

Синдром поликистоза яичников и менопауза

Я.Г. Наделяева, Л.В. Сутурина

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск



Обзор

Цель обзора: анализ имеющихся данных об особенностях менопаузы при синдроме поликистоза яичников (СПКЯ) и о современных подходах к диагностике СПКЯ в пери- и постменопаузе.

Основные положения. Информационный поиск проводился с использованием интернет-ресурсов PubMed, EMBASE, анализировались литературные источники за период 1992–2018 гг.

Диагностика СПКЯ в пери- и постменопаузе основана на истории менструальной дисфункции, наличии гиперандрогенизма в репродуктивном возрасте и его персистенции в постменопаузе. Поликистозная структура яичников рассматривается в качестве дополнительного признака, однако ценность его мала из-за возрастных изменений овариальной морфологии. При проявлениях гиперандрогенизма, впервые возникших в постменопаузе, выраженной или прогрессирующей гиперандрогении необходимо исключать андроген-продуцирующие опухоли или овариальный гипертекоз. Пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск менопаузального метаболического синдрома и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение. Современные рекомендации по диагностике СПКЯ в постменопаузе предполагают оценку анамнестических данных о нарушениях менструальной функции, зарегистрированном ранее гиперандрогенизме и изменениях овариальной морфологии. Диагностика и мониторинг гиперандрогенизма в постменопаузе требуют использования современных лабораторных методов и наличия разработанных возрастных нормативов с учетом этнической принадлежности пациенток. Повышенный риск метаболических и сердечно-сосудистых осложнений СПКЯ в постменопаузе определяет необходимость тщательного мониторинга и своевременной коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: синдром поликистоза яичников, гиперандрогенизм, менопауза, метаболический синдром.

Для цитирования: Наделяева Я.Г., Сутурина Л.В. Синдром поликистоза яичников и менопауза // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 47–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-47-50

Polycystic Ovary Syndrome and Menopause

Ya.G. Nadelyaeva, L.V. Suturina

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk



Review

Objective of the Review: To analyze available data on menopause in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and modern approaches to the diagnosis of PCOS in peri- and postmenopausal women.

Key Points: A search of the literature was conducted using the PubMed and EMBASE databases for the period between 1992 and 2018.

The diagnosis of PCOS in peri- and postmenopausal women is based on a history of menstrual dysfunction and hyperandrogenism during reproductive age, and its persistence after menopause. A polycystic ovarian pattern is considered an additional indicator, but its diagnostic value is low because of age-related changes in ovarian morphology. In women experiencing the onset of hyperandrogenism after menopause and in those with significant or worsening hyperandrogenemia, androgen-secreting tumors and ovarian hyperthecosis should be ruled out. Patients with PCOS are at a higher risk for menopausal metabolic syndrome and later cardiovascular complications.

Conclusion: Current guidelines on the diagnosis of PCOS after menopause focus on the assessment of medical history data on menstrual disorders, previously diagnosed hyperandrogenism, and changes in ovarian morphology. The diagnosis and monitoring of hyperandrogenism in postmenopausal women requires modern laboratory methods and age-specific normal values for various ethnic groups. The elevated risk of metabolic and cardiovascular disorders in postmenopausal patients with PCOS necessitates close monitoring and timely treatment of any abnormalities detected.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, menopause, metabolic syndrome.

For reference: Nadelyaeva Ya.G., Suturina L.V. Polycystic Ovary Syndrome and Menopause. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 47–50. . DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-47-50

Синдром поликистоза яичников (СПКЯ) — это одна из наиболее распространенных эндокринопатий, которая в репродуктивном возрасте встречается у 4–21% женщин и является самой частой формой гиперандрогенизма [1, 2]. Клинические проявления СПКЯ многообразны, и большинство из них сопровождают женщину на протяжении всей ее жизни, варьируя в зависимости от возрастных, этнических, конституциональных и прочих факторов. В связи с ростом средней продолжительности жизни современные женщины достаточно длительный период проводят в пери- и постменопаузе, что определяет необходимость мониторинга клинических проявлений СПКЯ, его отдаленных

осложнений, а также особенностей возникновения и течения ассоциированных с возрастом заболеваний при данной эндокринопатии [3–6].

В репродуктивном возрасте диагностика СПКЯ основана на оценке менструальной, овуляторной функции, регистрации клинического и лабораторного гиперандрогенизма, а также ультразвукографических признаков поликистоза яичников. В соответствии с критериями Национального института здоровья США, для диагностики СПКЯ необходимо обязательное наличие олигоановуляции, гиперандрогенизма и/или гирсутизма. Данный подход позволяет диагностировать так называемый «классический» СПКЯ [7].

Наделяева Яна Геннадьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д.16. E-mail: ianadoc@mail.ru

Сутурина Лариса Викторовна — д. м. н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д.16. E-mail: Lsutura@mail.ru

В настоящее время для постановки диагноза СПКЯ предпочтительно использовать согласованные критерии American Society for Reproductive Medicine/European Society of Human Reproduction and Embryology (2003), которые предполагают наличие любых двух из трех признаков: олигоановуляции, гиперандрогении и/или гирсутизма, поликистозной морфологии яичников по УЗИ [8]. Современные подходы к диагностике включают также определение в каждом конкретном случае клинического фенотипа СПКЯ, что в значительной степени влияет на тактику ведения пациентки и прогноз осложнений [9, 10].

В 2013 г. комитет экспертов Endocrine Society сформулировал предложения по определению СПКЯ в постменопаузе [11] (табл.). Рекомендации Endocrine Society базируются в основном на истории менструальной дисфункции и наличии гиперандрогенизма в репродуктивном возрасте. Поликистозная структура яичников рассматривается в качестве дополнительного признака, однако использование его маловероятно из-за возрастных изменений овариальной морфологии.

Необходимым условием диагностического процесса является исключение всех заболеваний и состояний, имеющих сходную симптоматику [11]. В международных, основанных на доказательствах рекомендациях по СПКЯ, опубликованных в 2018 г., поликистозная морфология яичников, наряду с нарушениями менструального цикла и гиперандрогенизмом, рассматривается как возможный критерий СПКЯ в постменопаузе, но также только в историческом контексте [12].

В целом необходимо отметить, что диагностика СПКЯ в пери- и постменопаузе затруднена. С одной стороны, у многих пациенток с СПКЯ с возрастом отмечаются нормализация менструального цикла, уменьшение объема яичников и количества в них фолликулов [13–15]. В то же время, несмотря на общую возрастную тенденцию к снижению уровней циркулирующих андрогенов, у женщин с СПКЯ в период пери- и постменопаузы могут сохраняться их повышенные уровни относительно таковых у сверстниц, не имеющих СПКЯ [16].

В клинической практике диагностика гиперандрогении у женщин старшего возраста затруднена из-за недостатка данных о нормальных уровнях андрогенов в период менопаузального перехода [17, 18]. Наиболее информативным является рост содержания свободного тестостерона. Дегидроэпиандростерон-сульфат и андростендион являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПКЯ. Оптимальным считается исследование

концентрации общего тестостерона с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS), газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS), а также радиоиммунологическое исследование с экстракцией органическими растворителями с последующей хроматографией [8, 9, 11, 19].

Наряду с использованием данных анамнеза, свидетельствующих о наличии ранее олигоменореи и гиперандрогенизма, рекомендуется принимать во внимание информацию о бесплодии и результатах гистологического исследования, полученную в ходе проведения диагностического обследования или оперативного лечения [20]. Некоторые эксперты предлагают в качестве дополнительного критерия диагностики СПКЯ после менопаузы, наряду с историей овариальной дисфункции и гиперандрогенизмом, использовать показатель инсулинорезистентности — индекс HOMA (Homeostatic Model Assessment) [21].

Необходимость оценки клинического фенотипа СПКЯ была подчеркнута на заседании группы экспертов Национального института здоровья США в декабре 2012 [10]. Однако у женщин пери- и постменопаузального возраста корректное определение клинического фенотипа не всегда возможно. Так, показано, что клинические проявления классического фенотипа СПКЯ нивелируются с наступлением менопаузы [22]. Существенным ограничением использования универсальных клинических критериев СПКЯ для женщин в возрасте пери-/постменопаузы является отсутствие дифференцированных диагностических подходов с учетом расы и этнической принадлежности пациенток.

Наступление менопаузы при СПКЯ имеет свои особенности, хотя многие аспекты этого процесса изучены недостаточно. Из-за хронической олигоановуляции и частого применения гормональной контрацепции с лечебной целью у пациенток с СПКЯ сложно определять стадию старения репродуктивной системы в соответствии с современными критериями (STRAW) [23].

Средний возраст наступления естественной менопаузы у женщин в экономически развитых странах составляет 48–52 г. Эпидемиологические данные относительно возраста менопаузы при СПКЯ противоречивы: ряд авторов предоставляют сведения о том, у женщин с СПКЯ менопауза регистрируется в среднем на 2–5 лет позже, чем в популяции, а в других исследованиях, напротив, отмечается более ранняя менопауза при СПКЯ. Имеются данные и об этнических особенностях менопаузы в целом и при СПКЯ в частности [24–28].

Таблица 1

Критерии диагностики синдрома поликистоза яичников (СПКЯ) у женщин в постменопаузе

Параметры	Endocrine Society (2013) [11]	International evidence-based guideline (2018) [12]
Критерии	Клинический или биохимический гиперандрогенизм, продолжительная олигоменорея, диагностированные на основе хорошо документированной длительной медицинской истории	В пери-/постменопаузе: продолжающиеся проявления гиперандрогенизма могут рассматриваться как признак персистирующего СПКЯ в постменопаузе. В анамнезе: ранее диагностированный СПКЯ, длительная история нарушений менструального цикла и гиперандрогенизма и/или поликистоза яичников в репродуктивном возрасте
Ограничения	Необходимы два из двух критериев	–
Особые замечания	Исключение другой этиологии	Необходимость исключения андроген-продуцирующих опухолей или овариального гипертекоза при проявлениях гиперандрогенизма, впервые возникших в постменопаузе, при выраженном или прогрессирующем гиперандрогенизме

Самыми распространенными менопаузальными проявлениями являются вазомоторные симптомы, которые встречаются у большинства женщин и существенно влияют на качество жизни. Известно, что частота и степень выраженности приливов жара у женщин с СПКЯ значительно меньше, чем в женской популяции соответствующего возраста в целом [6, 29, 30]. С другой стороны, при СПКЯ существуют все условия для развития менопаузального метаболического синдрома и повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний. Абдоминальное ожирение, которое часто наблюдается при СПКЯ уже в репродуктивном возрасте, становится важным маркером метаболического синдрома и связано с резистентностью к инсулину, АГ, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [31, 32].

С наступлением менопаузы у женщин секреция андрогенов уменьшается, однако при СПКЯ характерно замедленное снижение продукции как овариальных, так и надпочечниковых андрогенов [33, 34]. При этом эпидемиологические данные свидетельствуют об ассоциации гиперандрогенизма и овуляторной дисфункции с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [35–37]. Кроме того, еще в молодом возрасте у женщин с СПКЯ развивается эндотелиальная дисфункция, особенно значимая при инсулинорезистентности и абдоминальном ожирении, что является важным механизмом реализации риска сердечно-сосудистых заболеваний в более старшем возрасте [38, 39].

В то же время частота фатальных сердечно-сосудистых событий у этих пациенток в период постменопаузы не увеличена. Результаты исследований свидетельствуют о том, что,

несмотря на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанная с ними смертность женщин в постменопаузе с СПКЯ сопоставима с таковой в когорте без СПКЯ [40]. Тем не менее прогнозирование и профилактика отдаленных осложнений СПКЯ являются неотъемлемой частью современной стратегии ведения таких пациенток в постменопаузе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика синдрома поликистоза яичников (СПКЯ) в пери-/постменопаузе основана на истории менструальной дисфункции, наличии гиперандрогенизма в репродуктивном возрасте и его персистенции в пери-/постменопаузе. Поликистозная структура яичников рассматривается в качестве дополнительного диагностического признака, однако ценность его мала из-за возрастных изменений овариальной морфологии.

Диагностика и мониторинг гиперандрогенизма в постменопаузе требуют использования современных лабораторных методов и разработанных возрастных нормативов с учетом этнической принадлежности пациенток. При проявлениях гиперандрогении, впервые возникших в постменопаузе, выраженном или прогрессирующем гиперандрогенизме необходимо исключать андроген-продуцирующие опухоли или овариальный гипертекоз.

Пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск менопаузального метаболического синдрома и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, что определяет необходимость тщательного мониторинга и своевременной коррекции выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Carmina E., Rosato F., Janni A., Rizzo M., Longo R.A. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(1): 2–6. DOI: 10.1210/jc.2005-1457
- Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakka S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2016; 106(1): 6–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- Welt C.K., Carmina E. Clinical review: lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(12): 4629–38. DOI: 10.1210/jc.2013-2375
- Franks S., Berga S.L. Does PCOS have developmental origins? *Fertil. Steril.* 2012; 97(1): 2–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.029
- Brown Z.A., Louwers Y.V., Fong S.L., Valkenburg O., Birnie E., de Jong F.H. et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil. Steril.* 2011; 96(5): 1259–65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.002
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
- Zawadzki J., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A., Givens J., Haseltine F., Haseltine G., eds. *Polycystic ovary syndrome*. Oxford: Blackwell Scientific; 1992: 377–84.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19(1): 41–7.
- Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil. Steril.* 2009; 91(2): 456–88. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
- Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012. <https://prevention-archive.od.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf> (дата обращения — 12.08.2018).
- Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(12): 4565–92. DOI: 10.1210/jc.2013-2350
- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2018; 33(9): 1602–18. DOI: 10.1093/humrep/dey256.
- Elting M.W., Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum. Reprod.* 2000; 15(1): 24–8.
- Elting M.W., Kwee J., Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., Schoemaker J. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil. Steril.* 2003; 79(5): 1154–60.
- Alsamarai S., Adams J.M., Murphy M.K., Post M.D., Hayden D.L., Hall J.E. et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(12): 4961–70. DOI: 10.1210/jc.2009-0839
- Pinola P., Piltonen T.T., Puurunen J., Vanky E., Sundstrom-Poromaa I., Stener-Victorin E. et al. Androgen profile through life in women with polycystic ovary syndrome: a Nordic multicenter collaboration study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(9): 3400–7. DOI: 10.1210/jc.2015-2123
- Rosner W., Auchus R.J., Azziz R., Sluss P.M., Raff H. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(2): 405–13. DOI: 10.1210/jc.2006-1864
- Rosner W., Vesper H.; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(10): 4542–8. DOI: 10.1210/jc.2010-1314

19. Stanczyk F.Z. *Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria.* *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 20(2): 177–91. DOI: 10.1016/j.beem.2006.03.007
20. Shah D., Bansal S. *Polycystic ovaries — beyond menopause.* *Climacteric.* 2014; 17(2): 109–15. DOI: 10.3109/13697137.2013.828687
21. Gabrielli L., de Almeida Mda C., Aquino E.M. *Proposed criteria for the identification of polycystic ovary syndrome following menopause: an ancillary study of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).* *Maturitas.* 2015; 81(3): 398–405. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.04.013
22. Brown Z.A., Louwers Y.V., Fong S.L., Valkenburg O., Birnie E., de Jong F.H. et al. *The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging.* *Fertil. Steril.* 2011; 96(5): 1259–65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.002
23. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. *Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging.* *Menopause.* 2012; 19(4): 387–95. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
24. Tom S.E., Mishra G.D. *A life course approach to reproductive aging.* In: Dvornik V., ed. *Current topics in menopause.* Bentham Science Publishers Ltd.; 2013: 3–19.
25. Minoee S., Ramezani Tehrani F., Rahmati M., Mansournia M.A., Azizi F. *Prediction of age at menopause in women with polycystic ovary syndrome.* *Climacteric.* 2018; 21(1): 29–34. DOI: 10.1080/13697137.2017.1392501
26. Tehrani F.R., Solaymani-Dodaran M., Hedayati M., Azizi F. *Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging?* *Hum. Reprod.* 2010; 25(7): 1775–81. DOI: 10.1093/humrep/deq088
27. Paramsothy P., Harlow S.D., Elliott M.R., Yosef M., Lisabeth L.D., Greendale G.A. et al. *Influence of race/ethnicity, body mass index, and proximity of menopause on menstrual cycle patterns in the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation.* *Menopause.* 2015; 22(2): 159–65. DOI: 10.1097/GME.0000000000000293
28. Sun X., Luo M., Ma M., Tang R., Wang Y., Liu G. et al. *Ovarian aging: an ongoing prospective community-based cohort study in middle-aged Chinese women.* *Climacteric.* 2018; 21(4): 404–10. DOI: 10.1080/13697137.2018.1458833
29. Freeman E.W., Sherif K. *Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review.* *Climacteric.* 2007; 10(3): 197–214. DOI: 10.1080/13697130601181486
30. Schmidt J., Brännström M., Landin-Wilhelmsen K., Dahlgren E. *Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(7): 2178–85. DOI: 10.1210/jc.2010-2959
31. Krentz A.J., von Mühlen D., Barrett-Connor E. *Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose effect association with prevalent cardiovascular disease.* *Menopause.* 2007; 14: 284–92. DOI: 10.1097/GME.0b013e31802cc7ab
32. Lim S.S., Davies M.J., Norman R.J., Moran L.J. *Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.* *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(6): 618–37. DOI: 10.1093/humupd/dms030
33. Markopoulos M.C., Rizos D., Valsamakis G., Deligeorgiou E., Grigoriou O., Chrousos G.P. et al. *Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(3): 623–31. DOI: 10.1210/jc.2010-0130
34. Puurunen J., Piltonen T., Jaakkola P., Ruokonen A., Morin-Papunen L., Tapanainen J.S. *Adrenal androgen production capacity remains high up to menopause in women with polycystic ovary syndrome.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(6): 1973–8. DOI: 10.1210/jc.2008-2583
35. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Azziz R., Stanczyk F.Z., Sopko G., Braunstein G.D. et al. *Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health — National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(4): 1276–84. DOI: 10.1210/jc.2007-0425
36. O'Reilly M.W., Taylor A.E., Crabtree N.J., Hughes B.A., Capper F., Crowley R.K. et al. *Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(3): 1027–36. DOI: 10.1210/jc.2013-3399
37. Carmina E., Campagna A.M., Lobo R.A. *Emergence of ovulatory cycles with aging in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) alters the trajectory of cardiovascular and metabolic risk factors.* *Hum. Reprod.* 2013; 28(8): 2245–52. DOI: 10.1093/humrep/det119
38. Kelly C.J., Speirs A., Gould G.W., Petrie J.R., Lyall H., Connell J.M. *Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(2): 742–6. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8199
39. Diamanti-Kandarakis E., Alexandraki K., Piperi C., Protogerou A., Katsikis I., Paterakis T. et al. *Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome.* *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36(10): 691–7. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01712.x
40. Merz C.N., Shaw L.J., Azziz R., Stanczyk F.Z., Sopko G., Braunstein G.D. et al. *Cardiovascular disease and 10-year mortality in postmenopausal women with clinical features of polycystic ovary syndrome.* *J. Womens Health (Larchmt).* 2016; 25(9): 875–81. DOI: 10.1089/jwh.2015.5441 