

УНИВЕРЗИТЕТ СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ – СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**РИЗИК ФАКТОРИ ЗА ПАТОЛОШКИ ПРОМЕНИ НА ЕНДОМЕТРИУМОТ И
НИВНА АСОЦИЈАЦИЈА СО ЕНДОКРИНТЕ НАРУШУВАЊА,
МЕТАБОЛИЧЕН СИНДРОМ И ОСТЕОПОРОЗА**

кандидат: м-р д-р Ана Коцевска

ментор: проф. д-р Димче Зафиров

Скопје, 2022 година

Благодарност

Се заблагодарувам на целиот персонал од ЈЗУ Специјализирана болница за гинекологија и акушерство “Мајка Тереза” - Чаир, особено на колегите од Одделот за Ургентна гинекологија и Одделот за Анестезија и реанимација, за помошта при собирањето на податоците, примероците и изведувањето на интервенциите.

Би сакала да му се заблагодарам на мојот ментор, проф. д-р Димче Зафиров, за неговата поддршка, насочување и советување, како и на комисијата за рецензија и одбрана: проф. д-р Гордана Петрушевска, проф. д-р Ана Данева Маркова, проф. д-р Јадранка Георгиевска и проф. д-р Горан Димитров.

Благодарност до моите родители Борка и Живко, кои секогаш верувале во мене и ме поддржувале во животот.

СОДРЖИНА

страница

Апстракт.....	4
Abstract.....	6
1. ВОВЕД.....	8
1.1.Ендометриум.....	8
1.2.Неинвазивни методи за ендометријална евалуација.....	9
1.2.1.Ултразвук.....	9
1.2.2.Магнетна резонанца.....	11
1.3.Инвазивни методи за ендометријална евалуација.....	11
1.3.1.Дилатација и киретажа.....	11
1.3.2.Ендометријална биопсија.....	12
1.3.3.Хистероскопија.....	12
1.4.Менопауза и перименопауза.....	13
1.5.Патохистолошки промени на ендометриумот.....	14
1.5.1.Дисфункционални крварења.....	14
1.5.2.Ендометријална атрофија.....	15
1.5.3.Ендометријална хиперплазија.....	15
1.5.4.Ендометријален полип.....	17
1.5.5.Ендометријален карцином.....	19
1.6.Тироидни нарушувања и абнормално крварење од утерус.....	21
1.7.Метаболичен синдром.....	22
1.7.1.Методи за утврдување на отпорност на инсулин (инсулинска резистентност).....	23
1.8.Гликозилиран хемоглобин (HbA1c).....	24
1.9.Витамин Д.....	25
1.10.Постменопаузална остеопороза и коскени маркери за коскена разградба и изградба.....	26
1.10.1.Коскена загуба во тек на менопаузалната транзиција.....	27
1.10.2.Коскено ремоделирање и коскени маркери.....	27
2. МОТИВ.....	30
3. ЦЕЛИ.....	30
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ.....	31
4.1.Испитаници.....	31
4.1.1.Инклузии и ексклузии критериуми.....	31
4.2.Пополнување на прашалник со анамнестички податоци.....	32
4.3.Ултразвучно испитување.....	32
4.4.Мерење на крвен притисок.....	32
4.5.Антропометриски испитувања.....	33
4.6.Фракционирана експлоративна киретажа.....	33
4.7.Хистопатолошки параметри.....	33
4.8.Земање на примероци на крв.....	33
4.9.Биохемиски параметри и апаратура.....	34
5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА.....	37
6. РЕЗУЛТАТИ.....	38
6.1.Компаративна анализа: Испитувана наспроти Контролна група.....	39
6.2.Компаративна анализа: Перименопаузални наспроти Постменопаузални.....	57
6.3.Корелации во Испитуваната група.....	75
6.4.Компаративна анализа: Функционални наспроти Органски промени.....	78
6.5.Компаративна анализа: Со метаболичен синдром наспроти Без метаболичен	

синдром.....	90
6.6.Процена на карактеристиките на метаболичниот синдром.....	95
7. ДИСКУСИЈА.....	104
7.1.Анализа на хистопатолошките промени.....	104
7.2.Анализа на ризик фактори за појава на хистопатолошки промени.....	113
7.3.Анализа на биохемиските маркери за остеопороза.....	124
8. ЗАКЛУЧОЦИ.....	130
9. ЛИТЕРАТУРА.....	134

АБСТРАКТ

Вовед: Интернационалната федерација за гинекологија и обстетриција (FIGO) дефинирала класификационен систем за абнормални крварења од утерус, наречен PALM-COEIN (полип, аденомиоза, леиомиом, малигнитет и хиперплазија, коагулопатија, овулаторна дисфункција, ендометријална дисфункција, јатрогени причини и неklasифицирани причини). Дисфункционалното крварење од утерус е често во периодот на перименопауза (менопаузална транзиција) како резултат на хормоналните промени во овој период. Во постменопауза не смее да има крварење од утерус, дебелината на ендометриумот нормално е под 5 mm и тогаш е многу веројатно да се исклучи патолошка промена на ендометриумот, а ако е над 5 mm, можно е присуството на полип, хиперплазија или карцином. Постменопаузално крварење се јавува кај приближно 90% од пациентките со ендометријален карцином, но само кај 9% од жените кои имаат постменопаузално крварење се дијагностицира ендометријален карцином. Ендометријалната хиперплазија и ендометријалните полипи се поврзани со развој на ендометријален карцином и затоа овие промени можат да се наречат премалигни промени. Атипичната ендометријална хиперплазија е пренеопластична состојба која му претходи на најчестиот малигни тумор на утерус, ендометриоидниот аденокарцином. Ризик факторите како обезитет, хронична ановулација, нулипаритет, доцна менопауза, неопонирано дејство на естроген (без прогестерон), хипертензија и дијабет водат до зголемување на ризикот од ендометријална хиперплазија и ендометријален карцином.

Цели: Да се испита какви хистопатолошки промени на ендометриумот се јавуваат во периодот на перименопауза и постменопауза и да се утврди нивната поврзаност со присуството на дијабет, хипертензија, метаболичен синдром, тироидни нарушувања, нивоата на гликозилиран хемоглобин (HbA1c), витамин Д, како и да се испита динамиката на коскените маркери во пери и постменопаузалниот период.

Материјал и методи: Студијата беше проспективна обсервациска кохортна, изведена врз вкупно 160 испитанички. Испитуваната група се состоеше од 120 пациентки кај кои се изведе фракционирана експлоративна киретажа поради медицинска индикација (абнормално крварење или ултразвучно дијагностицирана абнормалност на ендометриум). Тие беа поделени во две подгрупи: перименопаузална и постменопаузална. Контролната група ја сочинуваа 40 здрави жени, без фракционирана експлоративна киретажа. Кај сите испитанички се земаа анамнестички податоци, се измери крвен притисок, телесна тежина, висина, обем на струк, ултразвучно се измери антеропостериорен дијаметар на утерус, дебелина на ендометриум и лабораториски анализи: гликемија, HbA1c, хормонален статус - FSH, LH, Estradiol, Insulin, TSH, слободен

тироксин (fT4), паратхормон (PTH), липиден статус, јонизиран калциум, серумско железо, коскени маркери (Osteocalcin, β -Cross Laps), витамин Д (25-Hydroxyvitamin D).

Резултати: Најзастапена патолошка промена на ендометриумот беше ендометријален полип, присутен кај 45% од испитаничките. Ендометријална хиперплазија без атипича имаа 23.3% од перименопаузалните и 15% од постменопаузалните испитанички. Аденокарцином на ендометриум беше присутен кај 3% од испитаничките во перименопауза и кај 5% во постменопауза. Пациентките со присутна ендометријална патологија беа постари од здравите жени и имаа сигнификантно почесто: поголема дебелина на ендометриумот, повисок крвен притисок, индекс на телесна маса, обем на половина, гликемија, триглицериди, инсулин, метаболичен синдром. Нивоата на витамин Д беа пониски кај жените со експлоративна киретажа, во однос на здравите жени, а сигнификантно пониски кај тие со органски промени, споредено со тие со функционални патолошки промени на ендометриумот. Кај жените со органски промени на ендометриумот, во однос на тие со функционални промени, сигнификантно беа поголеми: индексот на телесна маса, обемот на половината и дебелината на ендометриумот. Испитаничките во перименопауза, во однос на тие во постменопауза имаа сигнификантно поголемо времетраење и интензитет на крварење, поголем антеропостериорен дијаметар на утерус и дебелина на ендометриум. Испитаничките во постменопауза, во однос на тие во перименопауза имаа повисоки: индекс на телесна маса, обем на половина, крвен притисок, гликоза, гликозилиран хемоглобин (HbA1c), серумско железо и коскени маркери (остеокалцин и β Cross Laps). Времетраењето на постменопаузата кај пациентките со експлоративна киретажа сигнификантно позитивно корелираше со серумските вредности на коскените маркери остеокалцин и β Cross Laps.

Заклучоци: Фракционирана експлоративна киретажа е ефикасна метода за навремена и ефикасна дијагностика на патолошките промени на ендометриумот кај жени со абнормално крварење од утерус или ултразвучно дијагностициран абнормален наод на ендометриум. Освен промени на гениталните органи, во периодот на перименопауза и постменопауза се јавуваат и интернистички нарушувања (обезитет, метаболичен синдром, дијабет, тироидни нарушувања, кардиоваскуларни болести, остеопороза), кои треба навремено да се превенираат, дијагностицираат и третираат, а според наодите од нашата студија, дел од нив се поврзани со појава на промени на ендометриумот и потреба од изведување на фракционирана експлоративна киретажа за навремена дијагностика, особено на премалигни и малигни промени.

Клучни зборови: ендометриум, перименопауза, постменопауза, абнормално крварење, фракционирана експлоративна киретажа, ризик фактори, метаболичен синдром, коскени маркери

ABSTRACT

Introduction: The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) has defined a classification system for abnormal uterine bleeding, called PALM-COEIN (polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial dysfunction, iatrogenic causes, unclassified reasons). Dysfunctional uterine bleeding is often during the menopausal transition as a result of hormonal changes during this period. In postmenopause there should be no uterine bleeding, the thickness of the endometrium should be less than 5 mm, and if it is above 5mm, the presence of polyp, hyperplasia or cancer is possible. Postmenopausal bleeding occurs in approximately 90% of patients with endometrial cancer, but only 9% of women with postmenopausal bleeding have endometrial cancer. Endometrial hyperplasia and endometrial polyps are associated with development of endometrial cancer and therefore these changes can be called premalignant. Atypical endometrial hyperplasia is a preneoplastic condition that precedes the most common malignant tumor of the uterus, endometrioid adenocarcinoma. Risk factors such as obesity, chronic anovulation, nulliparousness, late menopause, unopposed estrogen (without progesterone), hypertension and diabetes, all increase the risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer.

Objectives: To determine the histopathological changes of the endometrium that occur during the period of perimenopause and postmenopause; to determine their association with the presence of diabetes, hypertension, metabolic syndrome, thyroid disorders, glycosylated hemoglobin levels, Vitamin D levels, and to determine the dynamics of bone markers in the peri and postmenopausal period.

Material and methods: The study was a prospective observational cohort, involving a total of 160 respondents. The study group consisted of 120 patients who underwent fractionated explorative curettage due to a medical indication (abnormal bleeding or ultrasound-diagnosed endometrial abnormality). They were divided into two subgroups: perimenopausal and postmenopausal. The control group consisted of 40 healthy women without fractionated explorative curettage. Anamnestic data were taken from all respondents. Blood pressure, body weight, height, waist circumference, anteroposterior diameter of the uterus and endometrial thickness were measured. This laboratory analyses were performed: Glycemia, glycosylated hemoglobin (HbA1c), Hormonal Status - FSH, LH, Estradiol, Serum insulin, Thyroxine (fT4), Parathormon (PTH), lipid status, ionized calcium, serum iron, bone markers (Osteocalcin, β -Cross Laps), vitamin D (25-Hydroxyvitamin D).

Results: The most common pathological change of the endometrium was an endometrial polyp, and it was present in 45% of the respondents. Endometrial hyperplasia without atypia was present in 23.3% of perimenopausal and 15% of postmenopausal women. Endometrial adenocarcinoma was present in 3% of perimenopausal and in 5% of postmenopausal women. Patients with endometrial pathology were

older than healthy women and had significantly more frequently: greater endometrial thickness, higher blood pressure, body mass index, waist circumference, glycemia, triglycerides, serum insulin and metabolic syndrome. Vitamin D levels were lower in women with explorative curettage than in healthy women, and significantly lower in those with organic changes compared with those with functional pathological changes of the endometrium. Women with organic changes of the endometrium, compared with those with functional changes, had significantly higher: body mass index, waist circumference and endometrial thickness. Perimenopausal women, compared with those in postmenopause, had significantly longer duration and intensity of bleeding, larger anteroposterior diameter of the uterus and thickness of the endometrium. Postmenopausal women had higher body mass index, waist circumference, blood pressure, glucose, HbA1c, serum iron and bone markers (osteocalcin and β Cross Laps), than those in perimenopause. Postmenopausal duration in patients with explorative curettage was significantly positively correlated with serum values of bone markers osteocalcin and β Cross Laps.

Conclusions: Fractionated explorative curettage is an effective method for timely and effective diagnosis of pathological changes of the endometrium in women with abnormal uterine bleeding or ultrasound-diagnosed abnormal endometrial findings. In the period of perimenopause and postmenopause, there are changes in the genital organs, but also there are internal disorders (obesity, metabolic syndrome, diabetes, thyroid disorders, cardiovascular disease, osteoporosis), which should be timely prevented, diagnosed and treated. According to our study, some of them are related to the occurrence of changes in the endometrium and the need for fractionated explorative curettage for timely diagnosis, especially of premalignant and malignant changes.

Keywords: endometrium, perimenopause, postmenopause, abnormal bleeding, fractionated explorative curettage, risk factors, metabolic syndrome, bone markers

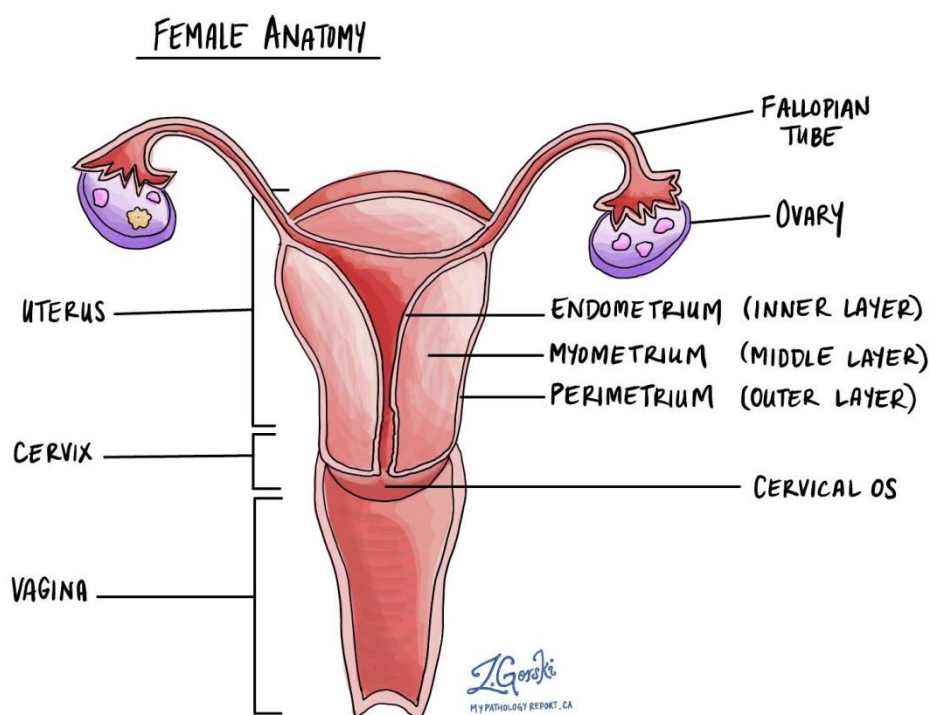
1. ВОВЕД

1.1. Ендометриум

Ендометриум е мукозниот слој од утерусот кој се состои од еднослоен цилиндричен епител и подлежащата строма, која е слој од сврзно ткиво и нејзината дебелина варира под дејство на хормоните [слика 1]. Кај жена во репродуктивен период присутни се два слоја во ендометриумот:

- базален слој - поблиску до миометриумот, не се лупи при менструалниот циклус
- функционален слој - поблиску до *cavum uteri*, комплетно се лупи при менструација.

Неговата пролиферација е индуцирана од естрогенот (пролиферативна фаза на менструалниот циклус), а потоа следи секреторната фаза под дејство на прогестеронот од *corpus luteum*. Се адаптира за да обезбеди оптимална средина за имплантација и развој на ембрионот. Во отсуство на прогестеронот, артериите од овој слој се контрахираат што доведува до исхемија и појава на менструација [1, 2].



Слика 1. Анатомија на женскиот репродуктивен систем [3]

1.2. Неинвазивни методи за ендометријална евалуација

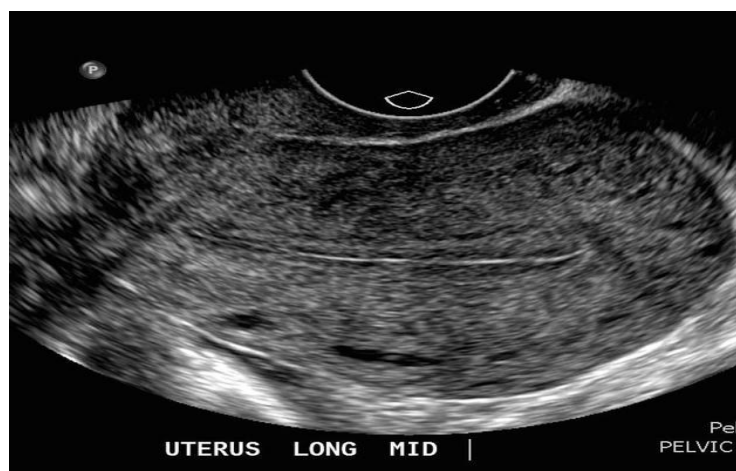
1.2.1. Ултразвук

Трансвагиналниот ултразвук е техника со која со помош на трансвагинална сонда се евалуира дебелината и морфологијата на ендометриумот. Со оваа техника се врши комбинирано мерење на дебелината на anteriорниот и posteriорниот ендометриум (“ендометријална лента”). Ендометријалната дебелина е параметар кој најчесто се мери при гинеколошки ултразвучен преглед и зависи од тоа дали пациентката е во репродуктивен период или во постменопауза, а исто така зависи и од фазата на менструалниот циклус. Мерењето треба да се прави со трансвагинална ултразвучна сонда, на сагитален пресек од утерус, со целосно прикажан *savum uteri* и прикажан ендоцервикален канал [4,5]. Се мери најдебелата ехогена зона, а треба да се внимава во мерењето да не се вклучи хипоехоген миометриум или интраутерина течност. Изгледот и дебелината на ендометриумот се менува во текот на менструалниот циклус:

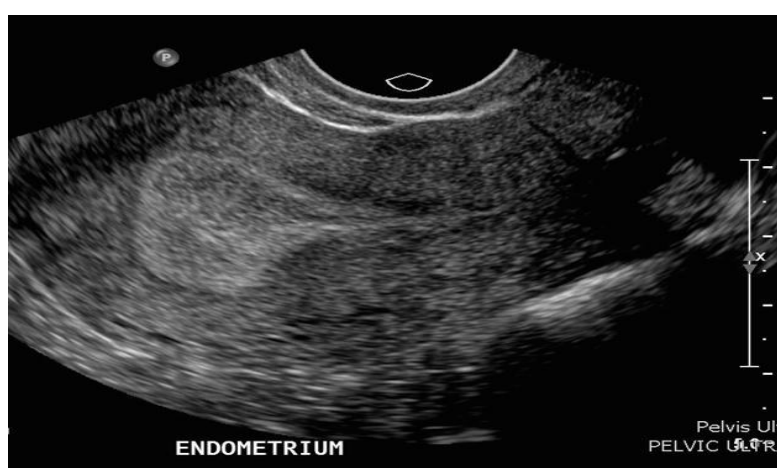
- во менструалната и раната пролиферативна фаза тоа е тенка, светло ехогена лента која се состои од базалниот слој [слика 2].
- во доцната пролиферативна фаза развива триламинарен изглед: надворешен ехоген базален слој, среден хипоехоичен функционален слој и централно се наоѓа внатрешна ехогена лента [слика 3].
- во секреторна фаза тој е најдебел (до 16 mm) и станува подеднакво ехоген, бидејќи функционалниот слој станува едематозен и изоехоичен со базалниот слој [слика 4].
- Ендометриумот во постменопауза треба да биде мазен и хомоген [4,5].



Слика 2. Нормален ендометриум во менструалната фаза [Case courtesy of Dr Praveen Jha, Radiopaedia.org, rID: 30611]



Слика 3. Нормален ендометриум во пролиферативната фаза [Case courtesy of Dr Alexandra Stanislavsky, Radiopaedia.org, rID: 30417]



Слика 4. Нормален ендометриум во секреторната фаза (Case courtesy of Dr Alexandra Stanislavsky, Radiopaedia.org, rID: 30415)

Нормалната дебелина на ендометриум за време на менструација изнесува 2-4 mm, во раната пролиферативна фаза 5-7 mm, преовулаторно до 11 mm, во секреторната фаза 7-16 mm. После киретажа или после спонтан абортус, треба да е <5mm, ако е подебел значи дека има ретинирани продукти на концепција [4].

Во постменопауза дебелината на ендометриумот нормално е под 5 mm и тогаш е многу веројатно да се исклучи патолошка промена на ендометриумот, а ако е над 5 mm, можно е присуството на полип, хиперплазија или карцином [6,7]. Кај жена во постменопауза која има крварење, ризикот од ендометријален карцином е ~7,3 % ако ендометриумот е >5 mm и <0.07% ако ендометриумот е ≤5 mm. Според истата студија, кај жена во постменопауза која не крвари, ризикот од карцином е ~6,7% ако ендометриумот е > 11 mm, и 0.002% ако ендометриумот е <11 mm [8].



Слика 5. Нормален ендометриум во постменопауза [9]

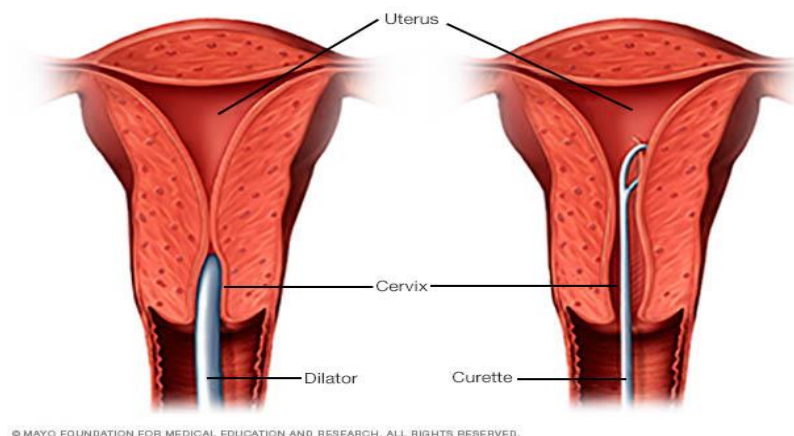
1.2.2. Магнетна резонанца

Овозможува јасен приказ на анатомијата на утерусот и особено е корисен за евалуација на тумори. Јасно ја прикажува ендометријално-миометријалната граница (јункционална зона), па затоа е корисен за евалуација на присуство на миометријална инвазија кај ендометријален карцином. Оваа техника е скапа и не е практична за рутинска евалуација на ненеопластични состојби [10,11].

1.3. Инвазивни методи за ендометријална евалуација

1.3.1. Дилатација и киретажа

Оваа техника е златен стандард за земање на примерок од ендометриумот. Се изведува по пат на дилатација на цервикалниот канал со цел да може да се внесе кирета во ендометријалната празнина. Се изведува под општа анестезија. Со кирета се зема материјал од предната и задната ендометријална површина, по пат на “гребење”. При оваа метода може да се земат примероци од ендометријалната, но и од ендоцервикалната мукоза (фракционирана киретажа). Фракционираното земање на примероци е корисно за евалуација на евентуална ендоцервикална патологија, како и присуство на ендоцервикална екстензија на ендометријален аденокарцином. Дилатација и киретажа најчесто се користи кога е потребно да се земе пообилан примерок од ендометриум со цел да се исклучи сигнификантна патологија или кога е потребно да се отстрани поголем волумен од ендометриумот кај пациентки со обилно крварење [12-14]. Можни компликации од оваа интервенција се: хеморагија, инфекција или перфорација, а секоја од нив се јавува со стапка од 4-6 на 1000 процедури [15].



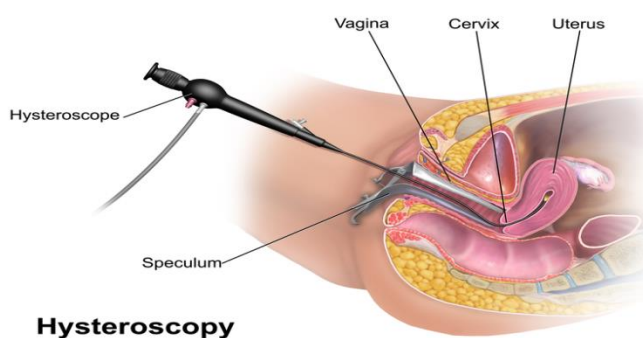
Слика 6. Дилатација и киретажа [16]

1.3.2. Ендометријална биопсија

Тоа е ограничена процедура за земање ендометријален примерок кај која нема потреба од ендоцервикална дилатација и анестезија зошто е релативно безболна. Често се прави во ординација. Примерокот се зема со мала остра кирета (како што се Novak или Randall кирета) или со флексибилна пластична канила која по пат на сукција аспирира ендометријално ткиво [17].

1.3.3. Хистероскопија

Хистероскопија со фиброоптичко осветлување е широкоприфатена метода за визуелизација на ендометриумот која дозволува изведување на директна биопсија или ексцизија на лезија. Доколку се изведува со хистероскоп со поголем дијаметар, неопходна е цервикална дилатација и локална или општа анестезија. Ако е хистероскопот со мал дијаметар, може да се изведува и во ординација, без цервикална дилатација и анестезија (office-based). Техниката најчесто се изведува преку дистензија на ендометријалната празнина за да се овозможи визуелизација т.е. панорамска хистероскопија. Медиум за дистензија најчесто е декстран, но може да се користи и 5% декстроza, физиолошки раствор или јаглероден диоксид [12].



Слика 6. Хистероскопија [18]

1.4. Менопауза и Перименопауза

Менопауза е оној период од животот на жената кога менструалните циклуси престануваат и завршува репродуктивниот период. Се дефинира како отсуство на менструално крварење повеќе од една година. Типично настанува на возраст од 49 до 52 години [19]. Неколку години пред менопаузата, менструалните циклуси типично стануваат ирегуларни т.е. траат подолго или пократко од нормално, или пак менструалното крварење е намалено или зголемено [20]. Светската Здравствена Организација ја дефинира перименопаузата (менопаузална транзиција) како периодот од две до осум години пред менопаузата, како и првата година после последната менструација [21]. Во перименопаузата се случуваат следните ендокринолошки и биолошки промени [22-24]:

- Ирегуларни менструални циклуси
- Забрзана фоликуларна деплеција
- Нестабилни варијации на нивоата на естрогени (дури во последната година или пак непосредно пред последната менструација се случува драстичен пад)
- Ниски вредности на прогестерон со кратка или инсуфициентна лутеална фаза, често и без овулација
- Постепен раст на циркулирачкиот фоликуло-стимулирачки хормон (FSH), додека пак нивоата на лутеинизирачкиот хормон (LH) остануваат нормални
- Намалени серумски вредности на Inhibin A и Inhibin B (одговорни за супресија на FSH), веројатно заради фоликуларно стареење и намалена фоликуларна функција

Нарушувањата на менструалниот циклус се присутни во периодот на менопаузална транзиција како резултат на намалување на оваријалната функција што резултира со хормонални промени. Перименопаузата (менопаузална транзиција) се дели на рана и доцна фаза. Раната менопаузална транзиција се дефинира или како перзистентна разлика од ≥ 7 дена во времетраењето на консекутивните менструални циклуси, или пак прескокнување на еден циклус. Ирегуларноста прогредира во се подолги периоди на аменореа, а кога тие почнуваат да траат ≥ 60 дена, пациентката е веќе во доцна менструална транзиција, кога уште повеќе се зголемуваат периодите на аменореа, а хормоналните флукуации се уште поизразени. Доцната фаза е асоцирана со појава на вазомоторни симптоми, но сепак тие се најизразени после последниот менструален циклус. Возраста на појава и времетраењето на овие фази од перименопаузата се поврзани со следниве фактори: расна и етничка припадност, индексот на телесна маса и животните навики [25]. За време на менопаузалната транзиција, кај жените често се јавуваат и продолжени крварења. Во студијата SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), со 1320

испитанички, за време на менопаузалната транзиција, жените почесто имале подолги крварења, а 77% од нив имале најмалку 3 епизоди со крварења ≥ 10 дена [26].

Физички симптоми во менопаузата се: вагинална сувост, болни сексуални односи, недостаток на енергија, болки во зглобовите, болки во грбот, болки и зголемување на дојките, срцеви палпитации, главоболка, вртоглавица, сува кожа, зголемување на телесната тежина, уринарна стрес инконтиненција, ургентна инконтиненција, нарушувања на сонот, ноќно потење, топли бранови [27].

Присутни се психички промени и промени во меморијата: анксиозност, слаба меморија, лоша концентрација, депресија, иритабилност, сексуална незаинтересираност [27,28].

Долгорочни промени: зголемен ризик за атеросклероза (ризикот за кардиоваскуларни заболувања расте нагло по менопаузата, но тој може да се редуцира со менаџирање на ризик факторите како пушење, хипертензија, хиперлипидемија, зголемена телесна тежина), остеопенија, остеопороза, намалена белодробна функција [29-34,36-38].

Кај жена во постменопауза не смее да има генитално крварење и секое крварење е алармирачки симптом за да се направат иследувања со цел да се исклучи малигна болест. Околу 10% од жените со постменопаузално крварење имаат примарна или секундарна малигна неоплазма и тоа најчесто ендометријален карцином (кај 80%), а поретко цервикален или оваријален карцином [35]. Во метаанализата на Clarke и соработниците, биле анализирани 129 студии со вкупно 40790 пациентки и било утврдено дека постменопаузално крварење се јавува кај приближно 90% од пациентките со ендометријален карцином, но само кај 9% од жените кои имаат постменопаузално крварење, бил дијагностициран ендометријален карцином [39].

1.5. Патохистолошки промени на ендометриумот

1.5.1. Дисфункционални крварења

Терминот “дисфункционално крварење од утерус” кој претходно се употребувал кога немало структурна (органска) причина за абнормално крварење, бил отфрлен во 2011 година од страна на FIGO кога бил објавен PALM COEIN класификациониот систем со цел стандардизација на терминологијата, дијагностиката и инвестиациите на причините за абнормално крварење од утерус (abnormal uterine bleeding – AUB) [40]. AUB се дефинира како крварење кое потекнува од телото на матката, а е абнормално во однос на волуменот, регуларноста и/или времетраењето, и е присутно во најголемиот дел од последните 6 месеци. PALM групата содржи 5 ентитети на структурни (органски) причини за абнормално крварење од утерус кои можат да се дијагностицираат со имџинг техники и/или хистопатолошки: полип, аденомиоза, леиомиом, малигнитет и хиперплазија). COEIN групата вклучува не-структурни ентитети кои не се

дијагностицираат со имиџинг техники и/или хистопатолошки: коагулопатија (AUB-C), овулаторна дисфункција (AUB-O), ендометријална дисфункција (AUB-E), јатрогени причини (AUB-I) и неklasифицирани (AUB-N). Жените кои го имаат овој проблем, можат да бидат класифицирани во една од овие групи или нивна комбинација (присуство на повеќе од една причина за крварење) [40].

Ако пациентката има овулација, дисфункционалното крварење може да се јави поради: неадекватна пролиферативна фаза, неадекватна секреторна фаза или irregular shedding.

-Неадекватна пролиферативна фаза: диспаритет помеѓу денот од менструалниот циклус и микроскопските промени (најчесто одложени морфолошки промени на пролиферација, т.е. продолжена пролиферација)

-Неадекватна секреторна фаза: дискрепанца од ≥ 2 дена помеѓу денот од менструалниот циклус и микроскопските промени, а хистопатолошкиот наод укажува на недоволно развиен секреторен ендометриум или пак присуство на секреторен и пролиферативен ендометриум во ист примерок.

-Irregular shedding: присутен кај 10-17% од случаите на дисфункционално крварење во пременопаузалниот период, а причината е низок прогестерон поради што лутеалната фаза е дефектна, асоцирано и со инфертилитет.

Дисфункционално крварење може да се појави и поради отсуство на овулација (ановулаторни циклуси), кога е присутен пролиферативен ендометриум во хронолошки секреторна фаза и може да предизвика ендометријална хиперплазија.

Третманот на дисфункционалните крварења е со хормонална терапија (гестагени или комбинирани препарати со естроген и гестаген). Целта е да се прекине крварењето, да се спречи повторување на крварењето, а потребна е и терапија со железо за спречување на анемија [41].

1.5.2. Ендометријална атрофија

Хистолошката слика на постменопаузалниот ендометриум зависи од последната хормонална слика пред менопаузата. Кога последниот циклус завршил со дефициентна пролиферација или секреција, се појавува симплекс атрофија како ретки, мали жлезди, обложени со низок, атрофичен ендометриум и густа, фиброзна строма. Доколку пред настапување на менопаузата постоела ирегуларна пролиферација или цистична glandуларна хиперплазија, тогаш настапува хистолошка слика на цистична атрофија. Во случај на протрахиран хормонски дефицит, настапува комплетна атрофија [9].

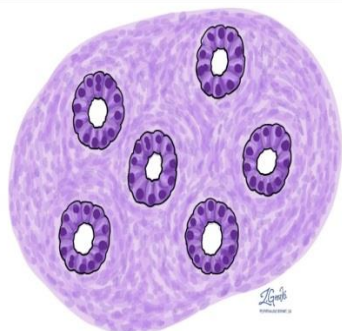
1.5.3. Ендометријална хиперплазија (ЕХ)

ЕХ ја дефинираме како состојба која се карактеризира со пролиферација на ендометријалните жлезди во различни облици и величини, како и зголемен сооднос на жлездите и стромата во корист на жлездите. Таа е последица на продолженото делување на зголемени нивоа на

естрогени, без супримирачкото делување на прогестеронот [42]. Најчесто се дијагностицира во периодот на перименопауза кога ановулаторните циклуси се најчести. Кај помладата популација најчесто е поврзана со полицистични овариуми, обезност или менструални нарушувања [42]. Од 1994 до 2014 година, СЗО ја класифицираше ЕХ во 4 категории: симплекс хиперплазија, симплекс хиперплазија со атипичност, комплексна хиперплазија и комплексна хиперплазија со атипичност. Поделбата е направена врз основа на архитектурата на ткивото како и присуството на цитолошка атипичност [43]. Во 2014 година, СЗО изврши промена на класификацијата на ЕХ во 2 категории: бенигна ендометријална хиперплазија (не атипична) и атипична ендометријална хиперплазија/ендометријална интраепителна неоплазија [44]. Атипичната ендометријална хиперплазија е пренеопластична состојба која му претходи на најчестиот малигни тумор на утерус, ендометриоидниот аденокарцином (тип I ендометријален карцином, опфаќа 70-80% од карциномите на ендометриум) [45]. Најчеста причина за појава на ЕХ се високите нивоа на естрогени, комбинирани со инсуфициентни нивоа на прогестерон кој предизвикува секреторни промени на пролиферираниот ендометриум од естрогените. Ова може да се случи кај пациентки со обезитет, полицистичен оваријален синдром, естроген продуцирачки тумори (на пр. гранулоза клеточен тумор), земање на естрогенска хормон заместителна терапија [46]. Пролиферацијата на ендометриумот е нормален дел од менструалниот циклус и настанува за време на фоликуларната естроген-доминантна фаза од циклусот. Кога ендометриумот ќе биде експониран на континуирана стимулација со ендоген или екзоген естроген, во отсуство на прогестерон, пролиферацијата на ендометриумот може да премине во ендометријална хиперплазија [49]. Кај обезните жени вишокот на масно ткиво резултира со зголемена периферна конверзија на андрогените (андростендион и тестостерон) во естрогени (естрон и естрадиол) од страна на ензимот ароматаза во адипоцитите. Овој вишок на ендогена естрогена стимулација може да стимулира пролиферација на ендометриумот што резултира со ЕХ па и ендометријален карцином [49]. Ендометријалната хиперплазија е абнормална пролиферација на glandularните и стромални елементи на ендометриумот. Во раните стадиуми, стимулацијата резултира со промени во организацијата на жлездите, а во доцните, потешки форми, стимулацијата резултира со атипични промени во самите клетки [49]. Според студиите на Kurman и Ferenczy, до 2% од случаите на хиперплазија без атипичност доаѓа до прогресија во карцином, за разлика од атипичните каде што прогресија во карцином се случува кај 23-25% од пациентките [45,47]. По направена хистеректомија во рок од 10 недели од поставената дијагноза атипична хиперплазија, кај дури 17-25% од пациентките било најдено присуство и на карцином, па можно е да се работи за прогресија или пак за истовремено постоење на атипична хиперплазија и на карцином [43,48]. Пациентките со ЕХ обично се презентираат со долги периоди на олигоменореа или аменореа, по што следи ирегуларно или обилно крварење од утерус. Крварењето од утерус кај постменопаузална жена треба да побуди сомнение за присуство на ендометријална хиперплазија

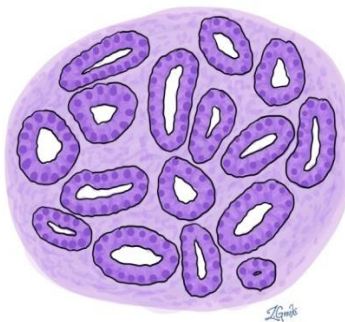
или карцином, се додека не се докаже спротивното. Терапија на ЕХ без атипича е медикаментозна со гестагени хормони кои имаат реверзен ефект на хиперплазијата преку активација на прогестеронските рецептори, што резултира со децидуализација на стромата и истенчување на ендометриумот [49].

NORMAL ENDOMETRIUM (PROLIFERATIVE PHASE)



- SMALL COMPACT GLANDS
- FEW MITOSES
- DENSE STROMA

ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITHOUT ATYPYIA



- CROWDED GLANDS
- IRREGULAR SHAPE + SIZE
- CELLS DO NOT APPEAR ATYPICAL

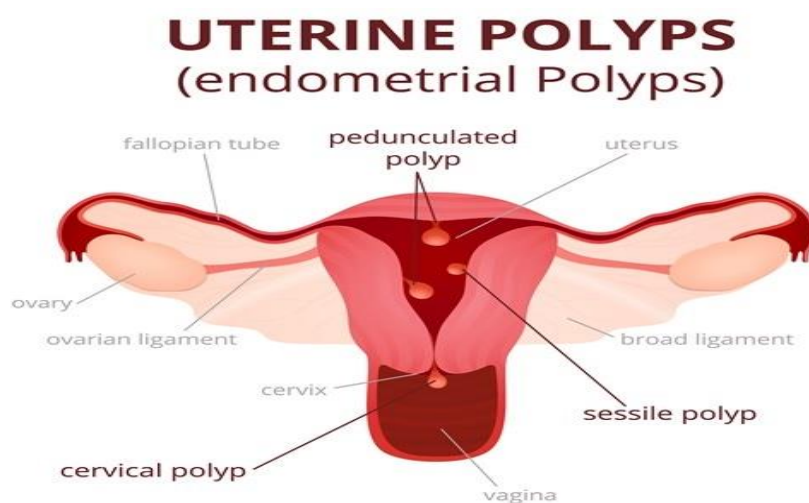
Слика 7. Фигуративен приказ на нормален и хиперпластичен ендометриум [3]

Атипичната ЕХ се лекува со хистеректомија кај жените кои не сакаат презервација на фертилноста. Најголем дел од жените со атипична ЕХ се перименопаузални и постменопаузални. Кај млади пациентки со атипична ЕХ и хронична ановулација, кои сакаат презервација на фертилитетот, како и кај пациентките кои се лоши кандидати за хируршки третман, се препорачува намалување на телесната тежина и долгорочна гестагена терапија. Се прави повторна биопсија по 3 месеци од третманот. Доколку болеста перзистира, дозата на гестагени може да се зголеми, а ако перзистира и по 9 месеци, се препорачува хистеректомија [48].

1.5.4. Ендометријален полип

Ендометријалните полипи (ЕП) се бенигни израстоци на ендометриумот кои содржат различна количина на жлездено ткиво, сврзно ткиво и крвни садови. Ендометријалните полипи се полиповидни структури со фиброзна строма кои содржат големи, извијугани крвни садови со дебели сидови, со цистично проширени (понекогаш исполнети со секрет) жлезди, обложени со инактивен атрофичен до слабо пролиферативен ендометриум [156]. Ако полипот е прикачен за површината од ендометриумот со тенка издолжена петелка, велиме дека е педункуларен полип, а ако основата е широка и рамна, тогаш е сесилен полип [59]. Морфолошкиот диверзитет на ЕП е рефлексивна на типот на ендометриум од кој потекнуваат такашто тие може да варираат од атрофични па се до хиперпластични и карциноматозни [157]. Клинички, овие лезии предизвикуваат задебелување на ендометриумот и абнормално крварење од утерус. Асимптоматските ЕП можат да се детектираат при рутински ултразвучен преглед или при истражувања за инфертилтет [49, 50]. Една данска скрининг студија на општата популација

покажала поголемо присуство на ЕП кај постменопаузалните жени (11,8%), отколку кај пременопаузалните жени (5,8%) [51]. Нивната егзактна етиологија е непозната. Естрогените и прогестеронот го регулираат балансот помеѓу пролиферацијата и апоптозата на нормалниот ендометриум. Кај постменопаузалните пациентки, естрогенските рецептори се попревалентни во полипите отколку во околниот нормален ендометриум [52]. Има сознанија за генетски фактор, со идентификувани кластер на аномалии на хромозомите 6 и 12, што може да алтерира со пролиферативен процес кој резултира со појава на полип кај некои жени [53]. Жените кои користат тамоксифен имаат специфичен ризик за појава на ЕП, со податоци од не-рандомизирани студии, за нивна преваленца од 30-60% кај оваа група на жени [54]. Како ризик фактори присутни се и обезноста и хипертензијата. Кај обезните жени постојат зголемени циркулирачки нивоа на естрон кој што доведува до развој и раст на ЕП [55]. Повеќето ЕП е бенигни. Во една мета анализа за нивниот малигнен потенцијал, утврдено е дека ризикот е најголем кај постменопаузалните жени со вагинално крварење (2,3%). Ризикот за полип со карцином кај асимптоматски жени бил 0,3%. Преваленцата на атипични хиперпластични полипи била 1,2% кај асимптоматски, а 2,2% кај симптоматски пациентки; $p < 0,005$ [56]. Постменопаузалните жени со полип имаат поголем ризик за малигнитет во полипот споредено со пременопаузалните жени со полип [57].



Слика 8. Полип на ендометриум и цервикс [59]

Ендометријалната хиперплазија и ендометријалните полипи се поврзани со развој на ендометријален карцином и затоа овие промени можат да се наречат премалигни промени, особено кај постменопаузалната популација. Скрининг за ендометријален карцином не се препорачува во општата популација, но важен би бил скрининг кај високо ризичните групи [60].

1.5.5. Ендометријален карцином

Ендометријалниот карцином (ЕК) се јавува како резултат на абнормалниот раст на ендометријалните клетки кои добиваат способност за инвазија и за метастазирање во други делови од телото [61]. Тој е најчест карцином на женскиот репродуктивен тракт во развиените земји и трета најчеста причина за смрт од карцином кај жените (зад оваријалниот и цервикалниот карцином) [62]. Во 2018 година имало над 380000 нови случаи на светско ниво, а истата година нашата држава била на трето место во светот со стапка од 24.3 случаи на 100000 жители (возрасно стандардизирана стапка) [63]. Иако е најчеста гинеколошка малигна неоплазма, болеста е асоцирана со поволна стапка на преживување затоа што најголем дел од случаите се дијагностицираат во ран стадиум [64]. Неговата инциденца е во пораст што најверојатно се должи на зголемениот број постари луѓе и растечките стапки на обезитет [65]. Ризик факторите како обезитет, хронична ановулација, нулипаритет, доцна менопауза, неопонирано дејство на естроген (без прогестерон), хипертензија и дијабет водат до зголемување на ризикот од ендометријална хиперплазија и ендометријален карцином [66]. Кај околу 40% од случаите поврзаноста е со обезитетот [62]. Кај обезните жени, ексцесното адипозно ткиво ја зголемува конверзијата на андростендионот во естрон. Високото ниво на естрон во крвта предизвикува ановулација, а со тоа ендометриумот е експониран на континуирано високи нивоа на естрогени [65,67]. Полицистичниот оваријален синдром, кој што исто така предизвикува ирегуларна овулација или ановулација, е асоциран со повисоки стапки на ендометријален карцином поради истите причини како и обезитетот [65].

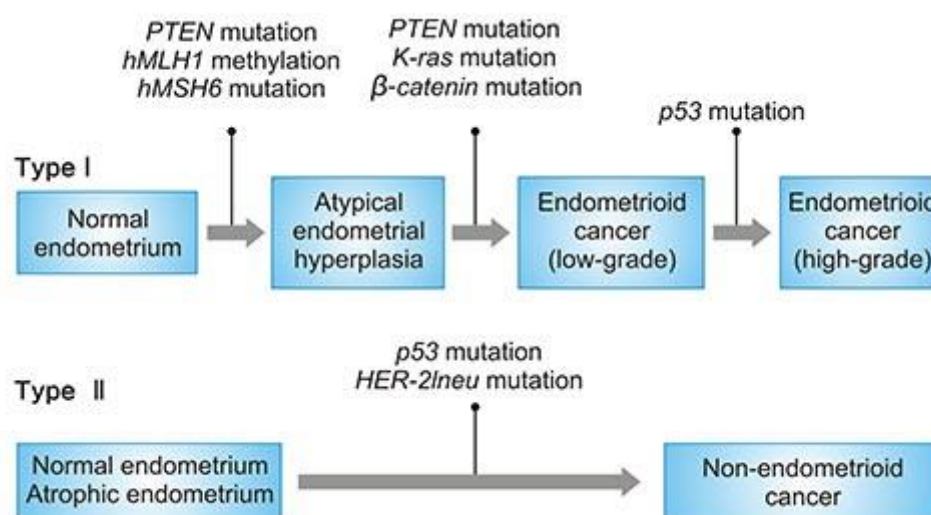
Постојат две различни патогени етиологии за појава на ендометријален карцином:

- Најчестиот тип, тип I (80%) се јавува кај жени со анамнеза за хронична експозиција на исклучиво естрогено дејство, кое не е опонирано од гестагени. Овие неоплазми се означуваат како естроген зависни неоплазми. Ваквите тумори обично почнуваат како атипична ендометријална хиперплазија која прогредира до карцином. Туморите имаат тенденција да се добро диференцирани (ендометриоиден тип) со низок нуклеарен градус и обично имаат поповолна прогноза [64].
- Тип II (20%) на ендометријални неоплазми се т.н. естроген независни неоплазми, чија појава не е асоцирана со исклучиво естрогено дејство и/или ендометријална хиперплазија. Овие тумори се јавуваат на база на атрофичен ендометриум и/или полипи, имаат висок нуклеарен градус и серозна или clear-cell хистологија. Многу од овие тумори се асоцирани со мутација на p53 тумор супресорскиот ген [64].

Макроскопски, ендометријалниот канцер може да изгледа како единечна маса во ендометриумот, но може да биде и дифузно раширен низ ендометриумот. Длабочината на инвазијата во миометриумот е важна компонента во стејџингот и прогнозата на ендометријалниот канцер. Хистолошкиот градус е најважниот прогностички фактор за ЕК. Слабо диференцираните тумори

имаат повисок градус и повисок процент на солиден (негландуларен) раст. Туморите со висок градус имаат полоша прогноза заради поголемата веројатност за ширење надвор од утерусот [64].

На слика 9 ни е прикажана прогресијата на тип I и тип II ендометријален карцином и генски мутации кои имаат улога во карциногенезата [68].



Слика 9. Патогенеза и генетски мутации кај ендометријален карцином [68]



Слика 10. Ултразвучен приказ на ендометријален карцином [68]

Најчестиот тип на ендометријален карцином е ендометриоидниот аденокарцином (75% до 80%). Други неендометриоидни туморски типови се: муцинозни карциноми (5%), clear cell карциноми (5%), папиларни серозни карциноми (4%) и сквамозни карциноми (1%). Овие типови се поретки, но имаат поагресивен тек [64].

Ендометријалниот карцином може да се јави кај пременопаузални (25%) и постменопаузални (75%) жени. Просечната возраст во момент на дијагноза е 61 година, а возрасна група која е најзасегната од болеста е 50-59 години [64].

1.6. Тироидни нарушувања и абнормално крварење од утерус

После хипофизата, тироидната жлезда е најважната ендокрина жлезда, чија што функција има широка рамка на ефекти врз развојот, растот, метаболизмот и функцијата на секој органски систем во човековото тело [69]. Тироидните нарушувања се почести кај жените отколку кај мажите и можат да предизвикаат: абнормален сексуален развој, менструални нарушувања, инфертилитет и предвремена менопауза [70]. Менструалните нарушувања им претходат на клиничките симптоми на хипо или хипертиреоза [71].

Кај хипертиреоза, појавата на аменореа е опишана уште во 1840 година од Von Basedow [72]. Најчеста манифестација на хипертиреозата е олигоменореа и ановулација, а поретко хипоменореа или менорагија. Можни се и други симптоми како: нервоза, интолеранција на топлина, слабеење, потење, палпитации и дијареа [73].

Примарната хипотиреоза е нарушување на функцијата на тироидната жлезда. Преваленцата изнесува 4-10% кај здрави индивидуи, а почеста е кај жени и кај постари лица. Инциденцата се зголемува со зголемување на возраста, достигнувајќи 20% кај жени постари од 60 години [74]. Мерењето на тиреостимулирачкиот хормон (TSH), тотален тироксин (TT4) и слободен тироксин (fT4) се прва линија на дијагностички тестови за хипотиреоза. TSH е најсензитивниот индикатор за тироидна дисфункција. Неговите референтни вредности се 0,3-4,8 mIU/l. Најчести симптоми поврзани со хипотиреоза се: студ, замор, поспаност, забораване, зголемување на телесната тежина, менструални нарушувања и инфертилитет. Субклиничкиот хипотироидизам се карактеризира со покачени вредности на TSH, а нормални вредности на TT4 и fT4 [75]. Менорагијата најчесто е прв симптом на субклиничкиот хипотироидизам. Во студијата на Mine et al. компарирани се 135 жени со ендометријален карцином, со 135 здрави контроли и детектирани се сигнификантно повисоки концентрации на TSH во серум ($2,63 \pm 1,09$ vs $2,31 \pm 0,97$ mIU/l, $p=0,012$) [76]. Во студијата на Yurkovetsky et al., пациентките со ендометријален карцином имале повисок серумски TSH од контролната група: $3,9 \pm 0,36$ vs $2,4 \pm 0,65$ mIU/l ($p<0,0001$) [77].

Покачените нивоа на TSH влијаат врз појават на метаболичен синдром, кој се смета за ризик фактор за појава на ендометријален карцином. Нивоата на TSH се сигнификантно поврзани со Body Mass Index (BMI), телесната тежина, обем на струк, хипертензија, како и нивоата на LDL холестерол, HDL холестерол и тотален холестерол [79]. Дислипидемијата е најчесто детектирано метаболично нарушување поврзано со хипотироидизам. Присутна е кај 1,4% до 13,3% кај пациентите со хипотироидизам [79]. Исто така, хипотироидизмот е поврзан со обезитетот и

хипертензијата. Во студијата на Knudsen, BMI имал позитивна корелација со серумското ниво на TSH ($p < 0,001$) и негативна корелација со нивото на fT4. Групата со вредности на TSH над 3,6 mIU/l имала за 2,1 пати покачен OR за обезитет ($BMI > 30$), споредено со групата со вредности на TSH од 1,0-1,99 mIU/l [80]. Според студијата на Liu et al., пациентите со субклинички хипотироидизам имале повисок крвен притисок од еутироидните пациенти (41,3% vs 25,6%, $p < 0,05$) [81]. Luboshitzky во својата студија исто така детектирал повисока преваленца на хипертензија кај пациентите со субклинички хипотироидизам [79]. Сепак, Seebacher во својата студија ретроспективно ја истражувал поврзаноста на вредностите на TSH пред третманот и клиничкопатолошките параметри кај 199 пациентки со ендометријален карцином и детектирал дека нивоата на TSH не се поврзани со обезитетот ($p = 0,4$), хипертензијата ($p = 0,9$) и дијабетот ($p = 0,5$) [82].

Според Te Linde Operative Gynecology, дури 20%-50% од гинеколошките хируршки процедури се изведуваат само заради дисфункционални крварења, без да се детектира органска причина за крварењето [83] и со цел да се избегне периоперативниот морбидитет и mortalитет, се препорачува биохемиска евалуација на тироидната функција кај пациентките со дисфункционално крварење од утерус [84].

1.7. Метаболичен синдром

Метаболичен синдром (МС) се опишува како кластер од болести или состојби, вклучувајќи ги: обезноста, дијабетот, глукозна интолеранција, дислипидемија и хипертензија [85]. Обезитетот, дијабетот, метаболичниот синдром, нулипаритетот, касната менопауза и неопонираната естрогенска стимулација, се етаблирани ризик фактори за ендометријален карцином [86]. Исто така, хипертензијата и високите нивоа на гликемија се независни ризик фактори за овој карцином [87].

Метаболичниот синдром е сериозна здравствена состојба која се јавува кај околу 23% од возрасната популација и претставува ризик фактор за зголемен кардиоваскуларен морбидитет и mortalитет, дијабет, мозочен удар и болести поврзани со атеросклеротични промени на крвните садови [88].

Според критериумите на Американската програма ориентирана кон практиката, NCEP (National Cholesterol Education Program), МС се дијагностицира кај пациенти со најмалку три од следниве пет критериуми:

- Централна дебелина: обем на половината ≥ 102 cm кај мажи или ≥ 88 cm кај жени
- Триглицериди на гладно $\geq 1,70$ mmol/L или специфичен третман за дислипидемија
- Серумски ХДЛ холестерол $< 1,03$ mmol/L кај мажи, или $< 1,29$ mmol/L кај жени
- Покачена гликемија на гладно $\geq 5,6$ mmol/l или претходно дијагностициран дијабетес

тип 2 или примање терапија за дијабетес

- Хипертензија, крвен притисок $\geq 130/\geq 85$ mmHg или примање антихипертензивни

Лекови [89]

Колку повеќе фактори на ризик се присутни, толку е поголема веројатноста за развој на метаболитичен синдром. Идентификувани се групи кои се со поголема веројатност да го развијат овој синдром, како што се: 1) дебели лица со БМИ > 25 или обем на половината > 102 см кај мажи, > 88 см кај жени 2) лица кои имаат седентарен животен стил, 3) возраст над 40 години, 4) Латиноамериканци, Афроамериканци, 5) семејна историја за дијабетес мелитус тип II, хипертензија или кардиоваскуларни заболувања; 6) семејна историја за глукозна интолеранција или гестациски дијабетес; 8) лица кои страдаат од полицистичен оваријален синдром и 9) лица со алкохолно заболување на црниот дроб [90].

1.7.1. Методи за утврдување на отпорност на инсулин (инсулинска резистентност)

Примената на тестови со оптеретување со глукоза се препорачуваат кај ризични поединци кои недоволно ги исполнуваат другите критериуми за метаболитичен синдром и кога е потребен поосетлив тест. Иако е докажано дека ОГТТ (орален глукоза толеранс тест) е соодветен индикатор за оценување на инсулинската резистенција, не е препорачливо овој тест да се користи за масовни тестирања, дури ни за поединците кои припаѓаат на ризичните групи [91, 92]. Поради сето наведено, најчесто употребуван е HOMA IR index (Homeostasis model insulin resistance assessment index) со кој се добиваат вредности за инсулинската сензитивност и функционалниот капацитет на β клетките од панкреасот (процентно изразено во однос на нормалната вредност), а се користи вредноста на гликемија на гладно во однос на вредноста на базалниот инсулин (на гладно). Овој модел е адекватен за проценка на промените во инсулинската резистенција, бидејќи примарно прецизно ја одредува базалната инсулинска резистенција.

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glikemija (mmol/l)} \times \text{Insulin (}\mu\text{U/ml)} / 22,5$$

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glikemija (mg/dl)} \times \text{Insulin (}\mu\text{U/ml)} / 405$$

Врз основа на добиените вредности, испитаниците се делат на 3 групи врз основа на нивото на инсулинска резистенција, при што тие што се во највисоката група имаат за 27% повисок ризик од добивање на кардиоваскуларен инцидент во однос на најниската група [93, 94].

1.8. Гликозилиран хемоглобин (HbA1c)

Гликозилираниот хемоглобин (HbA1c) е форма на хемоглобин која е ковалентно врзана за глукозата. Тој се формира преку не-ензимска гликолизација на хемоглобинот при контакт со плазматската глукоза. Се мери заради идентификација на три месечниот просек на концентрацијата на глукоза во плазмата и може да се користи како дијагностички тест за дијабетес, или за евалуација на гликемиската контрола кај пациентите со дијабет [95].

Традиционално, нивоата на глукоза во крвта (на гладно, 2 часа постпрандијално, во тек на ОГТТ) се употребувале за дијагноза на дијабет, но cut off вредностите повеќе пати биле ревидирани во последните неколку декади. Во последната декада постојат дебати околу употребата на HbA1c и како дијагностички тест за дијабет (освен за мониторинг кај лицата со дијабет) [96, 97]. Овој тест е многу едноставен и практичен затоа што не мора да се зема крв на гладно, детектира хипергликемија која траела во последните 2-3 месеци и е докажан тест за предвидување на компликации поврзани со дијабетот [97]. Интернационалниот експертски комитет препорачал дијабет да биде дијагностициран ако HbA1c е над 6,5% и ако анализата е направена во стандардизирана лабораторија [98]. Вредностите на HbA1c од 5,7 до 6,4% се сметаат како идентификација на состојба на преддијабетес (зголемен ризик за дијабет) [99]. Препораката има смисла и заради следните аспекти: мерењето на HbA1c може да ја предвиди преваленцата на ретинопатијата подобро отколку гликемијата на гладно; анализата на HbA1c има ниска преаналитичка нестабилност и е релативно неафектирана од акутни состојби. Варијабилноста “ден за ден” кај една иста особа за HbA1c е помалку од 2%, во споредба со 12-15% за гликемија на гладно [100, 101].

Дијагнозата на дијабет кај асимптоматска особа не треба да се прави врз основа на само една детекција на абнормален наод на гликемија или абнормален наод на HbA1c, туку треба да се направи најмалку уште едно тестирање на гладно, на случаен примерок или преку ОГТТ. Анализата треба да се направи на најдобрата технологија која ни е достапна, избегнувајќи глукометри и китови за HbA1c за една употреба [102].

Тестот за HbA1c има и ограничувања. Нивоата на HbA1c може да бидат афектирани од состојби кои доведуваат до скратен живот на еритроцитите, како што се: хемоглобинопатии, одредени анемии, хемолиза, маларија, скора трансфузија и хронична бубрежна болест [103-105].

Повеќе епидемиолошки студии ја истражувале поврзаноста на дијабетот тип 2 и појавата на карцином, и бил детектиран зголемен ризик за одредени видови карцином, меѓу кои и за карциномот на ендометриум [106, 107]. Хипергликемијата и хиперинсулинемијата се веројатната врска помеѓу дијабетот и карциномот, бидејќи гликозата преку своето дејство да стимулира продукција на инсулин и IGF-I, го стимулира туморскиот развој преку стимулација на клеточната пролиферација и инхибиција на апоптозата [108, 109].

Во една проспективна студија од Нов Зеланд, испитувана е врската помеѓу нивото на HbA1c и ризикот од развој на карцином. Испитувани се само лица кои немале дијагностициран дијабет ниту карцином. Од вкупно 46575 испитаници, 634 развиле малигни заболувања. За сите карциноми комбинирано, сигнификантно зголемен ризик е детектиран кај умерено зголемен HbA1c (6% - 6,9%) (HR 1,40, 95% CI:1,11-1,76). Во групата со ендометријален карцином, за умерено зголемен HbA1c, Hazard ratio е 4,05, а 95% CI: 1,10-14,88) [110].

1.9. Витамин Д

Витаминот Д е липосолубилан стероиден хормонски прекурзор кој што главно се создава во кожата по експозиција на сонце. Витаминот Д е биолошки инертен и мора да подлежи на две сукцесивни хидроксилации во црниот дроб и бубрезите за да се формира биолошки активниот 1,25-dihydroxyvitamin D [111]. Двете најважни форми на Витамин Д се Витамин Д3 (холекалциферол) и Витамин Д2 (ергокалциферол). Во хуманата плазма Витамин Д3 и Д2 се врзуваат за Витамин Д врзувачкиот протеин и се транспортираат до црниот дроб каде се хидроксилуваат во 25 хидроксивитамин Д. Овој метаболит е тој преку кој се детектира целокупниот Витамин Д статус на организмот, бидејќи е главно депо на Витамин Д во организмот. Неговиот полуживот е 2-3 недели. Анализата Elecsys Vitamin D total, го детектира главно нивото на Витамин Д3, затоа што Витамин Д2 достигнува мерливи нивоа само кај лица кои земаат суплементи со Витамин Д2 [112-114].

Витаминот Д е есенцијален за здравјето на коските. Неговата дефициенција кај деца доведува до коскена малформација – рахитис. Полесните степени на дефициенција доведуваат до нарушување на утилизацијата на диетарниот калциум [115]. Неговиот дефицит доведува до мускулна слабост, што кај постари го зголемува ризикот за паѓање [116]. Исто така, неговиот дефицит доведува до секундарен хиперпаратироидизам, а зголемените нивоа на паратхормон (PTH) доведуваат до остеомалација, зголемена коскена разградба, намалување на коскената густина и зголемен ризик за фрактури [117-119]. Докажано е дека Витаминот Д влијае врз експресијата на над 200 различни гени. Неговиот дефицит е поврзан со зголемен ризик за појава на дијабет, различни видови на карцином, кардиоваскуларни болести, автоимунни болести и намален имунитет [112].

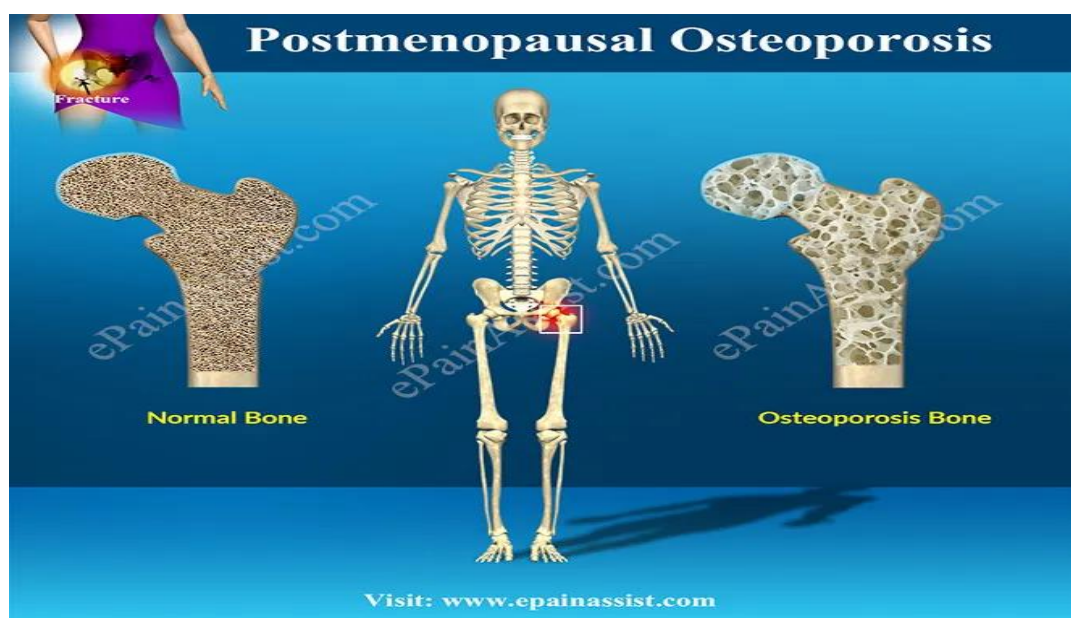
Витамин Д рецепторот (VDR) има експресија во овариумите, ендометриумот и миометриумот. Во ендометриумот постои експресија и на ензими кои учествуваат во метаболизмот на Витамин Д. Потенцијалниот анти-пролиферативен и анти-инфламаторен ефект на Витаминот Д во третманот на ендометриозата истражуван е во последните неколку години. Алтерации во метаболизмот на Витаминот Д (зголемена активност на 24- hydroxylase mRNA и протеинска експресија) се докажани кај карциномот на ендометриум. Кај повеќе линии на ендометријален карцином,

докажано е неговото анти-пролиферативно, про-апоптоично, анти-инфламаторно дејство, како и делувањето како агенс кој индуцира диференцијација [120].

1.10. Постменопаузална остеопороза и маркери за коскена разградба и изградба

Остеопорозата (ОП) е метаболна коскена болест која се карактеризира со мала коскена маса и со нарушување на микроархитектурата на коскениот ткиво што доведува до зголемена коскена слабост и на тој начин до зголемена осетливост за фрактури [98].

Остеопенијата претставува редукција на коскената маса повеќе од една стандардна девијација под вредностите за младо возрасно лице. По дефиницијата на СЗО, за остеопороза се смета состојба кога коскената маса е помала од 2,5 стандардни девијации во однос на млади и здрави лица од ист пол. Вредности над 2,5 стандардни девијации зборуваат за тешка остеопороза [122]. Менопаузата и естрогенскиот дефицит со кој таа е проследена, е најчестата причина за појава на постменопаузална ОП [123]. Недостигот на естрогени хормони во раната постменопауза најпрво резултира со губиток на трабекуларна коска. Затоа во возрасната група од 55-65 години доминира синдромот на вертебрална краш фрактура на 'рбетниот столб или остеопороза тип I [124]. По долготраен естрогенски дефицит доаѓа до губиток и на кортикалниот дел од коскениот ткиво. Ова резултира со појава на т.н. "hip" фрактура синдром, т.е. фрактура на вратот на бутната коска во возрасната група од 65-70 години. Ова е т.н. остеопороза тип II или сенилна остеопороза [125].



Слика 11. Постменопаузална остеопороза [127]

Симптомите на остеопорозата не се јавуваат се додека не се достигне напреднат стадиум на коскена респорпција. Кај најголем број случаи болеста се открива при појава на фрактура [127]. Ризик фактори за ОП: генетски фактори, припадност кон бела или жолта раса, позитивна фамилијарна анамнеза за остеопоротична фрактура, низок БМИ, грацилна конституција со светол тен [128]. Важен е и начинот на живот: пушење, слаба физичка активност, нулипаритет, рана менопауза, касна менарха, нутритивни фактори (нетолерантност кон млеко, долготрајна диета без калциум, вегетаријанска исхрана, ексцесивен внес на алкохол) [129]. Следните заболувања се акцелерирачки фактори за развој на ОП: апогехија первоса, тиреотоксикоза, хиперпаратироидизам, дијабетес тип I, Кушингов синдром, пореметена функција на гастроинтестиналниот систем и хепарот, пролактином, реуматоиден артритис, мастоцитоза, пролонгирана вештачка исхрана [130].

1.10.1. Коскена загуба во тек на менопаузалната транзиција

SWAN студијата (The Study of Women's Health Across the Nation) е голема проспективна кохортна студија, во која кај 2000 испитанички се испитувани промените во коскената минерална густина на лумбалниот 'рбет и колкот во текот на 6 годишен период на менопаузална транзиција. Во текот на раниот перименопаузален период имало мали промени во коскената густина, но коскената густина драматично опаѓала во доцната перименопауза и раната постменопауза. Годишната загуба на коска во доцната перименопауза била 1,8-2,3% на лумбалниот 'рбет и 1-1,4% на колкот. Телесната тежина била важен предиктор за нивото на коскена загуба, независно од расата и етничката припадност. Жените кои биле во најниската третина според телесната тежина, имале за 35-55% повисока стапка на коскена загуба споредено со жените од највисоката третина [131]. Во споредба со постменопаузалните жени, каде нивото на естрадиол е ниско и стабилно, перименопаузалното ниво на естрадиол не корелира добро со коскената густина и коскената загуба за време на перименопаузата, затоа што нивото на естрадиол во периодот на перименопауза има големи флукутации, т.е. постојат периоди на нормален/висок естрадиол, следени со периоди на низок естрадиол, што е во спротивност со стабилните нивоа во репродуктивната возраст [132].

1.10.2. Коскено ремоделирање и коскени маркери

Во зрела коска се одвива постојано создавање и апсорпција на коска т.н. коскено ремоделирање. На тој начин наизменично се зголемува и се намалува коскената маса. Коската ја создаваат остеобластите. Тие се наоѓаат на површината на коската и во коскените шуплини. Мала активност на остеобластите постои постојано, во сите живи коски (на приближно 4% кај возрасна особа) и постојано се создава малку ново коскено ткиво. Апсорпцијата на коската е функција на

остеокластите. Тие кај возрасна особа нормално се активни на помалку од 1% од површината на коската. Паратироидниот хормон ја контролира апсорптивната функција на остеокластите [133]. При постменопаузалната ОП пореметена е коскената преградба. Причина е создавањето на помала количина на новостворена коска спрема претходно разградената коска. Тоа делумно потекнува од се помалиот број на остеобласти кои создаваат коскен матрикс, што е резултат на стареењето [134].

Остеокалциот е најважниот не-колагенски протеин во коскениот матрикс. За време на коскената изградба, тој се продуцира од остеобластите. Неговата продукција е зависна од Витамин К и е стимулирана од Витамин Д3 [135]. И интактниот остеокалцин (аминокиселини 1-49) и N-MID фрагментот (аминокиселини 1-43) се наоѓаат во крвта. Интактниот е нестабилен и под дејство на протеази се кине помеѓу 43 и 44 аминокиселина. N-MID фрагментот е постабилен и него го детектираме со ECLIA методата [136]. Остеокалциот, маркер за коскено формирање, има циркадијален ритам поради што крвта за негова анализа, а и за анализа на β -Cross Laps, треба да се зема наутро 8-8:30 часот, на гладно [137,138].

Проспективната студија на Rosenbrock и соработниците покажа дека остеокалциот бил значајно зголемен веќе во транзициониот период од пре во постменопауза. Перименопаузата е значајна фаза за веројатен развој на остеопороза [139]. Зголемена коскена преградба е утврдена кај перименопаузални жени со ирегуларен менструален циклус и зголемен FSH. Според Garnero и соработниците, менопаузата индуцира 37-52% пораст на маркерите за коскена формација и 79-97% пораст на нивото на маркерите за коскена ресорпција ($p < 0,0001$) [140].

Колагенот тип I е важна компонента на коскениот матрикс и неговите деградациони продукти најчесто се користат како маркери за коскена ресорпција [141]. За време на нормалниот метаболизам на коската, зрелиот тип I колаген се деградира и мали фрагменти влегуваат во циркулацијата и се екскретираат преку бубрезите. Особено важни фрагменти се β -isomerized C (carboxy)-terminal cross-linking telopeptides (**β -CTX**), кои се продуцираат со остеокластична хидролиза на тип I колагенот [141-143]. Серумскиот CTx бил селектиран како маркер за коскена ресорпција од Работната Група за Коскени Маркери при IOF-IFCC (International Osteoporosis Foundation – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), базирано на следните критериуми:

- Тој бил евалуиран и за предикција на фрактури и за мониторирање на терапијата за остеопороза.
- Анализата е широко апликабилна, за примероци од серум или плазма, со добро документираны препораки за ракување и стабилност.

Еден од пристапите за употреба на коскените маркери за предикција на коскената загуба е базиран на опсервацијата дека коскената маса претставува количината на формирана коска минус количината на ресорбирана коска. Маркерите за коскено формирање и за коскена

разградба можат да се комбинираат во формула која го рефлектира нето губењето на коска [144]. Индексот на коскена урамнотеженост претставува релативна вредност на односот на остеокалцин и β -Cross Laps ($\text{Osteocalcin}/\beta\text{-Cross Laps} \times 1000$). Овој индекс го испитува степенот на отстапување на процесот на коскено ремоделирање во однос на идеалното урамнотежено ремоделирање. Вредноста на индексот кај здрава популација изнесува околу 90 [145].

По менопаузата, жените губат 1-2% од нивната коскена маса годишно, но 30% од нив губат коска со побрза стапка [146]. Сериското мерење на коскените маркери е ефективно за идентификување на оние жени кои имаат порапиден коскен губиток, со цел давање на антиресорптивна терапија [147]. Мета-анализата на 85 студии покажала сигнификантна корелација помеѓу коскените биохемиски маркери и коскениот дензитет за време на терапија со бисфосфонати [148]. Оваа асоцијација се зголемува со зголемување на возраста [149].

Мерењето на коскениот дензитет е широкоприфатена метода за предикција на остеопоротични фрактури, бидејќи околу 30-50% од пациентите со фрактури имаат Т-скор над прагот за остеопороза [150]. Има податоци дека зголеменото коскено ремоделирање, мерено преку коскените биохемиски маркери, е асоцирано со зголемен ризик за фрактури, но нивната самостојна употреба за проценка на ризикот од фрактури сеуште не е воспоставена [146].

2. МОТИВ

Очекуваната должина на животот во развиениот свет продолжува да расте. Денес жените може да очекуваат да живеат повеќе од една третина од нивниот живот во менопауза. Се смета дека во западниот свет, 20% од популацијата опфаќа жени постари од 45 години. Менопаузата е неодминлив период од животот на секоја жена.

Мотивот за оваа студија е да се истражат ризик факторите за појава на промени на ендометриумот во перименопаузалниот и постменопаузалниот период, а со тоа да се даде придонес во нивната превенција, навремена дијагностика и терапија, со цел подобрување на квалитетот на живот и животниот век на жената.

Кај жените во перименопауза и постменопауза, освен промени на гениталните органи и абнормални крварења се јавуваат бројни интернистички нарушувања (обезитет, метаболичен синдром, дијабет, тироидни нарушувања, кардиоваскуларни болести, остеопороза), кои исто така треба навремено да се превенираат, дијагностицираат и третираат.

3. ЦЕЛИ

1. Да се утврди какви хистопатолошки промени на ендометриумот се јавуваат во периодот на перименопауза и постменопауза.
2. Да се утврди застапеноста на обезитет, метаболичен синдром, дијабет и тироидни нарушувања кај испитуваните пациентки.
3. Да се утврди дали е присуството на обезитет, метаболичен синдром, дијабет или тироидни нарушувања асоцирано со појава на патолошки промени на ендометриумот.
4. Да се утврди дали серумското ниво на Витамин Д има асоцијација со појава на патолошки промени на ендометриумот.
5. Да се утврди динамиката на биохемиските маркери за остеопороза и нивната асоцијација со возраста и менструалниот статус на испитаничките.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата беше проспективна обсервациска кохортна и се изведуваше во ЈЗУ Специјална болница за гинекологија и акушерство „Мајка Тереза“ - Скопје, во соработка со Институтот за патолошка анатомија при Медицински факултет – Скопје и ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биохемија.

4.1. Испитаници

Во студијата учествуваа вкупно 160 испитанички. Тие беа регрутирани во Диспансер и Оддел за ургентна гинекологија при ЈЗУ Специјална болница за гинекологија и акушерство „Мајка Тереза“ – Чаир, Скопје.

Испитаничките беа поделени во 2 групи:

1. Испитувана група – 120 испитанички кај кои се изведуваше фракционирана експлоративна киретажа поради медицинска индикација (абнормално крварење од утерус или поради ултразвучно дијагностицирани абнормални наоди на ендометриум). Овие пациентки беа поделени во две подгрупи: перименопаузална и постменопаузална (повеќе од 1 година од последната менструација).
2. Контролна група – 40 здрави жени, кај кои не се изведуваше фракционирана експлоративна киретажа.

4.1.1. Инклузиони и ексклузиони критериуми

Инклузиони критериуми:

1. Женски пол
2. Возраст над 40 години
3. Присуство на абнормално крварење од утерус
4. Асимптоматски пациентки со ултразвучно поставена индикација за изведување на фракционирана експлоративна киретажа
5. Можност за комуникација и соработка
6. Потишана информирана согласност

Ексклузиони критериуми:

1. Примање на хормонална терапија (хормон заместителна терапија или тамоксифен)
2. Присуство на хематолошки заболувања
3. Присуство на нарушувања на хемостаза

4. Присуство на миом
4. Присуство на тумор или циста на овариум
6. Доколку крварењето е заради присутна промена на вагина или цервикс
7. Примање на антиресорптивна терапија

Пред започнување на испитувањата, секоја пациентка беше соодветно информирана за учество во студијата. Задолжително беше потпишување на согласност за доброволно учество. Пациентката можеше на свое барање да ја напушти студијата, во било кое време од изведувањето на истата.

4.2. Пополнување на прашалник со анамнестички податоци

Се собираа анамнестички податоци преку стандарден прашалник за:

- возраст,
- националност,
- степен на образование,
- возраст на прва и последна менструација,
- фреквенција и времетраење на менструалните циклуси,
- анамнеза за бремености, породувања, абортуси, претходни дијагностички киретажи,
- анамнеза за лекуван стерилитет, полицистичен оваријален синдром, користена хормонална терапија,
- пушење,
- минати заболувања (хипертензија, дијабет, карцином, скршеници, проблеми со хемостаза, хематолошки заболувања, болести на дојка, тироидни нарушувања, срцеви заболувања, операции),
- користење на витаминско суплементна терапија (калциум, витамин Д),
- фамилијарна анамнеза (гинеколошки заболувања, карциноми, дијабет, хипертензија, скршеници на коски),
- сегашна болест (дали е присутно крварење, негова јачина и времетраење).

4.3. Ултразвучно испитување

Ултразвучно мерење на антеропостериорен дијаметар на утерус и дебелина на ендометриум со апарат TOSHIBA Xario 200, со користење на ендовагинална сонда 11C3, со фреквенција од 7,0 MHz.

4.4. Мерење на крвен притисок

Се правеа три мерења, со присутно растојание од 1 час помеѓу мерењата, во седечка положба.

4.5. Антропометриски испитувања

- Мерење на телесна тежина и висина (со дигитална вага, без облека и обувки, само по долен веш).
- Мерење обем на струк (со помош на метро, на ниво на папок, пред крај на експериум)
- Пресметка на Body Mass Index (BMI) со формулата: $BMI = \text{телесна тежина(kg)} / \text{телесна висина (m}^2\text{)}$
- Класификација според вредноста на BMI (WHO Classification of overweight in adults according to BMI) [269]:
 - Потхранетост: $< 18,5$
 - Нормална тежина: $18,5\text{-}24,9$
 - Преобезитет: $25\text{-}29,9$
 - Обезитет (обезитет класа I): $30\text{-}34,9$
 - Тежок обезитет (обезитет класа II): $35\text{-}39,9$
 - Екстремно обезитет (обезитет класа III): >40

4.6. Фракционирана експлоративна киретажа

Фракционирана експлоративна киретажа се изведуваше во краткотрајна интравенска анестезија. Добиениот материјал (од ендоцервикс и ендометриум) во 2 флакони со 10% формалин се испраќаше за хистопатолошка анализа на Институтот за патолошка анатомија при Медицински факултет – Скопје.

4.7. Хистопатолошки параметри

Хистопатолошки дијагнози кои се обработува се: Ендометријална хиперплазија без атипија, Ендометријален полип, Аденокарцином на ендометриум, Ендометријална атрофија, Продолжено и неадекватно естрогенско делување, Дефициентна секреторна фаза.

4.8. Земање на примероци од крв

По добивањето на хистопатолошкиот резултат, при следна посета, после гладување од 10-12 часа, кај пациентите со венепункција на кубитална вена се земаа 8ml крв за биохемиски анализи. 6ml крв се земаа во епрувета без антикоагуланс и по центрифугирање, од серумот се изведуваа сите биохемиски анализи освен HbA1c.

2ml крв се земаа во епрувета со антикоагуланс K2E и од неа се испитуваше HbA1c. Крвта веднаш се носеше на Универзитетски институт за клиничка биохемија, каде се изведуваа лабораториските анализи.

4.9. Биохемиски параметри и апаратура

Гликоза во серум (GLUC2) – Ја користи ензиматската метода со хексокиназа за квантитативна детерминација на концентрација на глукоза во хуманиот серум или плазма на биохемиски анализатор Cobas Integra. Вредностите беа изразени во mmol/l. Референтните вредности изнесуваат 3,5-5,6 mmol/l.

HbA1c (Tina-quant Hemoglobin A1c Gen.3 – Whole blood and hemolysate Application) – In vitro тест за квантитативна детерминација на Hemoglobin A1c во полна крв и во хемолизат припремен од полна крв, на биохемиски анализатор Cobas Integra. Корисен е за долгорочна контрола на нивото на глукоза кај пациенти со дијабет. Исто така, овој тест може да се користи како помош при дијагностика на дијабет, но и за идентификување на пациенти кои се со ризик да развијат дијабет. Референтни рамки: нормален наод < 5,7%, преддијабетес 5,7 – 6,5%, дијабетес ≥6,5%.

FSH и LH беа одредувани со методата ECLIA на автоматизиран имунолошки анализатор Immulite 2000 и вредностите беа изразени во mU/ml. Референтните вредности за FSH изнесуваат: во фоликуларна фаза од менструален циклус 3-12 mU/ml, а во постменопауза >37 mU/ml. Референтните вредности за LH изнесуваат: во фоликуларна фаза од менструален циклус 1,6-10,2 mU/ml, а во постменопауза 10,5-42 mU/ml.

Естрадиол во серум се одредуваше со методата ECLIA на автоматизиран имунолошки анализатор Immulite 2000 и вредностите беа изразени во pg/ml. Референтните вредности изнесуваат: во фоликуларна фаза од менструален циклус 7-177 pg/ml, а во постменопауза 2-46 pg/ml.

TSH во серум се одредуваше со методата ECLIA на автоматизиран имунолошки анализатор Immulite 2000 и вредностите беа изразени во mU/l. Референтните вредности изнесуваат 0,27-4,20 mU/l.

Слободен тироксин (fT4) во серум се одредуваше со методата ECLIA на автоматизиран имунолошки анализатор Immulite 2000 и вредностите ќе бидат изразени во pmol/l. Референтните вредности изнесуваат 10,30-24,45 pmol/l.

Инсулин во серум се одредуваше со методата ECLIA на автоматизиран имунолошки анализатор Immulite 2000 и вредностите беа изразени во µU/ml. Референтните вредности изнесуваат 3-17 µU/ml.

Паратхормон (PTH) во серум се одредуваше со методата ECLIA на автоматизиран имунолошки анализатор Elecsys 2010 и вредностите беа изразени во pg/ml. Референтните вредности изнесуваат 15-65 pg/ml.

Vitamin D total (25-hydroxyvitamin D) – електрохемилуминисцентна метода, на автоматизиран имунолошки анализатор Elecsys 2010. Референтните вредности изнесуваат 20-44 ng/ml.

β - Cross Laps / serum – електрохемилуминисцентна метода ECLIA, на автоматизиран анализатор Elecsys 2010. Се работи за имунолошка анализа за *in vitro* квантитативна детерминација на деградационите продукти на тип I колаген во хуманиот серум или плазма (β -СТх), со цел анализа на коскената ресорпција. Референтните вредности изнесуваат: за пременопаузални жени: <0,299 ng/ml, за постменопаузални жени: <0,556 ng/ml.

N-MID Osteocalcin – електрохемилуминисцентна метода ECLIA, на автоматизиран анализатор Elecsys 2010. Се работи за имунолошка анализа за *in vitro* квантитативна детерминација на N-MID osteocalcin во хуманиот серум или плазма. Референтните вредности изнесуваат: за пременопаузални жени: 11-43 ng/ml, за постменопаузални жени: 15-46 ng/ml.

Јонизиран калциум (Ca++) во серум – беше одредуван со јон селективен метод, на електролитен анализатор AVL 988. Вредностите беа изразени во mmol/l. Референтните вредности изнесуваат 1,1 – 1,4 mmol/l.

Серумско железо – *in vitro* тест за квантитативна детерминација на железо во хуманиот серум или плазма на биохемиски анализатор COBAS INTEGRA. Вредностите беа изразени во μ mol/l. Референтните вредности изнесуваат 7 – 26 μ mol/l.

Вкупен холестерол – *in vitro* тест за квантитативна детерминација на вкупен холестерол во хуманиот серум или плазма на биохемиски анализатор COBAS INTEGRA. Метода ензиматско колориметриска. Вредностите беа изразени во mmol/l. Референтните вредности изнесуваат <5,5 mmol/l.

ЛДЛ холестерол – *in vitro* тест за квантитативна детерминација на LDL холестерол во хуманиот серум или плазма на биохемиски анализатор COBAS INTEGRA. Метода ензиматско колориметриска. Вредностите беа изразени во mmol/l. Референтните вредности изнесуваат 2,2 – 3,7 mmol/l.

ХДЛ холестерол – *in vitro* тест за квантитативна детерминација на HDL холестерол во хуманиот серум или плазма на биохемиски анализатор COBAS INTEGRA. Метода ензиматско колориметриска. Вредностите беа изразени во mmol/l. Референтните вредности изнесуваат 0,9 – 2,0 mmol/l.

Триглицериди – *in vitro* тест за квантитативна детерминација на триглицериди во хуманиот серум или плазма на биохемиски анализатор COBAS INTEGRA. Метода ензиматско колориметриска. Вредностите беа изразени во mmol/l. Референтните вредности изнесуваат <2 mmol/l.

4.10. Дијагноза на метаболичен синдром

Да исполнува најмалку три од следниве пет критериуми [89]:

- Централна дебелина: обем на половината ≥ 88 cm
- Триглицериди на гладно $\geq 1,70$ mmol/L или специфичен третман за дислипидемија
- Серумски ХДЛ холестерол $< 1,29$ mmol/L
- Покачена гликемија на гладно $\geq 5,6$ mmol/l или претходно дијагностициран дијабетес тип 2 или примање терапија за дијабетес
- Хипертензија, крвен притисок $\geq 130/\geq 85$ mmHg или примање антихипертензивна терапија

5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov test и Shapiro Wilk's test а користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со: просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк.

За компарирање на групите со и без експлоративна киретажа, групите перименопауза и постменопауза, групите функционални и органски крварења и групите со и без метаболичен синдром во однос на анализираните варијабли, беа користени непараметарски и параметарски тестови за независни примероци (Fisher exact test, Chi-square test, Student t-test for independent samples и Mann-Whitney test).

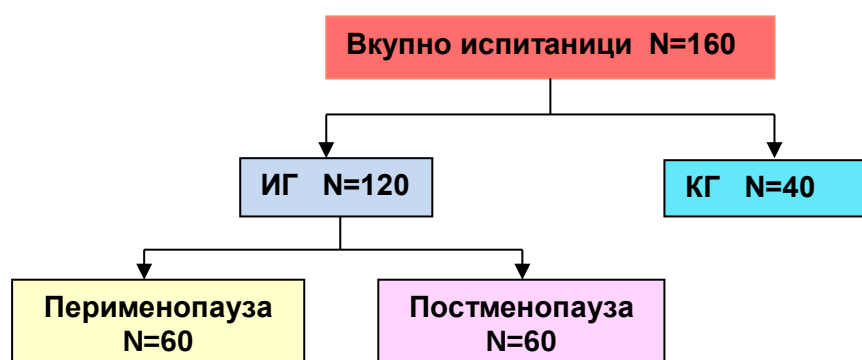
Испитуваните корелации на возраста, BMI и должината на постменопауза со коскените биомаркери беа анализирани со Pearson-овиот коефициент на линеарна корелација (r).

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Податоците од интерес се прикажани табеларно и графички.

6. РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето учествуваа 160 испитанички, пациентки од ЈЗУ Специјална болница за гинекологија и акушерство „Мајка Тереза“- Скопје, кои за остварување на целите на истражувањето беа поделени во две групи: испитувана група (ИГ) составена од 120 пациентки кај кои е извршена фракционирана експлоративна киретажа поради медицинска индикација, и контролна група (КГ) составена од 40 пациентки без извршена експлоративна киретажа. Испитуваната група беше поделена во 2 подгрупи, во кои подеднакво беа застапени пациентки во перименопауза и пациентки во постменопауза.



Слика 12. Испитувани групи

Во табела 1 прикажана е дистрибуцијата на пациентките од испитуваната група во однос на хистопатолошкиот наод. Согласно добиените резултати најчеста патохистолошка дијагноза е Ендометријален полип – 45%(54 испитанички).

Табела 1. Дистрибуцијата на пациентките од ИГ во однос на хистопатолошкиот наод

ХП	n (%)
Ендометријален полип	54 (45)
Ендометријална атрофија	16 (13.33)
Ендометријална хиперплазија без атипија	23 (19.17)
Ендометријален аденокарцином	8 (6.67)
Продолжено и неадекватно естрогено делување	15 (12.5)
Дефициентна секреторна фаза	4 (3.33)

Пациентките од перименопаузалната и постменопаузалната подгрупа сигнификантно се разликуваа во однос на патохистолошкиот наод ($p=0.00006$).

Табела 2. Хистопатолошки наоди во перименопауза и постменопауза

НР дијагноза	групи			p-level
	n	перименопауза	постменопауза	
Ендометријален полип	54	27 (45%)	27 (45%)	X ² =26.99 **p=0.00006
Ендометријална атрофија	16	0	16 (26.67%)	
Ендометријална хиперплазија без атипија	23	14 (23.33%)	9 (15%)	
Ендометријален аденокарцином	8	3 (5%)	5 (8.33%)	
Продолжено и неадекватно естрогено делување	15	12 (20%)	3 (5%)	
Дефициентна секреторна фаза	4	4 (6.67%)	0	

X² (Pearson Chi-square)

**p<0.01

6.1. Компаративна анализа – испитувана група наспроти контролна група

Пациентките со извршена експлоративна киретажа беа на возраст од 40 до 73 години, со просечна возраст од 52.7 ± 8.4 години, а пациентките без експлоративна киретажа беа на возраст од 40 до 62 години, со просечна возраст од 46.6 ± 6.4 години. Тестирана е разликата во просечната возраст на пациентките од испитуваната и контролната група. За $p=0.000039$, пациентките со експлоративна киретажа беа значајно постари од пациентките без ваква интервенција (табела 3, слика 13)

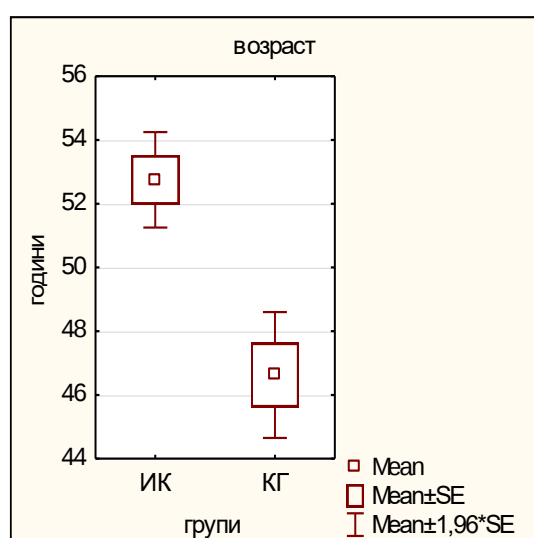
Табела 3. Дистрибуција според возраст на пациентките

возраст	ИГ	КГ	p-level
mean $\pm$ SD	52.7 ± 8.4	46.6 ± 6.4	t=4.23
min – max	40 – 73	40 – 62	***p=0.000039

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа

t(Student t-test) ***p<0.0001

КГ- без фракционирана експлоративна киретажа



Слика 13. Просечна возраст на пациентките – ИГ и КГ

Пациентките од групите со и без експлоративна киретажа беа слични, односно хомогени во однос на етничката припадност ($p=0.55$) (табела 4).

Табела 4. Дистрибуција според етничката припадност

националност	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-level
македонка	59	42 (35)	17 (42.5)	$\chi^2=1.2$ $p=0.55$
албанка	84	66 (55)	18 (45)	
турчинка	5	3 (2.5)	2 (5)	
србинка	2	2 (1.67)	0	
босанка	7	6 (5)	1 (2.5)	
ромка	3	1 (0.83)	2 (5)	

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа

 χ^2 (Pearson Chi-square)

КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

Пациентките од ИГ најчесто имаа завршено основно образование -57 (47.5%), пациентките од КГ најчесто имаа завршено средно образование – 22 (55%). Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во степенот на образование меѓу пациентките од испитуваната и контролна група ($p=0.079$) (табела 5).

Табела 5. Дистрибуција според степенот на образование на пациентките

образование	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-level
основно	68	57 (47.5)	11 (27.5)	$\chi^2=5.07$ $p=0.079$
средно	72	50 (41.67)	22 (55)	
вишо/високо	20	13 (10.83)	7 (17.5)	

ИГ- со фракционирана експлоративна

 χ^2 (Pearson Chi-square)

КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

Просечниот индекс на телесна маса имаше вредност од $30.0 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ во групата пациентки кај кои беше извршена експлоративна киретажа (ИГ), а $25.5 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ во групата пациентки без оваа интервенција (КГ). Разликата од 4.5 kg/m^2 се потврди како статистички сигнификантна, за $p<0.0001$.

Согласно вредностите на индексот на телесната маса, нормална телесна тежина беше измерена поретко кај пациентките од ИГ – кај 13 (10.8%) vs 17 (42.5%). Овие пациентки поретко од пациентките од КГ беа и преобезни – 47 (39.2%) vs 18 (45%), а почесто беа обезни – 40 (33.3%) vs 5 (12.5%). Тешка и екстремно тешка гојазност беше регистрирана само во ИГ – 16 (13.3%) и 4 (3.3%), соодветно. Опишаните разлики во дистрибуцијата на пациентки со нормална тежина, преобезитет, обезитет, тежок и екстреман обезитет меѓу испитуваната и контролна група беа статистички сигнификантни, за $p<0.0001$ (табела 6, слика 14 и 14б).

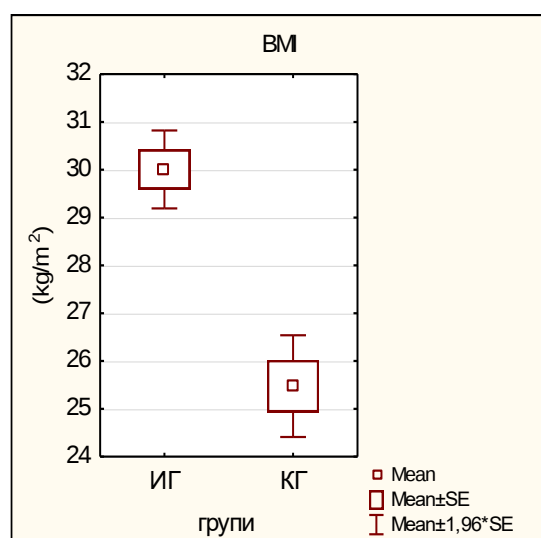
Пациентките од ИГ има сигнификантно поголем обем на половина, во однос на тие од КГ (96.1 ± 11.4 vs $83.3 \pm 9.9 \text{ cm}$, $p<0.0001$) (табела 6, слика 14а и 14б).

Табела 6. Дистрибуција според вредноста на BMI и обем на половина

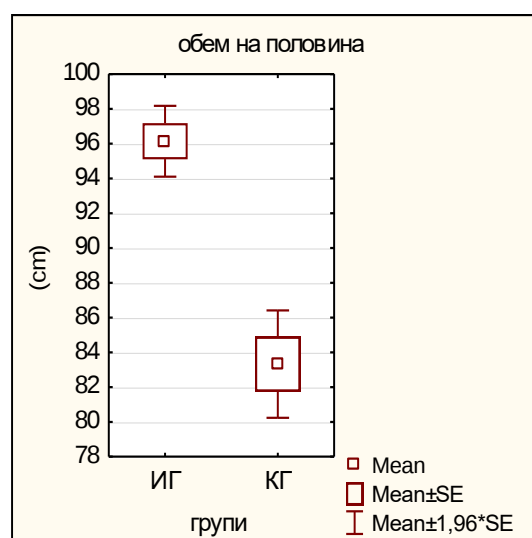
варијабла	групи			p-level
	n	ИГ	КГ	
BMI (kg/m ²)				
mean ±SD	30.0 ± 4.5		25.5± 3.4	t=5.8
min – max	20 – 44		19 – 33	***p=0.000000
нормална тежина n(%)	30	13 (10.83)	17 (42.5)	X ² =27.6 ***p=0.000015
преобезитет n(%)	65	47 (39.17)	18 (45)	
обезитет n(%)	45	40 (33.33)	5 (12.5)	
тежок обезитет n(%)	16	16 (13.33)	0	
екстремн обезитет n(%)	4	4 (3.33)	0	
обем на половина (cm)				
mean ±SD	96.1 ± 11.4		83.3 ± 9.9	t=6.35
min – max	74 – 129		65 – 104	***p=0.000000

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа
КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

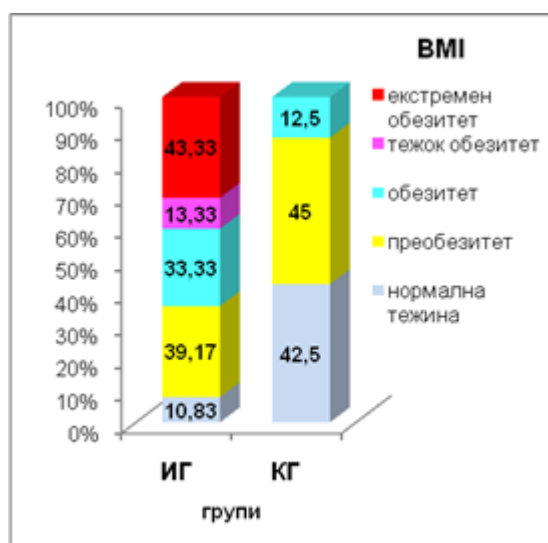
t(Student t-test) ***p<0.0001



Слика 14. Просечни вредности на BMI



Слика 14а. Просечни вредности на обемот на половина



Слика 14б. Дистрибуција на пациентките според вредноста на BMI

Просечната возраст за прва менструација е слична во двете групи, и изнесува околу 13 години (p=0.8). Најраната возраст за прва менструација во ИГ е 10 години – 2 (1.7%), најкалната возраст

е 17 години – 3 (2.5%). Најраната возраст за прва менструација во КГ е 12 години – 7 (17.5%), најкалната возраст е 15 години – 5 (12.5%).

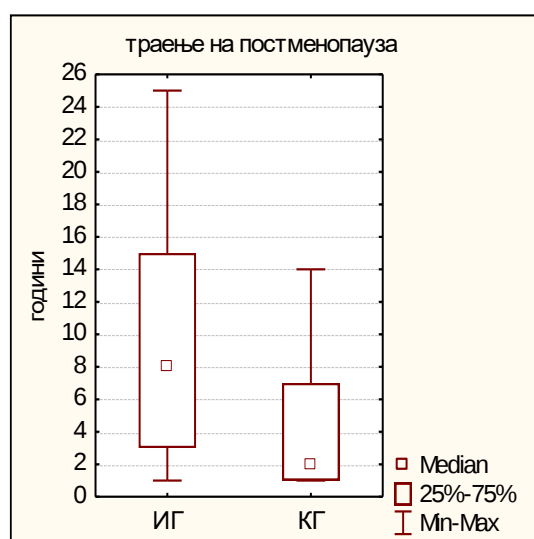
Постменопаузата сигнификантно подолго траела во групата пациентки со експлоративна киретажа ($p=0.0016$). Просечното време на траење на постменопаузата изнесува 8 и 2 години, соодветно во испитуваната и контролна група (табела 7, слика 15).

Табела 7. Дистрибуција според возраст на прва менструација и времетраење на постменопауза

варијабла	групи			p-level
	n	ИГ	КГ	
прва менструација (возраст)				
mean ±SD	13.37 ± 1,3		13.32 ± 0.9	t=0,23
min – max	10 – 17		12 – 15	p=0.82
10 n(%)	2	2 (1.67)	0	
11 n(%)	3	3 (2.5)	0	
12 n(%)	27	20 (16.67)	7 (17.5)	
13 n(%)	63	45 (37.5)	18 (45)	
14 n(%)	43	33 (27.5)	10 (25)	
15 n(%)	15	10 (8.33)	5 (12.5)	
16 n(%)	16	4 (3.33)	0	
17 n(%)	17	3 (2.5)	0	
траење на постменопауза (год)				
mean ±SD; min – max	9.3± 6.8; 1-25		4.1± 3.9;1-14	Z=3.1
median(IOR)	8(3 – 15)		2(1 – 7)	**p=0.0016

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа
КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

t(Student t-test) **p<0.01
Z(Mann-WhitneyU test)



Слика 15. Просечното време на траење на постменопауза

Редовни менструални циклуси значајно поретко имале пациентките кај кои беше извршена експлоративна киретажа – 82 (68.3%) vs 36 (90%); $p=0.007$ (табела 8, слика 16).

Табела 8. Дистрибуција на пациентките според редовноста на менструалните циклуси

редовни менструални циклуси	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-level
да	118	82 (68.33)	36 (90)	$\chi^2=7.3$ **p=0.007
не	42	38 (31.67)	4 (10)	

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа
КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

χ^2 (Pearson Chi-square) **p<0.01



Слика 16. Дистрибуција на пациентките според редовноста на менструалните циклуси

Пациентките од испитуваната и контролна група не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на родени деца ($p=0.54$), и во однос на бројот на абортуси ($p=0.27$). Нулипари беа 5% пациентки со и без експлоративна киретажа. Пациентките од двете групи најчесто родиле 2 деца – 52 (43.3%) и 17 (42.5%), соодветно за испитуваната и контролната група. Без историја за абортус беа 65 (54.2%) пациентки од ИГ и 16 (40%) од КГ. Со еден абортус беа 23 (19.2%) пациентки од ИГ и 12 (30%) од КГ.

Редовни прегледи на гинеколог практикувале несигнификантно почесто пациентките без експлоративна киретажа – 60%(24) vs 44.2%(53), $p=0.083$ (табела 9).

Табела 9. Дистрибуција според број на родени деца, број на абортуси и редовност на прегледи

варијабла	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-level
број на родени деца				
0	8	6 (5)	2 (5)	Z=0.6 p=0.54
1	21	14 (11.67)	7 (17.5)	
2	69	52 (43.33)	17 (42.5)	
3	37	29 (24.17)	8 (20)	
4	17	14 (11.67)	3 (7.5)	
5	5	2 (1.67)	3 (7.5)	
6	2	2 (1.67)	0	
9	1	1 (0.83)	0	
број на абортуси				
0	81	65 (54.17)	16 (40)	Z=1.1 p=0.27
1	35	23 (19.17)	12 (30)	
2	31	22 (18.33)	9 (22.5)	
3	3	3 (2.5)	0	
4	7	5 (4.17)	2 (5)	
5	2	1 (0.83)	1 (2.5)	
6	1	1 (0.83)	0	
редовен преглед кај гинеколог				
да	77	53 (44.17)	24 (60)	X ² =3.01 p=0.083
не	83	67 (55.83)	16 (40)	

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа
КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

X² (Pearson Chi-square)
Z (Mann-Whitney U test)

Анализата на присутни коморбидитети ги опфати дијабетесот, високиот притисок и претходни скршеници на коски.

Анамнеза за хипертензија имаа 63 (52.5%) испитанички од ИГ и 14 (35%) од КГ, а на граница на сигнификантност беше тестираната разлика во зачестеноста на хипертензија меѓу пациентките со и без експлоративна киретажа ($p=0.055$).

Анамнеза за дијабетес мелитус имаа 10 (8.3%) испитанички од ИГ и 2 (5%) од КГ, но без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.49$).

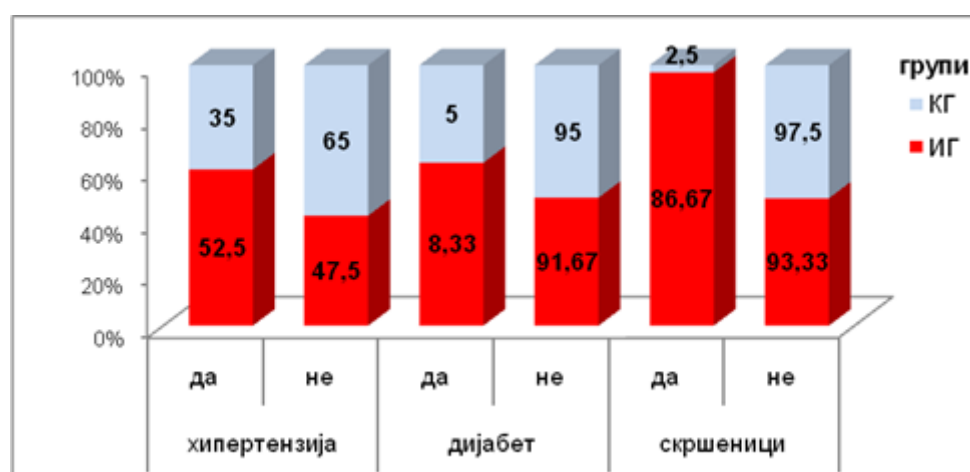
Несигнификантна беше разликата меѓу двете групи и во однос на зачестеноста на скршеници ($p=0.32$). Податок за претходни скршеници беше добиен од 8 (6.7%) пациентки од ИГ и една пациентка од КГ (табела 10, слика 17).

Табела 10. Дистрибуција според анамнеза за хипертензија, дијабет и претходни скршеници

варијабла	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-level
хипертензија				
да	77	63 (52.5)	14 (35)	X ² =3.7 p=0.055
не	83	57 (47.5)	26 (65)	
дијабет				
да	12	10 (8.33)	2 (5)	X ² =0.5 p=0.49
не	148	110 (91.67)	38 (95)	
скршеници				
да	9	8 (6.67)	1 (2.5)	X ² =0.98 p=0.32
не	151	112 (93.33)	39 (97.5)	

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа
КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

χ^2 (Pearson Chi-square)



Слика 17. Дистрибуција според анамнеза за хипертензија, дијабет и претходни скршеници

Во периодот на изведување на студијата, активни пушачи биле ист процент на пациентки од двете групи (32.5%). Пациентките од двете групи не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на дневно испушени цигари (median 10 vs 5; $p=0.37$) (табела 11).

Табела 11. Дистрибуција според анамнеза за пушење

табела 11. дистрибуција според анкетеза за пушење				
варијабла	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-level
пушач				
да	52	39 (32.5)	13 (32.5)	
не	108	81 (67.5)	27 (67.5)	
број цигари на ден				
mean ±SD		13.0 ± 8.5	10.0 ± 7.5	Z=0.87
median (IQR)		10 (5– 20)	5 (5 – 20)	p=0.37

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа

Z(Mann-Whitney U test)

КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

Фамилијарна анамнеза за дијабет имаа 37 (30.8%) пациентки од ИГ и 7 (17.5%) од КГ, додека фамилијарна анамнеза за висок притисок имаа 46 (38.3%) пациентки од ИГ и 18 (45%) од КГ. Двете групи испитанички не се разликуваа сигнификантно во однос на фамилијарната оптовареност со дијабет ($p=0.1$) и висок притисок ($p=0.46$) (табела 12).

Табела 12. Дистрибуција според фамилијарна анамнеза за хипертензија и дијабет

варијабла	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-level
дијабет во фамилија				
да	44	37 (30.83)	7 (17.5)	X ² =2.7 p=0.1
не	116	83 (69.17)	33 (82.5)	
хипертензија во фамилија				
да	64	46 (38.33)	18 (45)	X ² =0.6 p=0.46 ns
не	96	74 (61.67)	22 (55)	

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа

 χ^2 (Pearson Chi-square)

КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

Зачестеноста на примање суплементи на витамин Д и калциум не се разликуваше сигнификантно меѓу испитуваната и контролна група ($p>0.05$). Витамин Д примале 19 (15.8%) пациентки од ИГ и 31 (22.5%) од КГ; а калциум примале 16 (13.3%) пациентки од ИГ и 5 (12.5%) од КГ (табела 13).

Табела 13. Дистрибуција според анамнеза за примање суплементи на витамин Д и калциум

варијабла	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-level
суплемент –витамин Д				
да	28	19 (15.83)	9 (22.5)	X ² =0.9 p=0.34 ns
не	132	101 (84.17)	31 (77.5)	
суплемент - калциум				
да	21	16 (13.33)	5 (12.5)	X ² =0.02 p=0.89 ns
не	139	104 (86.67)	35 (87.5)	

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа

 χ^2 (Pearson Chi-square)

КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

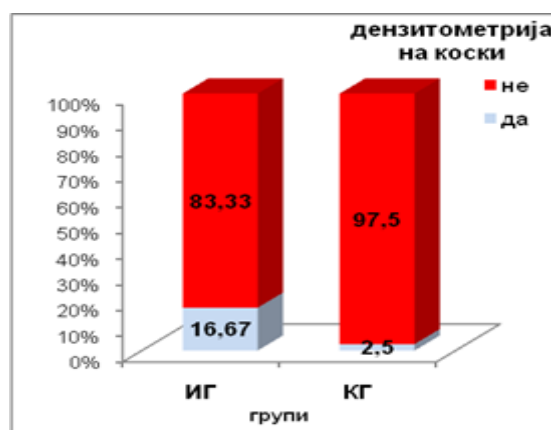
Коскена дензитометрија сигнификантно почесто правеле испитаничките од ИГ, односно 20 (16.7%) пациентки наспроти само 1 испитаничка од КГ ($p=0.022$). Пациентките од ИГ правеле дензитометрија просечно пред 3.4 ± 1.8 години, пациентката од КГ направила дензитометрија пред 3 години (табела 14, слика 18).

Табела 14. Дистрибуција според анамнеза за направена дензитометрија

дензитометрија на коски	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-level
да	21	20 (16.67)	1 (2.5)	$X^2=5.28$ $*p=0.022$
не	139	100 (83.33)	39 (97.5)	

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа
КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

X^2 (Pearson Chi-square) $*p<0.05$



Слика 18. Дистрибуција според анамнеза за направена дензитометрија

Со ултразвучно мерење беше одредувана вредноста на антеропостериорен дијаметар на утерус (APd) и дебелината на ендометриумот.

APd на утерус имаше просечна вредност од 44 ± 11.2 mm во ИГ, 35.4 ± 1.4 mm во КГ, и разликата од 8.6 mm се потврди како статистички сигнификантна, за $p=0.00003$.

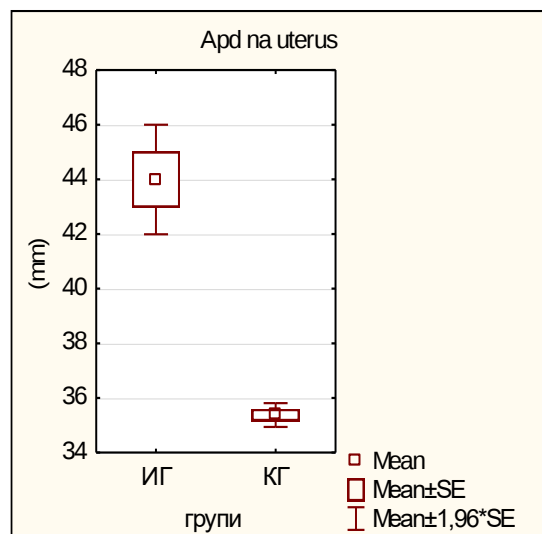
Во ИГ беше измерена просечна дебелина на ендометриумот од 11.9 ± 4.8 mm, во КГ од 9.3 ± 3.5 mm, разликата од 2.6 mm се потврди како статистички сигнификантна, за $p=0.0016$.

Пациентките со експлоративна киретажа имаа значајно поголема вредност на APd на утерус и значајно поголема дебелина на ендометриумот (табела 15, слика 19 и 19a).

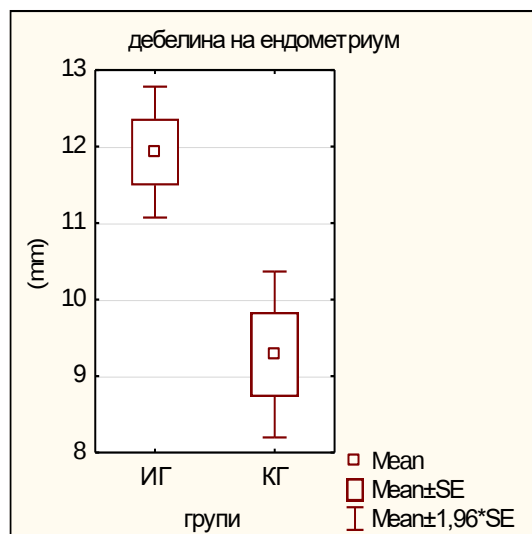
Табела 15. Дистрибуција според APd на утерус и дебелината на ендометриумот

варијабла	ИГ	КГ	p-level
APd на утерус (mm)			
mean ±SD	44± 11.2	35.4± 1.4	t=4.8
min – max	25 – 78	31 – 42	***p=0.00003
дебелина на ендометриум (mm)			
mean ±SD	11.9 ± 4.8	9.3 ± 3.5	t=3.2
min – max	4 – 26	2.1 – 16	**p=0.0016

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа t (Student t-test) $**p<0.01$; $***p<0.0001$
КГ- без фракционирана експлоративна киретажа



Слика 19. Просечни вредности на APd на утерус



Слика 19а. Просечна дебелина на ендометриум

Систолниот и дијастолниот притисок имаа сигнификантно повисоки вредности во ИГ ($p=0.00017$ и $p<0.0001$,соодветно).

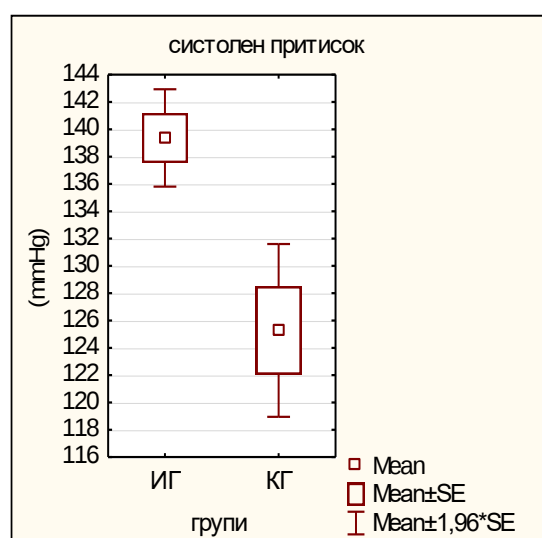
Просечниот систолен притисок во групата со и без експлоративна киретажа изнесуваше 139.4 ± 19.9 и 125.3 ± 20.4 mmHg, соодветно. Дијастолниот крвен притисок во групата со и без експлоративна киретажа изнесуваше 87.6 ± 10.3 и 77.7 ± 9.4 mmHg, соодветно (табела 16, слика 20,20а).

Табела 16. Дистрибуција според висината на крвниот притисок

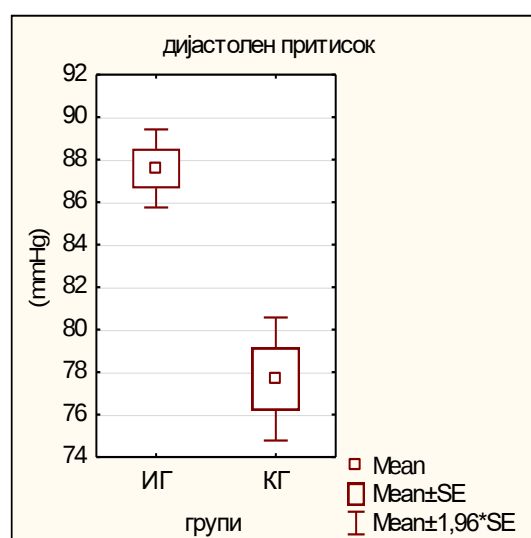
варијабла	ИГ	КГ	p-level
систолен притисок (mmHg)			
mean $\pm$ SD	139.4 ± 19.9	125.3 ± 20.4	$t=3.85$
min – max	48 – 192	90 – 173	***$p=0.00017$
дијастолен притисок (mmHg)			
mean $\pm$ SD	87.6 ± 10.3	77.7 ± 9.4	$t=5.4$
min – max	50 – 114	60 – 96	***$p=0.000000$

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа
КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

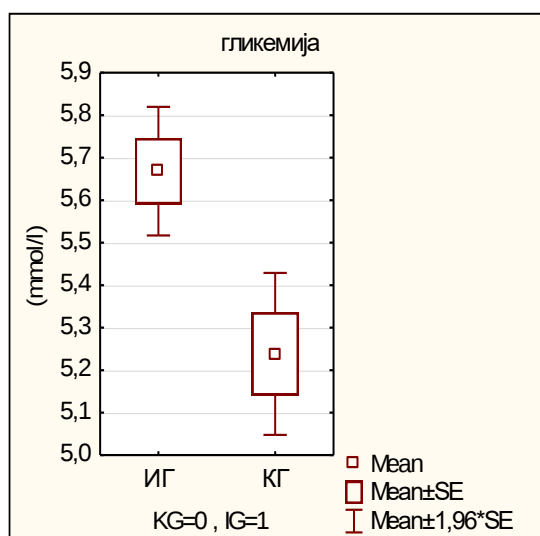
t(Student t-test) *** $p<0.0001$



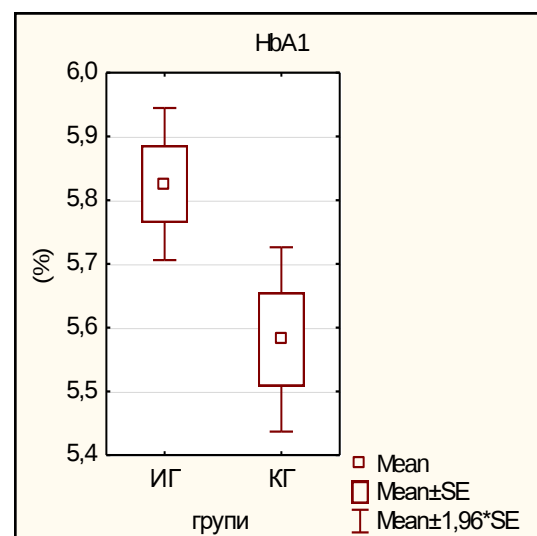
Слика 20. Просечни вредности на систолен притисок



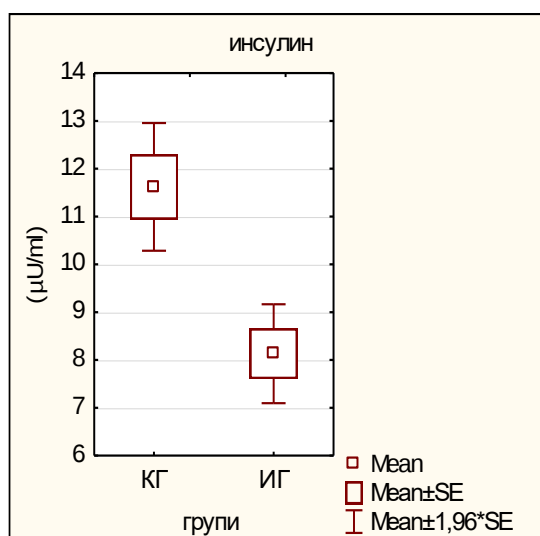
Слика 20а. Просечни вредности на дијастолен притисок



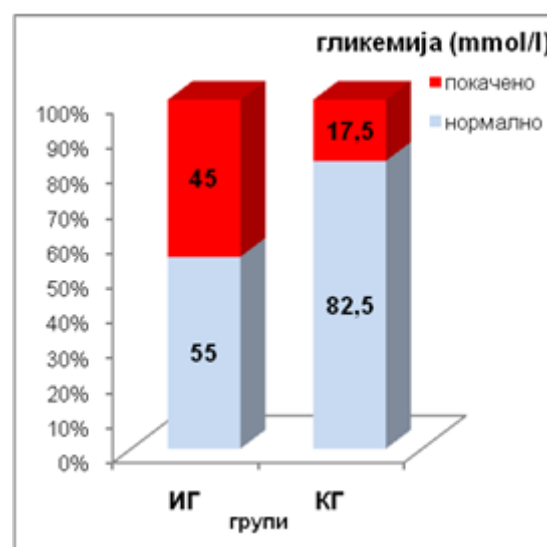
Слика 21. Просечни вредности на гликемија



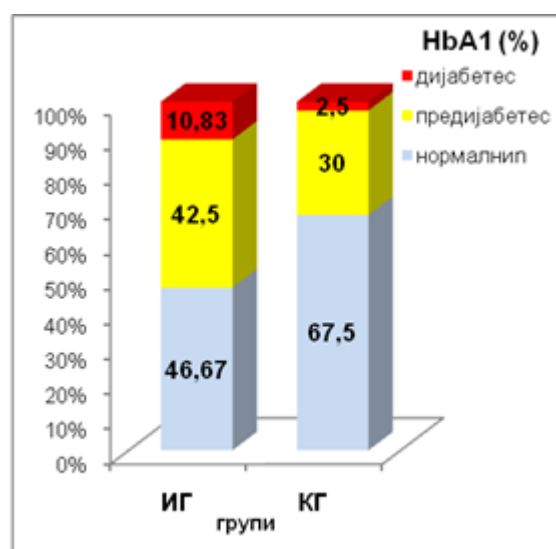
Слика 21а. Просечни вредности на HbA1c



Слика 21б. Просечни вредности на инсулин



Слика 21в. Дистрибуција според вредностите на гликемија



Слика 21г.Дистрибуција според вредностите на HbA1c



Слика 21д.Дистрибуција според вредностите на инсулин

Пациентките од испитуваната и контролната група не се разликуваа сигнификантно во однос на тиреостимулирачкиот хормон TSH ($p=0.79$). Медијалните вредности на TSH изнесуваа 2 и 1.9 mU/l, соодветно во испитуваната и контролната група. Зголемени серумски концентрации на TSH (>4.2 mU/l) почесто беа измерени во групата со експлоративна киретажа, односно кај 7.5% (9 пациентки) од ИГ и кај една пациентка од КГ, но без потврдена статистичка сигнификантност ($p=0.26$) (табела 18).

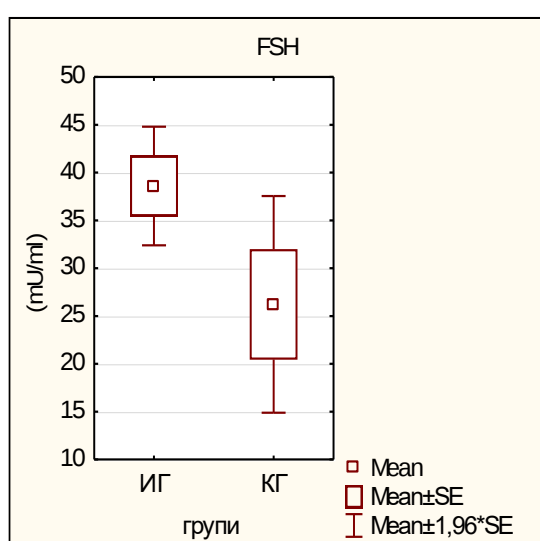
Просечните вредности на слободен тироксин во серум беа слични во двете групи ($p=0.87$). Намалени вредности (<10.3 mU/l) беа измерени само во ИГ и тоа кај 4 пациентки (3.3%) пациентки. Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациентки од двете групи, во однос на нормални и намалени вредности на серумски fT4 ($p=0.24$) (табела 18).

Серумските концентрации на FSH беа сигнификантно повисоки во ИГ во споредба со КГ (median 25 vs 8; $p=0.00085$) (табела 18, слика 22).

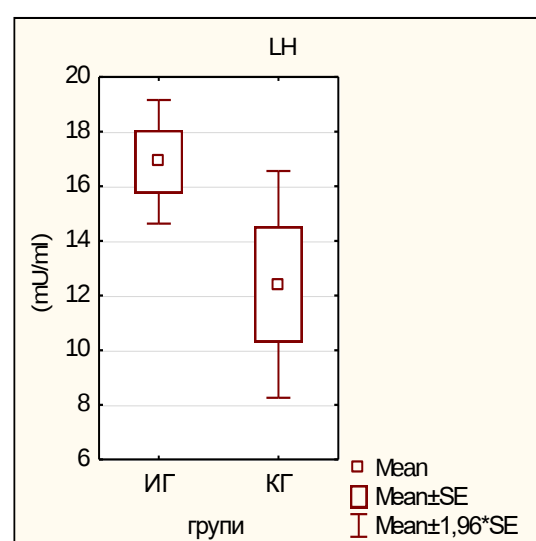
LH презентираше сигнификантно повисоки серумски вредности во ИГ (median 13.3 vs 6.8mU/ml, $p=0.014$) (табела 18, слика 22а).

Пациентките од ИГ имаа сигнификантно пониски серумски вредности на естрадиол од пациентките од КГ (median 33.6 vs 103.1pg/ml; $p=0.001$) (табела 18, 22б).

Паратхормонот имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентките од ИГ споредено со контролата (median 48.7 vs 40.8, $p=0.00059$); 24 (20%) пациентки од ИГ и 2 (5%) од КГ имаа серумски вредности на PTH повисоки од 65 pg/ml. За $p=0.025$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во зачестеност на зголемени серумски концентрации на PTH меѓу пациентките со и без експлоративна киретажа (табела 18, слика 22в, 22г).



Слика 22. Просечни вредности на FSH



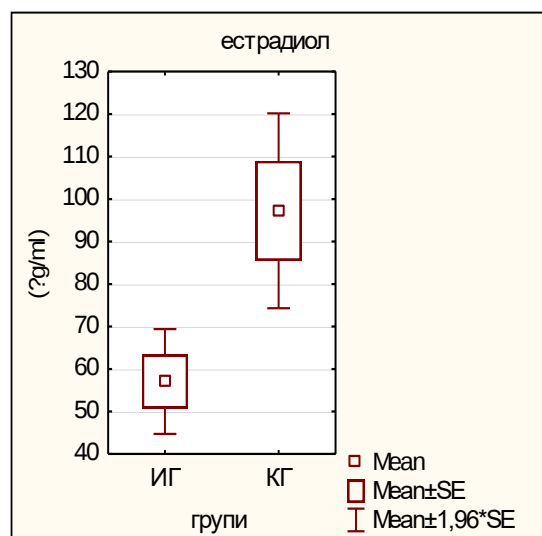
Слика 22а. Просечни вредности на LH

Табела 18. Серумски вредности на TSH, fT4, FSH, LH, естрадиол и PTH во испитуваните групи

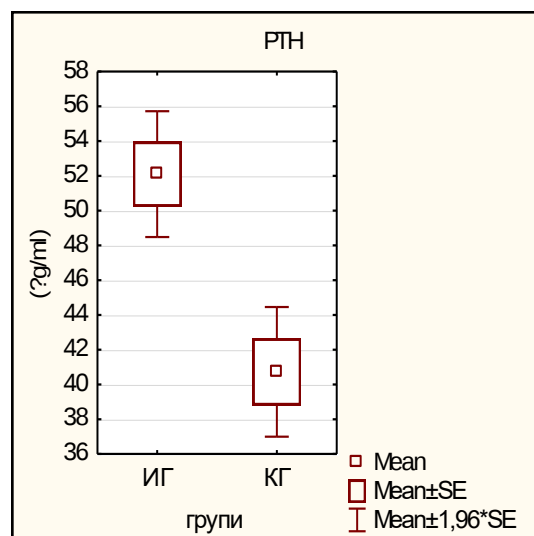
варијабла	групи			p-level
	n	ИГ	КГ	
TSH (mU/l)				
mean ±SD		2.4 ± 1.7	2.2± 1.0	Z=0.25
median (IQR)		2.0 (1.4 – 2.9)	1.9 (1.3 – 2.8)	p=0.79
нормално n(%)	150	111 (92.5)	39 (97.5)	χ²=1.28
покачено n(%)	10	9 (7.5)	1 (2.5)	p=0.26
fT4 (pmol/l)				
mean ±SD		14.7±1.2	14.6 ±1.1	t=0.16
min – max		10 – 22	10.5 – 20	p=0.87
намалено n(%)	4	4 (3.33)	0	χ²=1.37
нормално n(%)	156	116 (96.67)	40 (100)	p=0.24
FSH (mU/ml)				
mean ±SD		38.6 ± 34.7	26.2 ± 36.6	Z=3.34
median (IQR)		25(25.1 – 60.3)	8(8.9 – 30.7)	***p=0.00085
LH (mU/ml)				
mean ±SD		16.9 ± 12.6	12.4 ± 13.4	Z=2.46
median (IQR)		13.3 (6.6 – 27.01)	6.8(5.2 – 11.2)	*p=0.014
естрадиол (pg/ml)				
mean ±SD		57.1 ± 68.9	97.2 ± 74.02	Z=3.27
median (IQR)		33.6(10.5 – 71.0)	103.1(33.2 – 146.9)	**p=0.001
PTH (pg/ml)				
mean ±SD		52.1± 20.2	40.7 ± 12.04	Z=3.4
median (IQR)		48.7(37.4 – 60.8)	40.8(31.9 – 46.8)	***p=0.00059
намалено n(%)	1	1 (0.83)	0	норм vs покач χ²=5.0 *p=0.025
нормално n(%)	133	95 (79.17)	38 (95)	
покачено n(%)	26	24 (20)	2 (5)	

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа
 КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

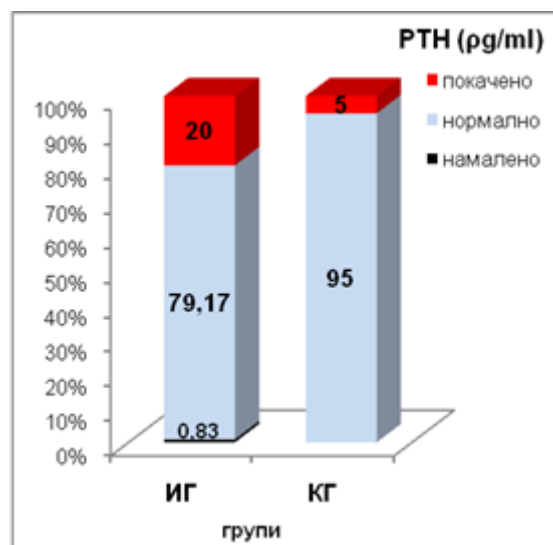
t(Student t-test) *p<0.05 **p<0.01***p<0.0001
 χ^2 (Pearson Chi-square)
 Z (Mann-Whitney U test)



Слика 22б. Просечни вредности на естрадиол



Слика 22в. Просечни вредности на PTH



Слика 22г. Дистрибуција според вредностите на РТН

Маркерот за коскена изградба остеокалцин имаше медијални вредности во серум од 21.7 ng/ml во ИГ и 19.5 ng/ml во КГ. Разликата во серумските вредности на остеокалцин меѓу групите со и без експлоративна киретажа беше статистички сигнификантна за $p=0.048$. Покачени вредности на остеокалцин беа измерени само кај 4 пациентки, сите од ИГ, но без потврдена статистичка сигнификантност меѓу двете групи ($p=0.23$) (табела 19, слика 23).

Несигнификантна беше разликата во серумските концентрации на маркерот за коскена разградба β Cross Laps меѓу испитуваната и контролна група (median 0.25 vs 0.22, $p=0.085$). β Cross Laps во серум беше покачен кај 15 (12.5%) пациентки со експлоративна киретажа и кај 8 (20%) пациентки без експлоративна киретажа, а разликата не беше статистички сигнификантна ($p=0.24$) (табела 19).

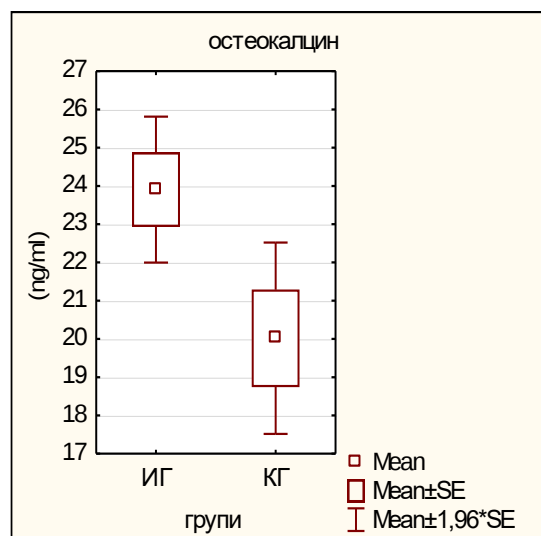
Сигнификантно пониски вредности на витамин Д во серум беа измерени кај пациентките од ИГ ($p=0.00004$). Медијалните вредности на овој витамин беа 12 и 20.5 ng/ml, соодветно во испитуваната и контролната група. Намален витамин Д во серум (<20 ng/ml) беше сигнификантно почест наод кај пациентките со експлоративна киретажа, споредено со пациентките без оваа интервенција – кај 92 (76.7%) и 19 (47.5%), соодветно во испитуваната и контролната група ($p=0.001$) (табела 19, слика 23а,23б).

Табела 19. Вредности на остеокалцин, β Cross Laps и витамин Д

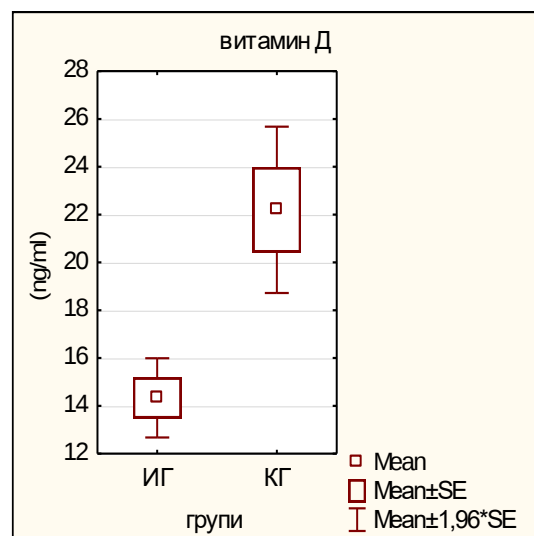
варијабла	групи			p-level
	n	ИГ	КГ	
остеокалцин (ng/ml)				
mean ±SD		23.9 ± 10.7	20.0 ± 8.1	Z=1.97
median (IQR)		21.7(15.0 – 31)	19.5(13.3 – 24.5)	*p=0.048
намален n(%)	21	14 (11.67)	7 (17.5)	норм vs покач X²=1.3 p=0.23
нормален n(%)	135	102 (85)	33 (82.5)	
покачен n(%)	4	4 (3.33)	0	
β Cross Laps (ng/ml)				
mean ±SD		0.28 ± 0.13	0.24 ± 0.11	Z=1.72
median (IQR)		0.25 (0.17 – 0.36)	0.22(0.16 – 0.28)	p=0.085
нормално n (%)	137	105 (87.5)	32 (80)	X²=1.37
покачен n(%)	23	15 (12.5)	8 (20)	p=0.24
витамин Д (ng/ml)				
mean ±SD		14.3 ± 9.3	22.2 ± 11.2	Z=4.13
median (IQR)		12.0(7.4 – 18.8)	20.5(13.9 – 30.5)	***p=0.00004
намалено n(%)	111	92 (76.67)	19 (47.5)	X²=10.9 **p=0.001
нормално n(%)	48	28 (23.33)	20 (50)	
покачено n(%)	1	0	1 (2.5)	

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа
КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

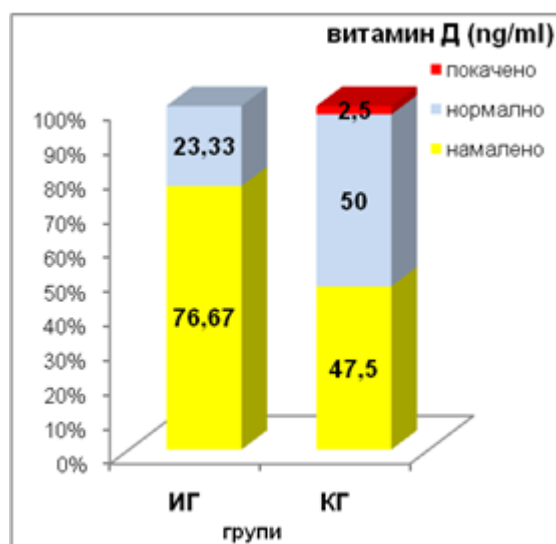
*p<0.05 **p<0.01***p<0.0001
X² (Pearson Chi-square)
Z (Mann-Whitney U test)



Слика 23. Просечни вредности на остеокалцин



Слика 23а. Просечни вредности на витамин Д



Слика 23б. Дистрибуција според нивоата на витамин Д

Пациентките со и без експлоративна киретажа не се разликуваа сигнификантно во однос на вкупниот холестерол ($p=0.093$). Просечните вредности на холестерол изнесуваа 5.3 ± 1.0 mmol/l во ИГ и 5.0 ± 0.9 mmol/l во КГ. Тестираната разлика во дистрибуција на нормални и покачени вредности на холестерол меѓу двете групи се потврди како статистички сигнификантна, и се должи на значајно почест наод на вкупен холестерол повисок од 5.5 mmol/l во ИГ – кај 51 пациентка (42.5%) vs 9 пациентки во КГ (22.5%), $p=0.024$ (табела 20, слика 24,24в).

Медијалните вредности на триглицериди изнесуваа 1.43 mmol/l во ИГ, 1.11 mmol/l во КГ, и разликата се потврди како статистички сигнификантна ($p=0.0016$). Со сигнификантност од $p=0.022$ се потврди значајно почестиот наод на покачени вредности на триглицериди (>2 mmol/l) во групата со експлоративна киретажа – кај 29 пациентки (24.2%) vs 3 (7.55%) во КГ (табела 20, слика 24а,24г).

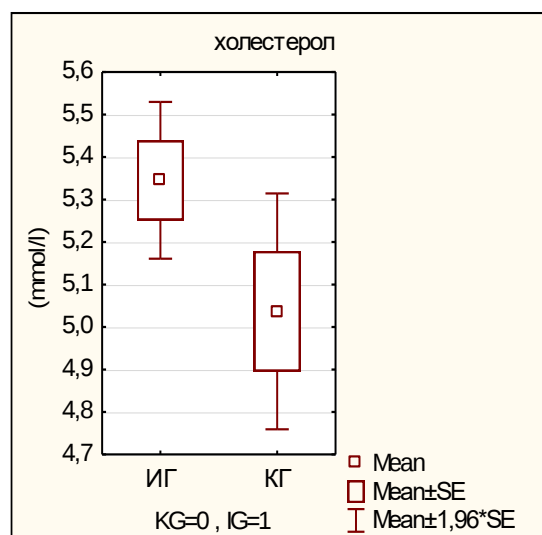
LDL холестеролот имаше несигнификантно повисоки просечни вредности во ИГ споредено со КГ (3.19 ± 0.8 vs 2.97 ± 0.8 mmol/l; $p=0.15$). Статистички несигнификантна беше и разликата во дистрибуција на пациентки со и без експлоративна киретажа во однос на зачестеност на нормални и покачени вредности на LDL холестерол ($p=0.2$); 30 пациентки (25%) од ИГ и 6 (15%) од КГ имаа вредности повисоки од 3.7 mmol/l (табела 20).

Просечните вредности на HDL холестерол не се разликуваа сигнификантно кај пациентките со и без експлоративна киретажа (1.45 ± 0.4 vs 1.58 ± 0.5 mmol/l, $p=0.1$). Двете групи не се разликуваа сигнификантно и во однос на дистрибуцијата на нормални и намалени вредности на HDL холестерол ($p=0.38$); кај 5 (4.2%) пациентки од ИГ и кај 3 (7.5%) од КГ беа измерени вредности пониски од 0.9 mmol/l (табела 20).

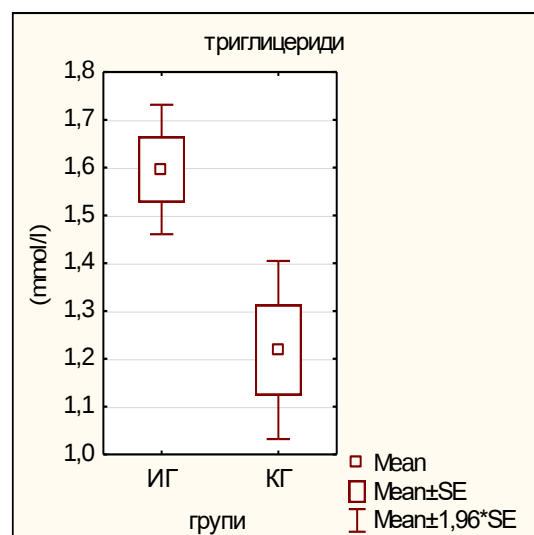
Табела 20. Вредности на холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол и триглицериди

варијабла	групи			p-level
	n	ИГ	КГ	
холестерол (mmol/l)				
mean ±SD		5.3 ± 1.0	5.0 ± 0.9	t=1.69
min – max		3.2 – 8.9	3.6 – 6.9	p=0.093
нормален n(%)	100	69 (57.5)	31 (77.5)	X ² =5.12
покачен n(%)	60	51 (42.5)	9 (22.5)	*p=0.024
триглицериди (mmol/l)				
mean ±SD		1.59 ± 0.8	1.22 ± 0.6	Z=3.15
median (IQR)		1.43 (1.03 – 1.99)	1.11 (0.81 – 1.42)	**p=0.0016
нормални n(%)	128	91 (75.83)	37 (92.5)	X ² =5.21
покачени n(%)	32	29 (24.17)	3 (7.5)	*p=0.022
LDL холестерол (mmol/l)				
mean ±SD		3.19 ± 0.8	2.97 ± 0.8	t=1.45
min – max		1.56 – 5.5	1.35 – 4.7	p=0.15
намален n(%)	18	13 (10.83)	5 (12.5)	норм vs покач
нормален n(%)	106	77 (64.17)	29 (72.5)	X ² =1.65
покачен n(%)	36	30 (25)	6 (15)	p=0.2
HDL холестерол (mmol/l)				
mean ±SD		1.45 ± 0.4	1.58 ± 0.5	t=1.63
min – max		0.78 – 2.64	0.71 – 2.84	p=0.1
намален n(%)	8	5 (4.17)	3 (7.5)	норм vs намал
нормален n(%)	135	106 (88.33)	29 (72.5)	Fisher exact
покачен n(%)	17	9 (7.5)	8 (20)	p=0.38

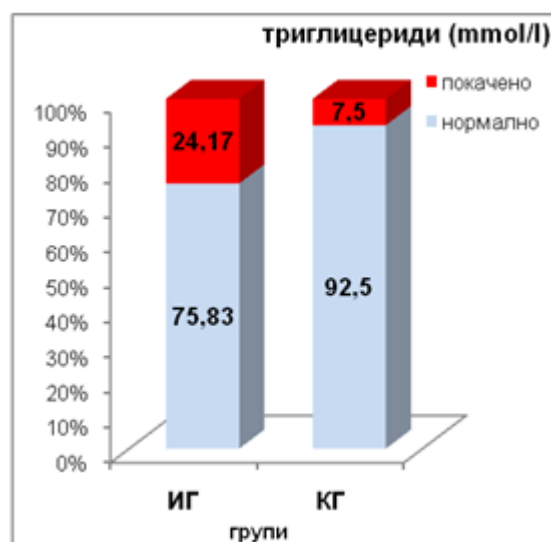
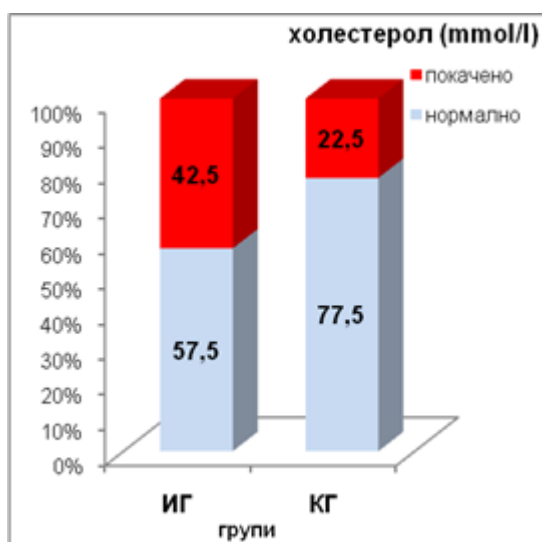
ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа t(Student t-test) *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.0001
 КГ- без фракционирана експлоративна киретажа Z (Mann-Whitney U test)



Слика 24. Просечни вредности на холестерол



Слика 24а. Просечни вредности на триглицериди



Слика 24в. Дистрибуција според нивото на холестерол Слика 24г. Дистрибуција според нивото на триглицериди

Вредностите на серумско железо беа слични во двете групи испитанички и без статистички сигнификантна разлика (median 15.3 и 16.2 $\mu\text{mol/l}$, соодветно во испитуваната и контролната група; $p=0.63$). Намалено серумско железо, односно пониско од 7 $\mu\text{mol/l}$ имаа 9 (7.5%) пациентки од ИГ и 2 (2.5%) пациентки од КГ, додека вредностите беа зголемени кај 7 (5.8%) пациентки од ИГ и кај 3 (7.5%) од КГ. Исто така без статистичка потврдена сигнификантност во дистрибуција на пациентки со и без експлоративна киретажа со нормално, намалено и покачено серумско железо ($p=0.63$) (табела 21).

На граница на сигнификантност ($p=0.052$) беше разликата во просечни вредности на јонизиран калциум во серум (1.18 ± 0.07 и 1.21 ± 0.08 , соодветно во групите со и без експлоративна киретажа) (табела 21).

Табела 21. Вредности на серумско железо и јонизиран калциум во испитуваните групи

варијабла	групи			p-level
	n	ИГ	КГ	
серумско железо (μmol/l)				
mean ±SD		15.8 ± 6.7	16.3± 5.9	Z=0.48
median (IQR)		15.3 (10.1 – 21.3)	16.2 (13.2 – 19.6)	p=0.63
намалено n(%)	11	9 (7.5)	2 (5)	Fisher exact p=0.63
нормално n(%)	139	104 (86.67)	35 (87.5)	
покачено n(%)	10	7 (5.83)	3 (7.5)	
Ca++ (mmol/l)				
mean ±SD		1.18 ± 0.07	1.21 ± 0.08	t=1.96
median (IQR)		0.95 – 1.42	1.08 – 1.4	p=0.052

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа t(Student t-test); Z (Mann-Whitney U test)

КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

во анализата се споредуваат нормални и намалени вредности

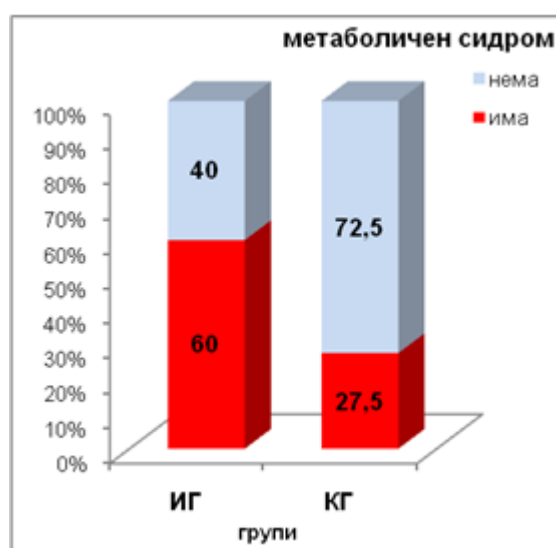
Метаболичен синдром беше сигнификантно почесто дијагностициран во ИГ. Кај 72 пациентки (60%) со експлоративна киретажа (од ИГ) и 11 пациентки (27.5%) без експлоративна киретажа (од КГ) беше присутен метаболичен синдром и оваа разлика беше статистички сигнификантна за $p=0.00037$ (табела 22, слика 25).

Табела 22. Дистрибуција на пациентките според присуството на метаболичен синдром

метаболичен синдром	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-level
има	83	72 (60.0)	11 (27.5)	$\chi^2=12.7$ ***p=0.00037
нема	77	48 (40.0)	29 (72.5)	

ИГ- со фракционирана експлоративна киретажа
КГ- без фракционирана експлоративна киретажа

χ^2 (Pearson Chi-square) ***p<0.0001



Слика 25. Дистрибуција на пациентките според присуството на метаболичен синдром

6.2. Компаративна анализа – перименопаузални наспроти постменопаузални

Пациентките од испитуваната група беа поделени во 2 подгрупи: 60 пациентки во перименопауза и 60 во постменопауза.

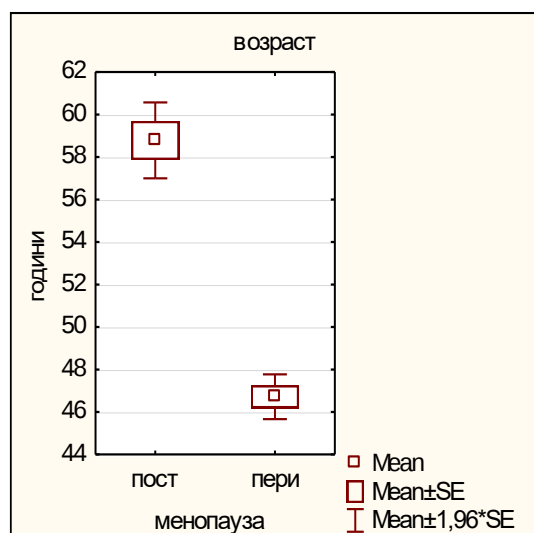
Пациентките од групата во перименопауза беа сигнификантно помлади од пациентките во постменопауза (46.7 ± 4.2 години vs 58.7 ± 7.1 години; $p<0.0001$) (табела 23, слика 26).

Табела 23. Дистрибуција според возраста

возраст	перименопауза	постменопауза	p-level
mean $\pm$ SD	46.7 ± 4.2	58.7 ± 7.1	$t=11.4$ ***p=0.000000
min – max	40 – 54	41 – 73	

t(Student t-test)

***p<0.0001



Слика 26. Просечна возраст на пациентките во постменопауза и перименопауза

Пациентките во постменопауза имаа сигнификантно повисок просечен индекс на телесна маса од пациентките во перименопауза (31.2 ± 4.9 vs 28.8 ± 3.8 kg/m²; $p=0.0033$). Со нормална тежина беа 9 (15%) пациентки во пери и 4 (6.7%) во постменопауза. Обезни и екстремно обезни почесто беа пациентките во постменопауза – 4 (6.7%) пациентки во постменопауза беа обезни, а ниту една во перименопауза; екстремно обезни беа 13 (21.7%) пациентки во постменопауза, а 3 (5%) во перименопауза. За $p=0.0079$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациентки со нормална тежина, преобезни, обезни, со тешка и екстремна обезност, меѓу перименопаузалната и постменопаузалната група (табела 24, слика 27,27б).

Обемот на половина имаше сигнификантно повисока просечна вредност кај пациентките во постменопауза во однос на тие во перименопауза (98.9 ± 12.4 cm vs 93.7 ± 9.7 cm; $p=0.018$) (табела 24, слика 27а).

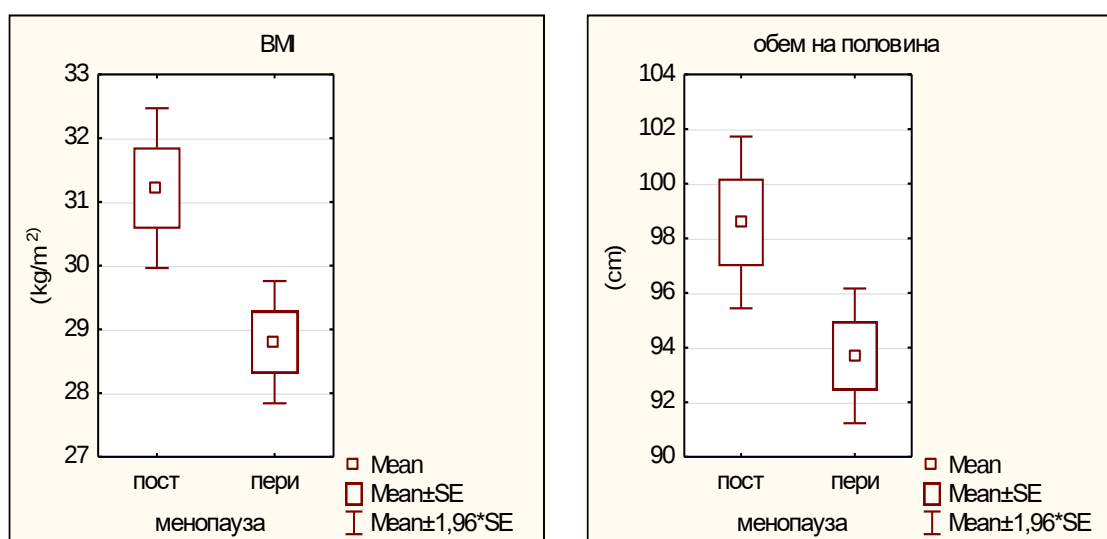
Табела 24. Body Mass Index и обем на половина во подгрупите на испитуваната група

варијабла	групи			p-level
	n	перименопауза	постменопауза	
BMI (kg/m ²)				
mean ±SD		28.80 ± 3.8	31.22 ± 4.9	t=3.002
min – max		20 – 35	24 – 44	**p=0.0033
нормална тежина n(%)	13	9 (15)	4 (6.67)	X ² =13.79 **p=0.0079
преобезитет n(%)	47	24 (40)	23 (38.33)	
обезитет n(%)	40	24 (40)	16 (26.67)	
тежок обезитет n(%)	4	0	4 (6.67)	
екстремн обезитет n(%)	16	3 (5)	13 (21.67)	
обем на половина (cm)				
mean ±SD		93.70 ± 9.7	98.58 ± 12.4	t=2.39
min – max		74 – 125	75 – 129	*p=0.018

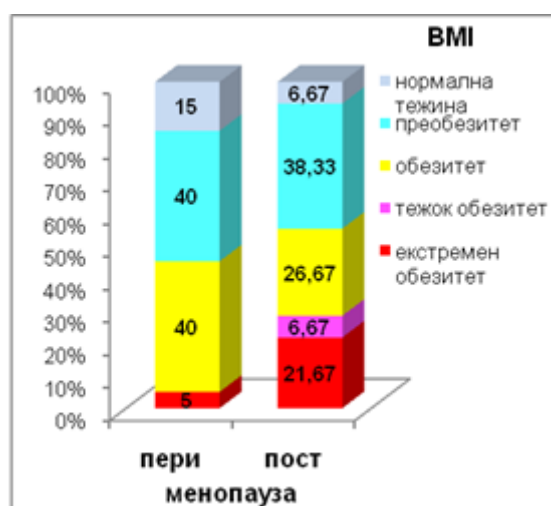
t(Student t-test)

X² (Pearson Chi-square)

*p<0.05 **p<0.01***p<0.0001



Слика 27. Просечни вредности на BMI во двете подгрупи Слика 27а. Просечни вредности на обем на половина



Слика 27б. Дистрибуција според вредностите на BMI

Пациентките од перименопаузалната и постменопаузалната група имаат слична просечна возраст на прва менструација (13.3 ± 0.8 години vs 13.5 ± 1.6 години, $p=0.43$).

Најраната возраст за прва менструација во перименопаузалната група е 11 години, а најкалната возраст е 15 години. Најраната возраст на прва менструација во постменопаузалната група е 10 години (табела 25).

Табела 25. Возраст на прва менструација во двете подгрупи

варијабла	групи			p-level
	n	перименопауза	постменопауза	
прва менструација (возраст)				
mean ±SD	13.28 ± 0.9		13.47 ± 1.6	t=0.79
min – max	11 – 15		10 – 17	p=0.43
10 n(%)	2	0	2 (3.33)	
11 n(%)	3	1 (1.67)	2 (3.33)	
12 n(%)	20	9 (15)	11 (18.33)	
13 n(%)	45	27 (45)	18 (30)	
14 n(%)	33	18 (30)	15 (25)	
15 n(%)	10	5 (8.33)	5 (8.33)	
16 n(%)	4	0	4 (6.67)	
17 n(%)	3	0	3 (5)	

t(Student t-test)

Редовни менструални циклуси значајно поретко имале пациентките од перименопаузалната група – 33 (55%) vs 49 (81.7%); $p=0.0017$ (табела 26, слика 28).

Табела 26. Дистрибуција според регуларност на менструалните циклуси

редовни менструални циклуси	n	перименопауза n (%)	постменопауза n (%)	p-level
да	82	33 (55)	49 (81.67)	$\chi^2=9.86$
не	38	27 (45)	11 (18.33)	**p=0.0017

 χ^2 (Pearson Chi-square)

**p<0.01



Слика 28. Дистрибуција на пациентките според регуларност на МЦ

Нулипари беа 3.3% пациентки од пери и 6.7% од постменопаузалната група. Пациентките од двете групи најчесто родиле 2 деца – 38.3%(23) и 48.3%(29), соодветно во перименопаузалната и постменопаузалната група (табела 27).

Немале абортус 66.7% (40) пациентки во перименопауза и 41.7% (25) пациентки во постменопауза. Во однос на бројот на абортуси, пациентките во перименопауза најчесто имале еден абортус (16.7%), пациентките во постменопауза најчесто имале два абортуси (23.3%) (табела 27). Пациентките од двете подгрупи не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот

на родени деца ($p=0.92$), додека сигнификантно се разликуваа во однос на број на абортуси ($p=0.007$). Значајно поголем број на абортуси имале пациентките од постменопаузалната група. На редовни гинеколошки прегледи оделе несигнификантно почесто пациентките во перименопауза (50%) во однос на тие во постменопауза (38.3%), $p=0.19$ (табела 27).

Табела 27. Дистрибуција според број на родени деца, абортуси и редовност на прегледи

варијабла	n	перименопауза n (%)	постменопауза n (%)	p-level
број на родени деца				
0	6	2 (3.33)	4 (6.67)	Z=0.1 p=0.92
1	14	10 (16.67)	4 (6.67)	
2	52	23 (38.33)	29 (48.33)	
3	29	15 (25)	14 (23.33)	
4	14	9 (15)	5 (8.33)	
5	2	1 (1.67)	1 (1.67)	
6	2	0	2 (3.33)	
9	1	0	1 (1.67)	
број на абортуси				
0	65	40 (66.67)	25 (41.67)	Z=2.7 **p=0.007
1	23	10 (16.67)	13 (21.67)	
2	22	8 (13.33)	14 (23.33)	
3	3	0	3 (5)	
4	5	2 (3.33)	3 (5)	
5	1	0	1 (1.67)	
6	1	0	1 (1.67)	
редовен преглед кај гинеколог				
да	53	30 (50)	23 (38.33)	X ² =1.66 p=0.19
не	67	30 (50)	37 (61.67)	

X² (Pearson Chi-square); Z(Mann-Whitney U test)

**p<0.01

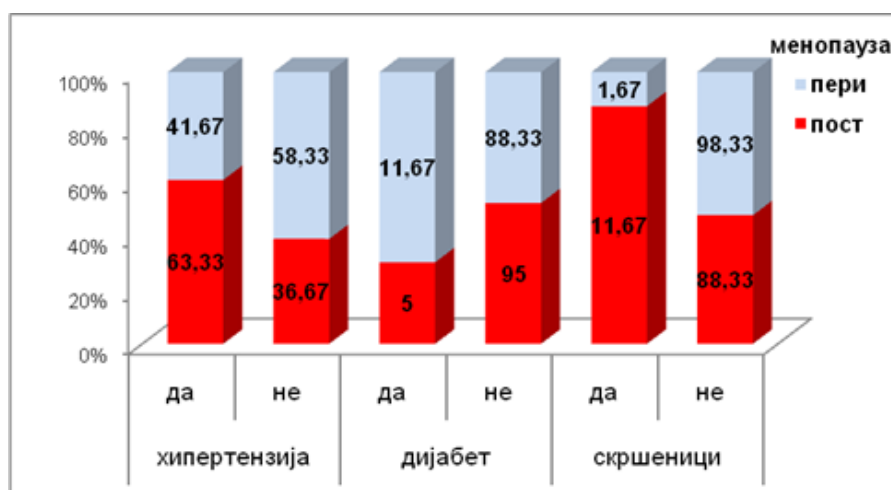
Пациентките од постменопаузалната група сигнификантно почесто од пациентките од перименопаузалната група имаа висок притисок како хронично заболување (63.3% vs 41.7%; $p=0.017$). Дијабетичари беа несигнификантно почесто пациентките од перименопаузалната група – 11.7%(7) vs 5%(3); $p=0.19$. Една пациентка од перименопаузалната група и 7 (11.7%) од постменопаузалната група имале анамнеза за претходни скршеници. Почестата анамнеза за скршеници во постменопаузалната група се потврди како статистичка сигнификантна, за $p=0.028$. (табела 28, слика 29).

Табела 28. Дистрибуција според анамнеза за хипертензија, дијабет и скршеници

варијабла	n	перименопауза n (%)	постменопауза n (%)	p-level
хипертензија				
да	63	25 (41.67)	38 (63.33)	X ² =5.65 *p=0.017
не	57	35 (58.33)	22 (36.67)	
дијабет				
да	10	7 (11.67)	3 (5)	X ² =1.74 p=0.19
не	110	53 (88.33)	57 (95)	
скршеници				
да	8	1 (1.67)	7 (11.67)	X ² =4.82 *p=0.028
не	112	59 (98.33)	53 (88.33)	

X² (Pearson Chi-square)

*p<0.05



Слика 29. Дистрибуција според анамнеза за хипертензија, дијабет и скршеници

Пациентките од пери и постменопаузалната подгрупа не се разликуваа сигнификантно во однос на пушачкиот статус ($p=0.33$). Пушачи биле 17 (28.3%) пациентки во перименопаузалната и 22 (36.7%) во постменопаузалната подгрупа.

Пациентките од двете подгрупи не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на дневно испушени цигари (median 15 vs 10; $p=0.39$) (табела 29).

Табела 29. Дистрибуција според пушачкиот статус

варијабла	n	перименопауза n (%)	постменопауза n (%)	p-level
пушач				
да	39	17 (28.33)	22 (36.67)	X ² =0.95 p=0.33
не	81	43 (71.67)	38 (63.33)	
колку цигари на ден				
mean ±SD		14.3±8.0	12 ±8.9	Z=0.8
median (IQR)		15 (10 – 20)	10 (4 – 20)	p=0.395

X^2 (Pearson Chi-square); Z (Mann-WhitneyU test)

Пациентките во перименопауза почесто од пациентките во постменопауза имаа фамилијарна анамнеза за дијабет и висок притисок, но без статистичка сигнификантност. Кај 36.7% и 25% пациентки, соодветно од пери и постменопаузалната група имаше фамилијарна оптеретеност со дијабет ($p=0.17$); Кај 46.7% и 30% пациентки, соодветно од пери и постменопаузалната група имаше фамилијарна оптеретеност со висок притисок ($p=0.06$) (табела 30).

Табела 30. Дистрибуција според фамилијарна анамнеза за дијабет и хипертензија

варијабла	n	перименопауза n (%)	постменопауза n (%)	p-level
дијабет во фамилија				
да	37	22 (36.67)	15 (25)	X ² =1.91 p=0.17
не	83	38 (63.33)	45 (75)	
хипертензија во фамилија				
да	46	28 (46.67)	18 (30)	X ² =3.5 p=0.06
не	74	32 (53.33)	42 (70)	

X^2 (Pearson Chi-square)

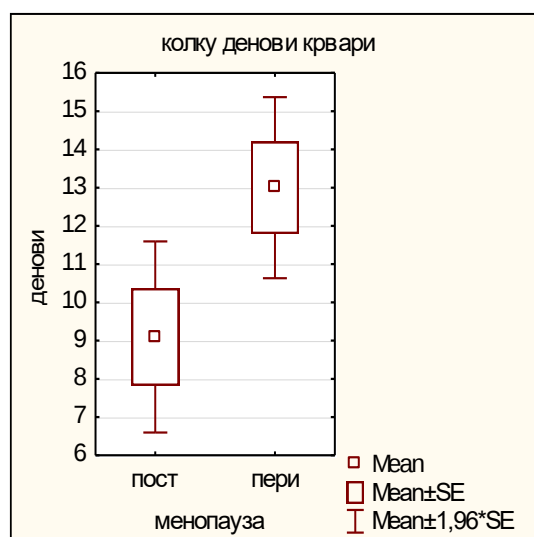
Пациентките од групата во перименопауза имаа сигнификантно поголемо времетраење на крварење во однос на тие во постменопауза (median 10 vs 3.5 дена; $p=0.0009$) (табела 31, слика 30).

Табела 31. Времетраење на крварењето во двете подгрупи

Колку денови квари	перименопауза n (%)	постменопауза n (%)	p-level
mean $\pm$ SD	10.83 $\pm$ 9.2	6.37 $\pm$ 8.1	Z=3.32
median (IQR)	10 (5 – 14.5)	3.5 (0 – 7)	***p=0.0009

Z (Mann-Whitney U test)

***p<0.0001



Слика 30. Времетраење на крварењето во двете подгрупи

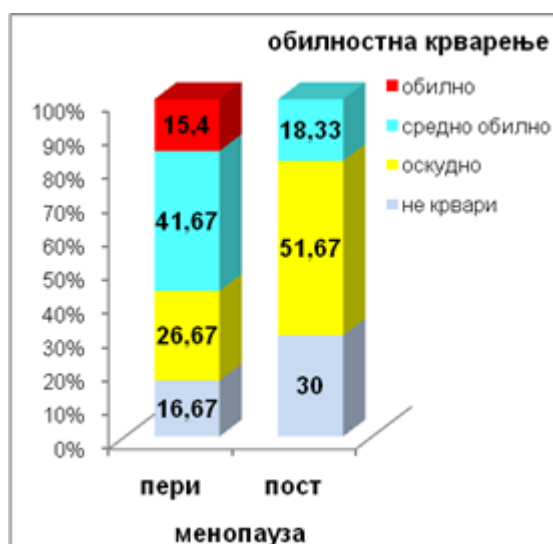
Интензитетот на крварење сигнификантно се разликуваше меѓу пациентките со перименопауза и постменопауза ($p=0.00008$). Пациентките во перименопауза имале значајно пообилно крварење. Средно обилно крварење имале 41.7%(25) пациентки во перименопауза и 18.3%(11) пациентки во постменопауза, а обилно крвареле 15% (9) пациентки во перименопауза и ниту една во постменопауза (табела 32, слика 31).

Табела 32. Интензитет на крварење во пери и постменопаузалната подгрупа

Обилност на крварење	n	перименопауза n (%)	постменопауза n (%)	p-level
не квари	28	10 (16.67)	18 (30)	$\chi^2=21.52$ *p=0.00008
оскудно	47	16 (26.67)	31 (51.67)	
средно обилно	36	25 (41.67)	11 (18.33)	
обилно	9	9 (15)	0	

χ^2 (Pearson Chi-square)

***p<0.0001



Слика 31. Дистрибуција според интензитетот на крварење во пери и постменопаузалната подгрупа

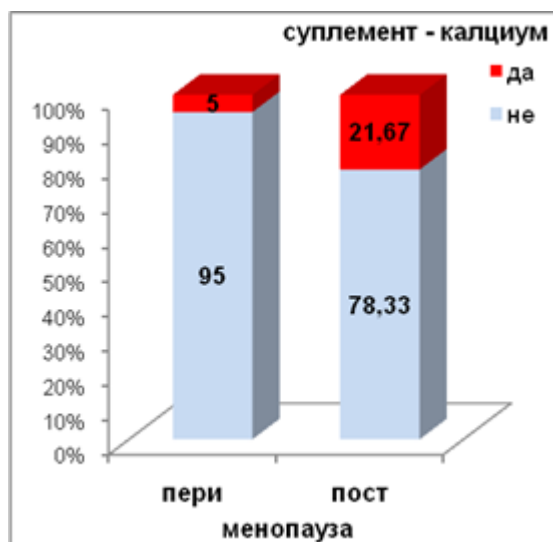
Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу пациентките во перименопауза и постменопауза во однос на зачестеноста на примане на витамин Д ($p=0.08$). Витамин Д како суплемент примале 6 пациентки (10%) од перименопаузалната и 13 (21.7%) од постменопаузалната подгрупа.

Калциум примале сигнификантно почесто пациентките во постменопауза споредено со тие во перименопауза – 13 (21.7%) vs 3 (5%), $p=0.007$ (табела 33, слика 32).

Табела 33. Земање на суплементи во пери и постменопаузалната подгрупа

варијабла	n	перименопауза n (%)	постменопауза n (%)	p-level
суплемент –витамин Д				
да	19	6 (10)	13 (21.67)	X ² =3.06 p=0.08
не	101	54 (90)	47 (78.33)	
суплемент - калциум				
да	16	3 (5)	13 (21.67)	X ² =7.21 **p=0.007
не	104	57 (95)	47 (78.33)	

 χ^2 (Pearson Chi-square)** $p<0.01$



Слика 32. Земање на суплементи во пери и постменопаузалната подгрупа

Коскена дензитометрија сигнификантно почесто правеле испитаничките од постменопаузалната подгрупа, односно 16 пациентки (26.7%) во постменопауза и 4 (6.7%) пациентки во перименопауза ($p=0.003$). Времето поминато од направената дензитометрија не беше сигнификантно различно меѓу двете подгрупи (median 1.5 и 2 години, соодветно за пери и постменопаузалната подгрупа, $p=0.39$) (табела 34, слика 33).

Табела 34. Коскена дензитометрија во пери и постменопаузалната подгрупа

варијабла	n	перименопауза	постменопауза	p-level
дензитометрија на коски				
mean $\pm$ SD		1.75 $\pm$ 0.9	3.75 $\pm$ 2.7	Z=0.85
min – max		1.5(1-2.5)	2 (1.5 – 4.5)	p=0.39
да n(%)	20	4 (6.67)	16 (26.67)	X ² =8.64 **p=0.0033
не n(%)	100	56 (93.33)	44 (73.33)	

Z (Mann-Whitney U test), X² (Pearson Chi-square)

**p<0.01



Слика 33. Коскена дензитометрија во пери и постменопаузалната подгрупа

APd на утерус имаше просечна вредност од 50.7 ± 8.0 mm во перименопаузалната подгрупа, 37.3 ± 9.9 mm во постменопаузалната подгрупа, и разликата од 13.3 mm се потврди како статистички сигнификантна, за $p < 0.0001$ (табела 35, слика 34).

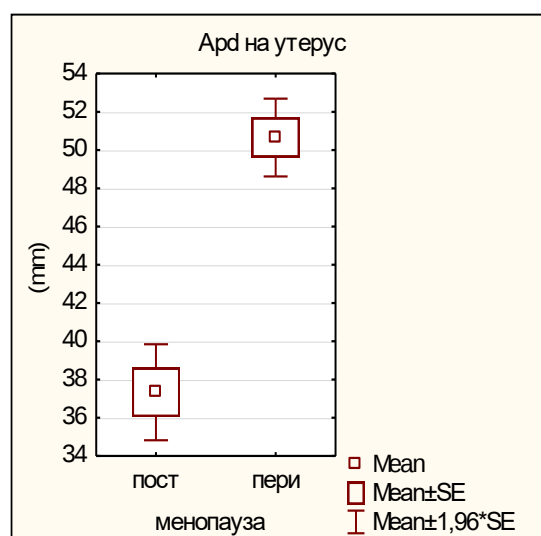
За $p = 0.00011$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во дебелината на ендометриумот меѓу пери и постменопаузалната подгрупа. Просечната дебелина на ендометриумот во перименопаузалната подгрупа беше 13.6 ± 4.9 mm, а 10.3 ± 4.1 mm во постменопаузалната (просечна разлика од 3.29 mm) (табела 35, слика 34a).

Табела 35. APd на утерус и дебелина на ендометриум во двете подгрупи

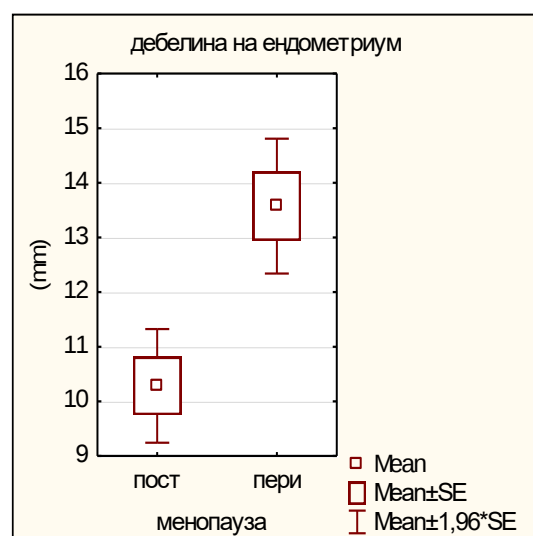
варијабла	перименопауза	постменопауза	p-level
APd на утерус (mm)			
mean $\pm$ SD	50.66 ± 8.04	37.33 ± 9.9	$t=8.08$
min – max	36 – 78	25 – 72	***p=0.0000000
дебелина на ендометриум (mm)			
mean $\pm$ SD	13.57 ± 4.9	10.28 ± 4.1	$t=3.99$
min – max	5 – 26	4 – 24	***p=0.00011

t(Student t-test)

***p<0.0001



Слика 34. Просечни вредности на APd на утерус



Слика 34a. Просечна дебелина на ендометриум

Пациентките во пери и постменопауза не се разликуваа сигнификантно во однос на систолниот и дијастолниот притисок ($p=0.19$ и $p=0.32$, соодветно). Просечниот систолен притисок во перименопаузалната подгрупа изнесуваше 136.9 ± 17.1 mmHg, а во постменопаузалната 141.8 ± 22.3 mmHg. Просечниот дијастолен притисок во перименопаузалната подгрупа изнесуваше 86.6 ± 11.6 mmHg, а во постменопаузалната 88.5 ± 8.7 mmHg (табела 36).

Табела 36. Вредности на крвен притисок во пери и постменопаузалната подгрупа

варијабла	перименопауза	постменопауза	p-level
систолен притисок (mmHg)			
mean $\pm$ SD	136.9 $\pm$ 17.1	141.8 $\pm$ 22.3	t=1.32
min – max	99 – 178	48 – 192	p=0.19
дијастолен притисок (mmHg)			
mean $\pm$ SD	86.6 $\pm$ 11.6	88.5 $\pm$ 8.7	t=0.99
min – max	50 – 112	71 – 114	p=0.32

t(Student t-test)

Пациентките во постменопауза имаа сигнификантно повисоки серумски вредности на гликоза од тие во перименопауза (mean 5.9 ± 0.7 и 5.4 ± 0.9 mmol/l, соодветно во пост и перименопаузалната подгрупа; difference=0.5mmol/l; p=0.0014). Пациентките во постменопауза споредено со пациентките во перименопауза имаа и сигнификантно почесто покачена гликемија – кај 35 пациентки (58.3%) vs 19 (31.7%), p=0.0033 (табела 37, слика 35,35б).

Просечниот HbA1c изнесуваше $5.7 \pm 0.6\%$ во перименопаузалната и $6.0 \pm 0.6\%$ во постменопаузалната подгрупа. Разликата од 0.3% се потврди како статистички значајна, со сигнификантност од p=0.013. Вредности на HbA1c пониски од 5.7% беа регистрирани кај 38 (63.3%) пациентки во перименопауза и кај 18 (30%) во постменопауза. Вредности меѓу 5.7 и 6.5% (предијабетес) беа регистрирани кај 17 (28.3%) пациентки во перименопауза и кај 34 (56.7%) во постменопауза, додека пак вредности на HbA1c од 6.5% и повисоки (дијабетес) беа детектирани кај 5 пациентки (8.3%) во перименопауза и кај 8 (13.3%) пациентки во постменопауза. Статистички сигнификантна разлика се потврди во дистрибуцијата на пациентки со нормален HbA1c, со предијабетес и дијабетес, меѓу пери и постменопаузалната подгрупа (p=0.0019) (табела 37, слика 35б).

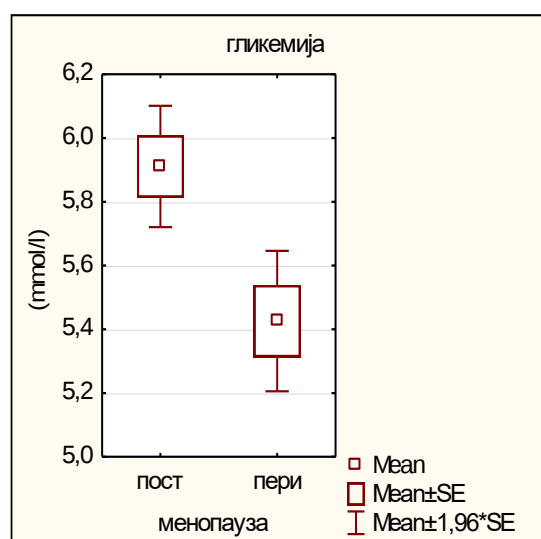
Пациентките во постменопауза имаа несигнификантно повисоки вредности на серумски инсулин (median 8 и 10.5 μ U/ml, соодветно во пери и постменопаузалната подгрупа, p=0.065). Инсулинот беше покачен кај 16.7% пациентки од двете групи. Тестираната разлика во дистрибуција на нормални и зголемени вредности на инсулин во серум, меѓу пери и постменопаузалната група беше статистички несигнификантна (p=1.0) (табела 37).

Табела 37. Дистрибуција според нивото на гликоза, HbA1c и инсулин во двете подгрупи

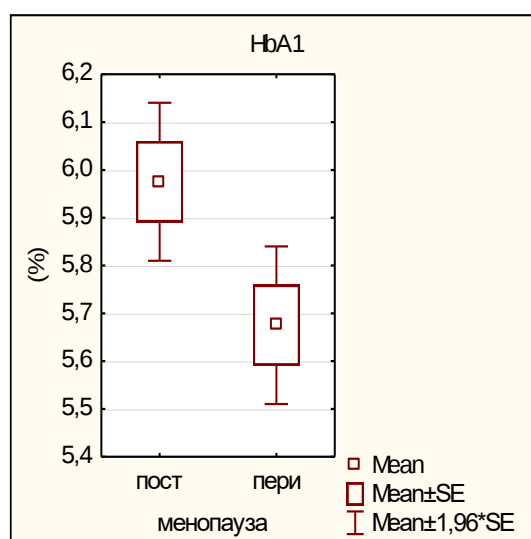
варијабла	групи			p-level
	n	перименопауза	постменопауза	
гликемија (mmol/l)				
mean ±SD	5.43 ± 0.9		5.91 ± 0.75	t=3.3
min – max	4.2 – 10		4.8 – 8.8	**p=0.0014
нормално n(%)	66	41 (68.33)	25 (41.67)	X²=8.62
покачено n(%)	54	19 (31.67)	35 (58.33)	**p=0.0033
HbA1c (%)				
mean ±SD	5.67 ± 0.651		5.97 ± 0.653	t=2.52
min – max	4.63 – 8.09		5.09 – 9.09	*p=0.013
нормално n(%)	56	38 (63.33)	18 (30)	
намалено n(%)	51	17 (28.33)	34 (56.67)	
покачено n(%)	13	5 (8.33)	8 (13.33)	
инсулин (μU/ml)				
mean ±SD	10.64 ± 6.5		12.59 ± 8.3	Z=1.84
median (IQR)	8.015(6.105 – 14.45)		10.47(8.07 – 15.33)	p=0.065
намалено n(%)	1	1 (1.67)	0	норм vs покач Fisher p= 1.0
нормално n(%)	99	49 (81.67)	50 (83.33)	
покачено n(%)	20	10 (16.67)	10 (16.67)	

t(Student t-test); X²(Chi-square test); Z(Mann-Whitney U test)

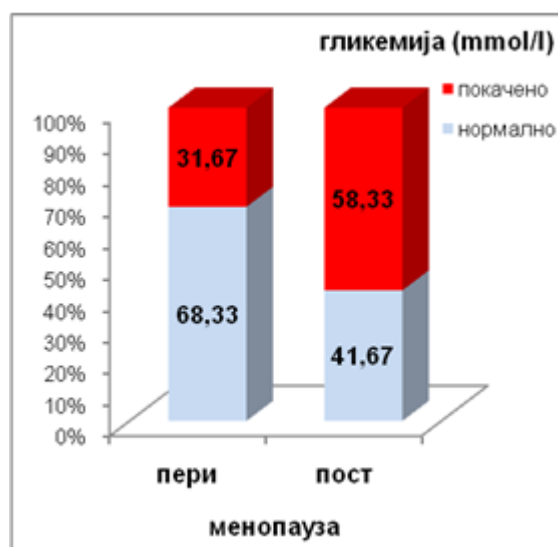
*p<0.05; **p<0.01



Слика 35. Просечна гликемија во двете подгрупи



Слика 35а. Просечен HbA1c во двете подгрупи



Слика 356. Дистрибуција според нивото на гликоза во серум

TSH несигнификантно се разликуваше кај пациентките од пери и постменопаузалната подгрупа ($p=0.32$). Медијалните вредности на TSH изнесуваа 2.05 и 2.06 mU/l, соодветно во перименопаузалната и постменопаузалната подгрупа. Зголемени серумски концентрации на TSH (>4.2 mU/l) почесто беа измерени кај пациентките во постменопауза споредено со пациентките во перименопауза (кај 10% vs 5% од испитаничките), но без потврдена статистичка сигнификантност ($p=0.29$) (табела 38).

Пациентките во пери и постменопауза имаа слични просечни серумски вредности на слободен тироксин fT4 (14.8 ± 2.1 vs 14.5 ± 2.1 mU/l, $p=0.38$). Намалени вредности (<10.3 mU/l) беа измерени кај 1.7% (една пациентка) во перименопауза и кај 5% (3 пациентки) во постменопауза. Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациентки од двете групи, во однос на нормални и намалени вредности на серумски fT4 ($p=0.31$) (табела 38).

FSH во серум беше сигнификантно повисок во постменопаузалната подгрупа ($p<0.0001$). Медијалните вредности на FSH беа 11.6 и 59.4 mU/ml, соодветно во пери и постменопаузалната подгрупа (табела 38, слика 36).

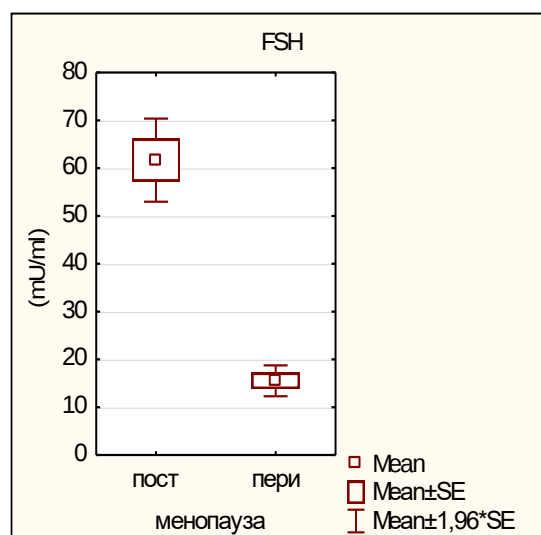
Серумските концентрации на LH беа сигнификантно повисоки во постменопаузалната група во споредба со перименопаузалната (median 25.4 vs 7.1; $p<0.0001$) (табела 38, слика 36а).

Пациентките во перименопауза и постменопауза имаа сигнификантно различни вредности на естрадиол во серум ($p<0.0001$). Медијалните вредности изнесуваа 61.5 и 13.5 pg/ml, соодветно во пери и постменопаузалната подгрупа (табела 38, слика 36б).

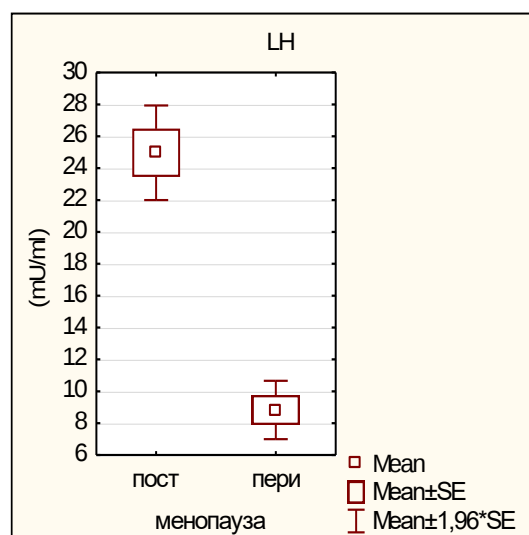
Медијалните вредности на PTH во серум изнесуваа 50.5 pg/ml во перименопаузалната и 48.5 pg/ml во постменопаузалната подгрупа, а разликата меѓу двете групи не беше статистички сигнификантна ($p=0.7$). Несигнификантна беше и разликата во дистрибуција на пациентки со нормален и покачен PTH во серум меѓу пери и постменопаузалната група – 25% (15 испитанички) vs 15% (9 испитанички), $p=0.16$ (табела 38).

Табела 38. Серумски вредности на хормони во пери и постменопаузалната подгрупа

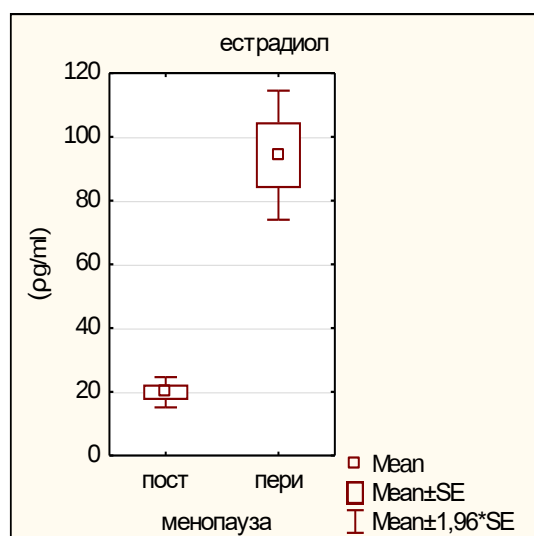
варијабла	групи			p-level
	n	перименопауза	постменопауза	
TSH (mU/l)				
mean ±SD	2.3± 1.4		2.6± 1.9	Z=0.1
median (IQR)	2.05 (1.4 – 2.9)		2.06 (1.5 – 2.9)	p=0.32
нормален n(%)	111	57 (95)	54 (90)	X²=1.08
покачен n(%)	9	3 (5)	6 (10)	p=0.29
Ft4 (pmol/l)				
mean ±SD	14.8 ± 2.1		14.5 ± 2.1	t=0.87
min – max	10 – 22		10 – 19.8	p=0.38
намален n(%)	4	1 (1.67)	3 (5)	X²=1.03
нормален n(%)	116	59 (98.33)	57 (95)	p=0.31
FSH (mU/ml)				
mean ±SD	15.5 ± 12.7		61.7 ± 34.4	Z=7.88
median (IQR)	11.6 (6.8 – 19.9)		59.4 (41.9 – 80.2)	***p=0.00000
LH (mU/ml)				
mean ±SD	8.8 ± 7.2		24.9 ± 11.7	Z=7.3
median (IQR)	7.1 (4.4 – 10.7)		25.4 (15.8 – 35.01)	***p=0.00000
естрадиол (pg/ml)				
mean ±SD	94.2 ± 80.04		19.9± 18.8	Z=7.28
median (IQR)	61.5 (39.7 – 128.4)		13.5 (5 – 27.7)	***p=0.000000
PTH (pg/ml)				
mean ±SD	53.7 ± 23.4		50.5 ± 16.5	Z=0.38
median (IQR)	50.5 (34.6 – 66.5)		48.5 (38.3 – 58.33)	p=0.7 ns

Z (Mann-Whitney U test); χ^2 (Pearson Chi-square); t (Student t-test) **p<0.01; ***p<0.0001

Слика 36. Просечни вредности на FSH



Слика 36а. Просечни вредности на LH



Слика 366. Просечни вредности на естрадиол

Сигнификантно повисоки вредности на остеокалцин беа измерени кај пациентките во постменопауза ($p=0.00002$). Медијалните вредности беа 20 и 27.8 ng/ml, соодветно во пери и постменопаузалната подгрупа. Покачен остеокалцин беше сличен наод во двете подгрупи, односно кај 1.7% (1 пациентка) во перименопауза и кај 5% (3 пациентки) во постменопауза, $p=0.33$ (табела 39, слика 37).

Пациентките во постменопауза имаа сигнификантно повисоки вредности на β Cross Laps во однос на тие во перименопауза (median 0.34 vs 0.2 ng/ml; $p<0.0001$). На граница на сигнификантност беше тестираната разлика во дистрибуција на пациентки во пери и постменопауза, со нормални и покачени серумски концентрации на β Cross Laps ($p=0.053$). Покачени вредности беа измерени кај 18.3% (11 пациентки) во перименопауза и кај 6.7% (4 пациентки) во постменопауза (табела 39, слика 37а).

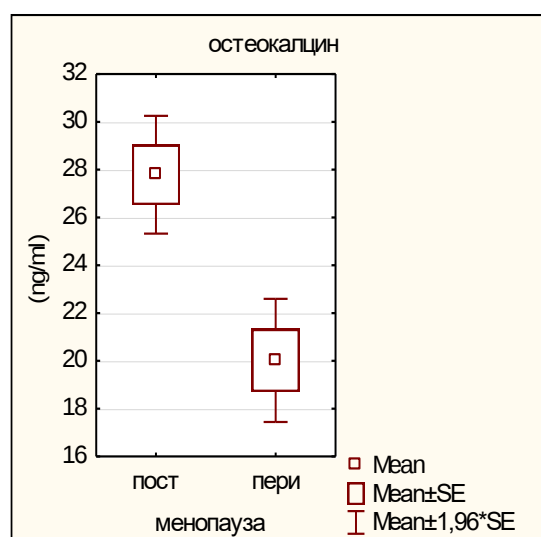
Несигнификантна беше разликата во серумските концентрации на витамин Д меѓу пери и постменопаузалната подгрупа (median 10.5 vs 14.2, $p=0.098$). Намалени вредности имаа 81.7% (49 пациентки) во перименопауза и 71.7% (43 пациентки) во постменопауза, а разликата не беше статистички сигнификантна за $p=0.19$ (табела 39).

Табела 39. Остеокалцин, β Cross Laps и витамин Д во двете подгрупи

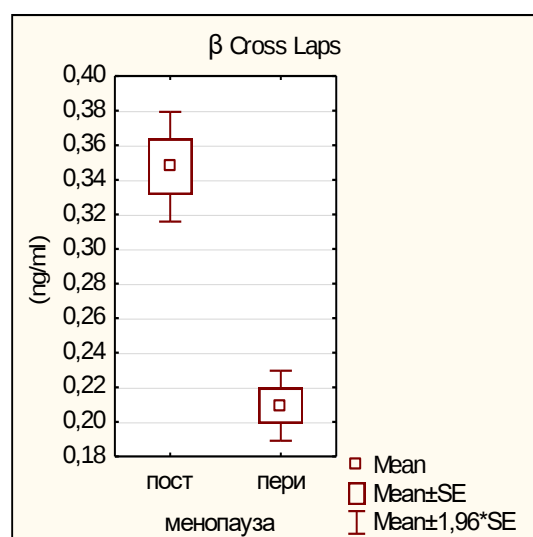
варијабла	групи			p-level
	n	перименопауза	постменопауза	
остеокалцин (ng/ml)				
mean ±SD		20.0 ± 10.2	27.8 ± 9.7	Z=4.29
median (IQR)		17.6 (13 – 26.3)	27 (20.1 – 34.9)	***p=0.00002
намален n(%)	14	8 (13.33)	6 (10)	норм vs покач X²=0.96 p=0.33
нормален n(%)	102	51 (85)	51 (85)	
покачен n(%)	4	1 (1.67)	3 (5)	
β Cross Laps (ng/ml)				
mean ±SD		0.21 ± 0.08	0.35 ± 0.12	Z=5.98
median (IQR)		0.20 (0.15 – 0.25)	0.34(0.25 – 0.44)	***p=0.000000
нормално n(%)	105	49 (81.67)	56 (93.33)	X²=3.73
покачено n(%)	15	11 (18.33)	4 (6.67)	p=0.053
витамин Д (ng/ml)				
mean ±SD		12.8 ± 8.4	15.8 ± 9.9	Z=1.65
median (IQR)		10.5(7.2 – 17.7)	14.2 (8.2 – 20.7)	p=0.098
намален n(%)	92	49 (81.67)	43 (71.67)	X²=1.7
нормален n(%)	28	11 (18.33)	17 (28.33)	p=0.19

Z (Mann-Whitney U test), X² (Pearson Chi-square)

***p<0.0001



Слика 37. Просечни вредности на остеокалцин

Слика 37а. Просечни вредности на β Cross Laps

Пациентките во пери и постменопауза не се разликуваа сигнификантно во однос на вкупниот холестерол (mean 5.25 vs 5.44 mmol/l, p=0.34). Покачени вредности на холестерол во серум беа измерени несигнификантно почесто кај пациентките во перименопауза – кај 61.7% во перименопауза vs 53.3% во постменопауза (p=0.36) (табела 40).

Вредностите на триглицериди не се разликуваа сигнификантно меѓу пери и постменопаузалната група (median 1.44 vs 1.42 mmol/l, p=0.29). Незначајна беше разликата меѓу двете подгрупи и во однос на зачестеноста на покачени вредности – 78.3%(47 пациентки) и 73.3%(44 пациентки), соодветно во пери и постменопаузалната подгрупа, p=0.52 (табела 40).

Просечните вредности на LDL холестерол не се разликуваа сигнификантно кај пациентките од перименопаузалната и постменопаузална подгрупа (3.17 ± 0.8 vs 3.21 ± 0.9 mmol/l, $p=0.83$). Кај пациентките во постменопауза почесто од пациентките во перименопауза беа измерени покачени вредности на LDL холестерол, но разликата не беше доволна за статистичка сигнификантност - 31.7% (кај 19 пациентки) vs 18.3% (кај 11 пациентки), $p=0.097$ (табела 40).

HDL холестеролот имаше слични просечни вредности во перименопаузалната и постменопаузална подгрупа (1.43 ± 0.4 vs 1.48 ± 0.3 mmol/l; $p=0.39$). Статистички несигнификантна беше и разликата во дистрибуција на пациентки од двете подгрупи во однос на зачестеност на нормални и намалени вредности на HDL холестерол ($p=0.66$). Кај 5% (3 пациентки) од перименопаузалната група и 3.3% (2 пациентки) од постменопаузалната подгрупа имаше намалени вредности (табела 40).

Табела 40. Липиден статус во пери и постменопаузалната подгрупа

варијабла	групи			p-level
	n	перименопауза	постменопауза	
холестерол (mmol/l)				
mean ±SD	5.25 ± 1.032		5.44 ± 1.03	t=0.96
min – max	3.19 – 8.92		3.57 – 7.51	p=0.34
нормален n(%)	51	23 (38.33)	28 (46.67)	X²=0.85
покачен n(%)	69	37 (61.67)	32 (53.33)	p=0.36
триглицериди (mmol/l)				
mean ±SD	1.55 ± 0.81		1.64 ± 0.7	Z=1.05
median (IQR)	1.44 (0.94 – 1.94)		1.42 (1.08 – 2.03)	p=0.29
нормални n(%)	29	13 (21.67)	16 (26.67)	X²=0.41
покачени n(%)	91	47 (78.33)	44 (73.33)	p=0.52
LDL холестерол (mmol/l)				
mean ±SD	3.17 ± 0.8		3.21 ± 0.9	t=0.21
min – max	1.64 – 5.5		1.56 – 4.92	p=0.83ns
намален n(%)	13	7 (11.67)	6 (10)	норм vs покач
нормален n(%)	77	42 (70)	35 (58.33)	X²=2.8
покачен n(%)	30	11 (18.33)	19 (31.67)	p=0.097
HDL холестерол (mmol/l)				
mean ±SD	1.43 ± 0.4		1.48 ± 0.3	t=0.86
min – max	0.81 – 2.64		0.78 – 2.52	p=0.39
намален n(%)	5	3 (5)	2 (3.33)	норм vs намал
нормален n(%)	106	53 (88.33)	53 (88.33)	X²=0.19
покачен n(%)	9	4 (6.67)	5 (8.33)	p=0.66

Z (Mann-Whitney U test), t (Student t-test), X^2 (Pearson Chi-square)
тестирана е разликата нормални/покачен

Пациентките во перименопауза споредено со пациентките во постменопауза имаа сигнификантно пониски вредности на серумско железо (median 12.1 vs 18.6 μ mol/l, $p=0.00077$). Овие пациентки имаа и почесто намалени серумски вредности на железо (кај 10% од перименопаузалните vs 5% од постменопаузалните жени), но тестираната разлика во дистрибуција на пациентки од пери и постменопаузалната подгрупа, во однос на намалено,

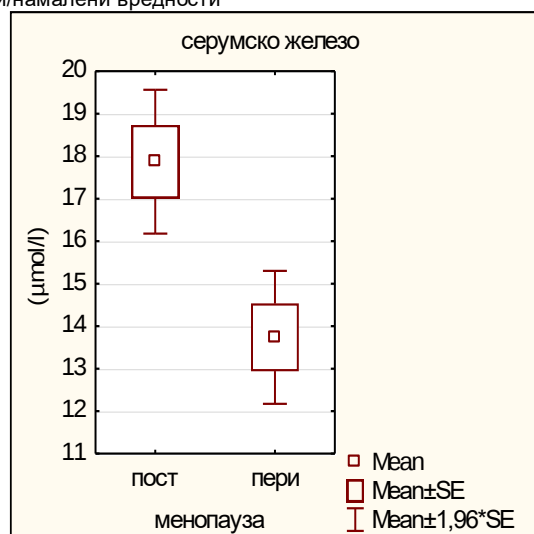
нормално и покачено серумско железо статистички не се потврди како сигнификантна ($p=0.55$) (табела 41, слика 38).

Просечните вредности на јонизиран калциум беа 1.19 ± 0.08 mmol/l во перименопаузалната подгрупа, 1.16 ± 0.07 mmol/l во постменопаузалната подгрупа, а разликата не беше статистички сигнификантна ($p=0.085$).

Табела 41. Нивоа на серумско железо и јонизиран калциум во двете подгрупи

варијабла	групи			p-level
	n	перименопауза	постменопауза	
серумско железо (μmol/l)				
mean ±SD	13.7 ± 6.2		17.9 ± 6.7	Z=3.36
median (IQR)	12.1 (8.7 – 18.3)		18.6 (13.0 – 22.25	***p=0.00077
намалено n(%)	9	6 (10)	3 (5)	χ ² =1.18 p=0.55
нормално n(%)	104	51 (85)	53 (88.33)	
покачено n(%)	7	3 (5)	4 (6.67)	
Ca++ (mmol/l)				
mean ±SD	1.19 ± 0.08		1.16 ± 0.07	t=1.73
median (IQR)	0.98 – 1.42		0.95 – 1.32	p=0.085

Z (Mann-Whitney U test); t(Student t-test); χ^2 (Pearson Chi-square)
тестирана е разликата нормални/намалени вредности



Слика 38. Просечни вредности на серумско железо во пери и постменопаузалната подгрупа

Пациентките во постменопауза несигнификантно почесто од пациентките во перименопауза имаа метаболичен синдром. Тој беше присутен кај 40 испитанички во постменопауза (66.7%) и кај 32 испитанички во перименопауза (53.3%), а разликата е статистички несигнификантна ($p=0.14$) (табела 42).

Табела 42. Метаболичен синдром во пери и постменопаузалната подгрупа

метаболичен синдром	n	перименопауза n (%)	постменопауза n (%)	p-level
има	72	32 (53.33)	40 (66.67)	$\chi^2=2.22$ p=0.14
нема	48	28 (46.67)	20 (33.33)	

χ^2 (Pearson Chi-square)

6.3. Корелации во испитуваната група

Во ИГ ја анализиравме корелацијата на возраста на пациентките, нивниот Индекс на телесна маса и должината на постменопауза, со биохемиските маркери за остеопороза (остеокалцин, β Cross Laps), РТН, витамин Д и јонизиран калциум (табела 43, слика 39,39а,39б).

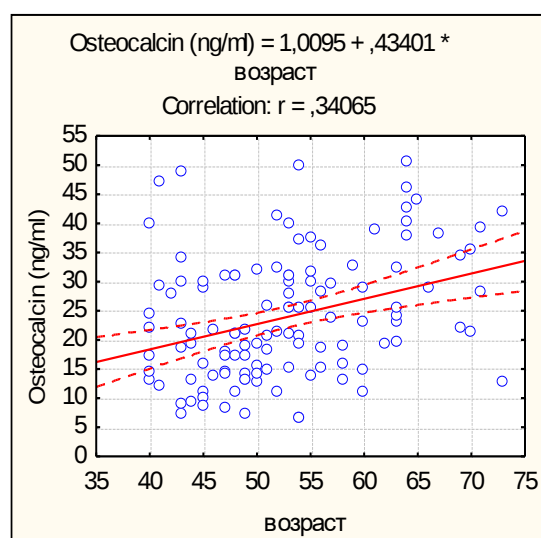
Возраста на пациентките од групата со експлоративна киретажа сигнификантно корелираше со остеокалцин ($p<0.0001$), β Cross Laps ($p<0.0001$) и витамин Д ($p=0.043$). Според вредностите на Pearson-овиот коефициент се покажа дека сите овие корелации се позитивни, односно директни ($r=0.341$, $r=0.582$, $r=0.185$, соодветно) што сугерира на заклучок дека со зголемување на возраста на пациентките од испитуваната група, се зголемуваат и серумските вредности на остеокалцин, β Cross Laps и витамин Д. Според јачината на поврзаност, корелацијата меѓу возраста и остеокалцин е слаба, помеѓу возраста и β Cross Laps е од умерен степен, меѓу возраста и витамин Д е незначителна.

Табела 43. Корелација на возраста со РТН, остеокалцин, β Cross Laps, витамин Д и калциум

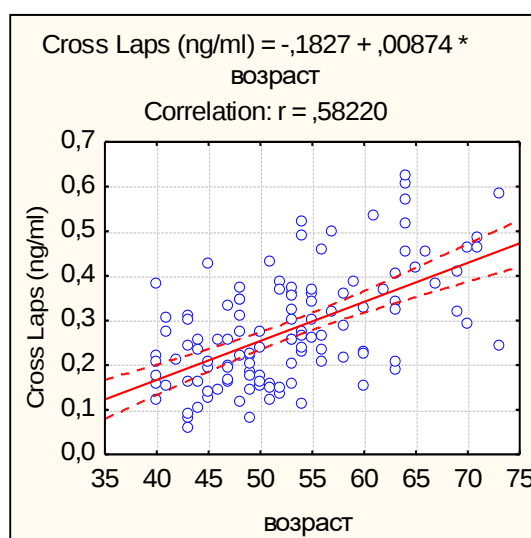
КОРЕЛАЦИИ		
возраст &	r	p-level
РТН (pg/ml)	-0.0355	0.70
остеокалцин (ng/ml)	0.341	***0.0000
β Cross Laps (ng/ml)	0.582	***0.0000
витамин Д (ng/ml)	0.185	*0.043
Ca++ (mmol/l)	-0.121	0.189

r(Pearson-ов коефициент на линеарна корелација)

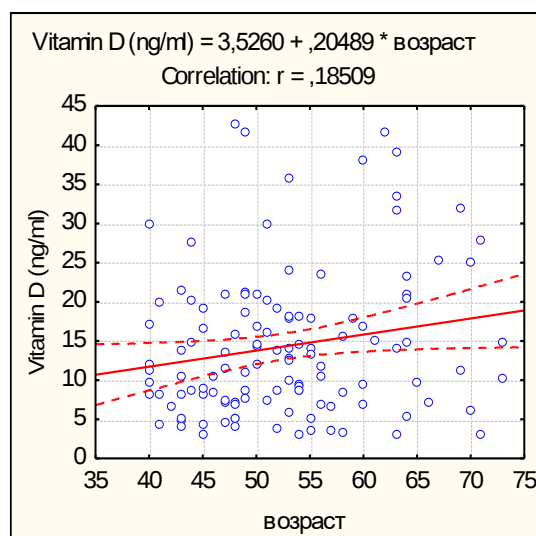
* $p<0.05$;*** $p<0.0001$



Слика 39. Корелација на возраста со остеокалцин



Слика 39а. Корелација на возраста со β Cross Laps



Слика 396. Корелација на возраста со нивото на витамин Д

Не беше потврдена статистичка сигнификантна корелација помеѓу BMI со серумските вредности на PTH ($p=0.063$), остеокалцин ($p=0.37$), β Cross Laps ($p=0.77$), витамин Д ($p=0.99$), и јонизиран калциум ($p=0.71$) (табела 44).

Табела 44. Корелација на BMI со PTH, остеокалцин, β Cross Laps, витамин Д и калциум

КОРЕЛАЦИИ		
BMI&	r	p-level
PTH (pg/ml)	0.177	0.063
остеокалцин (ng/ml)	-0.083	0.367
β Cross Laps (ng/ml)	-0.0272	0.768
витамин Д (ng/ml)	0.0012	0.990
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	-0.0342	0.711

r(Pearson-ов коефициент на линеарна корелација)

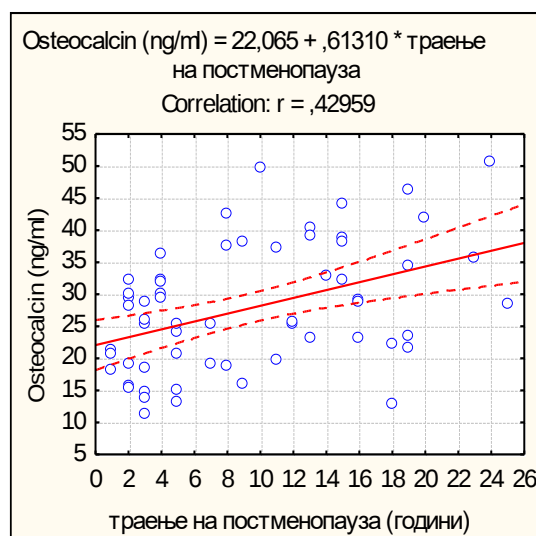
Должината на постменопауза кај пациентките со експлоративна киретажа сигнификантно позитивно умерено корелираше со серумските вредности на остеокалцин ($r=0.429$, $p=0.001$) и со серумските вредности на β Cross Laps ($r=0.536$, $p<0.0001$). Кај пациентките со подолготрајна постменопауза беа измерени повисоки вредности на остеокалцин и β Cross Laps во серум, и обратно (табела 45, слика 40,40a).

Табела 45. Корелација на времетраењето на постменопаузата со остеокалцин, β Cross Laps, витамин Д и калциум

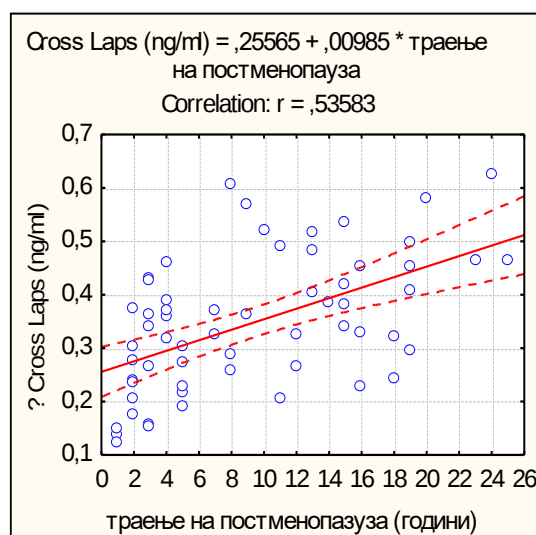
КОРЕЛАЦИИ		
траење на постменопауза (год.)	r	p-level
PTH (pg/ml)	-0.0216	0.870
остеокалцин (ng/ml)	0.429	**0.001
β Cross Laps (ng/ml)	0.536	***0.0000
витамин Д (ng/ml)	0.102	0.438
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	0.0596	0.651

r(Pearson-ов коефициент на линеарна корелација)

* $p<0.05$, *** $p<0.0001$



Слика 40. Корелација на остеокалциноот со времетраењето на постменопаузата



Слика 40а. Корелација на β Cross Laps со времетраењето на постменопаузата

6.4. Компаративна анализа – функционални наспроти органски промени на ендометриумот

Испитуваната група (со експлоративна киретажа) ја поделивме на 2 подгрупи: со функционални промени на ендометриумот (продолжено и неадекватно естрогено делување, дефицитна секреторна фаза и ендометријална атрофија) и органски промени (ендометријален полип, ендометријална хиперплазија без атипија и ендометријален аденокарцином). Преваленцијата на функционални нарушувања беше 30%, на органски промени 70%, односно, кај 36 пациентки промените беа функционални, а кај 84 пациентки беа органски (табела 46).

Табела 46. Поделба според хистопатолошките промени

група	n
функционални	36 (30%)
органски	84 (70%)

Пациентките со функционални и органски промени имаа слична возраст, односно двете групи беа хомогени во однос на возраста (mean 53.3 ± 8.2 години vs 52.5 ± 8.5 години, $p=0.64$) (табела 47).

Табела 47. Дистрибуција според возраст

возраст	тип на хистопатолошка промена		p-level
	функционални	органски	
mean $\pm$ SD	53.3 ± 8.2	52.5 ± 8.5	$t=0.47$
min – max	40 – 71	40 – 73	$p=0.64$

t(Student t-test)

Пациентките со органски промени имаа сигнификантно повисок Индекс на телесна маса од пациентките со функционални промени ($p=0.042$). Просечниот индекс на телесна маса имаше вредност од $30.56 \pm 4.98 \text{ kg/m}^2$ во групата органски промени и $28.72 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ во групата со функционални промени.

Во групата пациентки со функционални промени мнозинството беа преобезни – 22 пациентки (61.1%), додека во групата со органски промени најчести беа обезни пациентки – 30 (35.7%). Тежок обезитет беше регистриран само во групата со органски промени – 4 пациентки (4.8%); екстремн обезитет имаа 2 пациентки (5.6%) со функционални и 14 (16.7%) со органски промени. Опишаните разлики во дистрибуцијата на пациентки со нормална тежина, преобезитет, обезитет, тежок обезитет и екстремн обезитет, меѓу групите со функционални и органски промени, беа статистички сигнификантни за $p=0.016$ (табела 48, слика 41,41б).

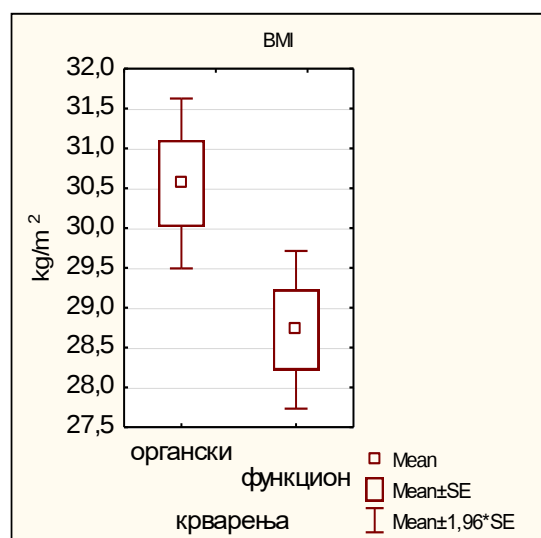
Пациентките од групата со органски промени имаа сигнификантно поголем обем на половина во однос на пациентките со функционални промени на ендометриумот (97.8 ± 1.0 vs $92.2 \pm 11.6 \text{ cm}$, $p=0.012$) (табела 48, слика 41а).

Табела 48. Дистрибуција според вредноста на BMI и обемот на половината

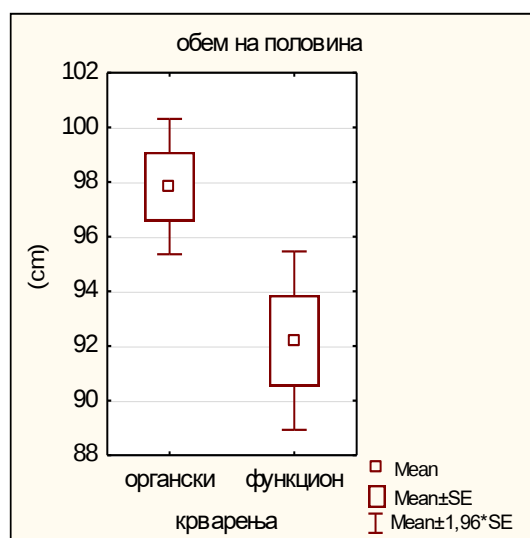
варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални	органски	
BMI (kg/m ²)				
mean ±SD	28.72 ± 3.0		30.56 ± 4.98	t=2.05
min – max	21 - 35		20 – 44	*p=0.042
нормална тежина n(%)	13	2 (5.56)	11 (13.1)	X ² =12.17 *p=0.016
преобезитет n(%)	47	22 (61.11)	25 (29.76)	
обезитет n(%)	40	10 (27.78)	30 (35.71)	
тежок обезитет n(%)	4	0	4 (4.76)	
екстреман обезитет n(%)	16	2 (5.56)	14 (16.67)	
обем на половина (cm)				
mean ±SD	92.2 ± 1.0		97.8 ± 11.6	t=2.54
min – max	75 – 129		74 – 127	*p=0.012

t(Student t-test); X²(Chi-square)

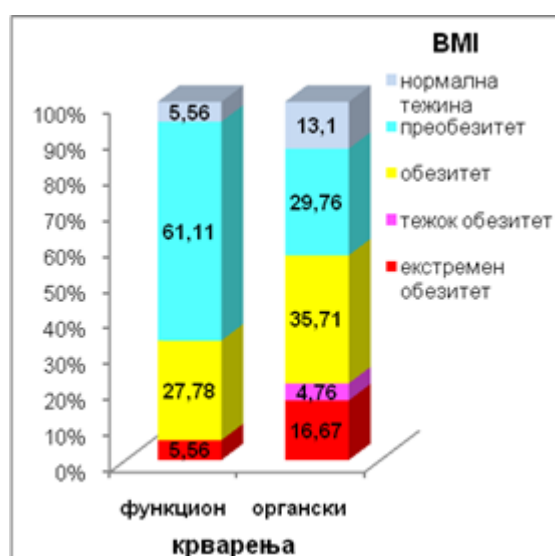
*p<0.05



Слика 41. Просечни вредности на BMI



Слика 41а. Просечни вредности на обемот на половината



Слика 41б. Дистрибуција според вредноста на BMI во групите со функционални и органски промени

Просечната возраст на прва менструација е слична во двете групи, и изнесува околу 13 години ($p=0.7$). Најраната возраст за прва менструација во групата со функционални промени е 10 години (2 пациентки), најкалната возраст е 16 години (3 пациентки). Најраната возраст за прва менструација во групата со органски промени е 11 години (3 пациентки), најкалната возраст е 17 години (3 пациентки) (табела 49).

Траењето на постменопаузата не беше сигнификантно различно во групата со функционални и со органски промени (median 7 и 8 години, соодветно, $p=0.47$) (табела 49).

Табела 49. Дистрибуција според возраст на менарха и времетраење на постменопауза

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални	органски	
прва менструација (возраст)				
mean ±SD	13.4 ± 1.3		13.3 ± 1.2	t=0,4 p=0.7 ns
min – max	10 – 16		11 – 17	
10 n(%)	2	2 (5.56)	0	
11 n(%)	3	0	3 (3.57)	
12 n(%)	20	4 (11.11)	16 (19.05)	
13 n(%)	45	13 (36.11)	32 (38.1)	
14 n(%)	33	10 (27.78)	23 (27.38)	
15 n(%)	10	5 (13.89)	5 (5.95)	
16 n(%)	4	2 (5.56)	2 (2.38)	
17 n(%)	3	0	3 (3.57)	
траење на постменопауза (год.)				
mean ±SD; min – max	8.95 ± 7.5(1-23)		9.51 ± 6.6(1-25)	Z=0.7 p=0.47
median(IQR)	7(2-15)		8(4-15)	

t(Student t-test); Z(Mann-Whitney U test)

Во групите со функционални и органски промени слична беше застапеноста на пациентки со редовни менструални циклуси - 30.6% (11 пациентки) и 32.1% (27 пациентки), соодветно ($p=0.86$) (табела 50).

Табела 50. Дистрибуција според регуларноста на менструалните циклуси

редовни менструални циклуси	тип на промени			p-level
	n	функционални n (%)	органски n (%)	
да	38	11 (30.56)	27 (32.14)	$\chi^2=0.03$ p=0.86
не	82	25 (69.44)	57 (67.86)	

χ^2 (Pearson Chi-square)

Една пациентка со функционални и 5 со органски промени беа нулипари. Две деца најчесто родиле пациентките и со функционални, и со органски промени (33.3% vs 47.6%) (табела 51). Негираа абортус 41.7% (15 пациентки) од групата функционални и 59.5% (50) од групата органски промени. Пациентките од двете групи најчесто давале податок дека имале еден абортус - 22.2%(8 пациентки) и 17.9%(15 пациентки), соодветно (табела 51).

Пациентките со функционални промени поредовно на преглед кај гинеколог од пациентките со органски промени, но без статистичка докажана сигнификантност – 50%(18) vs 41.7%(35), $p=0.4$ (табела 51).

Табела 51. Дистрибуција според број на родени деца, абортуси и редовност на прегледи

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални n (%)	органски n (%)	
број на родени деца				
0	6	1 (2.78)	5 (5.95)	
1	14	3 (8.33)	11 (13.1)	
2	52	12 (33.33)	40 (47.62)	
3	29	11 (30.56)	18 (21.43)	
4	14	8 (22.22)	6 (7.14)	
5	2	0	2 (2.38)	
6	2	1 (2.78)	1 (1.19)	
9	1	0	1 (1.19)	
број на абортуси				
0	65	15 (41.67)	50 (59.52)	
1	23	8 (22.22)	15 (17.86)	
2	22	9 (25)	13 (15.48)	
3	32	1 (2.78)	2 (2.38)	
4	5	3 (8.33)	2 (2.38)	
5	1	0	1 (1.19)	
6	1	0	1 (1.19)	
редовен преглед кај гинеколог				
да	53	18 (50)	35 (41.67)	X ² =0.7 p=0.4
не	67	18 (50)	49 (58.33)	

χ^2 (Pearson Chi-square)

Пациентките со функционални и органски промени не се разликуваа сигнификантно во однос на анамнезата за висок притисок ($p=0.25$), дијабетес мелитус и скршеници ($p=0.63$). Со хипертензија беа 16 пациентки (44.4%) со функционални и 47 (55.95%) пациентки со органски промени. По 8.3% пациентки од двете групи беа дијабетичари. Претходна скршеница имаа 3 пациентки со функционални и 5 пациентки со органски промени (табела 52).

Табела 52. Дистрибуција според анамнеза за хипертензија, дијабет и претходни скршеници

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални n (%)	органски n (%)	
хипертензија				
да	63	16 (44.44)	47 (55.95)	X ² =1.34 p=0.25
не	57	20 (55.56)	37 (44.05)	
дијабет				
да	10	3 (8.33)	7 (8.33)	
не	110	33 (91.67)	77 (91.67)	
скршеници				
да	8	3 (8.33)	5 (5.95)	X ² =0.23 p=0.63
не	112	33 (91.67)	79 (94.05)	

χ^2 (Pearson Chi-square)

Активни пушачи беа 38.9%(14) пациентки со функционални и 29.8%(25) со органски промени. Двете групи не се разликуваа сигнификантно во однос на статусот на пушење цигари ($p=0.33$) ниту пак во однос на бројот на дневно испушени цигари (median 10 vs 20; $p=0.15$) (табела 53).

Табела 53. Дистрибуција според пушачкиот статус

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални n (%)	органски n (%)	
пушач				
да	39	14 (38.89)	25 (29.76)	X ² =0.96 p=0.33
не	81	22 (61.11)	59 (70.24)	
колку цигари на ден				
mean ±SD, min-max	9.6 ± 6.1; 2-20		14.8 ± 9.3; 1-30	Z=1.4
median (IQR)	10 (5 – 10)		20 (7-20)	p=0.15

X^2 (Pearson Chi-square); Z (Mann-Whitney U test)

Во групата пациентки со функционални промени 33.3%(12) изјавиле дека имаат член/членови во семејството со дијабет, а 36.1%(13) со висок притисок. Во групата пациентки со органски промени 29.8%(25) изјавиле дека имаат член/членови во семејството со дијабет, а 39.3%(33) со висок притисок. Двете групи не се разликуваа сигнификантно во однос на фамилијарната оптовареност со дијабет ($p=0.69$) и висок притисок ($p=0.74$) (табела 54).

Табела 54. Дистрибуција според фамилијарна анамнеза за дијабет и хипертензија

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални n (%)	органски n (%)	
дијабет во фамилија				
да	37	12 (33.33)	25 (29.76)	X ² =0.15 p=0.69
не	83	24 (66.67)	59 (70.24)	
хипертензија во фамилија				
да	46	13 (36.11)	33 (39.29)	X ² =0.11 p=0.74
не	74	23 (63.89)	51 (60.71)	

X^2 (Pearson Chi-square)

Присуството на крварењето и неговото времетраење и обилност беше поголемо во групата на органски промени во споредба со групата со функционални промени, но без статистичка сигнификантност (median 10 и 7 дена, соодветно, $p=0.3$) (табела 55).

Табела 55. Дистрибуција според времетраење и обилност на крварење

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални	органски	
колку денови крвари				
mean ±SD		9.1 ± 7.4	12.1 ± 8.9	Z=1.0
median (IQR)		7 (3 – 10)	10 (5 – 15)	p=0.3
обилност на крварење				
не крвари n(%)	28	8 (22.22)	20 (23.81)	X²=0.48 p=0.92
оскудно n(%)	47	14 (38.89)	33 (39.29)	
средно обилно n(%)	36	12 (33.33)	24 (28.57)	
обилно n(%)	9	2 (5.56)	7 (8.33)	

Z (Mann-Whitney U test), X^2 (Pearson Chi-square)

Пациентките со функционални промени почесто од пациентките со органски промени примале суплемементи на витамин Д (25% vs 11.9%) и на калциум (16.7% vs 11.9%), но без потврдена статистичка сигнификантност ($p=0.072$ и $p=0.48$) (табела 56).

Табела 56. Дистрибуција според анамнеза за земање на суплемементи

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални n (%)	органски n (%)	
суплемент –витамин Д				
да	19	9 (25)	10 (11.9)	X ² =3.24 p=0.072
не	101	27 (75)	74 (88.1)	
суплемент - калциум				
да	16	6 (16.67)	10 (11.9)	X ² =0.49 p=0.48
не	104	30 (83.33)	74 (88.1)	

χ^2 (Pearson Chi-square)

Дензитометрија на коски неситицифкантно почесто правеле пациентките со функционални во однос на тие со органски промени (22.2% vs 14.3%, $p=0.28$). Пациентките со функционални промени правеле дензитометрија просечно пред 1.6 ± 0.5 години, а пациентките со органско крварење пред 4.5 ± 3.3 години (табела 57).

Табела 57. Дистрибуција според анамнеза за коскена дензитометрија

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални	органски	
дензитометрија на коски				
mean ±SD		1.6 ± 0.5	4.5 ± 3.3	Z=1.6 p=0.14
median (IQR)		2 (1-2)	2.5 (1.5 – 5.5)	
да n(%)	20	8 (22.22)	12 (14.29)	X²=1.14 p=0.28
не n(%)	100	28 (77.78)	72 (85.71)	

Z (Mann-Whitney U test); χ^2 (Pearson Chi-square)

Ултразвучните параметри антеропостериорен дијаметар на утерус и дебелината на ендометриум имаа поголеми вредности кај пациентките со органски промени на ендометриумот.

APd на утерус имаше просечна вредност од 41.3 ± 11.6 и 45.2 ± 10.9 mm, соодветно во групата со функционални и со органски промени на ендометриумот, но без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.08$) (табела 58).

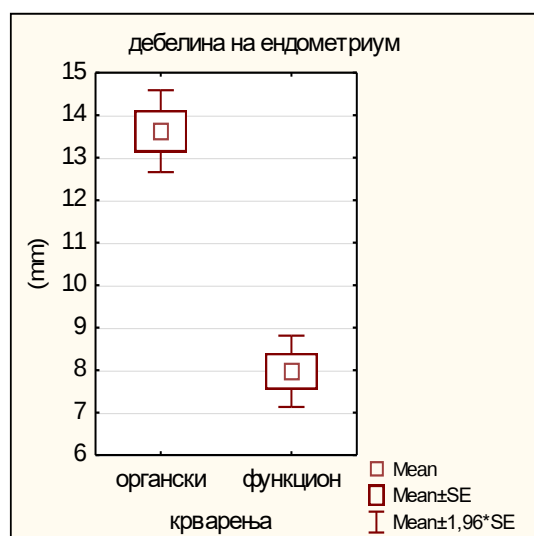
Просечната дебелина на ендометриум изнесуваше 7.9 ± 2.6 mm во групата со функционални промени и 13.6 ± 4.5 mm во групата со органски промени, при што, разликата од 5.7 mm се потврди статистички како сигнификантна ($p<0.0001$) (табела 58, слика 42).

Табела 58. Дистрибуција според APd на утерус и дебелина на ендометриумот

варијабла	тип на промени		p-level
	функционални	органски	
APd на утерус (mm)			
mean ±SD	41.3 ± 11.6	45.2 ± 10.9	t=1.76
min – max	25 – 70	28 – 78	p=0.08
дебелина на ендометриум (mm)			
mean ±SD	7.9 ± 2.6	13.6 ± 4.5	t=7.04
min – max	4 – 14	7 – 26	***p=0.000000

t (Student t-test)

*** $p<0.0001$



Слика 42. Просечна дебелина на ендометриумот

Систолниот крвен притисок имаше просечна вредност од 134.6 ± 20.3 mmHg во групата со функционални промени, а 141.4 ± 19.5 mmHg во групата со органски промени. Дијастолниот крвен притисок имаше просечна вредност од 87.1 ± 7.9 mmHg во групата со функционални промени, а 87.8 ± 11.2 mmHg во групата со органски промени. Статистичка несигнификантна беше разликата меѓу двете групи во однос на систолниот ($p=0.087$) и дијастолниот крвен притисок ($p=0.74$) (табела 59).

Табела 59. Дистрибуција според нивото на крвниот притисок

варијабла	тип на промени		p-level
	функционални	органски	
систолен притисок (mmHg)			
mean ±SD	134.6 ± 20.3	141.4 ± 19.5	t=1.72
min – max	48 – 163	99 – 192	p=0.087
дијастолен притисок (mmHg)			
mean ±SD	87.1 ± 7.9	87.8 ± 11.2	t=0.33
min – max	70 – 112	50 – 114	p=0.74

t(Student t-test)

Серумските концентрации на гликоза во групата функционални и органски промени просечно изнесуваа соодветно 5.6 ± 0.9 mmol/l и 5.7 ± 0.8 mmol/l и не се разликуваа сигнификантно ($p=0.67$). Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика и во дистрибуцијата на пациентки со нормална и покачена гликемија меѓу двете групи ($p=0.63$). Кај 41.7% (15) пациентки со функционални промени и 46.4% (39) со органски промени беа измерени зголемени вредности на гликоза во серум (табела 60).

HbA1c имаше несигнификантно различни просечни вредности кај пациентките со функционални и органски промени ($5.7 \pm 0.6\%$ vs $5.9 \pm 0.7\%$, $p=0.32$). Кај 2 пациентки (5.6%) пациентки со функционални промени и кај 11 (13.1%) со органски промени беа измерени вредности на HbA1c од 6.5% и повисоки. Тестираната разлика во дистрибуција на пациентки со нормален HbA1c, со

преддијабетес и дијабетес, меѓу групите со функционални и органски промени беше статистички несигнификантна ($p=0.45$) (табела 60).

Двете групи не се разликуваа сигнификантно и во однос на серумските вредности на инсулин (median 10 и 9.4, соодветно за групата функционални и органски промени на ендометриумот, $p=0.41$). Пациентките со органски промени несигнификантно почесто од пациентките со функционални промени имаа покачени вредности на инсулин во серум – 17.9% vs 13.9%, $p=0.58$ (табела 60).

Табела 60. Дистрибуција според нивото на гликемија, HbA1c и инсулин

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални	органски	
гликемија (mmol/l)				
mean $\pm$ SD		5.6 $\pm$ 0.9	5.7 $\pm$ 0.8	t=0.42
min – max		4.2 – 10	4.5 – 8.8	p=0.67
нормална n(%)	66	21 (58.33)	45 (53.57)	X ² =0.23
покачена n(%)	54	15 (41.67)	39 (46.43)	p=0.63
HbA1c (%)				
mean $\pm$ SD		5.7 $\pm$ 0.6	5.9 $\pm$ 0.7	t=0.99
min – max		4.6 – 7.8	4.8 – 9.1	p=0.32 ns
нормални n(%)	56	19 (52.78)	37 (44.05)	Fisher p=0.45
преддијабетес n(%)	51	15 (41.67)	36 (42.86)	
дијабетес n(%)	13	2 (5.56)	11 (13.1)	
инсулин (μ U/ml)				
mean $\pm$ SD		10.9 $\pm$ 7.0	11.9 $\pm$ 7.7	Z=0.83
median (IQR)		10.0 (5.9– 14.1)	9.4 (7.1 – 15.3)	p=0.41
намален n(%)	1	0	1 (1.19)	X ² =0.3
нормален n(%)	99	31 (86.11)	68 (80.95)	p=0.58
покачен n (%)	20	5 (13.89)	15 (17.86)	

Z (Mann-Whitney U test); χ^2 (Pearson Chi-square); t (Student t-test)

TSH презентираше несигнификантно различни вредности меѓу групите со функционални и органски промени (median 2.2 vs 2 mU/l, $p=0.33$). Во двете групи застапеноста на пациентки со покачен TSH во серум беше слична – 8.3%(3) и 7.1%(6) пациентки, соодветно во групата со функционални и органски промени ($p=0.82$) (табела 61).

Просечните вредности на fT4 изнесуваа 14.6 $\pm$ 2.1 pmol/l во групата со функционални промени и 14.7 $\pm$ 2.1 pmol/l во групата со органски промени, и не се разликуваа сигнификантно ($p=0.85$). Една пациентка со функционална и 3 со органски промени имаа намален слободен тироксин во серум ($p=0.82$) (табела 61).

Пациентките со функционални и органски промени не се разликуваа сигнификантно во однос на серумските вредности на FSH ($p=0.89$). Медијалните FSH вредности изнесуваа 29.3 и 22.4 mU/ml, соодветно во групите функционални органски промени (табела 61).

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во серумски вредности на LH меѓу двете групи ($p=0.52$) и во зачестеност на покачени серумски вредности меѓу двете групи ($p=0.98$). Медијалните вредности на LH во серум изнесуваа 15.5 и 12.9 mU/ml, соодветно во групата на функционални и органски промени (табела 61).

Серумските вредности на естрадиол не се разликуваа сигнификантно кај пациентките со функционални и органски промени (median 21.8 vs 35.9 pg/ml, $p=0.61$) (табела 61).

Статистичка несигнификантна беше разликата во серумскиот РТН меѓу групите со функционални и органски крварења (median 52.2 vs 48 pg/ml, $p=0.44$). Без статистичка сигнификантност беше и тестираната разлика во дистрибуцијата на пациентки со нормални и покачени серумски вредности на паратхормон меѓу двете групи ($p=0.33$). Зголемени вредности беа измерени кај 25%(9) пациентки со функционални и 17.9%(15) со органски промени (табела 61).

Табела 61. Вредности на хормони кај пациентките со функционални и органски промени

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални	органски	
TSH (mU/l)				
mean $\pm$ SD	2.7 $\pm$ 2.1		2.3 $\pm$ 1.5	Z=0.97
median (IQR)	2.2 (1.4 – 3.1)		2.0 (1.4 – 2.8)	p=0.33
нормален n(%)	111	33 (91.67)	78 (92.86)	X ² =0.05
покачен n(%)	9	3 (8.33)	6 (7.14)	p=0.82
ft4 (pmol/l)				
mean $\pm$ SD	14.6 $\pm$ 2.1		14.7 $\pm$ 2.1	t=0.19
min – max	10 – 19.8		10 – 22	p=0.85
намален n(%)	4	1 (2.78)	3 (3.57)	X ² =0.05
нормален n(%)	116	35 (97.22)	81 (96.43)	p=0.82
FSH (mU/ml)				
mean $\pm$ SD	37.5 $\pm$ 29.5		39.1 $\pm$ 36.8	Z=0.13
median (IQR)	29.3 (10.9-60.4)		22.4 (10.0 – 60.3)	p=0.89
LH (mU/ml)				
mean $\pm$ SD	18.1 $\pm$ 13.1		16.4 $\pm$ 12.5	Z=0.64
median (IQR)	15.5(7.0 – 31.4)		12.9(6 – 26.0)	p=0.52
естрадиол (pg/ml)				
mean $\pm$ SD	53.6 $\pm$ 72.6		58.5 $\pm$ 67.6	Z=0.51
median (IQR)	21.8(11.3 – 73.8)		35.9(10.1 – 68)	p=0.61
PTH (pg/ml)				
mean $\pm$ SD	55.3 $\pm$ 24.9		50.7 $\pm$ 17.8	Z=0.78
median (IQR)	52.2(38.3 – 63.3)		48.0(36.9 – 60.6)	p=0.44
намален n(%)	1	1 (2.78)	0	X ² =0.95
нормален n(%)	95	26 (72.22)	69 (82.14)	p=0.33
покачен n(%)	24	9 (25)	15 (17.86)	

Z (Mann-Whitney U test); χ^2 (Pearson Chi-square); t(Student t-test)

Пациентките со функционални и органски промени немаа сигнификантно различни серумски вредности на маркерот за коскена изградба остеокалцин ($p=0.49$). Медијалните вредности на остеокалцин изнесуваа 22.5 ng/ml во групата со функционални, а 21.3 ng/ml во групата со органски промени. Овој коскен маркер беше покачен само кај една пациентка со функционална и кај 3 со органска промена ($p=0.79$) (табела 62).

Несигнификантна беше разликата во серумските концентрации на маркерот за коскена разградба β Cross Laps меѓу групите со функционални и органски промени (median 0.28 vs 0.25, $p=0.28$). β Cross Laps во серум беше покачен кај 13.9% (5) пациентки со функционални промени и кај 11.9%

(10) пациентки со органски промени, а разликата не беше статистички сигнификантна ($p=0.76$) (табела 62).

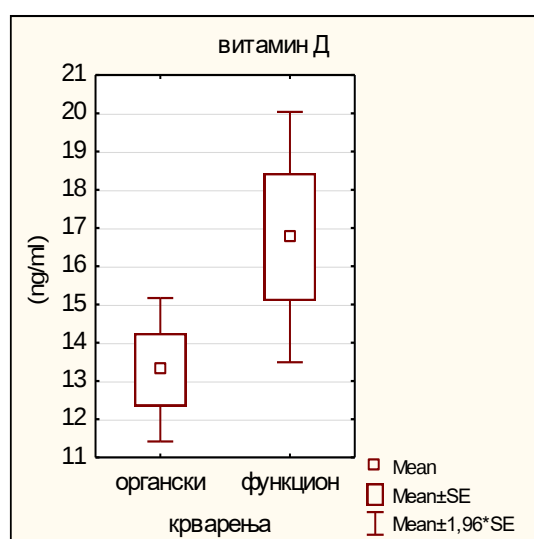
За $p=0.045$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во серумските вредности на витамин Д меѓу групите со функционални и органски промени и се должи на значајно пониски вредности измерени во групата со органски промени. Медијалните вредности на витамин Д изнесуваа 14.4 ng/ml во групата со функционални промени и 10.8 ng/ml во групата со органски промени. Пациентките со органски промени почесто од тие со функционални промени имаа намалени серумски вредности на витамин Д – 79.8% (67 испитанички) vs 69.4% (25 испитанички), но разликата во дистрибуција на пациентки со нормален и намален витамин Д не беше статистичка сигнификантна ($p=0.22$) (табела 62, слика 43).

Табела 62. Дистрибуција според вредноста на остеокалцин, β Cross Laps и витамин Д

варијабла	тип на крварење			p-level
	n	функционални	органски	
остеокалцин (ng/ml)				
mean ±SD		24.6 ± 10.3	23.6 ± 10.9	Z=0.69
median (IQR)		22.5 (17.3 – 31)	21.3 (14.2 – 30.5)	p=0.49
намален n(%)	14	3 (8.33)	11 (13.1)	X²=0.07 p=0.79
нормален n(%)	102	32 (88.89)	70 (83.33)	
покачен n(%)	4	1 (2.78)	3 (3.57)	
β Cross Laps (ng/ml)				
mean ±SD		0.29 ± 0.11	0.27 ± 0.13	Z=1.08
median (IQR)		0.28 (0.20 – 0.37)	0.25 (0.16 – 0.36)	p=0.28
нормално n(%)	105	31 (86.11)	74 (88.1)	X²=0.09 p=0.76
намалено n(%)	15	5 (13.89)	10 (11.9)	
витамин Д (ng/ml)				
mean ±SD		16.8 ± 10.0	13.3 ± 8.8	Z=1.99
median (IQR)		14.4 (9.2 – 21.3)	10.8 (7.0 – 17.6)	*p=0.045
намален n(%)	92	25 (69.44)	67 (79.76)	X²=1.49 p=0.22
нормален n(%)	28	11 (30.56)	17 (20.24)	

Z (Mann-Whitney U test); X² (Pearson Chi-square)

*p<0.05



Слика 43. Просечни вредности на витамин Д во групите со органски и функционални промени

Просечните вредности на вкупен холестерол во серум изнесуваа 5.4 ± 1.1 mmol/l во групата со функционални промени, а 5.3 ± 1.0 mmol/l во групата со органски промени. Двете групи

несигнификантно се разликуваа во однос на просечните вредности на вкупен холестерол ($p=0.92$). Несигнификантна беше и разликата во дистрибуција на пациентки со нормален и покачен холестерол меѓу двете групи ($p=0.78$); 44.4%(16) пациентки со функционални и 42.7%(35) со органски промени имаа покачен вкупен серумски холестерол (табела 63).

Пациентките со функционални и органски промени не се разликуваа сигнификантно во однос на серумските триглицериди (median 1.44 vs 1.42 mmol/l, $p=0.89$). Покачени триглицериди во серум беа регистрирани кај 22.2% (8 пациентки) со функционални и 25% (21 пациентка) со органски промени. Статистички несигнификантна беше разликата во наод на зголемени триглицериди меѓу групите со функционални и органски промени ($p=0.74$) (табела 63).

LDL холестерол имаше просечни вредности од 3.05 ± 0.75 mmol/l во групата со функционални и 3.25 ± 0.9 mmol/l во групата органски промени, без сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.22$). LDL во серум беше покачен кај 22.2%(8) пациентки со функционални промени и 26.2%(22) со органски промени, а оваа разлика беше статистички несигнификантна ($p=0.56$) (табела 63).

Просечните вредности на HDL холестерол не се разликуваа сигнификантно кај пациентките со функционални и органски промени (1.49 ± 0.3 vs 1.44 ± 0.4 mmol/l, $p=0.43$). Несигнификантна беше разликата меѓу двете групи и во однос на разликата на нормални и намалени вредности на HDL холестерол ($p=0.64$) (табела 63).

Табела 63. Дистрибуција според вредноста на холестерол, триглицериди, LDL и HDL холестерол

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални	органски	
холестерол (mmol/l)				
mean ±SD	5.4 ± 1.1		5.3 ± 1.0	t=0.09
min – max	3.6 – 7.5		3.2 – 8.9	p=0.92
нормален n(%)	69	20 (55.56)	49 (58.33)	X ² =0.08 p=0.78
покачен n(%)	51	16 (44.44)	35 (41.67)	
триглицериди (mmol/l)				
mean ±SD	1.58 ± 0.7		1.60 ±0.8	Z=0.13
median (IQR)	1.44 (1.09 – 1.94)		1.42 (1.01 – 2.02)	p=0.89
нормални n(%)	91	28 (77.78)	63 (75)	X ² =0.11 p=0.74
покачени n(%)	29	8 (22.22)	21 (25)	
LDL холестерол (mmol/l)				
mean ±SD	3.05 ± 0.75		3.25 ± 0.9	t=1.23
min – max	1.57 – 4.53		1.56 – 5.5	p=0.22
намален n(%)	13	3 (8.33)	10 (11.9)	X ² =0.3 p=0.56
нормален n(%)	77	25 (69.44)	52 (61.9)	
покачен n(%)	30	8 (22.22)	22 (26.19)	
HDL холестерол (mmol/l)				
mean ±SD	1.49 ± 0.34		1.44 ± 0.4	t=0.79
min – max	0.81 – 2.3		0.78 – 2.64	p=0.43
намален n(%)	5	2 (5.56)	3 (3.57)	X ² =0.2 p=0.64
нормален n(%)	106	32 (88.89)	74 (88.1)	
покачен n(%)	9	2 (5.56)	7 (8.33)	

Z (Mann-Whitney U test); t (Student t-test); X² (Pearson Chi-square)
тестирана е разликата нормални/покачени

Пациентките со функционални и органски промени не се разликуваа сигнификантно во однос на нивото на серумското железо (median 16.8 vs 15.2 $\mu\text{mol/l}$, $p=0.38$). Една пациентка со функционални и 8 пациентки со органски промени имаа намалено серумско железо, но разликата не беше статистички потврдена како сигнификантна ($p=0.14$) (табела 64).

Јонизиран калциум во серум имаше медијални вредности од 1.02 mmol/l во групата со функционални и 0.92 mmol/l во групата со органски промени. Разликата меѓу двете групи статистички беше несигнификантна ($p=0.89$) (табела 64).

Табела 64. Дистрибуција според нивото на серумско железо и јонизиран калциум

варијабла	тип на промени			p-level
	n	функционални	органски	
серумско железо (μmol/l)				
mean ±SD	16.6 ± 6.9		15.5 ± 6.7	Z=0.88
median (IQR)	16.8 (10.5 – 22.2)		15.2 (9.3 – 20.4)	p=0.38
намалено n(%)	9	1 (2.78)	8 (9.52)	X²=3.99 p=0.14
нормално n(%)	104	31 (86.11)	73 (86.9)	
покачено n(%)	7	4 (11.11)	3 (3.57)	
Ca++ (mmol/l)				
mean ±SD	1.18 ± 0.08		1.18 ± 0.07	t=0.13
median (IQR)	1.02 – 1.42		0.95 – 1.4	p=0.89

Z (Mann-Whitney U test); t (Student t-test); X² (Pearson Chi-square)
тестирана е разликата нормални/намалени вредности

Во групата со функционални промени 52.8%(19) пациентки а во групата со органски промени 63.1%(53) пациентки ги исполнуваа критериумите за метаболичен синдром. Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во зачестеност на метаболичен синдром меѓу групите со функционални и органски промени ($p=0.29$) (табела 65).

Табела 65. Дистрибуција според присуството на метаболичен синдром

метаболичен синдром	тип на промена			p-level
	n	функционални n (%)	органски n (%)	
има	72	19 (52.78)	53 (63.1)	X ² =1.12 p=0.29
нема	48	17 (47.22)	31 (36.9)	

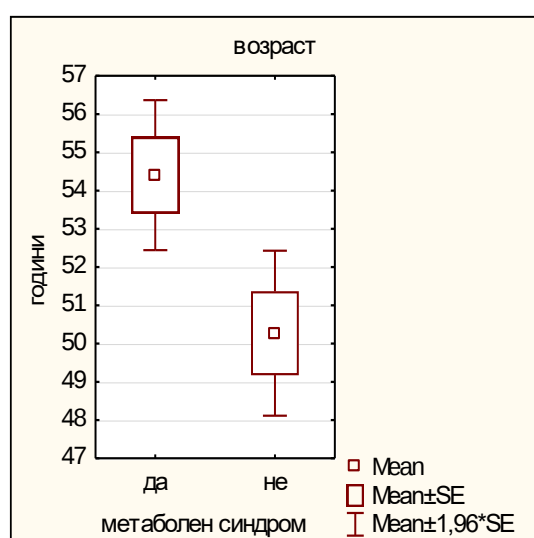
X² (Pearson Chi-square)

6.5. Компаративна анализа – група со метаболичен синдром наспроти група без метаболичен синдром

Пациентките од испитуваната група (со фракционирана експлоративна киретажа) ги поделивме во две групи: со метаболичен синдром и без метаболичен синдром. Пациентките со метаболичен синдром беа сигнификантно постари од пациентките без метаболичен синдром ($p=0.0075$). Просечната возраст на пациентките со и без метаболичен синдром изнесуваше 54.4 ± 8.5 и 50.3 ± 7.6 години (табела 66, слика 44).

Табела 66. Возраст кај пациентките со и без метаболичен синдром

возраст	метаболичен синдром		p-level
	има	нема	
mean $\pm$ SD	54.40 ± 8.5	50.27 ± 7.6	$t=2.72$ *** $p=0.0075$
t(Student t-test)			*** $p<0.0001$



Слика 44. Просечна кај пациентките со и без метаболичен синдром

Индексот на телесна маса имаше сигнификантно повисоки вредности во групата пациентки со метаболичен синдром (31.7 ± 4.0 vs $27.5 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$; $p<0.0001$).

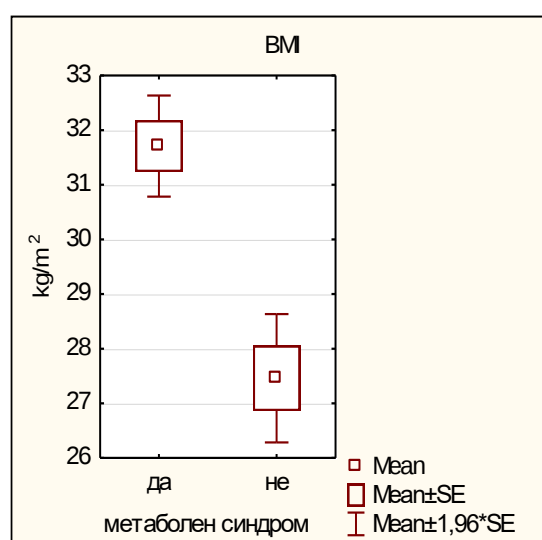
Една пациентка од групата со метаболичен синдром и 12 пациентки од групата без метаболичен синдром имаа нормална телесна тежина. Во групата со метаболичен синдром доминираа обезни пациентки (40.3%), додека пациентките без метаболичен синдром најчесто беа со преобезитет (45.8%). За $p=0.00008$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациенти со нормална тежина, со преобезитет, обезитет, тежок и екстреман обезитет, меѓу групите со и без метаболичен синдром. (табела 67, слика 45,45а)

Табела 67. Метаболичен синдром и BMI

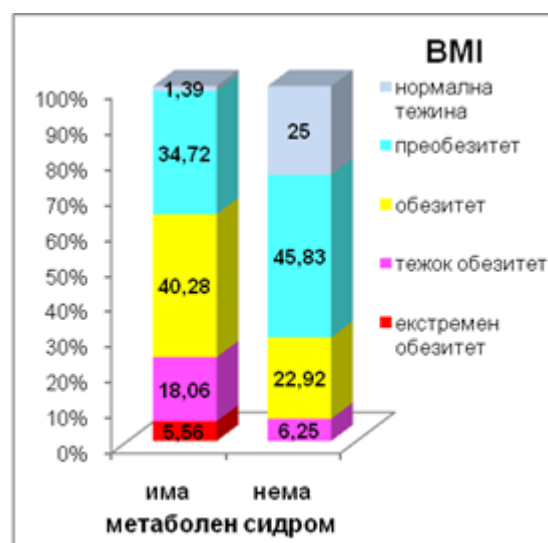
варијабла	метаболичен синдром			p-level
	n	има	нема	
BMI				
mean ±SD	31.71 ± 4.01		27.46 ± 4.15	t=5.6 ***p=0.0000 sig
нормална тежина n(%)	13	1 (1.39)	12 (25)	X ² =24.01 ***p=0.00008 sig
преобезитет n(%)	47	25 (34.72)	22 (45.83)	
обезитет n(%)	40	29 (40.28)	11 (22.92)	
тежок обезитет n(%)	16	13 (18.06)	3 (6.25)	
екстреман обезитет n(%)	4	4 (5.56)	0	

t(Student t-test), X² (Pearson Chi-square)

***p<0.0001



Слика 45. Метаболичен синдром и BMI



Слика 45а. Метаболичен синдром и BMI

Пациентките со и без метаболичен синдром не се разликуваа сигнификантно во однос на траењето на постменопаузата (median 8.5 vs 6.5; p=0.38) (табела 68).

Табела 68. Метаболичен синдром и должина на постменопауза

траење на постменопауза (год.)	метаболичен синдром		p-level
	има	нема	
mean $\pm$ SD	9.82 $\pm$ 6.9	8.35 $\pm$ 6.8	Z=0.88 p=0.38
median (IQR)	8.5(3.5 – 15)	6.5(2.5 – 13.5)	

Z (Mann-Whitney U test)

Просечниот HbA1c изнесуваше 5.99 $\pm$ 0.7% во групата со метаболичен синдром, 5.57 $\pm$ 0.5% во групата без метаболичен синдром и разликата од 0.42% статистички се потврди како сигнификантна, за p=0.00062. Пациентките со метаболичен синдром поретко од оние без метаболичен синдром имаа нормални вредности на HbA1c – 34.7% (25 пациентки) vs 64.6% (31 пациентка), а почесто имаа зголемени вредности – 16.7%(12) vs 2.1%(1). Овие опишани разлики и статистички се потврдија како сигнификантни (p=0.0017) (табела 69, слика 46,46б).

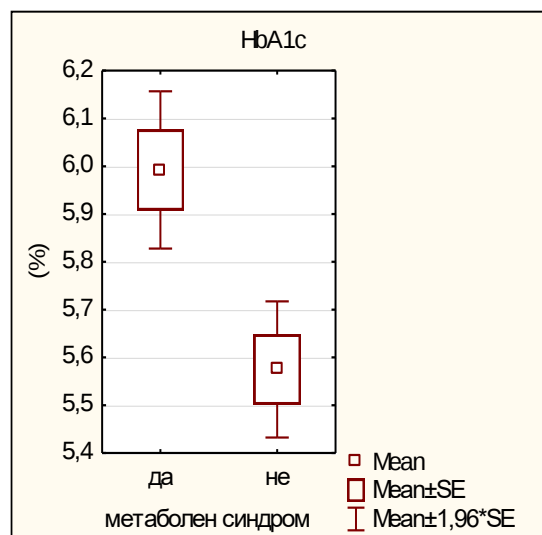
Пациентките со и без метаболичен синдром сигнификантно се разликуваа во однос на просечните вредности на инсулин, како резултат на значајно повисоки вредности во групата со метаболичен синдром (13.02 ± 8.3 vs 9.82 ± 5.4 $\mu\text{U/ml}$, $p=0.0115$). Покачени вредности на инсулин беа регистрирани кај 19.4% (14) пациентки со метаболичен синдром, додека сите пациентки од групата без метаболичен синдром имаа вредности на инсулин во нормални граници (табела 69, слика 46а).

Табела 69. Метаболичен синдром и вредности на HbA1c и инсулин

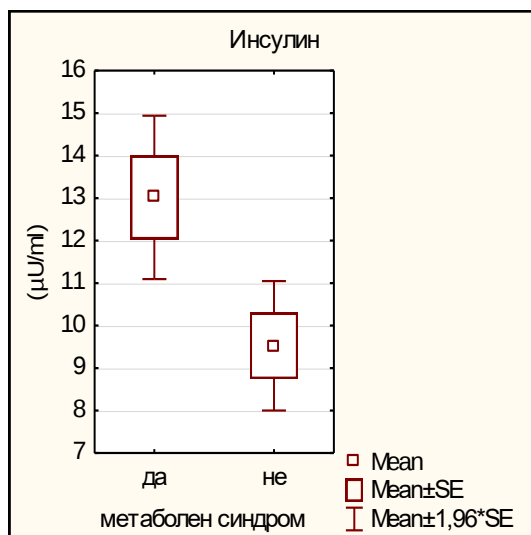
варијабла	метаболичен синдром			p-level
	n	има	нема	
HbA1c (%)				
mean ±SD	5.99 ± 0.7		5.57 ± 0.5	t=3.52 ***p=0.00062
нормално n(%)	56	25 (34.72)	31 (64.58)	X ² =12.74 **p=0.0017
намалено n(%)	51	35 (48.61)	16 (33.33)	
покачено n(%)	13	12 (16.67)	1 (2.08)	
инсулин (μU/ml)				
mean ±SD	13.02 ± 8.3		9.82 ± 5.4	t=2.57 *p=0.0115
нормален n(%)	99	57 (79.17)	42 (87.5)	
намален n(%)	1	1 (1.39)	0	
покачен n(%)	20	14 (19.44)	0	

t(Student t-test), χ^2 (Pearson Chi-square)

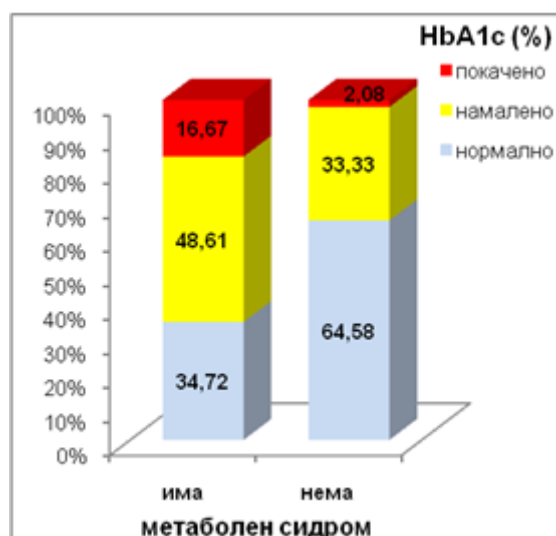
p<0.01; *p<0.0001



Слика 46. Метаболичен синдром и HbA1c



Слика 46а. Метаболичен синдром и инсулин



Слика 466. Дистрибуција на групите со и без метаболичен синдром според нивото на HbA1c

TSH имаше слични вредности во групите со и без метаболичен синдром, односно, тестираната разлика во просечните серумски концентрации на TSH беше статистички несигнификантна (2.48 ± 1.72 mU/l vs 2.36 ± 1.67 mU/l; $p=0.7$). Покачени вредности на TSH беа регистрирани кај 8.3%(6) пациентки со метаболичен синдром, и кај 6.25%(3) пациентки од групата без метаболичен синдром. Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациентки со нормален и покачен TSH меѓу групите со и без метаболичен синдром ($p=0.67$) (табела 70).

Табела 70. Вредности на TSH кај пациентките со и без метаболичен синдром

варијабла	метаболичен синдром			p-level
	n	има	нема	
TSH (mU/l)				
mean ±SD		2.48 ± 1.72	2.36 ± 1.67	t=0.37 p=0.7
нормално n(%)	111	66 (91.67)	45 (93.75)	X²=0.18 p=0.67
покачено n(%)	9	6 (8.33)	3 (6.25)	

t(Student t-test), χ^2 (Pearson Chi-square)

Резултатите од статистичката анализа покажаа дека метаболичкиот синдром немаше значајно влијание на серумските концентрации на анализираните коскениот маркери (табела 71).

Просечните вредности на остеокалцин во серум изнесуваа 23.53 ± 10.2 ng/ml во групата со метаболичен синдром и 24.46 ± 11.4 ng/ml во групата без метаболичен синдром, а разликата не беше статистички сигнификантна ($p=0.64$). Коскениот маркер β Cross Laps имаше просечни вредности од 0.29 ± 0.1 ng/ml во групата со метаболичен синдром и 0.26 ± 0.14 ng/ml во групата без метаболичен синдром. Тестираната разлика во просечните серумски концентрации на β Cross Laps меѓу групите со и без метаболичен синдром беше статистички несигнификантна ($p=0.33$).

Во групите со и без метаболичен синдром беа регистрирани слични просечни вредности на витамин Д во серум (14.51 ± 9.6 ng/ml vs 14.07 ± 8.9 ng/ml; $p=0.8$). Статистички несигнификантна беше споредбата на групите со и без метаболичен синдром во однос на просечните серумски вредности на витамин Д ($p=0.8$), како и во однос на разликата во зачестеност на нормални и намалени вредности ($p=0.59$). Намалени вредности на витамин Д во серум беа регистрирани кај 75%(54) пациентки со метаболичен синдром и кај 79.2%(38) пациентки без метаболичен синдром (табела 71).

Табела 71. Остеокалцин, β Cross Laps и витамин Д кај пациентките со и без метаболичен синдром

варијабла	метаболичен синдром			p-level
	n	има	нема	
остеокалцин (ng/ml)				
mean ±SD		23.53 ± 10.2	24.46 ± 11.4	t=0.47 p=0.64
нормален n(%)	102	61 (84.72)	41 (85.42)	X ² =0.15 p=0.69
намален n(%)	14	9 (12.5)	5 (10.42)	
покачен n(%)	4	2 (2.78)	2 (4.17)	
β Cross Laps (ng/ml)				
mean ±SD		0.29 ± 0.1	0.26 ± 0.14	t=0.97 p=0.33
нормално n(%)	105	64 (88.89)	41 (85.42)	X ² =0.32 p=0.57
покачено n(%)	15	8 (11.11)	7 (14.58)	
витамин Д (ng/ml)				
mean ±SD		14.51 ± 9.6	14.07 ± 8.9	t=0.25 p=0.8
нормален n(%)	28	18 (25)	10 (20.83)	X ² =0.28 p=0.59
намален n(%)	92	54 (75)	38 (79.17)	

t(Student t-test), X² (Pearson Chi-square)

6.6. Проценка на карактеристиките на метаболичкиот синдром

Со цел да направиме подетална проценка во однос на присуството на метаболичен синдром, пациентките од испитуваната и од контролната група ги поделивме на по две подгрупи: со и без метаболичен синдром. Така добивме 6 подгрупи кои ги споредувавме помеѓу себе.

Табела 72. Споредба на испитаничките од контролната група со и без метаболичен синдром

Варијабла	Контролна со МС	Контролна без МС	P
возраст (год.)	51.64±6.34	44.72±5.34	0.001
BMI (kg/m ²)	28.09±1.64	24.48±3.43	0.002
Обем на половина (cm)	93.64±6.297	79.41±8.15	0.0001
гликемија (mmol/l)	5.68±0.88	5.07±0.37	0.003
HbA1c (%)	5.83±0.63	5.45±0.31	0.013
инсулин (μU/ml)	9.15±3.32	7.75±3.32	0.241
триглицериди (mmol/l)	1.54±0.74	1.10±0.50	0.034
холестерол (mmol/l)	5.13±0.75	5.00±0.95	0.679
HDL холестерол (mmol/l)	1.23±0.298	1.71±0.55	0.01
LDL холестерол (mmol/l)	3.32±0.94	2.84±0.72	0.092
Систолен притисок (mmHg)	139.27±13.87	119.28±18.64	0.003
Дијастолен притисок (mmHg)	83.18±4.895	75.59±9.84	0.02
FSH (mU/ml)	26.29±34.28	24.13±36.68	0.867
LH (mU/ml)	12.55±13.87	12.34±13.42	0.966
естрадиол (pg/ml)	54.69±49.00	100.61±57.16	0.024
TSH (mU/l)	2.51±1.14	2.05±0.94	0.202
fT4 (pmol/l)	14.27±1.07	15.04±2.48	0.331
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1.19±0.06	1.21±0.08	0.596
PTH (pg/ml)	43.71±16.75	39.59±9.84	0.34
остеокалцин (ng/ml)	18.34±6.95	20.72±8.11	0.396
β Cross Laps (ng/ml)	0.23±0.08	0.23±0.12	0.988
витамин Д (ng/ml)	20.35±11.70	22.90±11.17	0.527
серумско железо (μmol/l)	14.62±3.92	16.88±6.51	0.29
N	11	29	40

МС – Метаболичен синдром

Пациентките од контролната група со МС имаат сигнификантно поголема возраст од пациентките без МС ($p=0.001$), сигнификантно повисок BMI ($p=0.002$) и обем на половината ($p=0.0001$). Гликемијата кај контролната група со МС е сигнификантно повисока во однос на групата без МС ($p=0.003$), HbA1c е сигнификантно повисок ($p=0.013$), триглицеридите се сигнификантно повисоки ($p=0.034$), HDL холестерол е сигнификантно понизок ($p=0.01$), систолен крвен притисок сигнификантно повисок ($p=0.003$) и дијастолен крвен притисок сигнификантно повисок ($p=0.02$) (табела 72).

Табела 73. Споредба на испитаничките од перименопаузалната подгрупа со и без метаболичен синдром

Варијабла	Перименопаузни со МС	Перименопаузни без МС	P
возраст (год.)	47.38±4.24	45.96±4.01	0.193
BMI (kg/m ²)	30.28±2.39	27.11±4.39	0.001
Обем на половина (cm)	96.09±7.34	90.96±11.46	0.041
гликемија (mmol/l)	5.63±0.67	5.21±1.00	0.05
HbA1c (%)	5.84±0.67	5.49±0.58	0.038
инсулин (μU/ml)	12.36±6.97	8.68±5.33	0.027
триглицериди (mmol/l)	1.85±0.92	1.20±0.48	0.001
холестерол (mmol/l)	5.46±0.99	5.03±1.05	0.107
HDL холестерол (mmol/l)	1.24±0.298	1.64±0.37	0.0001
LDL холестерол (mmol/l)	3.35±0.77	2.97±0.85	0.076
Систолен притисок (mmHg)	142.31±16.26	130.86±16.12	0.008
Дијастолен притисок (mmHg)	90.31±10.91	82.46±11.12	0.008
FSH (mU/ml)	11.11±5.41	12.98±6.58	0.231
LH (mU/ml)	7.84±5.63	7.84±4.28	0.998
естрадиол (pg/ml)	77.09±77.26	113.85±79.99	0.076
TSH (mU/l)	2.18±1.36	2.39±1.51	0.577
fT4 (pmol/l)	14.97±2.48	14.96±2.11	0.985
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1.18±0.07	1.198±0.09	0.438
PTH (pg/ml)	60.52±22.11	45.88±22.67	0.014
остеокалцин (ng/ml)	20.91±8.81	20.97±10.796	0.979
β Cross Laps (ng/ml)	0.22±0.07	0.20±0.09	0.256
витамин Д (ng/ml)	11.72±6.94	14.13±9.796	0.272
серумско железо (μmol/l)	12.51±6.04	15.14±6.15	0.102
N	32	28	60

Пациентките од подгрупа на испитанички во перименопауза со МС имаат сигнификантно повисок BMI ($p=0.001$) и обем на половината ($p=0.041$). Гликемијата кај групата на перименопаузни жени со МС е сигнификантно повисока во однос на групата без МС ($p=0.05$), HbA1c е сигнификантно повисок ($p=0.038$), инсулинот е сигнификантно повисок ($p=0.027$), триглицеридите се сигнификантно повисоки ($p=0.001$), HDL холестерол е сигнификантно понизок ($p=0.0001$), систолен и дијастолен крвен притисок се сигнификантно повисоки ($p=0.008$) и PTH е сигнификантно повисок ($p=0.014$) (табела 73).

Табела 74. Споредба на испитаничките од постменопаузалната подгрупа со и без метаболичен синдром

Варијабла	Постменопаузни со МС	Постменопаузни без МС	P
возраст (год.)	60.03±6.62	56.30±7.43	0.05
BMI (kg/m ²)	32.85±4.66	27.95±3.85	0.0001
Обем на половина (cm)	103.15±11.12	89.45±9.69	0.0001
гликемија (mmol/l)	6.07±0.80	5.60±0.53	0.021
HbA1c (%)	6.11±0.73	5.69±0.34	0.017
инсулин (μU/ml)	13.54±9.31	10.71±5.36	0.214
триглицериди (mmol/l)	1.78±0.75	1.36±0.47	0.026
холестерол (mmol/l)	5.44±1.06	5.42±0.996	0.953
HDL холестерол (mmol/l)	1.4±0.32	1.65±0.33	0.008
LDL холестерол (mmol/l)	3.19±0.92	3.25±0.74	0.793
Систолен притисок (mmHg)	149.53±18.6	131.25±11.55	0.0001
Дијастолен притисок (mmHg)	90.98±9.02	83.60±5.55	0.001
FSH (mU/ml)	54.29±26.67	68.49±32.09	0.074
LH (mU/ml)	24.29±10.84	25.099±12.51	0.796
естрадиол (pg/ml)	22.15±19.97	15.34±15.58	0.188
TSH (mU/l)	2.72±1.94	2.32±1.92	0.457
fT4 (pmol/l)	14.89±2.75	14.93±2.11	0.958
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1.17±0.08	1.16±0.05	0.683
PTH (pg/ml)	54.24±17.87	43.05±10.17	0.012
остеокалцин (ng/ml)	26.45±10.02	30.47±8.78	0.132
β Cross Laps (ng/ml)	0.34±0.11	0.36±0.15	0.571
витамин Д (ng/ml)	16.74±10.80	14.00±7.69	0.316
серумско железо (μmol/l)	17.50±5.96	18.11±6.97	0.723
N	40	20	60

Пациентките од групата на испитанички во постменопауза со МС имаат сигнификантно поголема возраст ($p=0.05$), повисока вредност на BMI ($p=0.0001$) и обем на половината ($p=0.0001$). Гликемијата во постменопаузната група со МС е сигнификантно повисока во однос на групата без МС ($p=0.021$), HbA1c е сигнификантно повисок ($p=0.017$), триглицеридите се сигнификантно повисоки ($p=0.026$), HDL холестерол е сигнификантно понизок ($p=0.008$), систолен и дијастолен крвен притисок се сигнификантно повисоки ($p=0.008$; $0,001$) и РТН е сигнификантно повисок ($p=0.012$) (табела 74).

Податоците од биохемиските и хормонските параметри кај испитуваните три групи на испитанички (контролни, перименопаузни и постменопаузни) покажаа сигнификантно поголеми вредности на BMI и обемот на половината кај сите испитувани пациентки со метаболичен синдром, особено постменопаузните во споредба со пациентките без метаболичен синдром. Тоа покажува дека сигнификантната разлика помеѓу одредените испитани биохемиски и хормонски параметри е поврзана со поголем степен на дебелина и изразена централна дебелина кај сите испитанички со метаболичен синдром. Гликемијата во сите три испитувани групи е сигнификантно поголема во подгрупата со метаболичен синдром. Исто така и вредностите на HbA1c се сигнификантно повисоки во подгрупите со метаболичен синдром во однос на подгрупите без метаболичен синдром. Вредностите на триглицеридите во подгрупите со метаболичен синдром се сигнификантно повисоки во споредба на подгрупите без метаболичен синдром, додека пак вредностите на HDL холестеролот се сигнификантно пониски. Систолниот и дијастолниот крвен притисок се со сигнификантно повисоки вредности во испитаните групи со метаболичен синдром во споредба со испитаните групи без метаболичен синдром. РТН е сигнификантно повисок во пери и постменопаузната група со метаболичен синдром.

Овие податоци потврдија дека испитаничките од сите три подгрупи со метаболичен синдром се карактеризираат со поголем степен на дебелина, и тоа централна дебелина, повисоки вредности на гликемијата и HbA1c, повисоки вредности на триглицеридите, понизок HDL холестерол, повисок систолен и дијастолен крвен притисок, кои претставуваат ризик фактори за кардиоцереброваскуларни и други компликации, вклучувајќи ги и гинеколошките компликации.

Овие резултати укажаа на потребата да се проценат вредностите на испитуваните параметри кај подгрупата на постменопаузни испитанички со метаболичен синдром во однос на подгрупата на контролни и перименопаузни испитанички без метаболичен синдром како појасно би се процениле ризик факторите за развој на компликации кај постменопаузните жени (табела 75).

Табела 75. Споредба на испитанички од контролна група и перименопаузна група без метаболичен синдром и постменопаузна подгрупа со метаболичен синдром

Варијабла	Контролни без МС	Перименопаузни без МС	Постменопаузни со МС	P
возраст (год.)	44.72±5.34	45.96±4.01	60.03±6.62	0.0001
BMI (kg/m ²)	24.48±3.43	27.11±4.39	32.85±4.66	0.0001
Обем на половина (cm)	79.41±8.15	90.96±11.46	103.15±11.12	0.0001
гликемија (mmol/l)	5.07±0.37	5.21±1.0	6.07±0.8	0.0001
HbA1c (%)	5.45±0.31	5.49±0.58	6.11±0.73	0.0001
инсулин (μU/ml)	7.75±3.23	8.68±5.33	13.54±9.31	0.001
триглицериди (mmol/l)	1.096±0.5	1.2±0.48	1.78±0.75	0.0001
холестерол (mmol/l)	5±0.95	5.03±1.05	5.44±1.06	0.134
HDL холестерол (mmol/l)	1.71±0.55	1.64±0.37	1.4±0.32	0.007
LDL холестерол (mmol/l)	2.84±0.72	2.97±0.85	3.19±0.93	0.239
Систолен притисок (mmHg)	119.28±18.64	130.53±16.12	149.53±18.6	0.0001
Дијастолен притисок (mmHg)	75.59±9.84	82.46±11.12	90.98±9.02	0.0001
FSH (mU/ml)	24.13±36.68	12.98±6.58	54.29±26.67	0.0001
LH (mU/ml)	12.34±13.42	7.84±4.28	24.29±10.84	0.0001
естрадиол (pg/ml)	100.61±57.16	113.85±79.99	22.15±19.97	0.0001
TSH (mU/l)	2.05±0.94	2.39±1.51	2.72±1.94	NS
fT4 (pmol/l)	15.04±2.48	14.96±2.11	14.89±2.75	NS
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1.21±0.08	1.198±0.09	1.17±0.08	NS
PTH (pg/ml)	39.59±9.84	45.88±22.67	54.24±17.87	0.004
остеокалцин (ng/ml)	20.72±8.11	20.97±10.79	26.45±10.02	0.024
β Cross Laps (ng/ml)	0.23±0.12	0.19±0.09	0.34±0.11	0.0001
витамин Д (ng/ml)	22.9±11.17	14.13±9.79	16.74±10.8	0.007
серумско железо (μmol/l)	16.88±6.51	15.14±6.15	17.5±5.96	NS

Испитаничките од контролната и перименопаузната група без МС и постменопаузната група со МС се разликуваа со повисока сигнификантност за следните параметри: возраст, BMI, обем на половина, гликемија, HbA1c, инсулин, триглицериди, HDL холестерол, систолен и дијастолен крвен притисок, FSH, LH, естрадиол, PTH, остеокалцин, β Cross Laps и витамин Д.

За да се процени разликата помеѓу постменопаузната група со МС и контролната и перименопаузната група без МС, направена е статистичка проценка на разликата меѓу поедините групи (табела 75).

Табела 76. Споредба на испитанички од контролна и перименопаузна група без МС

Варијабла	Контрола без МС	Перименопаузни без МС	P
возраст (год.)	44.72±5.34	45.96±4.01	NS
BMI (kg/m ²)	24.48±3.43	27.11±4.39	0.022
Обем на половина (cm)	79.41±8.15	90.96±11.46	0.0001
гликемија (mmol/l)	5.07±0.37	5.21±1.0	NS
HbA1c (%)	5.45±0.31	5.49±0.58	NS
инсулин (μU/ml)	7.75±3.23	8.68±5.33	NS
триглицериди (mmol/l)	1.096±0.5	1.2±0.48	NS
холестерол (mmol/l)	5±0.95	5.03±1.05	NS
HDL холестерол (mmol/l)	1.71±0.55	1.64±0.37	NS
LDL холестерол (mmol/l)	2.84±0.72	2.97±0.85	NS
Систолен притисок (mmHg)	119.28±18.64	130.53±16.12	0.017
Дијастолен притисок (mmHg)	75.59±9.84	82.46±11.12	0.01
FSH (mU/ml)	24.13±36.68	12.98±6.58	NS
LH (mU/ml)	12.34±13.42	7.84±4.28	NS
естрадиол (pg/ml)	100.61±57.16	113.85±79.99	NS
TSH (mU/l)	2.05±0.94	2.39±1.51	NS
fT4 (pmol/l)	15.04±2.48	14.96±2.11	NS
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1.21±0.08	1.198±0.09	NS
PTH (pg/ml)	39.59±9.84	45.88±22.67	NS
остеокалцин (ng/ml)	20.72±8.11	20.97±10.79	NS
β Cross Laps (ng/ml)	0.23±0.12	0.19±0.09	NS
витамин Д (ng/ml)	22.9±11.17	14.13±9.79	0.002
серумско железо (μmol/l)	16.88±6.51	15.14±6.15	NS

Контролната и перименопаузната група без МС се разликуваат сигнификантно само за вредностите на BMI, обемот на половината, систолниот и дијастолниот крвен притисок и концентрацијата на витаминот Д. Нивните вредности се сигнификантно повисоки во перименопаузната група без МС во споредба со контролната група без МС, со исклучок на витамин Д кој е сигнификантно повисок во контролната група без МС (табела 76).

Табела 77. Споредба на испитанички од контролна група без МС и постменопаузна подгрупа со МС

Варијабла	Контрола МС	без Постменопаузни со МС	P
возраст (год.)	44.72±5.34	60.03±6.62	0.0001
BMI (kg/m ²)	24.48±3.43	32.85±4.66	0.0001
Обем на половина (cm)	79.41±8.15	103.15±11.12	0.0001
гликемија (mmol/l)	5.07±0.37	6.07±0.8	0.0001
HbA1c (%)	5.45±0.31	6.11±0.73	0.0001
инсулин (μU/ml)	7.75±3.23	13.54±9.31	0.001
триглицериди (mmol/l)	1.096±0.5	1.78±0.75	0.001
холестерол (mmol/l)	5±0.95	5.44±1.06	NS
HDL холестерол (mmol/l)	1.71±0.55	1.4±0.32	0.003
LDL холестерол (mmol/l)	2.84±0.72	3.19±0.93	NS
Систолен притисок (mmHg)	119.28±18.64	149.53±18.6	0.0001
Дијастолен притисок (mmHg)	75.59±9.84	90.98±9.02	0.0001
FSH (mU/ml)	24.13±36.68	54.29±26.67	0.0001
LH (mU/ml)	12.34±13.42	24.29±10.84	0.0001
естрадиол (pg/ml)	100.61±57.16	22.15±19.97	0.0001
TSH (mU/l)	2.05±0.94	2.72±1.94	NS
fT4 (pmol/l)	15.04±2.48	14.89±2.75	NS
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1.21±0.08	1.17±0.08	NS
PTH (pg/ml)	39.59±9.84	54.24±17.87	0.001
остеокалцин (ng/ml)	20.72±8.11	26.45±10.02	0.018
β Cross Laps (ng/ml)	0.23±0.12	0.34±0.11	0.0001
витамин Д (ng/ml)	22.9±11.17	16.74±10.8	0.02
серумско железо (μmol/l)	16.88±6.51	17.5±5.96	NS

Постменопаузните испитанички со МС имаат високо сигнификантно повисоки вредности во однос на контролната група без МС за вредностите на возраста, BMI, обемот половината, гликемијата и HbA1c за $p < 0.0001$. Вредностите на инсулинот и триглицеридите се сигнификантно повисоки ($p = 0.001$) а за HDL холестеролот пониски ($p = 0.003$) во постменопаузната група со МС во споредба со контролната група без МС. Вредностите на систолниот и дијастолниот крвен притисок, FSH и LH се високо сигнификантно повисоки а на естрадиолот високо сигнификантно

пониски кај постменопаузните испитанички со МС во споредба со контролните испитанички без МС. Тироидните хормони TSH и fT4 не се разликуваа помеѓу испитуваните групи. Коскениот метаболизам кај постменопаузните испитанички со МС се карактеризира со сигнификантно повисоки вредности на PTH ($p=0.001$), остеокалцин ($p=0.018$), β Cross Laps ($p=0.0001$) и сигнификантно пониски вредности на витамин Д ($p=0.02$) во споредба со контролната група без МС. Fe не се разликува сигнификантно помеѓу групите (табела 77).

Табела 78. Споредба на перименопаузни пациентки без МС и постменопаузни со МС

Варијабла	Перименопаузни без МС	Постменопаузни со МС	P
возраст (год.)	45.96 $\pm$ 4.01	60.03 $\pm$ 6.62	0.0001
BMI (kg/m ²)	27.11 $\pm$ 4.39	32.85 $\pm$ 4.66	0.0001
Обем на половина (cm)	90.96 $\pm$ 11.46	103.15 $\pm$ 11.12	0.0001
гликемија (mmol/l)	5.21 $\pm$ 1.0	6.07 $\pm$ 0.8	0.0001
HbA1c (%)	5.49 $\pm$ 0.58	6.11 $\pm$ 0.73	0.0001
инсулин (μ U/ml)	8.68 $\pm$ 5.33	13.54 $\pm$ 9.31	0.005
триглицериди (mmol/l)	1.2 $\pm$ 0.48	1.78 $\pm$ 0.75	0.001
холестерол (mmol/l)	5.03 $\pm$ 1.05	5.44 $\pm$ 1.06	NS
HDL холестерол (mmol/l)	1.64 $\pm$ 0.37	1.4 $\pm$ 0.32	0.023
LDL холестерол (mmol/l)	2.97 $\pm$ 0.85	3.19 $\pm$ 0.93	NS
Систолен притисок (mmHg)	130.53 $\pm$ 16.12	149.53 $\pm$ 18.6	0.0001
Дијастолен притисок (mmHg)	82.46 $\pm$ 11.12	90.98 $\pm$ 9.02	0.001
FSH (mU/ml)	12.98 $\pm$ 6.58	54.29 $\pm$ 26.67	0.0001
LH (mU/ml)	7.84 $\pm$ 4.28	24.29 $\pm$ 10.84	0.0001
естрадиол (pg/ml)	113.85 $\pm$ 79.99	22.15 $\pm$ 19.97	0.0001
TSH (mU/l)	2.39 $\pm$ 1.51	2.72 $\pm$ 1.94	NS
fT4 (pmol/l)	14.96 $\pm$ 2.11	14.89 $\pm$ 2.75	NS
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1.198 $\pm$ 0.09	1.17 $\pm$ 0.08	NS
PTH (pg/ml)	45.88 $\pm$ 22.67	54.24 $\pm$ 17.87	NS
остеокалцин (ng/ml)	20.97 $\pm$ 10.79	26.45 $\pm$ 10.02	0.025
β Cross Laps (ng/ml)	0.19 $\pm$ 0.09	0.34 $\pm$ 0.11	0.0001
витамин Д (ng/ml)	14.13 $\pm$ 9.79	16.74 $\pm$ 10.8	NS
серумско железо (μ mol/l)	15.14 $\pm$ 6.15	17.5 $\pm$ 5.96	NS

Постменопаузните испитанички со МС имаат високо сигнификантно повисоки вредности во однос на перименопаузната група без МС за вредностите на возраста, BMI, обемот половината, гликемијата, HbA1c ($p=0.0001$). Вредностите на инсулинот и триглицеридите се сигнификантно повисоки ($p=0.005$, $p=0.036$ и $p=0.001$) а за HDL холестеролот пониски ($p<0.023$) во постменопаузната група со МС во споредба со перименопаузната група без МС. Вредностите на систолниот и дијастолниот крвен притисок се високо сигнификантно повисоки кај постменопаузната група со МС ($p=0.0001$; $p=0.001$). Вредностите на FSH и LH се високо сигнификантно повисоки а на естрадиолот високо сигнификантно пониски кај постменопаузните испитанички со МС во споредба со перименопаузните испитанички без МС. Тироидните хормони TSH и fT4 не се разликуваат помеѓу испитуваните групи. Коскениот метаболизам кај постменопаузните испитанички со МС се карактеризира со сигнификантно повисоки вредности на остеокалцин ($p=0.025$) и високо сигнификантно повисоки вредности на β Cross Laps ($p=0.0001$). Вредностите на PTH, Ca, витамин Д и Fe не се разликуваат помеѓу двете испитувани групи, перименопаузна група без МС и постменопаузна група со МС (табела 78).

Од овие податоци произлегува дека постменопаузните испитанички со метаболичен синдром во споредба со контролните и перименопаузни испитанички без МС се карактеризираат со сигнификантно поголема возраст, поголем степен на дебелина и тоа централна дебелина. Параметрите за проценка на гликозниот статус покажаа сигнификантно покачени вредности на гликемија, HbA1c и инсулин што покажува нарушен јагленохидратен метаболизам. Исто така и липидниот статус кај постменопаузните испитанички со МС во споредба со контролните и перименопаузни испитанички без МС покажа дислипидемичен профил со сигнификантно повисоки вредности на триглицеридите и сигнификантно пониски вредности на HDL холестеролот, но несигнификантно повисоки вредности на вкупен холестерол и LDL холестерол. Систолниот и дијастолниот притисок исто така се сигнификантно повисоки кај постменопаузалните испитанички со МС. Постменопаузните испитанички со МС имаат сигнификантно повисоки вредности на FSH и LH и сигнификантно пониски вредности на естрадиолот. Тироидниот статус не покажа поврзаност со постменопаузата ниту перименопаузата. Коскениот метаболизам со високо сигнификантно повисоки вредности на β Cross Laps во споредба со остеокалциот, сигнификантно повисокиот PTH, несигнификантно пониските калциум и витамин Д покажуваат нарушување на коскениот метаболизам.

7. Д И С К У С И Ј А

7.1. Анализа на хистопатолошките промени

Менопаузата е промена во животот на жената која го означува крајот на нејзиниот репродуктивен живот. После менопаузата, овулациите прекинуваат, а престанува и оваријалната продукција на естроген и прогестерон. Зборот “менопауза” се однесува на последниот менструален циклус, а откако ќе поминат 12 консекутивни месеци, жената е во постменопауза. Повеќето жени влегуваат во менопауза на возраст помеѓу 45 и 55 години, просечно на 45 години. Ако тоа се случи на возраст под 40 години, тогаш се работи за предвремена менопауза која може да биде поради спонтано намалување на функцијата на овариумите, поради оперативно отстранување или поради третман на малигно заболување. Менопаузата е “рана”, ако се јави на возраст од 40 до 45 години [151].

Перименопауза е периодот кој и претходи на менопаузата кога кај жената почнуваат промени во менструалните циклуси, како нивна ирегуларност, обилно или оскудно менструално крварење, продолжени или скратени циклуси. Како симптоми може да се јават и жешки бранови, ноќно потење, болки, замор, иритабилност, понагласени пременструални тегоби како болки во дојките. Овие промени се случуваат поради флукутации на оваријалните хормони. Некои жени овие симптоми ги чувствуваат 5-10 години пред последната менструација. Не постои начин за предикција кога кај една жена ќе започнат овие симптоми и колку долго ќе траат [152].

Во нашата студија беа вклучени вкупно 160 испитанички на возраст над 40 години т.е. во перименопаузален и постменопаузален период. Тие беа поделени на 120 испитанички во испитуваната група и 40 испитанички во контролната група. Испитуваната група беше составена од жени кај кои беше изведена фракционирана експлоративна киретажа поради медицинска индикација, а контролната група беше составена од здрави жени кај кои не се изведуваше интервенција. Испитуваната група ја поделивме на две подгрупи составени од по 60 пациентки: перименопаузална и постменопаузална подгрупа.

Од целиот примерок на испитуваната група, кај 112 (93,3%) промените беа бенигни, а кај 8 од нив (6,7%) беше присутен аденокарцином на ендометриум.

Најзастапена хистопатолошка промена во испитуваната група беше ендометријален полип, кој беше застапен кај вкупно 54 испитанички (45%). Истиот беше подеднакво застапен во перименопаузалната и постменопаузалната подгрупа, по 27 испитанички, соодветно. Во студијата на Milosevic и соработниците, на 961 испитанички од Клиничкиот центар во Ниш, утврдено е присуство на ендометријален полип кај 32,7% од испитаничките во постменопауза [153]. Во студијата на Ќурчиќ и соработниците, изведена во Клиничкиот центар Војводина, анализирани се со изведување на киретажа, 128 постменопаузални жени со крварење и 29

постменопаузални жени без крварење но со дебелина на ендометриум $> 3\text{mm}$ детектирано е присуство на ендометријален полип кај 14,8% од испитаничките со крварење и кај 13,8% од тие без крварење. Разликата меѓу нив не била статистички сигнификантна [154]. Во студијата на Vani и соработниците која опфаќала 231 испитанички, ЕП бил детектиран само кај 6 (2,6%) од нив, но сепак треба да се земе во предвид и тоа што во оваа студија се анализирале жени со абнормално крварење на возраст над 20 години и кај 11 од нив (4,76%) добиен е ХПА наод на компликација во рана бременост [155]. Ендометријалните полипи се полиповидни структури со фиброзна строма кои содржат големи, извијугани крвни садови со дебели сидови, со цистично проширени (понекогаш исполнети со секрет) жлезди, обложени со инактивен атрофичен до слабо пролиферативен ендометриум [156]. Ако полипот е прикачен за површината од ендометриумот со тенка издолжена петелка, велиме дека е педункуларен полип, а ако основата е широка и рамна, тогаш е сесилен полип [59]. Морфолошкиот диверзитет на ЕП е рефлексција на типот на ендометриум од кој потекнуваат, такашто тие може да варираат од атрофични па се до хиперпластични и карциноматозни [157]. ЕП се честа патологија, тие се среќаваат кај 25% од општата женска популација, најчесто кај жени во пери и постменопауза и често се асоцирани со абнормално крварење од утерус [158]. Некои полипи можат да регредираат спонтано и кај нив не е неопходно да се брза со итна полипектомија со што се избегнува хируршкиот и анестезиолошкиот ризик. Во студијата на YukseI и соработниците, утврдени се следните фактори кои се асоцирани со спонтана регресија: возраст < 45 години, пременопаузален период, големина на полип $< 2\text{cm}$ и присуство на абнормално крварење од утерус. Во оваа студија била утврдена стапка на регресија на полипите од 23% и тоа само кај пременопаузалните жени, а сите испитанички во постменопауза биле со перзистентни полипи [159]. Во друга студија стапката на целосна регресија во тек на една година била 28% [160]. Менопаузата се смета за ризик фактор за појава на ендометријална неоплазија во полип. Fernandez-Parra и соработниците истражувале 653 испитанички со полипи отстранети со хистероскопија или хистеректомија и детектирале преваленца на карцином во полип од 1.5% и тоа само кај симптоматски постменопаузални жени (со крварење), но не и кај асимптоматски и пременопаузални жени [161]. Во студијата на Antunes Jr и соработниците, изведена врз 475 пациентки на возраст > 40 со извршена хистероскопска полипектомија на ЕП, утврдено било дека кај 13,47% бил присутен полип со ендометријална хиперплазија без атипија. Кај 1,05% од испитаничките бил присутен полип со атипична ендометријална хиперплазија, а 2,74% биле карциноматозни полипи. Премалигните и малигните лезии биле асоцирани со возраста и постменопаузално крварење, а не била констатирана асоцијација со артериската хипертензија, дијабет, обезитет, употреба на хормонална терапија или тамоксифен. Во оваа студија препораката е да се отстрануваат полипите кај сите постари жени и секогаш кога е присутно постменопаузално крварење. Кај жени без ризик фактори, може да се одложи рутинската полипектомија со цел да се намалат хируршките ризици и трошоци

[162]. Во студијата на Milosevic и соработниците, од вкупно 151 испитаничка во постменопаузален период, кај 2 (1.3%) е патохистолошки е детектиран карцином локализиран на полип, а кај ниедна испитаничка во пременопауза [153]. Во една мултицентрична италијанска студија изведена врз 1152 асимптоматски и 770 симптоматски постменопаузални жени со хистероскопска полипектомија, Ferrazzi и соработниците детектирале само 1 случај (0.1%) на полип со присутен ендометријален карцином кај асимптоматска пациентка. Оваа преваленца била 10 пати пониска отколку кај симптоматските пациентки ($p < 0.0001$). Преваленцата на полипи со атипична хиперплазија била 1,2% кај асимптоматските жени и 2,2% кај симптоматските ($p < 0.005$). Дијаметарот на полипот била единствена варијабла сигнификантно асоцирана со абнормална хистологија (карцином, атипична хиперплазија) кај асимптоматските жени (OR за полипи со среден дијаметар $> 18\text{mm}$, 6.9; CI, 2.2-21.4) [163].

Ендометријалната хиперплазија е клинички значајна затоа што претставува причина на абнормално крварење од утерус и поради нејзината врска со појавата на ендометријален карцином [42]. Во нашата студија, втора по застапеност во перименопаузалната подгрупа беше ендометријална хиперплазија без атипија со 14 случаи (23,3%). Во студијата на Vani и соработниците, EX без атипија била застапена кај 19,47% од испитаничките и најчеста била во возрастната група од 30-49 години [155]. Инциденцата на EX без атипија во други студии била 10%, 25% и 6% со најголема застапеност на возрастната група од 41-55 години [164-166]. EX најчесто се јавува во перименопаузата и тоа како последица на ановулаторни менструални циклуси [167, 168]. Иако ановулаторните циклуси се чести после менархата, хиперплазија не се открива често затоа што абнормалните крварења кои се јавуваат по менархата ретко се евалуираат патохистолошки. Во репродуктивниот период, EX е релативно ретка и се јавува претежно кај жени со прекумерна телесна тежина и полицистичен оваријален синдром [167]. Кај жените во постменопауза EX настанува како резултат на егзогена или ендогена хиперестрогенемија која не е опонирана со делување на прогестерон, односно како последица на примена на естрогенска терапија или поради периферна конверзија на андрогените во естрогени во масното ткиво [167, 168]. Во една голема популационо базирана студија од државата Вашингтон во САД, Reed и соработниците утврдиле дека вкупната инциденца на EX во возрастната група од 18-90 години била 133 на 100000 жени годишно. EX без атипија имала највисока инциденца во возрастната група од 50-54 години, а инциденцата на атипичната хиперплазија била највисока во возрастната група од 60-64 години [169]. Во студијата на Milosevic и соработниците, кај пациентките во пременопауза патохистолошки е верифицирана поголема зачестеност на EX без атипија во однос на пациентките во постменопауза (22.4% во пременопауза наспроти 10.5% во постменопауза) и оваа разлика била статистички значајна ($p < 0.01$). Атипична EX била почеста кај пациентките во постменопауза (кај 3,3%) во однос на тие во пременопауза (кај 0.9%) и оваа разлика била статистички значајна ($p < 0.05$). Не е најдена

статистички значајна разлика во зачестеноста на хиперплазија локализирана на полип во двете групи (кај 3.6% во перименопауза и кај 3.3% во постменопауза). Во истата студија утврдено е дека ЕХ е статистички значајно почеста причина за абнормално крварење кај пациентките во перименопауза (присутна кај 23,4%), во однос на пациентките во постменопауза (присутна кај 3,7%) [153]. Затоа е важно, особено во овие ризични групи да се прави ендометријално иследување со цел да се идентификува присуство на ЕХ со атипична, која е преканцерозна на ендометријалниот карцином [154]. Во нашата студија, во постменопаузалната подгрупа ЕХ беше присутна кај 9 (15%) од нашите испитанички. Во студијата на Kjurcic и соработниците, изведена врз пациентки во постменопауза, од вкупно 157 испитанички, кај 34 (21.6%) детектирана е ЕХ, од кои 24 случаи биле неатипична, а 10 случаи атипична хиперплазија [170]. Lacey и соработниците направиле case control студија со цел да го испитаат ризикот за прогресија на хиперплазијата кон ендометријален карцином. За неатипична хиперплазија, кумулативниот ризик за прогресија од 1.2% во тек на 4 години се покачил на 1.9% во тек на 9 години и на 2.6% и во тек на 19 години од поставувањето на дијагнозата. За атипична хиперплазија, кумулативниот ризик за прогресија од 8.2% во тек на 4 години се покачил на 12.4% во тек на 9 години и на 27.5% и во тек на 19 години од поставувањето на дијагнозата [171].

Во нашата студија, ендометријален аденокарцином беше присутен кај 3 испитанички (5%) во перименопаузалната и 5 испитанички (8,3%) во постменопаузалната подгрупа. Во студијата на Milosevic и соработниците, утврдено е присуство на ЕХ кај 1.4% од испитаничките во перименопауза и кај 18.9% од тие во постменопауза. Крварењето предизвикано од ендометријален карцином било статистички сигнификантно почесто во постменопауза отколку во перименопауза. ЕХ без атипична била сигнификантно почеста во перименопауза, а ЕХ со атипична почеста во постменопауза. Според истата студија, во постменопаузалниот период има поголем ризик за развој и на ендометриоидниот и на неендометриоидниот тип на ЕХ (тип I и тип II), како и појава на карцином локализиран на ендометријален полип [153]. Во студијата на Kjurcic и соработниците, изведена врз 157 постменопаузални пациентки, кај пациентките со крварење дури кај 42.2% е детектиран ендометријален карцином, додека кај асимптоматските кај 13.8%. Кај асимптоматските случаи најголемиот број случаи биле добро диференцирани карциноми, а кај тие со крварење средно диференцирани [170]. Pennant и соработниците во 2016 година направиле систематска анализа на литературата со цел да го утврдат ризикот од ендометријален карцином и атипична ендометријална хиперплазија кај перименопаузалните жени со абнормално крварење од утерус [172]. Во анализата вклучиле 65 студии и пресметаниот ризик за појава на ендометријален карцином бил 0.33%, додека ризикот на ендометријален карцином или атипична хиперплазија бил 1.31%. Ризикот за ЕХ бил помал кај жени со обилно менструално крварење (0.11%) во однос на жени со интерменструално крварење (0.52%) [172]. Тие заклучиле дека мал е ризикот за ендометријален карцином и атипична хиперплазија кај перименопаузалните жени со

абнормално крварење и препорашуваат овие пациентки прво да подлежат на конвенционален медицински третман, а ако не успее тогаш присуството на интерменструално крварење и повисоката возраст да бидат индикатори за понатамошни истражувања кај овие пациентки [172]. Препораките од различни здруженија за тоа кога да се направат дополнителни истражувања кај овие жени се различни. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) во својот “Водич за обилно менструално крварење” препорачува да се понуди вонболничка хистероскопија кај пациентките со обилно менструално крварење ако имаат историја за миоми, полипи или ендометријални промени и присуство на перзистентно интерменструално крварење или пак имаат ризик фактори за ендометријална патологија. Тие ризик фактори се: присуство на перзистентно интерменструално или ирегуларно крварење, жени кои имаат ретко обилно крварење и се обезни или со полицистичен оваријален синдром, жени кои примаат тамоксифен и жени кај кои медикаментозната терапија била неуспешна [173].

Постои блиска врска помеѓу количината на естроген и прогестерон која е излучена од овариумите од пубертетот до менопаузата и развојот на хиперпластичен ендометриум и ендометријален карцином. Ризикот е нагласен кај постменопаузални жени со неповолно ендокрино милје во пременопаузалниот период (нарушувања на менструалниот циклус, полицистичен оваријален синдром, обезитет, отсуство на бременост износена до термин, отсуство на лактација). Должината на времетраењето на прогестеронската дефициенција е главна детерминанта на степенот на ризик [174]. Растот, пролиферацијата и диференцијацијата на ендометријалното ткиво е природно регулирано од квалитетот на менструалниот циклус и други фактори како што е обезитетот кој е асоциран со намалување на нивото на SHBG (Sex hormone binding globuline), а со тоа и релативно покачување на слободниот биолошки активен естрадиол, но и екстрагландуларната продукција преку конверзија на андрогените во естрогени во периферното масно ткиво [174]. Ризикот за ЕК е зголемен кај пациентките кои имаат олигоменореа или полименореа со инсуфициентна функција на corpus luteum или ановулација. Тоа значи дека пациентките со PCOS се со зголемен ризик за развој на ЕК и во пре и во постменопаузалниот период. Исто така и присуство на естроген продуцирачки тумор или пролонгирано земање на егзогени естрогени, неопонирани од прогестерон, се клинички ризици за развој на ЕХ и ЕК. Зголемен ризик за ЕХ и ЕК има кај жени со рана менарха и доцна менопауза. Ризикот се намалува со зголемување на возраста на менархата [174]. Van Doorn и соработниците направиле мултицентрична проспективна кохортна студија на 614 испитанички со постменопаузално крварење и констатирале дека ризикот за премалигнитет и малигнитет на ендометриум бил 4.9% кај жените кои биле помалку од 3 години во постменопауза, а истиот бил 19.7% кај жените кои биле повеќе од 20 години во постменопауза. Во истава студија е демонстрирано дека кај жените со постменопаузално крварење, ризикот за премалигнитет и малигнитет е низок кај жените под 50 годишна возраст, истиот расте значително до 55 години, а

потоа расте умерено со понатамошно зголемување на возраста [175]. Во нашата студија, пациентките од испитуваната група (со експлоративна киретажа) имаа просечна возраст од 52.7 ± 8.4 години, а тие од контролната група (без експлоративна киретажа) имаа просечна возраст од 46.6 ± 6.4 години и оваа разлика беше сигнификантна за $p=0.000039$.

Во двете подгрупи од нашата студија позастапени беа органските промени, односно кај 73,3% испитанички во перименопаузалната и 68,3% испитанички во постменопаузалната подгрупа. Функционалните промени (ендометријална атрофија, продолжено и неадекватно естрогено делување, како и дефициентна секреторна фаза) беа застапени кај 26,7% испитанички во перименопаузалната и кај 31,7% испитанички во постменопаузалната група. Во студијата на Serna Torrijos и соработниците, иследувани се хистопатолошките наоди од 779 постменопаузални пациентки кај кои бил земен ендометријален примерок со хистероскопија, аспирациона биопсија или киретажа и биле утврдени функционални промени кај 42,5%, бенигни промени (полип или миом) кај 39,3%, ендометријална хиперплазија без атипија кај 8,3%, ендометријална хиперплазија со атипија кај 1,4% и аденокарцином кај 8,5% од испитаничките [176].

Во нашата студија ендометријална атрофија беше застапена со 16 случаи (13,3%) и сите беа во постменопаузалната подгрупа. Во студијата на Vanі и соработниците ендометријална атрофија имало кај 5.62% од испитаничките и над половина од нив (53.84%) биле на возраст над 50 години. Кај атрофичниот ендометриум епителот кој што ги обложува жлездите е митотски неактивен. Овие жлезди се вградени во неактивна вретеновидна строма. Цистична атрофија е состојба кога ендометриумот е составен од цистично проширени жлезди обложени со кубоидни до израмнети епителни клетки [155]. Иако точната причина за крварење од атрофичен ендометриум не е позната, постулирано е дека тоа е последица на анатомски васкуларни варијации или локално абнормален хемостатски механизам. Тенките сидови на вените кои се наоѓаат суперфицијално на цистично проширените жлезди, ги прават овие крвни садови вулнерабилни [166]. Во студијата на Milosevic и соработниците, утврдено е присуство на ендометријална атрофија кај 32.7% од постменопаузалните испитанички и кај ниедна од пременопаузалните [153]. Разлика во зачестеноста на ендометријалната атрофија била утврдена кај постменопаузални жени со и без крварење, во студијата на Kjurcic и соработниците. Таа била присутна кај 22.6% од жените без симптоми и кај 37.9% од тие со крварење, а оваа разлика била слабо статистички сигнификантна ($p=0.049$). Но, во оваа студија под атрофија биле сметани и случаите кога бил добиен оскуден материјал за анализа, како и случаите кога не бил добиен материјал за анализа [170].

Крварење од пролиферативен ендометриум може да биде последица на ановулаторен циклус, а крварење од секреторен ендометриум последица на овулаторна дисфункција [166]. Ановулаторното дисфункционално крварење од утерус е причинето од нарушена функција на хипоталамо-питуитарно-оваријалната оска, најчесто кај жени со PCOS и во перименоархалните и

перименопаузалните години. За време на овие фази од животот циклусите можат да бидат интермитентно овулаторни и ановулаторни што води до поголеми ирегуларности на циклусите како и варијабилност во губитокот на крв [177]. Забележано е дека неопонираниот естроген предизвикува зголемена крвозагуба преку различни механизми. Без доволна количина на прогестерон за стабилизација и диференцијација на ендометриумот, мукозната мембрана станува фрагилна и се лупи ирегуларно. Кај овулаторно дисфункционално крварење главниот проблем е во контролата на процесите кои го регулираат волуменот на изгубена крв при менструација, примарно намалена ендометријална вазоконстрикција и формирање на хемостатски коагулум [177]. Иако главните причини за овулаторна дисфункција се ендокринолошки, нарушувањето може да биде и јатрогено, предизвикано од земање на стероидни хормони или лекови кои влијаат на допаминскиот метаболизам [40]. Во нашата студија хистопатолошки наод на продолжено и неадекватно естрогено делување беше присутен кај 12 испитанички од перименопаузалната група (20% од перименопаузалните жени) и кај 3 испитанички од постменопаузалната група (5% од сите постменопаузални жени). Дефициентна секреторна фаза беше присутна само во перименопаузалната подгрупа и тоа кај 4 испитанички (6.7% од перименопаузалните жени). Во студијата на Vani и соработниците, неадекватен пролиферативен ендометриум (disordered proliferative endometrium) бил присутен кај 5.62% од испитаничките со највисока инциденца во возрасната група од 40-49 години [155]. Истиот е најчест во перименопаузалниот период поради ановулаторните менструални циклуси [156,164]. Морфолошки, неадекватниот пролиферативен ендометриум наликува на нормален пролиферативен ендометриум кој се состои од жлезди обложени со псевдостратифициран, пролиферативен, митотски активен епител и е со нормален сооднос на жлездите со стромата, но жлездите можат да бидат цистично дилатирани. Исто така, може да се види и присуство на метапластичен цилијарен епител и знаци за ендометријално распаѓање. Овој ендометриум се разликува од ендометријална хиперплазија без атипичност по тоа што овде има релативно нормален сооднос на жлездите и стромата (1:1) [178]. Постои еден континуитет помеѓу неадекватниот пролиферативен ендометриум и ендометријалната хиперплазија без атипичност, две бенигни состојби кои се јавуваат поради пролонгирана естрогена стимулација. Доколку продолжи неопонираната естрогена стимулација, може да следи прогресија на хиперплазијата без атипичност во атипична хиперплазија или ЕИН (ендометријална интраепителна неоплазија). Постменопаузалните жени со покачени нивоа на естрогени се под повисок ризик за развој на ендометријален карцином [179].

Во нашата студија, во испитуваната група вклучивме 120 испитанички кои имаа абнормално крварење од утерус или асимптоматски но со ултразвучно детектирани промени на ендометриумот, а со тоа и индикација за хистопатолошка анализа на истиот. Кај нив изведовме фракционирана експлоративна киретажа во краткотрајна интравенска анестезија. Во нашата

установа ова е стандардна процедура за земање на примерок од ендометриум, а поретко по пат на хистероскопија во операциона сала. Постојат неколку методи за земање на ендометријален примерок. Дилатација и киретажа е најшироко употребуваната метода, но таа станала понеповолна поради анестезиолошкиот и хируршкиот ризик од компликации. Ендометријалната аспирациона биопсија прилично го замени изведувањето на дилатација и киретажа бидејќи таа е безбедна и доверлива амбулантска процедура, без употреба на општа анестезија, лесна за изведување, а со висока сензитивност и специфичност во детекција на ендометријална хиперплазија и ендометријален малигнитет [180, 181]. Hwang и соработниците направиле студија врз 250 испитанички дијагностицирани со ендометријална хиперплазија со земање на ендометријален примерок по пат на аспирациона биопсија (150 испитанички) и дилатација и киретажа (100 испитанички), следено со хистеректомија во следните 6 месеци по дијагнозата [182]. Усогласеноста помеѓу примерокот земен со аспирациона биопсија и тој земен со хистеректомија била 41.3%, додека пак усогласеноста помеѓу примерокот земен со дилатација и киретажа и тој земен со хистеректомија била 51%. Кај пациентките кај кои предоперативниот примерок бил земен со дилатација и киретажа, имало сигнификантно помала детекција на потешок хистопатолошки наод од примерокот од хистеректомија (кај 21%), отколку кај пациентките кои предоперативниот примерок бил земен со аспирациона биопсија (кај 36.7%). Оваа разлика била статистички сигнификантна ($p=0.008$) [182]. Сигнификантно помалку апгрејдирања по дилатација и киретажа отколку по аспирациона биопсија, имало кога првична дијагноза била ендометријална хиперплазија без атипија (12.5% наспроти 29%, $p=0.028$). Кога финалната дијагноза (по хистеректомија) била ендометријален карцином, сигнификантно помалку апгрејдирања имало по дилатација и киретажа отколку по аспирациона биопсија (15% наспроти 27.3%, $p=0.022$) [182]. Тие во својата студија заклучиле дека со дилатација и киретажа попрецизно се дијагностицира ендометријална хиперплазија, отколку со аспирациона биопсија, базирано на хистолошка анализа на примероци од хистеректомија [182]. Има студии во кои е истражувано земање на ендометријален примерок по пат на хистероскопија и биопсија под контрола на око, како минимално инвазивна, амбулантска процедура која не бара анестезија и дава точни резултати [183,184]. Хистероскопијата во голема мера ја заменува ултрасонографијата при дијагностиката кај жени во постменопауза со крварење бидејќи брзо и точно ги отклонува сите дилеми во поглед на причините за појава на крварењето [185] и покажува поголема ефикасност во дијагностиката на фокални патолошки промени кои се тешко воочливи на ултразвук [186]. Litta и соработниците направиле студија врз 220 постменопаузални жени со абнормално крварење од утерус кај кои направиле трансвагинален ултразвучен преглед, амбулантска хистероскопија и биопсија на ендометриумот. Кај жените со ултразвучно детектирана дебелина на ендометриум $<4\text{mm}$, ендометријална атрофија имале 65%, а карцином на ендометриум 2.7%. Кај тие со дебелина на ендометриум $>4\text{mm}$, полипи и миоми имале 59% од

нив [187]. Тие заклучиле дека при ултразвучно измерена ендометријална дебелина $<4\text{mm}$ може да се пропушти малигнитет, но сепак трансвагиналниот ултразвук останува дијагностичка процедура од прв избор кај постменопаузални жени без крварење, бидејќи е неинвазивна и има висока сензитивност за детекција на ендометријален карцином и други ендометријални болести. За постменопаузални жени со крварење, се препорачува изведување на амбулантска хистероскопија и биопсија [187].

Во нашата студија ние преку трансвагинален ултразвучен преглед направивме мерење на антеропостериорен дијаметар на утерус (APd) и дебелина на ендометриум кај сите испитанички. APd на утерус имаше просечна вредност од $44 \pm 11.2\text{ mm}$ во ИГ, $35.4 \pm 1.4\text{ mm}$ во КГ, и разликата од 8.6 mm се потврди како статистички сигнификантна, за $p=0.00003$. Во ИГ беше измерена просечна дебелина на ендометриумот од $11.9 \pm 4.8\text{ mm}$, во КГ од $9.3 \pm 3.5\text{ mm}$, разликата од 2.6 mm се потврди како статистички сигнификантна, за $p=0.0016$. Пациентките со експлоративна киретажа имаа значајно поголема вредност на APd на утерус и значајно поголема дебелина на ендометриумот.

APd на утерус имаше просечна вредност од $50.7 \pm 8.0\text{ mm}$ во перименопаузалната подгрупа, $37.3 \pm 9.9\text{ mm}$ во постменопаузалната подгрупа, и разликата од 13.3 mm се потврди како статистички сигнификантна, за $p<0.0001$. За $p=0.00011$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во дебелината на ендометриумот меѓу пери и постменопаузалната подгрупа. Просечната дебелина на ендометриумот во перименопаузалната подгрупа беше $13.6 \pm 4.9\text{ mm}$, а $10.3 \pm 4.1\text{ mm}$ во постменопаузалната (просечна разлика од 3.29 mm).

Главната цел при инвестијација на жени со постменопаузално крварење е да се исклучи малигнитет. Трансвагиналниот ултразвук и/или амбулантската ендометријална биопсија се најчесто употребувани методи за иницијална евалуација на ендометриумот. Според Goldstein, ризикот за ендометријален малигнитет кај жени со постменопаузално крварење и ендометријална дебелина $\leq 4\text{mm}$ е околу 1:917 и кај нив ендометријална биопсија не е индицирана [188]. Ако се прави биопсија кај сите вакви пациентки, кои имаат многу тенок ендометриум, често се добива ткиво кое е инсуфициентно за дијагноза. Elsandabesee и Greenwood направиле студија на пациентки со постменопаузално крварење и кај 82% од тие со дебелина на ендометриум $<5\text{mm}$ бил успешно земен примерок по пат на биопсија на ендометриум, но сепак само кај 27% од нив примерокот бил адекватен за анализа и успешноста не била во корелација со паритетот или големината на кавитетот на матката [189]. Во мета-анализата на Smith-Bindman и соработниците, со анализа на 35 студии со 5892 испитанички со постменопаузално крварење од утерус, утврдиле сензитивност од 96% и специфичност од 53% за ендометријален малигнитет, за праг на ендометријална дебелина $\geq 5\text{mm}$. Во истата студија утврдиле дека ако прагот се помести на 3 mm , сензитивноста е 98%, а специфичноста 38% [190]. Timmermans и соработниците во својата мета анализа дошле до заклучок дека прагот од 3 mm

има поголема дијагностичка прецизност за исклучување на ендометријален карцином кај жените со постменопаузално крварење, отколку прагот од 4mm или 5mm [191]. За да кажеме дека тенкиот ендометриум е со “нормален” изглед при трансвагинална ултрасонографија, тој треба да е регуларен и јасно видлив во целата шуплина на утерусот [192]. Понекогаш тоа не е можно поради присуство на миоми, недостаток на контраст со околниот миометриум или присуство на ендометријална патологија. Кај 1.5-10.4% од жените кои имаат постменопаузално крварење, не може да се направи релевантно мерење на ендометријалната дебелина [194]. Во студијата на van Doorn и соработниците утврдена е преваленца на ендометријален карцином од 12.5% кај пациентките кај кои немало адекватен ултрасонографски приказ на ендометриумот [194]. Во студијата на Burbos и соработниците, ендометриумот не се прикажувал адекватно кај 4% од испитаничките, од кои мнозинството имале бенигна патологија, а ендометријален карцином имале 15% од нив. Тоа бил клинички сигнификантен наод и тие советуваат хистероскопска евалуација на ендометриумот кај овие пациентки [193]. Интерпретацијата на ендометријалната дебелина кај перименопаузалните жени зависи од периодот во менструалниот циклус кога ултразвучниот преглед е направен. Најточни резултати се добиваат ако ултразвукот се направи од четвртиот до седмиот ден од менструалниот циклус, кога менструацијата е завршена [195]. Дебелина на ендометриумот помала од 6mm најчесто се смета за нехиперпластична [196]. Постојат случаи кога со трансвагинален ултразвук не може да се разграничи ендометријална хиперплазија од полип бидејќи двете состојби предизвикуваат задебелување на ендометриумот [197].

7.2. Анализа на ризик фактори за појава на хистопатолошките промени

Ендометријалниот карцином е најчест гинеколошки малигнитет во Европа и Северна Америка. Тој е седма најчеста причина за смрт кај жените во Западна Европа, вклучувајќи 1-2% од случаите на смрт од малигном [198]. Во нашата држава во 2020 година имало 369 новооткриени случаи со малигном на телото на матката, што претставува 10.9% од сите новооткриени малигноми и е трет најчест кај жените, после карциномот на дојка и колоректалниот карцином. Инциденцата во 2020 година била 21.8 на 100000 жени. Според инциденцата (кај двата пола заедно) е на 6-то место, а во вкупната смртност од малигноми е на 13-то место со стапка од 1.9% [199]. Се проценува дека околу една третина од бројот на смртни случаи од карцином во САД секоја година, се последица на модифицирачки фактори на начинот на живот како што се: неправилна исхрана, физичка неактивност и прекумерна телесна тежина [200].

Метаболниот синдром е комплекс од меѓусебно поврзани ризик фактори за кардиоваскуларна болест и дијабет, каде се вклучени дислипидемија, покачено ниво на гликемија, покачен крвен притисок, покачени триглицериди, намалено ниво на ХДЛ холестерол и обезитет (особено централен адипозитет). Јасно е дека овој синдром е чест и со растечка преваленца на светско ниво, што е поврзано со адипозитетот и седентарниот начин на живот. Како резултат на ова, метаболниот синдром е и јавно здравствен, и клинички проблем [201]. Како јавноздравствен проблем, треба да се преземаат мерки за модификација на начинот на живот, да се редуцира обезитетот и да се зголеми физичката активност. Метаболниот синдром не е апсолутен индикатор за ризик бидејќи не содржи многу ризик фактори како што се на пример: возраст, пол, пушење цигари, ниво на ЛДЛ холестерол. Овие пациенти имаат двојно поголем ризик да развијат кардиоваскуларна болест во следните 5-10 години отколку тие без метаболичен синдром. Исто така имаат и петкратно поголем ризик за развој на дијабет, како и честа манифестација на протромботична и проинфламаторна состојба [201]. Епидемиолошки студии укажуваат на поврзаност на ризикот за ендометријален карцином и индивидуалните компоненти на МС вклучувајќи ги обезитетот, тип 2 дијабет и хипертензија [202-204]. Зголемениот висцерален адипозитет, инсулинската резистенција и хиперинсулинемијата имаат важна улога во развојот на метаболниот синдром [205]. Во студијата на Ozkan и соработниците утврдиле дека е можна поврзаноста на појавата на ендометријални полипи, метаболичен синдром и инсулинска резистенција. Тие утврдиле дека индексот на телесна маса (БМИ), обемот на половината, нивоата на инсулин и ХОМА индексот за инсулинска резистенција, биле сигнификантно повисоки во групата со ендометријални полипи во однос на контролната група без полип. Метаболичен синдром бил присутен кај 71.7% од жените во испитуваната група и кај 13.3% од тие во контролната група ($P < 0.001$) [205]. Естрогените и прогестеронот ја регулираат ендометријалната пролиферација и диференцијација, а ендометријалните полипи имаат и естрогенски и прогестеронски рецептори, кои што најверојатно играат главна улога во нивната етиопатогенеза [206]. Обезитетот е еден од најважните ризик фактори за појава на ЕП. Обемот на половината е детерминанта за количеството на абдоминално масно ткиво. Кај абдоминалниот обезитет е зголемена активната на ензимот ароматаза, намалено е количеството на SHBG, а тоа доведува до зголемување на нивоата на слободен естроген [207]. Инсулинот е најважниот анаболичен хормон кој е активен во клеточната пролиферација и инсулинската резистенција може да објасни многу од состојбите асоцирани со метаболичен синдром. Покачените нивоа на биоактивен естроген и на инсулин предизвикуваат митогени ефекти кај сензитивните клетки [208]. Инсулинот води до покачување на IGF-1 кој има важна улога во клеточната пролиферација [209]. Според студијата на Shan и соработниците, изведена врз 314 пациентки со неадекватен пролиферативен ендометриум, ендометријална хиперплазија и ендометријален карцином тип 1, кај сите три дијагнози детектирале асоцираност со метаболни нарушувања. Кај потешките лезии бил

присутен потезок степен на инсулинска резистенција. Тие сметаат дека хиперинсулинемијата е клучен фактор во иницијацијата и развојот на ендометријалните хиперпластични промени и заклучуваат дека хиперинсулинемијата е ран настан кај ендометријалните промени, почнувајќи од неадекватна пролиферација па се до тип 1 ендометријален карцином [210]. Во метаанализата на Esposito и соработниците, во која анализирале 6 студии со вкупно 3132 испитанички со ендометријален карцином, заклучиле дека метаболниот синдром е асоциран со зголемен ризик за појава на ендометријален карцином (за $p < 0.001$). Проценетиот ризик за поединечните компоненти на метаболниот синдром бил: 2.21 ($p < 0.001$) за зголемениот индекс на телесна маса и/или зголемен обем на половината, 1.81 ($p = 0.044$) за хипергликемијата, 1.81 ($p = 0.024$) за покачени вредности на крвниот притисок и 1.17 ($p < 0.001$) за покачени триглицериди, а за ХДЛ холестеролот немало статистички значајна сигнификантност. Метаболниот синдром бил асоциран со зголемен ризик за ендометријален карцином, а помеѓу компонентите на синдромот, обезитетот/зголемениот обем на половина биле најмногу асоцирани со ЕК [211]. Студијата на Kacalska-Janssen и соработниците била направена врз перименопаузални жени со ендометријална патологија со цел да се утврди преваленцата на инсулинската резистенција и параметрите на јаглехидратниот метаболизам кај овие пациентки. Преваленцата на маркерите за инсулинска резистенција била 57.1% кај случаите со потврдена ендометријална патологија (неатипична хиперплазија, полип или карцином), а 31.8% кај случаите со хистолошки нормален ендометриум ($p < 0.01$) [212]. Кауа и соработниците во својата студија ја истражувале поврзаноста на бенигните патолошки промени на ендометриумот (полип и неатипична хиперплазија) со метаболниот статус (инсулинска резистенција и метаболичен синдром). Обезитет и обем на струк над 88cm детектирале сигнификантно повеќе во групата со бенигни патолошки промени во однос на контролната група ($p = 0.005$ vs $p < 0.001$). Исто така тие заклучиле дека нивото на гликемија на гладно поголемо од 110 mg/dL петкратно го зголемува ризикот за развој на ендометријални полипи и/или хиперплазија без атипија [213]. Во истата студија, инсулинската резистенција била сигнификантно позастапена во испитуваната во однос на контролната група. Метаболните нарушувања како што се обезитетот, тип 2 дијабетот, хипертензијата и дислипидемијата играат важна улога во абнормалната ендометријална пролиферација. За овие метаболни нарушувања се знае дека се и ризик фактори за развој на ендометријален карцином тип 1. Превенцијата и третманот на обезитетот кој е клучен ризик фактор за инсулинската резистенција, може да ја намали инциденцата на малигните ендометријални промени, но исто така и на бенигните патолошки промени како и нивната малигна трансформација [213]. Во нашата студија метаболичен синдром беше почесто дијагностициран во испитуваната група (ИГ). Кај 72 (60%) пациентки со експлоративна киретажа и 11 (27.5%) пациентки без експлоративна киретажа беше присутен метаболичен синдром и оваа разлика беше сигнификантна ($p = 0.00037$). Во однос на двете подгрупи од ИГ (перименопаузална и постменопаузална), утврдивме дека пациентките во

постменопауза несигнификантно почесто од пациентките во перименопауза имаа метаболичен синдром – 66.7%(40) vs 53.3%(32), $p=0.14$. Пациентите со метаболичен синдром беа сигнификантно постари од пациентките без ваков синдром ($p=0.0075$). Просечната возраст на пациентките со и без метаболичен синдром изнесуваа 54.4 ± 8.5 и 50.3 ± 7.6 години. Индексот на телесна маса имаше сигнификантно повисоки вредности во групата пациентки со метаболичен синдром (31.7 ± 4.0 и $27.5\pm 4.1\text{ kg/m}^2$; $p<0.0001$). Во метаанализата на Renehan и соработниците, каде што истражувале 19 студии со 17804 испитанички, утврдиле сигнификантна позитивна асоцираност на зголемувањето на БМИ од 5 kg/m^2 со појавата на ендометријален карцином ($RR=1.59$, $p<0.0001$) [214]. Обезитетот Esposito и соработниците во својата метаанализа покажале 121% зголемен ризик за појава на ендометријален карцином кај жените со покачен индекс на телесна маса или обем на половината, кој бил повисок од проценетиот ризик од присуството на целиот синдром во поединечните студии од метаанализата [211]. Wise и соработниците направиле ретроспективна студија врз 916 перименопаузални испитанички со направена ендометријална биопсија поради абнормално крварење од утерус со цел евалуација на ефектите на индексот на телесна маса врз ризикот за појава на ендометријална хиперплазија или карцином. Кај 5% од испитаничките била присутна комплексна ендометријална хиперплазија или карцином. После прилагодувањето во однос на клиничките и демографските фактори, било утврдено дека жените со измерен индекс на телесна маса $>30\text{ kg/m}^2$ имале 4 пати поголем ризик за развој на комплексна хиперплазија или карцином [215]. Други ризик фактори биле нулипаратетот и анемијата, додека пак возраста, дијабетот и менструалната историја не биле сигнификантни ризик фактори. Повеќе од половина од пациентките со овие дијагнози биле на возраст под 45 години, па одлуката да се направи ендометријална биопсија, базирана само врз основа на возраста, може да доведе до пропуштање на повеќе случаи и одложување на дијагнозата. Овие автори сметаат дека одлуката за изведување на ендометријална биопсија или испраќање во установа од повисоко ниво, треба да се носи врз основа на висината на индексот на телесна маса [215]. Aune и соработниците направиле метаанализа на 32 проспективни студии за влијанието на антропометриските фактори врз ризикот за појава на ендометријален карцином. Во однос на индексот на телесна маса, со неговото зголемување од 5 единици, релативниот ризик бил 1.54; со зголемување на телесната тежина за 5 килограми, релативниот ризик бил 1.16, додека пак во однос на обемот на половината, за 10 cm зголемување релативниот ризик бил 1.27 [216]. Во нашата студија просечниот индекс на телесна маса имаше вредност од $30.0 \pm 4.5\text{ kg/m}^2$ во испитуваната група (со експлоративна киретажа), а $25.5 \pm 3.4\text{ kg/m}^2$ во контролната група (без оваа интервенција). Разликата од 4.5 kg/m^2 се потврди како статистички сигнификантна, за $p<0.0001$. Исто така, пациентките од ИГ имаа сигнификантно поголем обем на половина (96.1 ± 11.4 vs $83.3 \pm 9.9\text{ cm}$, $p<0.0001$). Во однос на двете подгрупи од ИГ (перименопаузална и постменопаузална), пациентките во постменопауза имаа сигнификантно повисок просечен индекс

на телесна маса од пациентките во перименопауза (31.2 ± 4.9 vs 28.8 ± 3.8 kg/m²; $p=0.0033$). Со нормална тежина беа 15%(9) пациентки во пери и 6.7% во постменопауза. Обезни и екстремно обезни почесто беа пациентките во постменопауза – 6.7% (4) пациентки во постменопауза беа обезни, а ниту една во перименопауза; екстремно обезни беа 21.7%(13) пациентки во постменопауза, 5%(3) во перименопауза. За $p=0.0079$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациентки со нормална тежина, преобезни, обезни, со тешка и екстремна обезност, меѓу перименопаузалната и постменопаузалната група. Обемот на половина имаше сигнификантно повисока просечна вредност кај пациентките во постменопауза (98.9 ± 12.4 vs 93.7 ± 9.7 ; $p=0.018$). Неколку потенцијални механизми можат да ја објаснат поврзаноста на адипозитетот со зголемениот ризик за ендометријален карцином. Зголемената телесна тежина влијае врз синтезата и биорасположливоста на сексуалните стероиди преку неколку биолошки патеки. Во адипозното ткиво се присутни ензими кои ги конвертираат во естрогени андрогените прекурзори кои се создаваат во овариумите и надбубрежните жлезди [$<$]. По менопаузата, адипозното ткиво е главна локација за синтеза на естрогени преку ароматизација на адреналните естрогени. Присутниот општ и абдоминален адипозитет по менопаузата го покачува нивото на инсулин и IGF 1, што доведува до редукција на синтезата на SHBG во хепарот, негова помала серумска концентрација, а со тоа и повисоко ниво на слободни естрогени [217]. Повисоките концентрации на SHBG се асоцирани со намален ризик за ендометријален карцином [218]. Поврзаноста на индексот на телесна маса и ендометријалниот карцином била позитивна и кај перименопаузалните и кај постменопаузалните жени, но нешто појака кај постменопаузалните. Во EPIC студијата (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), стапката на поврзаност на BMI со ендометријалниот карцином била 2.67 за BMI ≥ 30 , со редукција на 2.09 за BMI < 25 со прилагодување во однос на слободниот естрадиол, што сугерира дека поврзаноста помеѓу BMI и ендометријалниот карцином може да е посредувано од покачените вредности на естрадиол [219]. Дијабетес мелитус е асоциран со зголемен ризик за неколку видови на малигни тумори вклучувајќи го и ендометријалниот карцином. Во метаанализата на Friberg и соработниците биле анализирани 16 студии (3 кохортни и 13 case control студии) со 96003 испитанички и 7596 случаи со ендометријален карцином. Дијабетот бил сигнификантно поврзан со зголемен ризик за ЕК (RR=2.10), а нешто понизок во кохортните студии (RR=1.62) [219]. Оваа асоцираност била потврдена и во една јапонска метаанализа на една кохортна и 3 case control студии, каде релативниот ризик за појава на ЕК кај пациентките со дијабет во однос на тие без дијабет бил 2.71 [220]. Во метаанализата на 15 проспективни кохортни студии извршена од Zhang и соработниците, дијабетот бил асоциран со зголемен ризик за појава на ЕК (RR=1.81) споредувано со индивидуите без дијабет [221]. Во студијата на Esposito и соработниците ризикот за појава на ЕК кај жените со хипергликемија или со веќе дијагностициран дијабет бил за 81% повисок отколку кај тие без хипергликемија. Дијабетот го зголемува ризикот за појава на

ендометријален карцином околу два пати [212]. Во нашата студија лична анамнеза за дијабетес мелитус имаа 8.3%(10) испитанички од ИГ и 5%(2) од КГ, но без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.49$). Просечната гликемија изнесуваше 5.7 ± 0.8 во ИГ и 5.2 ± 0.6 mmol/l во КГ. Разликата од 0.5 mmol/l се потврди како статистички сигнификантна, за $p=0.0035$. Зголемени вредности на гликоза во серум беа регистрирани значајно почесто кај пациентките со експлоративна киретажа – 45%(54) vs 17.5%(7), $p=0.0019$. Гликозилираниот хемоглобин (HbA1c) имаше просечни вредности од $5.8 \pm 0.7\%$ и $5.6 \pm 0.5\%$, соодветно во испитуваната и контролната група, а разликата од 0.3% се потврди како статистички сигнификантна, за $p=0.034$. Кога ги споредувавме двете подгрупи од ИГ, констатиравме дека пациентките во постменопауза имаа сигнификантно повисоки серумски вредности на гликоза (mean 5.9 ± 0.7 и 5.4 ± 0.9 mmol/l, соодветно во пост и перименопаузалната подгрупа; difference=0.5mmol/l; $p=0.0014$). Пациентките во постменопауза споредено со пациентките во перименопауза имаа и сигнификантно почесто покачена гликемија – 58.3%(35) vs 31.7.%(19), $p=0.0033$. Просечниот HbA1c изнесуваше $5.7 \pm 0.6\%$ во перименопаузалната и $6.0 \pm 0.6\%$ во постменопаузалната подгрупа. Разликата од 0.3% се потврди како статистички значајна, со сигнификантност од $p=0.013$. Кај пациентките со тип 2 дијабет често е присутна хиперинсулинемија и инсулинска резистенција. При оваа состојба, покачените нивоа на инсулин директно или индиректно влијаат врз развојот на ендометријалниот карцином [222]. Директните механизми вклучуваат активација на клучните патеки за сигнализирање како PI3K/Akt, RAS/MAPK и интеракција помеѓу инсулинот, IGF-1 и естрогенот. Во однос на индиректните механизми, ексцесот на инсулин води до намалени нивоа на SHBG и зголемени серумски нивоа на естрогени и андрогени, со што се промовира развојот на ендометријален карцином [223]. Кај пременопаузалните жени, покачените нивоа на андрогени поттикнуваат ановулација што резултира со недостаток на прогестерон, а со тоа и неопонирано дејство на естрогенот со своите пролиферативни и антиапоптоични ефекти [224]. Во нашата студија серумските концентрации на инсулин беа сигнификантно поголеми во ИГ споредено со КГ (median 9.6 vs 7.6 $\mu\text{U/ml}$; $p=0.0066$). Инсулинот беше покачен само во групата со експлоративна киретажа, кај 16.7% (20 пациентки) од оваа група беа измерени серумски вредности на инсулин повисоки од 17 $\mu\text{U/ml}$. Тестираната разлика во дистрибуција на нормални и зголемени вредности на инсулин во серум меѓу испитуваната и контролна група беше статистички сигнификантна, за $p=0.0056$. Во однос на двете подгрупи од испитуваната група, пациентките во постменопауза имаа несигнификантно повисоки вредности на серумски инсулин (median 8 и 10.5 $\mu\text{U/ml}$, соодветно во пери и постменопаузалната подгрупа, $p=0.065$). Zhang и соработниците во својата студија изведена врз 410 пациентки, ја истражувале поврзаноста на метаболните фактори со атипичната ендометријална хиперплазија и ендометријалниот карцином. Тие заклучиле дека BMI>25, хипергликемијата, хиперурикемијата, хиперлипидемијата, хипертензијата и покачениот туморски маркер СА 19-9 биле сигнификантно значајни ризик фактори за развој на овие

заболувања [225]. Ozdemir и соработниците во својата студија ја истражувале поврзаноста на метаболичниот синдром и метаболните фактори на ризик со присуството на ендометријална хиперплазија и карцином кај жени со абнормално крварење од утерус. Кај пациентките со овие дијагнози тие констатирале зголемена преваленца на метаболичен синдром, дијабет, општ и абдоминален обезитет, хипертензија, хипергликемија, покачен вкупен холестерол, покачен ЛДЛ холестерол и намалени нивоа на ХДЛ холестерол. Нивната застапеност била особено изразена кај постменопаузалните жени, во споредба со пременопаузалните случаи [226]. Во нашата студија направивме споредба помеѓу испитаничките со функционални и со органски патолошки промени на ендометриумот. Пациентките со функционални промени имаа сигнификантно понизок индекс на телесна маса од пациентките со органски промени ($p=0.042$). Просечниот индекс на телесна маса имаше вредност од $28.72 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ во групата со функционални и $30.56 \pm 4.98 \text{ kg/m}^2$ во групата органски промени. Во групата пациентки со функционални промени мнозинството беа преобезни – 61.1%(22), додека во групата со органски промени најчести беа обезни пациентки – 35.7%(30). Тежок обезитет беше регистриран само во групата со органски промени – 4.8%(4); екстремн обезитет имаа 5.6%(2) пациентки со функционални и 16.7%(14) со органски промени. Опишаните разлики во дистрибуцијата на пациентки со нормална тежина, преобезитет, обезитет, тежок обезитет и екстремн обезитет, меѓу групите со функционални и органски промени, беа статистички сигнификантни за $p=0.016$. Пациентките од групата со функционални промени имаа сигнификантно помал обем на половина (92.2 ± 1.0 vs $97.8 \pm 11.6 \text{ cm}$, $p=0.012$). Серумските концентрации на гликоза во групата функционални и органски промени просечно изнесуваа соодветно 5.6 ± 0.9 и $5.7 \pm 0.8 \text{ mmol/l}$ и не се разликуваа сигнификантно ($p=0.67$). HbA1c имаше несигнификантно различни просечни вредности кај пациентките со функционални и органски промени (5.7 ± 0.6 vs 5.9 ± 0.7 , $p=0.32$). Кај 5.6%(2) пациентки со функционални промени и кај 13.1%(11) со органски промени беа измерени вредности на HbA1c од 6.5% и повисоки. Тестираната разлика во дистрибуција на пациентки со нормален HbA1c, со преддијабетес и дијабетес, меѓу групите со функционални и органски промени беше статистички несигнификантна ($p=0.45$). Двете групи не се разликуваа сигнификантно и во однос на серумските вредности на инсулин (median 10 и 9.4, соодветно за групата функционални и органски промени на ендометриумот, за $p=0.41$). Пациентките со органски промени несигнификантно почесто од пациентките со функционални промени имаа покачени вредности на инсулин во серум – 17.9% vs 13.9%, $p=0.58$. Во групата со функционални промени 52.8%(19) пациентки а во групата со органски промени 63.1%(53) пациентки ги исполнуваа критериумите за метаболичен синдром. Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во зачестеност на метаболичен синдром меѓу групите со функционални и органски промени ($p=0.29$). Не утврдивме статистички сигнификантна разлика ниту во вредностите на параметрите од липидниот статус.

Во ограничен број на студии е истражувана поврзаноста помеѓу ендометријалниот карцином и нивоата на серумските липиди. Lindeman и соработниците во норвешката HUNT-II студијата, проспективно, во тек на 9 годишно следење, ја испитувале поврзаноста на серумските нивоа на триглицериди, вкупен холестерол, ЛДЛ холестерол и ХДЛ холестерол со ризикот за појава на ендометријален карцином кај 31473 жени, од кои 100 развиле ендометријален карцином [227]. Постоела позитивна асоцијација на нивото на серумски триглицериди со ризикот за ендометријален карцином. Споредувајќи го највисокиот со најнискиот квартал на нивото на триглицеридите, нивото на ризик (прилагоденото во однос на возраста) изнесувало 2.34, а со понатамошно прилагодување во однос на индексот на телесна маса, нивото на ризик се намалило на 1.79. Во однос на вкупниот холестерол, ЛДЛ холестеролот и ХДЛ холестеролот, не била детектирана поврзаност со ризикот за ЕК, со или без прилагодување во однос на индексот на телесна маса [227]. Серумските нивоа на триглицериди биле позитивно асоцирани со ризикот за ендометријален карцином и дел од поврзаноста била препишана на обезитетот. Освен зголемените нивоа на естрогени кои се продуцираат во масното ткиво, механизми кои се посспецифично поврзани со триглицеридите, најверојатно се поврзани со ендометријалниот карцином, за што тие препорачуваат изведување и на други проспективни студии [227]. Seth и соработниците, во шведската кохортна студија AMORIS, нашле сигнификантна поврзаност помеѓу триглицеридите и ризикот за ЕК, со Hazard ratio од 1.57 споредувајќи го највисокиот со најнискиот квартал на нивото на триглицеридите. Исто така вкупниот холестерол и односот ТГ/ХДЛ биле позитивно асоцирани со ризик за ЕК, но не била утврдена поврзаност со останатите проучувани липидни компоненти [228]. Во метаанализата на Rashidi и соработниците, вклучени биле 8 студии со вкупно 369649 испитанички, од кои што 2809 заболеле од ЕК, а останатите биле здрави. Тие заклучиле дека серумското ниво на триглицериди било асоцирано со ендометријалниот карцином, додека пак не се докажала поврзаност со вкупниот холестерол и нивоата на ХДЛ и ЛДЛ холестерол [229]. Во студијата на Esposito и соработниците, утврдена е слаба поврзаност на зголемените вредности на Тг со појавата на ЕК (17% зголемен ризик) и несигнификантна поврзаност помеѓу намалениот ХДЛ холестерол и појавата на ЕК [211]. Во нашата студија, медијалните вредности на триглицериди изнесуваа 1.43 mmol/l во ИГ, 1.11 mmol/l во КГ, а разликата се потврди како статистички сигнификантна ($p=0.0016$). Со сигнификантност од $p=0.022$ се потврди значајно почестите покачени вредности на триглицериди (>2 mmol/l) во групата со експлоративна киретажа – 24.2%(29) vs 7.55(3) во групата без оваа интервенција. Пациентките со и без експлоративна киретажа не се разликуваа сигнификантно во однос на вкупниот холестерол ($p=0.093$). Просечните вредности на холестерол изнесуваа 5.3 ± 1.0 mmol/l во ИГ и 5.0 ± 0.9 mmol/l во КГ. LDL холестеролот имаше несигнификантно повисоки просечни вредности во ИГ споредено со КГ (3.19 ± 0.8 vs 2.97 ± 0.8 mmol/l; $p=0.15$). Просечните вредности

на HDL холестерол не се разликуваа сигнификантно кај пациентките со и без експлоративна киретажа (1.45 ± 0.4 vs 1.58 ± 0.5 mmol/l, $p=0.1$).

Асоцијацијата помеѓу хипертензијата и ендометријалниот карцином потекнува од 1989 година, од студијата на Parazzini и соработниците, направена врз 528 случаи со ЕК и 1626 контролни случаи, кои констатирале дека околу 10% од случаите со ЕК се препишуваат на постоењето на хипертензија [230]. Во друга италијанска case control студија, во која се анализираше 745 жени со ЕК, помлади од 75 години, OR бил 1.6 и истиот перзистирал и 5 години по дијагностицирањето на хипертензијата и бил независен од индексот на телесна маса [231]. Во друга шведска национална case control студија која вклучувала 709 жени со ЕК и 3368 контролни случаи, хипертензијата го зголемувала ризикот само кај жените со обезитет [232]. Во една голема кохортна студија изведена врз 290000 жени, утврдено е зголемување на ризикот за појава на ЕК со зголемување на вредностите на крвниот притисок, особено со покачувањето на систолниот притисок [233]. Во студијата на Zhang и соработниците, во својата студија утврдиле сигнификантна поврзаност на присуството на покачен систолен и дијастолен крвен притисок со појавата на ЕК. Но, бидејќи хипертензијата е состојба која е тесно поврзана со фактори поврзани со животниот стил (диета, БМИ, физичка активност, дијабет), постојат лимитации во дадена студија. Биолошкиот механизам преку кој хипертензијата го зголемува ризикот за ЕК е нејасен, но најверојатно е поврзан со клеточното стареење и инхибицијата на апоптозата, предизвикани од покачениот крвен притисок [225]. Во студијата на Esposito и соработниците бил детектирано сигнификантно зголемување на ризикот за ЕК кај жените со крвен притисок $>130/85$ или со веќе дијагностицирана хипертензија [211]. Во нашата студија анамнеза за хипертензија имаа 52.5%(63) испитанички од ИГ и 35%(14) од КГ, и оваа разлика беше на граница на сигнификантност ($p=0.055$). Во однос на двете подгрупи од испитуваната група, пациентките од постменопаузалната подгрупа сигнификантно почесто од пациентките од перименопаузалната подгрупа имаа висок притисок како хронично заболување - 63.3%(38) vs 41.7%(25), $p=0.017$. Во однос на измерените вредности на крвниот притисок кај нашите испитанички, систолниот и дијастолниот притисок имаа сигнификантно повисоки вредности во ИГ ($p=0.00017$ и $p<0.0001$, соодветно). Просечниот систолен притисок во ИГ и КГ изнесуваше 139.4 ± 19.9 и 125.3 ± 20.4 mmHg, соодветно. Дијастолниот крвен притисок во ИГ и КГ изнесуваше 87.6 ± 10.3 и 77.7 ± 9.4 mmHg, соодветно. Во однос на двете подгрупи на ИГ, пациентките во пери и постменопауза не се разликуваа сигнификантно во однос на систолниот и дијастолниот притисок ($p=0.19$ и $p=0.32$, соодветно). Просечниот систолен притисок во перименопаузалната подгрупа изнесуваше 136.9 ± 17.1 mmHg, а во постменопаузалната 141.8 $\pm$ 22.3 mmHg. Просечниот дијастолен притисок во перименопаузалната подгрупа изнесуваше 86.6 ± 11.6 mmHg, а во постменопаузалната 88.5 $\pm$ 8.7 mmHg.

Пушењето цигари отсекогаш било поврзувано со лош ефект врз здравјето, но во репродуктивната биологија се покажало дека пушењето има некои невообичаени влијанија. Пушењето цигари е поврзано со сигнификантно пониски стапки на појава на ендометриоза и ендометријален карцином [234]. Zhou и соработниците во својата студија покажале дека третманот со екстракт од чад од цигари води до зголемена mRNA и протеинска експресија на homeobox A10 (HOXA10) и прогестеронскиот рецептор (PGR) како и забрзана децидуализација на ендометријалните стромални клетки во ин витро услови. Во ин vivo услови, глвците кои биле изложени на чад од цигари покажале зголемена експресија на HOXA10 и PGR во ендометриумот. HOXA10 и PGR стимулираат ендометријална диференцијација и се супримираны кај ендометријалните тумори и ендометриозата. Нивната зголемена експресија детектирана по изложување на чад од цигари можно е да покаже протективен ефект и пониска инциденца на ендометријални болести помеѓу пушачите [234]. Водејќи се од податокот дека екскрецијата на естрогени преку урината е помала кај жените кои пушат цигари, како и поврзаноста на нивоата на естрогени со појавата на карциноми, Lesko и соработниците направиле студија за евалуација на поврзаноста на појавата на ендометријален карцином и пушењето цигари. Во неа биле вклучени 510 жени со ЕК и 727 жени со други карциноми (контролна група). Релативниот ризик за актуелните пушачи споредено со жени кои никогаш не пушеле бил 0.7, за поранешни пушачи бил 0.9 [236]. За жени кои моментално пушеле ≥ 25 цигари на ден, ризикот бил 0.5, но тоа било ограничено на постменопаузалната популација, додека пак за пременопаузалната ризикот бил 0.9. Жените кои пушеле повеќе, најверојатно имале понизок ризик за развој на ЕК, но овие наоди немаат директно јавноздравствено значење поради сериозните штетни дејства на пушењето цигари [235]. Zhou и соработниците направиле метаанализа на 10 проспективни и 24 case control студии. Жените кои кога било во животот пушеле имале статистички сигнификантен помал ризик за ЕК (релативен ризик од 0.81 за проспективните и 0.72 за case control студиите) [236]. Тие заклучиле дека зголемувањето за 20 цигари на ден сигнификантно е асоцирано со 16% и 27% намалување на ризикот за ЕК во проспективните и case control студиите, соодветно. Пушењето цигари било асоцирано со намален ризик за ЕК кај постменопаузалните жени, но не и кај пременопаузалните [236]. Во нашата студија во периодот на изведување на студијата, активни пушачи биле ист процент на пациентки од двете групи (32.5%). Пациентките од двете групи не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на дневно испушени цигари (median 10 vs 5; $p=0.37$). Во однос на двете подгрупи од испитуваната група, пушачи биле 28.3%(17) пациентки во перименопаузалната и 36.7%(22) во постменопаузалната подгрупа. Пациентките од двете подгрупи не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на дневно испушени цигари (median 15 vs 10; $p=0.39$).

Некои студии ни даваат податок дека изложувањето на УВ зраци влијае врз ризикот за појава на ендометријален карцином преку покачување на нивоата на витамин Д. Жените кои живеат на

повисока географска ширина имаат поголем ризик за ЕК, во однос на тие кои живеат на помала географска ширина со повеќе сончеви денови. Демонстрирана е инверзна асоцијација помеѓу изложувањето на УВ зраци и инциденцата на ЕК [237]. Во една шведска студија утврдиле дека ризикот за појава на ЕК е за 40% помал кај жени кои користеле солариум повеќе од 3 пати годишно [238]. Алтерации во метаболизмот на Витаминот Д (зголемена активност на 24-hydroxylase mRNA и протеинска експресија) се докажани кај карциномот на ендометриум. Кај повеќе линии на ендометријален карцином, докажан е неговото анти-пролиферативно, про-апоптоично, анти-инфламаторно дејство, како и делувањето како агенс кој индуцира диференцијација [120]. Серумскиот дефицит на витамин Д е виокопревалентна на светско ниво и е јавноздравствен проблем. Во изминатите декади била докажана сигнификантна поврзаност помеѓу дефициенцијата на витамин Д и некои нарушувања како што се метаболизмот на коските, превенција на некои дегенеративни заболувања како и антиканцерогената активност [239]. McCullough и соработниците во својата студија не детектирале поврзаност помеѓу нивото на витамин Д и ендометријалниот карцином [240]. Özakşit и соработниците ја истражувале поврзаноста на нивоата на витамин Д со појавата на ендометријални полипи. Средното серумско ниво на 25(OH)VitD3 било 8.3 ± 7.7 ng/ml во испитуваната група и 9.3 ± 10.2 ng/ml во контролната група и оваа разлика не била статистички сигнификантна ($p = 0.583$) [241]. Tabassi и соработниците во својата студија го истражувале клиничкиот и метаболечниот одговор на суплементација со витамин Д кај пациентки со ендометријална хиперплазија. Тие заклучиле дека суплементацијата со витамин Д3 за период од 12 недели кај пациентки со ЕХ има позитивни ефекти врз глукозниот метаболизам, серумскиот Ц-реактивен протеин и тоталниот антиоксидативен капацитет, а според тоа заклучиле дека витаминот Д би имал индиректно влијание во редукција на компликациите на ендометријалната хиперплазија [242]. Иако не докажале дека витаминот Д не влијае директно врз ризикот за ЕК, тој прави супресија на премалигните ендометријални лезии кои се индуцирани од обезитетот, кај анимални модели. Обезитетот е важен ризик фактор за развој на ендометријален карцином. Yu и соработниците покажале дека суплементацијата на витамин Д го инхибира канцерогениот ефект на обезитетот врз ендометриумот [243]. Во нашата студија сигнификантно пониски вредности на витамин Д во серум беа измерени кај пациентките од испитуваната група ($p=0.00004$). Медијалните вредности на овој витамин беа 12 и 20.5 ng/ml, соодветно во УГ и КГ. Намален витамин Д во серум (<20 ng/ml) беше сигнификантно почест наод кај пациентките со експлоративна киретажа, споредено со пациентките без оваа интервенција – 76.7% (92) и 47.5%(19), соодветно во ИГ и КГ ($p=0.001$). Зачестеноста на примање суплемементи на витамин Д не се разликуваше сигнификантно меѓу испитуваната и контролна група ($p>0.05$). Витамин Д примале 15.8%(19) пациентки од ИГ и 22.5%(31) од КГ. Во однос на двете подгрупи на испитуваната група (перименопаузална и постменопаузална), несигнификантна беше разликата во серумските концентрации на витамин Д

меѓу пери и постменопаузалната подгрупа (median 10.5 vs 14.2, $p=0.098$). Намалени вредности имаа 81.7% (49) пациентки во перименопауза и 71.7% (43) пациентки во постменопауза, а разликата не беше статистички сигнификантна ($p=0.19$). За $p=0.045$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во серумските вредности на витамин Д меѓу групите со функционални и органски промени и тоа се должи на значајно пониски вредности измерени во групата со органски промени. Медијалните вредности на витамин Д изнесуваа 14.4 ng/ml во групата со функционални промени и 10.8 ng/ml во групата со органски промени. Пациентките со органски промени почесто од тие со функционални промени имаа намалени серумски вредности на витамин Д – 79.8% (67) vs 69.4% (25).

Според литературата, инциденцата на хипотиреозата кај пациентките со ендометријален карцином била сигнификантно повисока, а серумските вредности на TSH пред третманот била независен ризик фактор за полоша прогноза на ЕК [82]. Во студија на Kang и соработниците, тие ја истражувале поврзаноста на хипотиреозата и хипертиреозата со појавата на ендометријален и оваријален карцином. Тие не детектирале сигнификантна асоцираност на овие нарушувања со појавата на ендометријален и оваријален карцином [244]. Анамнезата за присутна хипотиреоза со времетраење од ≥ 8 години, била несигнификантно инверзно асоцирана со појавата на ендометријален карцином ($RR=0.81$) и оваријален карцином ($RR=0.87$). Анамнезата за присутна хипертиреоза со времетраење од ≥ 6 години била несигнификантно позитивно асоцирана со ендометријалниот карцином ($RR=1.69$), но не и со оваријалниот карцином ($RR=1.12$) [47]. Ние во нашата студија не детектиравме сигнификантна разлика во нивоата на TSH и fT4 кај пациентките од испитуваната и контролната група, а исто така и кога ги споредивме перименопаузалните и постменопаузалните испитанички од испитуваната група, како и пациентките со органски и функционални промени на ендометриумот.

7.3. Анализа на биохемиските маркери за остеопороза

Хормонските промени кои се случуваат во тек на периодот на менопаузална транзиција (перименопауза) имаат длабоко влијание на коскено здравје и коскената јачина кај жената. Естрогенскиот дефицит доведува до пролонгирање на животот на остеокластите и намалување на животот на остеобластите, поттикнувајќи негативен баланс во коскената повеќеклеточна единица. Стапката на коскено ремоделирање се забрзува во тек на 3-5 години пред последната менструација и повторно забавува 3-5 години по последната менструација [245]. Овие промени доведуваат до забрзана коскена загуба особено во доцната перименопауза која продолжува со слично темпо и во првите постменопаузални години. Средната стапка на коскена загуба во тек на овој 5 годишен период е околу 10%, во споредба со шестата деценија од животот кога загубата

на коскена маса е 0.5% годишно [246]. Намалувањето на коскената маса е придружено со сериозни промени во трабекуларната и кортикалната микроархитектура. Тринаесет проценти од губитокот на трабекуларна коска се препишува на намалувањето на бројот на трабекули и зголемувањето на трабекуларните перфорации [247]. Важно е да се нотира дека трабекуларните перфорации се сметаат за иреверзибилни промени, па тоа значи дека коскената загуба во маса и микроархитектура, која се случува во тек на перименопаузата, е трајна [248]. Неопходни се повеќе сознанија околу начинот на идентификација на жените кои се со висок ризик за коскена загуба или фрактура при нивниот влез во менопауза како и потреба од понатамошен третман. DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) е стандардна метода за мерење на коскената маса, но ова е метода која ни дава информација само за коскената маса [249].

Маркерите за коскено ремоделирање се продукти кои се ослободуваат при процесот на коскено ремоделирање. Тие ја рефлектираат остеокластната активност (маркери за коскена ресорпција) или остеобластната активност (маркери за коскено формирање). Иако се корисни за дијагноза и следење на некои болести како што се коскени метастази, Paget-ова болест, тие не можат да се користат како единствена алатка за дијагноза на остеопороза. Нивното покачено ниво не мора да значи дека пациентката има коскена загуба. Коскената загуба е евидентна само ако ресорпцијата е поголема од коскениот формирање [251]. Нивоата на маркерите за коскено ремоделирање го рефлектираат коскениот ремоделирачки процес од неколку дена па до неколку месеци пред намалувањето на коскената густина да стане евидентно. Сепак овие маркери можат да ја предвидат стапката на идна коскена загуба, евалуација на ризикот од идни фрактури и да придонесат во мониторингот на одговорот на антиресорптивна терапија [252,253].

Маркерите за коскено ремоделирање се ослободуваат во циркулацијата за време на коскениот формирање и ресорпција, обезбедувајќи вистинска динамична проценка на скелетната активност. Националната алијанса за здравје на коските која работела во соработка со Американската асоцијација за клиничка хемија, препорачува префериран маркер за коскена ресорпција да е С-терминалниот телопептид од тип I колаген (CTX), а маркер за коскено формирање на коските N-амино терминалниот пропептид од типот I колагенот (PINP) и ги дефинирав задолжителните чекори со цел да се подобри корисноста на определувањето на биохемиските маркери за коскено ремоделирање [254]. Некои студии покажаа дека покачените нивоа на коскениот маркер предвидуваат повисоки стапки на губење на коскената маса и се поврзани со зголемување на ризикот за фрактура независно од измерената коскена минерална густина [255, 256]. Сепак, повеќето од овие студии се направени кај жени во постменопауза или кај постари мажи. Во SWAN студијата биле проучувани 2305 пременопаузални жени, кај кои имале повисоките вредности на коскениот маркер NTX (urinary cross-linked N-telopeptide of type I collagen) за време на менопаузалната транзиција се независно асоцирани со зголемен ризик за фрактури [257]. Бидејќи годините пред и по самата менопауза се карактеризирани со забрзана

загуба на коска, неопходно е да се идентифицираат кои жени се со најголема опасност од зголемено губење коска за време на менопаузалната транзиција. Тоа бил мотивот на Gutierrez-Vuey и соработниците да ја евалуираат применливоста на маркерите за коскено ремоделирање за идентификација на жени ќе изгубат повеќе коскена маса за време на менопаузалната транзиција [258]. Тие во својата студија следеле пременопаузални жени на возраст од 44 до 57 години, во тек на 5 години преку мерење на нивоата на маркерите PINP и CTX, како и TBS (trabecular bone score) кој бил определуван дензитометриски. Сите жени имале дензитометриски нормална коска при влез во студијата. После 5 години, 48.4% имале нормален коскен дензитет, 45.8% имале остеопенија и 6.3% имале остеопороза. Жените со остеопенија/остеопороза при влез во студијата имале повисоки вредности на коскените маркери PINP и CTX, во споредба со жените со дензитометриски нормална коска после 5 години [258]. Тие заклучиле дека жените со повисоки коскени маркери PINP и CTX, и понизок TBS, имале пониска коскена густина во периодот на менопаузална транзиција, што сугерира дека овие нови алатки имаат потенцијал за идентификација на жените со брз губиток на коскена маса [258].

Park и соработниците во својата студија ги анализирале двата маркери за коскена ресорпција (серумски CTX и уринарен деоксиридинолин), маркерот за коскено формирање Остеокалцин во серум и коскениот дензитет кај постменопаузални жени во Јужна Кореја, со цел да утврдат кои се корисни коскени маркери за мониторинг на коскено ремоделирање во постменопаузалниот период, како и кое е соодветното време за започнување со терапија [259]. Постоела сигнификантна негативна корелација помеѓу коскената густина и траењето на постменопаузалниот период. Нивоата на сите испитувани биохемиски коскени маркери биле највисоки во втората испитувана група (со траење на постменопауза од 6-10 години). Нивните нивоа биле повисоки во остеопоротичните групи, споредено со неостеопоротичните групи, без разлика на траењето на постменопаузата. Нивото на серумски CTX во првата испитувана група (со траење на постменопауза од 0-5 години), било сигнификантно повисоко во групата со остеопороза, во однос на групата без остеопороза [259]. Студијата покажала дека коскената ресорпција и коскено формирање биле најголеми 5-10 години по менопаузата и дека серумскиот CTX е покорисен од уринарниот деоксиридинолин помеѓу маркерите за остеоресорпција. Тие препорашуваат сериско мерење на коскениот дензитет и на маркерите за коскено ремоделирање во првите 10 години по менопаузата со цел адекватна дијагноза и менаџмент на постменопаузалната остеопороза [259].

Gurban и соработниците во својата студија ја истражувале корелацијата на биохемиските коскени маркери и коскената густина со должината на естрогенскиот депривационен период, кај постменопаузални жени со ОП, споредени со постменопаузални жени без ОП [260]. Средната вредност на коскената густина на лумбалниот рбет и на вратот од фемурот сигнификантно се намалувала како што се зголемувало времетраењето на постменопаузата. Лумбалниот коскен

дензитет корелирал позитивно со нивото деоксипиридинолинот, а негативно со ницото на коскено специфичната изоформа на алкална фосфатаза, остеокалцинот и NTX [260]. Серумските нивоа на естрадиол корелирале позитивно со спиналниот коскен дензитет во целата испитувана група ($r=0.508$, $p=0.001$). Коскените маркери на ремоделирање корелирале позитивно еден со друг. Жените со ОП кои биле подолго време во постменопауза имале сигнификантно повисоки вредности на маркерите за коскена ресорпција, споредено со тие кои имале времетраење на постменопауза < 10 години [260]. Перзистентното зголемување на вредностите на маркерите за коскена ресорпција во доцните постменопаузални години, покажало дека коскената ресорпција продолжувала да биде висока многу години после појавата на менопаузата [260]. Инверзната корелација помеѓу коскениот дензитет и коскените маркери сугерирало дека определувањето на серумските маркери за коскено ремоделирање може добро да го дефинира коскениот метаболизам и ризикот за идни фрактури, но сепак останува мерењето на коскениот дензитет како златен стандард за дијагностицирање на остеопороза [260].

Nelson и соработниците, во една епидемиолошка кохортна студија со 6046 испитаници, ја испитувале поврзаноста на коскената густина со некои типови на малигни тумори. Според нив коскената минерална густина е маркер за долготрајното изложување на естрогени. Карциномот на утерусот бил позитивно асоциран со коскената густина ($p = 0.005$), а колоректалниот карцином бил негативно асоциран со коскената густина ($p = 0.03$). Не била најдена асоцираност на коскената густина со инциденцата на карциномот на дојка ($p = 0.74$) во целата кохорта, но асоцијација е најдена кога коскената густина била мерена само кај постменопаузални жени ($p=0.04$) [261].

Во нашата студија, несигнификантна беше разликата во серумските концентрации на β Cross Laps меѓу испитуваната и контролна група (median 0.25 vs 0.22, $p=0.085$), а разликата во серумските вредности на остеокалцин меѓу групите со и без експлоративна киретажа беше статистички сигнификантна за $p=0.048$. Паратхормонот имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентките од ИГ споредено со КГ (median 48.7 vs 40.8, $p=0.00059$); 20%(24) пациентки од ИГ и 5%(2) од КГ имаа серумски вредности на PTH повисоки од 65 pg/ml. Кога ги споредивме двете подгрупи од ИГ, пациентките во перименопауза имаа сигнификантно пониски вредности на β Cross Laps во однос на пациентките во постменопауза (median 0.2 vs 0.34 ng/ml; $p<0.0001$). Сигнификантно повисоки вредности на остеокалцин беа измерени кај пациентките во постменопауза ($p=0.00002$). Медијалните вредности беа 20 и 27.8 ng/ml, соодветно во пери и постменопаузалната подгрупа. Медијалните вредности на PTH во серум изнесуваа 50.5 pg/ml во перименопаузалната и 48.5 pg/ml во постменопаузалната подгрупа, а разликата меѓу двете групи не беше статистички сигнификантна ($p=0.7$).

Во испитуваната група (со експлоративна киретажа) ја анализиравме корелацијата на возраста на пациентките, нивниот индекс на телесна маса и должината на постменопауза, со нивото на

биохемиските маркери за остеопороза (остеокалцин, β Cross Laps), РТН, витамин Д и јонизиран калциум. Возраста на пациентките од групата со експлоративна киретажа сигнификантно корелираше со остеокалцин ($p < 0.0001$), β Cross Laps ($p < 0.0001$), и витамин Д ($p = 0.043$). Според вредностите на Pearson-овиот коефициент се покажа дека сите овие корелации се позитивни, односно директни ($r = 0.341$, $r = 0.582$, $r = 0.185$, соодветно), што сугерира на заклучок дека со зголемување на возраста на пациентките од испитуваната група, се зголемуваат и серумските нивоа на остеокалцин, β Cross Laps и витаминот Д. Според јачината на поврзаност, корелацијата меѓу возраста и остеокалцин е слаба, помеѓу возраста и β Cross Laps е од умерен степен, а меѓу возраста и витамин Д е незначителна. Не беше потврдена статистичка сигнификантна корелација помеѓу BMI со серумските вредности на РТН ($p = 0.063$), остеокалцин ($p = 0.37$), β Cross Laps ($p = 0.77$), витамин Д ($p = 0.99$), и јонизиран калциум ($p = 0.71$). Должината на постменопауза кај пациентките со експлоративна киретажа сигнификантно позитивно умерено корелираше со серумските вредности на остеокалцин ($r = 0.429$, $p = 0.001$) и со серумските вредности на β Cross Laps ($r = 0.536$, $p < 0.0001$). Кај пациентките со подолготрајна постменопауза беа измерени повисоки вредности на остеокалцин и β Cross Laps во серум, и обратно.

Остеопорозата често е асоцирана со некои ризик фактори од метаболичниот синдром, како што се: високиот крвен притисок, хиперлипидемија (покачени триглицериди, намален ХДЛ холестерол), централен обезитет (зголемен обем на струк), инсулинска резистенција (покачена гликемија на гладно) [262]. Централниот обезитет и инсулинската резистенција се клучните патолошки белези на МС. Остеопорозата е асоцирана со централниот обезитет и нивоата на гликемија може да ја предвидат коскената загуба и остеопоротичните фрактури [263]. Некои проинфламаторни цитокини и адипокини се поврзани со обезитетот и инсулинската резистенција, како што се IL-1, TNF- α , CRP, адипонектин и лептин [265,266]. За IL-1 and TNF- α се знае дека ја зголемуваат коскената ресорпција [264]. Yu и соработниците ја евалуирале поврзаноста помеѓу метаболичниот синдром и 10 годишниот ризик за фрактура. Во студијата учествувале 897 мажи и 1792 жени, а жените со МС во споредба со жените без МС, имале повисок ризик за фрактура (22.8% vs 16.3%, $p = 0.001$). Кај мажите ситуацијата била обратна, тие со МС имале помал ризик за фрактура од тие без МС (5.6% vs 12.3%, $p = 0.004$) [266]. Во една пресечна корејска студија изведена врз 9930 испитаници над 40 годишна возраст, утврдено било дека преваленцата на остеопоротичните фрактури била сигнификантно повисока кај жените со МС отколку кај жените без МС, но оваа разлика не била детектирана кај мажите [267]. Во друга 3 годишна лонгитудинална студија, исто така изведена во Јужна Кореја, со 1218 постменопаузални испитанички, не покажала годишни промени во коскениот дензитет поврзани со метаболичниот синдром, откако е направено прилагодување во однос на телесната тежина и висина [268]. Во студијата на Yu и соработниците обемот на струк (централниот обезитет) била најважната компонента од МС која била асоцирана со зголемен ризик за фрактури [267]. Во нашата студија,

кога ги поделивме сите испитанички во две групи (со и без метаболичен синдром), не најдовме сигнификатна разлика помеѓу вредностите на маркерите за коскено ремоделирање, но кога ги споредивме постменопаузалните пациентки со метаболичен синдром со контролните пациентки без метаболичен синдром, детектиравме дека постменопаузалните испитанички со МС имаат високо сигнификантно повисоки вредности во однос на контролната група без МС за вредностите на возраста, BMI, обемот на половината, гликемијата и HbA1c за $p < 0.0001$. Вредностите на инсулинот, HOMA индексот и триглицеридите се сигнификантно повисоки ($p = 0.001$) а за HDL холестеролот пониски ($p = 0.003$) во постменопаузалната група со МС во споредба со контролната група без МС. Вредностите на систолниот и дијастолниот крвен притисок, FSH и LH се високо сигнификантно повисоки а на естрадиолот високо сигнификантно пониски кај постменопаузалните испитанички со МС во споредба со контролните испитанички без МС. Тироидните хормони TSH и Ft4 не се разликуваа помеѓу испитуваните групи. Коскениот метаболизам кај постменопаузалните испитанички со МС се карактеризира со сигнификантно повисоки вредности на PTH ($p < 0.001$), остеокалцин ($p < 0.018$), β Cross Laps ($p < 0.0001$) и сигнификантно пониски вредности на витамин Д ($p < 0.02$) во споредба со контролната група.

8. ЗАКЛУЧОЦИ

- Фракционирана експлоративна киретажа е ефикасна метода за навремена и ефикасна дијагностика на патолошките промени на ендометриумот кај жени со абнормално крварење од утерус или ултразвучно дијагностициран абнормален наод на ендометриум.
- Најчеста хистопатолошка промена на ендометриумот беше ендометријален полип (кај 45% од испитаничките).
- Ендометријална хиперплазија без атипија беше присутна кај 23.3% од перименопаузалните и кај 15% од постменопаузалните испитанички.
- Аденокарцином на ендометриум беше присутен кај 3% од испитаничките во перименопауза и кај 5% од испитаничките во постменопауза.
- Ендометријална атрофија беше присутна само во постменопауза и тоа кај 16% од постменопаузалните жени со фракционирана експлоративна киретажа.
- Кај 26.7% од испитаничките во перименопауза беше присутно дисфункционално крварење од утерус ((неадекватно и продолжено естрогено делување и дефициентна секреторна фаза).
- ❖ Пациентките со експлоративна киретажа имаа сигнификантно поголема вредност на антеропостериорен дијаметар на утерус и дебелина на ендометриум во однос на тие од контролната група.
- ❖ Пациентките во перименопауза имаа сигнификантно поголем АПд на утерус и подебел ендометриум, во однос на тие во постменопауза.
- ❖ Кај жените со органски промени на ендометриумот, дебелината на ендометриумот беше сигнификантно поголема во однос на тие со функционални промени, а АПд на утерус беше несигнификантно поголем кај истите.
- ❖ Пациентките во перименопауза имаа сигнификантно поголемо времетраење и интензитет на крварење во однос на тие во постменопауза (просечно 10 vs 3.5 дена; $p=0.0009$).
- ❖ Присуството на крварењето и неговото времетраење и обилност беше поголемо во групата на органски промени во споредба со групата со функционални промени на ендометриумот, но без статистичка сигнификантност.
- ❖ Ирегуларни менструални циклуси значајно почесто имаа пациентките кај кои беше извршена експлоративна киретажа во однос на здравите жени (31.7% vs 10%; $p=0.007$).

- Пациентките со експлоративна киретажа беа сигнификантно постари од здравите жени.
- Лична анамнеза за хипертензија имаа 52.5% од пациентките со експлоративна киретажа и 35% од здравите жени. Оваа разлика беше на граница на сигнификантност ($p=0.055$).
- Пациентките во постменопауза сигнификантно почесто имаа анамнеза за хипертензија во однос на тие во перименопауза (63.3% vs 41.7%; $p=0.017$).
- Систолниот и дијастолниот крвен притисок имаа сигнификантно повисоки вредности во групата со експлоративна киретажа, во однос на контролната група.
- Пациентките со експлоративна киретажа имаа сигнификантно поголем индекс на телесна маса и обем на половина од здравите жени.
- Пациентките во постменопауза имаа сигнификантно повисок индекс на телесна маса и обем на половина од пациентките во перименопауза.
- Пациентките со органски промени на ендометриумот имаа сигнификантно повисок индекс на телесна маса и обем на половина во однос на тие со функционални промени.

- ❖ Просечните нивоа на гликоза и триглицериди во серум беа сигнификантно повисоки кај жените со експлоративна киретажа, во однос на здравите жени.
- ❖ Пациентките со и без експлоративна киретажа не се разликуваа сигнификантно во однос на просечните вредности на вкупен холестерол, LDL холестерол и HDL холестерол.
- ❖ Жените во постменопауза имаа значајно повисоки вредности на гликемија, HbA1c и серумско железо во однос на тие во перименопауза.
- ❖ Жените со експлоративна киретажа имаа сигнификантно пониски вредности на витамин Д и естрадиол во серум во однос на здравите жени.
- ❖ Серумските концентрации на FSH, LH и инсулин во серум беа сигнификантно повисоки во групата со експлоративна киретажа, во споредба со контролната група.
- ❖ Пациентките со органски промени на ендометриумот имаа сигнификантно пониски вредности на витамин Д во однос на тие со функционални промени.
- ❖ Пациентките од испитуваната и контролната група не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на TSH и fT4.

- Анамнеза за направена дензитометрија на коски и за претходни скршеници на коски беше сигнификантно почеста кај постменопаузалните жени во однос на перименопаузалните.
- Калциум како суплемент примале сигнификантно почесто пациентките во постменопауза споредено со тие во перименопауза. Не била најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу пациентките во перименопауза и постменопауза во однос на зачестеноста на примање на витамин Д како суплемент.
- Просечните вредности на биохемиските маркери за коскена разградба β -Cross Laps и за коскена изградба Остеокалцин беа значајно повисоки кај жените во постменопауза, во однос на тие во перименопауза.
- Возраста на пациентките од групата со експлоративна киретажа сигнификантно корелираше со нивоата на остеокалцин ($p < 0.0001$), β Cross Laps ($p < 0.0001$) и витамин Д ($p = 0.043$)
- Должината на постменопауза сигнификантно позитивно умерено корелираше со серумските вредности на Остеокалцин и β Cross Laps. Кај пациентките со подолготрајна постменопауза беа измерени повисоки вредности на Остеокалцин и β Cross Laps во серум, и обратно.
- ❖ Метаболичен синдром беше сигнификантно почесто дијагностициран во групата со експлоративна киретажа, во однос на контролната група.
- ❖ Пациентките со метаболичен синдром беа сигнификантно постари од пациентките без метаболичен синдром. Просечната возраст на пациентките со и без метаболичен синдром изнесуваше 54.4 и 50.3 години.
- ❖ Индексот на телесна маса беше сигнификантно повисок кај пациентките со метаболичен синдром, во однос на тие без метаболичен синдром (31.7 vs 27.5 kg/m²).
- ❖ Просечните вредности на HbA1c и серумски инсулин беа сигнификантно повисоки кај пациентките со метаболичен синдром.
- ❖ Кога направивме споредба помеѓу трите групи на испитанички (контролни, перименопаузни и постменопаузни) се покажа дека испитаничките со метаболичен синдром се карактеризираат со сигнификантно повисок степен на дебелина, и тоа централна дебелина, повисоки вредности на гликемијата и HbA1c, повисоки вредности на триглицеридите, понизок HDL холестерол, повисок систолен и дијастолен крвен притисок, кои претставуваат ризик фактори за кардиоцереброваскуларни и други компликации, вклучувајќи ги и гинеколошките компликации.

Освен промени на гениталните органи, во периодот на перименопауза и постменопауза се јавуваат и бројни интернистички нарушувања (обезитет, метаболичен синдром, дијабет, тироидни нарушувања, кардиоваскуларни болести, остеопороза), кои треба навремено да се превенираат, дијагностицираат и третираат, а според наодите од нашата студија, дел од нив се поврзани со појава на промени на ендометриумот и потреба од изведување на фракционирана експлоративна киретажа за навремена дијагностика, особено на премалигни и малигни промени.

Метаболниот синдром е комплекс од меѓусебно поврзани ризик фактори за кардиоваскуларна болест и дијабет, каде се вклучени дислипидемија, покачено ниво на гликемија, покачен крвен притисок, покачени триглицериди, намалено ниво на ХДЛ холестерол и обезитет (особено централен адипозитет). Овој синдром е чест и со растечка преваленца на светско ниво, што е поврзано со адипозитетот и седентарниот начин на живот. Како резултат на ова, метаболниот синдром е и јавно здравствен, и клинички проблем. Како јавноздравствен проблем, треба да се преземаат мерки за модификација на начинот на живот, да се редуцира обезитетот и да се зголеми физичката активност. Овие пациенти имаат двојно поголем ризик да развијат кардиоваскуларна болест во следните 5-10 години отколку тие без метаболичен синдром. Тие имаат и петкратно поголем ризик за развој на дијабет, како и честа манифестација на протромботична и проинфламаторна состојба. Епидемиолошки студии укажуваат на поврзаност на ризикот за ендометријален карцином и индивидуалните компоненти на МС вклучувајќи ги обезитетот, тип 2 дијабет и хипертензија.

Понатаму, потребно е да се направат студии каде ќе бидат вклучени поголем број на испитанички, студии каде подетално ќе се анализира поврзаноста на одредени ризик фактори со поединечните хистопатолошки дијагнози (промени) на ендометриумот, особено за ендометријална хиперплазија и ендометријален карцином.

9. ЛИТЕРАТУРА

- [1] Blue Histology – Female Reproductive System. School of Anatomy and Human Biology- The University of Western Australia. Достапно на: [<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>]. Пристапено на 03.11.2021
- [2] Guyton AC, Hall JE. Female Physiology Before Pregnancy and Female Hormones. Textbook of Medical Physiology, 11th ed. Elsevier Saunders; 2006: pp. 1018ff
- [3] Endometrial hyperplasia without atypia. My Pathology Report. Достапно на: [<https://www.mypathologyreport.ca/endometrial-hyperplasia/>]. Пристапено на 19.09.2021
- [4] Radiology Reference Article – Radiopaedia.org – Endometrial thickness. Достапно на: [<http://radiopaedia.org/articles/endometrial-thickness>]. Пристапено на 18.09.2021
- [5] Gupta A, Desai A, Bhatt S. Imaging of the Endometrium: Physiologic Changes and Diseases: Women's Imaging. RadioGraphics 2017; 37(7): 2206-7.
- [6] Sheth S, Hamper UM, Kurman RJ. Thickened endometrium in the postmenopausal woman-sonographic-pathologic correlation. Radiology 1993; 187:135-9.
- [7] Goldschmit R, Katz Z, Blickstein I, et al. The accuracy of endometrial Pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. Obstet Gynecol 1993; 82:727-730.
- [8] Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24: 558-565
- [9] Otify M, Fuller J, Ross J, et al. Endometrial pathology in the postmenopausal woman – an evidence based approach to management. The Obstetrician & Gynaecologist 2015;17:29–38
- [10] Scoutt LM, Flynn SD, Luthrington DJ, et al. Junctional zone of the uterus: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. Radiology 1991; 179:403-7
- [11] Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: Role of magnetic resonance imaging. J Magnet Reson Imaging 2001; 13:850-5
- [12] Droegemueller W, Katz V. Diagnostic procedures. In: Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL, Mishell DR, Jr, eds. Comprehensive gynecology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2001: 219-249
- [13] Butler WJ. Normal and abnormal uterine bleeding. In: Rock JA, Jones HW, III, eds. Te Linde's operative gynecology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003: 457-481
- [14] Caron C, Tetu B, Laberge P, et al. Endocervical involvement by endometrial carcinoma on fractional curettage: A clinicopathological study of 37 cases. Mod Pathol 1991; 4:644-7
- [15] Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assessment re-visited. Br J Obstet Gynecol 1999; 106:623-632.

- [16] Dilation and Curettage. Standard of care. Достапно на:
[<https://standardofcare.com/dilation-and-curettage/>]. Пристапено на 06.12.2021
- [17] Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson ANA. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993; 81:968-975.
- [18] Hysteroscopy. Достапно на:
[<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/38/Hysteroscopy.png>]. Пристапено на 06.12.2021
- [19] Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015 May;99(3):521-34
- [20] What are the symptoms of menopause? Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Достапно на:
[<http://nichd.nih.gov/health/topics/menopause/conditioninfo/Pages/symptoms.aspx>]. Пристапено на: 20.09.2021
- [21] WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series. Geneva, Switzerland: WHO, 1996:p.866.
- [22] Clinical challenge of the perimenopause: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000;7:5-13.
- [23] Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endoc Rev* 1998;19:398-428
- [24] Speroff L. Management of the perimenopausal transition. *Contemp Obstet Gynecol* 2000;10:14-37
- [25] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1159-68
- [26] Paramsothy P, Harlow SD, Greendale GA, et al. Bleeding patterns during the menopausal transition in the multi-ethnic Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): a prospective cohort study. *BJOG* 2014; 121:1564-73
- [27] Hoffman, Barbara. *Williams Gynecology*. New York: McGraw-Hill Medical. 2012, pp. 555-6
- [28] Llana P, Garcia-Portilla MP, Llana-Suarez D, et al. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas* 2012; 71 (2):120-30
- [29] Mitchell RS, Kumar V, Abbas AK, et al. *Robbins Basic Pathology: With Student Consult Online Access* (8th ed.). Philadelphia: Saunders; 2008: p.344
- [30] Souza HC, Tezini GC. Autonomic Cardiovascular Damage during Post-menopause: the Role of Physical Training. *Aging Dis* 2013 Sep 20;4(6):320-8
- [31] ESHRE Capri Workshop Group. "Perimenopausal risk factors and future health". *Human Reproduction Update* 2011; 17 (5): 706–17
- [32] Heller DS. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies. *Menopause* 2011;18(4):412-5.

- [33] Dreisler E, Pouslen LG, Antonsen SL, et al. "EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women". *Maturitas* 2013 Jun; 75 (2): 181-90.
- [34] Decherny A, Nathen L, Goodwin T, Lawfer N. Complications of menstruation; abnormal uterine bleeding. *Current Obstetrics&Gynecology diagnosis & treatment*, Lang 10th edition 2007;35:577-8
- [35] Drife J, McGowan B. Uterine Cancer. *Clinical Obstetrics&Gynecology*. Saunders, 1st edition 2004; 27:265-70.
- [36] Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):861–8.
- [37] Amaral AF, Strachan DP, Gómez Real F, et al. Lower lung function associates with cessation of menstruation: UK Biobank data". *The European Respiratory Journal*. 2016 Nov;48 (5):1288–97.
- [38] Triebner K, Matulonga B, Johannessen A, et al. Menopause Is Associated with Accelerated Lung Function Decline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017 Apr;195(8):1058–65
- [39] Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, et al. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210–22.
- [40] Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 113: 3-13
- [41] Pernick N. Dysfunctional uterine bleeding. *PathologyOutlines.com website*. Достапно на: [<https://pathologyoutlines.com/topic/uterusdub.html>]. Пристапено на 20.09.2021
- [42] Ilic-Forko J. Hiperplazija endometrija. In: Corusic A, Babic D, Shamija M, Shobat H, editors. *Ginekoloska onkologija*. Medicinska Naklada Zagreb; 2005.p 225-228
- [43] Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-412.
- [44] Kurman RJ CM, Herrington CS, et al. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014
- [45] Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31: 2607-18
- [46] Endometrial hyperplasia. Достапно на: [http://en.wikipedia.org/wiki/Endometrial_hyperplasia]. Пристапено на 10.11.2021
- [47] Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progesterone – treated endometrial hyperplasia. *Am J obstet Gynecol* 1989;160:126-31
- [48] Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 770-9

- [49] Стојовски М. Бенигни лезии на горен дел од генитален тракт. Во: Антоvsка В. Стојовски М, Гинекологија учебник наменет за студенти по медицина, специјализанти по гинекологија и акушерство и специјалисти гинеколози-акушери. Скопје; 2016, стр: 771-84
- [50] Schlaen I, Bergeron C, Ferenczy A, et al. Endometrial polyps: a study of 204 cases. Surg Pathol 1988;1:375-82
- [51] Goldstein SR, Monteagudo A, Popielek D, et al. Evaluation of endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol 2002;186(4):669-74
- [52] Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, et al. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:102-8
- [53] Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. Maturitas 2004;49:229-33
- [54] Vanni R, Dal Cin P, Marras S, et al. Endometrial polyp: another benign tumor characterized by 12q13-q15 changes. Cancer Genet Cytogenet 1993;68:32-3
- [55] Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, et al. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:435-42.
- [56] Reslova T, Tosner J, Resl M, et al. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. Arch Gynecol Obstet 1999;262:133-9.
- [57] Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2010;89:992-1002
- [58] Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, et al. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010;116:1197-1205
- [59] Thomas L. What is an endometrial polyp. Достапно на: [<https://www.news-medical.net/health/What-is-an-Endometrial-Polyp.aspx>]. Пристапено на 06.12.2021
- [60] Milenkovic V, Sparic R, Atanackovic J, et al. Methods of screening for endometrial cancer. Srp Arh Celok Lek. 2005 Mar-Apr;133(3-4):199-201
- [61] Defining Cancer. National Cancer Institute. Достапно на: [<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>]. Пристапено на 10.11.2021
- [62] International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2014. World Health Organization. Chapter 5.12.
- [63] Endometrial cancer statistics. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Достапно на: [<https://www.wcrf.org/dietandcancer/endometrial-cancer-statistics/>]. Пристапено на 27.09.2021

- [64] Стојовски М. Ендометријален канцер, Во: Антоvsка В. Стојовски М, Гинекологија учебник наменет за студенти по медицина, специјализанти по гинекологија и акушерство и специјалисти гинеколози-акушери. Скопје; 2016, стр: 796-805
- [65] Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, eds. "Endometrial Cancer". Williams Gynecology (2nd ed.). McGraw-Hill. 2012; p. 817
- [66] Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, et al. Endometrial cancer. BMJ 2011 Jul 6; 343: d3954
- [67] Soliman PT, Lu KH. Neoplastic Diseases of the Uterus. In Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Katz VL (eds.). Comprehensive Gynecology (6th ed.). Mosby, 2013: p 713-30
- [68] Castaneda N. Sonographic Presentation of Endometrial Carcinoma Stage I: A Case Study. Journal of Diagnostic Medical Sonography 2018, Vol. 34(4) 292–7
- [69] Olive D, Palter S. Reproductive physiology. In: Jonathan S. Berek, eds. Berek and Novak's Gynaecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Company; 2002: 161-186
- [70] Sharma N, Sharma A. Thyroid profile in menstrual disorders. JK Sci. 2012;14(1):14-7
- [71] Gowri M, Radhika BH, Harshini V, Ramaiah R. Role of thyroid function tests in women with abnormal uterine bleeding. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2014;3(1):54-7
- [72] Steiner RA, Fink D. Abnormal menstrual bleeding. Schweiz Rundsch Med Prax. 2002;91:1967-74
- [73] Vinita S, Ashwini SN. Impact of thyroid disorders on menstrual function. Fogs Focus. 2006;1:30-1
- [74] Bashkin A, Nodelman M. The clinical approach to diagnosis and treatment of hypothyroidism. Harefuah 2017, 156(5):322
- [75] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(2): 489
- [76] Kanat-Pektas M, Yenicesu O, Gungor T, Bilge U. Predictive power of sexual hormones and tumor markers in endometrial cancer. 2010; Arch Gynecol Obstet, 281(4): 709
- [77] Yurkovetsky Z, Ta'Asan S, Skates S, et al. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin. Gynecol Oncol 2007; 107(1): 58-65
- [78] Shinkov A, Borissova AM, Kovatcheva R, et al. The prevalence of the metabolic syndrome increases through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects. Arq Bras Endocrinol Metabol 2014, 58(9): 926-32
- [79] Luboshitzky R, Aviv AP, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002; 12(5): 421.
- [80] Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for Body Mass Index and the occurrence of obesity in the population. J Clin Endocrinol metab. 2005 Jul; 90(7): 4019-24
- [81] Liu D, Jiang F, Shan Z, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH levels and blood pressure. J Hum Hypertens. 2010; 24(2): 134-8

- [82] Seebacher V, Hofstetter G, Polterauer S, et al. Does thyroid-stimulating hormone influence the prognosis of patients with endometrial cancer? A multicenter trial. *Br J Cancer* 2013 Jul 9; 109(1):215-8
- [83] Thomson J, Warshaw J. Hysterectomy. In: John Rock, eds. *Te Linde's Operative Gynecology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Company; 1997: 771-854.
- [84] Deshmukh PY, Boricha BG, Pandey A. The association of thyroid disorders with abnormal uterine bleeding. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2015 Jun;4(3):701-8
- [85] Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol* 2011;22:884-9
- [86] Faulds MH, Dahlman-Wright K. Metabolic diseases and cancer risk. *Curr Opin Oncol* 2012; 24:58-61
- [87] Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, et al. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2007;14:755-67
- [88] About Metabolic Syndrome. American Heart Association. Достапно на: [<https://www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome/about-metabolic-syndrome>]. Пристапено на 11.11.2021
- [89] Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004 Jan 27;109(3):433-8
- [90] American College of Endocrinology. Insulin resistance syndrome (Position Statement). *Endocr Pract* 2003; 9(Suppl 2): 9–21
- [91] Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1462–70
- [92] Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, et al. Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 1996; 45(2): 242–56
- [93] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412–9.
- [94] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1487–95
- [95] Use of Glicated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation P. 2, Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes. Geneva: World Health Organization. 2011. Достапно на: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304271/>] Пристапено на 12.11.2021

- [96] Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care*. 2009; 32: 2027-32
- [97] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34
- [98] Mitka M. Hemoglobin A1c poised to become preferred test for diagnosing diabetes. *JAMA* 2009 Apr 15; 301(15): 1528
- [99] Mann DM, Carson AP, Shimbo D, et al. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2190-5
- [100] Ollerton RL, Playle R, Ahmed K, et al. Day-to-day variability of fasting plasma glucose in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1999; 22: 394-8
- [101] Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002; 48: 436-72
- [102] Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Достапно на: [https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf]. Пристапено на 12.11.2021
- [103] Kirkman MS, Kendall DM. Hemoglobin A1c to diagnose diabetes: why the controversy over adding a new tool? *Clin Chem* 2011;57:255-7
- [104] Sacks DB. A1c versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care* 2011;34:518-23
- [105] Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes* 2009;1:9-17
- [106] Weiderpass E, Gridley G, Persson I, et al. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus, *Int J Cancer*. 1997 May 2; 71(3):360-3
- [107] Wideroff L, Gridley G, Mellekjaer L, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark, *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89:1360-1365
- [108] Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc*. 2001; 60: 91-106
- [109] LeRoith D, Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer, *Cancer Lett* 2003 Jun 10; 195(2): 127-37
- [110] Travier N, Jeffreys M, Brewer N, et al. Association between glycolysated hemoglobin and cancer risk: A New Zealand linkage study. *Annals of Oncology*. 2007 Aug;18(8):1414-9
- [111] Holick M. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9(1):87-98
- [112] Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81
- [113] Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-7

- [114] Hart GR, Furniss JL, Laurie D, et al. Measurement of Vitamin D Status: background, clinical use and methodologies. Clin Lab 2006;52(7-8):335-343
- [115] Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. JAMA 2005 Nov 9;294(18):2336-41
- [116] Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. BMJ 2005;330:524-6
- [117] Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr rev 2001 Aug;22(4):447-501
- [118] Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, et al. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003 Aug;88(8):3501-4
- [119] Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. Proc Nutr Soc. 2005 May;64(2):193-203
- [120] Chiara CG, Alteri A, Corti L, et al. Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a neglected Area of Research. Int J Mol Sci. 2018 Aug 8;19(8):2320
- [121] Broll H, Dambachter M. Osteoporosis. Farmington. CT. S, Karger Publisher, Inc., 1994
- [122] Kanis JA, Delmas P, Burckhard P, et al. On behalf of the European Foundation for osteoporosis and bone disease: Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. Osteoporosis Int 1997; 7:360-406
- [123] Melton LJ, Thamer M, Rai NF, et al. Fracture attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res 1997; 12:16-23
- [124] Bogoev M. Sindrom na involutivna osteoporoza. Skopje, 1998
- [125] Jensen KS, Mosekilde Li, Mosekilde Le. A model of vertebral trabecular bone architecture and its mechanical properties. Bone. 1990; 11(6):417-23
- [126] Kerkar P. Postmenopausal Osteoporosis: Ways To Reduce Fracture Risk. Достапно на: [\[https://www.epainassist.com/bones/postmenopausal-osteoporosis\]](https://www.epainassist.com/bones/postmenopausal-osteoporosis). Пристапено на 06.12.2021
- [127] Cooper C et al. The epidemiology of vertebral fractures: Bone 1993; 14:89-97
- [128] Pouilles LM, Tremollieres FA, Ribot C. Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: Physical and biochemical characteristics. Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):193-200
- [129] Linquist O, Bernstein C. Menopausal age in relation to smoking. Acta Medica Scand 1979;205:73-7
- [130] Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Beograd 1999: Pogl. 79: Paratiroidni hormon, kalcitonin, metabolizam na kalcijuma i fosfata, vitamin D, kosti i zubi. Str: 959-72
- [131] Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(3):861-8

- [132] Joan C. Lo, Sherri-Ann M, Burnett-Bowie, Finkelstein JC. Bone and the Perimenopause. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Sep; 38(3): 503–17
- [133] Barnes DM. Close encounters with an osteoclast. *Science.* 1987 May 22;236(4804):914-6
- [134] Kopaliani M. Assessment of cortical bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Georgian Med News.* 2005 May; (122): 33-6
- [135] Delmas PD, Wahner HW, Mann KG, et al. Assessment of bone turnover in postmenopausal osteoporosis by measurement of serum bone Gla-protein. *J Lab Clin Med* 1983; 102(4):470-6
- [136] Gundberg CM. Biology, Physiology and Clinical Chemistry of Osteocalcin. *J Ligand Assay* 1998;21(2):128-38
- [137] Schlemmer A, Hassager CH, Jensen SB, et al. Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridinium cross-links in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(3): 476-80
- [138] Kocевска В. Определување на β - Cross Laps и N-MIN Osteocalcin/серум за откривање на рана остеопороза во постменопаузалниот период кај женската популација. Природно-математички факултет Скопје, Институт за биологија, магистерска работа. Скопје 2005; p.7-105
- [139] Rosenbrock H, Seifert-Klauss V, Kaspar S, et al. Changes of biochemical bone markers during the menopausal transition. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Feb;40(2):143-51
- [140] Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996 Mar; 11(3): 337-49
- [141] Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420
- [142] Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Immunoassay for Quantifying Type I Collagen Degradation Products in Urine Evaluated. *Clin Chem* 1994;40(11):2022-5
- [143] Fledelius C, Johnsen A, Cloos P, et al. Identification of a β -isomerized aspartyl residue within the c-terminal telopeptide $\alpha 1$ chain of type I collagen. Possible relation to aging of bone. *J Bone Miner Res* 1997 Sep;12(9):1407-15
- [144] Shieh A, Han W, Ishii S, et al. Quantifying the Balance Between Total Bone Formation and Total Bone Resorption: An Index of Net Bone Formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jul;101(7):2802-9
- [145] Curic N. Patophysiological aspects of bone metabolism in hyperparathyroidism [dissertation]. Novi Sad: School of Medicine; 2006
- [146] Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1526-36
- [147] Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998, 13(2):297-302

- [148] Crane M, Davis T, Kaldale R, et al. Relating increases in bone mineral density and fracture risk reduction with early suppression in biomarkers of bone turnover: a literature-based meta-analysis of bisphosphonates treatments. *J Bone Miner Res* 2005, 20 (Suppl 1): S95
- [149] Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000, 11(Suppl 6):S2-S17
- [150] Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam study. *Bone* 2004, 34:195-202
- [151] What is menopause?. Australian Menopause Society website. Достапно на: https://www.menopause.org.au/images/infosheets/AMS_What_is_menopause.pdf. Пристапено на 06.12.2021
- [152] McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103-15
- [153] Milosevic J, Dzordzevic B, Tasic M. Uticaj menopauzalnog statusa na ucestalost i patohistoloske karakteristike hiperplazije i carcinoma endometriјuma kod bolesnica sa nenormalnim uterusnim krvarenjem. *Acta Medica Medianae* 2008;47(2):33-7
- [154] Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician*. 2004 Apr 15; 69(8):1915-26
- [155] Vani BS, Vani R, Jujia Bai P. Histopathological evaluation of endometrial biopsies and curettings's in abnormal uterine bleeding. *Trop J Path Micro* 2019; 5(4): 190-7
- [156] McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol* 2006 Aug;59(8):801-12
- [157] Hileeto WF, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol* 2005;3(1):8
- [158] Sherman ME, Mazur MT, Kurman RJ. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer-Verlag; 2002. p.421-6
- [159] Yuksel S, Tuna G, Goksever Celik H, Salman S. Endometrial polyps: Is there prediction of spontaneous regression possible? *Obstet Gynecol Sci* 2021;64(1):114-21
- [160] Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps, cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:465-71
- [161] Fernandez-Parra J, Rodriguez Oliver A, Lopez Criado S, et al. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(2): 144-8
- [162] Antunes Jr A, Costa-Paiva L, Arthuso M, et al. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: Factors associated with malignancy. *Maturitas* 2007;57:415-21

- [163] Ferazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Mar;200(3):235.e1-6
- [164] Sajitha K, Padma SK, Shetty KJ, et al. Study of histopathological patterns of endometrium in abnormal uterine bleeding. *CHRISMED J Health Res* 214;1(2):76-81
- [165] Vaidia S, Lakhey M, Vaidya S, et al. Histopathological pattern of abnormal uterine bleeding in endometrial biopsies. *Nepal Med Coll J.* 2013 Mar; 15 (1):74-7
- [166] Doraiswami S, Johnson T, Rao S, et al. Study of endometrial pathology in abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol India.* 2011 Aug; 61(4):426-30
- [167] Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract, 5th edition. New York: Springer – Verlag; 2002
- [168] Mazur MT, Kurman RJ. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings. New York: Springer Science + Business Media; 2005
- [169] Reed SD, Newton, KM Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 2009 Jun;200(6):678.e1-6
- [170] Curcic A, Dzurdzevic S, Mladenovic-Segedi Lj, et al. Ultrasound in screening of endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women. *Med Preg* 2009 May Jun;62(5-6):263-7
- [171] Lacey JV, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 28:788-92
- [172] Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hacket G, et al. Premenopausal abnormal; uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG* 2017 Feb;124(3):404-41
- [173] Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline. Published: 14 March 2014. Достапно на: [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>]. Пристапено на: 27.09.2021
- [174] Schindler AE. Progesteron deficiency and endometrial cancer risk. *Maturitas* 2009; 62:334-7
- [175] van Doorn HC, Opmeer BC, Jitze Duk M, et al. The relation between age, time since menopause, and endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(5): 1118-23
- [176] Serna Torrijos MC, de Merlo GG, Gonzalez Mirasol E, et al. Endometrial study in patients with postmenopausal metrorrhagia. *Arch Med Sci* 2016; 12(3):597-602
- [177] Livingston M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update.* 2002 Jan-Feb;8(1): 60-7
- [178] Longacre TA, Atkins KA, Kempson RL, et al. The Uterine Corpus. In: Mills S editor. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010
- [179] Sharma A, Lastra RR. Endometrial hyperplasia. *PathologyOutlines.com website* Достапно на: [<https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendometrialhyperplasiageneral.html>]. Пристапено на 29.09.2021

- [180] Abdelazim IA, Aboelezz A, Abdulkareem AF. Pipelle endometrial sampling versus conventional dilatation & curettage in patients with abnormal uterine bleeding. *J Turkish German Gynecol Assoc.* 2013;14(1):1-5
- [181] Demirkiran F, Yavuz E, Erenel H, et al. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C). *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(5):1277-82
- [182] Hwang WY, Suh DH, Kim K, et al. Aspiration biopsy versus dilatation and curettage for endometrial hyperplasia prior to hysterectomy. *Diagnostic Pathology* 2021; 16(1): 7
- [183] Clark TJ. Hysteroscopy and ultrasonography in the diagnosis of endometrial cancer. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2006;46(1-2):3-12
- [184] Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Pontreili G, et al. Hysteroscopy and menopause: past and future. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;1(4):366-75
- [185] Timmermans A, Opmeer BC, Veersema S, et al. Patients preferences in the evaluation of postmenopausal bleeding. *BJOG* 2007;114(9):1146-9
- [186] Tinelli R, Tinelli FG, Cicinelli E, et al. The role of hysteroscopy with eye-directed biopsy in postmenopausal women with uterine bleeding and endometrial atrophy. *Menopause* 2008 Jul-Aug;15(4Pt1):737-42
- [187] Litta P, Merlin F, Saccardi C, et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Maturitas* 2005;50(2):117-23
- [188] Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:5-11
- [189] Elsandabesee D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynecol* 2005;25:32-4.
- [190] Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al, Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *J Am Med Assoc.* 1998;280:1510-7
- [191] Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:160-7
- [192] Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Domali E, et al. A thin and regular endometrium on ultrasound is very unlikely in patients with endometrial malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:674-9
- [193] Burbos N, Musonda P, Crocker SG, et al. Management of postmenopausal women with vaginal bleeding when the endometrium can not be visualized. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91:686-691
- [194] van Doorn LC, Dijkhuizen FP, Kruitwagen RF, et al. Accuracy of transvaginal ultrasonography in diabetic or obese women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol.* 2004;104:571-8

- [195] Abnormal vaginal bleeding in pre- and peri-menopausal women. A diagnostic guide for General Practitioners and Gynaecologists. Достапно на:
[http://canceraustralia.gov.au/sites/default/files/publications/ncgc-vaginal-bleeding-flowcharts-march-20111_504af02038614.pdf]. Пристапено на 10.10.2021
- [196] Smith P, Bakos O, Heimer G, Ulmsten U. Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1991;70:591–4
- [197] Kupfer MC, Schiller VL, Hansen GC, Tessler FN. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps. *J Ultrasound Med*. 1994;13:535–9
- [198] G. Plataniotis, M. Castiglione, ESMO Guidelines Working Group, Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 21(Suppl 5), v41–v45 (2010)
- [199] Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site. Globocan. International Agency for research on Cancer. WHO. Достапно на [<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/807-north-macedonia-fact-sheets.pdf>]. Пристапено на 10.10.2021
- [200] American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2012 (American Cancer Society, Atlanta, 2012)
- [201] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009; (120): 1640–5
- [202] E. Weiderpass, I. Persson, H.O. Adami, C. et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000;11: 185–92
- [203] Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 611–6
- [204] Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999; 34: 320–5
- [205] Ozkan NT, Tokmak A, Guzel AI, et al. The association between endometrial polyps and metabolic syndrome: a case-control study *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2015; 55: 274–8
- [206] Gul A, Ugur M, Iskender C et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 479–483
- [207] Edman CD, MacDonald PC. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in ovulatory and anovulatory young women. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 456–61
- [208] Morimoto LM, White E, Chen Z et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741–51
- [209] Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology* 2002; 63: 317–332

- [210] Shan W, Ning C, Luo X, et al. Hyperinsulinemia is associated with endometrial hyperplasia and disordered proliferative endometrium: A prospective cross-sectional study. *Gynecologic Oncology* 2014;132: 606–10
- [211] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine* 2014;45: 28–36
- [212] Kacalska-Janssen O, Rajtar-Ciosek A, Zmaczynski A, et al. Markers of insulin resistance in perimenopausal women with endometrial pathology *Ginekol Pol.* 2013;84: 922-9
- [213] Kaya S, Kaya B, Keskin HL, et al. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? *J Obstet Gynaecol* 2019;39(2): 176-83
- [214] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371: 569–578
- [215] Wise MR, Gill P, Lensen S, et al. Body Mass Index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5): 598.e1-598.e8
- [216] Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2015 Aug;26(8):1635-48
- [217] Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002; 11: 1531-43
- [218] Allen NE, Key TJ, Dossus L, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer.* 2008 Jun; 15(2): 485–497
- [219] Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A, Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50: 1365–74
- [220] Noto H, Osame K, Sasazuchi T, Noda. Substantially increase risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence in Japan. *J. Diabetes Complications* 2010;24: 345–53
- [221] ZH Zhang, Su PY, Sao JH, Sun YH, The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 294–303
- [222] Lai Y, Sun C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer. *Oncol Lett* 2018, 15(2): 2173-8
- [223] Mu N, Zhu Y, Wang Y, et al. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2012; 125(3): 751-7
- [224] Diamanti-Kandarakis E, Papailiou J, Palimeri S. Hyperandrogenemia: Pathophysiology and its role in ovulatory dysfunction in PCOS. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3 Suppl 1:198-204

- [225] Zhang H, Kong W, Han C, et al. Correlation of Metabolic Factors with Endometrial Atypical Hyperplasia and Endometrial Cancer: Development and Assessment of a New Predictive Nomogram. *Cancer Manag Res*. 2021 Oct 18;13:7937-49
- [226] Ozdemir S, Batmaz G, Ates S, et al. Relation of metabolic syndrome with endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(9): 725-9
- [227] Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Eng M, Eskild A, Serum lipids and endometrial cancer risk: results from the HUNT-II study. *Int J Cancer* 2009; 124:2938–41
- [228] Seth D, Garmo H, Wigertz A, et al. Lipid profiles and the risk of endometrial cancer in the Swedish AMORIS study. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2012;3(2): 122–33
- [229] Rashidi F, Marzieh SGN, Ghasemi V, et al. Relationship between serum lipids and endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 2018;21: 87-96
- [230] Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Population attributable risk of endometrial cancer in northern Italy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989 Oct; 25(10): 1451–6
- [231] Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999;34:320–5
- [232] Weiderpass E, Persson I, Adami HO, et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000;11:185–92
- [233] Bjørge T, Stocks T, Lukanova A, et al. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma. *Am J Epidemiol* 2010; 171(8): 892-902
- [234] Zhou S, Jorgensen EM, Gan Y, Taylor HS. Cigarette Smoke Increases Progesterone Receptor and Homeobox A10 Expression in Human Endometrium and Endometrial Cells: A Potential Role in the Decreased Prevalence of Endometrial Pathology in Smokers. *Biology of reproduction* 2011;84:1242–7
- [235] Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, et al., Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *New England Journal of Medicine* 1985; 313(10): 593-6
- [236] Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008 Jun;121(6):501-8.e3
- [237] Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, et al. Is ultraviolet B irradiance inversely associated with incidence rates of endometrial cancer: An ecological study of 107 countries. *Prev Med* 2007; 45:327–31
- [238] Epstein E, Lindqvist PG, Geppert B, Olsson H. A population-based cohort study on sun habits and endometrial cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 537–40
- [239] Dimova R, Tankova T, Chakarova N. Vitamin D in the spectrum of prediabetes and cardiovascular autonomic dysfunction. *J Nutr* 2017;147:1607–15
- [240] McCullough ML, Bandera EV, Moore DF, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to risk of endometrial cancer: a systematic review of the literature. *Prev Med* 2008;46:298–302

- [241] Ozagsit G, Tokmak A, Kalkan H, Sarikaya E. Is there an association between serum vitamin D levels and endometrial polyps? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016;43(4):539-43
- [242] Tabassi Z, Bagheri S, Samimi M, et al. Clinical and Metabolic Response to Vitamin D Supplementation in Endometrial Hyperplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hormones and Cancer* 2017;8:185-95
- [243] Yu W, Cline M, Maxwell LG, et al. Dietary vitamin D exposure prevents obesity-induced increase in endometrial cancer in pten+/- mice. *Cancer Prev. Res.* 2010, 3, 1246–58
- [244] Kang KH, Kueck AS, Stevens R, et al. A large cohort study of hypothyroidism and hyperthyroidism in relation to gynecologic cancers. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:743721
- [245] Watts N, Bilezikian J, Camacho P, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010;16(Suppl 3):1-37
- [246] Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):861-8
- [247] Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone* 2007;41(1):111-6
- [248] Lizneva D, Yuen T, Sun LI, et al. Emerging concepts in the epidemiology, pathophysiology, and clinical care of osteoporosis across the menopausal transition. *Matrix Biol.* 2018 Oct;71-72:70-81
- [249] Syed Z, Khan A. Bone densitometry: applications and limitations. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(6):476-84
- [250] Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med,* 2012, 32(2):105–12
- [251] Chopin F, Biver E, Funck-Brentano T, et al. Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012; 79(1):26–31
- [252] Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clin Chem* 2017; 63(2):464–74
- [253] Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(11):908–23
- [254] Bauer D, Krege J, Lane N, et al. National bone health alliance bone turnover marker project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int.* 2012;23(10):2425-33
- [255] Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International osteoporosis foundation and international federation of clinical chemistry and laboratory medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1271-4

- [256] Camacho PM, Petak S, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pract.* 2016; Sep 2;22(Suppl 4):1-42
- [257] Cauley JA, Danielson ME, Greendale GA, et al. Bone resorption and fracture across the menopausal transition: the study of women's health across the nation. *Menopause* 2012;19(11):1200-7
- [258] Gutierrez-Buey G, Restituto P, Botella S, et al. Trabecular bone score and bone remodelling markers identify perimenopausal women at high risk of bone loss. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2019 Sep; 91(3):391-9
- [259] Park SG, Jeong SU, Lee JH, et al. The Changes of CTX, DPD, Osteocalcin, and Bone Mineral Density During the Postmenopausal Period. *Ann Rehabil Med.* 2018;42(3):441-8
- [260] Gurban CV, Balas MO, Vlad MM, et al. Bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis and their correlation with bone mineral density and menopause duration. *Rom J Morphol Embryol* 2019, 60(4):1127–35
- [261] Nelson RL, Turyk M, Kim J et al. Bone mineral density and the subsequent risk of cancer in the NHANES I follow-up cohort. *BMC Cancer* 2002; 2, 22
- [262] Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005;4:198–203
- [263] Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, et al. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone* 2009;45:174–9
- [264] Barbour KE, Lui LY, Ensrud KE, et al. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2014;29:2057–64
- [265] Biver E, Salliot C, Combescure C, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2703–13
- [266] Yu C-Y, Chen F-P, Chen L-W, et al. Association between metabolic syndrome and bone fracture risk. *Medicine* 2017 Dec; 96(50):e9180
- [267] Qin L, Yang Z, Zhang WW, et al. Metabolic syndrome and osteoporotic fracture: a population-based study in China. *BMC Endocr Disord* 2016 May 27;16(1):27
- [268] Kim H, Oh HJ, Choi H, et al. The association between bone mineral density and metabolic syndrome: a Korean population-based study. *J Bone Miner Metab* 2013;31:571–8
- [269] WHO Classification of overweight in adults according to BMI. Достапно на: [\[https://www.researchgate.net/figure/WHO-Classification-of-overweight-in-adults-according-to-BMI-1_tbl1_228384706\]](https://www.researchgate.net/figure/WHO-Classification-of-overweight-in-adults-according-to-BMI-1_tbl1_228384706) Пристапено на 10.10.2021