

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ  
КЛИНИКА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ  
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“**

**Д-р Антоанета Трифонова Гатева**

**СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ  
СИНДРОМ НА  
ПОЛИКИСТОЗНИТЕ ЯЙЧНИЦИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен „доктор“

Шифър 03.01.16 – Ендокринология

Научен ръководител  
проф. Здравко Асенов Каменов, д.м.н

София, 2013



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ  
КЛИНИКА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ  
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“**

**Д-р Антоанета Трифонова Гатева**

**СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ  
СИНДРОМ НА  
ПОЛИКИСТОЗНИТЕ ЯЙЧНИЦИ**

### **АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен „доктор“

Шифър 03.01.16 – Ендокринология

Научен ръководител  
проф. Здравко Асенов Каменов, д.м.н

София, 2013

Дисертационният труд е написан на 219 стандартни машинописни страници. Съдържа 27 фигури и 56 таблици. Литературната справка включва 672 заглавия, от които 13 на кирилица и 659 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са реализирани 2 монографии, 12 публикации в международни и български списания и 9 участия на научни форуми.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от Катедрен съвет на Катедра по вътрешни болести при Медицински факултет, Медицински университет – София.

Научно жури:

1. Проф. Здравко Асенов Каменов, научен ръководител, МУ-София
2. Проф. Цветалина Иванова Танкова, МУ-София
3. Доц. Иван Георгиев Цинликов, МУ-Плевен
4. Доц. Мария Любенова Малинова, МУ-Пловдив
5. Доц. Жулиета Борисова Геренова, МФ, Тракийски университет – Стара Загора

Дата на официална защита – 06.06.2013 г.

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	7
<b>ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ</b> .....	9
<b>МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ</b> .....	10
Ретроспективно проучване .....	10
Срезово проучване .....	10
<b>РЕЗУЛТАТИ</b> .....	14
<b>Ретроспективно проучване</b> .....	14
<b>Срезово проучване</b> .....	18
Изследване на NT-pro-BNP .....	21
Изследване на миелопероксидазата (MPO) .....	22
Изследване на Фетуин А .....	22
Изследване на MCP-1 .....	23
Изследване на 25(ОН)Д .....	24
<b>Проспективно прочуване на различни сърдечно-съдови рискови фактори при пациентки със СПЯ, третирани с метформин</b> .....	26
<b>Оценка на информираността на пациентките със СПЯ по отношение на различни сърдечно-съдови рискови фактори с помощта на въпросник</b> .....	28
<b>Определяне честотата на обструктивна сънна апнея при жени със СПЯ и/или затлъстяване</b> .....	30
<b>Сексуална функция при жени със СПЯ и/или затлъстяване</b> .....	32
<b>ОБСЪЖДАНЕ</b> .....	35
<b>Заключение</b> .....	46
<b>ИЗВОДИ</b> .....	47
<b>СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ</b> .....	49
<b>ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА</b> .....	51

## ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

<b>АДА</b>	<i>Американска Диабетна Асоциация</i>
<b>АКТХ</b>	<i>Адренотропичен хормон</i>
<b>АМРК</b>	<i>АМФ-зависима протеинкиназа</i>
<b>ВНХХ</b>	<i>Вродена надбъбречнокорова хиперплазия</i>
<b>ИТМ</b>	<i>Индекс на телесната маса</i>
<b>ЛХ</b>	<i>Лутеинизиращ хормон</i>
<b>ОГТТ</b>	<i>Орален глюкозо-толерансен тест</i>
<b>ОСА</b>	<i>Обструктивна сънна апнея</i>
<b>ПКЯ</b>	<i>Поликистозни яйчници</i>
<b>СПЯ</b>	<i>Синдром на поликистозните яйчници</i>
<b>ССЗ</b>	<i>Сърдечно-съдови заболявания</i>
<b>ФСХ</b>	<i>Фоликулостимулиращ хормон</i>
<b>ASRM</b>	<i>American Society for Reproductive Medicine (Американско общество по репродуктивна медицина)</i>
<b>АЕ-PCOS</b>	<i>Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society</i>
<b>CPAP</b>	<i>Continuous positive airway pressure (Постоянно позитивно въздушно налягане)</i>
<b>CRP</b>	<i>С-реактивен протеин</i>
<b>DHEA</b>	<i>Дехидроепиандростерон</i>
<b>DHEAS</b>	<i>Дехидроепиандростерон сулфат</i>
<b>ECLIA</b>	<i>Електрохемолуминисцентен метод</i>
<b>ESHRE</b>	<i>European Society for Human Reproduction and Embryology (Европейско Общество за човешка репродукция и ембриология)</i>
<b>FAI</b>	<i>Free androgen index (Индекс на свободните андрогени)</i>
<b>GnRH</b>	<i>Гонадотропин рилийзинг хормон</i>
<b>IGF</b>	<i>Инсулиноподобен растежен фактор</i>
<b>IGFBP-1</b>	<i>IGF-свързващ протеин</i>
<b>IRS-1</b>	<i>Инсулин-рецепторен субстрат</i>
<b>LC-MS/MS</b>	<i>Течна хорматография с тандем масспектрометрия и изотопно разреждане</i>
<b>MAPK</b>	<i>Митоген активизирана протеин-киназа</i>
<b>MCP-1</b>	<i>Миелоцит хемоатрактантен протеин 1</i>
<b>MPO</b>	<i>Миелопероксидаза</i>
<b>NIH</b>	<i>US National Institute of Health (Национален Здравен Институт на САЩ)</i>
<b>NT-pro-BNP</b>	<i>N-терминален край на pro-BNP (мозъчен натриуре-тичен пептид)</i>
<b>ROS</b>	<i>Свободни кислородни радикали</i>
<b>SHBG</b>	<i>Секс хормон свързващ глобулин</i>
<b>StAR</b>	<i>Steroidogenic acute regulatory protein (Стероидогенен остър регулаторен протеин)</i>
<b>VAI</b>	<i>Visceral adiposity index (Индекс на висцерален адипозитет)</i>
<b>WHR</b>	<i>Waist to hip ratio (отношение талия/ханш)</i>
<b>WSR</b>	<i>Waist to stature ratio (отношение талия/ръст)</i>

## ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на поликистозните яйчници (СПЯ) е едно от най-честите ендокринни заболявания при жените (средно 6% от тези в репродуктивна възраст) и има отношение към болшинството от случаите на хирзутизъм, менструални нарушения и ановулаторен инфертилитет. От друга страна той е една от най-малко изяснените ендокринопатии поради сложната си патофизиология, която предизвиква множество научни дебати. При първоначалното описание СПЯ се дефинира като съчетание от хирзутизъм, олигоменорея, затлъстяване и хистологични данни за кистозни яйчници. Днес вече е известно, че едва една трета от жените със СПЯ покриват класическите критерии, а останалите попадат в единия или другия край на широк спектър от клинични изяви.

Освен това напоследък става ясно, че засегнатите жени имат и висок риск от развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Жените със СПЯ имат по-висока честота на някои сърдечно-съдови и метаболитни рискови фактори като хипертония, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия и повишено съотношение талия/ханш. Тези фактори често са налице още в млада възраст и това предполага, че хроничните нарушения в хормоналния и метаболитния статус, които са характерни за синдрома предразполагат към развитие на ранна атеросклероза и преждевременна изява на сърдечно-съдови заболявания. Ето защо СПЯ не бива да се възприема единствено като репродуктивно нарушение, а по-скоро като сериозно метаболитно заболяване, което носи след себе си съществени здравни рискове в по-напреднала възраст.

Проучванията върху сърдечно-съдовата заболеваемост при СПЯ са все още нееднозначни. Независимо, че има данни за нарушена диастолна функция, ендотелна дисфункция и повишена артериална ригидност при пременопаузални жени със СПЯ, фактът, че сърдечно-съдовите заболявания се изявяват клинично в периода след менопаузата, прави трудна реалната оценка на заболеваемостта и смъртността от ССЗ при тази група пациентки. Освен това различните критерии за синдрома обхващат пациентки с различни фенотипни характеристики, които вероятно имат различен сърдечно-съдов риск.

Има много неясноти по въпроса дали всички пациентки трябва да бъдат подложени на оценка за наличните фактори за сърдечно-съдов риск още при поставяне на диагнозата или това да

става в по-късна възраст или при съществуване на допълнителни рискови фактори като затлъстяване и фамилна обремененост. Така например АЕ-PCOS препоръчва ОГТТ да се провежда при жени с ИТМ > 30 кг/м<sup>2</sup> и при такива на възраст > 40 г. В практиката обаче често се наблюдават млади жени със СПЯ с нормално телесно тегло, които в хода на обременяването с глюкоза демонстрират изразена инсулинова резистентност. При спазване на горепосочените препоръки те биха били пропуснати и оставени без лечение за дълъг период от време. Освен това в практиката все още стои въпросът кой е **най-подходящият метод за рано идентифициране на инсулиновата резистентност** при тази група жени.

Висцералното (абдоминалното) затлъстяване е съществен фактор за повишен сърдечно-съдов риск. За един от най-ползните показатели за диференциране на абдоминалното затлъстяване от гиноидното като белег за неблагоприятен метаболитен профил се смята отношението талия/ханш (WHR). Все повече се говори обаче за **отношението талия/ръст (WSR)** като по-добър маркер. До момента в България няма проучвания в тази насока, както и специално при жени със СПЯ и този показател не е въведен в рутинната клинична практика.

Редица **нови сърдечно-съдови рискови маркери** като NT-pro-BNP, миелопероксидаза, моноцит хемотактичен протеин 1 (MCP-1) и фетуин А все още не са достатъчно добре проучени при жени със СПЯ, както и в хода на инсулиночувстващо лечение с метформин.

По отношение на коморбидитета при СПЯ, едва през последните 10-15 години по-активно се говори за **съчетанието между СПЯ и ОСА**. Проучванията в световен мащаб обаче са насочени предимно към жени със СПЯ, които имат наднормено тегло и затлъстяване. Не е ясно дали този проблем е налице и при слаби жени с овариална поликистоза, т.е. дали водещи за това нарушение са ендокринно-метаболитните нарушения, характерни за СПЯ или затлъстяването само по себе си.

До момента в България няма проучване, изследващо **информираността на пациентките със СПЯ** по отношение на съществуващите при тях сърдечно-съдови фактори като артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, затлъстяване, стрес и сексуална функция.

## ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

**Целта** на дисертационния труд е да се характеризират сърдечно-съдовите рискови фактори и да се оцени цялостният сърдечно-съдов риск при жени със СПЯ с оглед очертаване на стратегии за профилактика, лечение и проследяване.

За постигане на целта си поставихме следните **задачи**:

1. Характеристика и оценка на сърдечно-съдови рискови фактори при *ретроспективно проучване* върху достъпните в архива на Клиниката по ендокринология към УМБАЛ „Александровска“ данни за случаи на СПЯ.

2. Изследване на сърдечно-съдовите рискови фактори (инсулинова чувствителност, липиден профил, артериално налягане, левкоцити, MPV, RDW, NT-pro-BNP, Фетуин А, MPO, MCP-1, WHR, WSR, VAI, витамин Д) в рамките на *срезово проучване* при пременопаузални жени със СПЯ и/или затлъстяване.

3. Да се проследят в *проспективно интервенционално проучване* същите сърдечно-съдови рискови фактори при жени със СПЯ след лечение с метформин.

4. Да се оцени информираността на пациентките със СПЯ по отношение на различни сърдечно-съдови рискови фактори с помощта на въпросник, както и съвпадението между собственото им възприятие и реалното състояние.

5. Определяне честотата на обструктивна сънна апнея при жени със СПЯ

6. Изследване на сексуалните аспекти на СПЯ

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

### ***Ретроспективно проучване***

Като източник на информация бяха използвани наличните в архива на клиниката истории на заболяването. В проучването бяха включвани жени с поставена диагноза синдром на поликистозните яйчници или затлъстяване, преминали през клиниката от 1990 до 2011 г. включително.

#### Включващи критерии

Включвани бяха пременопаузални жени с поставена по време на пролежаването в клиниката диагноза затлъстяване и/или синдром на поликистозните яйчници.

#### Изключващи критерии

Не са включвани болни с тежка съпътстваща друга патология, както и всякакви други съпровождащи ендокринни заболявания (изключение – еутиреоидна форма на тиреоидит на Хашимото или такъв с компенсиран хипотиреоидизъм, нетоксична нодозна струма).

Пациентките бяха разделени в три групи

- *група 1* със затлъстяване без СПЯ
- *група 2* със СПЯ без затлъстяване и
- *група 3* със СПЯ и затлъстяване.

Проведе се сравнителен анализ на показателите между трите групи.

Като подраздел на ретроспективното проучване се направи анализ на наличните данни от проведения ОГТТ с проследяване на различните критерии за инсулинова резистентност, както следва:

1. Повишен базален инсулин ( $>15$  U/I)
2. Понижено изходно съотношение глюкоза/инсулин (под 0,333 при ммол/л)
3. Покачване на инсулина над 100 mU/l в хода на ОГТТ
4. Покачване на инсулина над 5 пъти спрямо изходния
5. Повишен НОМА индекс над 2,0

### ***Срезово проучване***

#### Включващи критерии

- Пременопаузални жени на възраст между 18 и 45 г

- Синдром на поликистозните яйчници според критериите на ESHRE-ASRM и/или
- затлъстяване (ИТМ > 30 кг/м<sup>2</sup>)

#### Исключващи критерии

- Менопауза (FSH>30 IU/l)
- Бременност
- Тежки съпътстващи заболявания като сърдечна, бъбречна и чернодробна недостатъчност
- Друга ендокринна патология като ВНКХ, захарен диабет тип 2, надбъбречни тумори, хипотиреоидизъм, хиперпролактинемия, хипогонадизъм и др.
- Прием на инсулин-очувствяващи медикаменти (метформин или тиазолидиндиони) или хормонални контрацептиви по-малко от 4 месеца преди включването в проучването.

Взета беше кръв за хормонални изследвания и изследване на N-терминален край на pro-BNP (мозъчен натриуретичен пептид) (NT-Pro BNP), миелопероксидаза (MPO), фетуин А, моноцит-хемотактичен протеин-1 (MCP-1) и 25(ОН)Д. Хормоналните и биохимичните изследвания бяха провеждани в референтната за България Централна клинична лаборатория към УМБАЛ „Александровска“.

Кръв за изследване на половите хормони беше вземана в ранна фоликуларна фаза на спонтанен или предизвикан с гестагени менструален цикъл. Кръвта за изследване на NT-Pro BNP, MPO, фетуин А, MCP-1 и 25(ОН)Д беше центрофугирана за 15 минути на 4000 оборота/мин веднага след вземането и отделеният серум беше съхраняван при (-30°C) до момента на изследването му.

**NT-proBNP** беше изследван с автоматичен анализатор Elecsys 2010 с помощта на електрохемолуминисцентен сандвич метод (proBNP, Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim).

**MPO и MCP-1** бяха изследвани с ензимно-свързан имуносорбентен метод (Human MPO Instant ELISA, eBioscience и Human MCP-1 Platinum ELISA, eBiosecience).

**Фетуин А** беше изследван с ELISA-метод (Human Fetuin-A ELISA, BioVendor).

**25(ОН)Д** беше изследван с помощта на два различни метода:

1. С автоматичен анализатор Elecsys 2010 с помощта на електрохемолуминисцентен (ECLIA) метод (Vitamin D Total Roche Diagnostics GmbH, D-68305 Mannheim).
2. С валидиран метод течна хорматография с тандем масспектрометрия и изотопно разреждане (ID-LC-MS/MS).

Пациентките бяха категоризирани в зависимост от витамин Д статуса си, съобразно препоръките на International Osteoporosis Foundation (IOF), 2010, European Menopause and Andropause Society (EMAS), 2011 и Endocrine society, 2011- както следва:

- оптимални нива  $\geq 75$  nmol/l ( $\geq 30$  ng/ml)
- недостатъчност 50-74,9 nmol/l (20.0–29.9 ng/ml)
- дефицит  $\leq 49,9$  nmol/l ( $< 20.0$  ng/ml)

## **Обструктивна сънна апнея**

На част от пациентките беше проведен полисомнографски запис в Лабораторията по сънна апнея – Клиника по пропедевтика на вътрешните болести към УМБАЛ „Александровка“.

Преди провеждане на изследването пациентките попълваха два въпросника за риск от сънна апнея и повишена дневна сънливост – Berlin questionnaire и Epworth sleepiness scale. Определихме и броя на точките по SACS (sleep apnea clinical score).

Полисомнографското изследване беше проведено според стандартен лабораторен протокол. Апнеята е дефинирана като пълно спиране на въздушния поток за период  $\geq 10$  сек. Тя се определя най-общо като централна, ако няма съпътстващо дихателно усилие, или като обструктивна ако е съпроводена с дихателно усилие. Хипопнеята е дефинирана като намаление на дихателния поток, за  $\geq 10$  сек, което е свързано с кислородна десатурация  $> 3\%$ , ЕЕГ събуждане или двете заедно.

За сънна апнея се приемаше АНІ (брой апнеи/хипопнеи на час)  $> 5$ , а за умерена и тежка сънна апнея АНІ  $> 15$ . Определихме честотата на сънна апнея при изследваните жени и изследвахме връзката между наличието ѝ и хормоналните и метаболитните показатели.

## **Сексуална дисфункция**

Всички пациентки, включени в проучването бяха помолени да попълнят въпросника Индекс на женската сексуална функция (Female Sexual Function Index – FSFI), който се състои от 19 въпроса, засягащи сексуалната активност в последните 4 седмици, разделени в 6 домейна (в скоби са дадени номерата на въпросите) – желание (1,2), възбуда (3-6), лубрикация (7-10), оргазъм (11-13), удовлетворение (14-16) и болка (17-19). За всеки домейн се изчислява отделен скор, след което скоровете се

сумират и се получава общия FSFI скор. Границите на скората са от 2 до 36 точки, като за сексуална дисфункция се приема скор < 26 точки.

Проведе се сравнение между показателите за сексуална функция – общ FSFI скор и скорове по отделни домейни между трите групи пациентки, както и анализ на връзката на тези скорове с хормоналните и метаболитните показатели при всички пациентки.

### **Информираност на пациентките относно наличието на сърдечно-съдови рискови фактори**

Пациентките, включени в срезовото проучване попълваха специално разработен за целта въпросник, включващ въпроси, свързани с познати за немедицински лица рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания като артериална хипертония, дислипидемия, затлъстяване, тютюнопушене и фамилна анамнеза за такива заболявания, като и информацията относно менструалната анамнеза и наличие на повишено окосмяване.

Отчитахме информираността на участничките за наличието на тези фактори при тях самите и съвпадението между дадения отговор и резултатите от инструменталните и лабораторните изследвания. Проведе се сравнителен анализ на информираността между трите групи пациентки.

### **Проспективно интервенционално проучване**

При пациентките от срезовото проучване, които имаха данни за инсулинова резистентност от проведения ОГТТ, беше започвано лечение с метформин в доза 1700-3000 мг/дневно. Терапията стартираше с доза 500 мг еднократно дневно и дозата се повишаваше с 500 мг на 5-10 дни до достигане на окончателната доза от 1700 до 3000 мг в зависимост от теглото.

На пациентките, които се явиха за проследяване на шестия месец от лечението бяха направени всички антропометрични измервания и лабораторни и инструментални изследвания, каквито са правени изходно преди започване на лечението. Проведе се сравнителен анализ на показателите преди и след лечението.

## РЕЗУЛТАТИ

### Ретроспективно проучване

В проучването бяха включени общо 375 жени. За да бъдат трите групи сходни по възраст, от анализа бяха изключени 74 жени със затлъстяване на по-висока възраст, като в анализа участваха 301 пациентки на възраст от 18 до 40 години.

Установи се статистически значима разлика по отношение на показателите на въглехидратната обмяна – кръвна захар на 0 и 60 мин и ИРИ на 0, 60 и 120 мин в хода на ОГТТ, НОМА-индекса, отношението глюкоза/инсулин на гладно (таблица 1), наличието на артериална хипертония и дислипидемия, систолното и диастолното артериално налягане, сърдечната честота, HDL-холестерола, VLDL-холестерола и триглицеридите (таблица 2), наличието на чернодробна стеатоза и нивата на АЛАТ, ГГТ, АФ (таблица 3) и хематологичните показатели (левкоцити, СУЕ) между жените със СПЯ със и без затлъстяване.

Таблица 1. **Сравнение на показателите на въглехидратната обмяна между трите групи пациентки**

	Група 1		Група 2		Група 3	
	Затлъстяване без СПЯ		СПЯ без затлъстяване		СПЯ със затлъстяване	
	п		п		п	
Кр. захар ОГТТ 0 мин (ммол/л)	125	4,37±1,02	94	4,25±0,75*	82	4,63±0,94
Кр. захар ОГТТ 60 мин (ммол/л)	110	7,62±1,99 <sup>^</sup>	75	6,72±2,08**	78	7,87±2,09
Кр. захар ОГТТ 120 мин (ммол/л)	119	5,86±1,62	74	5,70±1,45	81	6,06±1,54
ИРИ ОГТТ 0 мин (mU/l)	86	18,24±9,86 <sup>^^^</sup>	72	8,16±4,22***	69	20,35±11,67
ИРИ ОГТТ 60 мин (mU/l)	54	108,70±78,26 <sup>^^</sup>	62	65,50±49,05***	54	129,26±79,32
ИРИ ОГТТ 120 мин (mU/l)	57	66,69±50,11 <sup>^</sup>	61	39,40±33,11***	53	90,22±74,22
НОМА индекс	86	3,80±2,41 <sup>^^^</sup>	72	1,56±0,97***	68	4,32±2,69
Отношение кр. захар/ИРИ на 0 мин	86	0,34±0,22 <sup>^^^</sup>	72	0,68±0,39***	68	0,32±0,22

\*- Статистически значима разлика (p<0,05) между група 2 и група 3; \*\* – Статистически значима разлика (p<0,01) между група 2 и група 3; \*\*\* – Статистически значима разлика (p<0,001) между група 2 и група 3  
<sup>^</sup> – Статистически значима разлика (p<0,05) между група 1 и група 2; <sup>^^</sup> – Статистически значима разлика (p<0,01) между група 1 и група 2; <sup>^^^</sup> – Статистически значима разлика (p<0,001) между група 1 и група 2  
 п= брой пациентки, за които има данни за съответния показател

Най-високи стойности на кръвната захар и ИРИ в хода на

ОГТТ и НОМА индекса се наблюдаваха в групата със СПЯ и затлъстяване, а най-ниски при жените със СПЯ без затлъстяване. Установихме изразена положителна корелация между телесното тегло и серумния инсулин на гладно и НОМА-индекса в общата група ( $r=0,58$  и  $r=0,59$  съответно,  $p<0,01$ ), която беше най-изразена в групата на пациентки със СПЯ без затлъстяване. По-слаба беше зависимостта за серумния инсулин на 60 и 120 мин ( $r=0,29$  и  $r=0,26$  съответно,  $p<0,01$ ). Трябва да се отбележи, че WSR корелираше по-добре с нивата на серумния инсулин на гладно и НОМА-индекса ( $r=0,57$  и  $r=0,59$  съответно) от WHR ( $r=0,40$  и  $r=0,38$  съответно), което го прави по-добър маркер за неблагоприятен метаболитен профил.

**Таблица 2. Сравнение на показателите на липидната обмяна и артериалното налягане**

	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	n		n		n	
Дислипидемия (%)	125	44,0% <sup>^^^</sup>	91	15,4% <sup>***</sup>	81	40,7%
Общ холестерол (ммол/л)	122	4,73±0,94	89	4,60±0,97	81	4,68±0,81
HDL (ммол/л)	95	1,27±0,28 <sup>^^^</sup>	52	1,52±0,40 <sup>**</sup>	66	1,28±0,34
LDL (ммол/л)	95	2,73±0,88	52	2,78±0,94	65	2,64±0,73
VLDL (ммол/л)	94	0,67±0,43 <sup>^^^</sup>	49	0,37±0,18 <sup>***</sup>	64	0,71±0,43
Триглицериди (ммол/л)	125	1,76±0,75 <sup>^^^</sup>	89	0,91±0,37 <sup>***</sup>	80	1,56±0,72
Артериална хипертония (%)	125	31,2% <sup>^^^</sup>	93	1,1% <sup>***</sup>	81	29,6%
Систолно АН (mmHg)	125	124,00 ± 12,44 <sup>^^^</sup>	90	113,78 ± 12,09 <sup>***</sup>	81	123,77 ± 14,41
Диастолно АН (mmHg)	125	80,00 ± 9,20 <sup>^^^</sup>	90	73,11 ± 8,16 <sup>***</sup>	81	80,06 ± 10,29

\*- Статистически значима разлика ( $p<0,05$ ) между група 2 и група 3; \*\* – Статистически значима разлика ( $p<0,01$ ) между група 2 и група 3; \*\*\* – Статистически значима разлика ( $p<0,001$ ) между група 2 и група 3 ^ – Статистически значима разлика ( $p<0,05$ ) между група 1 и група 2; ^^ – Статистически значима разлика ( $p<0,01$ ) между група 1 и група 2; ^^ ^ – Статистически значима разлика ( $p<0,001$ ) между група 1 и група 2; n= брой пациентки, за които има данни за съответния показател

Най-висока честота на дислипидемия беше наблюдавана в групата на затлъстяване без СПЯ (44%), следвана от групата на жените със СПЯ и затлъстяване (40%), докато жените със СПЯ без затлъстяване имаха сигнификатно по-ниска честота на дислипидемия в сравнение с другите две групи – 15% (таблица 2). Пациентките без затлъстяване имаха значимо по-висок HDL-холестерол и по-ниски VLDL-холестерол и триглицериди в сравнение с тези със затлъстяване. Не се наблюдаваха сигнификантни раз-

лики в липидния профил между жените със затлъстяване със и без СПЯ. Подобно на въглехидратната обмяна и тук WSR показва по-силна корелация от WHR с нивата на HDL-холестерола ( $r = -0,27$  спрямо  $r = -0,09$ ), VLDL-холестерола ( $r = 0,38$  спрямо  $r = 0,29$ ) и триглицеридите ( $r = 0,41$  спрямо  $r = 0,27$ ), но не и с общия холестерол ( $r = 0,03$  спрямо  $r = 0,14$ ).

Честотата на артериалната хипертония също беше значимо по-висока при двете групи на жени със затлъстяване (31,2% и 29,6%) в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване (едва 1,1%), които имаха и най-ниски средни стойности на систолно и диастолно артериално налягане.

Таблица 3. **Сравнение на чернодробните показатели между трите групи пациентки**

	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ без затлъстяване		Група 3 СПЯ със затлъстяване	
	n		n		n	
АСАТ (U/l)	100	20,08±10,57	57	20,37±21,10	66	25,27±19,15
АЛАТ (U/l)	107	23,76±16,33 <sup>^^</sup>	61	17,57±9,65 <sup>**</sup>	71	28,07±23,68
АФ (U/l)	105	109,20±46,102	54	90,85±49,74 <sup>**</sup>	62	120,58±55,07
ГГТ (U/l)	101	24,11±14,33 <sup>^</sup>	56	16,97±11,62 <sup>***</sup>	71	30,30±21,90
Стеатоза (%)	35	57,1% <sup>^^</sup>	13	7,7% <sup>***</sup>	25	72,0%

\*- Статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ) между група 2 и група 3; \*\* – Статистически значима разлика ( $p < 0,01$ ) между група 2 и група 3; \*\*\* – Статистически значима разлика ( $p < 0,001$ ) между група 2 и група 3; ^ – Статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ) между група 1 и група 2; ^^ – Статистически значима разлика ( $p < 0,01$ ) между група 1 и група 2; ^^ – Статистически значима разлика ( $p < 0,001$ ) между група 1 и група 2

n= брой пациентки, за които има данни за съответния показател

Чернодробните показатели, нивата на чернодробните ензими и честотата на чернодробна стеатоза бяха сингнificantно по-ниски в групата със СПЯ без затлъстяване (таблица 3). Въпреки липсата на сингнificantна разлика в честотата на чернодробна стеатоза между жените със затлъстяване със и без СПЯ, се наблюдава тенденция за по-висока честота в групата на СПЯ със затлъстяване – 72% срещу 57,1%, която кореспондира и с тенденцията към по-високи показатели за инсулинова резистентност в тази група. Установихме и изразена корелация между телесното тегло и наличието на стеатоза ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,01$ ). В този контекст може да се твърди, че основен фактор за развитие на неалкохолна стеатоепатит е затлъстяването.

Не се установиха значими разлики в показателите на кръвната картина между трите групи пациентки с изключение на сингнificantно по-ниските стойности на левкоцитите и СУЕ при жените

със СПЯ без затлъстяване в сравнение с останалите две групи. Наблюдавахме значимо по-високи нива на левкоцититие и СУЕ при пациентки с инсулинова резистентност, дефинирана както по повишения изходен инсулин, така и според НОМА индекса и покачването на ИРИ в хода на ОГТТ. По отношение на показателите на инсулиновата резистентност най-силна корелация със СУЕ се наблюдаваше за НОМА-индекса ( $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ), докато връзката между НОМА и общия левкоцитен брой беше по-слаба, макар и сигнификантна ( $r=0,185$ ,  $p=0,006$ ).

От 375 жени със СПЯ и/или затлъстяване в базата данни общо 155 имаха пълния набор от показатели от проведен ОГТТ с проследяване на ИРИ в хода на теста на 0, 60 и 120 мин. При всяка една от тях бяха оценени наличието на нарушена гликемия на гладно (НГГ)/нарушен въглехидратен толеранс (НГТ) и инсулинова резистентност (таблица 4).

**Таблица 4. Инсулинова резистентност според различните критерии в общата група (n=155)**

	Брой	% от общия брой
НГГ/НГТ	20	12,9%
Повишен базален инсулин	62	40,0%
Покачване на инсулина над 100 mU/l на 60 мин	62	40,0%
Покачване на инсулина над 100 mU/l на 120 мин	28	18,1%
Покачване на инсулина над 5 пъти спрямо изходния	108	69,7%
Понижено изходно съотношение глюкоза/инсулин $<0,333$	71	45,8%
Повишен НОМА индекс $> 2,0$	93	60,0%

Най-висока честота на инсулинова резистентност в общата група се установи при използване на критерия за покачване на ИРИ $>5$  пъти спрямо изходния, а най-ниска при ИРИ  $> 100$  mU/l на 120 мин от ОГТТ (таблица 4). Най-малко въглехидратни нарушения при изследваните жени се установяват ако се използва само ОГТТ без изследване на ИРИ. Повишеният базален инсулин, инсулинът на 60 мин от ОГТТ и изходното отношение глюкоза/инсулин имаха сходна диагностична стойност. Трябва да се отбележи, че по време на ОГТТ два пъти повече жени реагираха с повишаване на ИРИ  $> 100$  mU/l на 60-та минута, отколкото на 120-та минута.

След разделяне на пациентките по групи (таблица 5) – затлъстяване без СПЯ, СПЯ без затлъстяване и СПЯ със затлъстяване се установи, че при двете групи със затлъстяване повишеният НОМА индекс има сходна (при жените със затлъстяване

без СПЯ) и дори по-висока (при жените със затлъстяване и СПЯ) диагностична стойност от тази на покачването на инсулина > 5 пъти спрямо изходното ниво. При жените без затлъстяване обаче този показател остава с най-висока диагностична стойност, като регистрира 71,4% жени с инсулинова резистентност в сравнение с НОМА индекса – 39,4%.

**Таблица 5. Инсулинова резистентност според различните критерии**

	Група 1 Затлъстяване без СПЯ (n=56)		Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=56)		Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=43)	
	брой		брой		брой	
НГГ/НГТ (%)	6	10,7%	5	8,9%	9	20,9%
Повишен базален инсулин(%)	28	50,0%	5	8,9%	29	67,4%
Покачване на инсулина над 100 mU/l на 60 мин(%)	26	46,4%	9	16,1%	27	62,8%
Покачване на инсулина над 100 mU/l на 120 мин(%)	12	21,4%	5	8,9%	11	25,5%
Покачване на инсулина над 5 пъти спрямо изходния(%)	39	69,6%	40	71,4%	29	67,4%
Понижено изходно съотношение глюкоза/инсулин(%)	30	53,6%	12	21,4%	29	67,4%
Повишен НОМА индекс (%)	39	69,6%	17	30,4%	37	86,0%

Тук отново се наблюдава много по-висока честота на покачване на ИРИ > 100mU/l на 60-та мин. от ОГТТ в сравнение със 120 мин.

### **Срезово проучване**

В проучването бяха включени 103 жени, разделени в следните групи – група 1 затлъстяване без СПЯ, група 2 СПЯ без затлъстяване (с нормално и наднормено тегло) и група 3 СПЯ със затлъстяване.

Пациентките със СПЯ със и без затлъстяване не се различаваха по възраст, докато тези със затлъстяване без СПЯ бяха на значимо по-висока възраст. Пациентките със затлъстяване със или без СПЯ имаха значимо по-висока честота на висцерално затлъстяване от тези със СПЯ без затлъстяване, въпреки че около 20—30% от тях имаха висцерално преразпределение на мастната тъкан (таблица 6).

**Таблица 6. Наличие на висцерално затлъстяване според различните критерии**

	Група 1 Затлъстяване	Група 2 СПЯ без затлъстяване	Група 3 СПЯ със затлъстяване
WC>80 cm	100%***	32%	100%
WHR>0,85	81,8%***	20%	70%
WSR>0,5	100%***	30%	95%

\*\*\* p<0,001 разлика между групите  
WC – обиколка на талията; WHR – отношение талия/ханш; WSR – отношение талия/ръст

Установи се силна зависимост между показателите за висцерално затлъстяване и базалните нива на ИРИ и НОМА-индекса, но не и със стимулираните нива на инсулина в хода на ОГТТ, както и с нивата на кръвната захар (базално и след обременяване). По отношение на липидния профил значима корелация имаше само с нивата на триглицеридите и HDL- и VLDL-холестерола, но не и с общия и LDL-холестерола. Корелационните зависимости на висцералното затлъстяване и артериалното налягане бяха доста по-слаби, като WHR не показва значима връзка (таблица 7).

**Таблица 7. Корелационни коефициенти за талията, WHR, WSR и показателите на глюкозия и липидния метаболизъм**

	ИРИ 0 мин	НОМА	HDL	VLDL	Триглицериди	Сист. АН	Диаст. АН
Талия	0,56***	0,47***	-0,37**	0,42***	0,41***	0,23*	0,25*
WHR	0,41***	0,33**	-0,24*	0,34**	0,34**		
WSR	0,54***	0,46***	-0,34**	0,37**	0,38***	0,22*	0,23*
VAI	0,51***	0,50***	-0,50***	0,83***	0,92***		0,24*

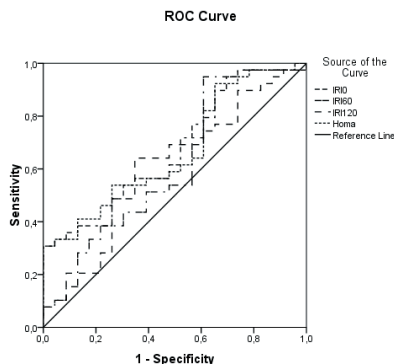
\*p<0,05; \*\* p<0,01; p<0,001  
WHR – отношение талия/ханш; WSR – отношение талия/ръст; VAI- visceral adiposity index

WHR показва най-слаба корелация с показателите за инсулинова резистентност и артериалното налягане, докато обиколката на талията и WSR имаха сходна корелация с ИРИ на гладно, НОМА-индекса и систолното и диастолното артериално налягане. По отношение на VLDL и триглицеридите трите маркера за висцерално затлъстяване показаха сходна корелация. VAI имаше силна корелация с нивата на VLDL- холестерола и триглицеридите, което най-вероятно е свързано с факта, че във формулата за изчисляването му влизат два други показателя на липидния метаболизъм (общия холестерол и HDL-холестерола).

Жените със СПЯ без затлъстяване имаха по-нисък сърдечно-съдов риск, като повече от половината имаха нисък риск според консенсуса на АЕ-PCOS в сравнение с нито една жена в група-

та на пациентките със СПЯ и затлъстяване, където  $\frac{1}{4}$  от жените имаха висок сърдечно-съдов риск. Тъй като броят на пациентките с висок сърдечно-съдов риск според АЕ-РСОС беше сравнително малък, ние ги прибавихме към тези с умерен риск и анализирахме 2 групи – с и без риск. Представените ROC-криви са изчислени на базата на тези две категории.

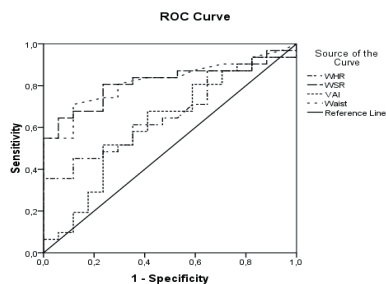
Нивата на андрогените и ИРИ по време на ОГТТ имаха по-ниска стойност като предиктори на повишения сърдечно-съдов риск от обикколката на талията и WSR при пациентки със СПЯ (фиг. 1 и фиг. 2).



	Площ под кривата	p
ИРИ 0	0,672*	p<0,05
ИРИ 60	0,614	NS
ИРИ 120	0,606	NS
Нома- индекс	0,668*	p<0,05

Фигура 1. **ROC (receiver operating characteristic) крива за ИРИ по време на ОГТТ за оценка на сърдечно-съдовия риск според критериите на АЕ-РСОС**

Само ИРИ на 0 мин и НОМА-индексът показаха статистическа значимост за предсказване на повишения сърдечно-съдов риск, която обаче е по-ниска от тази за WSR и обикколката на талията.



	Площ под кривата	p
Талия	0,820*	p<0,001
WHR	0,664	NS
WSR	0,816*	p<0,01
VAI	0,617	NS

Фигура 2. **ROC (receiver operating characteristic) curve за антропометричните показатели за висцерално затлъстяване за оценка на сърдечно-съдовия риск според критериите на АЕ-РСОС**

Най-висока предиктивна стойност се установи за WSR и VAI, докато за обиколката на талията и класическия показател за висцерално затлъстяване – WHR връзката не беше сигнификантна.

Най-добро отношение чувствителност/специфичност се установи за праговата стойност на WSR 0,50. Що се отнася до обиколката на талията, двете прагови стойности 80 см и 88 см показват еднаква сума чувствителност + специфичност, но за сметка на значимо по-високата чувствителност на границата 80 см.

При пациентките със СПЯ без затлъстяване не се установи метаболитен синдром, докато при тези със затлъстяване без СПЯ и СПЯ със затлъстяване честотата му беше 30,3% и 25% съответно. В изследваната от нас група жени нямаше такива с 4 и 5 компонента на метаболитния синдром. Установихме слаба положителна корелация между възрастта и наличието на метаболитен синдром ( $r=0,272$ ) и абдоминално затлъстяване според WHR и WSR ( $r=0,381$  и  $r=0,346$  съответно), но не и според VAI.

След разделяне на общата група според броя на налични компоненти на метаболитен синдром (0, 1, 2 или 3) се установи, че жените без нито един компонент на метаболитен синдром имаха сигнификантно по-ниска възраст, по-нисък ИТМ, WHR, WSR, % мастна тъкан, ИРИ на гладно, НОМА индекс, общ левкоцитен брой и СУЕ в сравнение с останалите три групи. Най-високи стойности на посочените показатели се установиха в групата с три компонента на синдрома, т.е с разгърнат метаболитен синдром. Не се установиха разлики в хормоналния статус, Ferriman-Gallwey скората, нивата на NT-pro-BNP, МРО, МСР-1, фетуин А и витамин Д.

При всяка от жените със СПЯ се определи съответният фенотип. От всички 70 жени със СПЯ 38 бяха с фенотип А (олигоановулация + хиперандрогенизъм + поликистозни яйчници), 5 с фенотип В (олигоановулация + хиперандрогенизъм), 12 с фенотип С (олигоановулация + поликистозни яйчници) и 15 с фенотип D (хиперандрогенизъм + поликистозни яйчници). Установи се статистически значима разлика в показателите за висцерално затлъстяване между различните фенотипи в рамките на СПЯ. Правят впечатление значимо по-високите средни стойности на обиколката на талията, WHR, WSR и VAI при пациентките с олигоановулация и хиперандрогенизъм, но без поликистозни яйчници при ехографски преглед.

### Изследване на NT-pro-BNP

NT-pro-BNP беше изследван при 70 жени (таблица 8).

Таблица 8. **Резултати от изследването на NT-pro-BNP**

	Група 1 Затлъстяване (n=16)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=37)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=17)
NT-pro-BNP пг/мл	46,9±57,0	43,5±52,9	47,9±37,7
NT-pro-BNP > 103 пг/мл (%)	12,5	8,1	5,9
n= брой пациенти			

Не установихме статистически значима разлика между нивата на NT-pro-BNP в трите групи, както и между пациентки със и без метаболитен синдром и с различен сърдечно -съдов риск по критериите на АЕ-PCOS, въпреки че делът на жените с повишен NT-pro-BNP беше два пъти по-висок при жените със затлъстяване без СПЯ, отколкото при тези със СПЯ и затлъстяване. Честотата на пациентките с нива на NT-pro-BNP над горната граница от 103 пг/мл не се различаваше значимо между групите, макар че беше малко по-висока при жените със затлъстяване без СПЯ.

NT-pro-BNP показва значима корелация с ИРИ на 120 мин ОГТТ ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ) и корелираше слабо с HDL-холестерола ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ), но не и с други показатели на липидния метаболизъм.

#### Изследване на миелопероксидазата (MPO)

Миелопероксидазата беше изследвана при 75 пациентки (табл. 9).

Таблица 9. **Резултати от изследването на миелопероксидазата**

	Група 1 Затлъстяване (n=27)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=31)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=17)
MPO пг/мл	162,3±103,0	234,6±205,8	170,0±155,9
MPO > 72.67 нг/мл	85,2%	87,1%	82,4%
n= брой пациенти			

Не установихме значима разлика в нивата на MPO между жените от трите групи. Независимо от това обаче прави впечатление високата честота на нива над нормата, която е сходна при различните пациентки. Установи се положителна корелация между нивата на MPO и серумния креатинин ( $r=0,348$ ;  $p=0,004$ ), но не и с телесното тегло и показателите за инсулинова резистентност.

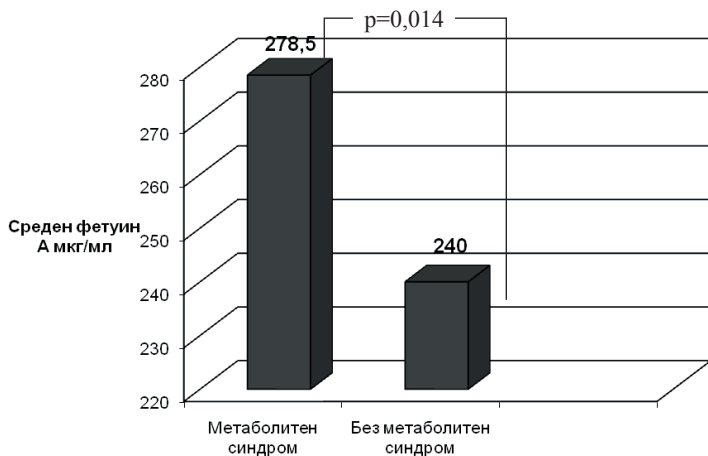
#### Изследване на Фетуин А

Фетуин А беше изследван при 59 пациентки (таблица 10).

Таблица 10. **Резултати от изследването на фетуин А**

	Група 1 Затлъстяване (n=19)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=27)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=13)
Фетуин А мкг/мл	252,2±37,6	237,1±48,1	257,9±45,3
n= брой пациенти			

Не се установиха статистически значими разлики в нивата на фетуин А между трите групи пациентки. При жените с метаболитен синдром се установиха значимо по-високи стойности на фетуин А, отколкото при тези без (278,5±41,1 мкг/мл спрямо 240,0±42,4 мкг/мл,  $p=0,014$ ) (фигура 3).



Фигура 3. **Нива на фетуин А при пациентки със и без метаболитен синдром**

### Изследване на МСР-1

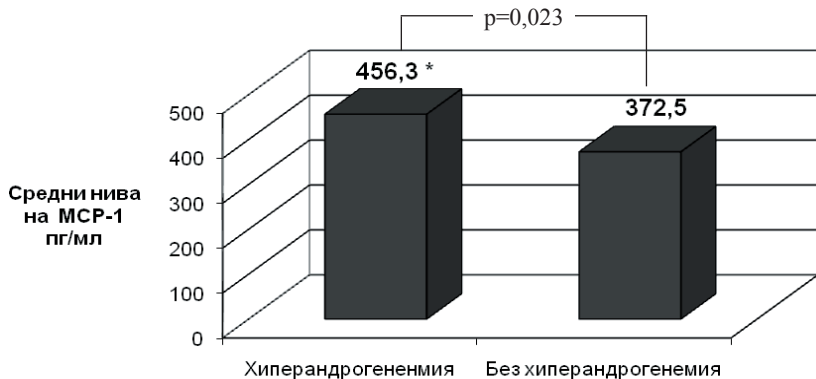
МСР-1 беше изследван при 59 пациентки (таблица 11).

Таблица 11. **Резултати от изследването на МСР-1**

	Група 1 Затлъстяване (n=19)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=27)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=13)
МСР-1 пг/мл	392,5±151,4	431,7±157,9	402,0±71,9
n= брой пациенти			

Не се установиха статистически значими разлики в нивата на МСР-1 между трите групи пациентки, между пациенти с различен фенотип, със и без абдоминално затлъстяване или инсулинова резистентност по различните критерии, със и без артериална хипертония или дислипидемия.

При жените с хиперандрогенемия наблюдавахме значимо по-високи стойности на МСР-1, отколкото при тези без (456,3±141,1 пг/мл спрямо 372,5±108,5 пг/мл;  $p=0,023$ ) (фигура 4).



Фигура 4. **Нива на МСР-1 при пациентки със и без хиперандрогенемия**

Установихме положителна корелация между нивата на МСР-1 и тези на серумния тестостерон ( $r=0,4$ ;  $p=0,002$ ), но не и на другите андрогени.

### Изследване на 25(ОН)Д

25(ОН)Д беше изследван при 103 жени (таблица 12).

Таблица 12. **Резултати от изследването на 25(ОН)Д**

	Група 1 Затлъстяване (n=33)	Група 2 СПЯ без затлъстяване (n=50)	Група 3 СПЯ със затлъстяване (n=20)
25(ОН)Д нмол/л	40.9±23.6 <sup>^</sup>	52.3±25.3	40.6±19.9*
25(ОН)Д ≥75 нмол/л (оптимално ниво)	9.1%	14%	10%
25(ОН)Д 75-50 нмол/л (недостатъчност)	18.2%	26%	20%
25(ОН)Д < 50 нмол/л (дефицит)	72.7%	60%	70%

\*  $p<0,05$ ; между група 1 и група 3; <sup>^</sup>  $p<0,005$  между група 1 и група 2;

Пациентките със затлъстяване (със или без СПЯ) имаха значимо по-ниски нива на 25(ОН)Д в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване. Приблизително 2/3 от пациентките и в трите групи се оказаха с витамин Д дефицит, макар честотата на витамин Д дефицита да е малко по-малка в групата на СПЯ без затлъстяване. Нивата на 25(ОН)Д демонстрираха значима негативна корелация с телесното тегло, ИТМ, обиколката на талията, отношението талия/ръст, мастната маса и процента мастна тъкан. Не се установи корелация между 25(ОН)Д и показателите на въглехидратната обмяна – кръвна захар и ИРИ на гладно и в хода на ОГТТ и НОМА-индекса. Значима обратна корелация между 25(ОН)Д и серумния ДХЕАС ( $r = -0.477$ ,  $p < 0.05$ ) се установи само при пациентките с нормално телесно тегло (ИТМ < 25 кг/м<sup>2</sup>).

Пациентките с висцерално затлъстяване имаха значимо по-ниски нива на 25(ОН)Д в сравнение с тези без (таблица 13), докато такава разлика не се установи между жените със и без метаболитен синдром.

**Таблица 13. Разлики в 25(ОН)Д между пациентките със и без висцерално затлъстяване според обиколката на талията и отношението талия/ръст**

		25(ОН)Д нмол/л
Обиколка на талията > 80 cm	Да	40.8 ± 20.1**
	Не	57.7 ± 28.1
Отношение талия/ръст > 0.5	Да	42.3 ± 23.3*
	Не	54.1 ± 24.4

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$

Честотата на инсулинова резистентност (ИРИ > 100 mU/l в хода на ОГТТ) при пациентки с 25(ОН)Д > 75 нмол/л беше много по-ниска в сравнение с другите две групи с недостатъчност и дефицит (8.3% спрямо 52.2% и 36.8% съответно) и общата група (36.9%). Интересно е да се отбележи, че подобни резултати не се наблюдаваха когато бяха използвани други критерии за инсулинова резистентност (ИРИ и кръвна захар на гладно и НОМА-индекс).

Таблица 14. **Честота на инсулиновата резистентност (ИРИ > 100 mIU/l в хода на ОГТТ) при пациентки с различен витамин Д-статус**

	Без инсулинова резистентност	С инсулинова резистентност
25(ОН)Д $\geq$ 75 нмол/л (оптимално ниво)	91.7%	8.3%*
25(ОН)Д 75-50 нмол/л (недостатъчност)	47.8%	52.2%*
25(ОН)Д < 50 нмол/л (дефицит)	63.2%	36.8%*

\* p<0,05

Като част от настоящето проучване проведохме и анализ на резултатите от изследването на 25(ОН)Д по два различни метода – електрохемилюминисцентен метод (ECLIA) и валидиран метод течна хорматография с тандем масспектрометрия и изотопно разреждане (ID-LC-MS/MS) при 98 пациентки от срезовото проучване.

Нивата на 25(ОН)Д бяха значимо по-високи при ECLIA в сравнение с LC-MS/MS, въпреки че между двата метода се наблюдаваше значима положителна корелация ( $r=0.851$ ;  $p<0.001$ ). Нивата на 25(ОН)Д, измерени с ECLIA показаха по-добра корелация с антропометричните показатели – телесно тегло, ИТМ, обиколка на талията и WSR, докато измерването с LC-MS/MS имаше по-добра корелация с нивата на тестостерона.

За да се оцени степента на съгласие (взаимозаменяемостта) между двата метода за изследване на 25(ОН)Д беше използван метода на Bland и Altman

На базата на този анализ се установи, че:

1. Не се установява статистически значима линейна корелация между средните стойности и разликите на стойностите, получени по двата метода.
2. Съгласуваността между двата метода не е голяма и те не могат да се използват като взаимозаменяеми;
3. Чувствителността на LC-MS/MS за витамин Д недостатъчност и дефицит е по-висока от тази на ECLIA

### **Проспективно прочуване на различни сърдечно-съдови рискови фактори при пациентки със СПЯ, третирани с метформин**

Ефектът от лечението с метформин беше проследен при 26 жени (6 със затлъстяване без СПЯ, 14 със СПЯ без затлъстяване и 6 със затлъстяване) на средна възраст  $26,7\pm 5,7$  г., при които се започна лечение с метформин и бяха изследвани изходните

показатели след период от 6 месеца. Сравнението между резултатите от лабораторните изследвания преди и след лечението с метформин са представени на таблица 15.

Таблица 15. *Резултати преди и след лечението с метформин*

	Преди лечението	След лечението
Телесно тегло (кг)	81,5±20,4	79,5±20,6*
ИТМ (кг/м <sup>2</sup> )	30,9±7,6	30,3±7,7
WHR	0,85±0,07	0,85±0,07
WSR	0,58±0,10	0,58±0,09
Кр. захар ОГТТ 0 мин (ммол/л)	4,3±0,9	4,3±0,6
Кр. захар ОГТТ 60 мин (ммол/л)	8,3±1,9	8,5±1,8
Кр. захар ОГТТ 120 мин (ммол/л)	6,7±1,8	6,8±1,6
ИРИ ОГТТ 0 мин (mU/l)	17,3±9,5	12,6±7,3**
ИРИ ОГТТ 60 мин (mU/l)	129,2±82,5	107,2±71,4
ИРИ ОГТТ 120 мин (mU/l)	87,8±58,3	75,1±58,4
НОМА индекс	3,3±1,9	2,4±1,5*
HDL (ммол/л)	1,5±0,4	1,6±0,6
LDL (ммол/л)	2,8±0,8	2,7±0,8
VLDL (ммол/л)	0,56±0,2	0,50±0,2
Триглицериди (ммол/л)	1,3±0,6	1,4±1,0
Тестостерон (нмол/л)	2,1±1,3	2,6±1,8
Андростендион (мкмол/л)	10,9±8,3	7,3±2,6
ДХЕАС (мкмол/л)	8,01±3,6	10,5±4,1
Левкоцити	8,3±2,3	7,9±1,9
Тромбоцити	298,6±57,5	291,1 ±56,6
СУЕ	14,0±7,6	7,9±5,4***
МРО пг/мл	262,2±248,6	152,0±113,3
Фетуин А мкг/мл	240,2±56,3	241,3±39,2
МСП-1 пг/мл	400,3±136,9	379,0±124,9

\*- p<0,05); \*\* p<0,01; \*\*\* – p<0,001

Установи се значимо намаление на телесното тегло и ИТМ след лечението с метформин. Статистически значимо намаление се отчете само по отношение на ИРИ на 0 мин в хода на ОГТТ и НОМА-индекса, но не и на ИРИ на 60 и 120 мин. Установи се подобрение на липидния профил, без разликите да достигат статистическа значимост. Нивата на андростендиона и DHEAS също намаляват несигнификантно след лечението с метформин. Не се установиха статистически значими разлики в нивата на МРО, фетуин А и МСП-1 преди и след лечение с метформин, въпреки тенденцията към по-ниски средни нива на МРО и МСП-1 след лечението.

Отчете се много добър ефект от лечението с метформин по отношение на менструалния цикъл на изследваните пациентки. От 26 жени 6 (23,1%) не са имали менструални нарушения изходно.

От останалите 20 жени 9 (45 %) не са имали ефект, 3 (15 %) са имали благоприятен ефект – скъсяване на менструалния цикъл в сравнение с олигоовулацията в началото, 6 (30 %) са възстановили редовен менструален цикъл, а 2 (10 %) бяха постигнали бременност, т.е 11 жени (55%) имаха подобрение в хода на лечението. Резултатите са представени на фиг. 5



Фигура 5. **Ефект на метформин върху менструалния цикъл**

Ефектът върху менструалния цикъл не показва корелация с промяната в телесното тегло, показателите на въглехидратната обмяна или хормоналните нива в хода на лечението.

### **Оценка на информираността на пациентките със СПЯ по отношение на различни сърдечно-съдови рискови фактори с помощта на въпросник**

На 100 жени от срезовото проучване беше предложено да попълнят въпросник, свързан с най-съществените и също така най-популярни сърдечно-съдови рискови фактори като затлъстяване, артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, стрес.

Пациентките бяха разделени в следните групи – група 1 *затлъстяване без СПЯ* (30 жени), група 2 *СПЯ с нормално тегло* (36 жени), група 3 *СПЯ с наднормено тегло* (14 жени) и група 4 *СПЯ със затлъстяване* (20 жени). Почти всички включени в проучването жени със затлъстяване са отговорили, че имат наднормено тегло и че не считат, че актуалното им тегло е подходящо за тях (таблица 16).

Таблица 16. *Телесно тегло*

<b>Знаете ли да имате наднормено тегло?</b>								
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ с нормално тегло		Група 3 СПЯ с наднормено тегло		Група 4 СПЯ със затлъстяване	
Да	96,7%		2,8%		71,4%		100%	
Не	3,3%		97,2%		28,6%		0	
Не знам	0		0		0		0	
<b>Считате ли, че настоящето Ви тегло е подходящо за Вас?</b>								
Да	3,3%		72,2%		0		0	
Не	96,7%		25%		85,7%		100%	
Не знам	0		2,8%		14,3%		0	

След сравняване на декларираното от пациентката тегло с реално измереното в Клиниката по ендокринология се установява, че най-висок процент съвпадение има в групата на жени със СПЯ и наднормено или нормално тегло (69,2% и 66,7% съответно), а най-нисък (33,3%) – в групата на СПЯ със затлъстяване. При жените със затлъстяване, но без СПЯ този процент е 59,3%. Разликите между групите обаче не достигат статистическа значимост.

По отношение на дислипидемията най-голям брой съвпадения на реалната дислипидемия със съобщената от пациентката такава имаше в групите на СПЯ без затлъстяване (с нормално или наднормено телесно тегло) – 80,0% за разлика от пациентките със СПЯ със затлъстяване и тези само със затлъстяване без СПЯ – 63,2% и 33,3% съответно ( $p=0,002$ ). (таблица 17). 59,3% от жените със затлъстяване без СПЯ имаха дислипидемия без да подозират за това, докато този процент е по-нисък когато има поставена диагноза СПЯ. Освен това реалната честота на дислипидемията при пациентките със затлъстяване без СПЯ беше 70,0%.

Таблица 17. *Дислипидемия*

<b>Знаете ли да имате повишени нива на липидите?</b>								
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ с нормално тегло		Група 3 СПЯ с наднормено тегло		Група 4 СПЯ със затлъстяване	
	Отговор	Реално	Отговор	Реално	Отговор	Реално	Отговор	Реално
Да	13,3%	70,0%	5,6%	18,2%	7,1%	35,7%	10,0%	47,4%
Не	76,7%	30,0%	91,7%	81,8%	85,7%	64,3%	90,0%	52,6%
Не знам	10,0%	-	2,7	-	7,7%	-	0	-

Най-голямо съвпадение се установи по отношение на наличието на артериална хипертония – 82,1% при пациентки със затлъстяване без СПЯ, 97,2% при пациентки със СПЯ с нормално тегло, 93,8% при жените със СПЯ и наднормено тегло и 82,4% при жените със СПЯ и затлъстяване (таблица 18). Не се установи статистически значима разлика в процента на съвпадение между групите. Нито една пациентка със СПЯ с нормално тегло не е посочила, че не знае дали има артериална хипертония или не. Интересно е, че повече пациентки са посочили, че имат хипертония, докато в действителност нямат такава, отколкото обратното. Освен това честотата на артериална хипертония е значително по-ниска от тази на дислипидемията.

Таблица 18. **Артериална хипертония**

Знаете ли да имате хипертония?								
	Група 1 Затлъстяване без СПЯ		Група 2 СПЯ с нормално тегло		Група 3 СПЯ с наднормено тегло		Група 4 СПЯ със затлъстяване	
	Отговор	Реално	Отговор	Реално	Отговор	Реално	Отговор	Реално
Да	36,7%	26,7%	2,8%	0	14,3%	7,1%	25,0%	15%
Не	56,7%	73,3%	97,2%	100%	85,7%	92,9%	70,0%	85%
Не знам	6,6%	-	0	-	5,0%	-	5,0%	-

### Определяне честотата на обструктивна сънна апнея при жени със СПЯ и/или затлъстяване

Полисомнографско изследване беше проведено при 30 жени – 11 със затлъстяване без СПЯ (възраст  $31,2 \pm 7,5$ ), 13 със СПЯ без затлъстяване (възраст  $25,8 \pm 4,6$ ) и 6 със СПЯ и затлъстяване (възраст  $25,0 \pm 5,5$ ).

При пациентките със СПЯ без затлъстяване не беше установена обструктивна сънна апнея, докато при жените със затлъстяване без СПЯ ОСА ( $AHI > 5$ ) се установи при 6 от 11 жени (54,5%), а при тези със затлъстяване и СПЯ при 2 от 6 жени (33,3%), като разликата между групите беше статистически значима ( $p=0,01$ ). От всички 6 жени с обструктивна сънна апнея в групата със затлъстяване без СПЯ общо 5 бяха с умерена или тежка ОСА ( $AHI > 15$ ), което е показание за започване на лечение с неинвазивна вентилация. Нито една от пациентките от останалите групи нямаше  $AHI > 15$ .

Установихме значимо по-високи нива на  $AHI$  при жените със затлъстяване, независимо от това дали имат СПЯ или не в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване. Не се установи ста-

тистически значима разлика по отношение на показателите за ОСА при жените със затлъстяване със и без СПЯ, независимо от изразената тенденция към по-високи стойности при жените със затлъстяване без СПЯ, която вероятно се дължи на по-високата средна възраст на тези пациентки. Установи се силна положителна корелация между възрастта и броя обструктивни апнеи и хипопнеи на час, АН1 и RDI ( $r=0,63$ ;  $r=0,55$ ;  $r=0,68$  и  $r=0,69$  съответно,  $p<0,05$ ). Още по-силна корелация се установи и между индекса на телесната маса и горепосочените показатели ( $r=0,72$ ;  $r=0,54$ ;  $r=0,82$  и  $r=0,81$  съответно,  $p<0,05$ ). Пациентките със и без ОСА се различаваха сигнификантно по наличието на абдоминално затлъстяване според WHR и WSR, честотата на метаболитен синдром, ИРИ на гладно и НОМА-индекса (таблица 19).

**Таблица 19. Сравнение между показателите за абдоминално затлъстяване, инсулинова резистентност, артериално налягане, липиден профил и тестостерон между жените със и без ОСА**

	Пациентки с ОСА (n=8)	Пациентки без ОСА (n=22)
WHR>0,8 (%)	100*	40,9
WSR>0,5 (%)	100*	59,1
Метаболитен синдром (%)	50*	9,1
ИРИ ОГТТ 0 мин (mU/l)	27,6±14,9*	13,3±8,6
ИРИ ОГТТ 60 мин (mU/l)	148,4±94,2	103,6±99,1
ИРИ ОГТТ 120 мин (mU/l)	65,8±74,0	58,0±51,2
НОМА индекс	5,1±2,4*	2,5±1,8
Систолно АН (mmHg)	124,4±24,4	116,8±10,4
Диастолно АН (mmHg)	80,6±13,2	74,5±8,0
HDL (ммол/л)	1,3±0,3	1,5±0,4
LDL (ммол/л)	2,6±0,6	2,8±0,7
VLDL (ммол/л)	0,5±0,1	0,4±0,3
Триглицериди (ммол/л)	1,4±0,8	1,1±0,5
Тестостерон (нмол/л)	2,7±1,7	2,1±1,6

\*  $p<0,05$

От показателите за висцерално затлъстяване само WSR и обиколката на талията показаха сигнификантна корелация с АН1 ( $r=0,703$  и  $r=0,731$ ,  $p<0,05$ ).

На таблица 20 са представени корелационните коефициенти ( $r$ ) за връзката между показателите от двата въпросника – Берлински и Epworth sleepiness scale и клиничния модел Sleep apnea clinical score (SACS) и резултатите от полисомнографското изследване.

Таблица 20. **Корелация между резултатите от различните въпросници за скрининг за ОСА и АНИ**

	АНИ
Берлински въпросник	0,372
Epworth sleepiness scale	0,351
Sleep apnea clinical score (SACS)	0,664*

Най-висока корелация се установи с резултатите от SACS, докато връзката с двата въпросника беше несигнификантна.

### **Сексуална функция при жени със СПЯ и/или затлъстяване**

Сексуалната функция с помощта на въпросника Female Sexual Function Index (FSFI) беше изследвана при 79 жени – 22 със затлъстяване без СПЯ, 41 със СПЯ без затлъстяване и 16 със СПЯ и затлъстяване.

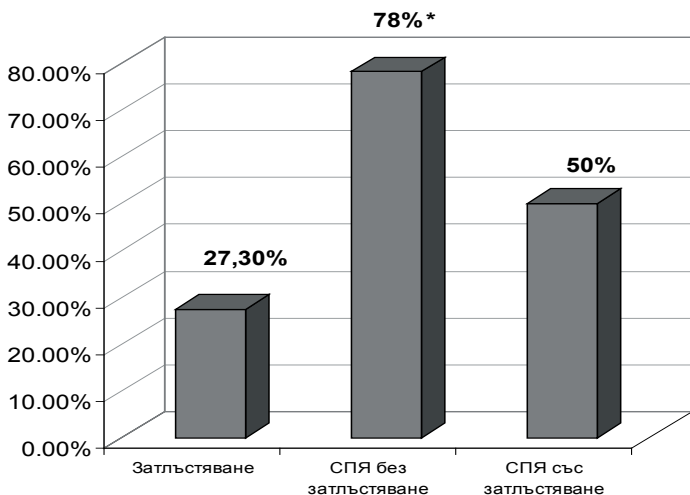
Таблица 21. **Резултати от FSFI – общ скор и отделни домейни в трите групи**

	Група 1 Затлъстяване без СПЯ	Група 2 СПЯ без затлъстяване	Група 3 СПЯ със затлъстяване
Общ FSFI скор	24,3±11,7 <sup>^</sup>	15,6±11,7	17,9±13,9
Желание	3,9±1,2	3,5±1,3	3,0±1,4#
Възбуда	4,1±2,1 <sup>^</sup>	2,5±2,4	2,6±2,4
Лубрикация	4,4±2,5 <sup>^^</sup>	2,7±2,6	3,1±2,8
Оргазъм	4,1±2,3 <sup>^</sup>	2,3±2,4	2,7±2,5
Удовлетворение	4,1±2,3 <sup>^</sup>	2,6±2,2	3,4±2,3
Болка	3,7±2,4 <sup>^</sup>	2,0±2,5	3,2±2,9

<sup>^</sup> p<0,05; <sup>^^</sup> p<0,01 разлика между групи 1 и 2 #p<0,05 разлика между групи 1 и 3

Жените със затлъстяване без СПЯ имаха значимо по-високи резултати – общи и във всички домейни на FSFI, с изключение на желанието в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване (таблица 21). Въпреки че разликите не достигат статистическа значимост, жените със СПЯ без затлъстяване имаха най-ниските точки във всички домейни освен желанието, където най-нисък скор се наблюдаваше при жените със СПЯ и затлъстяване. Честотата на сексуална дисфункция (общ FSFI скор < 26) беше два пъти по-висока при жените със затлъстяване и СПЯ и три пъти по-висока при жените със СПЯ без затлъстяване в сравнение с пациентките

със затлъстяване без СПЯ. Установи се статистически значима разлика в честотата на сексуална дисфункция между жените със СПЯ със и без затлъстяване (фиг. 6).



Фигура 6. **Честота на сексуална дисфункция при трите групи**

От всички изследвани андрогени (тестостерон, DHEAS, андростендион) FSFI скорът демонстрира обратна корелация само с нивата на андростендиона ( $r = -0,356$ ), като корелацията беше най-силна за домейна оргазъм ( $r = -0,421$ ). Жените със и без хиперандрогенемия не показаха значими разлики в общия FSFI скор и домейна оргазъм.

След приложение на метформин при жените с инсулинова резистентност (5 жени със затлъстяване без СПЯ, 13 със СПЯ без затлъстяване и 6 със СПЯ и затлъстяване), които попълниха въпросника отново след 6 месеца, се наблюдава повишение във всички домейни на FSFI, въпреки че статистически значимост имаше само за общия FSFI скор и домейните лубрикация и болка, което вероятно се дължи на малкия брой на пациентките. След разделяне на пациентките по групи сигнификантното повишение на общия FSFI скор се запази само при жените със СПЯ без затлъстяване.

Таблица 22. **Резултати от FSFI преди и след лечение с метформин**

	Преди лечението	След лечението
Общ FSFI скор	16,8±12,6	22,9±9,8*
Желание	3,1±1,3	3,7±1,3
Възбуда	2,7±2,4	3,7±2,0
Лубрикация	2,9±2,7	4,2±2,1*
Оргазъм	2,7±2,5	3,4±2,1
Удовлетворение	2,8±2,3	3,9±2,0
Болка	2,4±2,7	4,1±2,1*

\*-  $p < 0,05$  разлика преди и след лечението

## ОБСЪЖДАНЕ

Повечето проучвания на сърдечно-съдовия риск при СПЯ се фокусират върху наличието на определни рискови фактори в рамките на срезови проучвания. От тях става ясно, че жените със СПЯ имат по-висока честота на артериална хипертония, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия и повишено съотношение талия/ханш. Някои от малкото на брой проспективни проучвания демонстрират повишена честота на захарен диабет, коронарна болест и сърдечно-съдова смъртност в по-късна възраст при жени със СПЯ, докато други не откриват подобна връзка. Поради големите различия в критериите за диагноза на СПЯ, използвани в различните проучвания, става много трудно да се установи кои от патофизиологичните компоненти на СПЯ (затлъстяване, инсулинова резистентност, хиперандрогенемия, менструални нарушения) са най-тясно свързани със сърдечно-съдовия риск.

Връзката между затлъстяването и нарушенията в репродуктивната функция при жените е известна отдавна, като е потвърдена и от резултатите на редица епидемиологични и клинични проучвания. От друга страна затлъстяването споделя много общи компоненти със СПЯ (инсулинова резистентност, дислипидемия, артериална хипертония). Това беше и основната мотивация за включване на група със затлъстяване без СПЯ в нашето проучване с цел да се разграничат нарушенията, които са следствие от затлъстяването, от тези, които са уникални за СПЯ. Макар инсулиновата резистентност да се смята за фундаментален фактор за развитието на СПЯ, затлъстяването я влошава и задълбочава метаболитните нарушения. В подкрепа на това са и нашите данни от най-мощното до момента у нас ретроспективното проучване при жени със СПЯ (включващо 375 жени за период от 21 години), които сочат, че показателите на въглехидратната обмяна – кръвна захар на 0 и 60 мин и ИРИ на 0,60 и 120 мин, както и НОМА-индексът са сигнификантно по-ниски в групата със СПЯ без затлъстяване, но не се различават значимо между двете групи със затлъстяване, макар че в групата със затлъстяване и СПЯ има тенденция към по-високи стойности. По тази причина може да се предположи, че **СПЯ и затлъстяването взаимно потенцират неблагоприятните си ефекти върху въглехидратния метаболизъм, а жените със СПЯ, които са с нормално тегло имат сравнително дискретни нарушения.**

От проведеното сравнение на различни методи за обективизиране на инсулиновата резистентност прави впечатление от една страна по-ниската степен на инсулинова резистентност при пациентки със СПЯ без затлъстяване в сравнение с двете останали групи, а от друга – различната честота на инсулинова резистентност (ИР) при използване на всеки един от горепосочените методи. Така например и при трите групи пациентки най-висока честота на инсулинова резистентност имаше при приемане на критерия покачване на инсулина над 5 пъти спрямо изходния. В този случай честотата на ИР в трите групи е сходна. Трябва да се има предвид обаче, че максималното повишение спрямо изходната стойност на серумния инсулин в хода на ОГТТ се установява при едни пациентки на 60, при други на 120, а при трети и на двете точки. **По тази причина за да се използва пълната диагностична сила на този подход, е необходимо изследване на ИРИ на 0, 60 и 120 мин.**

От друга страна повишеният базален инсулин е много почувствителен при пациентки със затлъстяване с или без СПЯ от стандартния ОГТТ без изследване на ИРИ по отношение на въгледехидратните нарушения, което обаче не се наблюдава при пациентки със СПЯ без затлъстяване, където честотата на НГГ/НГТ е същата като тази на повишения базален инсулин.

И в трите групи инсулинова резистентност според покачането на ИРИ над 100 mU/l в хода на ОГТТ в почти два пъти повече случаи се установява при проследяване на инсулина на 60 мин, отколкото на 120 мин. **Оттук следва изводът, че ако по някакви причини се налага изследване само на две проби за инсулин в хода на теста, вместо три, то по добре това да бъдат 0 мин и 60 мин, а не 0 и 120 мин. Това важи основно за пациентките със СПЯ без затлъстяване, тъй като в останалите две групи диагностичните възможности на повишения базален инсулин са сравними с тези на отговора на инсулина на 60 мин и превъзхождат тези на отговора на инсулина на 120 мин.**

Нашите данни показват, че метаболитните показатели, систолното и диастолното **артериално налягане** и хематологичните показатели са до голяма степен зависими от наличието на затлъстяване, а не от наличието на СПЯ при пациентките. Това вероятно е свързано с по-високата честота на инсулинова резистентност при жените със затлъстяване със и без СПЯ в сравнение с тези със СПЯ без затлъстяване. От друга страна в нашето проучване не се установи разлика по отношение на артериалното

налягане и честотата на артериалната хипертония между жените със затлъстяване със и без СПЯ и не беше наблюдавана връзка на артериалното налягане с нивата на андрогените или продължителността на менструалния цикъл и честотата на менструални нарушения.

Безспорна е ролята на **дислипидемията** в развитието на сърдечно-съдови заболявания. Смята се, че приблизително 70% от пациентките със СПЯ имат нарушения в серумните нива на липидите. В нашето проучване също наблюдавахме висока честота на дислипидемия, като установихме значими разлики в HDL-холестерола, VLDL-холестерола и триглицеридите между жените със СПЯ без затлъстяване и останалите две групи пациентки. Тук, подобно на артериалното налягане, вероятно също по-голяма роля за развитието на липидните нарушения играе затлъстяването и свързаната с него инсулинова резистентност, отколкото наличието на СПЯ, въпреки че в някои проучвания при жени със СПЯ е установена повишена честота на дислипидемия дори след преизчисления, свързани със степента на затлъстяване.

Има данни, че общият **левкоцитен брой** сам по себе си е независим рисков фактор за коронарна болест и свързаните с нея инвалидизация и смъртност. В някои проучвания при жени със СПЯ се наблюдават по-високи левкоцити в сравнение със здрави жени като това е свързано с маркерите за инсулинова резистентност (НОМА-индекс). В нашето проучване по-високи нива на левкоцитите се наблюдаваха при двете групи жени със затлъстяване в сравнение с пациентките със СПЯ без затлъстяване. Същото може да се каже и за СУЕ, където и разликата е по-голяма. Освен това подобно на други проучвания наблюдавахме сигнификантна разлика в нивата на левкоцитите и СУЕ между жени със и без инсулинова резистентност. Най-силна корелация се установи с НОМА-индекса. Повишените нива на левкоцитите и СУЕ при жените със затлъстяване и инсулинова резистентност вероятно са свързани с наличието на субклинично възпаление, имащо отношение към ранната изява на атеросклероза.

**Наличието на затлъстяване, а не СПЯ статуса в случая се оказва предопределящо за изявата на артериална хипертония, дислипидемия и инсулинова резистентност, които стоят в основата на метаболитния синдром и в крайна сметка на повишения сърдечно-съдов риск.**

Редица проучвания демонстрират силната връзка между количеството висцерална мастна тъкан и инсулиновата резис-

тентност, сърдечно-съдовите фактори и метаболитния синдром. В срезовото ни проучване също се установи силна зависимост между показателите за висцерално затлъстяване и инсулиновата резистентност, но само когато е отчетена по базалните нива на ИРИ и НОМА-индекса, но не и по стимулираните нива на инсулина в хода на ОГТТ.

Нашите данни сочат, че **WSR и обиколката на талията са най-добрите антропометрични показатели за неблагоприятен кардиометаболитен рисков профил при изследваните пациенти.** За общата популация е установено, че WSR е най-добрият предиктор за дислипидемия като при мъже, така и при жени, докато ИТМ се оказва най-лошият предиктор за наличието на артериална хипертония. В нашето проучване тази закономерност се установява и за групата на жените със синдром на поликистозните яйчници. Подобно на други проучвания в изследваната от нас популация диагностичната стойност на WSR е близка до тази с обиколката на талията. **Това е първото проучване върху диагностичната стойност на WSR при жени със СПЯ.**

VAl също показва добра корелация с класическите сърдечно-съдови рискови фактори в настоящето проучване, но няма съществени предимства пред WSR, освен това изчислението му е по-сложно и изисква и изследване на липидния профил, което го прави по-скъп метод. **По тази причина ние препоръчваме измерване на обиколката на талията и изчисление на WSR при всички пациентки със СПЯ (дори при необезни тъй като на базата на WSR 1/3 от тях също са с висцерално преразпределение на мастната тъкан).**

Най-често приеманата прагова стойност на WSR от 0,5 за Кавказката популация показва най-доброто отношение чувствителност/специфичност (0,78/0,76) за оценка на повишения сърдечно-съдов риск според критериите на АЕ-PCOS. За разлика от това праговата стойност на WHR от 0,85 има много по-ниска чувствителност (0,47) при същата специфичност (0,76). Праговата стойност от 80 см за обиколката на талията има по-добра чувствителност, но по ниска специфичност от тази на 88 см. **По тази причина и поради ниската цена на изследването ние препоръчваме праговата стойност от 80 см на обиколката на талията като скринингов метод за установяване на жените с повишен сърдечно-съдов риск.**

На базата на Ротердамските критерии за СПЯ от една страна тази диагноза може да бъде поставена при много по-широк

кръг жени в сравнение с по-старите групи критерии, а от друга в рамките на синдрома **се оформят няколко фенотипа**, които се различават значимо по отношение на наличието на хиперандрогенизъм и ологоданулария. Възниква обаче въпросът дали тези фенотипни групи се различават и по отношение на кардиометаболитния си рисков профил. В нашето проучване се установи статистически значима разлика в показателите за висцерално затлъстяване между различните фенотипи в рамките на СПЯ. Правят впечатление значимо по-високите средни стойности на обиколката на талията, WHR, WSR и VAI при пациентките с олигоданулария и хиперандрогенизъм, но без поликистозни яйчници при ехографски преглед. Други автори също установяват връзка между показателите за висцерално затлъстяване и фенотипната изява на СПЯ.

Показателят за обемно натоварване на лявата камера **NT-pro-BNP** има висока предиктивна стойност по отношение на сърдечно-съдови инциденти при пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия, особено при такива без явно сърдечно-съдово заболяване. Честотата на повишен NT-pro-BNP при жени със СПЯ в нашето проучване е по-ниска от докладваната от Celic и сътр. Концентрацията на NT-proBNP при 7 от 14 безсимптомни жени в тяхното проучване е над 103 пг/мл, което съответства на NYHA II клас. Възможно е причината за тези резултати да се крие във факта, че в проучването включихме сравнително млади жени, които нямат нито клинично, нито субклинично сърдечно-съдово заболяване. Нашите данни са сходни с тези на други автори, които изследват нивата на NT-proBNP при подрастващи и отново не откриват разлика в сравнение с контроли. Вероятно повишеният сърдечно-съдов риск на млада възраст прераства в сърдечно-съдова патология едва по-късно през живота, когато изчезне прогностичният ефект на естрогените.

През последните години се оказва, че високите концентрации на **миелопероксидаза** са свързани с повишен сърдечно-съдов риск, независимо от останалите рискови фактори. Някои автори посочват, че нивата на MPO са по-високи при пациентки със СПЯ, отколкото при здрави контроли. Ние обаче не установихме статистически значими разлики в нивата на MPO между трите групи въпреки тенденцията към по-високи стойности при пациентките със СПЯ без затлъстяване. Прави впечатление много високият процент пациентки, които имат стойности на MPO над горната граница на нормата за използвания кит. Тъй като MPO се смята

за катализатор на окислението на липопротеините в артериалната стена, това би могло да бъде свързано с ранна изява на атеросклероза при тях.

Установено е, че съществува силна зависимост между нивата на **фетуин А** и сърдечно-съдовите заболявания и това е независимо от познатите рискови фактори като високо кръвно налягане или тютюнопушене, като високите нива на фетуин А в кръвта са свързани с повишен риск от инфаркт и инсулт в сравнение с ниските. Тези проучвания обаче обхващат пациенти на значително по-висока средна възраст от включените в нашето проучване. Фактът, че ние не установихме значима разлика между пациентки със затлъстяване със и без СПЯ и между пациентки със СПЯ със и без затлъстяване предполага, че фетуин А не е независимо свързан с наличието на затлъстяване или СПЯ-статуса на пациентките. Подобно на други проучвания в нашето проучване се установяват по-високи нива на фетуин А при жените с метаболитен синдром. **Ние за първи път демонстрирахме тази зависимост при пациентки със СПЯ.**

Редица проучвания демонстрират ролята на **МСР-1** за развитието на атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания. Ние не установихме статистически значими разлики в нивата на МСР-1 между трите групи пациентки, между пациенти с различен фенотип, със и без абдоминално затлъстяване или инсулинова резистентност по различните критерии, със и без артериална хипертония или дислипидемия. Подобно на нашите данни, други автори също установяват подобна връзка с нивата на тестостерона, както и с hsCRP. **В нашето проучване хиперандрогенемията е основният фактор за повишаване на МСР-1.**

Установено е, че пациентите с ниски нива на **витамин Д** имат значимо по-висок риск от сърдечно-съдови инциденти, мозъчен инсулт и периферна артериална болест както и сигнификантно по-висок риск от инсулинова резистентност, метаболитен синдром и нарушена функция на бета – клетките. В първото за България изследване на витамин Д статуса при пациентки със СПЯ **установихме много висока честота на витамин Д дефицит в изследваната от нас популация жени (около 2/3)**, като най-ниски нива имаха двете групи жени със затлъстяване със и без СПЯ. Тези резултати корелираха най-добре с индексите за затлъстяване, но не и с показателите за инсулинова резистентност. Това е в съответствие на резултатите от други проучвания, които също не намират корелация между нивата на витамин Д, инсулинова-

та резистентност и бета-клетъчната функция. **По тази причина считаме, че ИТМ е по-мощен предиктор на нивата на 25(ОН)Д отколкото инсулиновата чувствителност.** Независимо от това при пациентките без витамин Д дефицит се наблюдаваше най-ниска честота на инсулинова резистентност само по отношение на стимулираните стойности на ИРИ в хода на ОГТТ, но не и на базалните показатели. В проведеното от нас проучване установихме, че андройдният тип обезитет е свързан с по-изразен витамин Д дефицит. Плазмената концентрация на 25(ОН)Д безспорно е надежден маркер за витамин Д статуса, но **вариациите между различните измервания** правят мониторирането на витамин Д статуса доста трудно. Понастоящем са налице различни методи за измерване на 25(ОН)Д. Те включват течна хроматография под високо налягане (HPLC) и мас спектрометрия (MS), радиоимунологични методи (RIA), електрохемилуминисценция (ECLIA), конкурентни протеин свързващи методи (CPBA) и автоматични хемилуминисцентни протеин свързващи методи (CLPBA). Вариациите в измерванията между различните методи затрудняват сравняването на резултатите от проучванията, изследващи честотата и последиците на витамин Д дефицита.

В проведеното от нас проучване установихме приемлива корелация, но незадоволително съгласие между ECLIA и LC-MS/MS методите за измерване на 25(ОН)Д, като с ECLIA се наблюдаваха по-високи стойности. Тъй като нашите данни демонстрират по-висока чувствителност за установяване на витамин Д недостатъчност и дефицит на LC-MS/MS, както и поради предимствата на хроматографските методи, особено в съчетание с тандем-масспектрометрична детекция (висока селективност, чувствителност и възможност за разделяне на всички метаболити) и факта, че не установихме взаимозаменяемост между по-често използваната в клиничната практика ECLIA и LC-MS/MS, **ние препоръчваме когато това е възможно, за измерване на 25(ОН)Д при жените със СПЯ и/или затлъстяване да се използва LC-MS/MS.** Основните недостатъци на хроматографските методи са относително по-големият обем проба, необходим за анализ, изискването за висококвалифициран персонал и скъпоструващото оборудване, които ограничават използваемостта на метода.

Понастоящем има данни, че **метформин** в доза 1500-2500 мг/дневно при жени със СПЯ повлиява на хиперинсулинемията, инсулиновата резистентност и серумните нива на андрогените в съчетание с понижение на ЛХ и повишение на SHBG. В нашето

проучване също установихме намаляване на серумните нива на инсулина, което беше значимо само за ИРИ на 0 мин и НОМА индекса въпреки тенденцията към намаление на инсулина и на 60 и 120 мин в хода на ОГТТ. Наблюдавахме също така значимо намаление на СУЕ като показател за хронично субклинично възпаление. Не установихме промяна в новите маркери за ССЗ (NT-pro-BNP, МРО, фетуин А и МСР-1) след 6-месечното лечение с метформин. До момента няма други данни за самостоятелния ефект на метформин върху нивата на NT-pro-BNP, МСР-1 и МРО а върху нивата на фетуин А действието на метформин е демонстрирано само при пациенти с неалкохолен стеатохепатит

Данните за благоприятния ефект на метформина по отношение на менструалния цикъл в литературата варират в широки граници – от 49% до 70%. Това се потвърждава и в нашата студия като **55,5% от жените с нарушения в цикъла преди започване на лечението имаха благоприятен ефект върху цикъла в хода на терапията с метформин.**

Успехът на всяко едно лечение, както и на профилактиката на заболяванията зависи основно от два фактора – професионална информираност на медицинските специалисти по дадения проблем и комплайънса на пациента. От своя страна комплайънсът на пациента се формира на базата на **информираността му за здравословния проблем и мотивацията му да се лекува.**

Ние си поставихме за цел да изследваме именно този аспект в профилактиката и лечението на сърдечно-съдовите заболявания при жени със СПЯ. За целта изготвихме въпросник, ориентиран към най-съществените и също така най-популярни сърдечно-съдови рискови фактори като затлъстяване, артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, стрес. Известно ограничение на въпросника представлява фактът, че не се оценява дали анкетираните знаят последиците от посочените параметри върху сърдечно-съдовата функция и рисковете от заболяване, макар да става въпрос за общоприети рискови фактори.

Почти всички включени в проучването жени със затлъстяване са отговорили, че имат наднормено тегло и че не считат, че актуалното им тегло е подходящо за тях, но най-висок процент съвпадение между реалното и декларираното тегло има в групата на жени със СПЯ и наднормено или нормално тегло, а най-нисък в групата на СПЯ със затлъстяване. Това може да се дължи от една страна на факта, че пациентките със затлъстяване не следят ре-

довно телесното си тегло, а от друга на факта, че те са по-склонни да крият реалното си тегло. Ние сме по-склонни да подкрепим първата хипотеза, тъй като 25% от жените със затлъстяване и СПЯ са посочили, че не знаят какво е теглото им в момента.

Много от жените със затлъстяване със или без СПЯ в нашето проучване имат дислипидемия без да знаят за това, като честотата им е най-висока при жените със затлъстяване без СПЯ вероятно поради по-високата средна възраст на тази група. Тези данни предполагат, че жените със затлъстяване би следвало да бъдат изследвани за наличие на дислипидемия още преди настъпване на менопаузата и да бъдат информирани за рисковете от това нарушение и възможностите за превенция.

При изследваната от нас популация жени се отчете доста по-ниска честота на артериална хипертония, както и много по-добра информираност в сравнение с дислипидемията. Прави впечатление обаче невъзможността на голяма част от жените да посочат актуалните си стойности на артериалното налягане, както и да преценят дали тези стойности са подходящи за тях. Други проучвания в тази насока също установяват сравнително слаба информираност по отношение на различни сърдечно-съдови рискови фактори като едва 28.3% от всички запитани успяват да отговорят на всички въпроси, свързани със сърдечно-съдовия риск. Повечето такива изследвания обаче са проведени при по-възрастни постменопаузални жени и почти няма данни за млади пациентки със СПЯ.

Според литературните данни честотата на **обструктивна сънна апнея** е по-висока при жените със СПЯ, отколкото при останалите жени. В повечето проучвания обаче са включени предимно жени с ИТМ > 25 кг/м<sup>2</sup>. В нашето проучване от друга страна, жените бяха разделени на такива с ИТМ под и над 30 кг/м<sup>2</sup>. В проведения от нас анализ на резултатите от полисомнографското изследване на жените със СПЯ и/или затлъстяване установихме по-високи нива на АНІ при жените със затлъстяване, независимо от това дали имат СПЯ или не в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване, както и силна положителна корелация между възрастта и още по-силна между индекса на телесната маса и показателите за обструктивна сънна апнея. Най-добрият предиктор за наличие на СПЯ се оказа ИТМ, следван от WSR. От друга страна при жените със СПЯ без затлъстяване нямаше случаи на ОСА. От тези данни **може да се направи извода, че водещи за изявата на нарушения в дишането по време на сън са затлъстяването и възрастта, а не толкова наличието или липсата на**

**СПЯ.** Затлъстяването може да бъде смущаващ резултатите фактор при проучванията, изучаващи връзката между ОСА и СПЯ, тъй като то само по себе си представлява рисков фактор за ОСА, свързана със СПЯ.

Висцералната мастна тъкан е тясно свързана с инсулиновата резистентност и връзката ѝ с ОСА е независима от затлъстяването. Обиколката на талията е по-добър предиктор за ОСА, отколкото ИТМ. В нашето проучване пациентките със и без ОСА се различават сигнификантно по наличието на абдоминално затлъстяване според WHR и WSR ( $p < 0,05$ ), метаболитен синдром ( $p < 0,01$ ) и ИТМ. Освен това установихме, че WSR показва по-добра корелация с АНІ в сравнение с WHR.

Интерес представлява въпросът доколко наличните въпросници за обструктивна сънна апнея могат да служат за скринингов тест за нарушения в дишането по време на сън. В някои проучвания се установява сравнително ниска специфичност на Берлинския въпросник и Epworth sleepiness scale. Това се потвърждава и в нашето проучване за сравнително млади жени. Между резултатите от SACS и показателите за нарушения в дишането по време на сън се установи значимо по-силна връзка, отколкото за двата въпросника. **Това ни дава основание да препоръчаме SACS като скринингов тест при изследваната група пациентки.**

Данните за **сексуалната функция** при СПЯ са доста противоречиви. Сексуалната функция се оказва не само елемент от качеството на живот, но и показател и предиктор за здравето. Стресът и депресивните състояния могат да бъдат индуцирани от сексуална дисфункция, но могат и да я предизвикат. От друга страна те са рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания.

Наличието на хирзутизъм и други белези на хиперандрогенемия и безплодието при жените със СПЯ безспорно са причина за емоционален дистрес и ниска самооценка, но от друга има достатъчно данни за това, че андрогените имат положително отношение към сексуалното желание. Затлъстяването също има негативен ефект върху женската сексуалност. Жените със СПЯ са по-неудовлетворени от сексуалния си живот и намират себе си за по-непривлекателни, вероятно поради високата честота на наднормено тегло и затлъстяване, както и в резултат на кожните изяви на хиперандрогенемията. В проведеното от нас проучване обаче, сексуалната функция не беше свързана с нивата на андрогените, инсулиновата резистентност, дислипидемията и артериалната хипертония. Пациентките със затлъстяване без СПЯ имат

достоверно по-ниска честота на сексуална дисфункция от пациентките със СПЯ със или без затлъстяване. Може да се предположи, че тези са свързани с различната възраст на изследваните от нас групи, макар че ние не установихме значима корелация между различните домейни на FSFI и възрастта, вероятно поради възрастовата отдалеченост от менопаузата.

Много интересен е фактът, че най-ниските стойности на FSFI и най-високата честота на сексуална дисфункция се установиха при пациентките със СПЯ без затлъстяване, а не при тези със. Сексуалното желание, което е много важен компонент на сексуалната функция пък се оказва най-ниско при пациентките със СПЯ и затлъстяване, вероятно във връзка с комбинацията от неблагоприятните ефекти от затлъстяването и клиничните белези на СПЯ.

Андрогените са тясно свързани със сексуалната функция и при двата пола и упражняват положителен ефект върху сексуалното желание (включително фантазиите). Ние обаче не установихме разлики в FSFI-скора или домейна за желание между жените със и без хиперандрогенемия. Вероятната причина за това е, че при човека сексуалното желание до голяма степен се модулира от стимули от централната нервна система, отколкото от нивата на андрогените.

Подобно на друго проучване установихме благоприятен ефект от лечението с метформин по отношение на сексуалната функция.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведеното от нас проучване имаше за цел да охарактеризира наличието на сърдечно-съдови рискови фактори и да оцени цялостния сърдечно-съдови риск при български жени със СПЯ в репродуктивна възраст и да го съпостави с този при пациентки със затлъстяване, но без СПЯ. Събраните данни сочат, че неблагоприятният кардиометаболитен рисков профил е свързан до голяма степен с наличието на затлъстяване, а не толкова с клиничната изява на СПЯ. Според нашите данни най-подходящите антропометрични показатели за оценка на сърдечно-съдовия риск при жените със СПЯ са отношението талия/ръст ( $WSR > 0,5$ ) и обиколката на талията ( $> 80$  см). Независимо от това, тъй като голяма част от жените със СПЯ са с инсулинова резистентност и показват благоприятни резултати от лечението с метформин, считаме за уместно провеждане на изследване на въглехидратната обмяна при всички жени с такава диагноза – ОГТТ и проследяване на ИРИ в хода на теста при жените с нормално телесно тегло и кръвна захар и ИРИ на гладно и НОМА-индекс при жени със затлъстяване.

Опитът да се намерят нови маркери за ранна сърдечно-съдова патология не даде очаквания резултат вероятно поради факта, че изследваните жени са млади, а сърдечно-съдовите заболявания достигат пик след менопаузата след отпадане на протективния ефект на естрогените.

Много високата честота на витамин Д дефицит при всички жени и особено при тези със затлъстяване прави изследването му оправдано, особено като се има предвид значителната честота на инсулинова резистентност в групата на жените с витамин Д дефицит.

Въпреки докладваната в литературата повишена честота при жени със СПЯ на обструктивна апнея, която също има отношение към риска от сърдечно-съдови заболявания, нашите резултати сочат, че при пациентките със СПЯ с нормално телесно тегло нямат повишен риск от ОСА. Що се отнася до жените със затлъстяване със или без СПЯ, насочено търсене на сънна апнея е оправдано, но на по-късен етап (след 30-35 годишна възраст) и то след провеждане на скрининг с помощта на Sleep apnea clinical score (SACS) или друг подобен инструмент за оценка на риска.

## ИЗВОДИ

1. При СПЯ наличието на затлъстяване е предопределящо за изявата на артериална хипертония, дислипидемия и инсулинова резистентност, които стоят в основата на метаболитния синдром и в крайна сметка на повишения сърдечно-съдов риск.
2. WSR и обиколката на талията са по-добри антропометрични маркери за неблагоприятен кардио-метаболитен рисков профил при жени със СПЯ от WHR и имат сходна стойност за оценка на сърдечно-съдовия риск.
3. Изследване на въглехидратната обмяна е уместно да се провежда при всички пациентки със СПЯ поради високата честота на този тип нарушения при тях. При пациентки със затлъстяване със или без СПЯ за оценка на въглехидратната обмяна могат да бъдат изследвани само изходните глюкоза и инсулин с определяне на съотношението глюкоза/инсулин и НОМА индекса. При жени със СПЯ без затлъстяване във всички случаи обаче е необходимо провеждане на ОГТТ с проследяване на ИРИ на 0, 60 и 120 мин.
4. Няма значими разлики в нивата на NT-pro-BNP, MPO, MCP-1 и фетуин А между жените със затлъстяване без СПЯ, със СПЯ без затлъстяване и със СПЯ и затлъстяване и тези маркери не се променят значимо в хода на 6-месечно лечение с метформин.
5. Нивата на фетуин А са значимо по-високи при пациентки с метаболитен синдром в сравнение с тези без.
6. Нивата на MCP-1 са значимо по-високи при жени с хиперандрогенемия в сравнение с тези с нормални серумни нива на андрогените.
7. Честотата на витамин Д-дефицит ( $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ mg/ml}$ ) при пациентките със СПЯ и/или затлъстяване е много висока (между 60% и 72%). Нивата на  $25(\text{OH})\text{D}$  в много по-голяма степен зависят от телесното тегло и типа на преразпределение на мастната тъкан на пациентките, отколкото от СПЯ-статуса или наличието на инсулинова резистентност. Изследването на  $25(\text{OH})\text{D}$  с помощта на LC-MS/MS има по-висока чувствителност за установяване на витамин Д дефицит от широко използваната ECLIA.
8. По отношение на самооценката жените със СПЯ без затлъстяване имат най-реална представа за телесното си тегло.

9. За наличието на обструктивна сънна апнея определящи са възрастта и телесното тегло на пациентките. Нивата на андрогените и СПЯ-фенотипа не играят съществена роля. Жените със СПЯ с нормално телесно тегло нямат повишена честота на ОСА.
10. Пациентките със затлъстяване без СПЯ имат много по-ниска честота на сексуална дисфункция от пациентките със СПЯ със или без затлъстяване. Не беше установена връзка между сексуалната функция и нивата на андрогените, инсулиновата резистентност, дислипидемията и артериалната хипертония.

## СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ

I. Според приоритетния си характер приносите могат да бъдат разгледани като такива

### В световен мащаб:

1. За пръв път се изследва WSR при жени със СПЯ и връзката му с кардиометаболитните рискови фактори и повишения сърдечно-съдов риск.
2. Приоритетен е анализът на фетуин А при жени със СПЯ.
3. До сега не са изследвани нивата на NT-pro-BNP, MPO, MCP-1 и фетуин А в хода на лечение с метформин при пациентки със СПЯ.

### В национален мащаб

1. Проведено е най-мащабното до момента в България ретроспективно проучване при пациентки със СПЯ.
2. За пръв път се изследват нивата на витамин Д при пациентки със СПЯ.
3. Оценен е сърдечно-съдовият риск при СПЯ според консенсусното становище на AE-PCOS.
4. Проведеното е пионерно полисомнографско изследване при пациентки със СПЯ с цел установяване честотата на ОСА.
5. Направена е оценка на информираността на пациентки със СПЯ по отношение на наличието на сърдечно-съдови рискови фактори.
6. Оценена е сексуалната функция при жените със СПЯ.

II. Съобразно значимостта си в научно-теоретичен или клинично-приложен аспект приносите могат да бъдат систематизирани като

### Приноси с научно-теоретичен характер

1. Проведено е най-мащабното до момента в България ретроспективно проучване при пациентки със СПЯ
2. Изследван е фетуин А при жени със СПЯ и се проследяват нивата на NT-pro-BNP, MPO, MCP-1 и фетуин А в хода на лечение с метформин при пациентки със СПЯ

3. До сега у нас не е правено изследване на нивата на витамин Д при пациентки със СПЯ
4. Оценен е сърдечно-съдовият риск при пациентки със СПЯ според консенсусното становище на АЕ-PCOS.
5. Проведеното полисомнографско изследване при пациентки със СПЯ с цел установяване честотата на ОСА е пионерно.

Приноси с приложен характер:

1. Направени са препоръки за изследване на въглехидратната обмяна при жени със СПЯ с и без затлъстяване
2. Приоритетен е анализът на различните показатели за висцерално затлъстяване (WSR, WHR, обиколка на талията) при жени със СПЯ и връзката им с кардиометаболитните рискови фактори и повишения сърдечно-съдов риск
3. Практически препоръки се правят от сравнението на диагностичната стойност на измерването на 25(ОН)Д с ECLIA и LC-MS/MS.
4. Анализирани са диагностичната стойност на различни скринингови методи за ОСА при пациентки със СПЯ.
5. Направена е оценка на информираността на пациентки със СПЯ по отношение на наличието на сърдечно-съдови рискови фактори.

## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

### Монографии

1. Каменов З, М. Орбецова, **А. Гатева**. Синдром на поликистозните яйчници. София, 2010. ISBN: 978-954-9369-17-5, ИК „ЗИП“ ЕООД, 258 стр. – монография.
2. Каменов З, Г. Коларов, **А. Гатева**. Неконтрацептивни ефекти на оралните контрацептиви. София, 2011, ISBN: 978-954-8519-29-8, Студио ДАДА, 174 стр – монография.

### Статии в чужди списания

1. **Gateva A**, Z. Kamenov. Markers of visceral obesity and cardiovascular risk in patients with polycystic ovarian syndrome. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2012; 164: 161–166 **IF= 1.974**.
2. Tsakova A, **Gateva A**, Z. Kamenov. 25(OH) vitamin D levels in premenopausal women with polycystic ovary syndrome and/or obesity. International journal of vitamin and nutritional research – под печат **IF= 0.88**.
3. **Gateva A**, Z. Kamenov, A. Tsakova. MCP-1 and fetuin A levels in patients with PCOS and/or obesity. Central European Journal of Medicine – Под печат **IF= 0.312**.
4. **Gateva A**, Z. Kamenov. Cardiovascular risk factors in Bulgarian patients with polycystic ovarian syndrome and/or obesity. Obstetrics and gynecology international. 2012, article ID-306347.
5. **Gateva A**, Z. Kamenov. Sexual function in patients with PCOS and/or obesity before and after metformin treatment. Advances in sexual medicine, 2012; 2: 25-29.
6. **Gateva A**, Z. Kamenov. Assessment of Polycystic Ovarian Syndrome Patients' Perception for Different Cardiovascular Risk Factors using Questionnaire. British Journal of Medicine & Medical Research. 2013; 3(1): 49-57.
7. Kamenov Z, **A. Gateva**, H. Higashino, P. Angelova, O. Georgiev. Endocrine consequences of sleep apnea. Acta Med Kinki Univ 2010; 35(2): 67-75.

### Статии в български списания

8. **Гатева А**, З. Каменов, О. Георгиев, П. Ангелова. Ендокринни нарушения при пациенти с обструктивна сънна апнея. InSpiro 2009; 4(8): 16-20.

9. Ангелова П, З. Каменов, О. Георгиев, **А. Гатева**. Обструктивна сънна апнея и метаболитен синдром. In Spiro 2009; 4(8): 21-26.
10. **Гатева А.** Метаболитен синдром и обструктивна сънна апнея. Профилактика, диагностика, терапия – актуални проблеми 2012. (под редакцията на чл. коресп. проф. Мила Власковска, доц. Цветалина Танкова, доц. Даниела Попова, д-р Борислав Георгиев. София, 2012. ISBN: 978-954-92936-2-3: 485-493.
11. **Гатева А,** Ц. Мондешки, Д. Петрова, Р. Билюков, Р. Чернева О. Георгиев, З. Каменов. Нарушения във въглехидратната обмяна, оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек и дихателни нарушения по време на сън. Торакална медицина. Том V, 2013, бр. 1, стр. 6-12.
12. **Гатева А.,** Каменов З, Мондешки Ц, Билюков Р, Георгиев О. Синдром на поликистозните яйчници и обструктивна сънна апнея. Акушерство и гинекология – под печат.

#### Участия в научни форуми

1. **Gateva A, Z. Kamenov.** Sexual function in patients with PCOS and/or obesity before and after metformin treatment. 14<sup>th</sup> annual congress of the European society for sexual medicine, 1-4 december, Milan, Italy. The journal of sexual medicine. 2011; 8(suppl 5): PS-03-005 (орална презентация).
2. **Gateva A, Z. Kamenov.** Anthropometric indices of visceral obesity and cardiovascular risk in patients with polycystic ovarian syndrome (poster). 15<sup>th</sup> International and 14<sup>th</sup> European congress of endocrinology (ICE/ECE 2012), 5-9 may 2012, Florence, Italy – P900 (постер).
3. **Gateva A, Z. Kamenov, A. Tsakova.** NT-pro-BNP levels in patients with polycystic ovarian syndrome (poster). 15<sup>th</sup> International and 14<sup>th</sup> European congress of endocrinology (ICE/ECE 2012), 5-9 may 2012, Florence, Italy – P895 (постер).
4. **Kamenov Z, A. Gateva.** Patients' perception for cardiovascular risk factors in PCOS and/or obesity. AACE 21<sup>st</sup> annual scientific and clinical congress. 23-27 may, Philadelphia USA. Abstract 1003 (постер).
5. **Gateva A. Z. Kamenov.** 25(OH)vitamin D levels in premenopausal patients with polycystic ovarian syndrome and/or obesity. 7<sup>th</sup> Worlds Congress on Prevention of Diabetes and its Complications. 11-14 November, Madrid, Spain – poster 84 (постер).

6. **Gateva A. Z. Kamenov.** MPO levels in patients with PCOS and/or obesity before and after metformin treatment. 7<sup>th</sup> World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications. 11-14 November, Madrid, Spain – poster 85.
7. **Gateva A. Z. Kamenov.** MCP-1 and Fetuin A levels in patients with PCOS and/or obesity before and after metformin treatment. 15<sup>th</sup> Congress of the European Society for Sexual Medicine, Amsterdam, The Netherlands, December 6-8, 2012 – P-02-015 (постер).
8. **Гатева А, Д. Димитрова, М. Еврев, И. Ватев, З. Каменов.** Антиспермални антитела при пациентки със СПЯ и/или затлъстяване. Шеста работна среща „Репродуктивна медицина 2012-противоречия и консенсус“, Плевен, 27-29 април 2012 – книга с абстракти, стр. 19 (орална презентация).
9. **Гатева А, З. Каменов, Д. Свиначков.** Честота на витамин Д дефицит при български пациентки със синдром на поликистозните яйчници. X Национален конгрес по ендокринология 11-14 април 2013, Пловдив – П2 (постер с орално представяне).

#### **Участия в научни проекти**

1. Грант 2010, М Е Д И Ц И Н С К И У Н И В Е Р С И Т Е Т – С О Ф И Я – проект №39 /Договор №13/ Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск при пременопаузални жени – значение на затлъстяването, СПКЯ и инсулиновата резистентност и ефектите от СРАР-терапията и приложението на инсулинови очувствители с Ръководител Доц. Здравко Асенов Каменов и базова организация УМБАЛ Александровска ЕАД.
2. Грант 2011, М Е Д И Ц И Н С К И У Н И В Е Р С И Т Е Т – С О Ф И Я – проект №48 /Договор 49/. Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск при пременопаузални жени – значение на затлъстяването, СПКЯ и инсулиновата резистентност и ефектите приложението на инсулинови очувствители с Ръководител Доц. Здравко Асенов Каменов и базова организация УМБАЛ Александровска ЕАД.
3. Проект BG051PO001-3.3.05-0001 „Наука и бизнес“ – договор ДО2-790/28.08.2012, индекс Р-5-16/2012 за подкрепа на специализирани публикации в реферирани издания и издания с импакт-фактор по проект Вх.н. 94-9599/30.05.2012 на тема 25(OH)vitamin D levels in premenopausal patients with

polycystic ovarian syndrome and or/obesity. Проектът е осъществен с финансовата подкрепа на Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси“ Изпълнител д-р Аделина Цакова (първи автор) и УМБАЛ „Александровска“.



