

Роль метаболічного синдрому в розвитку синдрому полікістозу яєчників у підлітковому віці

Н. В. Авраменко^{ID A,E,F}, О. В. Кабаченко^{ID *B,C,D}, Д. Є. Барковський^{ID C,D,E}, К. В. Сєрих^{ID B,C}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Здійснили аналіз фахової літератури щодо проблеми метаболічного синдрому в дитячому та підлітковому віці, вивчили їхню роль у виникненні синдрому полікістозу яєчників (СПЯ) за останніми міжнародними керівництвами та даними наукових джерел. Актуальність проблеми обґрунтована стрімким поширенням надлишкової ваги в дітей у всьому світі і, відповідно, збільшенням частоти аліментарно-залежної патології. Одним із серйозних наслідків зайвої ваги є метаболічний синдром (МС).

Нині немає чітких критеріїв МС для дітей і підлітків. IDF пропонує використовувати критерії IDF для дорослих. Пріоритет у виникненні МС віддають інсулінорезистентності (ІР), що пов'язана зі статевим дозріванням. Актуальною залишається проблема оцінювання ІР. Методи НОМА-ІР і QUIСКИ не вважають достовірними тестами для визначення ІР, тому оцінювання ґрунтується на клінічних ознаках (гіперглікемія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння, гіпертонія).

Ожиріння, ІР можуть бути провісниками виникнення СПЯ, який часто може бути пов'язаний із періодом статевого дозрівання. Характерні для дорослих патологічні ознаки синдрому в підлітковому віці можуть бути проявом фізіологічного перебігу статевого дозрівання. Як обов'язкові критерії для діагностики СПЯ в підлітковому віці запропоновані нерегулярні менструації / олігоменорея, доведена біохімічно та клінічно гіперандрогенемія.

Терапією першої лінії при СПЯ у підлітків на тлі метаболічного синдрому є зниження маси тіла та дозовані фізичні навантаження, що сприяють нормалізації гормонального фону. Медикаментозне лікування може включати препарати для сенсibiliзації до інсуліну (метформін), антиандрогени (спіронлактон, флутамід, ципротерону ацетат), інгібітори 5-альфа-редуктази (фінастерид), комбіновані оральні контрацептиви, інозитол. Профілактика надлишкової ваги, ожиріння в дітей може запобігти розвитку ІР і, відповідно, пов'язаних із нею МС і СПЯ, порушенням репродуктивного здоров'я. Заходи мають бути спрямовані на профілактику ожиріння в матері, гестаційного діабету, недоїдання та куріння під час вагітності, заохочення грудного вигодовування та фізичної активності.

Ключові слова:

ожиріння, метаболічний синдром, синдром полікістозу яєчників, підлітковий вік, діагностика, лікування, профілактика.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 3(138).
С. 255-261

*E-mail:

zocrrfs@meta.ua

The role of metabolic syndrome in the development of polycystic ovary syndrome in adolescence

N. V. Avramenko, O. V. Kabachenko, D. Ye. Barkovskiy, K. V. Sierykh

The review article presents an analysis of the metabolic syndrome problem in children and adolescents, its role in the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) in accordance with the latest International guidelines and modern literature. The urgency of the problem lies in the rapid spread of overweight among children in the world and, consequently, the growth of alimentary-dependent pathology. One of the major consequences of weight problems is metabolic syndrome (MS).

There are still no clear MS criteria for children and adolescents. IDF suggests using IDF criteria for adults. Priority in the pathogenesis of MS is given to insulin resistance (IR), which is associated with puberty. The problem of IR assessment remains. HOMA-IR and QUIСKI methods are not considered reliable tests to determine IR, so the assessment is based on clinical signs (hyperglycemia, dyslipidemia, abdominal obesity, hypertension).

Obesity and IR can be predictors of PCOS, which can often be associated with puberty. Pathological signs of the syndrome typical for adults in adolescence may be a manifestation of the physiological course of puberty. Obligative criteria for the diagnosis of PCOS in adolescence are irregular menstruation/oligomenorrhea, proven biochemically and clinically hyperandrogenemia).

First-line therapy for PCOS in adolescents with MS is weight loss and dosed exercise, which helps to normalize a hormonal balance. Drug treatment may include insulin-sensitizing drugs (metformin), antiandrogens (spironolactone, flutamide, cyproterone acetate), 5-alpha-reductase inhibitors (finasteride), combined oral contraceptives, inositol. Prevention of overweight, obesity in children can prevent the development of IR and, accordingly, associated MS and PCOS, reproductive health disorders. Prevention measures are aimed at avoiding maternal obesity, gestational diabetes, malnutrition and smoking during pregnancy, promoting breastfeeding and physical activity.

Key words:

obesity, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, adolescence, diagnosis, treatment, prevention.

Zaporozhye medical journal
2023; 25(3), 255-261

Однією з найбільших загроз для людства і викликом для охорони здоров'я XXI століття, за даними ВООЗ, є ожиріння, що набуло масштабів глобальної пандемії [1–5]. Проблема аліментарно-залежної патології поглиблюється стрімкими темпами. Найбільше занепокоєння викликає поширення надлишкової ваги в дітей різного

віку у всьому світі та навіть в країнах, що розвиваються і мають дефіцит продовольства [5–8].

Актуальність проблеми метаболічного синдрому (МС) в підлітковому віці зумовлена не тільки виникненням екстрагенітальної патології в майбутньому, але й розвитком синдрому полікістозу яєчників (СПЯ) в період

статевого дозрівання. Нині немає чітких діагностичних критеріїв МС і СПЯ в підлітковому віці, що ускладнює лікування та профілактику цих синдромів [4,9–14].

Мета роботи

Ґрунтуючись на відомостях фахової літератури, проаналізувати розвиток метаболічного синдрому в дитячому і підлітковому віці при ожирінні та роль метаболічного синдрому в виникненні СПЯ; представити сучасний погляд на профілактику та ведення дівчат із СПЯ на тлі метаболічного синдрому.

Згідно з прогнозами, до 2025 року серед жителів країн Європи надмірну масу тіла матимуть понад 21 млн (30,4 %) дітей, зокрема ожиріння – понад 5 млн (7,1 %), надлишкову масу тіла – понад 16,5 млн (23,3 %) [7–10].

Відповідно до рекомендацій Ендокринологічного товариства (Endocrine Society) 2017 року, для діагностики ожиріння в дітей віком понад 2 роки необхідно застосовувати нормативи перцентилів індексу маси тіла (ІМТ) Центру контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), а в дітей віком менше ніж 2 роки – перцентильні графіки ВООЗ. Наступне обстеження пацієнтів із цією патологією має включати вимірювання та оцінювання артеріального тиску за нормативними таблицями відповідно до зросту / віку / статі, огляд шкірних покривів, обстеження суглобів (виявлення ознак болючості в ногах, колінах, ступнях) та діагностику периферичних набряків. Генетичне обстеження рекомендоване тільки дітям, молодшим за 5 років, з ознаками екстремально-го ожиріння або з клінічними проявами хромосомних аномалій. Лабораторну діагностику для встановлення ендокринної етіології дитячого ожиріння та визначення концентрації інсуліну здійснюють тільки в окремих випадках [9–11].

За даними державної статистики, в Україні за останні 10 років поширеність ожиріння серед підлітків (15–17 років) на 1000 дитячого населення зросла у 2,5 раза, становить найбільшу частку в загальній кількості дітей – 51 % [1,8]. Поширеність ожиріння вища в дітей, які проживають у сільській місцевості, порівняно з міськими жителями. Згідно зі статистичними звітами, найбільша поширеність ожиріння – в центральних регіонах України, найнижча – на сході країни [1,8].

Після інтенсивного розвитку жирової тканини в перші 9 місяців життя настає так званий період стабілізації – до 5–7 років. Надалі активація пов'язана, в тому числі, зі значною перебудовою тіла за жіночим типом і статевим дозріванням.

Світові тенденції поширення цієї патології здебільшого пов'язані зі споживанням висококалорійних продуктів та обмеженням фізичної активності. Це спричиняє енергетичний дисбаланс, коли калорійність раціону перевищує енергетичні потреби та витрати організму. Проте є й інші причини збільшення маси тіла в дітей, які включені в сучасну класифікацію, що наведена в протоколі МОЗ України з дитячої ендокринології.

За етіологією розрізняють:

1. Первинне: а) аліментарно-конституційне;
2. Дієцефальне: а) гіпоталамічне; б) церебральне; в) змішане;

3. Вторинне: а) надлишкове (синдром або хвороба Іценка–Кушинга); б) панкреатичне (гіперінсулінізм); в) гіпотиреоїдне; г) гіпогонадне;

4. Спадкові синдроми, що супроводжуються ожирінням (Прадера–Віллі, Лоуренса–Муна–Барде–Бідля, Фреліха, Морганьї–Стюарта–Морея, Бер'єсона–Формана–Лемана, Альстрема, глікогеном 1 типу тощо);

5. Змішане.

Визначають також генетичне та медикаментозне ожиріння. Ретельне обстеження таких пацієнтів допоможе виявити справжню причину захворювання.

Наслідки впливу надлишкової ваги й ожиріння на здоров'я дітей виявляються тільки в зрілому віці. Найбільш значущі з-поміж них – цукровий діабет (ЦД) 2 типу, артеріальна гіпертензія, інсульт, дисліпідемія, атеросклероз і пов'язані з ним захворювання, синдром нічного апное, гіперурикемія, подагра, репродуктивна дисфункція, жовчнокам'яна хвороба, остеоартрити, деякі онкологічні захворювання, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, геморої, синдром раптової смерті та психосоціальні розлади [15–19].

Ожиріння – один із провісників виникнення МС у майбутньому. Втім, такого діагнозу немає в міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10). У світовій науковій літературі МС, або синдром Х визначають як мультифакторний клінічний стан, зумовлений генетичними, нейрогуморальними факторами, особливостями способу життя людини; він належить до аліментарно-залежних патологій [15–19].

Визначення МС як окремої нозологічної патології має важливе клінічне значення. З одного боку, в разі відповідного лікування спостерігають зменшення його проявів, з іншого, сукупність метаболічних і гормональних порушень, характерних для МС, різко прискорює розвиток ЦД 2 типу, хвороб, в основі яких лежить атеросклероз (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, церебральний інсульт) [20–23]. МС збільшує ризик неалкогольного стеатогепатиту, порушення репродуктивної функції в жінок і чоловіків, псоріазу, низки онкологічних захворювань тощо.

Вважають, що ключову роль у патогенезі цих захворювань відіграє надлишкова вага й ожиріння [20–24]. Такі компоненти МС, як сукупність факторів ризику серцево-судинних захворювань, включаючи центральне ожиріння, гіпертензію, високий рівень тригліцеридів натще, холестерин ліпопротеїнів високої щільності та високий рівень глюкози натще, виявляють разом доволі часто, тому вважають, що вони мають подібний патогенез, наслідком якого є інсулінорезистентність (ІР). Незважаючи на те, що фактори виникнення МС доволі ґрунтовно вивчено, досі не встановлено першопричину порушень метаболічних процесів, а пріоритет віддають ІР [20,21,25,26].

Зазначимо, що поширеність МС у 1970 роках становила лише 3,9 % [3,5], а нині – 9,8 % [3,5].

Якщо критерії оцінювання МС для дорослих встановлені національними або міжнародними агенціями, то для дітей і підлітків досі немає настільки чітких критеріїв. Більшість оцінок ґрунтуються на критеріях для дорослих, що адаптовані для дитячого та підліткового віку [9–11]. В таблиці 1 наведено критерії для дітей, що запропоновані IDF на підставі таких для дорослих.

Таблиця 1. Критерії дитячого та підліткового метаболічного синдрому, адаптовані з Національної програми освіти щодо холестерину, панель лікування дорослих III*

Центральне ожиріння (обвід талії – ОТ)	ОТ $\geq 90^{\text{th}}$ percentile
Артеріальний тиск, ммHg	Систолічний або діастолічний тиск ≥ 90 % для віку, статі, зросту
Високий рівень тригліцеридів, mg/dL	TG ≥ 110 mg/dL (≥ 1.24 mmol/L)
Низький рівень ЛПВЩ, mg/dL	HDL ≤ 40 mg/dL (< 1.03 mmol/L)
Високий рівень глюкози натще	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) або невідомо T2DM

*: особи повинні мати принаймні три відхилення в компонентах МС, щоб класифікувати як таких, котрі мають МС.

Згідно з науковими даними, проблема МС полягає не тільки в неправильному харчуванні. Важливими є фактори зниженої фізичної активності, генетична схильність, наявність афективних розладів, як-от депресивних станів, що разом з адиктивною поведінкою (алкоголь, тютюнокуріння) спричиняють метаболічний синдром [4,6].

Недостатність фізичної активності як визначальний фактор ризику розвитку хвороб цивілізації особливо визначають в осіб із початком статевого дозрівання – з 11 до 13 років [1,9,10,12–15]. Малорухливий спосіб життя в підлітковому віці, за даними наукової літератури, може бути пов'язаний із розладами психологічного, фізичного, соціально-емоційного здоров'я [1,5–7,27,28].

Відомо, що високий ризик розвитку метаболічного синдрому пов'язаний також із віком менархе [29–32]. Основними детермінантами настання менархе є генетичні фактори, але важливу роль відіграють також негенетичні чинники. Середній вік менархе у світі знизився через покращення способу життя та харчування [30,33]. Крім впливу на сексуальне, репродуктивне здоров'я, вік менархе впливає на нерепродуктивне здоров'я дівчини. Чим більш ранній вік менархе, тим вищий ризик виникнення не тільки метаболічного синдрому [29,30], але й цукрового діабету 2 типу [22,32], гормонзалежного раку [19,22], серцево-судинних захворювань і смертності в зрілому віці [19,29,31]. Наукові дослідження свідчать про зниження частоти ЦД 2 типу на 9 % [29,32], а МС на 8 % при підвищенні віку менархе на 1 рік [29].

У дітей і підлітків з ожирінням у будь-якому віці визначають сильний зв'язок між МС та ІР [23–26]. Ба більше, статеве дозрівання – фізіологічний стан, що може бути відповідальним за ІР, його вважають найважливішим і незмінним фактором виникнення ІР у дітей [23–26]. Протягом статевого дозрівання чутливість до інсуліну знижується майже на 25–50 % і покращується після закінчення цього періоду [23–25]. Патогенез цієї кореляції полягає в дисфункції β -клітин, що виникає в дітей і підлітків з ожирінням через збільшення відкладення ектопічного жиру. При цьому руйнування β -клітин може починатися ще при нормальній толерантності до глюкози та рівні глюкози натще; це обґрунтовує необхідність профілактики ІР при евглікемії [26]. Підлітки відрізняються від дорослих більш вираженою інсулінорезистентністю при зрілих ступенях ожиріння та глікемічному статусі [25,26]. Це може бути причиною нижчої чутливості інсуліну до метформіну і швидшого зниження функції β -клітин у молоді.

Хоча ІР частіше пов'язана з надлишком жирової тканини, що фізіологічно інсулінорезистентна, ожиріння не є її унікальною детермінантою. ІР діагностують і в дітей із нормальною масою тіла, а ожиріння не завжди призводить до цього патологічного стану [10,24,25].

Інші фактори виникнення ІР – тривале застосування кортикостероїдів або терапія гормоном росту, етнічна належність, типи ожиріння, синдром полікістозних яєчників, сімейний анамнез цукрового діабету, гестаційний діабет, особливості внутрішньоутробного розвитку плода, а також деякі рідкісні генетичні захворювання [12–14,16,23].

Клінічний перебіг ІР залежить від етіології та ступеня тяжкості. Тип порушення чутливості до інсуліну впливає на характер розподілу жирової тканини [1,2,24]. Вважають, що центральне й абдомінальне ожиріння супроводжується ектопічним відкладенням жиру переважно в м'язах, печінці. При більшості генетичних синдромів ектопічні відкладення жиру в м'язах і печінці супроводжуються зменшенням відкладення жиру в звичайних жирових депо [1,24].

«Золотим стандартом» оцінювання ІР вважають визначення гіперінсулінемічного-евглікемічного показника, але через вартість і складну методику він не впроваджений у клінічну практику та наукову діяльність [10,24–26]. Натомість застосовують такі сурогатні методи, як HOMA-IR і QUICKI, що мають позитивну кореляцію з гіперінсулінемічно-евглікемічним показником. Втім, їх не вважають вірогідним тестом для визначення ІР. Тому оцінювання ІР здійснюють на підставі клінічних ознак, включаючи гіперглікемію, дисліпідемію, абдомінальне ожиріння та гіпертонію. Через сильний вплив статевого дозрівання на резистентність до інсуліну достовірність оцінювання в дітей шкільного та раннього підліткового віку нижча на 0,2–1,2 % [27,29]. Наприклад, оцінювання ІР із використанням моделі гомеостазу ІР, що тісно пов'язана з МС [20,21,27,29], у віці 8 років вдвічі нижча, ніж у 15 років; це підтверджує роль статевого дозрівання в прогресуванні патологічних метаболічних процесів [21,22,25].

Доступні інструменти для вимірювання чутливості до інсуліну дорогі, складні та потребують багато часу; крім того, немає показань для лікування ізольованої ІР [26]. Тому немає рекомендацій для виконання скринінгового проекту навіть у хворих на ожиріння дітей [11,13,14].

Якщо є порушення статевого розвитку, необхідно визначити рівень гонадотропінів, загального та вільного тестостерону, прогестерону, пролактину та естрадіолу [11–14].

Пацієнтам із гіпоталамічним синдромом пубертатного віку призначають ультрасонографічне обстеження щитоподібної залози, а за клінічними показаннями – УЗД серця і коронарних судин, нирок, печінки, підшлункової залози [12,13,30–32].

Ожиріння, ІР часто супроводжуються синдромом полікістозних яєчників, формування якого також частіше пов'язують із періодом статевого дозрівання та займає певний проміжок часу. Тому в дитячій гінекології рекомендують термін «СПЯ, що формується» [26,27,30].

За даними фахової літератури, СПЯ – гетерогенне, мультифакторне захворювання. Гіперінсулінемія, ІР, ожиріння можуть бути виявлені в підлітків із СПЯ, але вони не є діагностичними критеріями. У підлітків із СПЯ доволі часто визначають ІР, а її вираженість більша при ожирінні, ніж у худорлявих пацієнтів [11–14]. Доведено, що інсулінорезистентність при СПЯ є тканинноселективною: резистентними до інсуліну є скелетна мускулатура, жирова тканина, печінка, а стероїд-продукувальні тканини (наднирники, яєчники) зберігають чутливість до інсуліну [25–27].

Крім того, дуже важливим при СПЯ є розподіл жиру, а не просто наявність ожиріння чи підвищений індекс маси тіла [12–14,25–27]. Ектопічне накопичення жиру може відбуватися і без ожиріння. Це виявляють при зменшенні підшкірної жирової клітковини в разі затримки внутрішньоутробного розвитку плода з наступним постнатальним випереджальним «наздогананням» і відносним надлишком жиру, що зберігається в тих самих ектопічних депо [12–14,25,26].

Факторами ризику СПЯ у підлітковому віці вважають також вплив андрогенів на внутрішньоутробний плід, передчасне адренархе, ранній вік початку статевого дозрівання, вага та спосіб життя в старшому віці. Виникнення захворювання виявляють у 20–40 % родичок першої лінії; це істотно перевищує загальнопопуляційний показник (4–6 %) і свідчить про генетичну природу синдрому. Певну роль, за даними фахової літератури, відіграють цукровий діабет 1 типу, автоімунні захворювання щитовидної залози, астма [12–14,25,26].

Діагностичні критерії СПЯ в підлітковому віці суперечливі, оскільки діагностичні патологічні ознаки, що використовують у дорослих жінок як критерії, можуть бути проявом фізіологічного перебігу статевого дозрівання. Ці ознаки включають нерегулярні менструації, кістозні акне, полікістозну морфологію яєчників [11–14,25–27,33,36]. Такі клінічні симптоми, як гіперандрогенемія (ГА), хронічна ановуляція зазвичай виникають у підлітковому віці. ГА діагностують у 60–80 % пацієнтів із СПЯ [11–14,25–27]. Але підліткова ГА може бути наслідком відсутності повного дозрівання гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі в цьому віці. Здебільшого виявляють яєчникову ГА, але в деяких випадках надлишок андрогенів має наднирникову природу [11–14,25–27].

ГА в підлітковому віці (як і в дорослих) має клінічні та біохімічні ознаки. СПЯ – найпоширеніша причина гірсутизму в дівчат, але тяжкість перебігу може не корелювати з рівнем андрогенів у сироватці крові, як і шкала Феррімана–Галвея для оцінювання гірсутизму може бути невалідною для підлітків, оскільки закінчення розподілу волоссяного покриву відбувається через 2 роки після менархе [3,10,27,30].

Поширеною проблемою в підлітковому віці є також акне, що зазвичай тимчасове і також може не свідчити про ГА [27,30,32]. Однак тяжкі, запальні акне, що не реагують на місцеву терапію, є наслідком надлишку андрогенів [27,30,32]. Алопецію дуже рідко діагностують у підлітків [30,32]. Отже, ізольовані акне й алопеція не є діагностичними критеріями в підлітковому віці.

Виникнення СПЯ в дитинстві також може бути пов'язане із передчасним адренархе, що спричинене наднирниковими залозами. Втім, не у всіх дівчат СПЯ

виникає на фоні передчасного адренархе і не завжди при передчасному адренархе виникає СПЯ. Стька ГА при передчасному адренархе, особливо на тлі ожиріння, може призвести до СПЯ [27,30,32].

Порушення менструальної функції також не рекомендують вважати критерієм СПЯ в підлітковому віці. При передчасному статевому дозріванні визначають і менархе, й первинну аменорею. Встановили зворотну кореляцію між віком менархе й ожирінням [27,30,31]. Клінічна та біохімічна ГА також може не бути пов'язана з нерегулярним менструальним циклом [27,30]. Впродовж двох років після менархе менструальний цикл може залишатися невстановленим, майже 85 % циклів ановуляторні впродовж першого року після менархе, 59 % – протягом трьох років, 25 % залишаються ановуляторними на шостому році гінекологічного віку [27,30,31]. Згідно з рекомендаціями ендокринологічного товариства, ознакою СПЯ у підлітків є стійка опсоменорея (менструальний цикл тривалістю понад 45 днів) [10,27,30]. Водночас у дівчат без ознак СПЯ такі порушення менструальної функції, як стійка опсоменорея, вторинна аменорея (відсутність менструацій впродовж 3 місяців), первинна аменорея можуть свідчити про ГА [27,30–32]. Втім, для ГА характерні також вкорочені менструальні цикли (менше ніж 21 день) і поліменорея (менструація тривалістю понад 7 днів) [10,27,30,31].

Комплексне оцінювання СПЯ в підлітковому віці передбачає обов'язкове біохімічне визначення ГА. Серед найбільш рекомендованих показників – визначення загального та/або вільного тестостерону [11,27,30,32]. Найточніший результат має рідинна хроматографія – мас-спектрометрія (LCMS) / мас-спектрометрія та екстракція / хроматографія імуноферментних аналізів [11,27,30]. Однак через складність і високу ціну методика не є загальнодоступною. Відсутність високоточних методик, а отже відмінності результатів аналізів тестостерону залежно від методики, обмежені дані про нормальні коливання рівня тестостерону в підлітковому віці не забезпечують достовірної діагностики біохімічної ГА в цьому віковому періоді. Для діагностики СПЯ має значення оцінювання співвідношення загального тестостерону до дигідротестостерону (Т/ДГТ). Високий індекс Т/ДГТ асоціюється з несприятливим метаболічним фенотипом при СПЯ [11,27,30]. Цей індекс значно вищий при СПЯ, ніж у пацієнтів без СПЯ, а також вищий при СПЯ у пацієток з ожирінням, ніж у худорлявих [27,30].

ГА асоціюється з так званою полікістозною морфологією яєчників (PCOM), що характеризується збільшеними яєчниками внаслідок розростання строми та наявності множинних периферичних фолікулів. УЗО органів малого таза для діагностики СПЯ не здійснюють у перші 8 років після менархе, оскільки використання в підлітковому віці ультразвукових критеріїв PCOM, що рекомендовані для дорослих, можуть давати похибку в 30–40 %, передусім через неможливість виконання трансвагінального УЗО в підлітковому віці [11–14]. Крім того, в підлітковому віці визначають пов'язані зі статевим дозріванням збільшення об'єму яєчників і найбільшу кількість малих фолікулів. Тому в підлітковому віці об'єм яєчників вважають більш вірогідним показником PCOM [11–14], що, згідно з рекомендаціями міжнародного кон-

Таблиця 2. Критерії діагностики СПЯ у підлітковому віці

Обов'язковий	Оптимальний ¹	Не рекомендований ²	Коментар
1. Нерегулярні менструації / олігоменорея; 2. Доведена гіперандрогенія: а) біохімічно; б) клінічно (гірсутизм, що прогресує).	1. PCOM; 2. Важкі кістозні акне	1. Ожиріння; 2. Інсулінрезистентність; 3. Гіперандрогенія; 4. Біомаркери (АМГ, Т/ДТГ співвідношення); 5. Acanthosis nigricans.	1. Має бути впродовж 2 років після менархе. 2. Мають бути виключені інші прояви гіперандрогенії (некласична вроджена гіперплазія наднирників, синдром Іценка–Кушинга).

¹: ці критерії часто використовують разом із необхідними, але їх не можна застосовувати ізольовано як діагностичні ознаки; ²: ці критерії пов'язані з СПЯ, але не є діагностичними.

сенсусу, в нормі не має перевищувати 12 мл [27,29,30]. Якщо менструальний цикл регулярний, і в особи немає ожиріння, PCOM, за даними фахової літератури, не асоціюється з ГА або IP. Однак персистенція збільшення яєчників на фоні порушення менструального циклу можуть бути передвісниками розвитку СПЯ у майбутньому [11–14]. Кількість антральних фолікулів (2–5 мм) корелює з рівнем антимюлерового гормона (АМГ) в дорослих жінок [12–14,34], він завжди підвищений у жінок із СПЯ [20,21]. У підлітків АМГ не може бути критерієм СПЯ, оскільки вищий порівняно з дорослими рівень АМГ із широким діапазоном норми визначають у здорових підлітків [12–14,34].

Загальна ознака СПЯ в дорослому і підлітковому віці, що зумовлює характерні для цього синдрому порушення фолікулогенезу та виникнення ГА, – підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [11–14,20,21].

Критерії діагностики СПЯ у підлітковому віці наведено в таблиці 2 [14].

Лікування підлітків із синдромом СПЯ на фоні MS, враховуючи очевидну роль гепато-вісцерально-го жиру в патогенезі ановуляторної ГА [9,10,15,28], спрямоване передусім на зниження ІМТ шляхом обов'язкового поєднання зміни способу життя та дієти [1,9,10,15,28,30] із залученням до лікування всієї сім'ї. Саме зниження маси тіла та збільшення фізичних вправ рекомендовані як терапія першої лінії в дівчат із зайвою вагою або ожирінням [9,10,15,28]. За даними наукової літератури, це призводить до зниження рівня тестостерону, індексу вільних андрогенів, підвищення концентрації ГСПГ, нормалізації менструального циклу порівняно з медикаментозною терапією і не має побічних ефектів [9,10,12–15,28]. Деякі дослідження свідчать про суттєвіший вплив фізичних вправ на поліпшення чутливості до інсуліну, ніж ізольоване зниження ІМТ [20,28], але зниження споживання жирів також покращує чутливість до інсуліну в підлітків [9,10,24,25,30]. Зниження ІМТ на 0,25 або більше та/або 30 хвилин на день помірної, інтенсивної фізичної активності зменшує ризики виникнення серцево-судинних захворювань у підлітків із СПЯ [9,10,19,28]. Однак досі немає віддалених даних щодо регулярності менструального циклу або наслідків вагітності після зниження ваги в підлітків [33].

Методом лікування першої лінії при гірсутизмі є фотоепіляція з переважним використанням діодних і олександритових лазерів. Як допоміжний засіб до фотоепіляції можливе використання місцевого ефлорнітину [12–14].

Інколи при ожирінні виникає необхідність у використанні фармакологічних засобів [12–14,27,37,38]. Проте рідкісні, але серйозні побічні ефекти спостерігали при використанні всіх доступних ліків, що зумовлює необхід-

ність ретельного індивідуального підходу під час вибору препарату, враховуючи вагу, вік, супутні патології підлітка, а також постійний моніторинг після закінчення курсу лікування. Поки що FDA / EMA не схвалили жодного фармакологічного лікування підлітків із СПЯ.

Метформін – єдиний препарат, що можна застосовувати для лікування СПЯ у підлітків [12–15,35,39]. Препарат є сенсibilізатором до інсуліну, в комбінації зі змінами способу життя або ізольовано показав сприятливий вплив на ІМТ, рівень тестостерону та менструальний цикл при низьких дозах до 850 мг/добу [12–14,35,39]. Втім, віддалених і систематичних даних щодо ролі метформіну в педіатричній практиці досі немає. Для запобігання виникненню побічних ефектів метформіну, як-от біль у животі, нудота, металевий присмак у роті, здуття живота, діарея, слід починати лікування з низьких доз із поступовим підвищенням або призначати форму препарату з пролонгованим вивільненням. При передозуванні можливий розвиток лактоацидозу, особливо при дефіциті вітаміну В₁₂, що потребує його додаткового призначення. Незважаючи на недоліки, метформін вважають достатньо безпечним із вираженим позитивним впливом на чутливість до інсуліну. Препарат слід призначати дуже вибірково відповідно до клінічних рекомендацій щодо дитячого ожиріння Ендокринного товариства (2017 р.). Препарати для схуднення сибутрамін та орлістат у дитячому та підлітковому віці призначають дуже виважено та вибірково [12–15].

Для лікування СПЯ використовують два види антиандрогенів: блокатори рецепторів андрогенів (спіронолактон, флутамід, прогестин третього покоління ципротерону ацетат) та інгібітори 5-альфа-редуктази (фінастерид, що запобігає перетворенню тестостерону в дигідротестостерон). Препарати флутамід і фінастерид мають суттєві обмеження в підлітковому віці, зумовлені їхніми побічними ефектами. Найбільш доступний і найчастіше використовуваний через профіль безпеки – спіронолактон. Початкову дозу препарату 25 мг/добу поступово збільшують до 200 мг/добу. Побічні ефекти, можливі на початку лікування, – тимчасові порушення менструального циклу, кров'янисті виділення, біль у молочних залозах, іноді втома або ортостаз. Використання флутаміду обмежене через його гепатотоксичність у високих дозах (>250 мг/добу). Доза препарату 1 мг/кг/добу ефективна, негепатотоксична навіть при тривалому застосуванні [12–14,35]. Антиандрогени значно знижують гірсутизм, краще нормалізують менструальний цикл та ендокринно-метаболічні порушення, ніж монотерапія метформіном [12–14]. Ефективність терапії антиандрогенами збільшується при поєднанні з комбінованими оральними контрацептивами, метформіном або з іншими антиандрогенами [12–14,40].

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) сприяють зниженню індексу вільного тестостерону, покращенню стану вугрової висипки, нормалізації менструального циклу. При цьому переваги жодного КОК перед іншими не визначено [2, 11–14, 20, 40].

Для повільнішого зменшення симптомів СПЯ у підлітків перспективною є комбінація низьких доз інсулінсенсibiliзуючих та антиандрогенних препаратів: метформіну (850 мг/добу), спіронолактону (50 мг/добу) та піоглітазону (7,5 мг/добу) [12–14]. Така комбінація ефективніша щодо запобігання серцево-судинним ризикам порівняно з комбінацією метформіну й антиандрогену, сприяє покращенню андрогенного профілю та підвищенню частоти овуляцій після лікування порівняно з оральними комбінованими контрацептивами [12–14, 39].

Профілактика ІР у дітей, а отже й МС і СПЯ, що пов'язані з ІР, починається з профілактики ожиріння в матері, гестаційного діабету, недоїдання та куріння під час вагітності, заохочення грудного вигодовування та фізичної активності [41, 42].

Висновки

1. Для дитячого й підліткового віку характерні особливий патогенетичний і клінічний перебіг МС, СПЯ на фоні надлишкової ваги й ожиріння. Тому лікування має бути спрямоване передусім на повільне, але стійке повернення до загального здорового стану за допомогою комбінованої терапії, що може змінюватися з часом і дасть змогу знизити ризики виникнення ускладнень МС, розвитку СПЯ, забезпечити спонтанну овуляцію, неускладнену вагітність і здорове потомство.

2. Необхідне впровадження методів профілактики МС, удосконалення критеріїв діагностики СПЯ в підлітковому віці, розроблення оптимальних лабораторних методів лікування, що має сприяти покращенню допомоги дівчатам-підліткам із СПЯ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 19.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 15.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2023

Відомості про авторів:

Авраменко Н. В., професор, зав. каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4403-2920](https://orcid.org/0000-0003-4403-2920)

Кабаченко О. В., канд. мед. наук, асистент каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8597-5362](https://orcid.org/0000-0002-8597-5362)

Барковський Д. Є., д-р мед. наук, професор каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6806-7485](https://orcid.org/0000-0002-6806-7485)

Серих К. В., старший лаборант каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1648-7530](https://orcid.org/0000-0003-1648-7530)

Information about the authors:

Авраменко Н. В., Професор, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Кабаченко О. В., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Барковський Д. Є., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Сірюк К. В., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- [1] Antypkin, Yu. H., Horban, N. Ye., & Lutsenko, O. H. (2021). Faktory ryzyku rozvytku khvorob tsvyilizatsii [Risk factors for the development of civilization diseases]. *Zdorovia Ukrainy. (Akusherstvo Hinekologhia Reproduktohii)*, (1), 8-12. [in Ukrainian].
- [2] Zhuk, S. I., & Gordychuk, A. B. (2018). SPKYa: fenotypy, vistseralnoe ozhirenie i personalizirovannyi podkhod v naznachenii KOK [PCOS: phenotypes, visceral obesity and a personalized approach in the prescription of COC]. *Reproductive Endocrinology*, (2), 34-41. [in Russian]. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.40.34-41>
- [3] GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T., Abate, K. H., Abbafati, C., Ahmed, M. B., Al-Aly, Z., Alkenwi, A., Al-Raddadi, R., Amare, A. T., ... Murray, C. J. L. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England journal of medicine*, 377(1), 13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- [4] Syusyuka, V. G., Sergiyenko, M. Y., Makurina, G. I., Yershova, O. A., & Chornenka, A. S. (2021). Syndrom polikistoznykh yaiechnykh: kliniko-patohenetichni aspekty multydstyplinarnoi problemy [Polycystic ovary syndrome: clinical and pathogenetic aspects of a multidisciplinary problem]. *Reproductive Health of Woman*, (2), 7-14. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232513>
- [5] Song, M., & Giovannucci, E. (2018). Substitution analysis in nutritional epidemiology: proceed with caution. *European journal of epidemiology*, 33(2), 137-140. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0371-2>
- [6] Semeniuk, L. M., Yuzvenko, T. Yu., & Larina, O. V. (2018). Osoblyvosti vuhlevodnoho obminu u zhynok rannoho reproduktyvnoho viku iz skleropolikistozom yaiechnykh [Features of carbohydrate metabolism in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, 14(3), 236-241. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136417>
- [7] DeBoer, M. D., Filipp, S. L., & Gurka, M. J. (2019). Geographical variation in the prevalence of obesity and metabolic syndrome among US adolescents. *Pediatric obesity*, 14(4), e12483. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12483>
- [8] Shmyhol, I. V., & Dubenets, D. S. (2021). Poshyrenist nadmirmoi vahy ta ozhyrinnia sered shkolariv silskoi mistsevoosti [Prevalence of overweight and obesity among rural schoolchildren]. *Zbirnyk naukovykh prats L'OHOS (Vol. 1)*, (pp. 137-139). [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.36074/logos-28.05.2021.v1.42>
- [9] DeBoer, M. D. (2019). Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*, 11(8), 1788. <https://doi.org/10.3390/nu11081788>
- [10] O'Connor, E. A., Evans, C. V., Burda, B. U., Walsh, E. S., Eder, M., & Lozano, P. (2017). Screening for Obesity and Intervention for Weight Management in Children and Adolescents: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 317(23), 2427-2444. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0332>
- [11] Sergiyenko, M. Yu., Siusiuka, V. G., Makurina, G. I., Deinichenko, O. V., Kolokot, N. G., & Chornenka, A. S. (2022). Modern approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Reproductive Health of Woman*, (2), 73-78. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261816>
- [12] Peña, A. S., Witchel, S. F., Hoeger, K. M., Oberfield, S. E., Vogiatzi, M. G., Misso, M., Garad, R., Dabadghao, P., & Teede, H. (2020). Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC medicine*, 18(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01516-x>
- [13] Teede, H., Misso, M., Costello, M., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen T., & Norman, R. (2018). *International evidence-based guide-*

- line for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. National Health and Medical Research Council (NHMRC) (pp. 1-198). <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline>
- [14] Ibáñez, L., Oberfield, S. E., Witchel, S., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., Dabadghao, P., Darendeliler, F., Elbarbary, N. S., Gambineri, A., Garcia Rudaz, C., Hoeger, K. M., López-Bermejo, A., Ong, K., Peña, A. S., Reinehr, T., Santoro, N., Tena-Sempere, M., Tao, R., Yildiz, B. O., ... Lee, P. A. (2017). An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone research in paediatrics*, 88(6), 371-395. <https://doi.org/10.1159/000479371>
- [15] Fornari, E., & Maffei, C. (2019). Treatment of Metabolic Syndrome in Children. *Frontiers in endocrinology*, 10, 702. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00702>
- [16] Gurka, M. J., Golden, S. H., Musani, S. K., Sims, M., Vishnu, A., Guo, Y., Cardel, M., Pearson, T. A., & DeBoer, M. D. (2017). Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study. *Diabetologia*, 60(7), 1261-1270. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4267-6>
- [17] DeBoer, M. D., Filipp, S. L., Sims, M., Musani, S. K., & Gurka, M. J. (2020). Risk of Ischemic Stroke Increases Over the Spectrum of Metabolic Syndrome Severity. *Stroke*, 51(8), 2548-2552. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028944>
- [18] DeBoer, M. D., Filipp, S. L., Musani, S. K., Sims, M., Okusa, M. D., & Gurka, M. (2018). Metabolic Syndrome Severity and Risk of CKD and Worsened GFR: The Jackson Heart Study. *Kidney & blood pressure research*, 43(2), 555-567. <https://doi.org/10.1159/000488829>
- [19] Leong, K. S. W., Jayasinghe, T. N., Wilson, B. C., Derraik, J. G. B., Albert, B. B., Chiavaroli, V., Svirskis, D. M., Beck, K. L., Conlon, C. A., Jiang, Y., Schierding, W., Vatanan, T., Holland, D. J., O'Sullivan, J. M., & Cutfield, W. S. (2020). High prevalence of undiagnosed comorbidities among adolescents with obesity. *Scientific reports*, 10(1), 20101. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76921-6>
- [20] Kaminsky, V. V., Tatarchuk, T. F., & Dubossarska, Y. O. (2016). Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientok iz hiperandroheniieiu [National consensus on the management of patients with hyperandrogenism (2016)]. *Reproductive Endocrinology*, (4), 19-31. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.30.19-31>
- [21] Avramenko N. V., Kabachenko O. V., Barkovskiy D. Ye., & Sierykh K. V. (2020). Suchasni aspekty menedzhmentu patsientok iz sindromom polikistozu yaiechnykhiv [Modern aspects of management of patients with polycystic ovary syndrome]. *Zaporozhye medical journal*, 22(6), 865-873. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218474>
- [22] Cheng, T. S., Day, F. R., Lakshman, R., & Ong, K. K. (2020). Association of puberty timing with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 17(1), e1003017. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003017>
- [23] Kakoly, N. S., Khomami, M. B., Joham, A. E., Cooray, S. D., Misso, M. L., Norman, R. J., Harrison, C. L., Ranasinha, S., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2018). Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Human reproduction update*, 24(4), 455-467. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
- [24] Caroppo, F., Galderisi, A., Ventura, L., & Belloni Fortina, A. (2021). Metabolic syndrome and insulin resistance in pre-pubertal children with psoriasis. *European journal of pediatrics*, 180(6), 1739-1745. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03924-w>
- [25] Tagli, V. M., Giannini, C., & Chiarelli, F. (2019). Insulin Resistance in Children. *Frontiers in endocrinology*, 10, 342. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00342>
- [26] Cassar, S., Misso, M. L., Hopkins, W. G., Shaw, C. S., Teede, H. J., & Stepto, N. K. (2016). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Human reproduction*, 31(11), 2619-2631. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew243>
- [27] Tatarchuk, T. F. (2021). Yak podolaty insulinorezystentnist pry syndromi polikistoznykh yayechnykhiv? [How to overcome insulin resistance in polycystic ovary syndrome?]. *Zdorovia Ukrainy. (Akusherstvo Hinekologia Reproduktohohia)*, (1), 3-4. [in Ukrainian].
- [28] Spartano, N. L., Stevenson, M. D., Xanthakis, V., Larson, M. G., Andersson, C., Murabito, J. M., & Vasan, R. S. (2017). Associations of objective physical activity with insulin sensitivity and circulating adipokine profile: the Framingham Heart Study. *Clinical obesity*, 7(2), 59-69. <https://doi.org/10.1111/cob.12177>
- [29] Kim, Y., & Je, Y. (2019). Early Menarche and Risk of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of women's health (2002)*, 28(1), 77-86. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6998>
- [30] Moslehi, N., Asghari, G., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2021). Longitudinal association of dietary sources of animal and plant protein throughout childhood with menarche. *BMC pediatrics*, 21(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02670-8>
- [31] Šaffa, G., Kubicka, A. M., Hromada, M., & Kramer, K. L. (2019). Is the timing of menarche correlated with mortality and fertility rates?. *PLoS one*, 14(4), e0215462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215462>
- [32] Farahmand, M., Tehrani, F. R., Dovom, M. R., & Azzizi, F. (2017). Menarcheal Age and Risk of Type 2 Diabetes: A Community-Based Cohort Study. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 9(2), 156-162. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3370>
- [33] Peña, A. S., Doherty, D. A., Atkinson, H. C., Hickey, M., Norman, R. J., & Hart, R. (2018). The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study. *Archives of disease in childhood*, 103(3), 235-239. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312968>
- [34] Kim, J. Y., Tfayli, H., Michaliszyn, S. F., Lee, S., Nasr, A., & Arslanian, S. (2017). Anti-Müllerian Hormone in Obese Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of adolescent health*, 60(3), 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.10.015>
- [35] Morley, L. C., Tang, T., Yasmin, E., Norman, R. J., & Balen, A. H. (2017). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD003053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6>
- [36] Uysal, G., Sahin, Y., Unluhizarci, K., Ferahbas, A., Uludag, S. Z., Aygen, E., & Kelestimir, F. (2017). Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *European Journal of Obstetrics & Gynecology, and Reproductive Biology*, 211, 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.054>
- [37] Scheitel, M. R., Kessler, M. E., Shellum, J. L., Peters, S. G., Milliner, D. S., Liu, H., Komandur Elayavilli, R., Poterack, K. A., Miksch, T. A., Boysen, J., Hankey, R. A., & Chaudhry, R. (2017). Effect of a Novel Clinical Decision Support Tool on the Efficiency and Accuracy of Treatment Recommendations for Cholesterol Management. *Applied clinical informatics*, 8(1), 124-136. <https://doi.org/10.4338/ACI-2016-07-RA-0114>
- [38] Tatarchuk, T. F., & Kaluhina, L. V. (2018). Perspektyvy vykorystannia inozytoliv u korektsii insulinorezystentnosti u zhinok iz syndromom polikistoznykh yaiechnykhiv [Prospects for the use of inositols in the correction of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]. *Zdorovia Ukrainy. (Hinekologia, Akusherstvo, Reproduktohohia)*, (1), 5-6. [in Ukrainian].
- [39] Soliman, A., De Sanctis, V., Alaaraj, N., & Hamed, N. (2020). The clinical application of metformin in children and adolescents: A short update. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 91(3), e2020086. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10127>
- [40] Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. (2020). *FSRH Clinical Guideline: Combined Hormonal Contraception* (January 2019, Amended November 2020). <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>
- [41] Kalugina, L. V., & Yusko, T. I. (2018). Mio-inozitol: terapevtycheskie vozmozhnosti i pregravidarnaya podgotovka pri sindrome polikistoznykh yaiechnykhiv. Obzor literatury [Myo-inositol: therapeutic possibilities and pregravid preparation in women with pcos]. *Reproductive Endocrinology*, (4), 40-45. [in Russian]. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.40-45>
- [42] Lang, A. Y., Boyle, J. A., Fitzgerald, G. L., Teede, H., Mazza, D., Moran, L. J., & Harrison, C. (2018). Optimizing preconception health in women of reproductive age. *Minerva ginecologica*, 70(1), 99-119. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04140-5>