КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПСИХОЛОГИЧЕСКА ОЦЕНКА И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТКИ С НЕКЛАСИЧЕСКА ВРОДЕНА НАДБЪБРЕЧНА ХИПЕРПЛАЗИЯ

Теодора Карамфилова[1], Соня Галчева[1,2]

[1]УМБАЛ „Света Марина“ – Варна
[2]Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

CLINICAL-LABORATORY CHARACTERISTICS, PSYCHOLOGICAL ASSESSMENT AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH NON-CLASSICAL CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Teodora Karamfilova[1], Sonya Galcheva[1,2]

[1]St. Marina University Hospital, Varna
[2]Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Некласическата вродената надбъбречна хиперплазия (НВНХ) е автозомно-рецесивно заболяване, причинено от частичен или пълен 21-хидроксилазен дефицит, обуславящ повишено производство на надбъбречни андрогени и стероидни прекурсори. Като хиперандрогенно състояние то влияе негативно върху психологическото здраве и качеството на живот.

Цел: *Да се оценят клинико-лабораторният профил, психологическото здраве и качеството на живот при пациентки с НВНХ в сравнение със здрави контроли.*

Материали и методи: *Трансверзално проучване с участие на 34 пациентки с НВНХ (средна възраст 16,2±3,4 години) и 34 здрави контроли (средна възраст 15,0±3,1 години). Бяха събрани данни относно антропометрия, клинични и лабораторни характеристики на хиперандрогенизъм и менструални нарушения. Валидиран кратък въпросник за качеството на живот-26 на Световната здравна организация (СЗО) беше използван за оценка на физическото (D1) и психологическото (D2) здраве, социалните взаимоотношения (D3) и околната среда (D4). Психологическата оценка беше оценена с помощта на стандартизиран въпросник EDI-3.*

Резултати: *Хирзутизмът и акнето са по-чести при момичетата с НВНХ, демонстриращи*

ABSTRACT

Non-classical congenital adrenal hyperplasia (NCCAH) is a common autosomal recessive disease caused by partial or complete 21-hydroxylase deficiency, causing increased production of adrenal androgens and steroid precursors. As a hyperandrogenic condition, it negatively affects psychological health and quality of life.

Aim*: To evaluate the clinical-laboratory profile, psychological health, and quality of life in patients with NCCAH compared to healthy controls.*

Materials and methods*: A cross-sectional study was conducted. It included 34 patients with NCCAH (mean age 16.2±3.4 years) and 34 healthy controls (mean age 15.0±3.1 years). Data on anthropometry, clinical and laboratory features of hyperandrogenism, and menstrual irregularities were collected. A validated World Health Organization (WHO) Quality of Life Questionnaire-26 was used to assess physical (D1) and psychological (D2) health, social relationships (D3), and environment (D4). Psychological assessment was evaluated using the EDI-3 standardized questionnaire.*

Results*: Hirsutism and acne were more common in girls with NCCAH, also showing a higher Ferriman-Gallwey score (18.7±5.3 vs 7.7±8.3, p<0.001) correlating with Androstendione and 17OHProgesterone levels (r=0.519, p<0.001, r=0.424, p<0.001). The presence of overweight or obesity was found in 17.7% of*

по-висок Ferriman-Gallwey скор спрямо здравите контроли (18,7±5,3 срещу 7,7±8,3, p<0,001), което е в корелация с нивата на андростендион и 17OH-прогестерон (r=0,519, p<0,001 и r=0,424, p<0,001 съответно). Наличието на наднормено тегло/затлъстяване се установява при 17,7% от всички участници, без значима разлика между групите. Анализирайки въпросника за качеството на живот на СЗО, момичетата с НВНХ показват значително по-ниски резултати за физическо и психологическо здраве, както и влошени EDI-3 резултати при 8 от използваните психологически скали.

Заключение: *Момичета с НВНХ се изявяват с клиничен и биохимичен хиперандрогенизъм, водещи до нарушено качество на живот и психологическо здраве.*

Ключови думи: *некласическа ВНХ, хиперандрогенизъм, качество на живот, психологическо здраве*

all participants, with no significant difference between groups. Analyzing the WHOBrief QoL questionnaire, the NCCAH girls showed significantly lower physical and psychological health scores as well as worse EDI-3 scores on 8 of all the psychological scales used.

Conclusion: *Girls with NCCAH commonly demonstrate both clinical and biochemical hyperandrogenism, which is closely associated with impaired QoL and psychological health.*

Keywords: *nonclassical congenital adrenal hyperplasia, hyperandrogenism, psychological assessment, quality of life*

ВЪВЕДЕНИЕ

Вродената надбъбречна хиперплазия (ВНХ) обхваща група автозомно-рецесивни наследствени заболявания, дължащи се на нарушен синтез на стероидни хормони поради ензимен дефицит и се характеризира със свръхпроизводство на андрогени и различна степен на дефицит на кортизол и алдостерон. В над 95% от случаите се дължи на мутации в CYP21A2 гена, кодиращ ензима 21-хидроксилаза (1). ВНХ е често срещано заболяване, като при най-леката й клинична форма - некласическа ВНХ (НВНХ), има остатъчна ензимна активност (30–50%), което обуславя нормални базални нива на кортизол и алдостерон с повишено производство на надбъбречни андрогени и стероидни прекурсори (2).

НВНХ се изявява обичайно в юношеска или млада възраст със симптоми на хиперандрогенизъм и е водеща диференциална диагноза за синдрома на поликистоза на яйчниците. Хирзутизмът е най-честата клинична проява при пациентки с НВНХ (3), като тежестта му нараства с възрастта, подчертавайки прогресивния характер на заболяването. Акнето се съобщава при почти 33% от момичетата с НВНХ (4), като най-засегнатите зони са лице, рамене, шия и около мамилите, а тежестта му варира при различните индивиди (5). Менструалните нарушения, включително олигоменорея или вторична аменорея, се установяват често при девойки с НВНХ след настъпване на менархе (6), а средната честота на затлъстяване при момичетата с НВНХ е около 35%, което надвишава тази в общата популация (7). Важно е да се отбележи, че водеща роля при диагностицирането, проследяването и лечението на пациенти с НВНХ има установяването и на биохимичния хиперандрогенизъм, с измерване на повишени нива на надбъбречните андрогени и андрогенни прекурсори - тестостерон, андростендион, дихидротестостерон и 17-хидрокси прогестерон (17OHP) (8).

През последните години все по-голям интерес при пациенти с класическа ВНХ представлява изучаването на влиянието на андрогените върху психическото състояние и социалното поведение, както и асоциираните с риска от нарушен фертилитет емоционални проблеми. В същото време проучванията върху психологическото състояние и качеството на живот (QoL) при пациентите с НВНХ са оскъдни, въпреки че те също са изправени пред предизвикателството да живеят с хронично заболяване, с риск от развитие на дългосрочни усложнения и необходимост от продължително лечение с кортикостероиди (9,10,11). Установява се негативният ефект на хиперандрогенните клинични изяви като акне, хирзутизъм и репродуктивни проблеми при пациентки с НВНХ (12,13,14), водещи до психологичен дискомфорт и социален стрес. Откриват се и отклонения в субективния жизнен статус, съчетани с емоционални проблеми, повишена

тревожност и тенденция към депресивни синдроми (15). Проучванията върху QoL и психологичния статус при деца с НВНХ са много оскъдни и с противоречиви резултати (16,17), но всички доказват наличието на значима връзка между социалното възприятие, емоционалната нестабилност и влошеното QoL при пациентките с дефицит на 21-хидроксилаза и съпътстващ хиперандрогенизъм (18,19). Андрогенният ефект се асоциира с развитие на вирилизация и дефеминизация, множество съпътстващи заболявания, включително и психиатрични (20), с нарушено психологическо здраве сред пациенти с НВНХ (21). По тази причина се препоръчва навременна оценка на хиперандрогенизма независимо от възрастта на пациентите, включително и в предпубертетна възраст (22), с цел предотвратяване на ранните и късните усложнения от андрогенния излишък и осигуряване на по-добро влияние върху психологическия статус и QoL (23).

ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да се оценят клинико-лабораторният профил, психологическото здраве и качеството на живот при пациентки с НВНХ в сравнение със здрави контроли.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В проучването взеха участие 68 момичета и жени на възраст от 10 до 27 години, след подписано информирано съгласие, одобрено от Комисията по етика към МУ-Варна (Разрешение № 88/28.11.2019 г.). Участниците бяха разпределени в 2 групи: пациентки с НВНХ (n=34) на средна възраст 16,2±3,4 г. и здрави контроли (n=34) на средна възраст 15,0± 3,1 г. При всички се проведе пълен клиничен преглед и ауксологична оценка с измерване на ръст и тегло по стандартна техника, с изчисление на индекса на телесна маса (ИТМ). Честотата на наднормено тегло/затлъстяване се определи чрез IOTF-специфичните за възрастта и пола стойности за ИТМ. Чрез анкетен и физикален метод бе оценено наличието на клиничен хиперандрогенизъм (хирзутизъм, акне, косопад) и менструални нарушения, а за оценка на хирзутизма се използва Ferriman-Gallwey скалата (11). При всички участнички се изследваха метаболитни (глюкоза, общ холестерол, триглицериди, LDL-холестерол, HDL-холестерол) и хормонални (инсулин, тестостерон, андростендион, дехидроепиандростерон-сулфат (DHEA-S), 17OHP) показатели, използвайки търговски лабораторни китове и специфика на изследване съгласно препоръките на производителя.

Валидиран кратък въпросник на Световната здравна организация (СЗО) бе използван за оценка на качеството на живот чрез анализ на 26 елемента, групирани в 4 области: физическо (D1) и психологическо (D2) здраве, социални взаимоотношения (D3) и околна среда (D4) (https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref). Всеки отделен елемент от въпросника бе оценен от 1 до 5 по петстепенна ординална скала за отговор, с последващо линейно трансформиране на резултатите в точки от 0 до 100.

Психологическата оценка бе направена с помощта на стандартизиран въпросник EDI-3, състоящ се от 91 елемента, организирани в 12 основни скали (https://www.eat-26.com/eating-disorder-inventory-3). Девет от тези скали са психологически, а три оценяват нагласите спрямо храненето и отношението към фигурата - стремеж към слаба фигура, булимия и неудовлетвореност от фигурата. Резултатите се представиха чрез интерпретативен графичен доклад, в стандартни Т-точки, с нормиране за възрастите от 10 до 73 години.

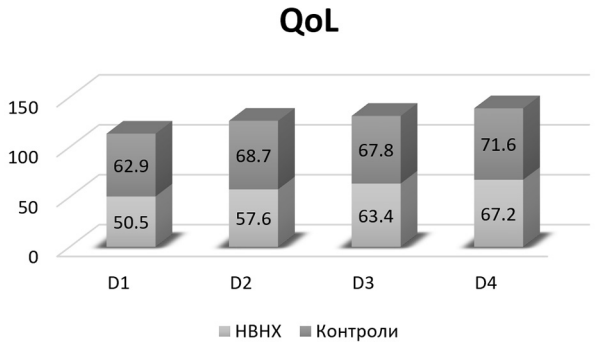
Данните от изследването бяха обработени с помощта на статистическа програма SPSS for Windows 25.0.

РЕЗУЛТАТИ

Клиничният и лабораторният профил на участниците от двете групи са представени в табл. 1. Хирзутизмът, акнето и косопадът са сигнификантно по-чести при момичетата с НВНХ в сравнение със здравата кохорта. Не се установява сигнификантна разлика в честотата на менструалните нарушения между групите. Изчисленият среден резултат по скалата Ferriman-Gallwey е по-висок при момичета с НВНХ (18,7±5,3 срещу 7,7±8,3, $p<0,001$) и е в права зависимост от нивата на андростендион и 17OHP ($r_{андростендион}=0,519$, $p<0,001$ и $r_{17OHP}=0,424$, $p<0,001$ съответно). Базалните нива на андростендион и 17OHP са значително по-високи при пациентките с НВНХ. Общата честота на наднормено тегло/затлъстяване е 17,7%, като не се установява значима разлика между групите. Сигнификантни разлики не се доказват и по отношение на изследваните метаболитни показатели. Пациентките с НВНХ показват влошено физическо и психологическо здраве в сравнение със здравите контроли (фиг. 1). Психологичният статус на момичетата корелира отрицателно с наличието на хирзутизъм

Табл. 1. Клинични и лабораторни характеристики на пациентките с НВНХ и контролната група

Характеристики	НВНХ	Контроли	p-стойност
Ръст (см)	159,2±6,6	161,4±6,0	NS
Тегло (кг)	57,3±12	58,9±9,2	NS
ИТМ (кг/м^2)	22,6±4,3	22,4±3,2	NS
Обиколка корем (см)	74,9±9,7	72,7±7,4	NS
САН (mmHg)	106,6	108,6	NS
ДАН (mmHg)	68,4	71,3	NS
Хирзутизъм (%)	80,5	19,5	**<0,001**
Акне (%)	80	20	**<0,001**
Косопад (%)	64	11,8	**<0,001**
Менструални нарушения (%)	38,2	23,4	NS
Наднормено тегло/затлъстяване (%)	20,6	23,4	NS
Кр. глюкоза (mmol/l)	4,6±0,4	4,4±0,52	NS
Холестерол (mmol/l)	3,9±0,9	3,8±0,97	NS
Триглицериди (mmol/l)	0,8±0,3	0,8±0,3	NS
HDL-холестерол (mmol/l)	1,6±0,3	1,6±0,9	NS
LDL-холестерол (mmol/l)	2,2±0,5	2,1±0,6	NS
LH (mUI/mL)	5,5±3,2	5,4±3,8	NS
FSH (mUI/mL)	5,5±2,5	4,7±1,9	NS
Инсулин (uIU/mL)	13,3±4,1	13,1±8,2	NS
Тестостерон (nmol/l)	1,6±0,7	1,3±0,6	**0,025**
Андростендион (nmol/l)	15,4±6,7	9,8±5,3	**<0,001**
DHEAS (umol/l)	8,0±5,5	6,8±3,7	NS
17-OHP (ng/ml)	2,2±1,3	0,8±0,6	**<0,001**



Фиг. 1. Сравнение на показателите за оценка на качеството на живот (QoL) при пациентки с НВНХ и здрави контроли. Резултатите са представени като %

(r=-0,306 p=0,012), акне (r=-0,333, p=0,006) и косопад (r=-0,333, p=0,006).

При обработка на резултатите от EDI-3 въпросника се установи сигнификантно по-висок скор, отговарящ на по-ниска психологическа оценка за 8 от приложените скали при момичетата с НВНХ в сравнение със здравите контроли (табл. 2).

ОБСЪЖДАНЕ

НВНХ е хиперандрогенен симптомокомплекс с изразен клиничен полиморфизъм. В нашето проучване хирзутизмът, акнето и косопадът са най-честите андрогенни прояви, като тези резултати са в потвърждение на данните от многоцентрово проучване върху 220 пациентки с НВНХ. Съгласно това изследване основните представящи клинични характеристики са хирзутизъм (59%), акне (33%) и косопад (8%), като в 11% от случаите първата клинична изява е налице преди навършване на 10-годишна възраст, а при 80% се проявява на възраст между 10 и 40 години (6). В друго проучване сред 950 хиперандрогенни жени Lividas et al. доказват наличие на НВНХ при 4,2% от участниците, като менструалните нарушения са значима част от клиничния симптомокомплекс (12). В изследваната от нас група не се установява разлика в честотата на тези нарушения между здравите контроли и пациентките с НВНХ.

Адекватно на клиничните прояви на хиперандрогенизъм момичетата с НВНХ демонстрират значително по-високи серумни концентра-

Табл. 2. Резултати от въпросник за психологическа оценка при пациентките с НВНХ и здрави контроли

EDI 3	НВНХ	Контроли	p-стойност
Междуличностна алиенация	56,1±9,5	50,9±7,9	0,017
Интероцептивни дефицити	57,4±13,5	52,0±8,7	0,05
Емоционална дисрегулация	63,0±14,8	53,8±10,6	0,004
Ниска самооценка	58,7±9,1	52,7±7,8	0,005
Афективни проблеми	61,0±15,3	53,5±10,2	0,020
Обща психологическа неприспособимост	60,0±12,0	53,7±8,1	0,013
Свръхконтрол	54,0±11,2	49,6±6,6	0,05
Личностна алиенация	58,7±11,0	54,9±7,7	NS
Неувереност в междуличностните отношения	54,9±9,0	53,3±9,7	NS
Перфекционизъм	50,7±12,2	47,8±9,0	NS
Аскетизъм	56,3±11,9	52,7±10,9	NS
Страх от зрелостта	53,9±10,2	52,5±9,1	NS
Неефективност	59,6±9,4	54,3±7,3	0,01
Междуличностни проблеми	56,0±9,1	52,7±9,1	NS

ции на тестостерон, андростендион и 17OHP. Тези резултати са в съответствие с данните от съществуващите до момента проучвания (5,12).

Честотата на наднорменото тегло/затлъстяването при деца и възрастни с НВНХ е около 35% (7), като в изследваната от нас кохорта тя е без значима разлика между пациентките и здравите контроли.

Анализирайки резултатите от въпросника за QoL на СЗО, установихме нарушено физическо и психологическо здраве сред момичетата с НВНХ в сравнение с контролната група. В световната литература данните с оценка на QoL при пациенти с НВНХ са оскъдни и с противоречиви резултати. Т. напр. Ferreira и съавт. не откриват значима разлика в качеството на живот при деца с НВНХ във възрастовия диапазон между 2 и 18 години, но при пациентите между 8 и 12 години се отчита влошено психосоциално здраве, емоционално и училищно функциониране (16). Brener и съавт. не откриват сигнификантна разлика в показателите на QoL между пациенти с лека форма на ВНХ и техните здрави братя и сестри (10). Varni и съавт. доказват сигнификантно по-нисък резултат по отношение на психосоциално здраве при девойки с НВНХ в сравнение с контролната популация (18).

Подлежащият хиперандрогенизъм обуславя дългосрочните неблагоприятни последици в емоционално и психологическо отношение при жени с НВНХ (22). В анкетираните от нас групи чрез EDI-3 въпросник се установи, че девойките с НВНХ имат значително по-ниска психологическа оценка, с по-висок риск за междуличностно отчуждение, интероцептивни дефицити, емоционална дисрегулация, ниско самочувствие, комбинирани афективни проблеми, обща психологическа дезадаптация, неефективност и свръхконтрол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НВНХ е генетично заболяване, което може да се прояви в детството, юношеството или в зряла възраст. Клиничните симптоми са основно в резултат на андрогенен излишък, като пациентките с НВНХ демонстрират сигнификантно по-високи серумни концентрации на тестостерон, андростендион и 17OHP. НВНХ, като хиперандрогенно състояние, обуславя нарушено качество на живот, с влошено физическо и психологическо здраве още в детско-юношеска възраст. Всичко това изисква прилагането на мерки, насочени към ранната диагностика и лечение.

Финансиране

Публикацията е резултат от изпълнението на научен проект № 20026 „Кардиометаболитни промени и оценка на някои психологически аспекти при девойки и млади жени с некласическа форма на вродена надбъбречна хиперплазия“, финансиран от Фонд „Наука“ при МУ-Варна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Uslar T, Olmos R, Martínez-Aguayo A, Baudrand R. Clinical Update on Congenital

Adrenal Hyperplasia: Recommendations from a Multidisciplinary Adrenal Program. J. Clin. Med. 2023, 12, 3128. https://doi.org/10.3390/jcm12093128

2. Berglund A, Ornstrup MJ, Lind-Holst M, Dunø M, Bækvad-Hansen M, Juul A, Borch L, et al. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population-based study. The Lancet Regional Health - Europe, 28, [100598]. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100598

3. Voutilainen R, Jääskeläinen J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. J Steroid Biochem Mol Biol. (2015) 145:226–36. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.06.004

4. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. (2006) 91:3451–6. doi: 10.1210/jc.2006-0062

5. Trakakis E, Papadavid E, Dalamaga M, Koumaki D, Stavrianeas N, Rigopoulos D, et al. Prevalence of non-classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Greek women with acne: a hospital-based cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2013) 27:1448–51. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04613.x

6. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. Am J Obstet Gynecol. (2000) 183:1468–74. doi: 10.1067/mob.2000.108020

7. Finkielstain GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al.. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. (2012) 97:4429–38. 10.1210/jc.2012-2102

8. Карамфилова Т., Галчева С., Йотова В. Некласическа вродена надбъбречна хиперплазия при девойки и жени - клинични и параклинични характеристики. Списание Наука Ендокринология 2022;1;7-11;ISSN 1313-0897

9. Zainuddin AA, Grover SR, Ghani A, Azurah N, Wu LL, Rasat R et al. Health-related quality of life of female patients with congenital adrenal hyperplasia in Malaysia. Health Qual Life Outcomes 18, 258 (2020). https://doi.org/10.1186/s12955-020-01515-9

10. Brener A, Segev-Becker A, Weintrob N, Stein R, Interator H, Schachter-Davidov A et.al Health-related quality of life in children and adolescents with nonclassic congenital adrenal.Endocr Pract. 2019 Aug;25(8):794-799. doi: 10.4158/EP-2018-0617. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31013157.

11. Halper A, Hooke MC, Gonzalez-Bolanos MT, Vanderburg N, Tran TN, Torkelson J et.al Health-related quality of life in children with congenital adrenal hyperplasia. Health Qual Life Outcomes. 2017 Oct 6;15(1):194. doi: 10.1186/s12955-017-0769-7. PMID: 28985742; PMCID: PMC5639595.

12. Livadas S, Bothou C. Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): A Patient-Oriented Approach. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Jun 6;10:366. doi: 10.3389/fendo.2019.00366. PMID: 31244776; PMCID: PMC6563652.

13. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5-12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav. 2004 Apr;33(2):97-104. doi: 10.1023/b:aseb.0000014324.25718.51. PMID: 15146142.

14. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. Arch Sex Behav. 2008 Feb;37(1):85-99. doi: 10.1007/s10508-007-9265-1. PMID: 18157628.

15. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S et.al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov;95(11):5110-21. doi: 10.1210/jc.2010-0917. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20719839; PMCID: PMC3066446.

16. Ferreira MJ, Moita R, Canha M, Ferreira S, Costa C, Almeida P et.al. Quality of Life in Children Diagnosed With Non-classic Congenital Adrenal Hyperplasia. Cureus. 2021 Oct 21;13(10):e18937. doi: 10.7759/cureus.18937. PMID: 34812321; PMCID: PMC8604433.

17. Sanches SA, Wiegers TA, Otten BJ, Claahsen-van der Grinten HL. Physical, social and societal functioning of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and their parents, in a Dutch population. Int J Pediatr Endocrinol. 2012 Feb 2;2012(1):2. doi: 10.1186/1687-9856-2012-2. PMID: 22300447; PMCID: PMC3292980.

18. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. Ambul Pediatr. 2003 Nov-Dec;3(6):329-41. doi: 10.1367/1539-4409(2003)003<0329:tpaapp>2.0.co;2. PMID: 14616041.

19. Lima L, Guerra MP, Lemos MS. Adaptation of the generic scale of the Pediatric Quality of Life Inventory — Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 — PedsQL, to a Portuguese population (Article in Portuguese) https://repositorio aberto.up.pt/bitstream/10216/15721/2/84939.pdf Rev Port Saúde Pública 2009;2015:83–96

20. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. Metab Syndr Relat Disord. 2010 Oct;8(5):375-94. doi: 10.1089/met.2010.0039. PMID: 20939704; PMCID: PMC3125559.

21. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. Arch Sex Behav. 2006 Dec;35(6):667-84. doi: 10.1007/s10508-006-9068-9. Epub 2006 Aug 11. PMID: 16902816.

22. Daan NM, Jaspers L, Koster MP, Broekmans FJ, de Rijke YB, Franco OH et.al. Androgen levels in women with various forms of ovarian dysfunction: associations with cardiometabolic features. Hum Reprod. 2015 Oct;30(10):2376-86. doi: 10.1093/humrep/dev195. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26269538.

23. Daan NM, Jaspers L, Koster MP, Broekmans FJ, de Rijke YB, Franco OH et.al. Androgen levels in women with various forms of ovarian dysfunction: associations with cardiometabolic features. Hum Reprod. 2015 Oct;30(10):2376-86. doi: 10.1093/humrep/dev195. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26269538.

Адрес за кореспонденция:
Теодора Карамфилова
Клиника по педиатрия
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: teodora_karamfilova@abv.bg