შემდგომ [135]. პაციენტებში ჭარბი წონით, წონის მცირედი კლებაც კი იწვევს ანდროგენებისა და ინსულინის კონცენტრაციის კლებას, რაც ხშირ შემთხვევაში აღადგენს ოვულაციურ ფუნქციას და ნორმალურ მენსტრუალურ ციკლს [14, 79, 119].

გამომდინარე ზემოთქმულიდან, პაციენტებში სხვადასხვა რეპროდუქციული დარღვევებით სხეულის მასის დეფიციტისა ან სიჭარბის/სიმსუქნის ფონზე მკურნალობის ეფექტური სქემების შეასამუშავებლად მიზანშეწონილია პირველი რიგის ერთერთ მნიშვნელოვან ღონისძიებად განხილულ იქნეს სმი-ს კორექცია.

ამგვარად, ჩვენი კვლევის შედეგების თანახმად, მენარხეს ასაკი და მენსტრუალური დარღვევების სხვადასხვა ტიპები მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ბავშვობიდან სხეულის

მასის დეფიციტის ან სიჭარბის/სიმსუენის მქონე პაციენტებში, თუმცა სმი ცვლილების პროგრესირება დადებითად სარწმუნოდ კორელირებს მენსტრუალური ციკლის დარღვევების პერიოდთან. მენსტრუალური ფუნქცია და ჰორმონული ცვლილებები ახალგაზრდა ქალებში, რომელთაც ბავშვობიდან აღენიშნებათ სხეულის მასის დეფიციტი ან სიმსუენე, ასოცირებულია რეპროდუქციული დარღვევების ტიპებთან და ამ დარღვევებისთვის დამახასიათებელ სმი-სთან ბავშვობაში.

თავი 5. დასკვნები

1. სქესობრივი განვითარებისა და მენსტრუალური ფუნქციის თავისებურებები, ასევე სასქესო სტეროიდებისა და გონადოტროპინების დონე ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტისა და სიმსუქნის მქონე ახალგაზრდა ქალებში უკავშირდება მათი რეპროდუქციული დარღვევების სახეებს, ბავშვობის სმი-ს და მისი ცვლილების პროგრესირებას.

2. მენარხეს ასაკი და მენსტრუალური დარღვევების სხვადასხვა ტიპები სარწმუნოდ არ განსხვავდება ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტისა და სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე ახალგაზრდა ქალებში, მენსტრუალური ციკლის დარღვევებიდან ყველაზე ხშირი ორივე საკვლევ ჯგუფში აღმოჩნდა ოლიგომენორეა. დაქვეითებული სმი-ს მქონე პაციენტებში გამოვლინდა პირველადი ამენორეისა და მენომეტრორაგიის სიხშირის მომატების ტენდენცია.

3. დადგინდა, რომ სმი-ს ცვლილების პროგრესირების ასაკი სარწმუნოდ დადებითად კორელირებს მენსტრუალური დარღვევების დანყების ასაკთან.

4. ჰირსუტიზმის, სტრიების და ჰიპერჰიგმენტაციის სიხშირე სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო ჭარბი წონის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტების ჯგუფთან შედარებით, ხოლო აკნეს სიხშირე სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკვლევ ჯგუფების მიხედვით.

5. ბავშვობიდან ჭარბი წონის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფში პრევალირებად დიაგნოზებს წარმოადგენდა პოლიცისტური საკვერცხეების და მეტაბოლური სინდრომები,

ხოლო ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში - თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა და საკვერცხეების დისფუნქცია.

6. ჰიპოგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმი, რომელიც ასოცირებულია სტრესის, კვებითი დარღვევებისა და გადაჭარბებული ვარჯიშით გამოწვეულ წონის სწრაფ კლებასთან, არ გამოვლინდა პაციენტებში, რომელთაც სხეულის მასის დეფიციტი აღენიშნებოდათ ბავშვობის ასაკიდან. რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ჰიპოგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმი ასოცირებულია წონის მკვეთრ კლებასთან და არა მასის სტაბილურ დეფიციტთან.

7. FSH და SHBG მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო დაბალი სმი-ს მქონე პაციენტთა ჯგუფში მომატებული სმი-ს მქონე პაციენტთა ჯგუფთან შედარებით, ხოლო FT და TT მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა სხეულის მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტებში. არ გამოვლინდა სარწმუნო სხვაობა საკვლევ ჯგუფებს შორის E2, LH, AMH, PRL და კორტიზოლის მაჩვენებლების მიხედვით.

8. 17-OHP და DHEA-S სეკრეციის დონეები სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტის და სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე პაციენტთა ჯგუფებში, თუმცა გასათვალისწინებელია მათი დონეების მომატებისას განსხვავებული მექანიზმები.

9. ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტისა და სიმსუქნის მქონე პაციენტებში, სმი სარწმუნოდ უარყოფითად კორელირებს FSH და SHBG მაჩვენებლებთან და დადებით სანდო კორელაციაშია როგორც FT ასევე TT მაჩვენებლებთან.

თავი 6. პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. კლინიკურად მსგავს (აკნე, ჰირსუტიზმი, მენსტრუალური ციკლის დარღვევები) სინდრომებს (ჰოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი მეტაბოლური დარღვევებით, თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა) შორის დიფერენციული დიაგნოზის გატარებისას გარდა ულტრასონოგრაფიული (მულტიფოლიკულოზი) და ჰორმონალური კვლევის შედეგების (ჰიპერანდროგენემია) გათვალისწინებისა მიზანშეწონილია ბავშვობის და მიმდინარე პერიოდში გამოვლენილი სმი-ს მხედველობაში მიღება, რომლის დაქვეითება ან მომატება ასოცირებულია ზემოთ აღნიშნული სინდრომების განვითარების მაღალ რისკთან.

2. 17-ალფაჰიდროქსიპროგესტერონის და დეჰიდროეპი-ანდროსტერონსულფატის მომატებული მაჩვენებლების ინტერპრეტაციისას გათვალისწინებული უნდა იქნეს მათი მომატების მექანიზმები: ჭარბი წონის/მსუქან პაციენტებში ჰოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დროს მეტაბოლური დარღვევებით მეორადად ადრენალური ანდროგენების პროდუქციების აქტივაცია ცენტრალური მექანიზმების ჩართვით, ხოლო სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტებში თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმით ამ მაჩვენებლების მომატება გენეტიკურად განპირობებული ფერმენტული დეფიციტის ფონზე. მიზანშეწონილია ადეკვატური სამკურნალო ტაქტიკის შემუშავებაში ზემოაღნიშნული ჰორმონული ცვლილებების მექანიზმების გათვალისწინება.

3. პაციენტებში სხვადასხვა რეპროდუქციული დარღვევებით სხეულის მასის დეფიციტისა ან სიჭარბის/სიმსუქნის ფონზე მკურნალობის ეფექტური სქემების შესამუშავებლად მიზანშეწონილია პირველი რიგის ერთერთ მნიშვნელოვან ღონისძიებად განხილულ იქნეს სმი-ს კორექცია.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. გეგეჭკორი მ. „ჰიპოთალამური სინდრომის სხვადასხვა ფორმების კლინიკო-ჰორმონული მახასიათებლები“, 2004წ., სადისერტაციო ნაშრომი (132 გვერდი).
2. გულბანი თ. „ინსულინრეზისტენტული მეტაბოლური სინდრომი საკვერცხეების მეორადი პოლიციისტოზით - კლინიკო-ჰორმონული მახასიათებლები“, 2004წ., სადისერტაციო ნაშრომი (124 გვერდი).
3. ფხალაძე ლ. „ადრენო-გენიტალური სინდრომის პოსტპუბერტატული ფორმების კლინიკა და დიაგნოსტიკა“, 2002წ., სადისერტაციო ნაშრომი (142 გვერდი).
4. Barbakadze L, Kristesashvili J, Khonelidze N, Tsagareishvili G. “The Correlations of Antimullerian Hormone, Follicle Stimulating Hormone & Antral Follicle Count in Different Age Groups of Infertile Women.” International Journal of Fertility and Sterility. 8.4 (2015).
5. Janigava S, Zerekidze T, Uchava L, Giorgadze E, Asatiani K. “Influence of testosterone replacement therapy on metabolic disorders in male patients with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency.” Eur J Med Res. 2014; 19 (1): 56. Doi: 10.1186/s40001-014-0056-6
6. Богданова Е.А. Детская и подростковая гинекология. Медицинское информационное агенство, 2000.
7. Air EL, Benoi SC, Blake Smith KA, Clegg DJ, Woods SC. “Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms.” Pharmacol Biochem Behav 72 (2002): 423-9.
8. Akhter N, Jebunnaher S. “Evaluation of Female Infertility.” J Med 12 (2012): 200-209.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr., “Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World

- Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.” Circulation 120 (2009): 1640.
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Adolescent Health Care. . “Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign.” Pediatrics 118 (2006): 2245-2250.
 11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
 12. Amster R, Gutman G, Har-Toov Y, Geva E, Jaffa AJ. “The prevalence of ultrasonic polycystic ovarian morphology in women with endocrinopathies presented with hyperandrogenism and anovulation.” Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 30.4 (2007): 491.
 13. Anderson AD, Solorzano CM, McCartney CR. “Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS.” Semin Reprod Med 3 (2014): 202-2013.
 14. Anderson, Akashia. Women who are overweight and underweight have problems with fertility.
 15. Apter D, Hermanson E. “Update on female pubertal development.” Curr Opin Obstet Gynecol 14 (2002): 475-481.
 16. Arrais RF, Dib SA. “The hypothalamus-pituitary-ovary axis and type1 diabetes mellitus: a mini review. .” Hum Reprod 21 (2006): 327-337.
 17. Asarian L, Geary N. “Modulation of appetite by gonadal steroid hormones.” Phil Trans R Soc B 361 (2006): 1251-63.
 18. B M van Noord-Zaadstra, Looman CW, Alsbach H, Habbena JDF, te Velde ER, Karbaat J. “Delaying child-bearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy.” Br Med J 302 (1991): 1361.
 19. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, Badachi Y, Fortin A, Paniel B, Lecuru F, Lefre`re-Belda MA, Constancis E, Thibault E, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Misrahi M, Kuttenn F, Touraine P. “Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure.” Eur J Endocrinol 161 (2009): 179-187.
 20. Berek JS, Adashi EY. Novak's Gynecology. 12th. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002.

21. Berga SL, Loucks TL. "Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea." Acad Science 114 (2006).
22. Bordini B, Littlejohn E, Rsenfield RL. "LH dynamics in overweight girls with premature adrenarche and slowly progressive sexual precocity." Int J Pediatr Endocrinol (2010).
23. Brennan IM, Feltrin KL, Nair NS, et al. "Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and the energy intake in healthy lean women." Am J Physion Gastrointest Liver Physiol 297 (2009): 602-10.
24. Brunton PJ, John A, Russell JA. "Endocrine induced changes in brain function during pregnancy." Brain Res 1364 (2010): 198-215.
25. Buffenstein R, Poppitt SD, McDevitt RM, Prentice AM. "Food intake and the menstrual cycle: a retrospective analysis, with implications for appetite research." Physiol & Behav 58 (1995): 1067-77.
26. Butera PC. "Estradiol and the control of food intake." Physiol Behav 99 (2010): 175-80.
27. Carmina E, Azziz R. "Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome." Fertil Steril 86 (2006): S7-S8.
28. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. "Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS." Eur J Endocrinol 154 (2006): 141.
29. Chabbert Buffet N, Djakoure C, Maitre SC, Bouchard P. "Regulation of the human menstrual cycle." Front Neuroendocrinol 18.3 (1998): 151-86.
30. Chan JL, Mantzoros CS. "Role of leptin in energydeprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhea and anorexia nevrosa." Lancet 366 (2005): 74-85.
31. Chang Wendy. "Body Fat, Exercise & Fertility." Southern California Reproductive Center, 2014.
32. Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. "Postmenopausal hormone therapy and body composition - a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative." Am J Clin Nutr 82 (2005): 651-6.
33. Clegg DJ, Brown LM, Zigman JM, et al. "Estradiol-dependant decrease in the orexigenic potency of ghrelin in female rats." Diabetes 56 (2007): 1051-8.

34. Crow SJ, Thuras P, Keel PK, Mitchell JE. "Long-term menstrual and reproductive function in patients with bulimia nervosa. ." Am J Psychiatr 159 (2002): 1048-50.
35. 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 population study of women." Acta Obstet Gynecol Scand 71 (1992): 599.
36. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. "Leptin in human physiology and therapeutics." Front Neuroendocrinol 31 (2010): 377-93.
37. Ehrmann DA. "Polycystic ovary syndrome." N Engl J Med 352 (2005): 1223-36.
38. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. "Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome." Diabetes Care 22 (1999): 141.
39. Eriksson E. "Behavioral effects of androgens in women." Mood disorders in women. Ed. Yonkers KA, Eriksson E Steiner M. London: Martin Dunitz, 2000. 233-46.
40. Essah PA, Nestler JE. "The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome." J Endocrinol Invest 29 (2006): 270.
41. Fanta M, Cibula D, Vrbíková J. "Prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia (NCAH) in hyperandrogenic women." Gynecol Endocrinol 24 (2008): 154-157.
42. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, Omland AK, Abyholm T, Tanbo T. "Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment." Hum Reprod 19.11 (2004): 2523-8.
43. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. "Prevalence and trends in obesity among US adults." JAMA 303 (2008): 235-241.
44. Francine Grodstein, Marlene B. Goldman, Daniel W. Cramer. "Body Mass Index and Ovulatory Infertility." Epidemiology 5.2 (1994).
45. Freizinger M, Franko DL, Dacey M, Okun B, Domar AD. "The prevalence of eating disorders in infertile women." Fertility and Sterility. 93.1 (2008): 72-78.
46. Friedman JM, Halaas JL. "Leptin and the regulation of body weight in Mammals." Nature 395 (1998): 763-70.
47. Frisch RE. "Body fat, puberty and fertility. ." Biol Rev Camb Philos Soc 59 (1984): 161-188.
48. Frish RE. "Fatness and fertility." SciAm 258 (1988): 88-95.

49. Frish RE. "The right weight: body fat, menarche and fertility. ." Proc Nutr Soc 53 (1994): 113-129.
50. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. "Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy." Maturitas 39 (2001): 125-32.
51. Geary N. "Estradiol, CCK and satiation." Peptides 22 (2001): 1251-63.
52. Gibson CD, Carnell S, Ochner CN, Geliebter A. "Neuroimaging, gut peptides and obesity: novel studies of the neurobiology of appetite." J Neuroendocrinol 22 (2010): 833-45.
53. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. "Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility." Hu Reprod 18 (2003): 1959.
54. GreenBB, WeissNS, Daling JR. "Risk of ovulatory infertility in relation to body weight." Fertil Steril 50 (1988): 721-726.
55. Hague William M, Adams Judith, Rodda Christine, Brook Charles GD, Rose de Bruyin, Grant David B, Jacobs Howard S. "The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. ." Clin Endoc 33.4 (1990): 501-510.
56. He Q, Karlberg J. "BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty and final height." Pediatr Res 49 (2001): 244-251.
57. Helgstrand, Stine and Anne-Marie Nybo Andersen. "Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion." Acta Obstet Gynecol Scand 84 (2005): 1197-1201.
58. Hirschberg AL. "Hormonal regulation of appetite and food intake." Ann Med 30 (1998): 7-20.
59. Hirschberg AL. "Sex hormones, appetite and eating behaviour in women." Maturitas 71 (2012): 248-256.
60. Hirschberg AL. "Appetite." KL, Becker. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott Company, 2001. 1233-9.
61. <http://www.oecd-ilibrary.org/>. <http://www.oecd-ilibrary.org/>. <<http://www.oecd-ilibrary.org/sites/9789264183902-en/02/05/index.html;jsessionid=7kf50jqk9050i.x-oecd-live-01?contentType=&itemId=%2Fcontent%2Fchapter%2F9789264183902-20->

- en&mimeType=text%2Fhtml&containerItemId=%2Fcontent%2Fserial%2F23054964&accessItemIds=%2Fcontent%2Fbook%2F9789264183902-en>.
62. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/.
<http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/>.
 63. Kaye W. "Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa purdue ingestive behavior research center symposium influences on eating and body weight over the lifespan: children and adolescents. ." Physiol Behav 94 (2008): 121-35.
 64. Klump KL, Keel PK, Culbert KM, Edler C,. "Ovarian hormones and binge eating: exploring associations in community samples." Phsychol Med 38 (2008): 1749-57.
 65. Koning, AM and WK, Groen H et al Kuchenbecker. "Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care." Hum. Reprod. Update 16 3 (2010): 246-54.
 66. Kristensen K, Pedersen SB, Vestergaard P, Mosekilde L, Richelsen B,. "Hormone replacement therapy affects body composition and leptin differently in obese and non-obese postmenopausal women." J Endocrinol 163 (1999): 55-62.
 67. Lake JK, Power C, Cole TJ. "Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life." Int J Obes 21 (1997): 432-438.
 68. Lakhani K, Prelevic GM, Seifalian AM, Atiomo WU, Hardiman P,. "Polycystic ovary syndrome, diabetes and cardiovascular disease: risks and risk factors." J Obstet Gynaecol 24 (2004): 613.
 69. Lederman SA. "Influence of lactation on body weight regulation." Nutr Rev 62 (2004): 112-9.
 70. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A,. "Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study." J Clin Endocrinol Metab 90 (2005): 3236.
 71. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A,. "Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women." J Clin Endocrinol Metab 84 (1999): 165.
 72. Li Y, Yang D, Zhang Q,. "Impact of overweight and underweight on IVF treatment in Chinese women." Gynecol Endocrinol 26.6 (2010): 416-22.

73. Lim SS, Norman RJ, Clifton PM, Noakes M,. "Hyperandrogenemia, psychological distress and food cravings in young women." Physiol Behav 98 (2009): 276-80.
74. Linda Bradley. "www.clevelandclinicmeded.com." 2010.
75. Linna MS, Raevuori A, Haukka J, Suvisaari JM, Suokas JT, Gissler M,. "Reproductive health outcomes in eating disorders." Int J Eat Disord 46.8 (2013): 826-33.
76. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS,. "Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome." J Clin Endocrinol Metab 91 (2006): 1357.
77. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. "Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome." Cochrane Database Syst Rev: CD003053 2003.
78. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N,. "Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition." Hum Reprod 18 (2003): 199-206.
79. M.P.Warren, R.Jewelewicz, I.Dyrenfurth, R.Ans, S.Khalaf, R.L.Vande Wiele,. "The Significance of Weight Loss in the Evaluation of Pituitary Responce to LH-RH in Women with Secondary Amenorrhoea." n.d.
80. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S,. "Effect of female age on the diagnostic categories of infertility,." Hum Reprod 23 (2008): 538.
81. Maroulis GB. "Effect of aging on fertility and pregnancy." Seminars Reprod Endocrinol 9 (1991): 165.
82. Michalakis, Konstantinos, Gesthimani Mintziori and Basil C. Tarlatzis, Dimitrios G. Goulis. Athina Kaprara. "The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review." Metabolism 62.4 (2013): 457-478.
83. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR,. "The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age." Am J Obstet Gynecol 181 (1999): 950.
84. Morgan JF, McCluskey SE, Brunton JN, Lacey JH,. "Polycystic ovarian morphology and bulimia nevrosa: a 9-year follow-up study." Fertil Steril 77 (2002): 928-31.
85. Morgan LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ,. "The use of anti-mullerian hormone in predicting menstrual response after weight loss in overweight women with polycystic ovary syndrome." The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92.10 (2007): 3796-3802.

86. Munzberg H. "Leptin-signaling pathways and leptin resistance." Forum Nutr 63 (2010): 123-32.
87. Naessén S, Carlström K, Byström B, Pierre Y, Hirschberg AL. "Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women." Psychoneuroendocrinology 32 (2007): 548-54.
88. Naessén S, Garoff L, Carlström K, Glant R, Hirschberg AL. "Polycystic ovary syndrome in bulimic women - an evaluation based on the new diagnostic criteria. ." Gynecol Endocrinol 22 (2006): 388-94.
89. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. "A role for ghrelin in the central regulation of feeding." Nature 409 (2001): 194-8.
90. Nanette Santoro. "Update in Hyper- and Hypogonadotropic Amenorrhea." The journal of clinical endocrinology and metabolism 96 (2011): 3281-3288.
91. Nardo Luciano G, Yates Allen P, Roberts Stephen A, Pemberton Phil, Laing Ian. "The Relationships between AMH, Androgens, Insulin Resistance and Basal Ovarian Follicle Status in non-obese Subfertile Women with and without Polycystic Ovary Syndrome." Reproductive Endocrinology 24.11 (2009): 2917-2923.
92. Nelson LR, Bulun SE. "Estrogen production and action." J. Am. Acad. Dermatol 45.3 (2001): 116-24.
93. Nilsson M, Naessén S, Dahlman I, Hirschberg AL, Gustafsson J-Å, Dahlman- Wreight K. "Association of estrogen receptor B gene polymorphisms with bulimic disease in women." Mol Psychiatry 9 (2004): 28-34.
94. Nohara K, Zhang Y, Waraich RS, et al. "Early-life exposure to testosterone programs the hypothalamic melanocortin system." Endocrinology 152 (2011): 1661-9.
95. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. "Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome." Human Reprod (16).
96. Olofsson LE, Pierce AA, Xu AW. "Functional requirement of AgRP and NPY neurons in ovarian cycle-dependent regulation of food intake." Proc Nat Acad Sci 106 (2009): 15932-7.

97. Oncul Mahmut, Sahmay Sezai, Tuten Abdullah, Acikgoz Abdullah S, Gurleyen Hazel C,. "May AMH Levels Distinguish LOCAH from PCOS among hirsute women?" European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology (2014).
98. Orio F, Palomba S, Colao A,. "Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome." Fertil Steril 86 (2006): S20.
99. Palaniappan LP, Carnethon MR, Fortmann SP. "Heterogeneity in the relationship between ethnicity, BMI, and fasting insulin." Diabetes Care 25 (2002): 1351.
100. Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D,. "The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia." Fertil Steril 94.2 (2010): 684-9.
101. Pigny P, Jomard S, Robert Y, et al,. "Serum Anti-mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome." J Clin Endocrinol Metab 91 (2006): 941-945.
102. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli Ch, Decanter Ch, Jonard S, Dewailly D,. "Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest." The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88.12 (2008): 5957-5962.
103. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, Schmidt L,. "Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples." Reprod Biomed Online 23.4 (2011): 490-9.
104. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Definition of infertility and recurrent pregnancy loss." Fertil Steril 90 (2008): S60.
105. Rebuffe-Scrive M, Eldh J, Hafström LO, Björntorp P,. "Metabolism of mammary, abdominal and femoral adipocytes in women before and after menopause." Metabolism 35 (1986): 792-7.
106. Reed SC, Levin FR, Evans SM. "Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD." Horm Behav 58 (2008): 185-93.
107. Reid RL, Van Vugt DA,. "Weight-related changes in reproductive function." Fertil Steril 48.6 (1987): 905-913.

108. Reimer RA, Debert CT, House JL, Poulin MJ. "Dietary and metabolic differences in premenopausal versus postmenopausal women taking or not taking hormone replacement therapy." Physiol Behav 84 (2005): 303-12.
109. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA et al. "Physical Activity, Body Mass Index and Ovulatory Disorder Infertility." Epidemiology 12 (2002): 184-190.
110. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T, "Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. ." Reprod Biomed Online 23.4 (2011): 421-39.
111. Sahin I, Serter R, Karakurt F, Demirbas B, Culha C, Taskapan C, Kosar F, Aral Y, "Metformin versus flutamide in the treatment of metabolic consequences of non-obese young women with polycystic ovary syndrome: a randomized prospective study." Gynecol Endocrinol 19 (2004): 115.
112. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M, "Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index." Dis Markers 26 (2009): 163.
113. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al., "Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement." J Clin Endocrinol Metab 95 (2010): 1-66.
114. Santollo J, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA, Eckel LA, "Activation of ER is necessary for estradiol's anorexigenic effect in female rats." Horm Behav 58 (2010): 872-7.
115. Santoro N, Neal-Perry G, "The role of body weight in menstrual disturbances and amenorrhea." New York: Springer (2010).
116. Shannon M, Wang Y, "Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. ." J Midwifery Womens Health 57.3 (2010): 221-30.
117. Sloboda D.M., Hickey M., Hart R. "Reproduction in females: the role of the early life environment." Human Reproduction 17.2 (2010): 210-227.
118. Sotonyi P, Gao Q, Bechmann I, Horvath TL, "Estrogen promotes parvalbumin expression in arcuate nucleus POMC neurons." Perprod Sci 17 (2010): 1077-80.
119. Speroff L, Mark A. Fritz, Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

120. Strumia Renata. "Dermatologic Signs in Patients with Eating Disorders." American Journal of Clinical Dermatology 6.3 (2005): 165-173.
121. Sultan C, Paris F,. "Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls." Fertil Steril (2006).
122. Sumino H, Ichikawa S, Yoshida A, et al. "Effects of hormone replacement therapy on weight, abdominal fat distribution and lipid levels in Japanese postmenopausal women." Int J Obes Relat Metab Disord 27 (2003): 1044-51.
123. Sundblad C, Landen M, Eriksson T, Bergman L, Eriksson E,. "Effects of the androgen antagonist flutamide and the serotonin reuptake inhibitor citalopram in bulimia nervosa: a placebo-controlled pilot study." J Clin Psychopharmacol 25 (2005): 85-8.
124. Sundell G, Milsom I, Andrsch B. "Factors influencing the prevalence of severity of dysmenorrhea in young women." Br J Obstet Gynaecol 97 (1990): 588-594.
125. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR,. "The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation." Endocr J 31 (2010): 377-93.
126. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L,. "Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome." Arterioscler Thromb Vasc Biol 15 (1995): 821.
127. Tan S, Hahn S, Benson S, Dietz T, Lahner H, Moeller LC, Schmidt M, Elsenbruch S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE,. "Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pretreatment insulin resistance." Eur J Endocrinol 157 (2007): 669.
128. Thum MY, El-Sheikhah A, Faris R, Parikh J, Wren M, Ogunyemi T, Gafar A, Abdalla H,. "The influence of body mass index to in-vitro fertilisation treatment outcome, risk of miscarriage and pregnancy outcome." J Obstet Gynaecol 27.7 (2007): 699-702.
129. Versini A, Ramoz N, Le Strat Y, et al. "Estrogen receptor 1 Gene (ESR1) is associated with restrictive anorexia nervosa." Neuropsychopharmacol 35 (2010): 1818-25.
130. Wade GN, Schneider JE,. "Metabolic fuels and reproduction in female mammals." Neurosci Biobehav Rev 16 (1992): 235-72.
131. Wang JX, Davies M, Norman RJ,. "Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study." BMJ 321 (2000): 1320-1.

132. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. "Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment." Obes Res 10 (2002): 551-554.
133. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J,. "Conception, early pregnancy loss and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study." Fertil Steril 79 (2003): 577.
134. Wang Y. "Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls." Pediatrics 110 (2002): 903-910.
135. Warren, Michelle P. "Health Issues for Women Athletes: Exercise-Induced Amenorrhea." J Clin Endocrinol Metab 84 (1999): 1892-1896.
136. Webb P. "24-hour energy expenditure and the menstrual cycle." Am J Clin Nutr 44 (1986): 614-9.
137. Welt CK. <<http://www.uptodate.com/contents/absent-or-irregular-periods-beyond-the-basics>>.
138. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros CS ,. "Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea." N Engl J Med 351 (2004): 987-997.
139. Wetzka B, Textor W, Ochsner A, Geithovel F,. "Anti-Mullerian hormone confirms the novel classification of female functional androgenization including polycystic ovary syndrome. ." European Journal of Endocrinology 165 (2011): 323-330.
140. WHO expert consultation. "Appropriate body mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies." The Lancet (2004): 157-163.
141. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB,. "Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome." J Clin Endocrinol Metab 61 (1985): 946.
142. Williams N, Berga SL, Cameron JL. "Synergism between psychosocial and metabolic stressor: impact on reproductive function in cynomolgus monkeys." Am J Physiol Endocrinol Metab 293 (2007): 270-276.
143. Woods SC, D'Alessio DA. "Central control of body weight and appetite." J Clin Endocrinol Metab 93 (2008): 537-50.
144. Zhang D, Zhu Y, Gao H, Zhou B, Zhang R, Wang T, Ding G, Qu F, Huang H, Lu X,. "Overweight and obesity negatively affect the outcomes of ovarian stimulation and in vitro

fertilization: a cohort study of 2628 Chinese women." Gynecol endocrinol 26.5 (2010): 325-32.

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University
Faculty of Medicine
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology

Nutsa Chikvaidze

Peculiarities of sexual development and reproductive function in young
women who are overweight or underweight since childhood

PHD Thesis

Research Directors: Professor Jenaro Kristesashvili, MD, PhD

Manana Gegechkori, MD, PhD

Tbilisi 2016

Introduction

Body mass index (BMI) has been related to reproductive health. However, the body fat has a regulatory role in reproduction. Except for endocrine glands (adrenal cortex and gonads), sex steroids are produced by fat cells. Large amount of fat cells produce respectively large amounts of estrogens, that causes the organism to react as if in case of contraception; and the lack of the fat tissue causes the lack of the estrogens and thus disruption of menstrual cycle and ovulation. Extremes of body mass adversely affects reproductive function, starting from pubertal development, menstrual function and fertility.

The age of menarche varies internationally and especially in the less developed countries. In the well-nourished population of developed countries, median age of menarche is between 12 and 13 years. The critical weight hypothesis states that the onset and regularity of menstrual function necessitates maintaining weight above a critical level, therefore above the critical amount of body fat. Higher gain of body mass during childhood is related to an earlier onset of puberty and menarche. So the age of menarche tends to be lower in obese and higher in underweight compared to girls with normal weight, which may have implications for subsequent reproductive problems. For example, there is evidence that more severe dysmenorrhea is associated with earlier menarche. Rapid weight loss, especially due to the stressful situations, eating disorders and excess physical activity, leads to hypothalamic amenorrhea (hypogonadotropic hypogonadism), ovulation problems, exhaustion of follicles and thus infertility.

It is well known that obesity causes different health risks, including gynecological-endocrine problems, such as hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenism, anovulation, polycystic ovary syndrome and infertility; and in case of achieving pregnancy – following obstetric risks. In case of pregnancy the risk of spontaneous abortion is increased both in pre-pregnant underweight and overweight or obese women.

However, higher risks of reproductive problems have been found in underweight and overweight women with rapid weight gain or loss due to stress, exercise or eating disorders, but evidence is inconsistent especially in relation to the effect of age of body weight changes.

So it was interesting to investigate the relationship between childhood BMI with subsequent reproductive problems and respective hormonal changes in female patients with current BMI problems.

The **aim** of our study was to detect the peculiarities of sexual development, menstrual function, prevalence of different types of reproductive disorders and correlations of respective hormonal changes with body mass index (BMI) in young female patients with thinness or obesity since childhood.

Objectives

- Detection of peculiarities of sexual development and reproductive function in the overweight and underweight young female patients, with childhood onset weight problems.
- Detection of peculiarities of menstrual function and prevalence of different types of reproductive disorders in young women with childhood onset weight problems.
- Detection of correlations of hormonal changes (due to respective reproductive disorders) with BMI in young women with childhood onset weight problems.
- Detection of correlations between the onset of BMI changes and menstrual disruption.

Materials and methods

In this prospective cross-sectional study one hundred and three young women (48 underweight and 55 overweight/obese) were recruited from the female patients who referred to our clinic – I. Zhordania Institute of Human Reproduction with different reproductive problems (menstrual disorders, acne, excess body hair, etc), between the periods of September 2012 to April 2014.

The inclusion criteria were 12-30 years old women (at least 2 years past after menarche) BMI < 18.5 or $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ and childhood body mass problems. The following exclusion criteria were used: any type of chronic disease; eating disorders; hormonal therapy or contraception in the six months preceding the study.

All of the participants underwent clinical examination including measurement of height, weight and BMI (weight divided by square of height - kg/m^2). Age of body weight changes, menstrual disturbances, assessment of hirsutism (modified Ferriman and Gallwey score >8), stretch marks (white or colorful striae), pigmentation (acanthosis nigricans), acne (mild to severe), fertility problems were recorded. The sexual development was assessed by the Tanner scale. Gynecological ultrasound was held by Voluson S6 in all the participants. The diagnoses were established according to the respective clinical-hormonal-instrumental data. PCOS was diagnosed according to the Rotterdam 2003 criteriae.

Blood sampling was performed in the early follicular phase (between days 2 and 5 after the last menstrual period). The following hormonal analyses were performed in all subjects: follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), total testosterone (TT), prolactin (PRL) (MiniVidas Analyzer, Biomerieux sa France, Italy), free testosterone (FT), sex hormone binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfat (DHEA-S), 17-hydroxyprogesterone ($17\alpha\text{-OHP}$) (IFA, HumaReader HS, Germany). Cortisol (IFA, HumaReader

HS, Germany) was measured in 57 patients. Insuline resistance index (HOMA-IR) was analyzed in overweight and obese patients. In 4 cases detection of karyotype was performed.

Statistical analysis was held by IBM SPSS 20. A $p < 0.05$ was considered significant, with confidence interval of 95%. Comparisons of two independent groups were made using the Student's *t*-test, Chi-square or F-Test (analysis of variance ANOVA to analyse difference between group means. Correlation analysis was held by Pearson correlation test.

Results

The mean age of participants did not differ between the groups of underweight (n=48, mean age 20.1 yr) and overweight (n=55, mean age 20.9) patients. All of the underweight (n=48) or overweight and obese (n=55) women had BMI problems from childhood, but 63.6% of overweight and 33.3% of underweight patients mentioned deterioration of their respective BMI (losing or gaining more weight) since the period of menarche. The correlation was established between the onset of menstrual disruption and progression of changes in body mass ($R=0.45$, $p=0.01$). The mean BMI totaled 17.15 k/m² (SD=0.91) (Range 15-18.49 k/m²) in the group of underweight patients and 31.30 k/m² (SD=5.6) (Range 25-47 k/m²) in overweight patients.

The mean age of menarche totaled 12.95 y (SD=1.48) in the group of overweight and obese patients and 12.91 year (SD=1.63) in the group of underweight females, with no statistically significant difference ($p=0.885$). Regular menstrual cycle since the onset of menarche was detected in 5 (10.4%) underweight patients and 11 (20%) overweight patients. The rest of the patients had different types of menstrual disorders, with no statistically significant distribution between the study groups ($p>.05$). Hirsutism ($p<0.05$), stretch marks ($p<0.001$) and acanthosis nigricans (hyperpigmentation) ($p<0.001$) were exhibited significantly more frequently in the patients with high BMI, whilst distribution of acne was almost the same in the study groups ($p=0.21$). Only a small minority of patients were sexually active; 9 (18.7%) patients with low BMI and 19 (34.5%) patients with high BMI. Infertility was observed in 4 (8.4%) underweight and 16 (29.1%) overweight patients ($p=0.03$).

In the group of low BMI patients non-classical congenital adrenal hyperplasia (NCAH) and ovarian dysfunction turned out to be most frequent of all diagnosis, whilst in the group of high BMI patients polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic syndrome prevailed. 46 patients

had PCOS, but metabolic disorders, insulin resistance (HOMA-IR >2.77) and obesity (BMI >30 k/m²) were particularly expressed in 25 patients.

Comparison of hormonal parameters showed that the mean levels of FSH and SHBG were significantly higher in the group of low BMI females than in the group of high BMI females; whilst in overweight patients FT and TT levels were two times as much as the same data in underweight patients. According to the correlation analysis, it was established that BMI correlates with FSH, FT, TT, and SHBG. BMI negatively correlates with FSH (R=-0.30, p=0.01) and SHBG (R=-0.38, p=0.00) and positively correlates with FT (R=0.36, p<0.001), TT (R=0.33, p=0<0.001).

In conclusion, according to the results of our study the age of menarche and different menstrual disorders do not significantly differ in underweight and overweight or obese patients, although the progression of BMI changes correlates with the onset of menstrual disruptions. So peculiarities of menstrual function and hormonal changes in young females with thinness or obesity since childhood are related to the types of reproductive disorders and their childhood BMI.

Scientific novelty of the work

- The peculiarities of sexual development and menstrual function, as well as the levels of sex steroids and gonadotrophins in the young overweight and underweight women with childhood onset weight problems are associated with their reproductive disorders, childhood BMI and progress of BMI changes.
- It was established that the onset of progression in BMI changes significantly correlate with the age of menstrual disruption.
- PCOS and metabolic syndrome were found to be the most frequent diagnoses in young women with childhood onset overweight or obesity, whilst NCAH and ovarian dysfunction turned out to prevail in young women who are underweight since childhood.
- Hypogonadotropic hypogonadism that is associated with rapid weight loss due to the stress, eating disorders or excessive exercise, was not revealed in patients, who were underweight since childhood.
- It was established that BMI negatively correlates with FSH and SHBG; and positively correlates with FT and TT.

Conclusions

- In underweight and overweight or obese patients who have BMI problems since childhood, the peculiarities of sexual development and menstrual function, as well as the levels of steroid hormones and gonadotrophins are related to the types of their reproductive disorders, childhood BMI and progression of BMI changes.
- The age of menarche and the types of menstrual disorders do not differ significantly between the groups of overweight and underweight patients with childhood onset weight problems. Oligomenorrhea turned out to be the most frequent type of menstrual disorder in both study groups. In the group of underweight patients primary amenorrhea and menometrorrhagia tended to prevail.
- The onset of progression in BMI changes positively correlates with the age of menstrual disruption.
- Hirsutism, striae and hiperpigmentation are significantly more frequent in the overweight or obese patients than in the underweight ones. However the prevalence of acne did not significantly differ between the study groups.
- PCOS and metabolic syndrome were found to be the most frequent diagnoses in young women with childhood onset overweight or obesity problems, whilst NCAH and ovarian dysfunction turned out to prevail in young women who are underweight since childhood.
- Hypogonadotrophic hypogonadism that is associated to rapid weight loss due to the stress, eating disorders and excessive exercise, was not revealed in patients, who were underweight since childhood. So, hypogonadotrophic hypogonadism is associated with the rapid weight loss and not with constant low BMI.

- The levels of FSH and SHBG were significantly higher in the group of low BMI, whilst FT and TT levels were higher in high BMI patients. No significant difference was found between the levels of E2, LH, AMH, PRL and Cortisol levels.
- 17-OHP and DHEA-S levels did not differ between the groups of low BMI and high BMI patients. However the different mechanisms of their elevation should be considered.
- In the overweight and underweight women with childhood onset weight problems, BMI was found to negatively correlate with FSH and SHBG; and positively correlate with FT and TT.

Practical Recommendations

- In diagnosing the clinically (acne, hirsutism, menstrual disorders) similar syndromes (PCOS with metabolic disorders, NCAH), except for the results of ultrasound (polycystic ovaries) and hormonal investigations (hyperandrogenemia), the childhood and current BMI that is associated with the above-mentioned particular syndrome, should be considered.
- While interpreting the high levels of 17-OHP and DHEA-S, respective mechanisms of their elevation should be considered: in high BMI patients with PCOS – secondary hypersecretion of adrenal androgens due to metabolic disorders; and in low BMI patients with NCAH – genetic enzyme dysfunction. Above-mentioned mechanisms of hormonal changes should be considered while choosing appropriate treatment protocol.
- While choosing the efficient therapy for the overweight and underweight young female patients with different reproductive disorders, BMI correction should be considered as one of the first goals.