



Lāsma Līdaka

**Policistisko olnīcu sindroms
pusaudzēm – starppaudžu,
ģenētiskie, dzīves kvalitātes
un negausīgas ēšanas aspekti**

Promocijas darba kopsavilkums zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna
Apakšnozare – dzemdniecība un ginekoloģija

Rīga, 2022



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Lāsma Līdaka

ORCID 0000-0002-5688-2247

Policistisko olnīcu sindroms
pusaudzēm – starppaaudžu,
ģenētiskie, dzīves kvalitātes
un negausīgas ēšanas aspekti

Promocijas darba kopsavilkums zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – dzemdniecība un ginekoloģija

Rīga, 2022

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijā

Promocijas darba vadītājas:

Dr. med. profesore **Gunta Lazdāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. **Linda Gailīte**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskās konsultantes:

Dr. med. asociētā profesore **Iveta Dzīvīte-Krišāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētā profesore **Anda Ķīvīte-Urtāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. psych. asociētā profesore **Ieva Stokenberga**,
Latvijas Universitāte

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesore **Dace Rezeberga**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesore **Žana Bumbuliene**,
Viļņas Universitāte, Lietuva

PhD profesore **Helle Karro**,
Tartu Universitāte, Igaunija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2022. gada 26. oktobrī plkst. 15.00 Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretāre:
Dr. med. profesore **Jana Pavāre**

Saturs

Darbā izmantotie saīsinājumi	5
Ievads	7
Darba mērķi	10
Darba uzdevumi	10
Darba hipotēzes	11
Darba novitāte	11
1. Materiāli un metodes	13
1.1. Pētījuma uzbūve	13
1.2. Dalībnieču iekļaušana pētījumā	13
1.3. Literatūras atlase	16
1.4. Pētījuma ētiskie aspekti	17
1.5. Pētījuma dalībnieču iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji	17
1.6. Pētījuma instrumenti	19
1.7. Ģenētiskā analīze	21
2. Statistiskā analīze	29
3. Rezultāti	30
3.1. Pirmā pētījuma sadaļa. PCOS pacienšu un viņu māšu klīnisko pazīmju saistība	30
3.2. Otrā pētījuma sadaļa. Ģenētiskie aspekti	34
3.2.1. Ar Hipotalāma-hipofīzes-olnīcu ass darbību saistīto ģenētisko variāciju izpēte pusaudzēm ar PCOS	34
3.2.2. Ar iedzimtas virsnieru garozas hiperplāzijas neklasisko formu saistīto ģenētisko variāciju izpēte pusaudzēm ar PCOS	41
3.3. Trešā pētījuma sadaļa. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes un negausīgas ēšanas izpēte pusaudzēm ar PCOS	47
4. Diskusija	52
4.1. PCOS pacienšu un viņu māšu klīnisko pazīmju saistība	52
4.2. Ģenētiskie aspekti	55
4.2.1. Ar Hipotalāma-hipofīzes-olnīcu ass darbību saistīto ģenētisko variāciju izpēte pusaudzēm ar PCOS	57
4.2.2. Ar iedzimtas virsnieru garozas hiperplāzijas neklasisko formu saistīto ģenētisko variāciju izpēte pusaudzēm ar PCOS	62
4.3. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes un negausīgas ēšanas izpēte pusaudzēm ar PCOS	63
4.4. Pētījuma stiprās un vājās puses	67

Secinājumi un priekšlikumi	71
Publikācijas par promocijas darba tēmu	73
Literatūras saraksts	74
Pateicības	88

Darbā izmantotie saīsinājumi

AKTH	Adrenokortikotropais hormons
alfa (ESR α) jeb ESR1	Estrogēnu receptors 1
AVSDZK	Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte
BKUS	Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
CYP21A2	Citohroma P450 21. ģimenes A apakšsaimes 2. loceklis
DHEA	Dehidroepiandrosterons
DHEA-SO ₄	Dehidroepiandrosterona sulfāts
DNS	Dezoksiribonukleīnskābe
E2	Estradiols
ESRbeta (ESR β) jeb ESR2	Estrogēnu receptors 2
FSH	Folikulus stimulējošais hormons
FSHR	Folikulus stimulējošā hormona receptors
GAGS	Globālā aknes izvērtēšanas sistēma (<i>Global Acne Grading System</i>)
GnRH	Gonadotropīna atbrīvotājhormons
GnRHR	Gonadotropīna atbrīvotājhormona receptors
GWAS	Pilna genoma asociāciju pētījums (<i>Genome Wide Association Study</i>)
HHO	Hipotalāma-hipofīzes-olnīcas
IA	Izredžu attiecība (<i>Odds Ratio</i>)
IGFBP-1	Insulīna augšanas faktora saistošais olbaltums I
IL-6	Interleikīns 6
IR	Insulīna rezistence
IVGH	Iedzimta virsnieru garozas hiperplāzija
IQR	Interkvartīļu intervāls
ĶMI	Ķermeņa masas indekss
LH	Luteinizētājhormons

LHCGR receptors	Luteinizētājhormona / horiongona-dotropīna
mFG	Modificēta <i>Ferriman–Gallwey</i> skala
PCOM	Policistiska olnīcu morfolģija ultrasonogrāfijā
PCOS	Policistisko olnīcu sindroms
PCOSQ	PCOS dzīves kvalitātes aptauja
PQR	Polimerāzes ķēdes reakcija
PVO	Pasaules Veselības organizācija
RR	Relatīvais risks
RFLP	Restrikcijas fragmentu garuma polimorfisms (<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>)
SD	Standartdeviācija
SHBG	Dzimumhormonus saistošais globulīns
SNV	Viena nukleotīda variācija (<i>Single-nucleotide Variants</i>)
T	Kopējais testosterons
TI	Ticamības intervāls (<i>Confidence Interval</i>)
TNF- α	Tumora nekrozes faktors alfa
TSH	Tireotropais hormons
RSU MGZL	Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija
USG	Ultrasonogrāfija

Ievads

Policistisko olnīcu sindroms (PCOS) ir visbiežāk sastopamā endokrinopātija sievietēm reproduktīvā vecumā. Tas sastopams 4,8 % līdz 18,6 % reproduktīvā vecuma sieviešu (1–3) atkarībā no pētītās populācijas un piemērotajiem diagnostiskajiem kritērijiem. Pusaudžu vidū PCOS sastopams 3,39–8,03 % pusaudžu (10–19 gadu vecumā) (4). Dati par PCOS sastopamību pubertātes vecuma meiteņu populācijā ir neprecīzi, jo daļai pacienšu PCOS pusaudžu vecumā var vēl nebūt pilnībā attīstīties, kā arī tā izpausmes ir līdzīgas normālām pubertātes pazīmēm (piemēram, neregulārs menstruālais cikls, akne u. c.) (5).

PCOS diagnozes apstiprināšanai izmanto konkrētus diagnostiskos kritērijus, kas arī atspoguļo galvenos PCOS simptomus. Šai slimībai raksturīgs hiperandrogēnisms (bioķīmisks un / vai klīnisks), oligomenoreja un īpašs olnīcu izskats ultrasonogrāfiski – policistiska olnīcu morfoloģija (PCOM). Diagnostiskie kritēriji laika gaitā ir mainījušies (6–9). Šobrīd jaunāko diagnostisko kritēriju piemērošanā tiek ņemts vērā arī pacientes vecums. Pusaudzēm diagnoze tiek apstiprināta, ja paciente atbilst diviem diagnostiskajiem kritērijiem – hiperandrogēnismam (klīniskam un / vai bioķīmiskam) un oligomenorejai vai amenorejai. PCOM ultrasonogrāfiski netiek izmantots kā diagnostiskais kritērijs vismaz astoņus gadus pēc menstruāciju sākuma. Jaunajos diagnostiskajos kritērijos atsevišķi izdalīta arī riska grupa – pacientes, kurām vēl neizpildās abi nepieciešamie diagnostiskie kritēriji, lai šobrīd apstiprinātu diagnozi, bet kuras ir jāturpina novērot, lai noskaidrotu, vai attīstās diagnostiskiem kritērijiem atbilstošs PCOS (9).

PCOS ilgtermiņā palielina risku neauglības attīstībai (10), sirds un asinsvadu sistēmas slimībām, 2. tipa cukura diabēta attīstībai, insulīna rezistencei (IR), metaboliskajam sindromam (11, 12). Palielināta ķermeņa masa sastopama 40–70 % pusaudžu, kurām diagnosticēts PCOS, kas pastiprina PCOS simptomus

un palielina risku ilgtermiņa veselības kaitējumam (13). PCOS pacientēm, salīdzinot ar vispārējo sieviešu populāciju, biežāk ir arī psihiskās veselības traucējumi (depresija, trauksme) (9) un zemāka ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (AVSDZK) (14). PCOS pacientēm biežāk apstiprinās ēšanas traucējumu diagnoze, kā arī biežāk ir sastopama negausīga ēšana (*binge eating*) – gan viena pati, gan kā viens no ēšanas traucējumu simptomiem. Negausīga ēšana ir ēšanas uzvedība, kam raksturīgas pārēšanās epizodes īsā laika posmā, tas var būt arī viens no ēšanas traucējuma simptomiem (15).

PCOS un ar to saistītie simptomi bieži sastopami vairākiem ģimenes locekļiem dažādās paaudzēs. PCOS pacienšu pirmās pakāpes radniecēm biežāk novērojams kāds no PCOS simptomiem (hirsūtisms, menstruāciju traucējumi) un PCOS diagnoze (16, 17). Būtu svarīgi turpināt starppaaudžu pētījumus, lai labāk izprastu, kā mātes slimība un tās simptomi ietekmē meitas slimības norisi, PCOS fenotipisko izpausmi.

PCOS ir multifaktoriāla slimība. Ir veikti plaši ģenētiskie pētījumi, kas apstiprina gēnu lomu slimības attīstībā un izpausmē (18). Lai arī pilna genoma asociāciju pētījumos (*Genome Wide Association Studies, GWAS*) ir atklāti ar PCOS attīstību saistītie gēnu lokusi, tomēr iegūto rezultātu atkārtošana ģenētisko asociāciju pētījumos bieži neizdodas. Tas skaidrojams ar to, ka GWAS gadījumā tiek izmantota robusta statistiska analīze, kuras rezultātā var tikt nepamanītas ģenētiskās variācijas, kam ir vāja, bet reāla asociācija ar slimību, kā arī reti ģenētisko variāciju varianti (19). Piemēram, GWAS ir konstatēts, ka ģenētiskie faktori ir atbildīgi par mazāk nekā 10 % no PCOS pārmantojamības. Vienlaikus dvīņu un ģimenes pētījumi norāda, ka ģenētiskā pārmantojamība varētu būt līdz pat 70 % (19–21). Tā kā PCOS pacientēm ir ļoti plaša fenotipiskā variācija gan klīniskajos, gan bioķīmiskajos rādītājos, iespējams, tas patiesībā ir slimību kopums ar dažādu ģenētisko izcelsmi (22). Šo iemeslu dēļ ģenētisko asociāciju pētījumi jāturpina, lai gūtu skaidrību par konkrētu ģenētisko faktoru lomu PCOS un ar to saistīto simptomu attīstībā (19). Hipotalāma-hipofīzes-olnīcu (HHO) ass

disfunkcija ir galvenais patoģenētiskais sindroma attīstības mehānisms, un to ietekmē dzimumhormonu darbību noteicošās ģenētiskās variācijas.

PCOS patoģenēzē liela nozīme ir liekajam svaram un viscerālo tauku daudzuma pieauguma tendencei (arī slaidām sievietēm ar PCOS) (22), tādēļ galvenā ārstēšanas taktika ir dzīvesveida pārmaiņas (9). Lai dzīvesveida pārmaiņas sniegtu vislabāko efektu, PCOS un PCOS riska grupas diagnostikai jānotiek pēc iespējas agrīni. Tam būtu nepieciešamas vairākas darbības. Pirmkārt, pacienšu, kurām varētu attīstīties PCOS, jo viņu mātēm jau ir PCOS diagnoze vai ar PCOS saistīti klīniskie simptomi, identificēšana. Otrkārt, konkrētu ģenētisko marķieru noteikšana pacientēm ar aizdomām par šo sindromu, kas varētu gan palīdzēt apstiprināt diagnozi, gan prognozēt slimības klīnisko gaitu (metaboliskā sindroma attīstības, neauglības u. c. riskus). Svarīgi, ka PCOS sākums novērojams būtiskā dzīves posmā – pusaudžu vecumā, kam raksturīgas vienlaicīgas, intensīvas pārmaiņas dažādās jomās (fiziskajā, psihiskajā un sociālajā). Turklāt tas ir arī vecumposms, kad nostiprinās autonomās motivācijas sistēmas un dzīvesveida paradumi (23). Ārkārtīgi svarīga ir veselības aprūpes speciālistu spēja pārliecināt par dzīvesveida pārmaiņu norādījumu nozīmi un motivēt to ievērošanu. Tas vislabāk iespējams, izprotot un akcentējot tieši tos slimības aspektus, kas visvairāk satrauc pusaudzi. Ņemot vērā arī to, ka traucēta ēšanas uzvedība ir biežāk sastopama pacientēm ar PCOS un ka tā var palielināt pacienšu ķermeņa masu vai traucēt tā samazināšanu un ietekmēt viņu psihisko veselību, ir ārkārtīgi svarīgi šīs pazīmes pamanīt un novērst laikus, lai panāktu vislabāko PCOS ārstēšanas rezultātu un dzīves kvalitātes uzlabošanos (24). Kopumā identificējot pacientes (pēc starppaaudžu un ģenētiskajiem aspektiem) un akcentējot viņām būtiskākos AVSDZK ietekmējošos faktorus, kā arī novēršot negausīgu ēšanu (plaši izplatītu traucēkli pozitīvu dzīvesveida pārmaiņu sasniegšanai), būtu iespējams panākt vislabāko PCOS prognozi.

Darba mērķi

1. Noskaidrot pusaudžu ar PCOS māšu klīniskos simptomus un to saistību ar pacientu PCOS klīnisko ainu.
2. Izpētīt pusaudžu ar PCOS un riska grupas PCOS attīstībai ģenētiskās īpatnības, pārbaudot ģenētiskos variantus gēnos *FSHR*, *ESR2*, *LHCGR*, *GNRHR*, *CYP21A2*, to saistību ar PCOS attīstību un slimības klīnisko ainu.
3. Izpētīt pusaudžu ar PCOS negausīgas čēšanas paradumus, AVSDZK un to savstarpējo saistību.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķu sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Noskaidrot, vai Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā (BKUS) konsultētām pusaudzēm ar PCOS fenotipu var prognozēt, izmantojot mātes ar PCOS saistītos simptomus.
2. Noteikt biežāko dzimumhormonu darbībā iesaistīto olbaltumvielu kodējošo gēnu (*FSHR*, *ESR2*, *LHCGR*, *GNRHR*, *CYP21A2*) variāciju lomu PCOS attīstībā BKUS konsultētām pusaudzēm ar PCOS un PCOS riska grupas pacientēm.
3. Analizēt biežāko dzimumhormonu darbībā iesaistīto olbaltumvielu kodējošo gēnu (*FSHR*, *ESR2*, *LHCGR*, *GNRHR*, *CYP21A2*) variāciju saistību ar PCOS klīnisko ainu BKUS konsultētām pusaudzēm ar PCOS un PCOS riska grupas pacientēm pusaudzēm.
4. Analizēt AVSDZK komponentus BKUS konsultētām pusaudzēm ar PCOS, salīdzinot ar atbilstošā vecuma veselām kontroles grupas pārstāvēm.

5. Izpētīt negausīgas ēšanas uzvedības sastopamības biežumu BKUS konsultētām pusaudzēm ar PCOS, salīdzinot ar atbilstošā vecuma veselām kontroles grupas pārstāvēm.
6. Noskaidrot faktorus, kas ietekmē kopējo AVSDZK PCOS pacientēm.

Darba hipotēzes

1. Mātes ar PCOS saistītos simptomus var izmantot, lai prognozētu meitas PCOS fenotipu pusaudžu vecumā.
2. Gēnu *FSHR*, *ESR2*, *LHCGR*, *GNRHR* un *CYP21A2* variācijām ir saistība ar PCOS attīstību pusaudzēm.
3. Gēnu *FSHR*, *ESR2*, *LHCGR*, *GNRHR* un *CYP21A2* variācijām ir saistība ar PCOS fenotipu pusaudzēm.
4. Pusaudzēm ar PCOS no visiem AVSDZK komponentiem visizteiktākās ir raizes par palielinātu ķermeņa masu un neauglību.
5. Negausīgas ēšanas uzvedība ir biežāk sastopama pusaudzēm ar PCOS nekā veselām pusaudzēm, un tā negatīvi ietekmē AVSDZK.

Darba novitāte

1. Latvijā pirmo reizi veikts pētījums par PCOS pusaudzēm. Šādi pētījumi pusaudžu vecumgrupā arī ārvalstīs veikti tikai mazās izlasēs.
2. Pētījums veikts, izmantojot jaunākos diagnostiskos kritērijus PCOS diagnozes apstiprināšanai pusaudzēm (9).
3. Pētīts, kā ar PCOS klīnisko ainu saistītie simptomi mātēm ietekmē PCOS fenotipu viņu meitām. Arī ārvalstīs šādi pētījumi pusaudzēm veikti nelielā skaitā un mazās izlasēs, turklāt ar pretrunīgiem rezultātiem.

4. Pētīta biežāko dzimumhormonu darbībā iesaistīto olbaltumvielu kodējošo gēnu variāciju loma PCOS un ar to saistīto klīnisko simptomu attīstībā pusaudzēm. Arī ārvalstīs šādi pētījumi pusaudzēm veikti nelielā skaitā un mazās izlasēs, turklāt ar pretrunīgiem rezultātiem.
5. Identificēti tieši pusaudzēm raksturīgie AVSDZK aspekti, kurus visvairāk ietekmē PCOS, lai veidotu mērķtiecīgu konsultēšanas un ārstēšanas stratēģiju šai vecumgrupai. Arī ārvalstīs šādi pētījumi pusaudzēm veikti nelielā skaitā un mazās izlasēs.
6. Pētīta negausīgas ēšanas sastopamība un tās loma kopējā AVSDZK pusaudžu ar PCOS vidū. Arī ārvalstīs šādi pētījumi pusaudzēm veikti nelielā skaitā un mazās izlasēs, turklāt ar pretrunīgiem rezultātiem.
7. Izveidota pacienšu ar PCOS un PCOS riska grupas pacienšu kohorta ar Latvijā dzīvojošām pusaudzēm, ko izmantot tālākos longitudinālos pētījumos.

1. Materiāli un metodes

1.1. Pētījuma uzbūve

Pētījums BKUS konsultatīvajā poliklīnikā tika sagatavots uzsākšanai laika posmā no 2016. gada 1. janvāra līdz 31. decembrim. Pacientu iekļaušana tika uzsākta 2017. gada 1. janvārī. Pētījums veikts valsts sabiedrībā ar ierobežotu atbildību “BKUS” un Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā (RSU MGZL).

Pētījumā bija trīs sadaļas:

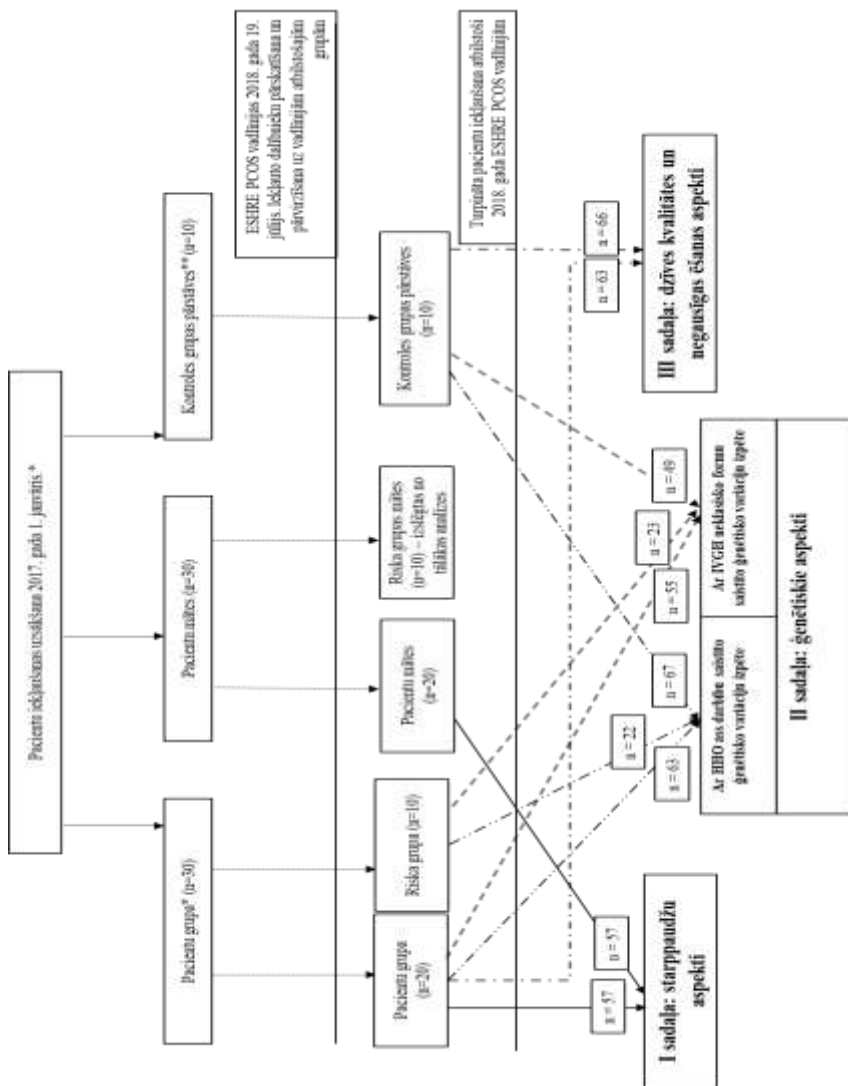
- I. Starppaudžu aspekti. Pētīta PCOS pacientu un viņu māšu klīnisko pazīmju saistība.
- II. Ģenētiskie aspekti. Pētīta ar HHO ass darbību saistīto ģenētisko variāciju izpēte un ar IVGH neklasisko formu saistīto ģenētisko variāciju izpēte PCOS pacientēm.
- III. Dzīves kvalitātes un negausīgas ēšanas aspekti. Pētīta ar veselību saistītā dzīves kvalitāte un negausīga ēšana pusaudzēm ar PCOS.

1.2. Dalībnieču iekļaušana pētījumā

Dalībnieku iesaistes process pētījumā parādīts 1.1. attēlā. Pētījumā iekļautas pusaudzes, kuras apmeklējušas ginekologu, dzemdību speciālistu BKUS Konsultatīvās poliklīnikas Torņakalna novietnē. Papildus iekļautas šo pusaudžu mātes.

Uzsākot pētījumu, tika iekļautas patientes, izmantojot modificētus Roterdamas kritērijus (6) – klīnisku hirsūtismu (*mFerriman–Gallwey* skalas rezultāts virs astoņiem punktiem) un oligomenoreju (menstruālais cikls ilgāks par 45 dienām) vai PCOS raksturīgu olnīcu izskatu ultrasonogrāfiski (lielākās olnīcas tilpums virs 10 ml un nevienā no olnīcām netiek vizualizēts *corpus luteum* vai cistiski ieslēgumi). 2018. gada 19. jūlijā *ESHRE* publicēja

starptautiskas, uz pierādījumiem balstītas vadlīnijas PCOS izvērtēšanai un terapijai. Šajās vadlīnijās ir precizēti PCOS diagnostiskie kritēriji pusaudzēm (līdz astoņiem gadiem pēc menstruāciju sākuma), kā arī atsevišķi izdalītas riska grupas pacientes (9). Tika veikta jau iesaistīto pacientu pārskatīšana un iekļaušanas kritēriju izmaiņas.



1.1. attēls. Pacientu iekļaušana pētījumā. Shematiskais attēls

* Iekļautas pacientes ar klīnisku hiperandrogēnismu (mFerriman–Gallwey skalas rezultāts > 8 punktiem) un oligomenoreju – menstruālais cikls garāks par 45 dienām – vai PCOM – lielākās olnīcas tilpums virs 10 ml, neviens no olnīcām netiek vizualizēts corpus luteum vai cistiski ieslēgumi. Izslēgti citi hiperandrogēnisma iemesli.

** No 2017. gada 1. februāra.

Pētījuma sadaļās iekļauto pacientu skaits attēlots 1.1. attēlā. Kopumā pētījumā piedalījās 63 PCOS patientes, 57 PCOS pacienšu mātes, 23 riska grupas pārstāves un 67 kontroles grupas pārstāves. Visas pētījuma dalībnieces nebija iespējams iekļaut visās pētījuma sadaļās vairāku iemeslu dēļ. Pirmkārt, daļa dalībnieču nebija aizpildījušas visas pētījuma anketas (piemēram, trūka datu negausīgas ēšanas skalā). Otrkārt, lai iekļautos pētījumam paredzētajā laika plānā, daļa pacienšu datu analizēti, vēl pirms bija pabeigta visu dalībnieču iekļaušana (piemēram, starppaaudžu aspektu izpēte). Treškārt, ģenētisko aspektu analīzē no atsevišķām pacientēm neizdevās iegūt pietiekami daudz kvalitatīva ģenētiskā materiāla, lai veiktu visu paredzēto ģenētisko variāciju analīzi.

1.3. Literatūras atlase

Literatūras avoti tika atlasīti šādās medicīniskajās datubāzēs:

1. *Medline (PubMed)*;
2. *EBSCO*;
3. *SCOPUS*;
4. *The Cochrane Library*.

Publikācijām tika noteikts atlases ierobežojums – tikai vienības angļu valodā. Netika ierobežots avotu publikācijas laiks. Neatbilstošas publikācijas, publikācijas citās valodās un atkārtoti minētas publikācijas no tālākas analīzes tika izslēgtas.

Izmantotie atslēgas vārdi bija “PCOS”, “PCOS adolescents OR youth OR young people”, “PCOS genetic”, “PCOS quality of life”, “PCOS health related quality of life”, “PCOS binge eating”.

Papildus tika izmantota informācija no atbilstošu organizāciju vadlīnijām (*European Society of Human Reproduction and Embryology, The Androgen Excess and PCOS Society*).

1.4. Pētījuma ētiskie aspekti

Pētījuma veikšanai saņemtas Centrālās medicīnas ētikas komitejas atļaujas (protokolu Nr.: 1/16-04-12, 3/21-02-17, 2/18-01-24). Pētījums īstenots saskaņā ar starptautiskiem un Latvijas Republikas likumiem, Helsinku un Taipejas deklarācijām. Pirms pētījuma uzsākšanas katrs pacients iepazīsies ar "Informāciju pacientam" un rakstiski apliecinājis piekrišanu dalībai pētījumā, parakstot "Piekrišanas apliecinājumu". Pacientēm gadījuma grupā un riska grupā, kā arī kontroles grupas pārstāvēm līdz 16 gadiem papildu rakstisku atļauju dalībai pētījumā sniegusi māte vai likumiskais aizbildnis, jo ģenētisko analīžu veikšana tika uzsākta, vēl nesasniedzot pilngadību. Kontroles grupas pārstāves, kuras vecākas par 16 gadiem un uz vizīti ieradušās bez likumiskā pārstāvja, piekrišanu dalībai pētījumā parakstījušas pašas. Pirms tam dalībnieces tika informētas, ka viņu ģenētiskā materiāla analīze tiks uzsākta tikai pēc 18 gadu un trīs mēnešu vecuma sasniegšanas, ja viņas līdz tam laikam savu piekrišanu dalībai pētījumā nebūs atsaukušas. Šādu izņēmuma kārtību attiecībā uz kontroles grupas pārstāvēm no 16 gadu vecuma, kuras uz vizīti ieradušās vienas, apstiprināja Centrālās medicīnas ētikas komiteja (atļaujas protokola Nr. 2/18-01-24). Izņēmuma kārtība tika lūgta, jo veselas jaunietes pie ginekologa uz vizīti bieži ierodas vienas, bez likumiskā pārstāvja, kā arī bieži nevēlas, ka likumiskais pārstāvis uzzinātu par ginekologa apmeklējumu, tādēļ, nepiemērojot šo izņēmuma kārtību, nebūtu iespējams iesaistīt atbilstošu skaitu kontroles grupas pārstāvju.

1.5. Pētījuma dalībnieču iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Pētījumā iekļautas PCOS patientes, viņu mātes, riska grupas pārstāves un kontroles grupas pārstāves, kuras vērsās pie ginekologa, dzemdību speciālista BKUS Konsultatīvās poliklīnikas Torņakalna novietnē.

PCOS pacientes

Iekļaušanas kritērijs – pacientēm apstiprināta PCOS diagnoze saskaņā ar *ESHRE* 2018. gada vadlīniju diagnostiskajiem kritērijiem:

- 1) pagājis vismaz viens gads pēc menstruāciju sākuma;
- 2) klīnisks hiperandrogēnisms un oligomenoreja. Klīniska hiperandrogēnisma kritērijs ir hirsūtisms, kas definēts kā punktu skaits *mFerriman–Gallwey* skalā ≥ 4 . Oligomenorejas definīcija: vismaz vienu līdz trīs gadus pēc *menarche* menstruālā cikla garums vairāk nekā 45 dienas un trīs vai vairāk gadu pēc *menarche* menstruālā cikla garums vairāk nekā 35 dienas (9, 25).

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) ginekoloģiska vai citu orgānu sistēmu hroniskas slimības, t. sk. endokrīnas slimības;
- 2) lietoti hormonālie preparāti pēdējo sešu mēnešu laikā;
- 3) paciente vai pacientes māte (likumiskais pārstāvis) atteikusies piedalīties pētījumā.

PCOS pacienšu mātes

Iekļaušanas kritērijs – PCOS pacientes bioloģiskā māte.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) pacientes māte atsakās piedalīties pētījumā;
- 2) paciente adoptēta.

Riska grupas pacientes

Iekļaušanas kritērijs – pacientes, kurām ir konstatēts klīnisks hiperandrogēnisms, izslēgti citi hiperandrogēnisma iemesli, bet ir regulāras menstruācijas (9).

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) ginekoloģiska vai citu orgānu sistēmu hroniskas slimības, t. sk. endokrīnas slimības;
- 2) lietoti hormonālie preparāti pēdējo sešu mēnešu laikā;
- 3) paciente vai pacientes māte (likumiskais pārstāvis) atteikusies piedalīties pētījumā.

Kontroles grupas pārstāves

Pusaudzes, kuras apmeklējušas ginekologu, dzemdību speciālistu bez sūdzībām par veselību un vērsās pie ārsta ar vēlmi pārrunāt savu dzimumattīstību vai izvēlēties kontracepciju.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) ginekoloģiska vai citu orgānu sistēmu hroniskas slimības, t. sk. endokrīnas slimības;
- 2) lietoti hormonālie preparāti pēdējo sešu mēnešu laikā;
- 3) paciente vai pacientes māte (likumiskais pārstāvis) atteikusies piedalīties pētījumā.

1.6. Pētījuma instrumenti

Katrā pētījuma sadaļā izmantotie instrumenti un metodes apkopotas 1.1. tabulā.

Pētījumā izmantotas vairākas skalas un instrumenti:

1. Aknes izteiktība izvērtēta, izmantojot globālo aknes izvērtēšanas sistēmu (GAGS). Rezultāti interpretēti šādi: viegla akne 1–18 punkti; vidēji izteikta akne 19–30 punkti; smaga akne 31–38 punkti; ļoti smaga akne > 38 punkti (26).
2. *mFerriman–Gallwey* skala, kur hirsūtisms definēts kā punktu skaits ≥ 4 (25).

3. PCOS dzīves kvalitātes aptauja (*health-related quality-of-life questionnaire* (PCOSQ)) AVSDZK izvērtēšanai. Anketu veido 26 jautājumi, kas sagrupēti piecās sadaļās: apmatojums, neauglība, emocijas, ķermeņa masa un menstruāciju problēmas. Anketas atslēga publicēta (27).
4. Negausīgas ēšanas skala. 16 jautājumi ar 3–4 atbilžu variantiem. Iegūto punktu interpretācija: 0–16 punkti – nav negausīgas ēšanas; 17–26 punkti – mērena negausīga ēšana; ≥ 27 punkti – izteikta negausīga ēšana (28). Negausīgas ēšanas skala ir validēta latviešu populācijā (29).
5. No pacientes mātes tika iegūta ģimenes un reproduktīvā anamnēze, izmantojot pētījumam speciāli izstrādātu strukturētu anketu. Tika jautāts par simptomiem, saistītiem ar PCOS, pacientes mātei šobrīd vai iepriekš reproduktīvā vecumā (neregulāras menstruācijas, hirsūtisms, akne, aptaukošanās, neauglība), mātes reproduktīvo anamnēzi un pacientes dzimšanas ķermeņa masu.

Visas pētījuma anketas daļībniekiem bija pieejamas latviešu un krievu valodā. Tulkojumu no latviešu uz krievu valodu veicis sertificēts divvalodīgs tulks, pēc tam tulkojumu koriģēja divvalodīgs diplomēts ārsts pēc pielāgotām Pasaules Veselības organizācijas vadlīnijām (30). Pirms pētījuma uzsākšanas veikta anketu satura pilotēšana 10 atbilstoša vecuma pusaudzēm.

Papildus pētījumā veikti šādi izmeklējumi:

1. Hormonālā līmeņa noteikšana (kopējais testosterons, DHEA-SO₄, androstendions, LH, FSH, E₂, TSH, prolaktīns, 17-OH progesterons) veikta sertificētā laboratorijā 3.–5. menstruālā cikla dienas rītā līdz plkst. 10.00.
2. Ultrasonogrāfijas izmeklēšanu veicis viens speciālists ar metodes sertifikātu “Ultrasonogrāfija dzemdniecībā un ginekoloģijā”. Izmeklējumi veikti ar *HD11 XE Philips* (Amsterdama, Nīderlande)

vai *Logiq P5 General Electric* (Bostona, ASV) ultrasonogrāfijas aparātiem. PCOM ultrasonogrāfiski definēta kā vismaz vienas olnīcas tilpums > 10 ml un olnīcas bez *corpus luteum* vai dominantajiem folikuliem, cistiskiem ieslēgumiem (9).

3. Visi antropometriskie mērījumi (ķermeņa masa, augums) noteikti un rādītāji (KMI; vidukļa–gurnu apkārtmēra indekss) aprēķināti, izmantojot standartizētas mērīšanas ierīces. Rezultātu interpretācija bērniem veikta atbilstoši PVO vadlīnijām ar programmas *AnthroPlus* palīdzību (31). PCOS pacientu mātēm KMI interpretēts šādi: < 18,5 kg/m² – pazemināta ķermeņa masa; 18,5 – 24,9 kg/m² – normāla ķermeņa masa; 25,0–29,9 kg/m² – virssvars; ≥ 30 kg/m² – aptaukošanās (32).
4. Ģenētisko variantu noteikšana no perifērajām asinīm izdalītajam DNS, izmantojot standarta molekulārās analīzes metodes – polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), restrikcijas garumu polimorfismu analīzi (RFLP), daudzpakāpju PĶR, Sangera sekvencēšana (sīkāk skat. 1.7. Ģenētiskā analīze).

1.7. Ģenētiskā analīze

DNS izdalīšana ģenētiskajai analīzei veikta no venozajām asinīm, kas savāktas no perifērās vēnas 5 ml EDTA stobriņā BKUS procedūru kabinetā un nogādātas RSU MGZL. DNS izdalīšana veikta, izmantojot komerciālu kitu *Innu Prep DNA mini kit* (*Analytic* Jena, Vācija) atbilstoši ražotāja norādītajam protokolam.

Ģenētiskajai analīzei tika izvēlētas ģenētiskās variācijas, kas saistītas ar dzimumhormonu darbību ietekmējošajiem gēniem un literatūrā aprakstītas saistībā ar PCOS.

Izvēlētie marķieri, to nomenklatūra un analīzei izmantotās metodes attēlotas 1.1. un 1.2. tabulā. Tālāk tekstā biežāk lietota tradicionālā variāciju nomenklatūra, kas neatbilst pēdējām Cilvēka genoma variāciju asociācijas (*Human Genome Variation Society (HGVS)*) nomenklatūras vadlīnijām. Ģenētiskajiem variantiem, kas tika noteikti ar GENTERF testu atbilstoši MGZL iekšējam protokolam, praimeru sekvenses nav pieejamas.

Pētījumā iekļautās ģenētiskās variācijas, kas saistītas ar HHO ass darbību. Ģenētiskajā analizē izmantotās metodes

Ģēns	dbSNP/ dbVar	Izmaiņas tradicio- nālais nosau- kums	References secības	HGVS nomenklatūra			Retāk sastopa- mās alēles biežums (MAF*)	Retāk sasto- pamā alēle	Analīzes metode
				Ģēna līmenī	Kodējo- šās sek- vences līmenī	Olbaltum- vielas līmenī			
<i>ESR2</i>	rs4986938	G1730A	NG_011535.1 NM_001040275.1	g.110453G > A	c.1406 + 1872G > A	p.-**	A	0,32	Testa nosaukums – <i>Genieff</i> [RSU MZGL] – daudzpakāpju pĶR.
<i>FSHR</i>	rs6166	G2039A	NG_008146.1 NM_000145.3 NP_000136.2	g.196710G > A	c.2039G > A	p.Ser680Asn	G	0,47	Testa nosaukums – <i>Genieff</i> [RSU MZGL] – daudzpakāpju pĶR.
<i>FSHR</i>	rs6165	T307A	NG_008146.1 NM_000145.4 NP_000136.2	g.195590G > A	c.919G > A	p.Ala307Thr	A	0,37	pĶR un restriktijas īzargmentu garuma polimorfismu analīze (RFLP), metode adaptēta no <i>Unsal</i> un kolēģiem (73)

1.1. tabulas turpinājums

Gēns	dbSNP/ dbVar	Izmai- nas tradicio- nālais nosau- kums	References secības	HGVS nomenklatūra			Retāk sastopa- mās alēles biežums (MAF*)	Analīzes metode	
				Gēna līmenī	Kodēlo- šās sek- vences līmenī	Olbaltum- vielas līmenī			
<i>FSHR</i>	rs2349415	Netiek piemē- rots	NG_008146.1 NM_000145.4 NP_000136.2	g.138799A > G	c.225 – 533A > G	p. =	T	0,39	PQR RFLP, metode izstrā- dāta RSU MGZL – praimeri dizainēti, izmantojot <i>Primer3</i> programmu, restrikcijas enzīms atrats, izmantojot <i>Enzyme Finder</i> [https://enzyme.finde r.neb.com/]

1.1. tabulas turpinājums

Gēns	dbSNP/ dbVar	Izmai- ņas tradicio- nālais nosau- kums	References secības	HGVS nomenklatūra			Retāk sastopa- mās aļēles biežums (MAF*)	Analīzes metode	
				Gēna līmenī	Kodēlo- šās sek- vences līmenī	Olbaltum- vielas līmenī			
<i>LHCGR</i>	rs2293275	A312S	NG_008193.1 NM_000233.3 NP_000224.2	g.66506A > G	c.935A > G	p.Asn312Ser	T	0,0017	PQR RFLP, metode adaptēta no <i>Capalbo</i> un kolēģiem (34)
<i>GnRHR</i>	rs104893837	R262Q	NG_9293.1 NM_000406.3 NP_000397.1	g.2-4-5G > A	c.785G > A	p.Arg262Gln	A	0,32	Testa nosaukums <i>Genetf</i> [RSU MZGL] – daudzpakāpu PQR. Sangera sekvencēšana.

* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>, pārbaudīts 07.03.22.; ** p. = olbaltumviela
nemainās.

Pētījumā iekļautās ģenētiskās variācijas, kas saistītas ar IVGH neklasisko formu. Ģenētiskajā analīzē izmantotās metodes

Ģēns	Izmaiņas tradicionālā nosaukums	dbSNP / dbVar	References secības	HGVS nomenklatūra			Analīzes metode
				Ģēna līmenī	Kodējās sekvenču līmenī	Olbaltumvielas līmenī	
CYP21A2	-113bp	rs124677429 5	NG_007941.2 NM_000500.7 NP_000491.4	g.362G > A	c. -113G > A	p. =*	Daudzpakāpju ligācijas analīze (MLPA) pēc ražotāja protokola (MRC <i>Holland</i>)
	I2G alēles C, A G	rs6467		g.5777A/C > G	c.293-13A/C > G	p. =	
	del8bp	rs387906510		g.5829_5836del	c.332_339del	p.Gly110fs	
	1172N	rs6475		g.6122T > A	c.518T > A	p.Ile173Asn	
	V237E (E6 klastera variācija)	rs12530380		g.6506T > A	c.713T > A	p.Val238Glu	
	M239K (E6 klastera variācija)	-		g.6512T > A	c.719T > A	p.Met240Lys	
	F306 + T	rs267606756		rs267606756	c.923dupT	p.Leu308Phefs	

* p.? – nezināma ietekme uz olbaltumvielu.

PĶR veikšanai tika sagatavots maisījums ar kopējo tilpumu 20 mkl: 2 mkl 10xPĶR buferis (NH₄)₂SO₄-MgCl₂, 2 mkl 25 mM MgCl₂, 0,25 mkl 20 mM dNTP mix, 0,05 mkl 100 pmol sintētiskie oligonukleotīdi, 0,1 mkl Taq polimerāze (rekombinanta 5U/mkl). Visi reakcijas reaģenti ražoti *ThermoScientific* (Waltham, ASV), sintētiskie oligonukleotīdi – *Metabion* (Martinsried, Vācija). Klāt pievienots 1 mkl (koncentrācijā 30 ng/mkl) DNS parauga. Sagatavotais maisījums tika ievietots automātiskajā termociklerā. Lai veiktu restrikcijas fragmentu garumu analīzi (RFLP), tika gatavots maisījums ar kopējo tilpumu 4 mkl: 3 mkl ddH₂O, 0,8 mkl restrikcijas endonukleāzei piemērots buferis, 0,2 mkl atbilstoša restriktāze, 4 mkl PĶR produkts. Visas restriktāzes un tām piemērotie buferi ražoti *Thermo Scientific* (Waltham, ASV). Sagatavoto maisījumu inkubē 1–16 h 37 °C temperatūrā. Pēc restrikcijas parauga tika pārbaudīti 6 poliakrilamīda gela elektroforēzē. Iegūtais rezultāts tika vizualizēts ar etīdija bromīdu un dokumentēts, izmantojot fotodokumentēšanas iekārtu *OmniProGel*, ražotājs UVITEC (Kembriža, Lielbritānija). Lai noteiktu reakcijas kvalitāti, katrā izvērtējumā tika pievienotas pozitīvās un negatīvās kontroles.

Lai pārbaudītu ar PĶR, RFLP un GENTERF noteikto genotipu atbilstību vismaz 10 paraugiem, starp kuriem bija visi trīs genotipi, katrai no variācijām tika veikta Sangera sekvencēšana, izmantojot *Big Dye Terminator 3.1* no ražotāja *ThermoScientific* (Waltham, ASV) pēc ražotāja protokola, izmantojot PCR praimerus.

CYP21A2 gēna molekulārā analīze tika veikta, izmantojot standarta MLPA (*SALSA MLPA probemix P050-C1 CAH, MRC Holland*) saskaņā ar ražotāja noteikto metodoloģiju. MLPA kits satur 33 dažādas zondes ar 130–391 bp gariem amplifikācijas produktiem. Ar šī ražotāja kitu nosaka plašas *CYP21A2* gēna delēcijas (delA2), kā arī *CYP21A2* un *CYP21A1P* (pseudogēna)

konversijas (LGC). Papildus var noteikt vairākus patogēnu alēliskos variantus: -113 G > A pirms starta kodona, IVS-12A/C > G 13 bp pirms 3. eksona, del8bp 3. eksonā, I172N 4. eksonā, V237E un M239K 6. eksonā, F306 + T 7. eksonā. MLPA datu analizēšanai tika izmantota programma *Coffalyser 8.0* (MRC Holland, Amsterdama, Nīderlande).

2. Statistiskā analīze

Datu statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot IBM SPSS 22.0 programmu. Genotipu biežumi tika pārbaudīti ar Hardija–Veinberga vienādojumu.

Datu atbilstība normālsadalījumam tika pārbaudīta ar Kolmogorova–Smirnova testu. Normāli sadalītu datu centrālās tendences raksturotas, izmantojot vidējās vērtības ar standartnovirzēm, savukārt normālam sadalījumam neatbilstoši dati raksturoti, izmantojot mediānās vērtības ar interkvartīļu intervālu. Atšķirības starp grupām tika noteiktas, izmantojot *Mann–Whitney U* testu, *Student-T* testu, ANOVA vai *Kruskal–Wallis* un Hī-kvadrāta vai Fišera precīzo testu, atkarībā no skalas, kādā atspoguļoti mainīgā lieluma dati. Korelāciju analīzei tika izmantoti Pīrsona vai Spīrmana korelācijas koeficienti, attiecīgi normāli sadalītiem datiem un datiem, kas atšķirās no normālā sadalījuma. Korelācijas koeficienti tika interpretēti šādi: $r \leq 0,20$ – nebūtiska korelācija; $0,20 < r < 0,40$ – vāja korelācija; $0,40 \leq r \leq 0,79$ – vidēji cieša korelācija; $r \geq 0,70$ – cieša korelācija. Multikolinearitāte tika izslēgta starp visiem atbilstošajiem mainīgajiem, izmantojot korelācijas matricu. Kritiskā vērtība multikolinearitātei pieņemta $r \geq 0,70$ (35). Lai izvērtētu neatkarīgos mainīgos, kas prognozē kopējo AVSDZK, veikta daudzpakāpju lineārās regresijas analīze. Veicot pakāpenisko regresijas analīzi, par statistiski ticamiem tika atzīti trīs modeļi. Mainīgie rādītāji regresijai pievienoti pakāpeniski, pēc to skaidrojošā spēka, katrā solī papildus statistiski ticamam rādītājam pievienojot vienu. Fišera tests parādīja vispārējo modeļa statistisko nozīmīgumu, β (nestandartizētais β koeficients) norādīja, par cik vienībām mainās atkarīgais mainīgais, neatkarīgajam mainīgajam mainoties par vienu vienību. R^2 norādīja uz sakarības spēku starp modeļi un atkarīgo mainīgo. ΔR^2 parādīja, kādu daļu no iznākuma variācijas izskaidroja neatkarīgais mainīgais. Rezultāti tika uzskatīti par statistiski ticamiem, ja būtiskuma līmenis (p) bija mazāks par 0,05.

3. Rezultāti

3.1. Pirmā pētījuma sadaļa. PCOS pacienšu un viņu māšu klīnisko pazīmju saistība

Šajā pētījuma sadaļā tika iekļautas 57 PCOS patientes un 57 viņu mātes. Vidējais pacienšu vecums bija 15,9 gadi (SD 1,3), bet māšu vecums – 41,7 gadi (SD 5,9). Pacienšu bioķīmiskās un klīniskās hiperandrogēnisma pazīmes ir attēlotas 3.1. tabulā. Visām pacientēm atbilstoši iekļaušanas kritērijiem bija neregulāras menstruācijas un punktu skaits mFG skalā ≥ 4 . Paaugstināts kopējā testosterona līmenis asinīs bija 23 (42,6 %) pacientēm (dati bija pieejami par 54 pacientēm). Visām pacientēm, izņemot vienu, bija vismaz vieglas vai izteiktākas pakāpes akne (pēc GAGS skalas rezultātiem). Tikai vienai trešdaļai pacienšu (35,1 %) bija PCOS raksturīgs olnīcu izskats ultrasonogrāfijā (PCOM).

3.1. tabula

Bioķīmiskās un klīniskās hiperandrogēnisma pazīmes pacientēm ar PCOS (n = 57)

Rādītājs	Vērtība
Kopējā testosterona līmenis ng/ml, mediāna (IQR)	0,48 (0,20)
Kopējā testosterona līmenis virs 0,55 ng/ml, (n = 54*), n (%)	23 (42,6)
mFG skalas punktu skaits, mediāna (IQR)	10,1 (5,2)
Aknes izteiktība (n = 55**)	
GAGS skalas punktu skaits (n = 55), mediāna (IQR)	14,8 (8,7)
Nav aknes, n (%)	1 (1,8)
Viegla akne, n (%)	36 (65,5)
Vidēji izteikta akne, n (%)	16 (29,1)
Smagi izteikta akne, n (%)	2 (3,6)
PCOM, n (%)	20 (35,1)

* Trim pacientēm tehniskas kļūmes dēļ rādītājs publikācijas gatavošanas brīdī nebija noteikts. Ar viņām sazinājos vēlāk, līmenis tika noteikts, visām tas bija laboratorijas noteiktās normas ietvaros. ** Kļūmes dēļ divām pacientēm aknes izteiktība netika izvērtēta. Pēc šīs kļūmes tika mainīts apskates datu ievākšanas anketas noformējums, lai samazinātu šādas kļūmes iespējas atkārtoties. Šīs patientes uzsāka kombinētās hormonālās kontracepcijas lietošanu, tādēļ vēlāka aknes izvērtēšana nebija iespējama.

Pacienšu māšu šī brīža un iepriekšējie PCOS klīniskie simptomi parādīti 3.2. tabulā. Kopumā 19 mātes (33,3 %) ziņoja, ka viņām ir bijis hirsūtisms un menstruāciju neregularitāte, tomēr tikai sešas (10,5 %) apgalvoja, ka joprojām jūt šos simptomus. Tika konstatēts, ka dzīves gaitā simptomu biežums būtiski mainījies, īpaši hirsūtisma sastopamības biežums, kas pieaudzis septiņkārtīgi (no 6,3 % uz 43,8 %). Turpretī aknes biežums samazinājās par apmēram divām trešdaļām (51,1 % ziņoja, ka akne bijusi iepriekš, bet tikai 15,6 %, ka akne saglabājusies arī šobrīd). Menstruāciju neregularitātes sastopamības biežums saglabājās relatīvi nemainīgs, viena piektdaļa māšu ziņoja par šo sūdzību. Tikai divas mātes (3,5 %) atzīmēja, ka šobrīd viņām apstiprināta PCOS diagnoze. Papildus tam piecas (8,8 %) ziņoja, ka viņām iepriekš bijusi apstiprināta PCOS diagnoze, bet, simptomiem dabiskā ceļā izzūdot, tikusi pārskatīta. Neviena no mātēm neatzīmēja, ka šobrīd saņem PCOS terapiju. Tikai četras mātes (7,0 %) atzīmēja, ka ir bijušas grūtniecības iestāšanās grūtības – vienai bijis nepieciešams vairāk par gadu, pārējām trim grūtniecība iestājās pēc pieciem gadiem. Neviena no respondentēm neziņoja, ka būtu izmantojušas medicīniskās apaugļošanas iespējas.

3.2. tabula

**Šobrīd esošie un pagātnē bijušie PCOS klīniskie simptomi
pacienšu mātēm (n = 57)**

Rādītājs	Šobrīd, n (%)	Pagātnē, n (%)
Menstruāciju neregularitātes (n = 47) ^a	10 (21,3)	9 (19,1)
Akne (n = 45) ^a	7 (15,6)	23 (51,1)
Hirsūtisms (n = 48) ^a	21 (43,8)	3 (6,3)
Hiperandrogenēmija (n = 49) ^a	4 (8,2)	4 (8,2)

^a Respondenšu skaits, kuras atbildēja uz attiecīgo jautājumu.

Pētījuma dalībnieču ķermeņa kompozīcijas rādītāji attēloti 3.3. tabulā. Apmēram pusei pētījuma dalībnieču (50,9 % meitu un 43,9 % māšu) bija paaugstināts ĶMI. Vienai trešdaļai paciensu (35,1 %) bija paaugstināts vidukļa–gurnu indekss virs kritiskās vērtības 0,85. Tika konstatēts, ka pēc māšu ĶMI statistiski ticami varēja prognozēt meitas ĶMI procentili ($F(1,45) = 4,35$; $p = 0,04$). Māšu ĶMI izskaidroja 6,7 % no meitas ĶMI procentiles. Saistības analīze starp mātes ĶMI un meitas vidukļa–gurnu indeksu atklāja, ka mātes ĶMI statistiski ticami prognozēja meitas vidukļa–gurnu indeksu ($F(1,44) = 8,15$; $p < 0,0005$) un izskaidroja 15,6 % tā variācijas (korigētais $R^2 = 13,7$ %).

3.3. tabula

Pētījuma dalībnieču ķermeņa kompozīcijas rādītāji (n = 57)

Rādītājs	PCOS pacientes	Mātes
ĶMI, kg/m ² , mediāna (IQR)	25,7 (5,6)	26,9 (6,5)
ĶMI procentile, mediāna (IQR)	73,5 (29,6)	—*
Liekais svars, n (%)	6 (10,5)	11 (19,3)
Aptaukošanās, n (%)	23 (40,4)	14 (24,6)
Vidukļa–gurnu indekss, mediāna (IQR)	0,84 (0,10)	—**
Vidukļa–gurnu indekss virs 0,85, n (%)	20 (35,1)	—**

* Netiek piemērots ĶMI izvērtēšanai pieaugušajiem. ** Netika izvērtēts šajā pētījumā.

Meitām netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības mFG un GAGS skalu rādītājos, kā arī PCOM sastopamībā pēc tam, kad viņu mātes tika sadalītas grupās pēc PCOS simptomu (akne, hirsūtisms, menstruāciju neregularitāte) esamības šobrīd vai pagātnē (skat. 3.4. tabulu).

Sakarība starp šobrīd esošiem un pagātnē konstatētiem PCOS simptomiem mātēm un meitu PCOS simptomiem

Meitas rādītāji	Mātes akne (n = 49)*				P vērtība	Mātes hirsūtisms (n = 48)*				P vērtība	Mātes menstruāciju neregularitātes (n = 47)*			
	Nekad	Pagātnē	Šobrīd	Nekad		Pagātnē	Šobrīd	Nekad	Pagātnē		Šobrīd	Nekad	Pagātnē	Šobrīd
PCOM, n (%)	4 (8,2)	11 (22,4)	2 (4,1)	9 (18,8)	0,29	1 (2,1)	7 (14,6)	12 (25,5)	3 (6,4)	2 (4,3)	0,42			
GAGS skālas punktu skaits, vidējais (SD)	13,2 (9,1)	16,4 (7,4)	16,4 (11,6)	16,8 (7,8)	0,45	9,3 (12,7)	13,0 (7,6)	16,3 (8,8)	14,0 (6,7)	12,9 (9,1)	0,25			0,46
mFG skālas punktu skaits, vidējais (SD)	11,4 (6,1)	10,7 (5,6)	10,3 (3,9)	10,4 (6,6)	0,96	8,3 (4,0)	11,0 (5,4)	10,6 (6,3)	11,3 (4,1)	9,3 (4,9)	0,61			0,47

* Respondentu skaits, kas atbildēja uz konkrēto jautājumu.

3.2. Otrā pētījuma sadaļa. Ģenētiskie aspekti

Rezultāti, kas iegūti šajā pētījuma sadaļā, ir sadalīti atsevišķās apakšsadaļās pēc pētāmā jautājuma: ar HHO ass darbību saistīto ģenētisko variāciju izpēte; ar IVGH neklasisko formu saistīto ģenētisko variāciju izpēte.

3.2.1. Ar Hipotalāma-hipofīzes-olnīcu ass darbību saistīto ģenētisko variāciju izpēte pusaudzēm ar PCOS

Šajā pētījuma apakšsadaļā iekļautas 63 patientes ar PCOS, 22 riska grupas patientes un 67 kontroles grupas pārstāves. PCOS pacientu, riska grupas pacientu un kontroles grupas pārstāvju klīniskās īpatnības attēlotas 3.5. tabulā. Ginekoloģiskajā pacientu vecumā (starpība starp vecumu iekļaušanas brīdī un *menarche* vecumu) statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas ($p = 0,441$). PCOS grupā un riska grupā, salīdzinot ar kontroles grupas pārstāvēm, lielākam skaitam pusaudžu bija statistiski nozīmīgi sliktāki metaboliskās veselības rādītāji (augstāks KMI , augstāks vidukļa–gurnu indekss, lielāks dalībnieku procentuālais skaits ar aptaukošanos). KMI un vidukļa–gurnu indekss bija statistiski nozīmīgi augstāks PCOS grupas un riska grupas pacientēm nekā kontroles grupas pārstāvēm (attiecīgi $p < 0,001$ un $p = 0,001$). Detalizēti grupu atšķirības statistiski nozīmīgajos rādītājos atspoguļotas 3.6. tabulā. Kopumā akne bija biežāk izteikta PCOS un riska grupas pacientēm nekā kontroles grupas pārstāvēm ($p < 0,001$). Vidēji izteikta akne, salīdzinot ar citām aknes izteiktības pakāpēm, visbiežāk bija sastopama tieši PCOS pacientēm ($p = 0,002$).

Pētījuma apakšsadaļas par ar Hipotalāma-hipofīzes-olnīcu ass darbību saistīto ģenētisko variāciju izpēti iekļauto dalībnieču raksturojums

Rādītājs	PCOS pacientes (n = 63)	Riska grupas pacientes (n = 22)	Kontroles grupas pārštāves (n = 67)	p vērtība
Ginekoloģiskais vecums, gadi, mediāna (IQR)†	3,0 (2,0)	4,0 (2,0)	4,0 (1,0)	0,441
ĶMI mediāna, procentile (IQR)	89,9 (48,0)	75,4 (39,8)	55,0 (47,0)	< 0,001
Indivīdu skaits ar ĶMI virs 85. procentiles, n (%)	31 (49,2)	6 (27,3)	9 (13,4)	< 0,001
Vidukļa–gurnu indekss, mediāna (IQR)	0,82 (0,13)	0,80 (0,06)	0,76 (0,06)	0,001
mFG skalas punktu skaits, mediāna (IQR)	9,0 (6,0)	8,0 (5,0)	1,0 (2,0)	< 0,001
Nav aknes, n (%)	1 (1,9)	2 (10,0)	6 (15,0)	References kategorija
Vieglā akne, n (%)	35 (64,8)	13 (65,0)	31 (77,5)	0,147
Vidēji izteikta akne, n (%)	16 (29,6)	4 (20,0)	3 (7,5)	0,002
Smagi izteikta akne, n (%)	2 (3,7)	1 (5,0)	0 (0)	0,091
PCOM, n (%)	22 (34,9)	3 (13,6)	5 (7,5)	0,001

† Ginekoloģiskais vecums – starpība starp vecumu iekļaušanas brīdī un *menarche* vecumu; IQR – interkvartīļu intervāls mediānai; statistiski ticamās p vērtības ir izceltas treknrakstā. Sīkāk atšķirības starp statistiski ticami atšķirīgajiem klīniskajiem rādītājiem attēlotas 3.6. tabulā.

**Statistiski ticami atšķirīgo klīnisko rādītāju sīkāka analīze
starp pētījuma apakšsadaļas dalībnieču grupām**

	ĶMI, mediāna, procentile (IQR), p	Indivīdu skaits ar ĶMI virs 85. procentiles, p	Vidukļa- gurnu indekss, mediāna (IQR), p	mFG skalas punktu skaits, mediāna (IQR), p	GAGS skalas punktu skaits, vidējais (SD), p	PCOM biežums, p vērtība
PCOS pacientes pret kontroles grupas pārstāvēm	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
PCOS pacientes pret riska grupas pacientēm	0,178	0,036	0,450	0,186	0,116	0,046
Riska grupas pacientes pret kontroles grupas pārstāvēm	0,020	0,192	0,008	< 0,001	0,028	0,760

IQR – interkvartīļu intervāls mediānai; statistiski ticamās p vērtības ir izceltas treknrakstā.

Pētīto SNV genotipu nēsātāju biežumi pētījuma dalībniecēm ir parādīti 3.7. tabulā. Statistiski ticamas atšķirības genotipu biežumā starp PCOS, riska grupas un kontroles grupas pārstāvēm netika konstatētas.

Pētījumā iekļauto SNV genotipu biežumi PCOS grupas pacienšu, riska grupas pacienšu un kontroles grupas pārstāvju vidū

SNV	Genotipi, to kombi- nācijas	<i>FSHR</i> rs2349415, n (%)	<i>FSHR</i> rs6166, n (%)	<i>FSHR</i> rs6165, n (%)	<i>ESR2</i> rs4986938, n (%)	<i>GnRHR</i> rs104893837, n (%)	<i>LHCGR</i> rs2293275, n (%)
PCOS grupas pacientes (n = 63)	HH	25 (39,7)	18 (28,6)	15 (23,8)	14 (22,2)	59 (93,7)	26 (41,3)
	Hh	28 (44,4)	30 (47,6)	36 (57,1)	38 (60,3)	4 (6,3)	26 (41,3)
	hh	10 (15,9)	15 (23,8)	12 (19,1)	11 (17,5)	0 (0)	11 (17,4)
Riska grupas pacientes (n = 22)	HH	7 (31,8)	7 (31,8)	5 (22,7)	5 (22,7)	21 (95,5)	6 (27,3)
	Hh	11 (50,0)	12 (54,5)	13 (59,1)	13 (59,1)	1 (4,5)	11 (50,0)
	hh	4 (18,2)	3 (13,6)	4 (18,2)	4 (18,2)	0 (0)	5 (22,7)
Kontroles grupas pārstāves (n = 67)	HH	20 (29,9)	24 (35,8)	21 (31,3)	10 (14,9)	64 (95,5)	22 (32,8)
	Hh	33 (49,3)	29 (43,3)	31 (46,3)	49 (73,1)	3 (4,5)	31 (46,3)
	hh	14 (20,9)	14 (20,9)	15 (22,4)	8 (11,9)	0 (0)	14 (20,9)
Genotipu biežumu sadalījums starp grupām (p vērtība)		0,81	0,77	0,73	0,58	0,89	0,77

HH – biežāk sastopamās alēles nesēji homozigotiskā stāvoklī; Hh – alēles nesēji heterozigotiskā stāvoklī; hh – retāk sastopamās alēles nesēji homozigotiskā stāvoklī.

Fenotipiski būtisko klīnisko rādītāju vērtības PCOS pacientēm atkarībā no viņu genotipa ir parādītas 3.8. tabulā. *ESR2* rs4986938 retāk sastopamās alēles nesējām homozigotiskā stāvoklī bija augstāks mediānais kopējā testosterona līmenis asinīs (0,68 ng/ml (IQR 0,2)), salīdzinot ar heterozigotiskiem indivīdiem (0,38 ng/ml (IQR 0,38)) un biežāk sastopamās alēles nesējiem homozigotiskā stāvoklī (0,38 ng/ml (0,26)) ($p = 0,04$). *ESR2* rs4986938 alēles nesējiem heterozigotiskā stāvoklī bija zemāks punktu skaits mFG skalā, tomēr statistiskās ticamības līmenis šajā rādītājā sasniegts netika ($p = 0,056$).

3.8. tabula

Fenotipa – genotipa saistība PCOS pacienšu vidū (n = 63)

SNV	Genotipi, to kom- binācijas	<i>FSHR</i>	<i>FSHR</i>	<i>FSHR</i>	<i>ESR2</i>	<i>GNRHR</i>	<i>LHCCR</i>
		rs2349415	rs6166	rs6165	rs4986938	rs104893837	rs2293275
mFG skalas punktu skaits, mediāna (IQR)	HH	10,0 (6,0)	9,0 (7,5)	9,0 (7,0)	10,0 (6,0)	9,5 (6,0)	9,0 (6,0)
	Hh	9,0 (6,0)	9,5 (6,0)	9,0 (6,0)	8,0 (7,3)	10,0	10,5 (5,8)
	hh	12,5 (9,8)	14,0 (10,5)	15,0 (8,0)	11,0 (6,5)	0 (0)	14,0 (12,0)
	p*	0,44	0,19	0,12	0,056	0,99	0,92
KMI procentile, mediāna (IQR)	HH	82,2 (64,1)	95,6 (60,6)	95,6 (63,9)	90,4 (49,9)	90,4 (48,0)	71,6 (56,8)
	Hh	93,1 (45,0)	76,7 (46,6)	76,7 (48,0)	89,0 (53,9)	74,9	89,0 (49,4)
	hh	91,4 (26,1)	81,8 (60,4)	94,0 (41,4)	96,6 (30,8)	0 (0)	98,9 (15,9)
	p*	0,88	0,93	0,71	0,36	0,75	0,27
Vidukļa- gurnu indekss, mediāna (IQR)	HH	0,84 (0,19)	0,83 (0,17)	0,84 (0,16)	0,81 (0,09)	0,83 (0,13)	0,81 (0,11)
	Hh	0,84 (0,11)	0,82 (0,13)	0,82 (0,14)	0,81 (0,14)	0,88	0,84 (0,17)
	hh	0,77 (0,17)	0,84 (0,10)	0,84 (0,13)	0,85 (0,05)	0 (0)	0,88 (0,09)
	p*	0,65	0,89	0,94	0,63	0,97	0,19

3.8. tabulas turpinājums

SNV	Genotipi, to kombinācijas	<i>FSHR</i> rs2349415	<i>FSHR</i> rs6166	<i>FSHR</i> rs6165	<i>ESR2</i> rs4986938	<i>GNRHR</i> rs104893837	<i>LHCGR</i> rs2293275
Kopējā testosteroņa līmenis ng/ml, mediāna (IQR)	HH	0,42 (0,37)	0,53 (0,32)	0,45 (0,49)	0,38 (0,26)	0,44 (0,40)	0,35 (0,37)
	Hh	0,48 (0,52)	0,38 (0,44)	0,40 (0,41)	0,38 (0,38)	0,33	0,59 (0,36)
	hh	0,40 (0,37)	0,44 (0,42)	0,57 (0,43)	0,68 (0,20)	0 (0)	0,67 (0,66)
	p*	0,76	0,80	0,89	0,04	0,47	0,13
GAGS skalas punktu skaits, vidējais (SD)	HH	15,0 (10,7)	10,4 (7,8)	12,4 (8,8)	14,0 (10,9)	14,4 (8,9)	14,3 (9,0)
	Hh	13,8 (7,6)	16,5 (9,4)	15,1 (9,3)	13,3 (15,3)	12,5 (16,3)	15,6 (9,6)
	hh	13,5 (8,1)	14,0 (8,4)	13,4 (9,2)	13,4 (16,5)	0 (0)	10,6 (7,6)
	p*	0,99	0,12	0,70	0,71	0,31	0,60
PCOM, n (%)	HH	9 (40,9)	5 (22,7)	4 (18,2)	6 (27,3)	21 (95,5)	9 (40,9)
	Hh	10 (45,5)	10 (45,5)	12 (54,5)	13 (59,1)	1 (4,5)	9 (40,9)
	hh	3 (13,6)	7 (31,8)	6 (27,3)	3 (13,6)	0 (0)	4 (18,2)
	p*	0,849	0,371	0,492	0,791	1,000	0,814

HH – biežāk sastopamās alēles nesēji homozigotiskā stāvoklī; Hh – alēles nesēji heterozigotiskā stāvoklī; hh – retāk sastopamās alēles nesēji homozigotiskā stāvoklī; statistiski ticamās p vērtības ir izceltas trekņrakstā; p* vērtība norāda, vai bija statistiski ticama atšķirība konkrētajā rādītājā starp dažādu genotipu nesējiem (HH pret Hh, pret hh).

Saistība starp fenotipiskajām PCOS izpausmēm un biežāk sastopamās alēles nēsātāja statusu homozigotiskā stāvoklī (HH) un retāk sastopamās alēles nēsātāja statusu homozigotiskā vai heterozigotiskā (Hh un hh) stāvoklī PCOS grupā ir parādīta 3.9. tabulā. Tika atklāts, ka mediānais kopējā testosteroņa līmenis asinīs bija statistiski ticami augstāks *LHCGR* rs2293275 retāk sastopamās alēles nesējiem (Hh un hh) (0,61 ng/ml (IQR 0,42)) nekā biežāk sastopamās alēles nesējiem homozigotiskā stāvoklī (0,35 ng/ml (IQR 0,37)), $p = 0,044$. *LHCGR* rs2293275 retāk sastopamās alēles nesējiem (Hh un hh) arī vērojama tendence augstākam vidukļa–gurnu indeksam, salīdzinot ar biežāk

sastopamās alēles nesējiem homozigotiskā stāvoklī, tomēr statistiskās ticamības līmenis netika sasniegts ($p = 0,08$). Tāpat *FSHR* rs6166 retāk sastopamās alēles nesējiem novēroja tendenci smagākai aknes izpausmei (augstāks punktu skaits GAGS skalā), tomēr arī šis rādītājs nesasniedza statistiskās ticamības līmeni ($p = 0,084$).

3.9. tabula

Saistība starp PCOS fenotipiskajām izpausmēm un biežāk sastopamās alēles (HH) nēsātāja statusu un retāk sastopamās alēles nēsātāja statusu (Hh un hh) PCOS grupā (n = 63)

SNV	Genotipi, to kombinācijas	<i>FSHR</i> rs2349415	<i>FSHR</i> rs6166	<i>FSHR</i> rs6165	<i>ESR2</i> rs4986938	<i>GNRHR</i> rs104893837	<i>LHCGR</i> rs2293275
mFG skalas punktu skaits, mediāna (IQR)	HH	10,0 (6,0)	9,0 (7,5)	9,0 (7,0)	10,0 (6,0)	10,0 (6,0)	9,0 (6,0)
	Hh un hh	9,5 (7,8)	10,0 (7,0)	10,0 (6,0)	8,0 (7,0)	10,0	11,5 (6,3)
	p*	0,84	0,60	0,64	0,07	0,99	0,71
ĶMI procentile, mediāna (IQR)	HH	82,2 (64,1)	95,6 (60,6)	95,6 (63,9)	90,4 (49,9)	90,4 (48,0)	71,6 (56,8)
	Hh un hh	92,3 (41,2)	76,7 (48,1)	83,7 (48,1)	89,4 (47,1)	74,9	94,4 (44,5)
	p*	0,73	0,73	0,79	0,92	0,75	0,37
Vidukļa-gurnu indekss, mediāna (IQR)	HH	0,84 (0,19)	0,83 (0,17)	0,84 (0,16)	0,81 (0,09)	0,84 (0,12)	0,81 (0,11)
	Hh un hh	0,83 (0,12)	0,84 (0,13)	0,83 (0,14)	0,83 (0,12)	0,88	0,86 (0,11)
	p*	0,36	0,90	0,98	0,45	0,97	0,08
Kopējā testosterona līmenis ng/ml, mediāna (IQR)	HH	0,42 (0,37)	0,53 (0,32)	0,45 (0,49)	0,38 (0,26)	0,45 (0,40)	0,35 (0,37)
	Hh un hh	0,46 (0,47)	0,38 (0,42)	0,43 (0,39)	0,47 (0,42)	0,33	0,61 (0,42)
	p*	0,90	0,50	0,74	0,40	0,47	0,044

3.9. tabulas turpinājums

SNV	Genotipi, to kombinācijas	<i>FSHR</i> rs2349415	<i>FSHR</i> rs6166	<i>FSHR</i> rs6165	<i>ESR2</i> rs4986938	<i>GNRHR</i> rs104893837	<i>LHCGR</i> rs2293275
GAGS skalas punktu skaits, vidējais (SD)	HH	14,9 (10,7)	10,4 (7,8)	12,4 (8,6)	14,0 (10,9)	14,5 (9,0)	14,3 (9,0)
	Hh un hh	14,0 (7,6)	16,3 (9,1)	15,1 (9,2)	13,3 (8,7)	12,5 (16,3)	14,5 (9,4)
	p*	0,902	0,084	0,434	0,476	0,312	0,902
PCOM, n (%)	HH	9 (40,9)	5 (22,7)	4 (18,2)	6 (27,3)	21 (95,5)	9 (40,9)
	Hh un hh	13 (59,1)	17 (77,3)	18 (81,8)	16 (72,7)	1 (4,5)	13 (59,1)
	p	0,879	0,389	0,747	0,566	1,000	0,792

HH – biežāk sastopamās alēles nesēji homozigotiskā stāvoklī; Hh – alēles nesēji heterozigotiskā stāvoklī; hh – retāk sastopamās alēles nesēji homozigotiskā stāvoklī; p* vērtība norāda, vai bija statistiski ticama atšķirība konkrētajā rādītājā starp dažādu alēļu nesējām (HH pret Hh un hh); statistiski ticamās p vērtības ir izceltas treknrakstā.

3.2.2. Ar iedzimtas virsnieru garozas hiperplāzijas neklasisko formu saistīto ģenētisko variāciju izpēte pusaudzēm ar PCOS

Šajā pētījuma apakšsadaļā iekļautas 55 pacientes ar PCOS, 23 riska grupas pacientes un 49 veselas kontroles grupas pārstāves. Dalībnieču raksturojums ir parādīts 3.10. tabulā. Ginekoloģiskais vecums pētījuma dalībniecēm starp grupām būtiski neatšķīrās ($p = 0,441$). Detalizēti salīdzinājums starp grupām statistiski būtiskajos klīniskajos rādītājos attēlots 3.11. tabulā. Kopumā PCOS pacientēm bija sliktāki metaboliskās veselības rādītāji (KMI procentile, vidukļa–gurnu indekss, dalībnieču biežums ar lieko svaru), tomēr atšķirības starp PCOS pacientēm un riska grupas pacientēm šajos rādītājos konstatētas netika.

Pētījuma apakšsadaļas par ģenētisko variāciju, saistītu ar IVGH neklasisko formu, izpēti iekļauto dalībnieču raksturojums

Rādītājs	PCOS grupas pacientes (n = 55)	Riska grupas pacientes (n = 23)	Kontroles grupas pārstāves (n = 49)	p vērtība
Ginekoloģiskais vecums, mediāna (IQR)	3,0 (2,0)	4,0 (2,0)	4,0 (1,0)	0,441
mFG skalas punktu skaits, mediāna (IQR)	9,0 (6,0)	7,5 (6,3)	2,0 (2,0)	< 0,001
PCOM, n (%)	19 (34,5)	4 (17,4)	2 (4,1)	0,001
KMI, mediāna, procentile (IQR)	89,4 (46,1)	75,6 (38,3)	45,1 (45,8)	< 0,001
Vidukļa–gurnu indekss, mediāna (IQR)	0,81 (0,1)	0,81 (0,1)	0,76 (0,1)	0,001
GAGS skalas punktu skaits, vidējais (SD)	16,0 (17,5)	8,0 (9,0)	6,0 (11,0)	< 0,001
Testosterona līmenis asinīs (ng/mL), mediāna (IQR)	0,4 (0,4)	0,3 (0,3)	NN*	0,547
DHEA-SO ₄ līmenis asinīs (μg/mL), mediāna (IQR)	221,5 (177,2)	248,0 (190,7)	NN	0,232
Androstendiona līmenis asinīs (ng/mL), mediāna (IQR)	3,1 (2,7)	2,7 (1,8)	NN	0,287
17-OH progesterona līmenis asinīs (ng/mL), mediāna (IQR)	1,1 (0,7)	1,3 (1,0)	NN	0,972

* NN – nav noteikts; statistiski ticamās p vērtības ir izceltas treknrakstā.

Sīkāk atšķirības starp statistiski ticami atšķirīgajiem klīniskajiem rādītājiem attēlotas 3.11. tabulā.

Statistiski ticami atšķirīgo klīnisko rādītāju sīkāka analīze starp pētījuma apakšsadaļas dalībnieču grupām

	ĶMI, mediāna, procentile (IQR), p	Indivīdu skaits ar ĶMI virs 85. procentiles, p	Vidukļa–gurnu indeksa, mediāna (IQR), p	mFG skalas punktu skaits, mediāna (IQR), p	GAGS skalas punktu skaits, vidējais (SD), p	PCOM biežums, p vērtība
PCOS pacientes pret kontroles grupas pārstāvēm	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
PCOS pacientes pret riska grupas pārstāvēm	0,272	0,072	0,599	0,225	0,045	0,132
Riska grupas pacientes pret kontroles grupas pārstāvēm	0,007	0,030	0,003	< 0,001	0,115	0,084

IQR – interkvartīļu intervāls mediānai; statistiski ticamās p vērtības ir izceltas treknrakstā.

Mainīti *CYP21A2* gēna varianti tika konstatēti trim pacientēm PCOS grupā, divām pacientēm riska grupā un trim pārstāvēm kontroles grupā (skat. 3.12. tabulu). Nevienai no pētījuma dalībniecēm šīs izmaiņas netika konstatētas homozigotiskā stāvoklī. Divas no kontroles grupas pārstāvēm bija kompaunda heterozigotas nesējas divām variācijām (IVS2–12A > G un –113G > A). Alēļu nesēju biežumi statistiski neatšķirās starp grupām, tomēr I172N variācija tika konstatēta tikai PCOS grupas pacientēm. 3.13. tabulā attēlotas klīniskās un bioķīmiskās īpatnības astoņām pētījuma dalībniecēm, kurām tika konstatēti mainīti ģenētiski varianti. Kopumā šīm dalībniecēm nevarēja pamanīt vienojošas klīniskās un bioķīmiskās pazīmes.

**CYP21A2 gēna mainīto variantu sastopamības biežumi
pētījuma dalībniecēm**

CYP21A2 alēliskais variants	PCOS grupas pacientes (n = 55)	Riska grupas pacientes (n = 23)	Kontroles grupas pārstāves (n = 49)	p vērtība
IVS2–12A > G, n	2	1	1	0,831
–113G > A, n	0	1	0	0,181
I172N, n	1	0	0	1,000
IVS2–12A > G + –113G > A, n	0	0	2	0,319

Mainīto CYP21A2 gēna variantu nēsātāju raksturojums

Rādītājs / pētījuma dalībiece	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8
Grupa	PCOS grupa	PCOS grupa	PCOS grupa	Riska grupa	Riska grupa	Kontroles grupas	Kontroles grupas	Kontroles grupas
CYP21A2 mainītie varianti*	IVS2–12A > G	IVS2–12A > G	I172N	–113G > A	IVS2–12A > G	IVS2–12A > G	IVS2–12A > G + –113G > A	IVS2–12A > G + –113G > A
Vecums, gadi	18	17	14	18	16	16	17	16
ĶMI, procentile	31,7	18,8	31,1	24,6	29,7	22,8	24,5	26,7
Vidukļa–gurnu indekss	0,93	0,81	0,99	0,82	0,85	0,84	0,69	0,86
mFG skalas punktu skaits	28	9	8	5	26	2	0	0
Menarche vecums, gadi	12	13	12	12	12	13	14	14
Menstruālālais cikls, dienās	30–90	20–50	90–360	28	28	30	22	21

3.13. tabulas turpinājums

Rādītājs / pētījuma dalībniece	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8
GAGS skalas punktu skaits	18	24	31	24	9	13	0	12
Testostero- na līmenis asinīs, ng/mL	0,59	0,63	0,78	0,64	0,33	NN**	NN	NN
DHEA- SO ₄ līmenis asinīs, μg/mL	208,0	90,6	180,0	298,0	313,0	NN	NN	NN
Androsten- diona līmenis asinīs, ng/mL	4,10	4,48	5,77	5,88	3,16	NN	NN	NN
17-OH progeste- rona līmenis asinīs, ng/mL	1,77	1,45	1,48	1,05	0,99	NN	NN	NN
LH/FSH attiecība	1,36	1,62	2,58	0,67	0,35	NN	NN	NN
Glikoze tukšā dūšā, mmol/L	6,11	4,70	4,94	4,65	5,07	NN	NN	NN

* Alēnes nesēji heterozigotiskā stāvoklī; ** NN – nav noteikts.

Saisība starp pētījuma dalībnieču genotipu un klīniskajiem parametriem ir attēlota 3.14. tabulā. Tika konstatēts, ka I172N nesējai PCOS grupā (viena no 55) GAGS skalas rādītājs bija statistiski būtiski augstāks nekā PCOS pacientēm bez šī varianta ($p = 0,038$). Kompaunda heterozigotiskiem indivīdiem (IVS2–12A > G un –113G > A nesējām) kontroles grupā (divas no 49) ĶMI bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā veselām kontroles grupas pārstāvēm bez

genotipa ($p = 0,036$). Tika novērots, ka riska grupas pacientēm – IVS2–12A > G alēles nēsātājām – ir augstāks mFG skalas punktu skaits, taču statistiskajos aprēķinos šī tendence statistiskās ticamības līmeni nesasniedz ($p = 0,091$).

3.14. tabula

Saistība starp dalībnieču genotipu un klīniskajiem parametriem *CYP21A2* gēna alēlisko variantu nēsātājām, salīdzinot ar dalībniecēm bez atrastiem alēliskajiem variantiem

Grupa: PCOS pacientes (n = 55)			
Alēliskais variants: I172N			
Rādītājs	Varianta nesēji (n = 1, 1,8 %)	Nemainīts genotips (n = 54, 98,2 %)	p vērtība
mFG skala, mediāna (IQR)	8	9,0 (6,0)	0,741
PCOM, n (%)	0 (0)	19 (35,2)	0,627
ĶMI procentile, mediāna (IQR)	99,5	89,2 (47,3)	0,353
Vidukļa–gurnu indekss, mediāna (IQR)	0,99	0,81 (0,14)	0,192
GAGS skala, mediāna (IQR)	31	15,5 (16,8)	0,038
Testosterons (ng/mL), mediāna (IQR)	0,78	0,40 (0,39)	0,235
Alēliskais variants: I172N			
Rādītājs	Varianta nesēji (n = 2, 3,6 %)	Nemainīts genotips (n = 53, 96,4 %)	p vērtība
mFG skala, mediāna (IQR)	18,5	9,0 (6,0)	0,274
ĶMI procentile, mediāna (IQR)	59,4	89,4 (45,3)	0,659
Vidukļa–gurnu indekss, mediāna (IQR)	0,87	0,81 (0,14)	0,462
GAGS skala, mediāna (IQR)	21,0	15,0 (17,0)	0,395
Testosterons (ng/mL), mediāna (IQR)	0,61	0,39 (0,40)	0,480
Grupa: Riska grupas pacientes (n = 23)			
Alēliskais variants: IVS2–12A > G			
Rādītājs	Varianta nesēji (n = 1, 4,3 %)	Nemainīts genotips (n = 22, 95,7 %)	p vērtība
mFG skala, mediāna (IQR)	26	7,0 (6,0)	0,091
ĶMI procentile, mediāna (IQR)	98,3	75,4 (39,2)	0,348
Vidukļa–gurnu indekss, mediāna (IQR)	0,85	0,80 (0,06)	0,273
GAGS skala, mediāna (IQR)	9	8,0 (9,5)	0,857
Testosterons (ng/mL), mediāna (IQR)	0,33	0,37 (0,35)	1,000

Grupa: Riska grupas pacientes (n = 23)			
Alēliskais variants: -113G > A			
Rādītājs	Varianta nesēji (n = 1, 4,3 %)	Nemainīts genotips (n = 22, 95,7 %)	p vērtība
mFG skala, mediāna (IQR)	5	8,0 (6,0)	0,545
ĶMI procentile, mediāna (IQR)	82,0	75,4 (40,3)	0,783
Vidukļa-gurnu indekss, mediāna (IQR)	0,82	0,80 (0,07)	0,910
GAGS skala, mediāna (IQR)	24	8,0 (7,8)	0,190
Testosterons (ng/mL), mediāna (IQR)	0,64	0,32 (0,28)	0,471
Grupa: Kontroles grupas pārstāves (n = 49)			
Alēliskais variants: IVS2-12A > G			
Rādītājs	Varianta nesēji (n = 1, 2,0 %)	Nemainīts genotips (n = 48, 98,0 %)	p vērtība
GAGS skala, mediāna (IQR)	13	6,0 (10,3)	0,318
ĶMI procentile, mediāna (IQR)	74,0	45,6 (46,5)	0,429
Vidukļa-gurnu indekss, mediāna (IQR)	0,84	0,75 (0,06)	0,168
Alēliskais variants: -113G > A + IVS2-12A > G			
GAGS skala, mediāna (IQR)	3,5	6,0 (11,5)	0,382
ĶMI procentile, mediāna (IQR)	89,3	45,1 (45,8)	0,036
Vidukļa-gurnu indekss, mediāna (IQR)	0,77	0,76 (0,06)	0,957

Statistiski ticamās p vērtības ir izceltas treknrakstā.

3.3. Trešā pētījuma sadaļa. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes un negausīgas ēšanas izpēte pusaudzēm ar PCOS

Šajā apakšsadaļā tika iekļautas 63 pusaudzes ar PCOS un 66 veselas kontroles grupas pārstāves. Mediānais pacienšu ar PCOS vecums bija 16,0 (IQR 2,0) gadi un kontroles grupas pārstāvju vecums – 17,0 (IQR 1,0) gadi. Atšķirība nebija statistiski nozīmīga ($p = 0,067$). Ginekoloģiskais vecums abām grupām bija 4 gadi ($p = 0,240$). Hiperandrogēnisma klīniskās pazīmes, PCOM ultrasonogrāfiski un ķermeņa kompozīcija visām pētījuma dalībniecēm apkopota 3.15. tabulā. PCOS pacientēm bija statistiski ticami augstāks hirsūtisma līmenis

($p < 0,001$) un aknes izteiktība ($p < 0,001$). PCOS pacientēm bija augstāks arī $\bar{K}MI$ ($p < 0,001$) un vidukļa–gurnu indekss ($p < 0,001$). Puse no PCOS pacientēm (49,2 %) bija ar lieko svaru vai aptaukošanos, un nedaudz vairāk kā vienai trešdaļai (34,9 %) vidukļa–gurnu indekss bija lielāks nekā kritiskā vērtība 0,85.

3.15. tabula

**Pētījuma apakšsadaļas AVSDZK un negausīgas ēšanas izpēte
pusaudzēm ar PCOS dalībnieču raksturojums**

Rādītājs	PCOS grupa (n = 63)	Kontroles grupa (n = 66)	p vērtība
mFG skalas punktu skaits, mediāna (IQR)	10,0 (6,0)	1,0 (2,3)	< 0,001
PCOM, n (%)	22 (34,9)	4 (6,1)	< 0,001
$\bar{K}MI$, mediānā procentile (IQR)	89,9 (46,7)	46,9 (46,3)	< 0,001
Liekais svars, n (%)	6 (9,5)	4 (6,1)	0,090
Aptaukošanās, n (%)	25 (39,7)	3 (4,5)	< 0,001
Vidukļa–gurnu indekss, mediāna (IQR)	0,83 (0,1)	0,75 (0,8)	< 0,001
Vidukļa–gurnu indekss > 0,85, n (%)	22 (34,9)	5 (7,6)	< 0,001
Aknes izteiktība	(n = 60)	(n = 64)	p vērtība
GAGS skalas punktu skaits, mediāna (IQR)	15,5 (16,0)	6,0 (10,0)	< 0,001
Nav aknes, n (%)	2 (3,3)	7 (10,9)	–
Viegla akne, n (%)	38 (63,3)	54 (84,4)	0,313
Vidēji izteikta akne, n (%)	18 (30,0)	3 (4,7)	0,002

Statistiski ticamās p vērtības ir izceltas treknrakstā.

PCOSQ un negausīgas ēšanas skalas rezultāti ir parādīti 3.16. tabulā. Visās apakšskalās, izņemot menstruālos traucējumus, PCOS grupas pacientēm rādītāji bija statistiski ticami zemāki par kontroles grupas rādītājiem. Lai arī PCOS grupā, salīdzinot ar kontroles grupu pārstāvēm, neauglības apakšskalas rezultāts bija statistiski nozīmīgi zemāks, tajās abās šīs rādītājs tik un tā bija augsts (virs sešiem punktiem septiņu punktu skalā). Tas norāda uz to, ka šī apakšskala nav tik būtiska pusaudžu vecuma izlasei. Mediānais negausīgas ēšanas skalas punktu skaits starp gadījuma un kontroles grupām neatšķīrās ($p = 0,727$), arī dalībnieču sadalījums negausīgas ēšanas izteiktības līmeņos neatšķīrās.

PCOSQ un negausīgas ēšanas skalas rezultāti PCOS un kontroles grupās

Rādītājs	PCOS grupas dalībnieces	Kontroles grupas pārstāves	p vērtība
PCOSQ rezultāti	(n = 60*)	(n = 66)	
PCOSQ kopējais punktu skaits, mediāna (IQR)	4,9 (1,5)	5,8 (0,9)	< 0,001
Apakšskala: emocijas, mediāna (IQR)	5,1 (1,3)	6,3 (0,5)	< 0,001
Apakšskala: ķermeņa apmatojums, mediāna (IQR)	4,0 (2,7)	6,4 (1,4)	< 0,001
Apakšskala: raizes par ķermeņa masu, mediāna (IQR)	4,3 (3,7)	5,6 (2,1)	0,013
Apakšskala: raizes par neauglību, mediāna (IQR)	6,3 (1,6)	6,8 (0,5)	< 0,001
Apakšskala: menstruāciju problēmas, mediāna (IQR)	4,5 (1,3)	4,8 (2,1)	0,350
Negausīgas ēšanas skalas rezultāti	(n = 61*)	(n = 64*)	P vērtība
Kopējais punktu skaits, mediāna (IQR)	12 (14,5)	12 (17,0)	0,727
Nav negausīgas ēšanas, n (%)	38 (62,3)	41 (64,1)	0,455
Mērena negausīga ēšana, n (%)	15 (24,6)	11 (17,2)	
Izteikta negausīga ēšana, n (%)	8 (13,1)	12 (18,8)	

* Pacientes, kurām trūka atbildes kaut uz vienu jautājumu, netika iekļautas tālākā analizē. Statistiski ticamās p vērtības ir izceltas treknrakstā.

Kontroles grupā bija statistiski ticami augstāks seksuāli aktīvo pusaudžu īpatsvars (58,7 % (37/63)) nekā PCOS grupā (22,6 % (14/62)), $p < 0,001$. Tomēr dzimumdzīves uzsākšanas vecums starp grupām statistiski ticami neatšķīrās, mediānais vecums bija 15,5 (IQR 2) gadi PCOS grupā un 16 (IQR 1) kontroles grupā, $p = 0,493$. PCOS grupā PCOSQ punktu kopējais skaits neatšķīrās starp dalībniecēm, kuras bija uzsākušas seksuālas attiecības, un tām, kuras nebija.

Tika izvērtēta sakarība starp PCOSQ apakšskalu un attiecīgajiem objektīvajiem pacientu rādītājiem. Analizējot visas pētījuma izlases rezultātus, vidēji ciešu, nozīmīgu, negatīvu korelāciju konstatēja starp mFG skalas rezultātiem un ķermeņa apmatojuma apakšskalu PCOSQ skalā ($r_s = -0,627$; $p < 0,001$). Atsevišķi analizējot abas pētījuma izlases grupas, sakarība saglabājās PCOS grupā

($r_s = -0,664$; $p < 0,001$), bet kontroles grupā tā zaudēja savu statistisko nozīmīgumu ($r_s = 0,007$; $p = 0,959$). Statistiski nozīmīga vidēja ciešuma pakāpes sakarība tika atklāta starp ĶMI procentiles rezultātu un raizēm par ķermeņa masu gan visā pētījuma izlasē ($r_s = -0,633$; $p < 0,001$), gan gadījuma grupā ($r_s = -0,561$; $p < 0,001$) un kontroles grupā atsevišķi ($r_s = -0,524$; $p < 0,001$). Savukārt starp negausīgas ēšanas skalas rezultātu un raizēm par ķermeņa masu tika atklāta vāja, bet statistiski nozīmīga sakarība gan visā pētījuma izlasē ($r_s = -0,288$, $p = 0,001$), gan PCOS grupā ($r_s = -0,342$; $p = 0,007$), gan kontroles grupā ($r_s = -0,287$; $p = 0,025$).

Lai izvērtētu neatkarīgos mainīgos, kas prognozē kopējo AVSDZK, tika veikta daudzpakāpju lineārās regresijas analīze (skat. 3.17. tabulu). Veicot *stepwise* regresijas analīzi, par statistiski ticamiem tika atzīti trīs modeļi. Trīs mainīgie kopā (PCOS diagnoze pati par sevi, kopējais punktu skaits negausīgas ēšanas skalā, ĶMI procentile) izskaidroja 40,5 % no kopējās AVSDZK ($R^2 = 0,405$, $F(3, 89) = 21,9$, $p = 0,013$). Sīkāk skat. 3.17. tabulā.

3.17. tabula

AVSDZK daudzpakāpju lineārās regresijas analīze PCOS pacientēm un kontroles grupas pārstāvēm

Neatkarīgais mainīgais	β	95 % TI	p	F	R^2	ΔR^2	p
1. solis							
PCOS diagnoze noteikta / PCOS diagnoze nav noteikta	-1,162	-1,530; -0,794	< 0,001	39,4	0,294	0,302	< 0,001
2. solis							
PCOS diagnoze noteikta / PCOS diagnoze nav noteikta	-1,117	-1,466; -0,769	< 0,001	27,9	0,369	0,080	0,001
Negausīgas ēšanas skalas rezultāts	-0,031	-0,049; -0,013	< 0,001				

3.17. tabulas turpinājums

Neatkarīgais mainīgais	β	95 % TI	p	F	R ²	ΔR^2	p
3. solis							
PCOS diagnoze noteikta / PCOS diagnoze nav noteikta	-1,002	-1,352; -0,651	< 0,001	21,9	0,405	0,042	0,013
Negausīgas ēšanas skālas rezultāts	-0,27	-0,044; -0,009	0,004				
ĶMI procentile	-0,007	-0,013; -0,002	0,013				

β – nestandartizēts β koeficients; 95 % TI – 95 % ticamības intervāls; F – Fišera tests; R² – R kvadrāts; ΔR^2 – kvadrāta izmaiņa.

4. Diskusija

4.1. PCOS pacienšu un viņu māšu klīnisko pazīmju saistība

Pētījumā iegūtie rezultāti liecina par vairākiem sliktas metaboliskās veselības rādītājiem pētījuma izlasē. Palielināta KMI biežums pētījuma izlasē sakrīt ar līdzīgu pētījumu datiem (36). Par palielinātas ķermeņa masas biežu sastopamību PCOS pacienšu vidū un būtisku sindroma pazīmi liecina arī tas, ka paaugstināta KMI sastopamība šī pētījuma izlasē bija teju piecreiz lielāka nekā 15 gadu vecu meiteņu populācijā Latvijā (37). Raizes rada atklājums, ka paaugstināts vidukļa–gurnu indekss (centrālas aptaukošanās rādītājs), kas ir riska faktors sirds un asinsvadu sistēmas slimībām, 2. tipa cukura diabēta attīstībai un metaboliskajam sindromam, ir sastopams trešdaļai mūsu pētījuma izlases PCOS pacienšu. Vienlaikus mūsu izlasē šis rādītājs ir zemāks, nekā ziņots *Leibel* un kolēģu ASV veiktajā pētījumā, kurā centrāla aptaukošanās konstatēta 72 % pusaudžu ar PCOS diagnozi (38). To daļēji varētu izskaidrot paaugstināta KMI biežums vispārējā meiteņu populācijā. ASV šis rādītājs ir 21 % (39), bet Latvijā 10 % (37). Augstais aptaukošanās biežums pusaudžiem ar PCOS liecina, ka veselības aprūpes speciālistiem būtu mērķtiecīgi jāmeklē pacientēm ar lieko svaru arī PCOS pazīmes (piemēram, hirsūtismu, menstruāciju neregularitāti). Lai izvērtētu centrālu aptaukošanos, īpaša uzmanība būtu jāpievērš arī vidukļa un gurnu apkārtmēram. Svarīgi būtu arī pacientes un viņu ģimenes izglītot par iespējamām nākotnes metaboliskajām slimībām un nodrošināt metaboliskā sindroma pazīmju regulāru izvērtējumu.

Šajā pētījumā atklātā māšu KMI un meitu KMI un vidukļa–gurnu indeksa sakarība saskan ar citu pētnieku novērojumiem, kas konstatēti gan vispārējā populācijā (40, 41), gan pieaugušajiem ar PCOS (42, 43). Pusaudžiem ar PCOS diemžēl veikts tikai neliels skaits pētījumu. *Leibel* un kolēģi (38) nav noteikuši šo rādītāju sakarību starp mātēm un meitām, tomēr autori atklāj, ka KMI un vidukļa–gurnu indekss bija augstāks pusaudžiem un viņu mātēm ar PCOS. Konstatēts, ka

meitām, kuru mātēm ir PCOS, ir augstāks KMI un vidukļa–gurnu indekss (17, 44). Nav iespējams izslēgt, ka daļēji māšu KMI un meitu KMI sakarību izskaidro ne tikai PCOS diagnoze, bet arī tas, ka ķermeņa kompozīcijas rādītājiem ir tendence būt līdzīgiem dažādās ģimenes paaudzēs. To nosaka gan ģenētiskie, gan epiģenētiskie, gan kopīgi vides faktori (piemēram, ēšanas paradumi) (45). Kopumā aptaukošanās simptomu atkārtošāns ģimenē liecina par nepieciešamību iesaistīt visu ģimeni dzīvesveida izmaiņu programmā, īpaši ņemot vērā to, ka tā ir visefektīvākā interence pacientēm ar PCOS (9).

PCOS sastopamība (12,3 %) mātēm mūsu pētījumā bija zemāka par to, kādu ziņojuši *Kahsar-Miller* un kolēģi, – 24 % (16). Tomēr tā būtiski neatšķiras no citu pētnieku ziņotā – 13,2 % *Cheang* un kolēģu pētījumā (46) un 14 % *Leibel* un kolēģu pētījumā (38). Vienlaikus mūsu pētījumā bija augstāka pašu māšu ziņotā oligomenorejas (40 %) un hirsūtisma (50 %) sastopamība, kas ir augstāks rādītājs nekā citos pētījumos (16, 38, 46, 47). Šo pētījumu rezultāti apkopoti 4.1. tabulā.

Ņemot vērā to, ka nav pieejami dati par PCOS prevalenci Latvijā, ir grūti precīzi noteikt, vai mūsu valstī PCOS prevalence starp PCOS pacienšu mātēm tiešām ir augstāka. Tomēr 12,3 %, ko atklājām mūsu pētījumā, ir salīdzinoši augsts rādītājs, ņemot vērā, ka pasaulē kopumā vispārējā populācijā PCOS ir sastopams 4,6–16,6 % sieviešu (3, 48).

**PCOS diagnozes un ar PCOS saistīto simptomu sastopamības biežums
PCOS pacienšu mātēm**

Autors, (PCOS pacientes / radinieki / kontroles, n)	<i>Kahsar- Miller ar kolēģiem (195/78/119)</i>	<i>Cheang ar kolēģiem (182/182)</i>	<i>Leibel ar kolēģiem (36/35/21)</i>	<i>Torvinen ar kolēģiem (43/183/412)</i>	Šajā pētījumā (57/57)
Rādītājs					
Apstiprināta PCOS diagnoze, %	24 ^a	13,2 ^b	14 ^c	NZ	12,3
Oligomenoreja, %	17 ^d	13,2	NZ	31,4	40,4
Hirsūtisms, %		23,6	NZ	18,6	50,1

^a Definēta kā ovulācijas disfunkcija kopā ar hirsūtismu un / vai hiperandrogēniju;

^b definēta kā neregulāras menstruācijas vai neauglības ārstēšana, vai grūtibas ar grūtniecības iestāšanos un klīniskas hiperandrogēnijas pazīmes; ^c definēta kā neregulāras menstruācijas un PCOM vai pašu ziņota PCOS diagnoze; ^d kopā atspoguļots gan hirsūtisms, gan oligomenoreja; NZ – nav ziņots.

Atšķirības, kuras konstatējām klīnisko simptomu sastopamības biežumā, var tikt skaidrotas ar etniskām atšķirībām, kā arī atšķirīgiem diagnostiskiem kritērijiem, kas izmantoti gan PCOS noteikšanā, gan galveno klīnisko simptomu – oligomenorejas un hirsūtisma – definēšanā. Vienlaikus, kad dati ir pašu respondentu ziņoti (kā šajā pētījumā), rezultātus var ietekmēt arī indivīda atšķirīgā izpratne par to, ko nozīmē pastiprināts apmatojums. Tāpat arī neprecīza var būt izpratne par menstruālo ciklu, kā tas ir atklāts Latvijā veiktā pētījumā par vecāku zināšanām par seksuālo un reproduktīvo veselību, īpaši par sievietes menstruālo ciklu (49). Pētījuma dalībnieces un viņu mātes tika iedrošinātas precizēt jautājumus, ja tie viņām nebija skaidri.

Šajā pētījumā nekonstatējām tiešu saikni starp mātes PCOS simptomiem un viņas pusaugu meitas simptomiem. Pēc mūsu datiem, prognozēt meitas simptomus nākotnē, balstoties uz mātes PCOS simptomiem, nav iespējams. Vienlaikus atkarībā no mātes simptomu izteiktības šis atklājums var būt gan mierinājums (ja

mātes simptomi ir ļoti izteikti), gan brīdinājums (ja mātei simptomi ir viegli izteikti) tam, ka ir ārkārtīgi svarīgi novērst ietekmējamās PCOS aspektus, ievērojot veselīga uztura un dzīvesveida paradumus. Jāņem vērā arī tas, ka līdz pilnīgai PCOS simptomu manifestācijai var paiet vairāki gadi, tādēļ sekot līdzī pusaudžu veselībai un PCOS simptomiem ir ļoti būtiski.

Pētījuma trūkums ir tas, ka visi dati, izņemot KMI, ir māšu pašu ziņoti. Tas nozīmē, ka daļu informāciju mātes varēja aizmirst vai ziņot neprecīzi. Lai šo risku samazinātu, anketas jautājumi tika uzdoti maksimāli vienkāršā valodā, anketa tika pilotēta atbilstošā populācijā un bija pieejama gan latviski, gan krieviski, tādējādi samazinot valodas barjeru. Turklāt pacientes vizīte klīnikā un laboratorisko analīžu ņemšana tika pieskaņota viņas menstruālā cikla folikulārajai fāzei, tāpēc praktiski šo apmeklējumu nebija iespējams precīzi salāgot ar mātes menstruālo ciklu un arī viņai veikt visus šos pašus izmeklējumus. Iztrūkst arī veselas pusaudzes un viņu mātes kā kontroles grupa. Iemesls kontroles grupas trūkumam ir tāds, ka veselas pusaudzes pārsvarā apmeklē ginekologu vienas pašas saistībā ar jautājumiem par kontracepciju, seksuāli transmisīvo infekciju noteikšanu u.tml. Tas nozīmē, ka viņas parasti nevēlas informēt mātes par vizīti un aicināt piedalīties pētījumā.

Neraugoties uz iepriekš minētajiem trūkumiem, pētījuma rezultāti palīdzēs izprast šo kompleksu slimību un var tikt izmantoti, lai uzlabotu PCOS pacientu aprūpi.

4.2. Ģenētiskie aspekti

PCOS ir kompleksa, multifaktoriāla saslimšana, jo tās attīstībā mijiedarbojas gan vides (īpaši ģimenes dzīvesveids), gan ģenētiskie, gan antenatālās programmēšanas faktori (50). Ģenētisko pētījumu rezultāti PCOS grupā arī pasaules literatūrā ir atšķirīgi un reizēm pat pretrunīgi.

Būtisku ieguldījumu PCOS ģenētiskās izcelsmes izpratnē ir snieguši pilna genoma asociāciju pētījumi (GWAS). Tomēr tie izskaidro tikai apmēram 10 % no PCOS ģenētiskajiem aspektiem (19). GWAS pētījumiem ir būtisks trūkums – tie bieži nenorāda konkrētu gēnu, bet gan ģenētisko lokusu, kura tuvumā atrodas dažādi gēni, kas var būt iesaistīti PCOS patoģenēzē. Vienlaikus šie lokusi var būt arī regulatori citiem gēniem, kas atrodas attālu genomā. Tādēļ GWAS nesniedz drošu atbildi par cēloņsakarībām slimības izraisīšanā, tikai par statistisko varbūtību, ka izmaiņas konkrētajā DNS lokusā ir biežāk sastopamas pacientiem. GWAS parāda arī tikai bieži sastopamu ģenētisko variantu saistību ar slimību, retāk sastopamie varianti var nesasniegt statistiskās nozīmības līmeni lielajā GWAS iekļautajā dalībnieku izlasē (50).

Tādēļ būtiski veikt ģenētisko asociāciju pētījumus, tādus kā šis, kuros ir iespējams identificēt ģenētiskos variantus, kas ir slimību izraisoši vai ietekmē risku tai attīstīties, vai ir gēnos noteiktos bioķīmiskos slimības patoģenēzes ceļos. Šādos pētījumos arī ir iespējams mērķtiecīgi pētīt konkrētu gēnu noteiktus lokusus, tā identificējot arī retus ģenētiskos variantus, saistītus ar slimību. Ģenētisko asociāciju pētījumus ir būtiski veikt pēc iespējas dažādās etniskajās grupās, jo ģenētisko variāciju biežumi un līdz ar to arī ietekme slimības attīstībā var atšķirties (51). Lai arī šī pētījuma rezultāti nav skaidri interpretējami, tie var sniegt būtisku ieguldījumu kopējā slimības izpratnē un tikt iekļauti kādā ģenētisko asociāciju pētījumu metaanalīzē.

Ģenētisko asociāciju pētījumiem diemžēl ir arī būtiski trūkumi, kas īpaši aktuāli ir tādām slimībām kā PCOS ar multifaktoriālu izcelsmi. Pat identificējot konkrētu ģenētisko variantu, kas ir statistiski ticami saistīts ar slimību vai tās simptomu, tiem parasti ir neliela ietekme uz gala iznākumu (diagnozes apstiprināšanu) vai simptoma izteiktību. Tādēļ nepieciešama ģenētisko variantu mijiedarbības analīze, kurā tiek analizēti vairāki ģenētiskie varianti vienlaikus, to apgrūtinā nepieciešamība pētījumā iekļaut lielu dalībnieku skaitu, lai sasniegtu pietiekamu visu genotipu kombināciju nesēju skaitu katrā apakšgrupā. PCOS

pētījumos liela nozīme ir arī fenotipiskās izpausmes klasifikācijai (piemēram, robežvērtībai, virs kuras tiek uzskatīts, ka pacientei ir hirsūtisms vai paaugstināts testosterona līmenis). Iespējams, konkrēts ģenētiskais marķieris ietekmē šos rādītājus, bet viens pats neizraisa tik krasu klīniskā rādītāja paaugstināšanos virs laboratoriskās normas augšējās robežas (19).

Jāpiebilst arī, ka šajā pētījumā iekļauto SNV retāk sastopamās alēles biežums (MAF) *ESR2*, *LHCGR* un *FSHR* gēnos bija tuvu 50 %, tādēļ retāk sastopamā alēle var atšķirties starp etniskajām grupām. Nav zināmi analizēto alēļu sastopamības biežumi tieši Latvijas populācijā, tas arī apgrūtina rezultātu interpretāciju.

4.2.1. Ar Hipotalāma-hipofīzes-olnīcu ass darbību saistīto ģenētisko variāciju izpēte pusaudzēm ar PCOS

Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības sešu šajā pētījumā analizēto SNV (*GNRHR* (rs104893837), *ESR2* (rs4986938), *LHCGR* (rs2293275) un *FSHR* (rs6166, rs6165, rs2349415)) genotipu nesēju biežumā starp PCOS pacientēm, riska grupas pacientēm un kontroles grupas pārstāvēm. PCOS grupā *ESR2* rs4986938 retāk sastopamās alēles homozigotiskiem nesējiem bija statistiski ticami augstāks kopējā testosterona līmenis nekā šīs alēles heterozigotiskiem un homozigotiskiem biežāk sastopamās alēles nesējiem ($p = 0,04$). Kopējā testosterona līmenis asinīs bija augstāks PCOS pacientēm, kuras bija retāk sastopamās alēles nēsātājas *LHCGR* rs2293275 SNV nekā tām, kuras bija biežāk sastopamās alēles nesējas homozigotiskā stāvoklī ($p = 0,044$). Genotipu un fenotipu sakarība citās analizētajās SNV (*GNRHR* (rs104893837) un *FSHR* (rs6166, rs6165, rs2349415)) nerasniedza statistiskās ticamības līmeni.

ESR2 gēns atrodas 14q23.2q23.3 hromosomas lokusā. Tas kodē estrogēna receptoru 2 – steroīdu receptoru, kas atrodas šūnas kodolā. *ESR2* rs4986938 atrodas gēna nekodējošajā sekvencē *ESR2*, kodētais produkts piedalās olnīcu

funkcijas nodrošināšanā. Ir veikti pētījumi PCOS pacientēm, konstatējot atšķirības šī receptora ekspresijas līmenī olnīcu šūnās gan pacientēm, gan kontroles grupas pārstāvēm (52, 53). Vairākas pētnieku grupas ir analizējušas šīs SNV saistību ar PCOS attīstību dažādās etniskās populācijās. Tikai divos pētījumos šī saistība ir atklāta (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60).

Vairākas pētnieku grupas arī ir analizējušas *ESR2* rs4986938 saistību ar PCOS simptomu izteiktību dažādās populācijās. Iegūtie rezultāti ir pretrunīgi. Lielākā daļa pētnieku nav atklājuši saistību starp šo SNV un PCOS simptomu attīstību (56–59). *Douma* ar kolēģiem konstatēja, ka hiperandrogēnisma līmenis ir zemāks Tunisijas pacientēm, kuras bija retāk sastopamās alēles nesējas, tomēr šī saistība, veicot Bonferroni korekciju, izzuda (60). Patoģenētiskais mehānisms, kura variācijas *ESR2* gēnā varētu palielināt testosterona līmeni asinīs, nav skaidrs. Tomēr pētījumā par *ESR1* gēna darbību atklāts, ka zemāka šī receptora ekspresija PCOS pacientēm varētu pastiprināt androgēnu prekursoru pārveidi par testosteronu (61).

PCOS pacientēm – *LHCGR* rs2293275 retāk sastopamās alēles nesējām – bija statistiski nozīmīgi augstāks kopējā testosterona līmenis asinīs nekā pacientēm, kurām šīs alēles nebija. Šo rādītāju neietekmēja dalībnieču KMI , tomēr sakarība izzuda, kad tika veikta samērošana pēc vidukļa–gurnu indeksa. *LHCGR* gēns atrodas 2p16.3 hromosomas lokusā. Tas kodē receptoru gan LH, gan cilvēka horiongonadotropīna piesaistei. Gēns olnīcās ir ekspresēts dažādos šūnu tipos, t. sk. teka šūnās un granulozajās šūnās. *LHCGR* pārvada LH mediētus signālus, kam ir izšķiroša nozīme ovulācijas procesā (62). Līdz ar to situācijā, kad paaugstinās LH līmenis, kā tas ir PCOS gadījumā, ir traucēta normāla folikulu nobriešana un ovulācija. Vienlaikus palielinās aromatāzes ekspresija, kas veicina androgēnu produkciju (63). Līdz šim publicētie ģenētisko asociāciju pētījumu dati par rs2293275 lomu PCOS attīstībā ir pretrunīgi (34, 65–70).

Šī SNV saistību ar PCOS fenotipiskajām izpausmēm ir analizējuši arī citi autori. *Thathapudi* ar kolēģiem Dienvidindijā veiktā pētījumā konstatēja, ka biežāk sastopamās alēles nesējām homozigotiskā stāvoklī (GG) ir saistība ar PCOS pacienšu ĶMI, vidukļa–gurnu indeksu, IR, LH līmeni un LH/FSH attiecību. Turpretim mūsu pētījumā A alēles (retāk sastopamās alēles) nesējām asinīs bija augstāks testosterona līmenis nekā tām pacientēm, kuru genotipā A alēles nebija. *Thathapudi* pētījumā par testosterona līmeni dalībnieču asinīs ziņots nebija (67).

El-Shal ar kolēģiem Ēģiptē veiktais pētījums pacientēm ar PCOS atklāja saistību starp *LHCGR* rs2293275 un vairākām antropometriskām un bioķīmiskām īpašībām, tostarp paaugstinātu brīvā androgēna indeksa un hirsūtisma punktu skaitu (66). Pētījumā ar Eiropas PCOS sievietēm (Nīderlande) ziņots par zemāku folikulu stimulējošo hormonu bazālo līmeni pacientēm, kurām nebija ne *LHCGR* rs2293275 SNV, ne 18 INLQ SNV, tomēr citas klīniskās asociācijas netika konstatētas (58). Citā pētījumā ar Eiropas izcelsmes dalībniekiem (pētījums veikts Sardīnijā) šīs SNV asociācija ar PCOS klīnisko ainu netika konstatēta (34).

FSHR rs6166, rs6165 un rs2349415 SNV netika atklātas statistiski nozīmīgas atšķirības ne genotipu, ne alēļu biežumā starp PCOS pacientēm, riska grupas pacientēm un kontroles grupas pārstāvēm. *FSHR* ir ar G-olbaltumvielu saistīts receptors, kas atrodas olnīcu granulozo šūnu membrānā. Vairākas tās SNV šajā gēnā ir aprakstītas saistībā ar PCOS attīstību. SNV rs6166 un rs6165, kas izraisa aminoskābes nomaiņu *FSHR*, ir visbiežāk pētītās (55, 65, 69, 70–81).

Šo ģenētisko asociāciju pētījumu rezultāti ir apkopoti arī trijās metaanalīzēs. Divās konstatēts, ka rs6166 AA genotipa (biežāk sastopamās alēles homozigotiskā stāvoklī) nesējām ir mazāks PCOS attīstības risks nekā AG un GG genotipu nesējām (74, 82). Savukārt *Chen* un kolēģu veiktajā metaanalīzē *FSHR* rs6166 saistību ar palielinātu PCOS risku nekonstatēja, arī sadalot sievietes pēc etniskās piederības – eiropēiņu pārstāvēs un aziātēs (83). Nevienā no minētajām metaanalīzēm netika atklāta arī rs6165 saistība ar PCOS attīstību. Atsevišķos pētījumos ir atklāta šo SNV ietekme uz FSH paaugstinātu līmeni PCOS gadījumā,

tomēr citi rezultāti par rs6166 un rs6165 ietekmi uz PCOS fenotipiskajām izpausmēm ir pretrunīgi un lielākā daļa neatklāj sakarību starp šo SNV sastopamību genotipā un sindroma klīnisko vai bioķīmisko izpausmi (63, 80, 82).

FSHR rs2349415 lokalizēts *FSHR* gēna introna daļā. Tā saistība ar PCOS attīstību atklāta ķīniešu populācijā veiktā GWAS (84) un ģimeņu asociācijas pētījumā (85), kā arī apstiprināta metaanalīzē, kas veikta eiropeīdā populācijā (86). Analizējot rs2349415 saistību ar PCOS klīnisko ainu, vienā pētījumā konstatēts, ka šai SNV ir saistība ar SHBG līmeni PCOS pacientu asinīs (87). Tomēr citi rezultāti par šī SNV saistību ar PCOS klīnisko ainu līdz šim nav publicēti.

Šajā pētījumā netika atklāta sakarība starp SNV *GNRHR* rs104893837 un PCOS attīstību vai ar to saistītiem simptomiem. Veicot pilnu *GNRHR* gēna sekvenčēšanu, tika konstatēts, ka šī SNV ir Latvijas populācijā visbiežāk sastopamā variācija (nepublicēti rezultāti). Cilvēkiem *GNRHR* pārvada GnRH signālus hipofīzē, olnīcās un krūts dziedzerā audos. Tā galvenā loma ir menstruālā cikla regulācija, stimulējot LH un FSH sekrēciju, kā arī piedaloties *corpus luteum* veidošanās un atrēzijas procesā (88). Galvenais PCOS patoģenētiskais mehānisms ir paaugstināta GnRH sekrēcijas pulsu frekvence (89). Vairākos ģenētisko asociāciju pētījumos ir atklāta *GNRHR* gēna SNV sakarība ar PCOS attīstību un tā simptomiem (89–92).

Lai arī šajā pētījumā netika atklāta statistiski būtiska saistība starp pētītajām SNV un PCOS attīstību, kā arī PCOS fenotipu, atsevišķu alēļu nēsātājiem (*ESR2* rs4986938 *LHCGR* rs2293275) asinīs tika konstatēts augstāks testosterona līmenis. Tam varētu būt vairāki izskaidrojumi. Iespējams, tā ir epiģenētisko faktoru (piemēram, DNS metilācijas, histonu modifikācijas u. c.) ietekme. Tāpat šīs alēles, iespējams, ir būtiskas individuālā līmenī, bet novērojums neatkārtojas lielākās grupās. Šī aspekta izpētei būtiski ir ģimeņu pētījumi, ko vajadzētu turpināt nākotnē. Jāņem vērā arī tas, ka pētījuma dalībnieces ir pusaudzes – iespējams, daļai no riska grupas pacientēm attīstīsies pilns PCOS, kas varētu mainīt rezultātus.

Atšķirības starp šī un līdzīgu pētījumu rezultātiem varētu būt saistītas ar dažādām dalībnieču etniskajām izpausmēm citviet pasaulē veiktajos pētījumos. Būtiski arī tas, ka PCOS diagnostiskie kritēriji laika gaitā ir mainījušies. Šajā pētījumā izmantojām visjaunākos, precizētos un uz pierādījumiem balstītos diagnostiskos kritērijus, kuros ir atsevišķi izdalīta diagnozes noteikšana tieši pusaudzēm. Tādēļ iespējams, ka iepriekšējo pētījumu rezultāti tiks pārskatīti, kā arī nākotnē veiktie pētījumi uzrādīs citus rezultātus.

Šajā pētījumā ir iekļautas arī riska grupas pacientes. Tas ir būtiski gan tādēļ, ka viņām ir veselību un labsajūtu ietekmējoši simptomi (hiperandrogēnisms), gan tādēļ, ka tuvāko gadu laikā šīs pusaudzes potenciāli var kļūt par PCOS pacientēm. Pētījuma ierobežojums ir nelielā pētījuma izlase. Nākotnē ir plānots iekļaut vēl dalībniekus, kā arī ilgtermiņā novērot šī pētījuma dalībnieču grupu (īpaši riska grupas pacientes).

4.2.2. Ar iedzimtas virsnieru garozas hiperplāzijas neklasisko formu saistīto ģenētisko variāciju izpēte pusaudzēm ar PCOS

Mūsu atklājums, ka IVGH neklasiskās formas variāciju nesēju biežums starp PCOS pacientēm, salīdzinot ar vispārējo populāciju, nav augstāks, atbilst lielākajai daļai pētījumu, kas veikti šajā jomā. Saistība netika atklāta, arī veicot pilnu *CYP21A2* gēna sekvenču analīzi. Šajā pētījumā atklājām, ka I172N mutācijas nesējai PCOS grupā ir statistiski nozīmīgi augstāks punktu skaits GAGS skalā nekā PCOS pacientēm, kurām nebija šīs variācijas ($p = 0,038$). Lai arī I172N alēle ir iekļauta vairākos pētījumos, kas aplūko *CYP21A2* gēna variantus PCOS pacientēm, tikai vienā pētījumā ir ziņotas alēļu nesēju īpatnības. *Ghanaati* ar kolēģiem ziņoja par vienu I172N variācijas nesēju ar lieko svaru un oligomenoreju, kā arī vienu I172N un IVS2–12A > G kompaunda heterozigotisku variācijas nesēju ar aptaukošanos, hiperandrogēnismu un sekundāru neauglību PCOS pacienšu vidū. Diemžēl šajā pētījumā nebija iekļautas kontroles grupas pārstāves,

tādēļ īstas skaidrības par pārliecinošu I172N alēles devumu PCOS fenotipā nav (97). Pētījumā, kurā iekļautas pacientes ar akni (n = 51), nevienai pacientei I172N variācija konstatēta netika.

Kompaunda heterozigotām IVS2–12A > G un –113G > A alēles nesējām kontroles grupā bija statistiski būtiski augstāks ĶMI nekā kontroles grupas pārstāvēm bez šīs variācijas (p = 0,036). Šis genotips netika atklāts ne PCOS, ne riska grupas pacientēm. Abas šīs variācijas ir nekodējošā *CYP21A2* gēna daļa, un abas ir saistītas ar smagu slimības norisi (105). IVS2–12A > G variācija iepriekš ir tikusi iekļauta līdzīga dizaina pētījumos, tomēr tajos nav ziņots par tieši šīs variācijas ietekmi uz PCOS fenotipu. Šī variācija heterozigotiskā stāvoklī ir konstatēta arī sievietēm ar aknes diagnozi, bet tās saistība ar ĶMI pētījuma publikācijā netika minēta (106).

Mūsu pētījumā iekļauta variācija 113G > A, kas iepriekš nav salīdzināta starp PCOS pacientēm un veselām kontroles grupas pārstāvēm. Tā atrodas *CYP21A2* gēna augšupstraumes reģionā, kur –113 pozīcijā viens nukleotīds ir nomainīts ar augšupstraumes sekvenci, kas ir specifiska *CYP21A2* pseidogēnam. Līdz ar to *CYP21A2* gēna transkripcija samazinās par vismaz 20 % (107). Līdz šim brīdim šo variāciju (kopā ar citām gēna promotera variācijām) pacientēm ar PCOS ir aprakstījis *Polat* ar kolēģiem. Šīs variācijas ir atklātas, veicot pilnu gēna sekvencēšanu (104). Diemžēl šajā pētījumā nebija iekļautas kontroles grupas pārstāves. Lai arī neatklājām atšķirības šīs variācijas sastopamības biežumā starp pētījuma grupām, tā tika konstatēta vienai riska grupas pacientei un kombinācijā ar IVS2–12A > G divām kontroles grupas pārstāvēm, kurām bija augstāks ĶMI nekā kontroles grupas pārstāvēm bez šīs variācijas. Rezultāti liek domāt, ka pētījumi par šo alēļu kombināciju un tās klīnisko nozīmi būtu jāturpina. Daudzsološus rezultātus literatūrā uzrādījusi, piemēram, *CYP21A2* gēna variāciju kombinācija ar insulīna receptora substrāta-1 gēna G972R variantu, kas biežāk sastopams PCOS pacientēm ar paaugstinātiem virsnieru androgēniem (DHEA-SO₄ un 11-hidroksiandrostendionu) (99).

Pētījumā izmantotā ģenētiskās testēšanas metodoloģija ir precīzi izstrādāta, un *CYP21A2* gēna molekulārā diagnostika veikta, izmantojot IVGH mutāciju noteikšanai aprobētu protokolu. Pētījumā noteikts plašs *CYP21A2* patogēno variantu klāsts, turklāt izmeklējuma komplekts ietver variantu –113G > A, kas līdz šim PCOS pacientēm salīdzinājumā ar kontroles grupu nav apskatīts. Vairumā pētījumu visi atrastie patogēno variantu rezultāti tiek atspoguļoti kopā, taču šajā pētījumā katra patogēnā varianta saistība ar klīniskajām pazīmēm apskatīta atsevišķi, sniedzot papildu ieskatu šo variāciju ietekmē uz klīnisko ainu. Jāņem vērā – kaut gan pētījumā izmantotais protokols un metode ļauj noteikt plašu patogēno variantu klāstu, pilna gēna sekvencēšana nākotnē būtu noderīga, lai atklātu nelielas gēna izmaiņas, kuras ar šo metodi nav iespējams noteikt.

4.3. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes un negausīgas ēšanas izpēte pusaudzēm ar PCOS

Šī pētījuma atrade, ka pusaudzēm ar PCOS ir zemāka kopējā AVSDZK (4,9 (IQR1,5) PCOS grupā pret 5,8 (IQR 0,9) punktiem kontroles grupā PCOSQ anketā), sakrīt ar nesenu veiktu sistēmisko pārskatu par pētījumiem, kuros analizēta pusaudžu ar PCOS diagnozi AVSDZK (14). Kopumā 11 pētījumos iekļautas 513 pusaudzes ar PCOS, un viņām, salīdzinot ar veselām pusaudzēm, lielākoties konstatēta zemāka dzīves kvalitāte (23, 108–119). Kopumā pētījumu rezultātus ir grūti salīdzināt vairāku iemeslu dēļ. Pirmkārt, tikai nelielā daļā pētījumu PCOS diagnozes apstiprināšanai izmantoti Roterdamas kritēriji un nevienā no pētījumiem nav izmantoti jaunākie, uz pierādījumiem balstītie *ESHRE* 2018. gada kritēriji (9). Otrkārt, pētījumos dzīves kvalitātes izvērtēšanai izmantoti dažādi instrumentāriji. Tikai divos nelielos pusaudžu vecumgrupas pētījumos izmantots PCOS specifiskais instruments – PCOSQ (111, 113). Nevienā no šiem pētījumiem nav bijusi iesaistīta kontroles grupa un nav arī ziņots kopējais AVSDZK anketā

iegūtais punktu skaits pētījuma sākumā, tādēļ nav iespējams tieši salīdzināt tajos iegūtos rezultātus ar mūsu pētījumā konstatēto.

Šajā pētījumā zemākais punktu skaits PCOS pacienšu grupā bija ķermeņa apmatojuma apakšskalai un svara apakšskalai. Arī menstruāciju problēmu apakšskalā bija salīdzinoši zems punktu skaits gan PCOS grupā (4,5 (IQR 1,3)), gan kontroles grupā (4,8 (IQR 1,3)), šim rādītājam neatspoguļojot statistiski nozīmīgas atšķirības starp abām grupām ($p = 0,350$). Tas varētu būt skaidrojams ar to, ka menstruācijas ir jauns notikums pusaudžu dzīvē, kas var izraisīt uztraukumu un raizes. Punktu skaits neauglības apakšskalā bija augsts abās pētījuma dalībnieču grupās, kas skaidrojams ar to, ka neauglība nav tik būtisks jautājums pusaudžu vecumā Latvijā.

Negatīvs ķermeņa paštēls, uz ko norāda zemais punktu skaits ķermeņa apmatojuma apakšskalā un svara apakšskalā, ir raksturīgs pusaudzēm Latvijā arī saskaņā ar citu pētnieku datiem. HBSC pētījumā 2018. gadā konstatēts, ka vispārējā pusaudžu populācijā 43 % piecpadsmitgadīgu meiteņu domāja, ka viņām ir palielināta ķermeņa masa, taču tikai 13 % objektīvi bija liekais svars (120).

Dažādu valstu izlasēs konstatēti dažādi PCOSQ apakškalu rezultāti. Piemēram, jaunas sievietes Indijā atzīmēja neauglību kā vissvarīgāko apakškalu un tikai pēc tam sekoja ķermeņa apmatojums (113). Tikmēr svara apakškala, kam sekoja menstruāciju problēmu apakškala, bija divas būtiskākās apakšskalās ASV pusaudzēm (111). Tas norāda uz kultūras atšķirībām, kuras vērts ņemt vērā, konsultējot pacientu. Ir arī pierādījumi tam, cik svarīgi izmantot šo slimībai specifisko rīku klīniskajā praksē, lai izvērtētu katra pacienta unikālās vajadzības. Šajā pētījumā veiktajā daudzpakāpju regresijas analizē konstatētais, ka ĶMI ir būtisks mainīgais, kas samazina kopējo AVSDZK, sakrīt arī ar iegūto zemo punktu skaitu PCOSQ apakšskalā. ĶMI ir daudz pētīts kā būtisks faktors, kas ietekmē kopējo AVSDZK pieaugušo PCOS pacienšu vidū (121). Šis jautājums attiecībā uz pusaudzēm ar PCOS apskatīts tikai atsevišķos pētījumos (110, 111). *Trent* ar kolēģiem, veicot samērošanu pēc ĶMI savu iepriekšējo pētījumu rezultātos,

konstatēja, ka atšķirības dzīves kvalitātē starp PCOS pacientēm un kontroles grupas pārstāvēm izzūd. Vienlaikus *Harris-Glocker* ar kolēģiem konstatēja, ka svara apakšskālā ir viszemākie rezultāti PCOS pacientēm un dzīves kvalitāte būtiski uzlabojās, zaudējot svaru.

Netika konstatēts, ka PCOS grupā negausīga ēšana būtu biežāk sastopama nekā kontroles grupas pārstāvju vidū. Vienlaikus negausīga ēšana bija negatīvi prognostiska attiecībā uz kopējo AVSDZK rezultātu. Šī sakarība saglabājās pat tad, kad negausīgas ēšanas skalas rādītājs daudzpakāpju regresijas analizē tika kontrolēts ar PCOS diagnozes izskaidroto variācijas daļu. Šie rezultāti parāda traucētas ēšanas uzvedības ietekmi uz AVSDZK pusaudžiem. Citos pētījumos konstatēts, ka traucēta ēšana, īpaši negausīga ēšana, ir biežāk sastopama pieaugušajiem ar PCOS nekā viņu veselajiem vienaudžiem (122). Par šo jautājumu pusaudžu populācijā ir maz datu. *Mizgier* ar kolēģiem ziņoja, ka traucēta ēšana ir piecas reizes biežāk sastopama 14–17 gadu vecām PCOS pacientēm ar lieko svaru, salīdzinot ar tāda paša vecuma normāla svara PCOS pacientēm. Jāpiebilst, ka šajā pētījumā nebija iekļautas veselas kontroles grupas pārstāves (123). Vēl vienā pētījumā, kurā pētīta negausīga ēšana 15–24 gadus vecām sievietēm, atšķirība starp pacientēm ar PCOS un veselām vienaudzēm netika konstatēta, taču tajā bija iekļautas tikai dalībnieces bez liekā svara (124). Turpretī citi pētnieki konstatēja biežāku negausīgas ēšanas sastopamību arī PCOS pacientēm ar normālu ķermeņa masu (125). Lai arī neatklājām lielāku negausīgas ēšanas sastopamību PCOS pacientēm, tā bija bieži konstatējama abu pētījuma grupu dalībnieču vidū (37,7 % PCOS grupā un 35,9 % kontroles grupā), kā arī būtiski ietekmēja kopējo AVSDZK. Tas pierāda, ka ir ļoti būtiski laikus atklāt negausīgas ēšanas paradumus pacientēm ar PCOS, kā arī uzmanīgi izvērtēt visas meitenes šajā vecumgrupā, īpašu vērību veltot pacientēm ar lieko svaru, mainīgu svaru, pazeminātu svaru un pacientēm, kuru tuvinieki vai viņas pašas ziņo par psihiskās veselības problēmām.

Interesants atklājums mūsu pētījuma grupā ir tas, ka kontroles grupā bija statistiski ticami augstāks seksuāli aktīvo dalībnieču skaits nekā PCOS grupā. Seksuālās dzīves uzsākšanas vecums nebija statistiski ticami atšķirīgs starp abām grupām. Līdzīgu atklājumu ziņoja *Trent* ar kolēģiem ASV, kuri konstatēja, ka kontroles grupas pārstāves 2,8 reizes biežāk ir uzsākušas seksuālo dzīvi nekā PCOS pacientes (109). Šie dati apliecina jau citos pētījumos konstatēto tendenci, ka pieaugušām PCOS pacientēm ir traucēta seksuālā funkcija un ir grūtības ar attiecību veidošanu (126). Vienlaikus seksualitāte pusaudžiem ar PCOS vēl jāpēta padziļināti.

Šī pētījuma rezultāti apliecina, ka PCOSQ ir noderīgs instruments, ko lietot gan pētījumos, gan klīniskajā praksē, jo tas palīdz izprast problemātiskos PCOS aspektus konkrētā pacientu grupā kopumā un katram pacientam individuāli. Šī izpratne ir būtiska, jo PCOS aptver ļoti dažādus dzīves aspektus un padziļināts priekšstats par katra pacienta vērtībām, svarīgiem ar slimību saistītiem aspektiem palīdz veidot sadarbību ar viņu un piemērot individuālu ārstēšanas un novērošanas taktiku. Īpaši būtiski tas ir pusaudžu vecumā, jo tas ir laiks, kad nostiprinās pašmotivācija un dzīvesveida paradumi tiek integrēti ikdienas dzīvē (23). Būtiskāko ar veselību saistīto komponentu uzlabošana palīdzētu jaunām sievietēm paaugstināt AVSDZK un palielināt kontroles izjūtu pār savu veselību un to nosakošajiem faktoriem, kas ir katras veselības izglītības pamatmērķis.

Veselības aprūpes speciālistiem ir būtiski apzināties, ka PCOS pacientēm var būt nediagnosticēti ēšanas traucējumi un traucēta ar ēšanu saistītā uzvedība. Īpaši pusaudži ar lieko svaru biežāk nekā viņu vienaudži bez liekā svara lieto nepiemērotas svara kontroles taktikas, piemēram, vemšanas izraisīšanu vai caurejas līdzekļu lietošanu (127). Tādēļ jāņem vērā, ka uzstājīga konsultēšana par svara samazināšanu patiesībā var kaitēt pacienta psihiskajai vai pat fiziskajai veselībai, īpaši, ja pacientam jau ir nosliece uz traucētu ēšanas uzvedību. Ja rodas kaut mazākās aizdomas par traucētu ar ēšanu saistīto uzvedību, darbā ar pacientu

jāiesaista multidisciplināra komanda, kurā pārstāvēti arī psihiskās veselības speciālisti.

4.4. Pētījuma stiprās un vājās puses

Pētījumam ir vairākas stiprās puses. Pētījums apskata plašu jautājumu loku par PCOS pacientēm pusaudzēm ar mērķi pētīt aspektus, kas palīdzētu pēc iespējas agrīni diagnosticēt šo sindromu (PCOS sastopamība pacienšu mātēm; ģenētiskās variācijas, kas nosaka sindroma attīstību), kā arī individualizēt terapiju pacientēm (identificēt svarīgākos slimības aspektus, kas samazina AVSDZK, traucē ēšanas uzvedību). Tāpat tika pētīti aspekti, kas varētu palīdzēt prognozēt pacienšu atšķirīgo fenotipu nākotnē (ģenētiskās variācijas, kas nosaka PCOS klīniskās un bioķīmiskās īpatnības; meitu fenotipa prognozes, ņemot vērā viņu māšu ar PCOS saistītos simptomus). Diagnozes agrīna apstiprināšana un klīniskās gaitas paredzēšana ir būtiska pacientēm, ņemot vērā to, ka visefektīvākā terapija, kas samazina pastāvošos simptomus un uzlabo nākotnes prognozi, ir dzīvesveida izmaiņas. Tas ir svarīgi sevišķi tāpēc, ka brīdī, kad jau attīstījušās metaboliskās veselības komplikācijas, iespējas lietot noteikta tipa medikamentus (piemēram, kombinētos hormonālās kontracepcijas līdzekļus hirsūtisma mazināšanai) var būt ierobežotas.

Pētījuma mērķa grupa – pusaudzes ar PCOS – citos pētījumos pasaulē par šiem jautājumiem pārsvarā ir iesaistītas mazā skaitā un mazās izlasēs. Tie veikti dažādās valstīs, un daudzi jautājumi tajos ir gan etniski specifiski (ģenētiskie aspekti), gan sociāli un kulturāli atšķirīgi (svarīgākās apakšsadaļas AVSDZK anketā). Tādēļ katra jaunizveidota pētījuma izlase sniedz ieguldījumu kopējā izpratnē par PCOS, kā arī veicina iespēju šīs pacientes novērot ilgtermiņā.

Būtisks ieguldījums zinātnē, ko sniedz šis pētījums, ir riska grupas pacienšu iekļaušana pētījuma izlasē. Šīs ir pacientes, kurām potenciāli var attīstīties PCOS, lai arī šobrīd nav pietiekamu simptomu diagnozes apstiprināšanai. Būtiski ir šo

grupu identificēt, lai plānotu atbilstošas novērošanas un agrīnas ārstēšanas iespējas.

Šis ir viens no nedaudziem pētījumiem pusaudzēm ar PCOS, kurā izmantoti jaunākie *ESHRE* 2018. gadā precizētie un uz pierādījumiem balstītie diagnostiskie kritēriji PCOS noteikšanai. Tajos ir precīzi definēti gan katra diagnostiskā kritērija parametri (oligomenoreja, amenoreja, klīnisks un bioķīmisks hiperandrogēnisms), gan diagnozes apstiprināšanai nepieciešamie kritēriji tieši pusaudzēm ar PCOS. Šo kritēriju ieviešana plašā pētniecības praksē palīdzēs labāk izprast arī mūsu pētījuma rezultātus un to nozīmi kopējā PCOS izpratnē.

Pētījuma dalībnieces tika iekļautas pētījumā Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā, kas ir vienīgā specializētā bērnu slimnīca Latvijā. Tajā tiek nodrošināti gan stacionārie, gan ambulatorie medicīnas pakalpojumi. Šī ir arī galvenā iestāde valstī, kur vienkopus nokļūst lielākā daļa Latvijas bērnu un pusaudžu ginekoloģijas pacienšu. Ginekologs ir pieejams bez maksas un bez nosūtījuma, tādēļ pakalpojumi ir pieejami pacientēm no dažādiem reģioniem un sociāli ekonomiskajām grupām. Pētījumā iesaistītajām dalībniecēm tika veikta vispusīga klīniskā un laboratoriskā izmeklēšana, kā arī būtisko iepriekšējo medicīnas datu pārbaude slimnīcas elektroniskajā datubāzē, kurā saglabāti ieraksti par pēdējiem 10–15 gadiem. Vienlaikus jautājumi par citām slimībām un lietotajiem medikamentiem tika uzdoti gan pētījuma dalībniecēm, gan viņu mātēm, kad viņas bija klāt vizītes brīdī. Tādējādi bija iespējams maksimāli izvairīties no tādu dalībnieču iekļaušanas pētījumā, kuru blakus slimības varētu ietekmēt pētījuma rezultātus.

PCOS pusaudzēm Latvijā līdz šim praktiski nav pētīts, līdz ar to pētījuma rezultāti sniedz arī netiešu ieskatu par situāciju valstī. Tomēr pētījuma izlase būtu jāpalielina, lai sasniegtu nacionāla mēroga reprezentatīvu izlasi.

Pētījumam ir arī vairākas vājās puses. Būtiskākā ir pētījuma nelielā izlase. Tomēr jāpiebilst, ka pētījuma veikšanas laikā tika izmantoti dažādi paņēmieni, lai šo faktoru pārvarētu. Tika piedāvāti speciāli vizīšu laiki tieši potenciālajām

pētījuma dalībniecēm (veselām kontroles grupas pārstāvēm), piedāvājums iesaistīt pacientes pētījumā tika izplatīts BKUS kolēģu, īpaši bērnu endokrinologu, vidū, kā arī informācija tika izplatīta sociālajos medijos. Strauju dalībnieku pieplūdumu gan nenovērojām, jo pētījums paredzēja stingrus izslēgšanas kritērijus (citas slimības, medikamentu lietošana), kā arī vairākas kontakta epizodes ar medicīnisko personālu PCOS un riska grupā – pirmā vizīte, analīžu nodošana, atkārtota vizīte un iekļaušana pētījumā. Savukārt kontroles grupas pārstāvēm, lai viņas tiktu iekļautas pētījumā, bija jāveic asins analīzes, kas citādi lielākoties nebūtu nepieciešamas un pusaudžu vecumā var sagādāt ievērojamu psiholoģisku diskomfortu (bija daļa potenciālo dalībnieču, kuras šī iemesla dēļ atteicās piedalīties). Arī pirmajā pētījuma sadaļā iekļauto pacienšu mātēm bija jāveic venopunkcija asiņu ņemšanai, tādēļ daļa no viņām atteicās piedalīties pētījumā. Grūtības pacienšu iekļaušanā sagādāja arī tas, ka obligāti vizītē, kurā notika iekļaušana pētījumā, bija nepieciešama pacientes mātes vai vismaz likumiskā pārstāvja klātbūtne, savukārt Pacientu tiesību likums nosaka, ka pacients viens pats var apmeklēt ārstu no 14 gadu vecuma. Turklāt, ņemot vērā jautājumu loku, ar kuru pacientes parasti vērsas pie ginekologa, viņas nereti nemaz nevēlas apspriest vizīti un tās norisi ar vecākiem vai likumiskajiem pārstāvjiem. Daļējs risinājums šai problēmai tika rasts kontroles grupas pārstāvju iesaistē – tika saņemta papildu CMĒK atļauja pacientes no 16 gadu vecuma iesaistīt pētījumā tikai ar pašu dalībnieču piekrišanu, bez vecāku klātbūtnes. Papildus tika nodrošināts, ka ģenētiskā materiāla analīze tiek uzsākta tikai tad, ja līdz 18 gadu un 3 mēnešu vecumam piekrišana dalībai pētījumā netiek atsaukta.

Ņemot vērā PCOS īpatnības (simptomu izpausmes plašās variācijas), ļoti sarežģīto patoģenēzi (mijiedarbojas dažādi endokrīni un vides faktori), iepriekš veikto pētījumu pretrunīgos ģenētiskos rezultātus, nav pārsteidzoši, ka konkrētu ģenētisko variāciju lomu PCOS attīstībā neatklājām. Lai pārliecinātos par rezultātu precizitāti, būtu jāveic vairāki soļi. Svarīgākais būtu arī šī jautājuma izpētē piesaistīt lielāku dalībnieku skaitu. Nākotnē plānots veikt pētījuma izlases

atkārtotu apzināšanu un novērošanu. Tas varētu mainīt dalībnieku proporciju PCOS grupā un riska grupā, jo vismaz daļai pacienšu no riska grupas būs attīstījies pilns PCOS. Vienlaikus plānota arī haplotipu analīze (apvienojot pacientus grupās pēc dažādām SNV kombinācijām viņu genotipos). Tāpat būtu mērķtiecīgi veikt *CYP21A2* gēna pilnu sekvencēšanu.

Secinājumi un priekšlikumi

Secinājumi:

1. Pusaudžu ar PCOS saistītos klīniskos simptomus nav iespējams prognozēt, balstoties uz viņu māšu PCOS simptomiem.
2. Analizētajām ģenētiskajām variācijām (*GNRHR* (rs104893837), *ESR2* (rs4986938), *LHCGR* (rs2293275), *FSHR* (rs6166, rs6165, rs2349415), *CYP21A2* (rs779300117, rs6467, rs387906510, rs6475, rs12530380, rs267606756)) nav saistības ar PCOS attīstību pusaudzēm ar PCOS. Arī riska grupas pacientēm šo variāciju biežums nebija lielāks kā veselām kontroles grupas pārstāvēm.
3. Pusaudzēm ar PCOS, kuras ir *ESR2* rs4986938 retākās alēles nesējas homozigotiskā stāvoklī, un pusaudzēm, kuru genotipā ir retāk sastopamā *LHCGR* rs2293275 alēle, ir augstāks kopējā testosterona līmenis asinīs nekā pacientēm, kuras nav šo alēļu nesējas.
4. Viszemākie AVSDZK rādītāji pusaudzēm ar PCOS ir komponentos, kas atspoguļo raizes par ķermeņa apmatojumu un ķermeņa masu.
5. Negausīgas ēšanas uzvedība pusaudzēm ar PCOS nav biežāk sastopama, salīdzinot ar kontroles grupas pārstāvēm.
6. Būtiskākie faktori, kas ietekmē AVSDZK pusaudzēm ar PCOS, ir pati PCOS diagnoze, negausīgas ēšanas skalas rezultāts un BMI procentile.

Priekšlikumi, balstoties uz pētījumā gūtajiem datiem:

1. Jāturpina izglītēt veselības aprūpes speciālisti par PCOS starppaaudžu saistību, kā arī PCOS pacientes par to, ka viņu tuvākajām radniecēm un radniekiem var būt ar PCOS saistīti veselības traucējumi, tādēļ īpaša uzmanība jāpievērš veselīgam dzīvesveidam.

2. PCOSQ instruments būtu jāievieš lietošanai plašā klīniskajā praksē, lai uzlabotu pacienta individuālo vajadzību izpratni un iespējas tās ietekmēt.
3. Negausīgas ēšanas skala, kas jau ir validēta Latvijas populācijā, var tikt ieviesta klīniskajā praksē, lai laikus pamanītu negausīgas ēšanas uzvedību dažādām pacientu grupām.
4. Ņemot vērā pētījumu atšķirīgos un reizēm konfliktējošos rezultātus, nepieciešams turpināt pētīt PCOS starppaudžu, ģenētiskos un AVSDZK aspektus lielākās pacientu grupās un turpināt sekot šī pētījuma dalībnieču kohortai ilgtermiņā.

Publikācijas par promocijas darba tēmu

Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskajās datubāzēs

1. Līdaka, L., Grasmanc, A., Lazdāne, G., Dzīvīte-Krišāne, I., Gailīte, L., Vīberga, I. 2021. Can a Mother's Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Related Symptoms be Used to Predict the Future Clinical Profile of PCOS in her Adolescent Daughter? A Pilot Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 26(1), 17–22. doi: 10.1080/13625187.2020.1795118.
2. Līdaka, L., Beķere, L., Rota, A., Isakova, J., Lazdāne, G., Ķīvīte-Urtāne, A., Dzīvīte-Krišāne, I., Kempa, I., Dobeļe, Z., Gailīte, L. 2021. Role of Single Nucleotide Variants in *FSHR*, *GNRHR*, *ESR2* and *LHCGR* Genes in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 11, 2327. doi: 10.3390/diagnostics11122327.
3. Līdaka, L., Beķere, L., Lazdāne, G., Dzīvīte-Krišāne, I., Ķīvīte-Urtāne, A., Gailīte, L. 2021. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia-Causing Alleles in Adolescent Girls with PCOS and in Risk Group for PCOS Development. *Diagnostics (Basel)*. 11(6):980. doi: 10.3390/diagnostics11060980.
4. Līdaka, L., Lazdāne, G., Ķīvīte-Urtāne, A., Gailīte, L., Dzīvīte-Krišāne, I., Stokenberga, I. 2022. Health-related Quality of Life and Binge Eating Among Adolescent Girls with PCOS. *The Journal of Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology (CEOG)*. 49(3). doi: 10.31083/j.ceog4903057

Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar mutisku referātu vai tēzes

1. 2018. gada Rīgas Stradiņa universitātes zinātniskā konference, Rīga, Latvija, 22.–23.03.18. (stenda referāts).
2. Latvijas Dzemdību speciālistu un ginekologu kongress, Rīga, Latvija, 20.–21. 04.18. (mutiska prezentācija).
3. The 16th Annual Meeting of the Androgen Excess-PCOS Society, Stokholma, Zviedrija, 23.–25.09.18. (stenda referāts).
4. The 57th Annual Meeting of European Society of Paediatric Endocrinology, Atēnas, Grieķija, 27.–29.09.18. (stenda referāts).

Literatūras saraksts

1. Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S. and Yildiz, B. O. 2004. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89. 2745–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181052>
2. Ding, T., Hardiman, P. J., Petersen, I., Wang, F.-F., Qu, F. and Baio, G. 2017. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 8. 96351. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.19180>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29221211>
3. Lauritsen, M. P., Bentzen, J. G., Pinborg, A., Loft, A., Forman, J. L., Thuesen, L. L., Cohen, A., Hougaard, D. M. and Nyboe Andersen, A. 2014. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum. Reprod.* 29. 791–801. <https://doi.org/10.1093/humrep/det469>
4. Naz, M. S. G., Tehrani, F. R. and Ozgoli, G. 2019. Polycystic ovary syndrome in adolescents: A qualitative study. *Psychol. Res. Behav. Manag.* 12. 715–723. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S207727>
5. Witchel, S. F., Oberfield, S., Rosenfield, R. L., Codner, E., Bonny, A., Ibáñez, L., Pena, A., Horikawa, R., Gomez-Lobo, V., Joel, D. et al. 2015. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm. Res. Paediatr.* 83. 376–389. <https://doi.org/10.1159/000375530>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833060>
6. Rotterdam 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 81. 19–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711538>
7. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E. et al. 2006. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91. 4237–4245. <https://doi.org/10.1210/JC.2006-0178>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940456>
8. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E. et al. 2009. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil. Steril.* 91. 456–88. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950759>
9. Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., Norman, R. J., Andersen, M., Azziz, R. et al. 2018. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 110. 364–379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033227>

10. Joham, A. E., Teede, H. J., Ranasinha, S., Zoungas, S. and Boyle, J. 2015. Prevalence of Infertility and Use of Fertility Treatment in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Data from a Large Community-Based Cohort Study. *J. Women's Heal.* 24. 299–307. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5000>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25654626>
11. Moran, L. J., Misso, M. L., Wild, R. A. and Norman, R. J. 2010. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 16. 347–63. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq001>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159883>
12. Shaw, L. J., Bairey Merz, C. N., Azziz, R., Stanczyk, F. Z., Sopko, G., Braunstein, G. D., Kelsey, S. F., Kip, K. E., Cooper-Dehoff, R. M., Johnson, B. D. et al. 2008. 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.* 93. 1276–84. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0425>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182456>
13. Roe, A. H., Prochaska, E., Smith, M., Sammel, M. and Dokras, A. 2013. Using the Androgen Excess – PCOS Society Criteria to Diagnose Polycystic Ovary Syndrome and the Risk of Metabolic Syndrome in Adolescents. *J. Pediatr.* 162. 937–941. <https://doi.org/10.1016/J.JPeds.2012.11.019>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23260096>
14. Wilson, N. A. and Peña, A. S. 2020. Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J. Paediatr. Child Health.* 56. 1351–1357. <https://doi.org/10.1111/jpc.15097>.
15. Lee, I., Cooney, L. G., Saini, S., Sammel, M. D., Allison, K. C. and Dokras, A. 2019. Increased odds of disordered eating in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eat. Weight Disord.* 24. 787–797. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0533-y>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29947018>
16. Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C. and Azziz, R. 2001. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil. Steril.* 75. 53–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163816>
17. Sir-Petermann, T., Codner, E., Pérez, V., Echiburú, B., Maliqueo, M., Ladrón de Guevara, A., Preisler, J., Crisosto, N., Sánchez, F., Cassorla, F. et al. 2009. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94. 1923–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2836>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223518>
18. Hoeger, K. M., Dokras, A. and Piltonen, T. 2021. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 106. E1071–E1083. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA839>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33211867>

19. Hiam, D., Moreno-Asso, A., Teede, H., Laven, J., Stepto, N., Moran, L. and Gibson-Helm, M. 2019. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies. *J. Clin. Med.* 8. 1606. <https://doi.org/10.3390/jcm8101606>.
20. Wang, L., Jia, P., Wolfinger, R. D., Chen, X. and Zhao, Z. 2011. Gene set analysis of genome-wide association studies: Methodological issues and perspectives. *Genomics*. 98. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2011.04.006>
21. Crespo, R. P., Bachega, T. A. S. S., Mendonça, B. B., Gomes, L. G., Crespo, R. P., Bachega, T. A. S. S., Mendonça, B. B. and Gomes, L. G. 2018. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Arch. Endocrinol. Metab.* 62. 352–361. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000049>
22. Moran, L. J., Norman, R. J. and Teede, H. J. 2015. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol. Metab.* 26. 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.12.003>
23. Rofey, D. L., Szigethy, E. M., Noll, R. B., Dahl, R. E., Lobst, E. and Arslanian, S. A. 2009. Cognitive-behavioral therapy for physical and emotional disturbances in adolescents with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *J. Pediatr. Psychol.* 34. 156–163. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn057>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18556675>
24. Krug, I., Giles, S. and Paganini, C. 2019. Binge eating in patients with polycystic ovary syndrome: Prevalence, causes, and management strategies. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 15. 1273–1285. <https://doi.org/10.2147/NDT.S168944>
25. Ferriman, D. and Gallwey, J. D. 1961. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 21. 1440–1447. <https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13892577>
26. Doshi, A., Zaheer, A. and Stiller, M. J. 1997. A comparison of current *acne* grading systems and proposal of a novel system. *Int. J. Dermatol.* 36. 416–418. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1997.00099.x>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9248884>
27. Cronin, L., Guyatt, G., Griffith, L., Wong, E., Azziz, R., Futterweit, W., Cook, D. and Dunaif, A. 1998. Development of a health-related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83. 1976–87. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4990>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626128>
28. Gormally, J., Black, S., Daston, S. and Rardin, D. 1982. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict. Behav.* 7. 47–55. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(82\)90024-7](https://doi.org/10.1016/0306-4603(82)90024-7). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7080884>
29. Vanags, E. 2013. *Negausīgas ēšanas, afektu, uzvertā stresa un ēšanas kompetences saistība indivīdiem ar dažādu ķermeņa masas indeksu: maģistra darbs: specialitāte - klīniskā psiholoģija, Rīga - Latvijas universitāte.*

30. World Health Organization 2019. WHODAS 2.0 Translation package WHODAS 2.0 TRANSLATION PACKAGE (VERSION 1.0) TRANSLATION AND LINGUISTIC EVALUATION PROTOCOL AND SUPPORTING MATERIAL I. Preface.
31. World Health Organization 2009. AnthroPlus for personal computers. Manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents.
32. World Health Organization Europe 2021. Nutrition, overweight and obesity Factsheet-Sustainable Development Goals: health targets. *World Heal. Organ.*
33. Unsal, T., Konac, E., Yesilkaya, E., Yilmaz, A., Bideci, A., Ilke Onen, H., Cinaz, P. and Menevse, A. 2009. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 26. 205–16. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9308-8>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387820>
34. Capalbo, A., Sagnella, F., Apa, R., Fulghesu, A. M., Lanzone, A., Morciano, A., Farcomeni, A., Gangale, M. F., Moro, F., Martinez, D. et al. 2012. The 312N variant of the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene (LHCGR) confers up to 2.7-fold increased risk of polycystic ovary syndrome in a Sardinian population. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 77. 113–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04372.x>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22356187>
35. Field, A. 2017. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics* | SAGE Publications Ltd.
36. Gambineri, A., Pelusi, C., Vicennati, V., Pagotto, U. and Pasquali, R. 2002. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26. 883–96. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801994>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12080440>
37. Pudule Iveta, Velika Biruta, Grīnberga Daiga, Gobiņa Inese, V. A. 2015. Latvijas skolēnu veselības paradumu pētījums. *Akadēmiskā dzīve*. Nr. 46 (2009), 42–50.
38. Leibel, N. I., Baumann, E. E., Kocherginsky, M. and Rosenfield, R. L. 2006. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91. 1275–83. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1707>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449341>
39. Hales, C. M., Carroll, M. D., Fryar, C. D. and Ogden, C. L. 2017. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29155689>
40. Donahue, R. P., Prineas, R. J., Gomez, O. and Hong, C. P. 1992. Familial resemblance of body fat distribution: the Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 16. 161–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1317824>
41. Sellers, T. A., Drinkard, C., Rich, S. S., Potter, J. D., Jeffery, R. W., Hong, C. P. and Folsom, A. R. 1994. Familial aggregation and heritability of waist-to-hip ratio in adult women: the Iowa Women's Health Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 18. 607–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7812414>

42. Vipin, V. P., Dabadghao, P., Shukla, M., Kapoor, A., Raghuvanshi, A. S. and Ramesh, V. 2016. Cardiovascular disease risk in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 105. 1338–1344.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.024>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26852421>
43. Yildiz, B. O., Yarali, H., Oguz, H. and Bayraktar, M. 2003. Glucose Intolerance, Insulin Resistance, and Hyperandrogenemia in First Degree Relatives of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88. 2031–2036. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021499>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727950>
44. Legro, R. S., Schlaff, W. D., Diamond, M. P., Coutifaris, C., Casson, P. R., Brzycki, R. G., Christman, G. M., Trussell, J. C., Krawetz, S. A., Snyder, P. J. et al. 2010. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95. 5305–13. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1123>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20826578>
45. Swanton, S., Choh, A. C., Lee, M., Laubach, L. L., Linderman, J. K., Czerwinski, S. A. and Peterson, M. J. 2017. Body mass index associations between mother and offspring from birth to age 18: the Fels Longitudinal Study. *Obes. Sci. Pract.* 3. 127–133. <https://doi.org/10.1002/OSP4.90>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28706730>
46. Cheang, K., Nestler, J. and Futterweit, W. 2008. Risk of Cardiovascular Events in Mothers of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr. Pract.* 14. 1084–1094. <https://doi.org/10.4158/EP.14.9.1084>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19158047>
47. Torvinen, A., Koivunen, R., Pouta, A., Franks, S., Martikainen, H., Bloigu, A., Hartikainen, A.-L., McCarthy, M. I., Ruokonen, A., Järvelin, M.-R. et al. 2011. Metabolic and reproductive characteristics of first-degree relatives of women with self-reported oligo-amenorrhoea and hirsutism. *Gynecol. Endocrinol.* 27. 630–5. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.520375>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923278>
48. Azziz, R., Sanchez, L. A., Knochenhauer, E. S., Moran, C., Lazenby, J., Stephens, K. C., Taylor, K. and Boots, L. R. 2004. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89. 453–62. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031122>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764747>
49. Stokenberga, I., Kivite, A. and Kelle, I. 2018. To Educate or to Be Educated? Parents' Attitude and Knowledge toward Sex Education in Latvia. 7th International Interdisciplinary Scientific Conference “Society. Health. Welfare. Contemporary Social Dynamics and Welfare”. Riga Stradins university.
50. Prom-Wormley, E., Adkins, A., Waldman, I. D. and Dick, D. 2017. Critical Issues in Genetic Association Studies. *Psychol. Sci. Under Scrut.* 10.1002/9781119095910.CH12.

51. Welt, C. K. 2021. Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: What is New? *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 50. 71–82. <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2020.10.006>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33518187>
52. Artimani, T., Saidijam, M., Aflatoonian, R., Amiri, I., Ashrafi, M., Shabab, N., Mohammadpour, N. and Mehdizadeh, M. 2015. Estrogen and progesterone receptor subtype expression in granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 31. 379–83. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.1001733>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25603724>
53. Jakimiuk, A. J., Weitsman, S. R., Yen, H.-W., Bogusiewicz, M. and Magoffin, D. A. 2002. Estrogen Receptor α and β Expression in Theca and Granulosa Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87. 5532–5538. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020323>
54. Kim, J. J., Choi, Y. M., Choung, S. H., Yoon, S. H., Lee, G. H. and Moon, S. Y. 2010. Estrogen receptor beta gene +1730 G/A polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 93. 1942–1947. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.040>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185861>
55. Liaquat, I., Jahan, N., Krikun, G. and Taylor, H. S. 2015. Genetic Polymorphisms in Pakistani Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod. Sci.* 22. 347–357. <https://doi.org/10.1177/1933719114542015>
56. Sundarajan, C., Liao, W. X., Roy, A. C. and Ng, S. C. 2001. Association between Estrogen Receptor- β Gene Polymorphisms and Ovulatory Dysfunctions in Patients with Menstrual Disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86. 135–139. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7098>
57. Rani, A. and Roy, A. C. 2005. Variation in the ER α and ER β Genes and Genetic Susceptibility to Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil. Steril.* 84. S443. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1158>
58. Valkenburg, O., Uitterlinden, A. G., Themmen, A. P., de Jong, F. H., Hofman, A., Fauser, B. C. J. M. and Laven, J. S. E. 2011. Genetic polymorphisms of the glucocorticoid receptor may affect the phenotype of women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 26. 2902–2911. <https://doi.org/10.1093/humrep/der222>
59. Nectaria, X., Leandros, L., Ioannis, G. and Agathocles, T. 2012. The importance of ER α and ER β gene polymorphisms in PCOS. *Gynecol. Endocrinol.* 28. 505–508. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.649811>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22296324>
60. Douma, Z., Dallel, M., Bahia, W., Ben Salem, A., Hachani Ben Ali, F., Almawi, W. Y., Lautier, C., Haydar, S., Grigorescu, F. and Mahjoub, T. 2020. Association of estrogen receptor gene variants (ESR1 and ESR2) with polycystic ovary syndrome in Tunisia. *Gene.* 741. 144560. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144560>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32169631>

61. Silva, F. S., Sóter, M. O., Sales, M. F., Candido, A. L., Reis, F. M., Silva, I. F. O., Sousa, M. O., Ferreira, C. N. and Gomes, K. B. 2015. Estrogen receptor alpha gene (ESR1) PvuII and XbaI polymorphisms are associated to metabolic and proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. *Gene*. 560. 44–49. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2015.01.037>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617525>
62. Qiao, J. and Han, B. 2019. *Diseases caused by mutations in luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor*. 69–89.
63. Owens, L. A., Kristensen, S. G., Lerner, A., Christopoulos, G., Lavery, S., Hanyaloglu, A. C., Hardy, K., Yding Andersen, C. and Franks, S. 2019. Gene Expression in Granulosa Cells From Small Antral Follicles From Women With or Without Polycystic Ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 104. 6182–6192. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00780>
64. Zou, J., Wu, D., Liu, Y. and Tan, S. 2019. Association of luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis. *Gynecol. Endocrinol.* 35. 81–85. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1498834>
65. Branavan, U., Muneeswaran, K., Wijesundera, S., Jayakody, S., Chandrasekharan, V. and Wijyaratne, C. 2018. Identification of selected genetic polymorphisms in polycystic ovary syndrome in Sri Lankan women using low cost genotyping techniques. *PLoS One*. 13. e0209830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209830>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30596735>
66. El-Shal, A. S., Zidan, H. E., Rashad, N. M., Abdelaziz, A. M. and Harira, M. M. 2016. Association between genes encoding components of the Luteinizing hormone/Luteinizing hormone-choriogonadotrophin receptor pathway and polycystic ovary syndrome in Egyptian women. *IUBMB Life*. 68. 23–36. <https://doi.org/10.1002/iub.1457>
67. Thathapudi, S., Kodati, V., Erukkambattu, J., Addepally, U. and Qurratulain, H. 2015. Association of luteinizing hormone chorionic gonadotropin receptor gene polymorphism (rs2293275) with polycystic ovarian syndrome. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 19. 128–32. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0249>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565299>
68. Bassiouny, Y. A., Rabie, W. A., Hassan, A. A. and Darwish, R. K. 2014. Association of the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 30. 428–30. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.895982>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24592983>
69. Valkenburg, O., Uitterlinden, A. G., Piersma, D., Hofman, A., Themmen, A. P. N., de Jong, F. H., Fauser, B. C. J. M. and Laven, J. S. E. 2009. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 24. 2014–22. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep113>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403562>

70. Almawi, W. Y., Hubail, B., Arekat, D. Z., Al-Farsi, S. M., Al-Kindi, S. K., Arekat, M. R., Mahmood, N. and Madan, S. 2015. Leutinizing hormone/choriagonadotropin receptor and follicle stimulating hormone receptor gene variants in polycystic ovary syndrome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 32. 607–614. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0427-0>
71. Fu, L., Zhang, Z., Zhang, A., Xu, J., Huang, X., Zheng, Q., Cao, Y., Wang, L. and Du, J. 2013. Association study between FSHR Ala307Thr and Ser680Asn variants and polycystic ovary syndrome (PCOS) in Northern Chinese Han women. *J. Assist. Reprod. Genet.* 30. 717–21. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9979-z>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536150>
72. Wu, X., Xu, S., Liu, J., Bi, X., Wu, Y. and Liu, J. 2014. Association between FSHR polymorphisms and polycystic ovary syndrome among Chinese women in north China. *J. Assist. Reprod. Genet.* 31. 371. <https://doi.org/10.1007/S10815-013-0166-Z>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24390680>
73. Mohiyiddeen, L., Salim, S., Mulugeta, B., McBurney, H., Newman, W. G., Pemberton, P. and Nardo, L. G. 2012. PCOS and peripheral AMH levels in relation to FSH receptor gene single nucleotide polymorphisms. *Gynecol. Endocrinol.* 28. 375–7. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.633649>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22429116>
74. Du, J., Zhang, W., Guo, L., Zhang, Z., Shi, H., Wang, J., Zhang, H., Gao, L., Feng, G. and He, L. 2010. Two FSHR variants, haplotypes and meta-analysis in Chinese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome. *Mol. Genet. Metab.* 100. 292–5. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.03.018>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399696>
75. Kim, J. J., Choi, Y. M., Hong, M. A., Chae, S. J., Hwang, K., Yoon, S. H., Ku, S. Y., Suh, C. S. and Kim, S. H. 2017. FSH receptor gene p. Thr307Ala and p. Asn680Ser polymorphisms are associated with the risk of polycystic ovary syndrome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 34. 1087–1093. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0953-z>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28547204>
76. Gu, B.-H., Park, J.-M. and Baek, K.-H. 2010. Genetic variations of follicle stimulating hormone receptor are associated with polycystic ovary syndrome. *Int. J. Mol. Med.* 26. 107–12. https://doi.org/10.3892/ijmm_00000441. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20514429>
77. Singhasena, W., Pantasri, T., Piromlertamorn, W., Samchinchom, S. and Vutyavanich, T. 2014. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism in chronic anovulatory women, with or without polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 12. 86. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-86>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25179311>
78. Dolfín, E., Guani, B., Lussiana, C., Mari, C., Restagno, G. and Revelli, A. 2011. FSH-receptor Ala307Thr polymorphism is associated to polycystic ovary syndrome and to a higher responsiveness to exogenous FSH in Italian women. *J. Assist. Reprod. Genet.* 28. 925–30. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9619-4>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792664>

79. Tong, Y., Liao, W. X., Roy, A. C. and Ng, S. C. 2001. Absence of mutations in the coding regions of follicle-stimulating hormone receptor gene in Singapore Chinese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome. *Horm. Metab. Res.* 33. 221–6. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14941>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11383926>
80. Laven, J. S. E., Mulders, A. G. M. G. J., Suryandari, D. A., Gromoll, J., Nieschlag, E., Fauser, B. C. J. M. and Simoni, M. 2003. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in women with normogonadotropic anovulatory infertility. *Fertil. Steril.* 80. 986–92. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)01115-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)01115-4). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556822>
81. Sudo, S., Kudo, M., Wada, S., Sato, O., Hsueh, A. J. W. and Fujimoto, S. 2002. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol. Hum. Reprod.* 8. 893–9. <https://doi.org/10.1093/molehr/8.10.893>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12356937>
82. Qiu, L., Liu, J. and Hei, Q. 2015. Association between two polymorphisms of follicle stimulating hormone receptor gene and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Chinese Med. Sci. J. = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih.* 30. 44–50. [https://doi.org/10.1016/s1001-9294\(15\)30008-0](https://doi.org/10.1016/s1001-9294(15)30008-0). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837360>
83. Chen, D.-J., Ding, R., Cao, J.-Y., Zhai, J.-X., Zhang, J.-X. and Ye, D.-Q. 2014. Two follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 182. 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.014>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25218548>
84. Shi, Y., Zhao, H., Shi, Y., Cao, Y., Yang, D., Li, Z., Zhang, B., Liang, X., Li, T., Chen, J. et al. 2012. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat. Genet.* 44. 1020–5. <https://doi.org/10.1038/ng.2384>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22885925>
85. Zhao, S., Tian, Y., Gao, X., Zhang, X., Liu, H., You, L., Cao, Y., Su, S., Chan, W.-Y., Sun, Y. et al. 2015. Family-based analysis of eight susceptibility loci in polycystic ovary syndrome. *Sci. Rep.* 5. 12619. <https://doi.org/10.1038/srep12619>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26220222>
86. Louwers, Y. V., Stolk, L., Uitterlinden, A. G. and Laven, J. S. E. 2013. Cross-Ethnic Meta-Analysis of Genetic Variants for Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
87. Du, T., Duan, Y., Li, K., Zhao, X., Ni, R., Li, Y. and Yang, D. 2015. Statistical genomic approach identifies association between FSHR polymorphisms and polycystic ovary morphology in women with polycystic ovary syndrome. *Biomed Res. Int.* 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/483726>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26273622>

88. Maggi, R., Cariboni, A. M., Marelli, M. M., Moretti, R. M., Andrè, V., Marzagalli, M. and Limonta, P. 2016. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum. Reprod. Update.* 22. 358–381. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv059>
89. Coutinho, E. A. and Kauffman, A. S. 2019. The Role of the Brain in the Pathogenesis and Physiology of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Med. Sci.* 7. <https://doi.org/10.3390/MEDSCI7080084>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31382541>
90. Caburet, S., Fruchter, R. B., Legois, B., Fellous, M., Shalev, S. and Veitia, R. A. 2017. A homozygous mutation of GNRHR in a familial case diagnosed with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 176. K9–K14. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0968>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28348023>
91. Chen, W.-Y., Du, Y.-Q., Guan, X., Zhang, H.-Y. and Liu, T. 2017. Effect of GnRHR polymorphisms on in vitro fertilization and embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome. *J. Hum. Genet.* 62. 1065–1071. <https://doi.org/10.1038/jhg.2017.85>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28878336>
92. Li, Q., Yang, G., Wang, Y., Zhang, X., Sang, Q., Wang, H., Zhao, X., Xing, Q., He, L. and Wang, L. 2011. Common genetic variation in the 3'-untranslated region of gonadotropin-releasing hormone receptor regulates gene expression in cells and is associated with thyroid function, insulin secretion as well as insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome patients. *Hum. Genet.* 129. 553–61. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-0954-4>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21274726>
93. Witchel, S. F., Lee, P. A., Suda-Hartman, M. and Hoffman, E. P. 1997. Hyperandrogenism and manifesting heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency. *Biochem. Mol. Med.* 62. 151–158. <https://doi.org/10.1006/bmme.1997.2632>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9441866>
94. Cisternino, M., Dondi, E., Martinetti, M., Lorini, R., Salvaneschi, L., Cuccia, M. and Severi, F. 1998. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation and evidence for CYP21B gene point mutations in true precocious puberty. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 48. 555–560. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00404.x>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9666866>
95. Dacou-Voutetakis, C. and Dracopoulou, M. 1999. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84. 1570–1574. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.5.5683>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10323382>
96. Escobar-Morreale, H. F., Sanchón, R. and San Millán, J. L. 2008. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93. 527–33. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2053>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000084>

97. Ghanaati, Z., Peters, H., Müller, S., Venz, M., Pfüller, B., Enchshargal, Z.-A., Rohde, W. and Dörner, G. 1999. Endocrinological and genetic studies in patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Neuro Endocrinol. Lett.* 20. 323–327. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460095>
98. Witchel, S. F. and Aston, C. E. 2000. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. In *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. J Pediatr Endocrinol Metab, Vol. 13, 1315–1317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117678>
99. Witchel, S. F., Kahsar-Miller, M., Aston, C. E., White, C. and Azziz, R. 2005. Prevalence of CYP21 mutations and IRS1 variant among women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess. *Fertil. Steril.* 83. 371–375. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.10.027>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705377>
100. Glintborg, D., Hermann, A. P., Brusgaard, K., Hangaard, J., Hagen, C. and Andersen, M. 2005. Significantly higher adrenocorticotropin-stimulated cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in 337 consecutive, premenopausal, caucasian, hirsute patients compared with healthy controls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90. 1347–1353. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1214>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598692>
101. Kelestimur, F., Everest, H., Dundar, M., Tanriverdi, F., White, C. and Witchel, S. F. 2009. The frequency of CYP 21 gene mutations in Turkish women with hyperandrogenism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 117. 205–208. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1081209>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19085698>
102. Pucci, L., Lucchesi, D., Longo, V., Prato, S., Deland Maffei, S. 2010. Lack of association between CYP21 V281L variant and polycystic ovary syndrome in Italian women. *Gynecol. Endocrinol.* 26. 596–599. <https://doi.org/10.3109/09513591003649849>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201644>
103. Settas, N., Dracopoulou-Vabouli, M., Dastamani, A., Katsikis, I., Chrousos, G., Panidis, D. and Dacou-Voutetakis, C. 2013. CYP21A2 mutations in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Horm. Metab. Res.* 45. 383–386. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1333727>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386413>
104. Polat, S., Karaburgu, S., Ünlühizarci, K., Dünder, M., Özkul, Y., Arslan, Y. K., Karaca, Z. and Kelestimur, F. 2019. Comprehensive genotyping of Turkish women with hirsutism. *J. Endocrinol. Invest.* 42. 1077–1087. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01028-3>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30811025>
105. MRC-Holland 2018. MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) General Protocol for the detection and quantification of DNA sequences.
106. Ostlere, L. S., Rumsby, G., Holownia, P., Jacobs, H. S., Rustin, M. H. A. and Honour, J. W. 1998. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of *acne*. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 48. 209–215. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.3811205.x>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9579234>

107. Araújo, R. S., Mendonca, B. B., Barbosa, Â. S., Lin, C. J., Marcondes, J. A. M., Billerbeck, A. E. C. and Bachega, T. A. S. S. 2007. Microconversion between CYP21A2 and CYP21A1P promoter regions causes the nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92. 4028–4034. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2163>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666484>
108. Trent, M. E., Rich, M., Austin, S. B., Gordon, C. M., Bryn Austin, S. and Gordon, C. M. 2002. Quality of Life in Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 156. 556. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.6.556>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038887>
109. Trent, M. E., Rich, M., Austin, S. B. and Gordon, C. M. 2003. Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: Implications for quality of life. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 16. 33–37. [https://doi.org/10.1016/S1083-3188\(02\)00205-X](https://doi.org/10.1016/S1083-3188(02)00205-X). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604144>
110. Trent, M., Austin, S. B., Rich, M. and Gordon, C. M. 2005. Overweight status of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: Body mass index as mediator of quality of life. *Ambul. Pediatr.* 5. 107–111. <https://doi.org/10.1367/A04-130R.1>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780012>
111. Harris-Glocker, M., Davidson, K., Kochman, L., Guzick, D. and Hoeger, K. 2010. Improvement in quality-of-life questionnaire measures in obese adolescent females with polycystic ovary syndrome treated with lifestyle changes and oral contraceptives, with or without metformin. *Fertil. Steril.* 93. 1016–1019. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.006>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19781696>
112. Jones, G. L., Hall, J. M., Lashen, H. L., Balen, A. H. and Ledger, W. L. 2011. Health-Related Quality of Life Among Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *JOGNN – J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 40. 577–588. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2011.01279.x>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22273414>
113. Nidhi, R., Padmalatha, V., Nagarathna, R. and Amritanshu, R. 2013. Effect of Yoga Program on Quality of Life in Adolescent Polycystic Ovarian Syndrome: A Randomized Control Trial. *Appl. Res. Qual. Life.* 8. 373–383. <https://doi.org/10.1007/s11482-012-9191-9>.
114. Guidi, J., Gambineri, A., Zanotti, L., Fanelli, F., Fava, G. A. and Pasquali, R. 2015. Psychological aspects of hyperandrogenic states in late adolescent and young women. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 83. 872–878. <https://doi.org/10.1111/cen.12783>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823959>
115. Çoban, Ö. G., Tulacı, Ö. D., Adanır, A. S. and Önder, A. 2019. Psychiatric Disorders, Self-Esteem, and Quality of Life in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 32. 600–604. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2019.07.008>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31362114>

116. Hopkins, C. S., Kimble, L. P., Hodges, H. F., Koci, A. F. and Mills, B. B. 2019. A mixed-methods study of coping and depression in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 31. 189–197. <https://doi.org/10.1097/JXX.000000000000125>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30681649>
117. Saei Ghare Naz, M., Ramezani Tehrani, F., Alavi Majd, H., Ahmadi, F., Ozgoli, G., Rashidi Fakari, F. and Ghasemi, V. 2019. The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Reprod. Biomed.* 17. 533–542. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i8.4818>
118. Naz, M. S. G., Tehrani, F. R., Lak, T. B., Mohammadzadeh, F., Nasiri, M., Badr, F. K. and Ozgoli, G. 2020. Quality of life and emotional states of depression, anxiety and stress in adolescents with polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *Psychol. Res. Behav. Manag.* 13. 203–209. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S241192>
119. Pekhlianov, B., Kolarov, G., Kavürdzhikova, S. and Stoïkov, S. 2006. Determinants of health related quality of life in women with polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo i Ginekol.* 45. 29–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17489165>
120. Inchley, J., Currie, D., Budisavljevic, S., Torsheim, T., Jåstad, A., Cosma, A., Kelly, C. and Már Arnarsson, Á. 2018. Spotlight on adolescent health and well-being survey in Europe and Canada International report VOLUME 1. KEY FINDINGS HBSC.
121. Dokras, A., Stener-Victorin, E., Yildiz, B. O., Li, R., Ottey, S., Shah, D., Epperson, N. and Teede, H. 2018. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 109. 888–899. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.038>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29778388>
122. Pirotta, S., Barillaro, M., Brennan, L., Grassi, A., Jeanes, Y., Joham, A., Kulkarni, J., Couch, L., Lim, S. and Moran, L. 2019. Disordered Eating Behaviours and Eating Disorders in Women in Australia with and Without Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. *J. Clin. Med.* 8. 1682. <https://doi.org/10.3390/jcm8101682>
123. Mizgier, M., Jarząbek-Bielecka, G., Opydo-Szymaczek, J., Wendland, N., Więckowska, B. and Kędzia, W. 2020. Risk Factors of Overweight and Obesity Related to Diet and Disordered Eating Attitudes in Adolescent Girls with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Med.* 9. 3041. <https://doi.org/10.3390/jcm9093041>
124. Karacan, E., Caglar, G. S., Gürsoy, A. Y. and Yilmaz, M. B. 2014. Body satisfaction and eating attitudes among girls and young women with and without polycystic ovary syndrome. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 27. 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2013.08.003>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602301>
125. Jeanes, Y. M., Reeves, S., Gibson, E. L., Piggott, C., May, V. A. and Hart, K. H. 2017. Binge eating behaviours and food cravings in women with Polycystic Ovary Syndrome. *Appetite.* 109. 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.010>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825940>

126. 126. Witchel, S. F., Teede, H. J. and Peña, A. S. 2020. Curtailing PCOS. *Pediatr. Res.* 87. 353–361. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0615-1>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31627209>
127. 127. Greenwood, E. A., Pasch, L. A., Cedars, M. I. and Huddleston, H. G. 2020. Obesity and depression are risk factors for future eating disorder-related attitudes and behaviors in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 113. 1039–1049. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.016>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32386615>

Pateicības

Vēlos izteikt vislielāko pateicību par iedrošinājumu, pacietību un veltīto laiku savām darba vadītājām **prof. Guntai Lazdānei** un **Dr. med. Lindai Gailītei**. Paldies arī par nenogurstošu palīdzību zinātniskajām konsultantēm **asoc. prof. Andai Ķīvītei-Urtānei**, **asoc. prof. Ievai Stokenbergai** un **asoc. prof. Ivetai Dzīvītei-Krišānei**. Šis darbs nekad nebūtu sācies bez **prof. Ilzes Vībergas** atbalsta un ieguldījuma.

Pateicība visam Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskās laboratorijas kolektīvam, īpaši **Adelei Rotai**, **Dmitrijam Rotam**, **Ingai Kempai**, **Zanei Dobelei**, **Jekaterinai Isakovai**.

Īpašs paldies **Lainei Beķerei**, kura “ielēca” šajā darbā un bija man neatsverams palīgs tā pabeigšanā. Pateicība **Ilzei Apinei** par padomiem un atbalstu.

Esmu ļoti pateicīga savai ģimenei – vīram **Kristeram** un meitai **Austrai** – par viņu iecietību un sapratni.

Vēlos izteikt pateicību pētījumā iesaistītajiem pacientiem un viņu vecākiem par nesavtīgi veltīto laiku zinātnes attīstībai.

Pateicība *Roche* akadēmijai un Rīgas Stradiņa universitātei par finansiālo atbalstu pētījuma tapšanā.

Darbs ir veltīts **prof. Ilzes Vībergas** piemiņai. No visas sirds ceru, ka viņa ir kopā ar mums.