

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**  
**Ръководител: Проф. Д-р Асен Николов**

**Д-Р СЕСИЛ ЕРОЛОВА КЕДИКОВА-АНДРЕЕВА**

**МЕНСТРУАЛНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДЕВОЙКИ С  
НАДНОРМЕНО ТЕГЛО В ПУБЕРТЕТНО-ЮНОШЕСКА  
ВЪЗРАСТ**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен  
„ДОКТОР”

Професионално направление: медицина  
Научна специалност: Акушерство и гинекология, шифър 03.01.45  
Научен ръководител: Доц. Д-р Милко Сираков

**Рецензенти:**

Проф. Д-р Благовест Пехливанов

Доц. Д-р Борислав Маринов

София, 2012

Дисертационният труд е написан на 123 стандартни страници. От тях на 20 страници са представени използваните литературни източници. Библиографската справка включва 235 автора - 12 на кирилица и 223 на латиница. Материалът е онагледен с 11 фигури и 67 таблици.

Изследванията са проведени в клинична база СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД-София; Клиника по репродуктивна медицина и детско-юношеска гинекология.

Във връзка с дисертацията са издадени 8 публикации, една от които – чуждестранна с Impact Factor: 1.581

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедра по акушерство и гинекология, Медицински университет – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 14.02.2013г. от .... ч. в Аудиторията на СБАЛАГ „Майчин дом”, гр. София, ул. „Здраве” № 2, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София и въз основа на Заповед

№.....на МУ – София, пред научно жури в състав:

Рецензенти: Проф. Д-р Благовест Костадинов Пехливанов, дмн

Доц. Д-р Борислав Маринов Маринов, дм

Становище: Доц. Д-р Милко Маринов Сираков, дм

Доц. д-р Мария Миткова Орбецова, дм

Доц. Д-р Чайка Кирилова Петрова, дм

## СЪКРАЩЕНИЯ

ДИ – доверителен интервал  
ЗДТ2 – захарен диабет тип 2  
ИР – инсулинова резистентност  
МН – менструални нарушения  
ОГТТ – перорален глюкозотолерантен тест  
ОК – орални контрацептиви  
СЗО – Световна здравна организация  
СПКЯ – синдром на поликистозните яйчници  
ССЗ – сърдечно-съдови заболявания  
ХХЯ – хипоталамус –хипофиза-яйчник

$\bar{X}$  - средна стойност  
BMI – body mass index  
CI – confidence interval  
DHEAS – dehydroepiandrosterone – sulfate  
E<sub>2</sub> – estradiol  
FSH – follicle-stimulating hormone  
GnRH – gonadotropin-releasing hormone  
HDL – high density lipoprotein  
HOMA – homeostasis model assesement  
IRI – immunoreactive insulin  
LDL – low density lipoprotein  
LH – luteinizing hormone  
LH-RH - luteinizing hormone releasing hormone  
N – number  
OR – odds ratio  
P – грешка  
RR – Riva Rochi  
SD – standard deviation  
SHBG – sex hormone-binding globulin  
Sp - standard deviation of the population  
T – testosterone  
TSH – thyroid-stimulating hormone  
WHO – World Health Organization

## **СЪДЪРЖАНИЕ:**

<b>1. Въведение.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Цел и задачи.....</b>	<b>6</b>
<b>3. Материали и методи на изследванията.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Резултати.....</b>	<b>17</b>
4.1. Честотно разпределение на девойките с наднормено тегло, затлъстяване и инсулинова резистентност в отделните групи на разглежданата извадка.....	17
4.2. Разпределение на мастната тъкан и водно съдържимо в телесния състав на девойките в разглежданите групи.....	21
4.3. Фактори за възникване на менструални нарушения.....	23
4.4. Сравнение на обследваните параметри между групите.....	30
4.5. Корелация на лептин, адипонектин и SHBG с обследваните параметри.....	33
4.6. Взаимовръзка на разглежданите адипоцитокени с менструалните нарушения.....	35
4.7. Диагностична стойност на лептин адипонектин и SHBG по отношение на PCOS.....	40
4.8. Терапевтичен ефект на метформин в случаите на менструални нарушения с инсулинова резистентност.....	42
<b>5. Анализ и обсъждане на резултатите .....</b>	<b>45</b>
5.1. Телесно тегло и менструални нарушения.....	45
5.2. Мастна тъкан и менструални нарушения.....	48
5.3. Инсулинова резистентност и менструални нарушения.....	49
5.4. Адипоцитокени и менструални нарушения.....	51
5.5. Други биохимични характеристики на менструалните нарушения.....	53
<b>6. Обобщение и изводи.....</b>	<b>54</b>
<b>7. Приноси на дисертационния труд.....</b>	<b>56</b>
<b>8. Списък на публикации и научни форуми, свързани с дисертационния труд.....</b>	<b>58</b>

## **1. ВЪВЕДЕНИЕ**

Пубертетно-юношеската възраст е преходният етап от развитието на детето във възрастен индивид. По време на пубертетно-юношеската възраст протичат основни промени в биологичните, психологичните и психосоциалните параметри на девойката. Ключов момент тук е появата и установяването на менструалната функция. Процесът на установяването ѝ често е постепенен и включва различни видове нерегулярности. Най-често се среща олигоменорея (29.38%) и вторична аменорея над 6 месеца (18.36%). По-рядко се наблюдават неправилни маточни кръвотечения.[Станкушева 1985] Наред с това в пубертета нередко се корени началото на сериозни метаболитни и ендокринологични изменения, повлияващи менструалната функция. Те често са свързани със засягане на репродуктивната функция в зряла възраст. Това налага необходимостта от тяхното задълбочено проучване и търсене на ранни маркери за диагностика, както и методи за ранна терапия и повлияване. Подобен клиничен маркер, заострящ вниманието на научната общественост в последното десетилетие недвусмислено е наднорменото тегло.

По настоящем в контекста на наднорменото тегло се акцентира предимно върху ендокринната и метаболитна функция на мастната тъкан.

Натрупването на мастна тъкан започва често в ранна детска възраст и повлиява до голяма степен появата и развитието на менструалната функция у подрастващата девойка. Това нередко е свързано с развитието на сериозни метаболитни и ендокринни нарушения като инсулинова резистентност, СПКЯ, метаболитен синдром, диабет тип 2. Всички тези състояния потенциално могат да компрометират качеството на живот на девойката в близко и по-далечно бъдеще. С оглед коригирането и профилактиката им е от изключително значение задълбоченото познаване на патофизиологичните механизми на взаимовръзка между мастната тъкан, ендокринна и менструална функция.

## **2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **ЦЕЛ:**

Да се анализират менструалните нарушения в пубертетно-юношеската възраст и връзката им с наднорменото тегло и затлъстяване.

### **ЗАДАЧИ:**

1. Да се определи каква част от девойките с менструални нарушения са с наднормено тегло, каква - със затлъстяване и каква - с инсулинова резистентност.
2. Да се определи разпределението на мастната тъкан и водно съдържание сред групите на контроли и пациенти, както и в подгрупите с олигоменорея и СПКЯ.
3. Да се определи дали наднорменото тегло, параметрите, които го характеризират и инсулиновата резистентност могат да се разглеждат като рискови фактори за развитие на менструални нарушения. Да се оцени риска.
4. Да се определи дали има статистически значима разлика между стойностите на обследваните параметри в различните групи.
5. Да се определи дали серумните нива на лептин, адипонектин и SHBG корелират с инсулинова резистентност, наднормено тегло и останалите обследвани параметри.
6. Да се анализира взаимовръзката на лептин и адипонектин с менструалните нарушения.
7. Да се определи дали лептин, адипонектин и SHBG имат диагностична стойност по отношение на СПКЯ.
8. Да се оцени ефективността на лечение с метформин, по отношение менструалната функция, в случаите на менструални нарушения с инсулинова резистентност.

### 3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За периода от месец септември 2008 г. до месец февруари 2011г. са обследвани общо 159 момичета на възраст между 13 и 18 години. Проучването се проведе в Кабинет 178. на ДКБ при Ш. Гинекологична клиника по Репродуктивна медицина и Детско-юношеска гинекология на СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД, София. Контролната група беше изградена чрез набиране на здрави девойки в училищна възраст от няколко училища в столицата и страната, подбрани на случаен принцип.

#### **Изследван контингент:**

Изследваният контингент от общо 159 момичета обхваща 64 (40,3%) пациентки с менструални нарушения (случаи) и 95 (59,7%) контроли без това заболяване (фиг. 1).



Фигура 1:  
Честотно разпределение на  
изследвания контингент

Средната възраст на случаите е  $15,80 \pm 1,37$  години в интервала от 13 до 18, а тази на контролите –  $16,14 \pm 1,80$  години в същия възрастов интервал.

Двете групи са статистически уеднаквени по общоизвестния замъгляващ фактор възраст, което е добра предпоставка за коректно им сравнение по останалите изследвани показатели.

СПКЯ е една от най-честите нозологични единици, обуславящи менструални нарушения в пубертетно-юношеската възраст. Свързана е с характерна хормонална констелация, наднормено тегло и инсулинова резистентност. Поради това СПКЯ беше избран за основен показател, по който да се разделят подгрупите в групата на пациентите. Неразделянето им би

повлияло резултатите от статистическия анализ, поради характерната за СПКЯ патофизиология. Така **група А** се изгради от 44 девойки с менструални нарушения, които не отговарят на диагностичните критерии за СПКЯ и условно бяха наречени – непълна форма на СПКЯ (по подобие на често срещания в литературата [Coste, 2011] термин PCO-like syndrome – синдром, наподобяващ СПКЯ), а **група Б** – се изгради от 20 девойки, диагностицирани със СПКЯ.

### **3.1. Дизайн на проучването**

С оглед изпълнение на поставените цел и задчи, дизайнът на проучването беше изграден като проспективно клинично-епидемиологично проучване включващо 159 участници.

### **3.2. Критерии за включване**

- възраст между 13 и 18 години
- липса на прием на медикаменти, повлияващи репродуктивната функция
- липса на друга едокринна патология – с надбъбречен, тиреоиден, хипофизарен произход, диабет
- липса на бременност
- подписано информирано съгласие (лично от нея, когато е пълнолетна или от родител/ настойник, когато е непълнолетна)

### **3.3. Характеристика на проведените изследвания**

На всяка девойка беше снета гинекологична анамнеза и измерени: ръст, тегло, талия, ханш, отношение талия/ханш, BMI, подробен анализ на телесния състав. Бяха изследвани серумни нива на половите хормони във фоликуларната фаза (не се отнася за случаите на вторична аменорея) – LH, FSH, Естрадиол – E<sub>2</sub>, Тестостерон - T; на адипоцитокени – адипонектин, лептин; на секс-хормон свързващия глобулин - SHBG. В групата на пациентките беше извършено

ултрасонографско скениране на малък таз и беше проведен орален глюкозотолерантен тест – ОГТТ с измерване на серумната глюкоза и имунореактивен инсулин - IRI на 0' и 120', а в групата на контролите същите показатели бяха изследвани само на гладно с цел изчисляване на HOMA index. Получените данни бяха нанесени в стандартен входен документ (приложение 1).

Девоичките бяха разделени в две основни групи – контролна, която включи момичета в посочения възрастов интервал с регулярна менструална функция и липса на доказано ендокринологично заболяване и/или бременност, и група на пациентките, която включи девойки с вторична аменорея или олигоменорея след внимателно изключване на друга ендокринна патология и бременност.

Терапевтичният протокол на проучването включи приложение на Метформин 2x 850mg/p.d. за шест месеца при девойките с диагностицирана инсулинова резистентност. Тази терапия беше избрана като подчертано патогенетична и се базира на последните проучвания, според които употребата на метформин се препоръчва да бъде сведена до случаите изключително на нарушен инсулинов метаболизъм [Franks, 2011; Duranteau, 2010].

### **3.4. Анамнестични и клинични показатели**

**Олигоменорея** – продължителност на менструалния цикъл над 35 дни.

**Вторична аменорея** - липса на менструация от четири и повече месеца при предхождащи редовни цикли поне две години след менархе или липса на менструация за период, по-дълъг от 6 месеца.

**СПКЯ** – състоянието е диагностицирано съобразно диагностичните критерии на Sultan, Paris, 2006 за adolescentната възраст:

## **1. Клинични белези на хиперандрогенемия**

- наличие на изразен хирзутизъм
- акне

## **2. Биохимични белези на хиперандрогенемия**

- повишен серумен тестостерон
- съотношение LH/FSH > 2

## **2. Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия**

- acantosis nigricans
- висцерално натрупване на мастна тъкан
- нарушен глюкозен толеранс

## **3. Олигоменорея, персистираща повече от 2 години след менархе**

## **4. Поликистозна морфология на яйчника – доказана ултразвуково**

Необходимо е да бъдат изпълнени 4 от изброените 5 критерия за да се диагностицира дадено състояние като СПКЯ.

**Хирзутизъм** - Оценка на степента на окосмяване е извършена по скалата за клинична оценка на Ferriman-Gallwey. За норма е приемана стойност под 7 т., съответно – като хирзутизъм е оценен случай със сбор над 8 т. в чувствителните на андрогени зони – лице (подбрадие, мустаци), долна част на корема (Linea alba), бедра, гърди (Sternum) и пубисна област.

**Акне** – Наличието и тежестта на акне е определяна според консенсусната конференция за класификация на акне през 1990 г.[Роchi, 1991]

### **3.5. Антропометрични изследвания**

**Ръст** – с портативен стадиометър TANITA

**Телесно тегло** – с анализатор на телесния състав TANITA BC-420 при спазване на изискванията на съответната апаратура; за определяне на телесното тегло като нормално, наднормено или затлъстяване бяха използвани дефиниция и

номограми на Световната Здравна Организация (СЗО), и Cole за ВМІ в детско-юношеската възраст.(приложение 2,приложение 3)

**ВМІ (body mass index)** – индекс на телесната маса; с анализатор на телесния състав TANIТА ВС-420 и лицензияния софтуерен продукт Health Monitor, version 2.7.0.

**Обиколка на талия (WC – waist circumference)** – Измерването е извършено с неразтеглив, пластичен сантиметър, поставен на нивото на хоризонталната равнина, намираща се на равно отстояние от най-високата точка на илиачния гребен и най-ниската точка на последното ребро в края на нормално, спокойно издишване без лентата на сантиметъра да притиска кожата.

**Обиколка на ханш** - Измерването е извършено с неразтеглив, пластичен сантиметър, поставен на нивото на най-голямата обиколка на глутеалната област.

**Отношение талия/ханш (WHR – waist to hip ratio)** – По математическа формула:

$$\text{талиа} / \text{хани} = \frac{\text{талиа}[\text{см}]}{\text{хани}[\text{см}]}$$

### **3.6. Лабораторни методи**

Лабораторните изследвания са извършени в лаборатория по имунология и цитогенетика и хормонална лаборатория с ръководители съответно: Доц. Ил. Атанасова и Доц. Г. Кирилов при УСБАЛЕ „Акад. Иван Пейчев”София.

Кръвта за лабораторните анализи е осигурена чрез затворена система за вземане на биологичен материал. Биологичният материал е вземан сутрин (между 7:00 и 9:00 ч.) на гладно във фоликуларна фаза на менструалния цикъл (не се отнася за случаите на вторична аменорея). Серумът е отделен от формените елементи до 30 мин. след венепункцията чрез центрофугиране на кръвта за 15 мин. при 3000

об./мин. на центрофуга с хоризонтален ротор. Непосредствено след това е извършван анализът на част от показателите. За останалите високоспециализирани показатели – лептин, адипонектин и SHBG, серумът е съхраняван при  $-20^{\circ}\text{C}$  до извършване на анализа.

- **LH (luteinizing hormone; лутеинизиращ хормон)**

Принцип: RIA radioimmunoassay

Референтни граници за фоликуларна фаза 1,0-10,1 IU/l

- **FSH (folliclestimulating hormone; фоликулостимулиращ хормон)**

Принцип: RIA radioimmunoassay

Референтни граници за фоликуларна фаза 2,0-10,1 IU/l

- **E<sub>2</sub> (estradiol, естрадиол)**

Принцип: RIA radioimmunoassay

Референтни граници за фоликуларна фаза: 90-550 pmol/l

- **T (testosterone; тестостерон)**

Принцип: RIA radioimmunoassay

Референтни граници за жени: 0,3-3,5 nmol/l

- **IRI (immunoreactive insulin; имунореактивен инсулин)**

Принцип: RIA radioimmunoassay

Референтни граници: 2-25 mIU/l

- **Glucose (кръвна захар)**

Принцип: ензимна колориметрия

Референтни граници: 3,89 – 6,1 mmol/l

- **Leptin (Лептин)**

Принцип: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

Референтни граници: 2,77 – 13,49 ng/ml

- **Adiponectin (Адипонектин)**

Принцип: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

Референтни граници: таблица 5

**Таблица 5:** Референтни стойности за адипонектин при жени

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Adiponectin micg/ml</b>	<b>Mean micg/ml</b>	<b>SD micg/ml</b>
<25	8,2 – 19	13,6	5,4
25-30	5,3 – 22,5	13,9	8,6
>30	7,6 – 15,2	11,4	3,8

- **SHBG**

Принцип: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

Референтни граници – 4,1 - 87,4 nmol/l

- **Инсулинова резистентност**

За определянето и е изчислен HOMA-IR index. Като патологична е приемана стойност на HOMA index > 2,5. Използвани са препрандиални стойности на кръвна захар и имунореактивен инсулин в следната формула:

$$\text{HOMA} = (\text{Glucose (mmol/l)} \times \text{IRI micIU/ml}) / 22,5$$

- **Перорален глюкозотолерантен тест (ОГТТ)**

Проведен както следва: Взема се кръв препрандиално. Пациентката изпива 75 г. глюкоза на прах, разтворена в 300 ml вода. На 120-та мин. отново се взема кръв. За патологично нарушен глюкозен толеранс бяха приети стойности на кръвната захар в патологичния обхват препрандиално или над 11,1 mmol/l на втория час.

### **3.7. Инструментални изследвания**

**Ехография:** На всички пациентки бе извършвано ултрасонографско скениране на малък таз във фоликуларна фаза. Използвана бе абдоминална сонда на апарат Toshiba Samio 8, при наличие на достатъчен акустичен прозорец (добре изпълнен пикочен мехур). Беше описана овариална характеристика – размери, брой и големина на фоликулите, вид на строма. Бяха описвани размери на матка и лигавица. За оценка на овариалната структура бяха използвани следните критерии:

- Яйчници без изменения – фоликули между 2-8 mm, по-малко от 10 на брой, нормална ехогенност на стромата
- Мултикистозни яйчници – фоликули между 2-8 mm, над 10 на брой, нормална ехогенност на стромата
- Поликистозни яйчници – фоликули между 2-8 mm, над 10 на брой, подредени субкапсуларно и увеличена ехогенност на стромата

**Анализ на телесен състав** с анализатор на мастна тъкан TANITA BC-420

**Принцип:** Измерване на биоелектричния импеданс в тялото. Използва се фактът, че различните тъкани имат различно електрическо съпротивление, което се измерва и по този начин дава процентното им представяне в организма.

**Референтни стойности:** Използвани са препоръчани от лицензирания софтуерен продукт Health Monitor, version 2.7.0. на използвания анализатор на мастна тъкан стойности.

**Таблица 6:** Норми за процентния състав на мастна тъкан в организма на девойки в пубертетно-юношеската възраст

Възраст	Ниско	Здравословно	Завишено	Високо
12 – 14 г	< 16 %	16 % - 30 %	30 % - 34 %	>34 %
15 – 17 г.	< 16 %	16 - 30 %	30 % - 35 %	>35 %
18 г.	< 17 %	16 - 31 %	31 - 36 %	>36 %

**Таблица 7:** Процентно водно съдържимо

Възраст	Ниско	Здравословно	Високо
< 18 години	< 64,9 %	65 – 74,9 %	>75 %
≥ 18 години	< 44,9 %	45 – 59,9 %	>60 %

### 3.8. Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано  $p < 0,05$ .

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. **Вариационен анализ** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.
3. **Алтернативен анализ** – за проверка на хипотези за различие на относителни дялове.
4. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
5. **Тест  $\chi^2$  и екзактен тест на Фишер** – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. **Непараметрични тестове на Колмогоров Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка вида на разпределението.
7. **T-критерий на Стюдънт** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
8. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. **Бинарен логистичен регресионен анализ** – за количествена оценка на факторите за възникване на дадено заболяване.
10. **Корелационен анализ** – за проверка наличието на линейна зависимост между количествени признаци.
11. **ROC крива** – за определяне прагови стойности на количествени признаци за отдиференциране на пациенти с определени диагнози.
12. **Критерии за валидизация на скрининг тестове** – за оценка достоверността на определените прагови стойности.

За оценяване **валидността** на скринирация (диагностицирация) тест се използват следните критерии:

- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;

- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори)

**Таблица 8:** Възможни резултати от теста

Резултати от теста	Със заболяване	Без заболяване	Общо
Положителен	a истински положителни	b палшиво положителни	a+b
Отрицателен	c палшиво отрицателни	d истински отрицателни	c+d
Общо	a+c	b+d	a+b+c+d

**Чувствителността** (Sensitivity) представлява способността на теста да открива лицата със заболяване. Измерва се с вероятността за *позитивен* тест при скринираните *болни* лица:

$$Se = \frac{a}{a + c}$$

**Специфичността** (Specificity) характеризира способността на теста да открива здравите лица. Измерва се с вероятността за *отрицателен* тест при скринираните *здрави* лица:

$$Sp = \frac{d}{b + d}$$

**Положителната предсказваща стойност** (*Positive predictive value*) на теста се измерва с вероятността за *наличие на заболяване* при лицата с *положителен тест*:

$$PV = \frac{a}{a + b}$$

**Отрицателната предсказваща стойност** (*Negative predictive value*) на теста се измерва с вероятността за *отсъствие на заболяване* при лицата с *отрицателен тест*:

$$NV = \frac{d}{c + d}$$

**Прецизност** (*Accuracy*) – относителен дял на верните отговори:

$$Ac = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

#### 4. РЕЗУЛТАТИ

##### 4.1. *Честотно разпределение на девойките с наднормено тегло, затлъстяване и инсулинова резистентност в отделните групи на разглежданата извадка*

###### ➤ Наднормено тегло и затлъстяване

**Таблица 9:** Честотно разпределение на участниците в проучването

Диагноза	Брой	%	Sp
Контроли	95	59,75	3,89
Олигоменорея	44	27,67	3,55
СПКЯ	20	12,58	2,63
<b>Общо</b>	159	100,00	

В разглежданата извадка с най-голям относителен дял са контролите (60%), следвани от имащите олигоменорея с 28% и групата със СПКЯ (13%) (табл. 9).

Определяне честотата на девойки с наднормено тегло сред тези с менструални нарушения в отделните групи бе извършено според номограмите за телесно тегло в детско-юношеска възраст на СЗО (приложение 2) и на Cole (приложение 3)

**Таблица 10:** Честотно разпределение на изследвания контингент по ВМІ (според критериите на СЗО)

ВМІ	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Нормален*	Брой	72	22	94
	%	75,8	34,4	59,1
Наднормен*	Брой	17	20	37
	%	17,9	31,3	23,3
Затлъстяване*	Брой	6	22	28
	%	6,3	34,4	17,6
<b>Общо</b>	Брой	95	64	159
	%	100,0	100,0	100,0

\* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ( $p < 0.05$ ), стойностите са подчертани

**Таблица 11:** Честотно разпределение на изследвания контингент по ВМІ (според критериите на Cole)

ВМІ	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Нормален*	Брой	73	22	95
	%	76,8	34,4	59,7
Наднормен*	Брой	17	24	41
	%	17,9	37,5	25,8
Затлъстяване*	Брой	5	18	23
	%	5,3	28,1	14,5
<b>Общо</b>	Брой	95	64	159
	%	100,0	100,0	100,0

\* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ( $p < 0.05$ )

**Таблица 12:** Честотно разпределение на изследвания контингент по ВМІ. С „повишен ВМІ” са обозначени стойности, надхвърлящи здравословните за възрастта – включват наднормено тегло и затлъстяване.

ВМІ	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Нормален*	Брой	75	23	98
	%	78,9	35,9	61,6
Повишен* (наднормено+затлъстяване)	Брой	20	41	61
	%	21,1	64,1	38,4
<b>Общо</b>	Брой	95	64	159
	%	100,0	100,0	100,0

\* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ( $p < 0.05$ ), стойностите са подчертани

**Таблица 13:** Честотно разпределение на болните по ВМІ (СЗО)

ВМІ	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Нормален	Брой	16	6	22
	%	36,4	30,0	34,4
Наднормен	Брой	16	4	20
	%	36,4	20,0	31,3
Затлъстяване	Брой	12	10	22
	%	27,3	50,0	34,4
<b>Общо</b>	Брой	44	20	64
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 14:** Честотно разпределение на болните по ВМІ (Cole)

ВМІ	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Нормален	Брой	16	6	22
	%	36,4	30,0	34,4
Наднормен	Брой	17	7	24
	%	38,6	35,0	37,5
Затлъстяване	Брой	11	7	18
	%	25,0	35,0	28,1
<b>Общо</b>	Брой	44	20	64
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 15:** Честотно разпределение на болните по ВМІ

ВМІ	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Нормално	Брой	16	7	23
	%	36,4	35,0	35,9
Повишено (наднормено+затлъстяване)	Брой	28	13	41
	%	63,6	65,0	64,1
<b>Общо</b>	Брой	44	20	64
	%	100,0	100,0	100,0

Обобщено данните от извършеният анализ показват, че:

- Сравнително по-висок процент на имащи наднормено тегло се наблюдава в групата с олигоменорея (спрямо тази с СПКЯ), докато затлъстяването е с по-висок относителен дял при пациентките със СПКЯ (табл. 13 и 14);
- Сигнификантна връзка между ВМІ и вида на менструалното нарушение не се установи (табл. 13 и 14).

#### ➤ Инсулинова резистентност

След направения анализ по отношение на инсулиновата резистентност бяха получени следните резултати:

**Таблица 16:** Честотно разпределение на изследвания контингент по инсулинова резистентност

Инсулинова резистентност	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Няма*	Брой	90	23	113
	%	94,7	37,1	72,0
Има*	Брой	5	39	44
	%	5,3	62,9	28,0
Общо	Брой	95	62	157
	%	100,0	100,0	100,0

\* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ( $p < 0.05$ ), стойностите са подчертани

**Таблица 17:** Честотно разпределение на болните по инсулинова резистентност

Инсулинова резистентност	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Няма*	Брой	21	2	23
	%	50,0	10,0	37,1
Има*	Брой	21	18	39
	%	50,0	90,0	62,9
Общо	Брой	42	20	62
	%	100,0	100,0	100,0

\* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ( $p < 0.05$ ), стойностите са подчертани

От табл. 16 се вижда, че при болните имащите инсулинова резистентност са значимо повече (63 срещу 5%).

От табл. 17 става ясно, че девойките със СПКЯ са със сигнификантно по-висок относителен дял на инсулинова резистентност в сравнение с имащите олигоменорея (90 срещу 50%).

## 4.2. *Разпределение на мастната тъкан в телесния състав на девойките в разглежданите групи.*

### 4.2.1. Мастна тъкан

Друг основен приоритет на антропометрията освен определяне на BMI бе изчисление на съдържанието на мастна тъкан в организма.

**Таблица 18:** Честотно разпределение на изследвания контингент по ниво на мастна тъкан

Ниво на мастна тъкан	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Ниско*	Брой	15	0	15
	%	18,5	0	15,3
Здравословно*	Брой	51	4	55
	%	63,0	23,5	56,1
Завишено	Брой	7	4	11
	%	8,6	23,5	11,2
Високо*	Брой	8	9	17
	%	9,9	52,9	17,3
<b>Общо</b>	Брой	81	17	98
	%	100,0	100,0	100,0

\* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ( $p < 0.05$ ), стойностите са подчертани

**Таблица 19:** Честотно разпределение на болните по ниво на мастна тъкан

Ниво на мастна тъкан	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Здравословно	Брой	1	3	4
	%	12,5	33,3	23,5
Завишено	Брой	2	2	4
	%	25,0	22,2	23,5
Високо	Брой	5	4	9
	%	62,5	44,4	52,9
<b>Общо</b>	Брой	8	9	17
	%	100,0	100,0	100,0

От таблица 18 се вижда, че:

- Болните с менструални нарушения имат по-високи относителни дялове на „завишено” и „високо” ниво на мастна тъкан и по-ниски при нива „ниско” и „здравословно”

От табл. 19 става ясно, че:

- Болните със СПКЯ имат по-ниски относителни дялове на „завишено” и „високо” ниво на мастна тъкан и по-високо при ниво „здравословно”;

#### 4.2.2. Водно съсържимо

След анализ на водното съдържание бяха получени следните резултати:

**Таблица 20:** Честотно разпределение на изследвания контингент по водно съдържание

Водно съдържание	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Ниско*	Брой	49	15	64
	%	60,5	88,2	65,3
Здравословно*	Брой	25	2	27
	%	30,9	11,8	27,6
Високо*	Брой	7	0	7
	%	8,6	0	7,1
<b>Общо</b>	Брой	81	17	98
	%	100,0	100,0	100,0

\* - при това ниво разликата между двете групи има сигнификантен характер ( $p < 0.05$ )

**Таблица 21:** Честотно разпределение на болните по водно съдържание

Водно съдържание	Статистика	Олигоменорея	СПКЯ	Общо
Здравословно	Брой	7	8	15
	%	87,5	88,9	88,2
Завишено	Брой	1	1	2
	%	12,5	11,1	11,8
<b>Общо</b>	Брой	8	9	17
	%	100,0	100,0	100,0

От табл. 20 се вижда, че:

- Болните с менструални нарушения имат по-ниски относителни дялове на „здравословно” и „високо” ниво на водно съдържимо и по-висок процент при ниво „ниско”;

Статистически значима разлика между групите с олигоменорея и СПКЯ по показателя водно съдържание не бе установена (табл. 21).

### 4.3. Фактори за възникване на менструални нарушения

#### 4.3.1. Оценка на фактора наднормено тегло чрез характеризиращите го параметри: BMI, обиколка на талия, съотношение талия/ханш

**Таблица 22:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално			P	Групово			p
		OR	95% CI			OR	95% CI		
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (WHO)	Наднормен / нормален	3,850	1,724	8,601	0,001	4,033	1,395	11,660	0,010
	Затлъстяване/ нормален	12,000	4,322	33,318	<0,001	13,335	2,401	74,078	0,003
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,076	1,042	1,111	<0,001	1,004	0,926	1,088	0,923
Съотношение талия/ханш	Увел. с $1 \cdot 10^{-2}$	1,093	1,039	1,150	0,001	1,011	0,912	1,121	0,833

**Таблица 23:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално			P	Групово			P
		OR	95% CI			OR	95% CI		
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	4,684	2,141	10,251	<0,001	4,203	1,458	12,115	0,008
	Затлъстяване/ нормален	11,945	3,978	35,869	<0,001	9,396	1,362	64,817	0,023
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,076	1,042	1,111	<0,001	1,017	0,935	1,105	0,699
Съотношение талия/ханш	Увел. с $10^{-2}$	1,093	1,039	1,150	0,001	1,002	0,904	1,110	0,974

**Таблица 24:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
ВМІ	Повишен/ нормален	6,685	3,287	13,596	<0,001	5,107	1,747	14,929	0,003
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,076	1,042	1,111	<0,001	1,034	0,965	1,109	0,342
Съотношение талия/ханш	Увел. с $10^{-2}$	1,093	1,039	1,150	0,001	0,989	0,896	1,091	0,822

От таблица 22 се вижда, че в индивидуален план:

- Наднормения ВМІ (СЗО) спрямо нормалния увеличава риска за възникване на менструални нарушения около 3,8 пъти, а затлъстяването спрямо нормалното тегло – 12 пъти;
- Увеличението на обиколката на талията с 1 см. увеличава риска за менструални нарушения с около 8%;
- Увеличението на съотношението талия/ханш с  $1.10^{-2}$  увеличава риска за възникване на менструални нарушения с около 9%;
- Показателите мастна тъкан, водно съдържание, и гинекологична възраст не оказват влияние върху възникването на менструални нарушения.

Аналогични резултати се получават и при тестването на фактора ВМІ (Cole) и ВМІ (повишен/нормален), с тази разлика, че при ВМІ отношенията на шансовете намаляват при груповия модел (табл. 23 и 24).

За да се установи кои са факторите, свързани с възникване на подвидовете менструални - нарушения олигоменорея и СПКЯ, бе приложен бинарен логистичен анализ, резултатите от който са показани на табл. 25-30

**Таблица 25:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (WHO)	Наднормен/ нормален	4,235	1,772	10,124	0,001	5,399	1,657	17,587	0,005
	Затлъстяване/ нормален	9,000	2,937	27,576	<0,001	14,560	1,886	112,388	0,010
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,068	1,032	1,106	<0,001	0,987	0,904	1,077	0,765
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 <sup>-2</sup>	1,094	1,032	1,159	0,003	1,031	0,922	1,152	0,597

**Таблица 26:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	4,562	1,925	10,814	0,001	5,047	1,531	16,642	0,008
	Затлъстяване/ нормален	10,037	3,061	32,913	<0,001	14,868	1,541	143,457	0,020
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,068	1,032	1,106	<0,001	0,987	0,901	1,080	0,770
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 <sup>-2</sup>	1,094	1,032	1,159	0,003	1,030	0,922	1,151	0,603

**Таблица 27:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI	Повишен/ нормален	6,562	2,985	14,428	<0,001	7,468	2,259	24,691	0,001
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,068	1,032	1,106	<0,001	1,004	0,933	1,081	0,911
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 <sup>-2</sup>	1,094	1,032	1,159	0,003	1,022	0,916	1,140	0,696

**Таблица 28:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (WHO)	Наднормен/ нормален	2,824	0,717	11,124	0,138	1,693	0,301	9,514	0,550
	Затлъстяване/ нормален	20,000	5,393	74,177	<0,001	7,580	0,773	74,365	0,082
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,096	1,042	1,152	<0,001	1,071	0,917	1,251	0,387
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 <sup>-2</sup>	1,095	1,022	1,174	0,010	0,952	0,778	1,166	0,637

**Таблица 29:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	5,010	1,492	16,825	0,009	2,244	0,459	10,961	0,318
	Затлъстяване/ нормален	17,033	4,127	70,309	<0,001	1,799	0,114	28,453	0,677
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,096	1,042	1,152	<0,001	1,154	0,971	1,373	0,104
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 <sup>-2</sup>	1,095	1,022	1,174	0,010	0,884	0,718	1,090	0,249

**Таблица 30:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI	Повишен/ нормален	6,964	2,455	19,760	<0,001	1,597	0,308	8,265	0,577
Обиколка на талия	Увел. с 1 cm	1,096	1,042	1,152	<0,001	1,162	1,011	1,335	0,035
Съотношение талия/ханш	Увел. с 10 <sup>-2</sup>	1,095	1,022	1,174	0,010	0,879	0,729	1,060	0,177

На табл. 25-27 се наблюдават резултати аналогични на тези при табл. 22-24. И за олигоменореята реален рисков фактор се оказва индекса на

телесната маса в трите му варианта, а останалите тествани показатели нямат статистически значимо влияние. Интерес представлява фактът, че за СПКЯ като реален рисков фактор се очертава увеличаването на обиколката на талията (табл. 30).

#### 4.3.2. Оценка на фактора инсулинова резистентност

При анализа на инсулиновата резистентност като рисков фактор бяха получени следните резултати:

**Таблица 31:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (WHO)	Наднормен/ нормален	3,850	1,724	8,601	0,001	1,982	0,743	5,286	0,172
	Затлъстяване/ нормален	12,000	4,322	33,318	<0,001	2,248	0,580	8,715	0,241
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	21,286	6,816	66,473	<0,001

**Таблица 32:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	4,684	2,141	10,251	<0,001	1,504	0,537	4,209	0,437
	Затлъстяване/ нормален	11,945	3,978	35,869	<0,001	3,322	0,851	12,964	0,084
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	21,351	6,942	65,673	<0,001

**Таблица 33:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
ВМІ	Повишен/ нормален	6,685	3,287	13,596	<0,001	2,428	0,990	5,958	0,053
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	20,126	6,717	60,301	<0,001

**Таблица 34:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
ВМІ (WHO)	Наднормен/ нормален	4,235	1,772	10,124	0,001	0,548	0,041	7,340	0,650
	Затлъстяване/ нормален	9,000	2,937	27,576	<0,001	0,574	0,048	6,856	0,661
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	232,594	21,345	2534,518	<0,001

**Таблица 35:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
ВМІ (Cole)	Наднормен/ нормален	4,562	1,925	10,814	0,001	0,552	0,049	6,222	0,631
	Затлъстяване/ нормален	10,037	3,061	32,913	<0,001	0,608	0,045	8,169	0,707
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	230,239	21,562	2458,455	<0,001

**Таблица 36:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
ВМІ	Повишен/ нормален	6,562	2,985	14,428	<0,001	0,481	0,049	4,678	0,528
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	260,477	24,064	2819,452	<0,001

**Таблица 37:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (WHO)	Наднормен/ нормален	2,824	0,717	11,124	0,138	2,407	0,888	6,525	0,084
	Затлъстяване/ нормален	20,000	5,393	74,177	<0,001	2,386	0,578	9,842	0,229
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	12,030	3,663	39,506	<0,001

**Таблица 38:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI (Cole)	Наднормен/ нормален	5,010	1,492	16,825	0,009	1,846	0,643	5,295	0,254
	Затлъстяване/ нормален	17,033	4,127	70,309	<0,001	3,783	0,936	15,288	0,062
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	11,506	3,517	37,641	<0,001

**Таблица 39:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
BMI	Повишен/ нормален	6,964	2,455	19,760	<0,001	3,052	1,197	7,778	0,019
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	10,117	3,133	32,671	<0,001

От табл. 31-39 се вижда, че рискът за възникване на менструални нарушения (включително и в двете им разновидности) е по-висок при затлъстяване отколкото само при наднормено тегло.

При съвместното изследване на BMI и инсулиновата резистентност като рискови фактори за олигоменорея отношението на рисковете при наличие на инсулинова резистентност многократно се увеличава, а BMI се превръща в протективен фактор без статистическа значимост (табл. 34-36). При

съвместното изследване на BMI и инсулиновата резистентност като рискови фактори за СПКЯ отношението на рисковете при наличие на инсулинова резистентност намалява спрямо индивидуалните им стойности (табл. 37-39).

#### 4.4. Сравнение на обследваните параметри между групите

**Таблица 40:** Сравнителен анализ на изследваните показатели при случаи и контроли

Показател	Контроли			Случаи			p
	N	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Menarche (години)	95	12,26	1,03	64	12,23	1,14	0,595
Гинекологична възраст (години)	95	3,87	1,46	64	3,56	1,32	0,161
IRI (mIU/l)	95	7,80	2,15	63	16,45	8,80	<0,001
НОМА	95	1,60	0,53	63	3,67	2,08	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	95	22,01	3,92	64	26,16	5,08	<0,001
Масна тъкан (%)	81	22,99	9,25	17	33,74	6,73	<0,001
Водно съдърж. (%)	81	55,43	6,41	17	48,16	4,47	<0,001
Adiponectin (µg/ml)	95	14,12	3,31	64	11,80	6,70	<0,001
Leptin (ng/ml)	95	8,17	5,35	64	29,41	20,77	<0,001
Талия (cm)	93	67,63	9,50	51	78,53	15,03	<0,001
Талия/ханш	93	0,71	0,06	51	0,76	0,09	0,001
SHBG (nmol/l)	32	35,01	18,42	27	21,03	16,36	0,001
LH (IU/l)	95	5,98	3,39	64	9,83	6,39	<0,001
FSH (IU/l)	95	6,10	2,07	64	6,15	5,32	0,138
LH/FSH	95	1,03	0,52	64	1,85	1,24	<0,001
T (nmol/l)	95	2,74	1,25	64	2,76	1,64	0,676
E <sub>2</sub> (pmol/l)	93	558,75	403,49	64	411,30	375,23	<0,001

На табл. 40 се вижда, че:

- Статистически значима разлика между контроли и пациенти се наблюдават в стойностите на повечето от разглежданите показатели с изключение на menarche, гинекологична възраст, FSH и testosterone;
- Сигнификантно по-високи стойности при болните се установяват при IRI, НОМА, BMI, мастна тъкан, leptin, талия, талия/ханш, LH и LH/FSH;

- Статистически достоверно по-ниски стойности при случаите се установяват при водно съдържимо, adiponectin, SHBG и estradiol.

Абсолютно същите статистически значими разлики се установяват и при сравняването на контролите с имащите олигоменорея и СПКЯ. Единствено по отношение на estradiol между контроли и СПКЯ разликата е с граничен по сигнификантност характер ( $p < 0,1$ ).

**Таблица 41:** Сравнителен анализ на изследваните показатели при олигоменорея и контроли

Показател	Контроли			Олигоменорея			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Menarche (години)	95	12,26	1,03	44	12,32	0,96	0,422
Гинекологична възраст (години)	95	3,87	1,46	44	3,57	1,26	0,227
IRI (mIU/l)	95	7,80	2,15	43	15,10	9,45	<0,001
НОМА	95	1,60	0,53	43	3,31	2,22	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	95	22,01	3,92	44	25,67	5,12	<0,001
Масна тъкан (%)	81	22,99	9,25	8	34,75	5,70	0,001
Водно съдърж. (%)	81	55,43	6,41	8	47,39	3,77	0,001
Adiponectin (µg/ml)	95	14,12	3,31	44	13,51	7,07	0,034
Leptin (ng/ml)	95	8,17	5,35	44	24,44	18,80	<0,001
Талия (cm)	93	67,63	9,50	34	77,79	15,90	0,002
Талия/ханш	93	0,71	0,06	34	0,76	0,09	0,004
SHBG (nmol/l)	32	35,01	18,42	20	23,26	17,51	0,010
LH (IU/l)	95	5,98	3,39	44	9,49	6,25	0,001
FSH (IU/l)	95	6,10	2,07	44	6,74	6,24	0,753
LH/FSH	95	1,03	0,52	44	1,69	1,12	<0,001
T (nmol/l)	95	2,74	1,25	44	2,55	1,53	0,208
E <sub>2</sub> (pmol/l)	93	558,75	403,49	44	406,54	420,42	<0,001

**Таблица 42:** Сравнителен анализ на изследваните показатели при СПКЯ и контроли

Показател	Контроли			СПКЯ			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Menarche (години)	95	12,26	1,03	20	12,05	1,47	0,862
Гинекологична възраст (години)	95	3,87	1,46	20	3,55	1,47	0,327
IRI (mIU/l)	95	7,80	2,15	20	19,37	6,49	<0,001
НОМА	95	1,60	0,53	20	4,45	1,53	<0,001

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	95	22,01	3,92	20	27,23	4,94	<0,001
Масна тъкан (%)	81	22,99	9,25	9	32,83	7,76	0,003
Водно съдърж. (%)	81	55,43	6,41	9	48,84	5,14	0,003
Adiponectin (µg/ml)	95	14,12	3,31	20	8,03	3,75	<0,001
Leptin (ng/ml)	95	8,17	5,35	20	40,33	21,15	<0,001
Талия (cm)	93	67,63	9,50	17	80,00	13,46	<0,001
Талия/ханш	93	0,71	0,06	17	0,76	0,10	0,027
SHBG (nmol/l)	32	35,01	18,42	7	14,66	11,15	0,002
LH (IU/l)	95	5,98	3,39	20	10,57	6,78	0,008
FSH (IU/l)	95	6,10	2,07	20	4,86	1,72	0,009
LH/FSH	95	1,03	0,52	20	2,22	1,44	0,001
T (nmol/l)	95	2,74	1,25	20	3,22	1,83	0,242
E <sub>2</sub> (pmol/l)	93	558,75	403,49	20	421,79	258,23	0,090

#### 4.4.1. Сравнение между пациентски подгрупи

**Таблица 43:** Сравнителен анализ на изследваните показатели при пациентите с олигоменорея и СПКЯ

Показател	Олигоменорея			СПКЯ			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Menarche (години)	44	12,32	0,96	20	12,05	1,47	0,583
Гинекологична възраст (години)	44	3,57	1,26	20	3,55	1,47	0,736
IRI (mIU/l)	43	15,10	9,45	20	19,37	6,49	0,001
НОМА	43	3,31	2,22	20	4,45	1,53	0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	44	25,67	5,12	20	27,23	4,94	0,297
Масна тъкан (%)	8	34,75	5,70	9	32,83	7,76	0,630
Водно съдърж. (%)	8	47,39	3,77	9	48,84	5,14	0,564
Adiponectin (µg/ml)	44	13,51	7,07	20	8,03	3,75	<0,001
Leptin (ng/ml)	44	24,44	18,80	20	40,33	21,15	0,002
Талия (cm)	34	77,79	15,90	17	80,00	13,46	0,589
Талия/ханш	34	0,76	0,09	17	0,76	0,10	0,992
SHBG (nmol/l)	20	23,26	17,51	7	14,66	11,15	0,234
LH (IU/l)	44	9,49	6,25	20	10,57	6,78	0,487
FSH (IU/l)	44	6,74	6,24	20	4,86	1,72	0,025
LH/FSH	44	1,69	1,12	20	2,22	1,44	0,180
T (nmol/l)	44	2,55	1,53	20	3,22	1,83	0,106
E <sub>2</sub> (pmol/l)	44	406,54	420,42	20	421,79	258,23	0,224

- Сигнификантно по-високи стойности в групата със СПКЯ при показателите IRI, НОМА и leptin;

- Статистически значимо по-високи стойности в групата с олигоменорея при показателите Adiponectin и FSH

#### 4.5. *Корелация на лептин, адипонектин и SHBG с обследваните параметри*

##### 4.5.1. Анализ на адипоцитокени

**Таблица 44:** Корелационни коефициенти между лептин, адипонектин и изследваните показатели

Показател	Лептин	Адипонектин
ВМІ (kg/m <sup>2</sup> )	0,605***	-0,411***
Масна тъкан %	0,552***	-0,372***
Водно съдържимо%	-0,544***	0,386***
Талия (cm)	0,600***	-0,467***
Талия/ханш	0,439***	-0,325***
IRI (mIU/l)	0,550***	-0,377***
НОМА	0,563***	-0,361***
SHBG (nmol/l)	-0,457***	0,296*
LH (IU/l)	0,266**	-0,083
FSH (IU/l)	0,020	0,085
LH/FSH	0,249**	-0,137
E <sub>2</sub> (pmol/l)	-0,075	-0,045
Leptin (ng/ml)	-0,413***	1,000

\* - p<0.05, \*\* - p<0.01, \*\*\* - p<0.001

От табл. 44 се вижда, че:

- Лептин корелира изразено и правопрпорционално с ВМІ, масна тъкан, талия, IRI и НОМА; изразено и обратнопрпорционално с водно съдържимо; умерено и обратнопрпорционално с SHBG и лептин; умерено и правопрпорционално със съотношението талия/ханш; слабо и правопрпорционално с LH и LH/FSH.
- Адипонектин корелира умерено и обратнопрпорционално с ВМІ, масна тъкан, талия, талия/ханш, IRI и НОМА; умерено и правопрпорционално с водно съдържимо, и слабо, правопрпорционално с SHBG;

#### 4.5.2. Анализ на SHBG

**Таблица 45:** Корелационни коефициенти между SHBG и изследваните показатели

Показател	SHBG
ВМІ kg/m <sup>2</sup>	-0,555***
Масна тъкан %	-0,521**
Водно съдържимо %	0,513**
Талия (cm)	-0,441**
Талия/ханш	-0,197
IRI (mIU/l)	-0,360**
НОМА	-0,371**
Adiponectin (micg/ml)	0,296*
Leptin (ng/ml)	-0,457***
LH (IU/l)	-0,329*
FSH (IU/l)	-0,037
LH/FSH	-0,292*
T (nmol/l)	-0,311*
E <sub>2</sub> (pmol/l)	0,157

\* - p<0.05, \*\* - p<0.01, \*\*\* - p<0.001

От табл. 45 се вижда, че SHBG корелира:

- Изразено и обратнопропорционално с ВМІ и масна тъкан;
- Изразено и правопрпорционално с водно съдържимо;
- Умерено и обратнопропорционално с талия, IRI, НОМА, лептин, LH и T;
- Слабо и обратнопропорционално с LH/FSH;
- Слабо и правопрпорционално с адипонектин

#### 4.6. Взаимовръзка на разглежданите адипоцитокени с менструалните нарушения

**Таблица 46:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,203	1,128	1,283	<0,001	1,482	1,181	1,859	0,001
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m <sup>2</sup>	1,226	1,129	1,331	<0,001	1,084	0,458	2,565	0,855
Масна тъкан	Увеличение с 1%	1,153	1,070	1,243	<0,001	1,013	0,715	1,435	0,942
Талия	Увеличение с 1 cm	1,076	1,042	1,111	<0,001	0,871	0,641	1,185	0,380
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 <sup>-2</sup>	1,093	1,039	1,150	0,001	1,123	0,839	1,502	0,435

**Таблица 47:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,203	1,128	1,283	<0,001	1,144	1,061	1,233	<0,001
IRI	Увеличение с 1	1,813	1,483	2,216	<0,001	1,420	0,815	2,475	0,216
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,522	10,815	86,141	<0,001	0,127	0,011	1,506	0,102
НОМА	Увеличение с 1	11,543	4,944	26,954	<0,001	5,498	0,455	66,393	0,180

От табл. 46 и 47 най-общо става ясно, че:

- Увеличението на лептина с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на менструални нарушения с около 20%;

**Таблица 48:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,899	0,834	0,969	0,005	0,745	0,597	0,929	0,009
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m <sup>2</sup>	1,226	1,129	1,331	<0,001	1,161	0,718	1,876	0,543
Мастна тъкан	Увеличение с 1%	1,153	1,070	1,243	<0,001	1,076	0,857	1,349	0,529
Талия	Увеличение с 1 cm	1,076	1,042	1,111	<0,001	0,943	0,786	1,131	0,526
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 <sup>-2</sup>	1,093	1,039	1,150	0,001	1,036	0,854	1,255	0,722

**Таблица 49:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за менструални нарушения

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,899	0,834	0,969	0,005	1,062	0,966	1,167	0,212
ІRI	Увеличение с 1	1,813	1,483	2,216	<0,001	1,687	1,047	2,717	0,032
Инсулинова резистентност	Има/няма	30,52 2	10,815	86,141	<0,001	0,146	0,017	1,280	0,082
НОМА	Увеличение с 1	11,54 3	4,944	26,954	<0,001	4,715	0,556	39,993	0,155

Резултатите от табл. 48 и 48 най-общо показват, че:

- Увеличението на адипонектина с 1 µg/ml води до намаляване на риска за възникване на менструални нарушения с около 10%;

**Таблица 50:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,184	1,107	1,267	<0,001	5,828	0,349	97,399	0,220
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m <sup>2</sup>	1,202	1,099	1,315	<0,001	11,377	0,147	883,494	0,273
Мастна тъкан	Увеличение с 1%	1,160	1,053	1,278	0,003	1,619	0,487	5,379	0,432
Талия	Увеличение с 1 cm	1,068	1,032	1,106	<0,001	0,156	0,005	4,456	0,278
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 <sup>-2</sup>	1,094	1,032	1,159	0,003	3,471	0,317	38,048	0,308

**Таблица 51:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,184	1,107	1,267	<0,001	1,138	1,053	1,229	0,001
IRI	Увеличение с 1	1,732	1,408	2,129	<0,001	1,414	0,807	2,479	0,226
Инсулинова резистентност	Има/няма	18,000	6,083	53,260	<0,001	0,132	0,011	1,572	0,109
НОМА	Увеличение с 1	8,967	3,813	21,090	<0,001	4,894	0,383	62,509	0,222

От табл. 50 и 51 става ясно, че:

- Увеличението на лептина с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на олигоменорея с около 18%;
- При отчитане влиянието на показателите IRI, инсулинова резистентност и НОМА рисковото влияние на лептина намалява незначително до около 14%. Намалява рисковото влияние и на останалите показатели, като инсулиновата резистентност се превръща в протективен фактор. Може да се твърди, че лептинът има независимо от останалите показатели рисково влияние за възникване на олигоменорея.

**Таблица 52:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,972	0,899	1,052	0,482	0,737	0,530	1,026	0,071
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m <sup>2</sup>	1,202	1,099	1,315	<0,001	1,079	0,547	2,128	0,826
Масна тъкан	Увеличение с 1%	1,160	1,053	1,278	0,003	1,134	0,829	1,551	0,431
Талия	Увеличение с 1 cm	1,068	1,032	1,106	<0,001	0,933	0,748	1,164	0,539
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 <sup>-2</sup>	1,094	1,032	1,159	0,003	1,038	0,840	1,283	0,731

**Таблица 53:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за олигоменорея

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,972	0,899	1,052	0,482	1,111	0,996	1,241	0,060
IRI	Увеличение с 1	1,732	1,408	2,129	<0,001	1,837	1,106	3,051	0,019
Инсулинова резистентност	Има/няма	18,000	6,083	53,260	<0,001	0,194	0,020	1,854	0,154
НОМА	Увеличение с 1	8,967	3,813	21,090	<0,001	2,325	0,239	22,595	0,467

От табл. 52 и 53 се вижда, че:

- Увеличението на адипонектина с 1 µg/ml води до намаляване на риска за възникване на олигоменорея с около 3%;
- При отчитане влиянието на показателите IRI, инсулинова резистентност и НОМА адипонектинът се превръща в рисков фактор с гранична статистическа достоверност, а като основен рисков фактор със статистическа значимост се наблюдава показателя IRI, чието увеличение с единица води до увеличаване на риска с около 84%.

**Таблица 54:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,325	1,164	1,509	<0,001	1,808	0,931	3,514	0,080
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m <sup>2</sup>	1,287	1,139	1,455	<0,001	0,465	0,097	2,240	0,340
Масна тъкан	Увеличение с 1%	1,125	1,034	1,223	0,006	1,030	0,679	1,564	0,889
Талия	Увеличение с 1 cm	1,096	1,042	1,152	<0,001	1,197	0,629	2,280	0,584
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 <sup>-2</sup>	1,095	1,022	1,174	0,010	0,922	0,536	1,585	0,768

**Таблица 55:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на лептин за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Лептин	Увеличение с 1 ng/ml	1,325	1,164	1,509	<0,001	1,351	1,008	1,809	0,044
IRI	Увеличение с 1	2,136	1,526	2,991	<0,001	2,393	0,210	27,329	0,482
Инсулинова резистентност	Има/няма	162,00	29,121	901,203	<0,001	0,005	0,000	3928,826	0,443
НОМА	Увеличение с 1	22,763	5,622	92,154	<0,001	19,84	0,015	25777,59	0,414

От табл. 54 и 55 най-общо става ясно, че:

- Увеличението на лептина с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на СПКЯ с около 32%;

**Таблица 56:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,581	0,462	0,731	<0,001	0,659	0,477	0,910	0,011
ВМІ	Увеличение с 1 kg/m <sup>2</sup>	1,287	1,139	1,455	<0,001	1,314	0,709	2,436	0,386
Масна тъкан	Увеличение с 1%	1,125	1,034	1,223	0,006	0,975	0,743	1,280	0,856
Талия	Увеличение с 1 cm	1,096	1,042	1,152	<0,001	0,979	0,751	1,275	0,873
Талия/ханш	Увеличение с 1.10 <sup>-2</sup>	1,095	1,022	1,174	0,010	0,969	0,719	1,305	0,834

**Таблица 57:** Отношение на рисковете и 95% ДИ на адипонектин за СПКЯ

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Адипонектин	Увеличение с 1 µg/ml	0,581	0,462	0,731	<0,001	0,519	0,321	0,838	0,007
IRI	Увеличение с 1	2,136	1,526	2,991	<0,001	3,756	0,437	32,278	0,228
Инсулинова резистентност	Има/няма	162,000	29,121	901,203	<0,001	0,000	0,000	13,997	0,143
НОМА	Увеличение с 1	22,763	5,622	92,154	<0,001	36,562	0,013	99060,09	0,372

От табл. 56 и 57 се вижда, че:

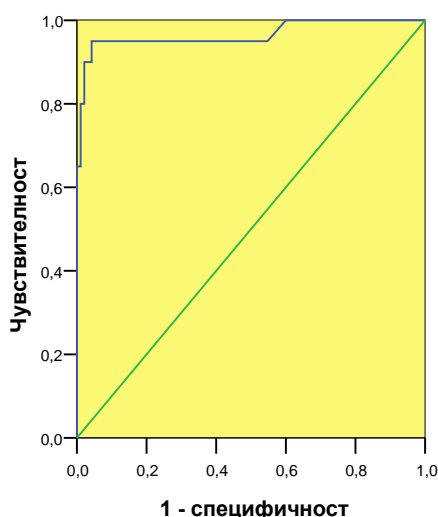
- Увеличението на адипонектина с 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  води до намаляване на риска за възникване на СПКЯ с около 42%;
- При отчитане влиянието на показателите IRI, инсулинова резистентност и НОМА протективното влияние на адипонектина се увеличава до около 48%. IRI и НОМА също увеличават своето влияние, а инсулиновата резистентност го губи.

Като заключение може да се каже, че лептин и адипонектин са фактори свързани с наличието на менструални нарушения като цяло и по видове с изключение на адипонектина за олигоменорея.

#### 4.7. Диагностична стойност на лептин, адипонектин и SHBG по отношение на СПКЯ.

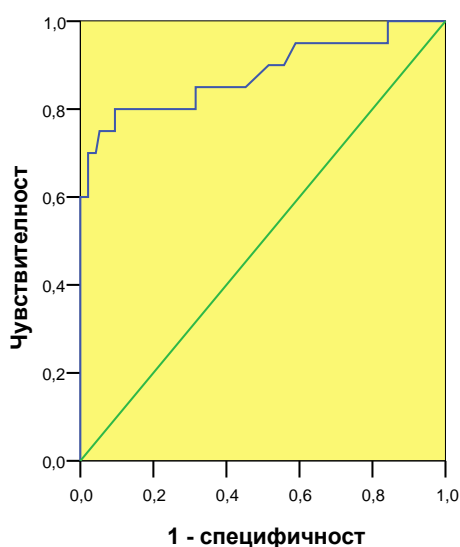
За оценка на диагностичната стойност на лептин, адипонектин и SHBG бяха построени съответните ROC криви.

**Фигура 2:** ROC крива за определяне праговата стойност на лептина за СПКЯ (площ под кривата 0,966,  $p < 0,001$ )



На фиг. 2 се вижда ROC кривата за определяне праговата стойност на лептина за СПКЯ. Голямата площ под кривата и статистическата

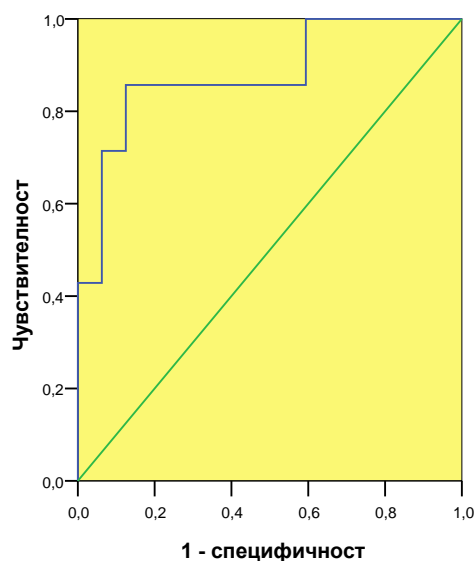
достоверност показват, че съществува прагова величина на лептина, която може да има високо диагностично значение по отношение на СПКЯ. Същото важи и за адипонектин и SHBG (фиг.3 и фиг.4). Съответните стойности, при които се постигат максимални оценки на критериите за валидизация са представени на табл. 58 и 59.



**Фигура 3:** ROC крива определяне праговата стойност на адипонектина за СПКЯ (площ под кривата 0,880,  $p < 0,001$ )

**Таблица 58:** Прагови величини на показателите лептин и адипонектин за отдиференциране на имащите СПКЯ от здравите контроли и стойности на критериите за валидизация

Показател	Прагова стойност	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	Прецизност
Leptin (ng/ml)	$\geq 16,8$	95,00	95,79	82,61	98,91	95,65
Adiponectin (micg/ml)	$\leq 13,0$	85,00	55,79	28,81	94,64	60,87



Фигура 4: ROC крива за определяне праговата стойност на SHBG за СПКЯ (площ под кривата 0,879,  $p=0,002$ )

**Таблица 59:** Прагови величини на показателя SHBG за отдиференциране на имащите СПКЯ от здравите контроли и стойности на критериите за валидизация

Показател	Прагова стойност	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	Прецизност
SHBG (nmol/l)	$\leq 15,0$	85,71	87,50	60,00	96,55	87,18

#### 4.8. *Терапевтичен ефект на метформин в случаите на менструални нарушения с инсулинова резистентност*

##### 4.8.1. Представяне на участниците с инсулинова резистентност в отделните групи и подгрупи

**Таблица 60:** Честотно разпределение на участниците с ИР в отделните групи

Инсулинова резистентност	Статистика	Контроли	Случаи	Общо
Няма	Брой	90	23	113
	%	94,7	37,1	72,0
Има	Брой	5	39	44
	%	5,3 <sup>a</sup>	62,9 <sup>b</sup>	28,0
Общо	Брой	95	62	157
	%	100,0	100,0	100,0

\* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ( $p < 0,05$ )

**Таблица 61:** Честотно разпределение на участниците с ИР в отделните подгрупи

Инсулинова резистентност	Статистика	Група			Общо
		Контроли	Олигоменорея	СПКЯ	
Няма	Брой	90	21	2	113
	%	94,7	50,0	10,0	72,0
Има	Брой	5	21	18	44
	%	5,3 <sup>a</sup>	50,0 <sup>b</sup>	90,0 <sup>c</sup>	28,0
Общо	Брой	95	42	20	157
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

\* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ( $p < 0,05$ )

От табл. 60 става ясно, че случаите имат значимо по-висок относителен дял на инсулинова резистентност по отношение на контролите. В по-детайлен план се вижда, че инсулиновата резистентност е сигнификантно повече при болните със СПКЯ спрямо тези с олигоменорея (табл. 61).

**Таблица 62:** Честотно разпределение на участниците с ИР в зависимост от ВМІ (СЗО)

Инсулинова резистентност	Статистика	ВМІ			Общо
		Нормален	Наднормен	Затлъстяване	
Няма	Брой	85	22	6	113
	%	90,4	61,1	22,2	72,0
Има	Брой	9	14	21	44
	%	9,6 <sup>a</sup>	38,9 <sup>b</sup>	77,8 <sup>c</sup>	28,0
Общо	Брой	94	36	27	157
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

\* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ( $p < 0,05$ )

**Таблица 63:** Честотно разпределение на участниците с ИР в зависимост от ВМІ (Cole)

Инсулинова резистентност	Статистика	ВМІ			Общо
		Нормален	Наднормен	Затлъстяване	
Няма	Брой	87	19	7	113
	%	91,6	47,5	31,8	72,0
Има	Брой	8	21	15	44
	%	8,4 <sup>a</sup>	52,5 <sup>b</sup>	68,2 <sup>b</sup>	28,0
Общо	Брой	95	40	22	157
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

\* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ( $p < 0,05$ )

**Таблица 64:** Честотно разпределение на участниците с ИР в зависимост от това дали са с нормален или повишен индекс на телесна маса (повишен включва наднормено тегло и затлъстяване)

Инсулинова резистентност	Статистика	ВМІ		Общо
		Нормален	Повишен	
Няма	Брой	88	25	113
	%	90,7	41,7	72,0
Има	Брой	9	35	44
	%	9,3 <sup>a</sup>	58,3 <sup>b</sup>	28,0
Общо	Брой	97	60	157
	%	100,0	100,0	100,0

От табл. 62-64 става ясно, че инсулиновата резистентност е статистически значимо повече при имащите наднормено тегло, затлъстяване и повишено телесно тегло.

#### 4.8.2. Представяне на терапевтичните резултати

**Таблица 65:** Разпределение на пациентите по успех по отношение на инсулиновата резистентност

Успех по отношение на инсулиновата резистентност	Брой	%	Sp
Няма	9	23,08	6,75
Има	30	76,92	6,75
<b>Общо</b>	39	100,00	

**Таблица 66:** Разпределение на пациентите по успех по отношение на менструалната функция

Успех по отношение на менструалната функция	Брой	%	Sp
Няма	12	30,77	7,39
Има	27	69,23	7,39
<b>Общо</b>	39	100,00	

От табл. 65 и 66 се вижда, че:

При лечението с метформин, по отношение менструалната функция, и инсулиновия метаболизъм в случаите на инсулинова резистентност преобладават успешните резултати;

- По-висока успеваемост се установява при инсулиновата резистентност.

## **5. АНАЛИЗ И ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ**

### **5.1. Телесно тегло и менструални нарушения**

В разгледаната от нас извадка от девойки в пубертетно-юношеска възраст, процентът на девойки с менструални нарушения по типа олиго-/аменорея беше определен на 28%. (таблица 9) Подобни са резултатите на колектив от Хонг Конгския Университет след проведено мащабно проучване през 2011. Те установяват, че в популация от 577 девойки на възраст между 14-19 години, 27% са с вторична аменорея, а 11% - са с олигоменорея. [Chung, 2011]

Диагностицирането на този тип менструални разстройства в adolescentната възраст се оказва значимо в няколко направления. От една страна - като предиктивно за ановулаторни проблеми и запазване състоянието на олигоменорея в репродуктивната възраст в съчетание с инфертилитет, както сочат данни на именити в областта автори като Apter и Van Hoof [Apter,1990; Van Hoof, 2004]. От друга страна - по данни от 2011 г. на американски

колектив - олигоменореята в тази възраст се асоциира с нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет тип 2 и инсулинова резистентност във възрастта 19-25 години. [Morrison, 2011] Подобно на цитираните проучвания, в настоящото също беше установено превалиране на наднорменото тегло и затлъстяването сред девойките с олигоменорея, в сравнение с контроли с регулярна менструална функция (таблица 67).

**Таблица 67:** Сравнително представяне на честотата на наднормено тегло и затлъстяване сред девойки с олигоменорея и регулярна менструация.

	<b>Олигоменорея</b>	<b>Контроли</b>
<b>Нормално тегло СЗО/Cole</b>	36,4%	75,8%/76,8%
<b>Наднормено тегло СЗО/Cole</b>	36,4%/38,6%	17,9%/17,9%
<b>Затлъстяване СЗО/Cole</b>	27,3%/25%	6%/5,3%

Освен това, беше доказано, че повишеното, над нормата телесно тегло - описано чрез ВМІ - се явява рисков фактор за развитие на менструално разстройство по типа олиго-/аменорея. Рискът беше оценен на 6,56 пъти по-висок, при девойки с повишено над нормата тегло, в сравнение с тези, които са със здравословно такова. (таблица 27) Подобно е влиянието на теглото и върху развитието на СПКЯ – тук рискът е 6,96 пъти по-висок. (таблица 30) От друга страна беше установено, че наличието на наднормен ВМІ спрямо нормалния увеличава риска за възникване на менструални нарушения около 3,9 пъти, а затлъстяването спрямо нормално тегло – 12 пъти. (таблица 31)

По отношение на СПКЯ, беше установена честота - 13%. (таблица 9) Това съвпада с публикуваните в литературата резултати, където тя се цитира между 11-26 % [Driscoll, 2003], а от някои автори [Nidhi, 2011] - около 9%, като приблизително 50-60% от тях са с наднормено тегло. [Covieilo, 2006] Нашите резултати са еднопосочни - 65% от девойките със СПКЯ са с

повишено над нормата телесно тегло (таблица 15), като делът на тези със затлъстяване превалява над тези с наднормено тегло по критериите на СЗО (таблица 13). Прави впечатление фактът, че сред групата на пациентките със СПКЯ е по-изразено затлъстяването, докато в групата с непълна форма – наднорменото тегло.

Друг антропометричен подход за определяне наличието на наднормено тегло, който беше използван, е определянето на обиколка на талията и съотношение талия/ханш. Това са показатели, които дават представа за вида на натрупване на мастната тъкан – центрипетален (абдоминален) или периферен тип. При сравнение на тези два параметъра между контролната с пациентските групи бяха установени значително по-високи стойности при девойки с олиго-/аменорея и СПКЯ. (таблица 41,42) Следователно, в двете пациентски групи се установява абдоминално натрупване на мастна тъкан в значително по-голяма степен, от колкото в групата на здравите момичета. В тази връзка беше установено, че рискът дадена девойка да има нарушения в менструалната функция нараства с 8% при увеличаване на талията с 1см. Нещо повече – от статистическа гледна точка обиколката на талията се явява рисков фактор с по-голямо значение в сравнение с ВМІ по отношение развитието на СПКЯ.

Тези резултати потвърждават описаните от други автори [Douchi, 2002], че именно центрипеталният тип отлагане на адипозна тъкан се асоциира с менструални нарушения. Прави впечатление фактът, че не се установява значима разлика между степента на натрупване на мастна тъкан в трункалната област между групата на пациентките с олиго-/аменорея и тази на пациентките със СПКЯ. Следователно този параметър не би могъл да се използва за разграничаване на двете състояния. Това за пореден път подчертава сходството на двете състояния в пубететно-юношеската възраст. Независимо от всичко, значението на установяване на абдоминално натрупана мастна тъкан, остава информативно, с цел превенция на сърдечно-съдови заболявания, захарен

диабет тип 2, метаболитен синдром и инфертилитет в по-късна възраст, [Barker,2005] а и на менструална дисфункция, която налага да бъде доизяснена.

## **5.2. Масна тъкан и менструални нарушения**

В настоящото проучване процентът на мастна тъкан в организма беше определен по метода на биоимпедансметрията. Това е метод, който тепърва търси своето приложение сред научната общественост. До неотдавна е използван предимно за оценка на мастната тъкан и асоциираните менструални нарушения при спортистки – лека атлетика, балет, гимнастика.[Mihajlovic, 2003] За оценка значението на мастната тъкан при наднормено тегло и затлъстяване до момента е използван предимно методът на кожната гънка-калиперометрия. [Going, 2011; Laurson, 2011; Ogden, 2011] Срещан в литературата е и методът на двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA).[Jurimae, 2011] Това значително затруднява сравнението на нашите резултати с публикуваните до момента. Така или иначе, тенденцията в изводите на цитираните проучвания се изразява в следното: с нарастване съдържанието на мастна тъкан в организма на девойката, честотата на нарушенията в менструалния цикъл расте.

Еднозначни са и нашите резултати. Според тях средната стойност на съдържанието на мастна тъкан при пациентките се оказва значително по-високо в сравнение с контролите. Освен това делът на пациентките, които имат „завишено” и „високо” мастно съдържание значително преобладава над тези с ниво „ниско” и „здравословно”. Докато в контролната група е обратно - делът на девойките с „ниско” и „здравословно” ниво на мастна тъкан е сигнификантно по-високо. (таблица 18) По-интересно е разпределението в групата на случаите със СПКЯ. Тук делът на момичета със „здравословно” ниво на мастна тъкан е относително по-висок, докато делът на тези с „високо”

съдържание – по-нисък в сравнение с групата на девойки с непълна форма. (таблица 19) Макар разликите да нямат статистически достоверен характер, те дават смисъл на старанието за прецизиране на диагнозата. Последното се обуславя от факта, че подобно на ВМІ, съдържанието на мастна тъкан би могло да ни ориентира за известна дисфункция на менструацията, но за наличие на СПКЯ се оказва незадължително, т.е. твърде често може да се касае за СПКЯ при „здравословно” ниво на мастна тъкан. Като цяло статистически достоверна разлика между средните стойности на мастно-тъканно съдържание между групата на пациентки с олигоменорея и СПКЯ не беше установена.

За разлика от мастното, то водното съдържимо в организма е в обратна зависимост с менструалната функция. Това се обяснява с факта, че мастната тъка е сравнително бедна на вода, т.е. когато тя превалира, неминуемо водното съдържание е ниско. Независимо от всичко, беше установено, че мастно-тъканното и водно съдържание в организма не оказват влияние върху възникването на менструални нарушения.

### **5.3. Инсулинова резистентност и менструални нарушения**

Инсулиновата резистентност до голяма степен обяснява патогенетичното въздействие на мастната тъкан върху овариалната активност, андрогенната продукция и впоследствие – на менструалната функция. В съвременната литература, тя заема неоспоримо място в патогенезата на СПКЯ.[Jeffrey Chang, 2007] По-малко са обаче проучванията, които изследват връзката ѝ с менструалната функция изобщо и по-конкретно – в пубертетно-юношеската възраст. Според резултатите, на настоящото проучване 50% от девойките, страдащи от менструални нарушения по типа олиго-/аменорея в посочената възраст са с инсулинова резистентност, 90% от девойките със СПКЯ, докато в контролната група те са едва 5,3%. (таблица 61) Фактът, че

инсулиновата резистентност се среща почти два пъти по-често сред пациентките със СПКЯ, отколкото сред момичетата с олиго-/аменорея, може да се интерпретира в няколко направления. От една страна - потвърждава тясната зависимост на инсулиновата резистентност със СПКЯ и от там – недвусмислената ѝ роля в патогенезата на синдрома. От друга – акцентира върху твърдението, че не всички менструални нарушения в пубертетно-юношеската възраст, протичащи с несъвършена овулация, се съпътстват от останалите характеристики на СПКЯ, което до голяма степен ги отдиференцира като самостоятелна нозологична единица, независимо от вероятността да преминат в СПКЯ на по-късен етап. В подкрепа на това се явяват данните за статистически достоверна разлика в средните стойности на IRI и НОМА индекса между групата на пациентките с олиго-/аменорея и тези, със СПКЯ. (таблица 43)

При оценка на влиянието на инсулиновата резистентност върху менструалната функция беше установено, че рискът дадена девойка да развие нарушение на менструациите при наличие на инсулинова резистентност е 30,5 пъти по-висок в сравнение с девойка с непроменен инсулинов метаболизъм. (таблица 34)

Заслужава внимание разпределението на инсулиновата резистентност в зависимост от ВМІ. Резултатите сочат, че тя се среща по-често сред девойки с наднормено тегло и затлъстяване, от колкото сред тези с нормална телесна маса. (таблица 62-64) По отношение влиянието на инсулиновата резистентност и ВМІ върху менструалната функция беше извършена оценка на комбинираното им въздействие, при което се установи намаляване рисковото влияние на тези фактори. (таблица 31-33) Оказа се, че при наличие на инсулинова резистентност рисковото влияние на ВМІ за възникване на менструални нарушения значително намалява.

Предвид гореизложеното, терапията на менструални нарушения по типа олиго-/аменорея и на СПКЯ с метформин се явява до голяма степен патогенетична. До скоро се публикуваха данни за неговата ефективност по отношение на хирзутима, ановулациите и дислипидемията, паралелно с коригиране на инсулиновия метаболизъм. [The Rotterdam ESHRE consensus, 2004; De Leo, 2003; Ibanez, 2000] По настоящем се цитират данни за слаб ефект на метформина върху менструалната функция, като този ефект не може да се разглежда отделно от промяната на телесното тегло. За адолесцентната възраст се приема, че употребата на метформин в случаи на СПКЯ с/без съвместна употреба на антиандрогени или орални контрацептиви би могла да подобри до голяма степен метаболитния профил, както и да предотврати по-нататъшна прогресия на състоянието. Въпреки всичко, към момента употребата на метформин се препоръчва да бъде сведена изключително до случаите на нарушен инсулинов метаболизъм. [Franks, 2011; Duranteau, 2010] Съобразно това беше построен и терапевтичният протокол на настоящото проучване – метформин беше прилаган само при пациентки с доказана инсулинова резистентност. Според получените резултати ефективността на метформин по отношение коригиране на НОМА индекса е в 77%, а за коригиране менструалната функция – 69%. (таблица 65,66) Подобни са и резултатите на други авторски колективи. [Lord, 2003; Moghetti, 2000] Това дава основание метформинът да бъде препоръчан като средство на избор при лечение на описаните състояния, паралелно с усилията в насока промяна начина на живот.

#### **5.4. Адипоцитокени и менструални нарушения**

В последните десетилетия, връзката на инсулиновата резистентност с наднорменото тегло се обяснява предимно с промяна в серумните нива на адипоцитокени. Повечето проучвания касаят въздействието на лептина и адипонектина върху въглехидратния метаболизъм, както и върху овариалната

дейност, а от там - и върху менструалната функция. [Madhavi, 2010; Wang, 2011; Campos, 2008] Установява се корелация на високите лептинови и ниски адипонектинови нива с инсулинова резистентност, затлъстяване и метаболитен синдром, която е полово-свързана – предимно при момичета. [Chrzanowska, 2011]

Нашите резултати за връзката на лептина с менструалната функция в пубертетно-юношеска възраст, потвърждават публикуваните до сега. [Lecke, 2011; Chrzanowska, 2011] А именно - наличие на статистически значима разлика между лептиновите нива на пациентки със СПКЯ и контролите. (таблица 42) Такава съществува и между групата на девойките с менструални нарушения по типа олиго-/аменорея и контролната група. (таблица 41) Интересен е фактът, че сигнификантно по-високи стойности на лептин бяха установени в групата на пациентки със СПКЯ в сравнение с групата на олиго-/аменорея (таблица 43), което вероятно се дължи на по-задълбочения характер на патогенетичните изменения при СПКЯ.

Анализирайки влиянието на лептина върху менструалната функция беше установено, че увеличението му с 1 ng/ml води до увеличение на риска за възникване на менструални нарушения с около 20%. По-нататъшен анализ доказва високо диагностично значение на лептин по отношение на СПКЯ, при стойности по-големи или равни на 16,8 ng/ml. (таблица 58)

По отношение на адипонектин, получените резултати сочат статистически значима разлика в нивата на адипонектин при сравнение между пациентската група и подгрупите ѝ с контролната. (таблица 41-43) Беше установена обратнопропорционална и умерена по сила корелация на нивото на адипонектин с ВМІ, количество мастна тъкан и инсулинова резистентност - фактори, оказващи влияние върху развитието на менструални нарушения. (таблица 44) От друга страна самият адипонектин беше изолиран като протективен фактор за менструална дисфункция - увеличението на

адипонектина с 1 µg/ml води до намаляване на риска за възникване на менструални нарушения с около 10%. Беше доказана и добра диагностична стойност на адипонектин по отношение детекция на СПКЯ при стойности по-малки или равни на 13 µg/ml.

### **5.5. Други биохимични характеристики на менструалните нарушения**

Наред с инсулиновата резистентност и адипоцитокините, ключова е ролята на хиперандрогенемията в развитието на менструалните ановулаторни нарушения при девойката. Като биохимични показатели за измерването на хиперандрогенемията бяха приети: LH, LH/FSH, Testosteron и SHBG. След сравнение на средните стойности на изброените параметри между групата на контролите и групата на девойките с олиго-/аменорея, от една страна и групата със СПКЯ от друга, беше установена статистически значима разлика при нивото на SHBG, LH и отношението LH/FSH, но не и за тестостерон (таблица 41,42). Известно е, че SHBG е транспортният глобулин на по-голямата част от основните стероидни хормони, сред които - тестостерон и естрадиол. [Speroff, 1999] Той е в обратна зависимост с телесното тегло и затлъстяването води до понижаване на серумната му концентрация, като по този начин се повишават свободните стероиди. Друг основен фактор за понижаване нивото на SHBG е хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност. Смята се, че именно по този начин повишеното тегло повлиява нивото на SHBG. [Preziosi, 1993] Публикувани са данни за затлъстяването в пубертетна възраст, а именно, че то е свързано с изразено инсулин-индуцирано понижаване концентрацията на SHBG. [McCartney, 2006; Ahmed, 2010] Получените от нас резултати са подобни (таблица 45). На следващ етап беше установена добрата му диагностична стойност по отношение на СПКЯ (фигура 4, тблица 59).

Според така получените резултати би могло да се каже, че повишено тегло при девойка с менструална дисфункция в пубертетна възраст би следвало

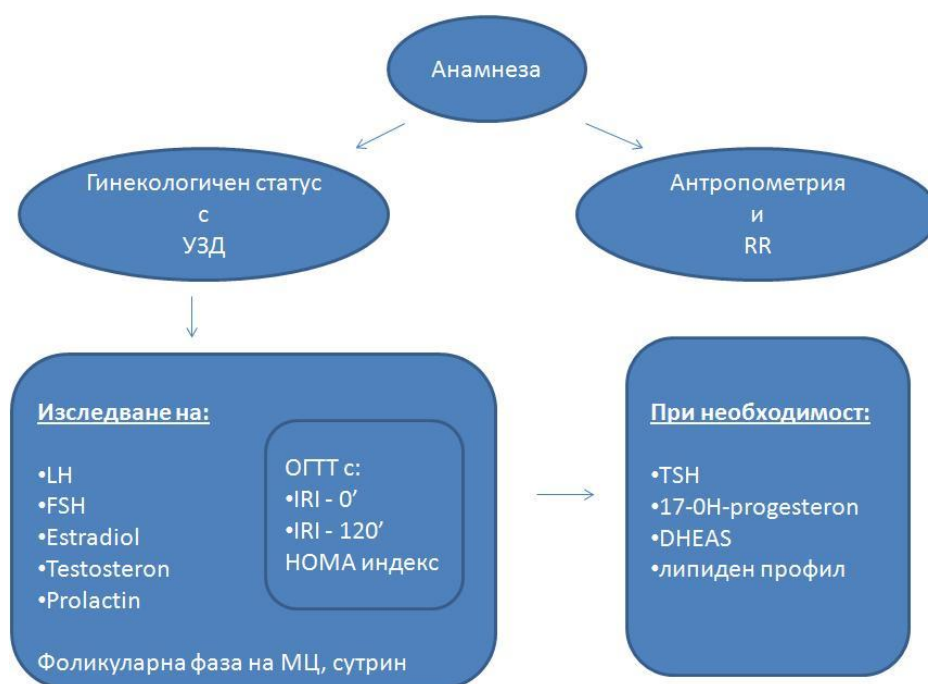
да ни насочи към изследване на SHBG в помощ на потвърждаване/отхвърляне на СПКЯ.

## 6. ОБОБЩЕНИЕ И ИЗВОДИ

След обработката и анализа на данните от проучването се оказва, че наднорменото тегло и затлъстяването засягат съществена част от пациентите с дисфункция на менструацията по типа пълна и непълна форма на СПКЯ. Паралелно с това беше потвърдено влиянието на телесното тегло чрез охарактеризиращите го показатели - ВМІ, мастна тъкан, обиколка на талия, отношение талия/ханш върху разстройството на менструалната функция. Всичко това налага съсредоточаване вниманието върху наднорменото телесно тегло и борбата с него, не само поради известният до сега и многократно доказван риск от развитие на захарен диабет тип 2, метаболитен синдром и сърдечно-съдови заболявания, но и във връзка със запазване на менструалната функция на девойката и нейните репродуктивни възможности в бъдеще.

Потвърди се значението на инсулиновата резистентност за развитие на обследваните състояния и съответно – необходимостта от терапия с инсулинови чувствители. Доказа се диагностичната стойност на серумните нива на лептин, адипонектин и SHBG по отношение на СПКЯ, но предвид високата цена, тяхното рутинно изследване в практиката едва ли би могло да се препоръча.

Така се оформя предложението за терапевтична намеса, базирана на клинична картина, анамнестични данни, антропометрични показатели и лабораторни изследвания, получени по следния диагностичен алгоритъм.



**Фигура 5.** Примерен диагностичен протокол в случай на олиго-/аменорея в пубертетна възраст.

### **Изводи:**

1. Има връзка между наднорменото тегло и менструалните нарушения по типа пълна и непълна форма на СПКЯ в пубертетно-юношеската възраст.
2. Наднорменото тегло, охарактеризирано чрез параметрите: ВМІ, обиколка на талия, съотношение талия/ханш, както и инсулиновата резистентност, заедно или поотделно се явяват рискови фактори за развитието на менструалните нарушения в пубертетно-юношеската възраст.
3. Процентното съдържание на мастна тъкан и вода не корелира с регулярността на менструалния цикъл.
4. Серумното ниво на лептин корелира правопрпорционално с обследваните показатели, характеризиращи телесното тегло и инсулиновия метаболизъм. Повишението му се явява рисков фактор за развитие на менструални нарушения в пубертетно-юношеската възраст.
5. Серумното ниво на адипонектин корелира обратнопрпорционално с обследваните показатели, характеризиращи телесно тегло и инсулинов

метаболизъм. Повишението му се явява протективен фактор за развитие на менструални нарушения в детско-юношеската възраст.

6. Серумните нива на лептин и адипонектин са с предиктивна стойност по отношение на СПКЯ.
7. Терапията на пълна и непълна форма на СПКЯ с метформин в случаите, в които се съпровождат от инсулинова резистентност е ефективна както по отношение на инсулиновия профил, така и по отношение на менструалния цикъл.

## **7. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Приноси с оригинален характер:**

1. За първи път у нас е оценено влиянието на телесното тегло върху менструалната функция в пубертетно-юношеската възраст.
2. За първи път у нас е оценена диагностичната стойност на лептин и адипонектин по отношение на СПКЯ в пубертетно-юношеската възраст.
3. За първи път у нас е проследена ефективността на метформин върху менструалната функция при девойки с пълна и непълна форма на СПКЯ и инсулинова резистентност.

### **Приноси с научно-практически характер:**

1. Създаден е входен документ за изграждане на база данни „Пациентки с менструални нарушения” включващ 29 показателя.
2. Изготвен е примерен диагностичен алгоритъм за случаите на олиго-/аменорея в пубертетна възраст.

### **Приноси от общ характер:**

1. Направено е проспективно клиничко-епидемиологично проучване включващо 159 участници, от които 64 пациентки с менструални нарушения, диагностицирани, лекувани и тествани в III. Гинекологична клиника по

Репродуктивна медицина и Детско-юношеска гинекология на СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД, София за периода 2008-2011 година и 95 контроли без това заболяване.

2. Представени са и анализирани демографските и клинични показатели от това проучване.
3. Сравнени са резултатите от направените изследвания при случаите и контролите.
4. Установени са факторите, свързани с възникването на менструални нарушения общо и по видове.
5. Направена е количествена оценка на установените фактори.
6. Анализирана е корелацията между лептин и адипонектин с ВМІ, мастна тъкан, водно съдържимо, обиколка на талия, талия/ханш, IRI, НОМА, адипонектин/лептин, SHBG, LH, FSH, LH/FSH, естрадиол.
7. Установени и оценени са критериите за валидизация на праговите стойности на лептин, адипонектин и SHBG за прогнозиране наличието на СПКЯ.
8. Оценена е в количествен аспект корелацията между SHBG с ВМІ, мастна тъкан, водно съдържимо, обиколка на талия, талия/ханш, IRI, НОМА, адипонектин/лептин, SHBG, LH, FSH, LH/FSH, естрадиол.
9. Анализирана е зависимостта между лептин и адипонектин с менструални нарушения, олигоменорея и СПКЯ.
10. Чуждестранна публикация с резултати от дисертационния труд в J Gynecol Endocrinol - Impact factor:1,581

## **8. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **ПУБЛИКАЦИИ:**

1. Кедикова С, Сираков М, Бояджиева М. Влияние на наднорменото тегло върху менструалния цикъл при подрастващи. Акушерство и Гинекология. 2010; suppl.1, 3-6 стр. (собств. проучване)
2. Кедикова С, Сираков М. Синдром на поликистозните яйчници – някои съвременни аспекти. Акушерство и Гинекология. 2010; suppl.1, 15-21 стр. (обзор)
3. Кедикова С, Сираков М. Синдром на поликистозните яйчници при девойки в пубертетна възраст. Акушерство и Гинекология. 2010; 6, 48-55 стр. (обзор)
4. Кедикова С, Сираков М, Бояджиева М. Миоинозитол – алтернатива за лечение на инсулинова резистентност в пубертетно-юношеската възраст. Акушерство и Гинекология. 2011;7,16-19 стр. (оригинална статия)
5. Кедикова С, Сираков М, Бояджиева М. Ефективност на метформин за лечение на СПКЯ в пубертетната възраст. Акушерство и Гинекология. 2012; 6, 6-10 стр. (оригинална статия)
6. Кедикова С. Влияние на наднорменото тегло върху менструалната функция в пубертета. Практическа педиатрия. 2012; 9, стр.20
7. Кедикова С, Сираков М. Инсулинова резистентност и менструална функция при подрастващи. Практическа педиатрия. 2012; 9, стр. 21-22
8. Kedikova S, Sirakov M, Boyadzhieva M. Leptin levels and adipose tissue percentage in adolescents with polycystic ovary syndrome. J Gynecol Endocrinol. (accepted for publication on 11-Nov-2012)

## **ГРАНТОВЕ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ:**

**\*Грант за първи автор** на публикация под 34 год. на 14. Световен Конгрес по Гинекологична Ендокринология 04-07.03.2010г., Флоренция, Италия

**\*Грант за най-добра устна презентация с първи автор** специализант на 12. Европейски Конгрес по Детско-Юношеска Гинекология, 23-25.05.2011г., Пловдив, България

**\*Проект за финансиране от Съвет по Медицинска Наука при МУ-София, 2010г.**

Тема: Менструални нарушения и разпределение на мастната тъкан в организма на девойки с наднормено тегло

Ръководител: Доц. Д-р Милко Сираков

### **➤ XIV. НАЦИОНАЛНА ГИНЕКОЛОГИЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ 25-27.03.2010, Пампорово, България**

1. Кедикова С, Сираков М, Бояджиева М. Влияние на наднорменото тегло върху менструалния цикъл при подрастващи (презентация)
2. Кедикова С, Сираков М. Синдром на поликистозните яйчници – някои съвременни аспекти (презентация)

### **➤ XII. НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ 7-10.10.2010, ПЛОВДИВ, БЪЛГАРИЯ**

Кедикова С, Сираков М. Синдром на поликистозните яйчници при девойки в пубертетна възраст (презентация )

### **➤ 14<sup>th</sup> WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGIC ENDOCRINOLOGY 04-07.03.2010, Florence, Italy**

Kedikova S, Sirakov M, Pavlova E, Boyadzieva E. Overweight and oligomenorrhea in adolescence – a preliminary study (poster)

➤ **16<sup>th</sup> WORLD CONGRESS OF PEDIATRIC AND ADOLESCENT  
GYNECOLOGY 22-25.05.2010, Montpellier, France**

Kedikova S, Sirakov M, Pavlova E, Boyadzieva M. Oligomenorrhea in adolescence – a preliminary study (poster)

➤ **12<sup>TH</sup> EUROPEAN CONGRESS OF PEDIATRIC AND ADOLESCENT  
GYNECOLOGY, 25-28 MAY 2011, Plovdiv, Bulgaria**

1. Kedikova S, Sirakov M, Boyadzieva M. Metformin therapy – effective or not for the treatment of PCOS in adolescence (oral presentation)
2. Kedikova S, Sirakov M, Boyadzieva M. Myoinositol - an alternative for insulin resistance treatment in adolescence (oral presentation)