



Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Факултет „Медицина“
Втора катедра по вътрешни болести
УС „Ендокринология“

Д-р Сави Риналдиев Шишков

Андрогенни нива при мъже с остър и хроничен коронарен синдром

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научен ръководител:

Проф. д-р Кирил Христов Христов, д.м.

Научен консултант:

Доц. д-р Мила Бояджиева, д.м.

Научно жури:

Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, д.м.

Проф. д-р Борислав Георгиев Георгиев, д.м.

Доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, д.м.

Доц. д-р Мира Валентинова Сидерова, д.м.

Доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.

Варна, 2022

Дисертационният труд съдържа 174 страници, включващи 58 таблици, и 16 фигури. Цитирани са 382 литературни източници.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на Катедрен съвет на Втора катедра по вътрешни болести при МУ-Варна „Проф. д-р. Параскев Стоянов“ на 21.11.22 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на от Ч., в на открито заседание на Научното жури.

БЛАГОДАРНОСТИ

Във връзка с настоящия дисертационен труд изказвам своята благодарност на научния ми ръководител и ръководител на Клиниката по ендокринология проф. д-р К. Христозов, д.м., и научния ми консултант доц. д-р Бояджиева, д.м., за избора на темата и дизайн на проучването, обсъждането на резултатите и подкрепата по време на разработката на дисертационния ми труд; на доц. д-р А. Ангелов, д.м., и доц. д-р Я. Бочева, д.м., за дейното им участие при практическото осъществяване на изследването; към семейството ми за разбирането и отделеното внимание.

СЪДЪРЖАНИЕ

БЛАГОДАРНОСТИ	3
ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	6
I. ВЪВЕДЕНИЕ	7
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	8
III. КОНТИНГЕНТ, МЕТОДИ И ДЕФИНИЦИИ	9
1. Контингент.....	9
2. Включващи и изключващи критерии	10
3. Методи	11
4. Дефиниции	12
IV. РЕЗУЛТАТИ	14
1. Характеристики на изследването субекти по групи:.....	14
2. Хормонални показатели при групите ОКС, ХКС и контроли	19
3. Остър коронарен синдром (ОКС)	24
3.1. Сравнение на хормоналните показатели в зависимост от типа на инцидента.....	24
3.2. Разлики между групите в зависимост от ST-елевацията	26
3.3. Захарен диабет и ОКС.....	27
3.4. Асоциации между хормоналните и изследваните клинични показатели	29
3.5. Корелации между хормоналните и биохимични показатели.....	36
3.6. Хормонални показатели.....	40
3.7. Динамика на андрогените след ОКС	44
4. Хроничен коронарен синдром (ХКС)	46
4.1. Захарен диабет и ХКС	46
4.2. Клинични показатели	47
4.3. Биохимични показатели.....	49
4.4. Хормонални показатели.....	51
5. Артериална коронарна болест (АКБ)	51
5.1. АКБ (ХКС+ОКС). Разпределение на хормоналните стойности между групата на контролите и всички пациенти с АКБ (ХКС+ОКС).....	51
5.2. Захарен диабет и АКБ	53
5.3. Клинична характеристика	53
5.4. Биохимични показатели.....	54
5.5. Хормонални показатели.....	55

6. Група контроли	56
V. ОБСЪЖДАНЕ	57
1. Тестостерон	57
1.1. Тестостерон в зависимост от вида на ОКС	57
1.2. Тестостерон и ЗД в групата ОКС и ХКС.....	58
1.3. Проследяване на тестостерона в динамика.....	61
2. DHEA-S	61
2.1. DHEA-S и сърдечно-съдов риск	61
2.2. DHEA-S и бъбречна функция	63
3. SHBG.....	65
3.1. SHBG и ОКС.....	65
3.2. SHBG и ХКС	66
4. Кортизол.....	67
5. Албумин	67
6. Хормонални съотношения	67
6.1. Общ тестостерон към LH (oT/LH).....	68
6.1.1. oT/LH и захарен диабет.....	68
6.1.2. oT/LH и липиден профил	69
6.2. Кортизол / DHEA-S	70
6.3. Естрадиол и отношение общ тестостерон/ общ естрадиол (T/E)...	72
7. Анкетен способ	74
VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	75
VII. ИЗВОДИ	77
VIII. ПРИНОСИ	80

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АКБ	артериална коронарна болест
биоТ	бионаличен тестостерон
ГнРХ	гонадотропин рилийзинг хормон
ЕР	естрогенен рецептор
ЕРβ	естрогенен рецептор β
ДХТ	дихидротестостерон
ЗД	захарен диабет тип 2
ИБС	исхемична болест на сърцето
ИТМ	индекс на телесна маса
К/Д	отношение кортизол към DHEA-S
КРХ	кортикотропин рилийзинг хормон
МС	метаболитен синдром
НАП	нестабилна ангина пекторис
ОКС	остър коронарен синдром
Т	тестостерон
оТ	общ тестостерон
свТ	свободен тестостерон
ТГ	триглицериди
ТЗТ	тестостерон заместителна терапия
Е -17β	естрадиол
свЕ	свободен естрадиол
оЕ	общ естрадиол
ССЗ	сърдечно-съдово заболяване
СЧ	сърдечна честота
ФИ	фракция на изтласкване
ХКН	хипогонадизъм с късно начало
ХКС	хроничен коронарен синдром
ХХА	хипоталамо-хипофизо-адренална ос
ХХГ	хипоталамо-хипофизо-гонадна ос
АР	андрогенен рецептор
ARE	androgen response elements
сAMP	цикличен аденозин монофосфат
DHEA-S	дехидроепиандростерон сулфат
ERK	екстрацелуларна сигнал-регулираща протеин киназа
FSH	фоликумо-стимулиращ хормон
GPER	G-протеин свързан естрогенен рецептор
LH	лутенизиращ хормон
NSTEMI	миокарден инфаркт без ST-елевация
PI3K	фосфатидилинозитол-3-киназа
SHBG	Свързващият половите хормони глобулин
STEMI	миокарден инфаркт със ST-елевация

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Проблемът за андрогените при мъже с остър и хроничен коронарен синдром е изключително актуален. Ролята на тъй наречените „големи рискови фактори“ се оказва недостатъчна както за цялостното изясняване патогенезата на ИБС, така и нейната профилактика. В тази връзка се търсят и други фактори, играещи роля в генезата на това социално значимо заболяване с нарастваща заболяемост в световен мащаб.

Натрупаха се редица данни за участие на половите хормони в патогенезата на ИБС. Въпреки емпиричните данни, че мъжете боледуват по-често спрямо жените в предклимактеричен период и предположенията, че андрогените са една от вероятните причини, категорични научнообосновани доказателства за това не са представени и въпросът остава открит.

По отношение за действието на тестостерона върху сърдечно-съдовата система при болни с коронарна патология има противоречиви данни. (Gencer & Mach, 2016) Обсервационни проучвания свързват хипотестостеронемията с по-висока смъртност от ИБС, но има и съмнения относно безопасността на андроген-заместителната терапия. (Snyder et al., 2018)

В контекста на ОКС ниските тестостеронов нива се свързват както с по-добра адаптация, респективно преживяемост, от едни изследователи, така и с по-лоша прогноза от други. (Gencer et al., 2021; Pesonen et al., 2016)

Освен Т, другите андрогени (DHEA-S) и естрогените също имат отношение към сърдечно-съдовата система. Предполага се тяхното участие в патогенезата на атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания. (Wu & von Eckardstein, 2003) Поради това все по-често се търси метод, позволяващ едновременното разглеждане на хормони, за които се предполага, че са във функционална зависимост. Такъв опит за обективизиране на хормоналните взаимодействия и баланс представляват хормоналните съотношения, т.е. индекс, който се разглежда като показател за баланса между две ендокринни системи. (Maninger et al., 2009) Въпреки потенциално ценната информация от въпросните индекси, все още не е категорично доказана тяхната стойност в определени клинични ситуации, както и най-удачните математически методи за прилагането им.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Изследване ролята на андрогенните хормони при адаптацията към остър коронарен синдром, както и за развитието на сърдечно-съдова болест при мъже със остър и хроничен коронарен синдром.

Задачи

1. Да се изследва оста хипофиза-гонади чрез измерване стойностите на общия тестостерон, изчисления свободен тестостерон, лутеинизиращия и фоликулостимулиращия хормон при болни с остър и хроничен коронарен синдром и при здрави контроли.

2. Да се изследват разликите и потърсят корелациите в съотношенията DHEA-S/кортизол; тестостерон/LH; тестостерон/естрадиол при здрави и при болни с остър и хроничен коронарен синдром.

3. При пациентите с исхемична болест на сърцето да се изследват разликите в хормоналните показатели между подгрупите със и без захарен диабет.

4. Да се проследи динамиката на половите хормони след настъпване на ОКС.

5. Да се изследва зависимостта между тежестта на острия коронарен синдром и други клинични, антропометрични и параклинични показатели и нивата на стероидните хормони в серума на пациенти с остър коронарен синдром в острия период.

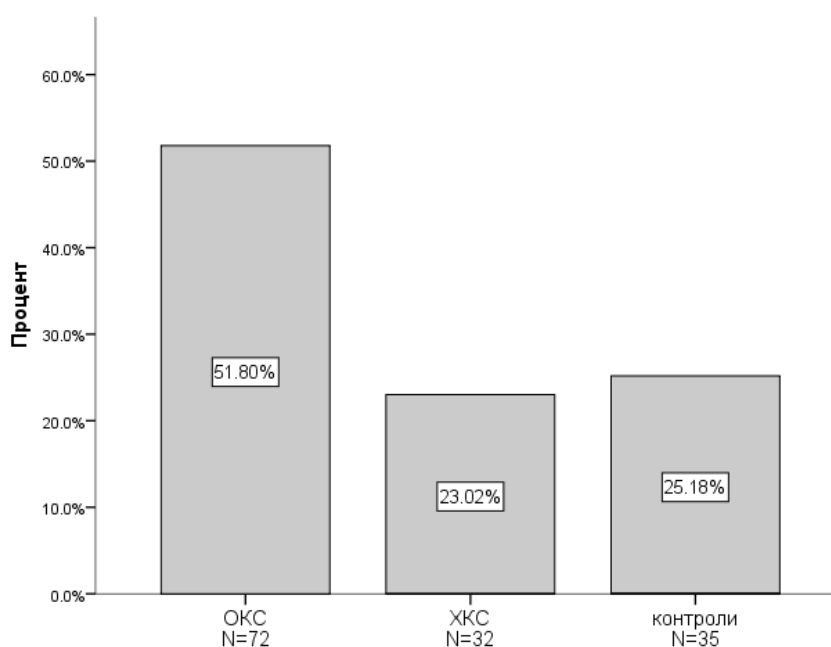
6. Да се извърши скриниране за хипогонадизъм, съчетано с тревожност и депресия, и еректилна дисфункция при настъпване на ОКС и на шестия месец от събитието.

III. КОНТИНГЕНТ, МЕТОДИ И ДЕФИНИЦИИ

1. Контингент

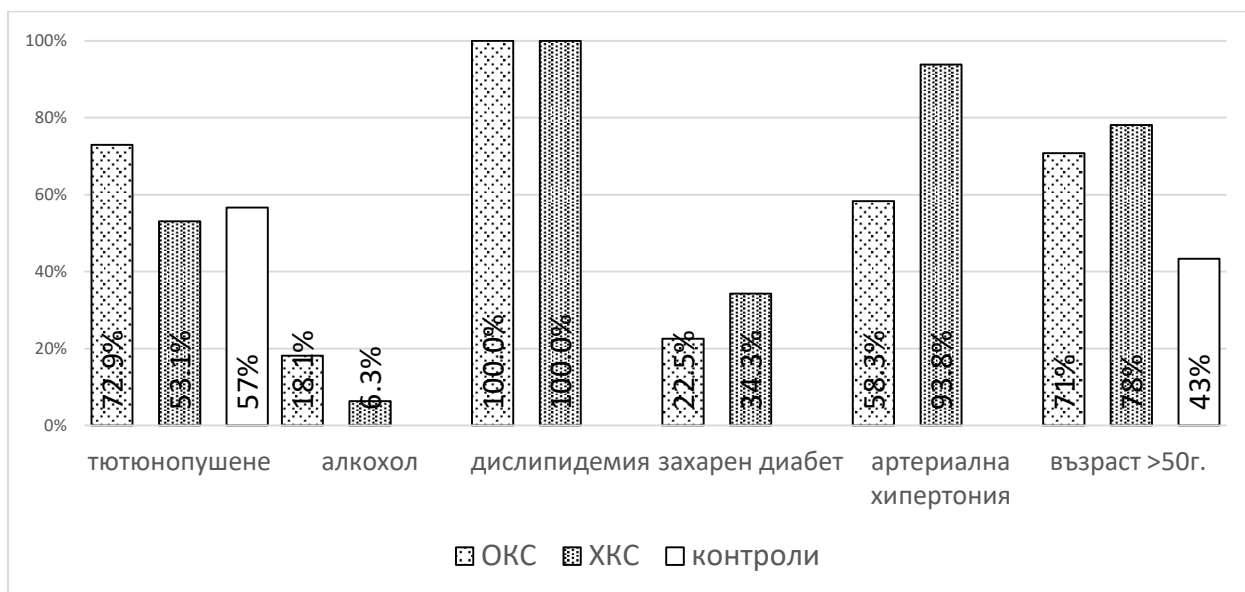
Рекрутиране на пациентите: Пациентите бяха подбрани измежду хоспитализираните мъже. 105 пациенти, на средна възраст 56.75 г. (36-70). От тях 72 са с ОКС и 32 са с ХКС. За периода на проучването бяха включени 35 контроли на средна възраст 54.22 г. (44-68 г.). Разпределението на някои клинични, параклинични параметри, коморбидности и рискови фактори е представено на таблици 1-4.

Разпределението на пациентите по групи е представено на Фигура 1



Фигура 1. Разпределение на изследваните пациенти и контроли по групи

На Фигура 3 е показано разпределението на някои модифицируеми и немодифицируеми сърдечно-съдови рискови фактори в трите групи (ОКС, ХКС и контролната група).



Фигура 2. Разпределение на СС рискови фактори по групи

В контролната група са налице само 2 от рисковите фактори – тютюнопушене (в 75%) и възраст над 50 г. в 43% от изследваните.

Включените пациенти са разпределени в следните пет групи:

1. Пациенти с остър коронарен синдром, включващ STEMI, NSTEMI, НАП - „ОКС“.

2. Пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето, постъпващи в една от кардиологичните клиники за диагностично уточняване с коронарна ангиография – група „ИБС“.

3. Обединени са ОКС и ХКС в една сборна група – група „АКБ“. Тази група е съставена по общия признак за наличие на артериална коронарна болест, независимо дали коронарният синдром е остър или хроничен.

4. Пациенти от групата ОКС, проследени най-малко 6 месеца след настъпване на острия сърдечно-съдов инцидент.

5. Групата на контролите бе от пациенти без данни за сърдечно-съдови заболявания.

2. Включващи и изключващи критерии

В групата ОКС бяха включени пациенти от мъжки пол с остър коронарен синдром (STEMI, NSTEMI, нестабилна ангина).

Критерии за изключване за група ОКС са анамнеза за причини за вроден или придобит първичен или вторичен хипогонадизъм; химиотерапия и лъчетерапия през последните 3 месеца; хормонална терапия. Тъй като коморбидитетът при изследвания контингент болни е изразен, допълнителни изключващи критерии са тежка декомпенсирана органна недостатъчност, несвързана с острия коронарен синдром; анамнеза за некомпенсирани ендокринопатии; съпътстващи тежки остри заболявания; остра или скорошна (предходните 90 дни) COVID-19 инфекция; проведени операции последните 6 месеца; анамнеза за доказани психиатрични заболявания и прием на психотропни медикаменти.

За групата ИБС изискванията за включване беше доказана исхемична болест на сърцето. Изключващите критерии се припокриват с тези за ОКС, като се добавя и наличието на ОКС през последните 6 месеца (180 дни) спрямо момента на включване в научното изследване.

Контроли бяха пациенти на възраст между 18 и 70 години без данни за преживян ОКС и придружаващи ССЗ. Изключващите критерии включват всички споменати за групите на ОКС и ИБС. Допълнителни изключващи критерии са анамнезата за ИБС, анамнезата за артериална хипертония и захарен диабет тип 2.

3. Методи

Спазвайки циркадния ритъм и преданалитичните условия за вземане на кръв, бяха изследвани следните показатели: албумин (Siemens Advia 1800); кортизол (ADVIA Centaur CP system); DHEA-S (IMMULITE 2000 DHEA-SO4); тестостерон (Siemens IMMULITE 2000); естрадиол (Siemens IMMULITE 2000); LH, SHBG (IMMULITE 2000).

Анкетни методи:

В изследването са използвани 3 анкетни метода: androtest, HADS и IIEF-5 (Corona et al., 2006) (Rosen et al., 1999) (Stern, 2014)

Статистически методи:

Бе използван статистически пакет SPSS 19. Бяха използвани и следните статистически методи: вариационен анализ; параметричен анализ – t – критерий на Student за зависими (Paired t-test) и независими извадки

(Independent t-test); непараметричен анализ на Mann-Whitney; дисперсионен анализ (ANOVA) с post-hoc тестове на Sheffe и Games-Howell; непараметричен анализ на Kruskal-Wallis, с последващи серийни тестове на Mann-Whitney с корекция на Бонферони; корелационният анализ на Spearman и Pearson; еднофакторен и многофакторен регресионен анализ – графичен анализ

При хормоналните съотношения бяха използвани следните мерни единици: кортизол/DHEA-S – pmol/l към pmol/l; тестостерон/естрадиол – pmol/l към pmol/l; тестостерон към LH и свТ/LH – pmol/l към mIU/ml. От методологична гледна точка бяха взети под внимание ограниченията, наложени вследствие на деленето. Поради данните в литературата за асиметрията в разпределението на отношенията бяха използвани непараметрични методи за анализ – Спирман ро, Манн-Уитни.

4. Дефиниции

Миокарден инфаркт: остра миокардна увреда в клинични данни за остра миокардна исхемия и данни за повишаване и/или спадане на тропонина с поне една стойност над 99-и перцентил на референтните стойности и още един от следните белези: симптоми на миокардна исхемия, нови исхемични ЕКГ-промени; развитие на патологичен Q-зъбец; образни данни за нова загуба на жизнен миокард или нови локални нарушения в кинетиката на сърдечната стена по начин, типичен за исхемична етиология; идентификация на тромб ангиографски. Наличието или липсата на ST-сегментна елевация ≥ 2 mm при 12-канално ЕКГ разделя пациентите на такива със или без ST-елевация съответно миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI) или миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI) (Thygesen et al., 2018). Пациентите с типична клинична симптоматика и серийно негативни маркери за миокардна некроза се класифицират като такива с НАП.

При дефиниране на (хипогонадизъм) хипотестостеронемия използвахме критерий, основан на препоръки за добра клинична практика на Българско дружество по ендокринология и на „Ендокринното дружество“ в САЩ (Bhasin et al., 2018; Българско дружество по ендокринология, 2019). За долна граница на нормата е приета стойност над 9.2 pmol/l. По отношение на

свободния тестостерон при дефиниране на „хипогонадизъм“ е използвана долна граница от 0.220 nmol/l или 220 pmol/l (Wu et al., 2010).

Време в исхемия: времето от началото на ангинозните оплаквания до момента на стентиране според ангиографския протокол.

Алкохолната употреба – повече от алкохолния еквивалент на 3 стандарти алкохолни единици дневно твърд алкохол по анамнестични данни.

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Характеристики на изследването субекти по групи:

С оглед структуриране на подгрупи по отделни показатели статистическата обработка на данните е представена на таблици № 1 до №5.

На Таблицы от № 1 до № 5 са представени структурата на популацията по някои характеристики и разликите между отделните групи и тяхната статистическа значимост.

Таблица 1 Разпределение и разлики по възраст, ИТМ, семеен статус, тютюнопушене и алкохолна употреба

		ОКС (n=72)	ХКС (n=32)	Контроли (n=35)	
Възраст	средна	56.12 ±9.73	58.51±8.41	54.22 ±7.23	$\chi^2=3.622$ p=.163
	± SD (95% CI)	(53.73-58.51)	(55.33-61.72)	(51.61- 56.83)	
ИТМ		28.54±4.37 (27.47-29.62)	31.7±5.25 (29.70-33.69)	28.98 ±3.52 (27.7-30.25)	$\chi^2=8.135$ p=.017
Семеен статус	семеен	N=42 95.5%	N=13 92.9%%	N=35 100%	
	несемеен	N=2 4.5%	N=1 7.1%	n/a	
Тютюнопушене	да	N=51 72.9%	N=17 53.1%	N=21 60%	$\chi^2=3.171$ p=0.074
	не	N=19 27.1%	N=14 43.8%	N=14 40%	
Алкохолна употреба	да	N=13 18.1%	N=2 6.3%	n/a	$\chi^2=126.2$ 5 p<.001
	не	N=54 75%	N=28 87.5%	N=35 100%	
	без анамнеза	N=3 6.8%	N=1 3.1%	n/a	

Таблица 2. Post-hoc тест на Mann-Whitney за установяване на междугруповите разлики по отношение не ИТМ

показател	групи	U стойност	p стойност
ИТМ	ОКС:ХКС	615	p=.006
	ОКС:контроли	960	p=.469
	ХКС:контроли	323	p=.042

Статистическа значимост се наблюдава при коригирана стойност на Бонферони за 3 групи $p=0.0167$.

Установи се статистически значимо различие между трите групи за ИТМ: $\chi^2(2)=8.135$ $p=.017$, но не и за възрастта $\chi^2(2)=3.622$ $p=.163$. (Таблица 1) От post-hoc анализите за разликите във ИТМ се установи такава единствено между групата ОКС и ХКС ($U=615$, $p=.006$) (Таблица 2.)

При болните в групата ОКС по-голяма част от тях са с миокарден инфаркт със ST-елевация (72.2%). Останалите 2 подгрупи са значимо по-нисък процент (NSTEMI – 12.5% и НАП – 15.8%). Придружаващите заболявания се различават значително между групата на ОКС и тази на ХКС. Процентното съотношение на болните, знаещи за наличието на АКБ, е значително по-голям в групата на ХКС, отколкото тази на болните ОКС. Разликата е 78.1% срещу 38.9% при $\chi^2=14.233$, $p<.001$. Тенденцията за анамнезата за захарен диабет тип 2 е противоположна. В групата на ХКС има по-голям относителен дял на тази популация ($\chi^2=11.778$, $p=.003$).

В обобщение на резултатите, представени в таблици №1 и №2

- Статистически значимо по-голям ИТМ се открива в групата на ХКС спрямо другите две. От друга страна, за възрастта не се установи статистически значима разлика между трите групи.
- Популациите на болните с ОКС и ХКС се различават една от друга по отношение на относителния дял на диабетичите, както и на относителния брой на тези с известна при постъпването АХ или ИБС.

Характеристиките на пациентите и междугруповите разлики, свързани с сърдечно-съдовите заболявания и сърдечно-съдовия риск, са представени на таблици №3 - № 5.

От всички пациенти в група ОКС, стентирани по-рано от дванадесетия час са 71.2%. За 76.1% от тях това е първи остър сърдечно-съдов инцидент.

Резултатите от изследване на клиничните характеристики на пациентите с ОКС са представени на Таблица 3.

Таблица 3. Резултати от изследване на клинични параметри при подгрупите на ОКС постъпване (остър период)

		Общо ОКС (n=72)	STEMI (n=52)	NSTEMI (n=9)	НАП (n=11)	F/ χ^2 p
Остра СН	да	n=15 21.1%	n=14 27.5%	n=1 11.1%	n/a	$\chi^2=4.712$ p=.03
	не	n=56 78.9%	n=37 72.5%	n=8 88.9%	n=11 100%	
Клас Килип	1	n=67 93.1%	n=48 92.3%	n=8 88.9%	n/a	$\chi^2= 2.259$ p=.555
	2	n=2 2.8%	n=2 3.8%	n/a	n/a	
	3	n=3 4.2%	n=2 3.8%	n=1 11.1%	n/a	
Фракция на изтласкване		49.67 \pm 10.5 46.65-52.69	48.11 \pm 9.48 45.47-50.75	43.89 \pm 10.63 35.72-52.06	53.73 \pm 13.63 44.56-62.88	F=2.343 p=0.103
Grace score		94.38 \pm 25.89 86.95- 101.82	99.42 \pm 20.27 93.66-105.18	86.77 \pm 35.24 59.68-105.18	79.27 \pm 18.7 66.71-91.83	F=4.288 p=0.017
Систолно АН		138.70 \pm 28.04 (132.06- 145.34)	141.92 \pm 27.67 134.14- 149.7	128.89 \pm 24.59 109.98- 147.79	131.81 \pm 31.64 110.56- 153.08	$\chi^2=3.25$ p= 0.197
Диастолно АН		83.92 \pm 15.83 (79.37- 88.47)	84.27 \pm 14.45 80.21- 88.33	75 \pm 13.69 64.47- 85.53	75.45 \pm 14.4 65.78- 85.13	$\chi^2=6.7$ p=0.035
СЧ		77.34 \pm 18.27 70.91- 83.78	80.04 \pm 21.31 73.98- 86.1	66.1 \pm 10.81 57.80- 74.42	73.36 \pm 14.46 63.64- 83.08	$\chi^2=4.28$ p= 0.118
СК		413.67 \pm 716.96 214.07-613.27	493.02 \pm 788.79 244.05-741.99	150.50 \pm 177.26 131.55-432.55	99.29 \pm 32.23 69.48-129.10	$\chi^2=10.253$ p<.001
СК-МВ		56.85 \pm 103.51 32.35-81.36	70.06 \pm 115.97 37.77-102.34	35.09 \pm 62.23 16.94-87.11	10.28 \pm 6.27 6.07-14.50	$\chi^2=17.375$ p<.001
Tr-1		58.96 \pm 69.18 42.71-75.22	80.81 \pm 70.03 61.32-100.31	3.42 \pm 4.33 .09-6.74	1.11 \pm 2.52 -.58-2.81	$\chi^2=36.203$ p<.001

Статистически значима разлика се наблюдава в честотата на остра сърдечна декомпенсация между подгрупите в рамките на ОКС ($\chi^2(2)=4.712$, p=.03). Разликата в фракцията на изтласкване обаче е незначима между подгрупите не STEMI, NSTEMI и НАП.

GRACE скорът и диастолното артериално налягане показаха статистически значима разлика между групите (съотв. F=4.288, p=0.017 и $\chi^2=6.7$ p=0.035).

Във връзка с установените разлики, представени на Таблица 3, бяха проведени допълнително post-hoc тестове на Scheffe и три поредни Mann-Whitney теста с корекция на Бонферони. Посочените post-hoc тестове са описани в Таблица 4.

Таблица 4. Post-hoc тест на Scheffe за показателите със статистическа значимост между средните стойности на трите групи (STEMI, NSTEMI, НАП) Mann-Whitney тест за сравнение между средните с-ти за диастолното АН в трите групи (STEMI, NSTEMI, НАП)

		Средна разлика м/у групите	р- стойност	95% доверителен интервал	
Grace скор	STEMI: NSTEMI	12.642	p=.303	-7.65	32.93
	STEMI: НАП	20.147	p=0.031	1.49	38.81
	NSTEMI: НАП	7.505	p=.758	-17.68	32.69

		U стойност	р-стойност
диастолно артериално налягане	STEMI : NSTEMI	-1.912	0.056
	STEMI : НАП	-2.048	0.040
	NSTEMI: НАП	-0.038	0.968

От проведения post-hoc тест на Шефе се установи разлика в GRACE-скора между групите на STEMI и НАП, но не и между NSTEMI и другите две. За диастолното АН не се установи статистически значима разлика между групите.

Бяха изследване разликите в биохимичните показатели между групите ОКС и ХКС. Резултатите са представени на Таблица 5.

Таблица 5. Резултати от изследване на биохимични параметри между ОКС и ХКС

			ОКС (n=72)	ХКС (n=32)	t/U статистика; р-стойност
Липиден профил	HDL	Средна	1.153	1.093	U=965.000 p=.457
		± SD	±0.3411	0.3434	
		(95% CI)	1.072-1.234	0.965-1.221	
	LDL		3.46	2.41	t=4.167 p<0.001
			±1.23 3.170-3.754	±0.94 2.063-2.763	
общ холестерол		5.454 ±1.5323 5.094-5.814	4.159 0.9716 3.796-4.521	U=513.500 p<0.001	
ТГ		1.9097	1.7124	U=895.000 p=0.473	
		±1.00329	±.80234		
		1.6669-2.1526	1.4072-2.0176		
ПКК	НВ		146.09	145.567	t=0.180 p=0.857
			±14.26	±10.1427	
			142.69-149.49	1141.78-149.35	

	ER	4.9265 ±0.57244 4.7890-5.0640	4.9020 ±0.40762 4.7498-5.0542	t=0.21 p= 0.832
	LEU	10.8749 ±3.95853 9.9310-11.8187	8.0077 ±2.09253 7.2263-8.79	U=576.500 p<0.001
	TR	231.886 ±71.5 214.8-248.9	219.667 65.7 195.1-244.2	0.801 p= 0.424
	HTC	0.43911 0.040134 0.42954-.44868	0.44357 0.028285 0.433-0.454	t= -0.55 p= 0.58
Биохимия	AST	24.99 ±6.88 22.89-27.08	24.334 ±7.8795 20.536-28.131	U=375.500 p=0.524
	ALT	27.804 13.4125 23.909-31.698	29.862 8.1524 26.047-33.677	U=351.000 p=.082
	креатинин	94.956 29.0682 88.125-101.786	86.032 18.4248 79.152-92.912	U=938.500 p=0.299
	eGFR	85.38 22.211 80.16-90.59	89.03 16.059 83.04-95.03	U=992.000 p=0.518
	глюкоза	8.1790 4.14330 7.2054-9.1527	7.5313 3.83551 6.0991-8.9635	U=901.000 p=0.188
	албумин	42.09 3.8167 41.188-42.982	42.21 4.4983 40.588-43.831	t=-.145 p=.885

Установи се статистически значима разлика по отношение на нивата на LDL-холестерола и общия холестерол между групите на пациентите с ОКС и тези със стабилна стенокардия (t=4.167 p<0.001; U=513.500 p<0.001). Статистически значима разлика бе установена между стойността на левкоцитите в двете групи (U=576.500 p<0.001). По отношение на другите биохимични показатели, показателите от ПКК и нивата на HDL и триглицеридите не се наблюдава статистически значима разлика между групата ОКС и групата ХКС.

2. Хормонални показатели при групите ОКС, ХКС и контроли

При сравняване на хормоналните стойности между трите групи бе установена статистически значима разлика по отношение на нивата на оТ (F=3.928, p=.022), биоТ в nmol/l ($\chi^2= 13.968$, p=.001), свТ в nmol/l (F=3.458, p=.034), DHEA-S ($\chi^2= 18.269$, p<.001), кортизол (F=5.786, p=.004), LH ($\chi^2= 6.886$, p=.032), отношението К/Д ($\chi^2= 20.295$, p<.001), отношението оТ/оЕ ($\chi^2= 13.304$, p=.001), свТ/свЕ ($\chi^2= 6.876$, p=.032) и отношението оТ/LH ($\chi^2= 7.165$, p=.028) (Таблица 6).

Таблица 6. Разлики в хормоналните показатели между изследваните групи

	ОКС (N=72)	ХКС (N=32)	Контроли (N=35)	F/ χ^2 -value p-value
Тестостерон	8.97 ±4.11	10.06 ±3.92	11.1 ±2.38	F=3.928 p=.022
SHBG	30.71 ±10.88	35.63 ±15.52	31.55 ±10.46	$\chi^2= 1.370$ p=.504
Естрадиол	185.34 ±76.04	192.81 ±89.89	164.49 ±39.58	$\chi^2= 1.141$ p=.565
DHEA-S	3.25 ±2.23	2.48 ±1.80	4.81 ±2.45	$\chi^2= 18.269$ p<.001
кортизол	529.29 ±159.76	442.21 ±148.92	441.17 ±122.4	F=5.786 p=.004
LH	3.52 ±1.86	3.31 ±1.35	4.34 ±1.83	$\chi^2= 6.886$ p=.032
свТ	0.18993 ±0.09	0.191 ±0.065	.22±.04	F=3.458 p=.034
свТ %	2.146 ±.45	1.93 ±.49	2.05±.35	$\chi^2= 3.645$ p=.162
БиоТ	4.41 ±2.15	4.44 ±1.62	5.60±.89	$\chi^2= 13.968$ p=.001
БиоТ %	48.57 ±12.55	45.36 ±13.28	50.88±10.46	$\chi^2= 2.437$ p=.296
К/Д	.219 ±.152	0.264 ±.152	.108±.058	$\chi^2= 20.295$ p<.001
оТ/оЕ	51.7 ±29.151	63.176 ±35.348	71.55 ± 25.682	$\chi^2= 13.304$ p=.001
свЕ	4.854 ±2.1	4.58 ±1.81	4.34±.96	$\chi^2= .676$ p=.713
свЕ%	2.63 ±.26	2.54 ±.40	2.63 ±.26	$\chi^2= .902$ p=.637
свТ/свЕ	.045 ±.026	.046 ±.022	.044±.026	$\chi^2= 6.876$ p=.032
оТ/LH	2.949 ±1.966	3.714 ±1.924	2.936±1.153	$\chi^2= 7.165$ p=.028
свТ/LH	0.059 ±0.035	0.061 ±0.027	0.059 ±0.020	$\chi^2= 1.996$ p=.369

Поради установените различия в хормоналните показатели се проведе post-hoc анализ за установяване междугруповите различия. Резултатите са представени на Таблица 7 и 8.

Таблица 7. Post-hoc тестове за установяване на междугруповите разлики по отношение на общ Т, кортизол и свободен Т

		ср. Разлика м/у групите	p-value	95% доверителен интервал	
Games-Howell post-hoc тест общ тестостерон	ОКС : ХКС	-1.08326	.419	-3.1377	.9711
	ОКС : контроли	-2.12631	.003	-3.6328	-.9244
	ХКС: контроли	-1.04305	.412	-3.0105	.9244
Scheffe post- hoc тест кортизол	ОКС : ХКС	87.07664	.030	6.7152	167.4381
	ОКС : контроли	88.11771	.028	9.5916	166.6438
	ХКС : контроли	1.04107	1.000	-92.1025	94.1847
Games-Howell post-hoc тест свободен тестостерон	ОКС : ХКС	-.000639	.999	-.03810	.03682
	ОКС : контроли	-.039988	.017	-.07390	-.00607
	ХКС : контроли	-.039349	.029	-.07531	-.00339

Представените на Таблица 7 резултати демонстрират разлика в нивото на оТ между групата ОКС и контролната група. Статистически значима разлика не бе установена между групата на ХКС с ОКС, както и между ХКС и контролите. Аналогични са нашите данни за нивата на свТ. От post-hoc анализа на Games-Howell стана ясно, че има разлика в нивата на оТ между групите на контролите с ХКС и с ОКС, докато разлика в стойностите между групите на ХКС и ОКС не се установи. Нивата на кортизола в групата на ОКС са статистически значимо по-високи спрямо тези в групата на ХКС и спрямо контролите.

Таблица 8. Post-hoc тестове за установяване на междугруповите разлики по отношение на DHEA-S, LH, БиоТ, К/Д, оТ/оЕ, свТ/свЕ, оТ/ЛН

параметър	групи	U-стойност	p-Бонферони
DHEA-S	ОКС: ХКС	881.500	.085
	ОКС: контроли	602.500	.001
	ХКС: контроли	194.000	<.001
LH	ОКС: ХКС	1083.000	.878
	ОКС: контроли	809.500	.190
	ХКС: контроли	350.500	.020
БиоТ	ОКС: ХКС	1131.500	.885
	ОКС: контроли	777.000	.001
	ХКС: контроли	273.500	<.001
К/Д	ОКС: ХКС	911.000	.424
	ОКС: контроли	537.000	<.001
	ХКС: контроли	214.500	<.001
оТ/оЕ	ОКС: ХКС	888.000	.101
	ОКС: контроли	541.000	<.001
	ХКС: контроли	377.500	.103
свТ/свЕ	ОКС: ХКС	1022	.499
	ОКС: контроли	776.0	.008
	ХКС: контроли	384.0	.124
оТ/ЛН	ОКС: ХКС	776.500	.010
	ОКС: контроли	1018.000	.284
	ХКС: контроли	401.000	.096

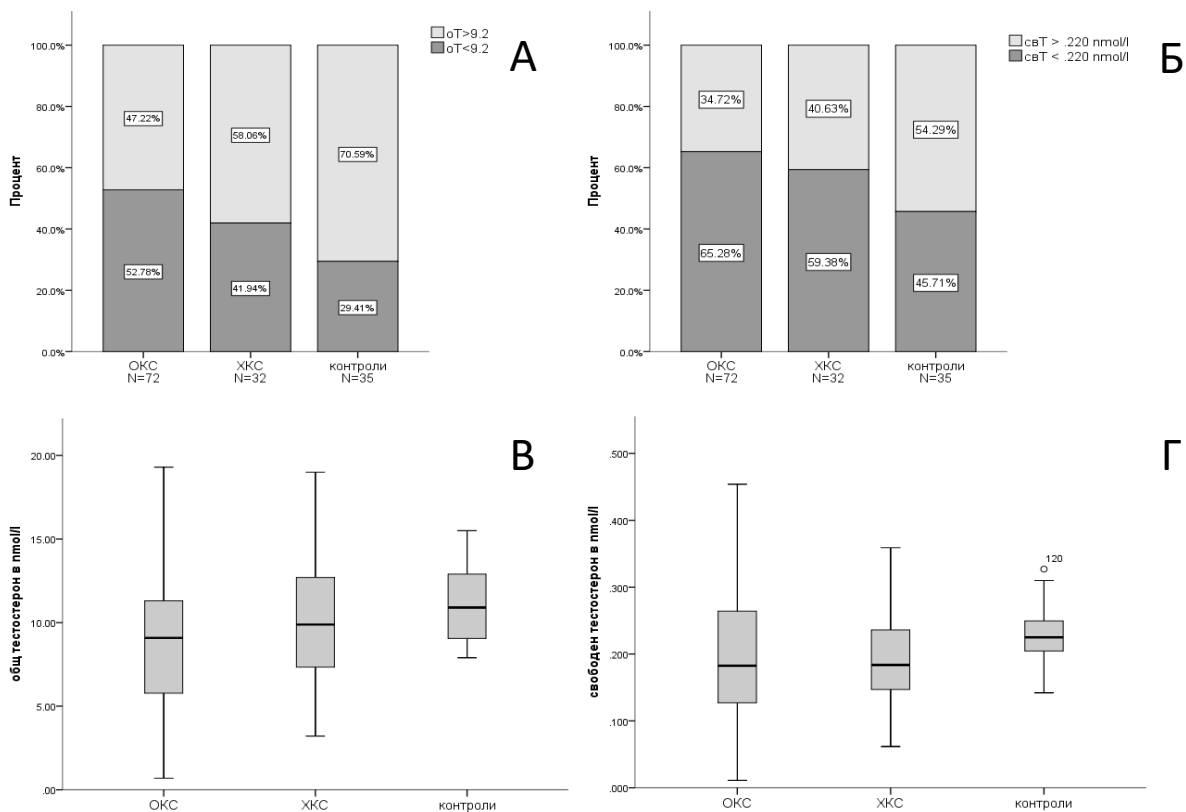
Стойностите на DHEA-S в трите групи показва статистически значимо различие между тях ($\chi^2 = 18.269$, $p < .001$) (Таблица 6). Разлики се установяват между групата на ОКС и контролите ($U = 602.5$, $p = .001$), ХКС и контролите ($U = 194.0$, $p < .001$), но не и между групите ХКС и ОКС ($U = 881.5$, $p = .085$) (Таблица 8). При биоТ също се установи различие между групите ($\chi^2 = 13.968$, $p = .001$). Post-hoc анализът, също както и при DHEA-S, разкри разлики между групата на ОКС и контролите ($U = 777.0$, $p = .001$), ХКС и контролите ($U = 273.5$, $p < .001$), но не и между групите ХКС и ОКС ($U = 1131.5$, $p = .885$) (Таблица 8). Сходна е ситуацията и при изследване разликите при стойностите на съотношението К/Д. Еднофакторният дисперсионен анализ установи статистически значима разлика ($\chi^2 = 20.295$, $p < .001$) (Таблица 6). След провеждане на три Mann-Whitney теста стана ясно, че също както и при предходните два показателя

има разлика между групата на ОКС и контролите ($U=537.0$ $p<.001$), ХКС и контролите ($U=214.5$ $p<.001$), но не и между групите ХКС и ОКС ($U=911.0$, $p=.424$) (Таблица 8). За LH и за отношението оТ/оЕ също се установи разлика между групите на ОКС и ХКС, от една страна, и контролите, от друга (Таблица 6). Аналогично на оТ/оЕ, свТ/свЕ също демонстрира статистически значима разлика в средните стойности между групите на ОКС и контролите ($U=776.0$ $p=.008$) (Таблица 8).

При три от показателите (DHEA-S, биоТ, К/Д, свТ) се очерта разлика между групите на ОКС с тази на контролите и ХКС с тази на контролите, но не и между двете групи на кардиологично болните. Тези разлики поставиха посочените показатели в две отделни групи – сърдечно болните и на здравите.

При провеждане на post-hoc тест за отношението Т/LH статистически значима разлика се установи между групите на ОКС и ХКС ($U=776.5$ $p=.010$) (Таблица 8).

Използвайки прагова стойност за оТ от 9.2 nmol/l, установихме че 52.78% от пациентите в групата на ОКС биха били класифицирани като такива с хипотестостеронемия. Съответно за групите на ХКС и контролите това са съответно 41.94% и 29.41% (Фигура 3А). Използвайки като критерии свободния тестостерон $<.220$ nmol/l, то 65.28% от пациентите в групата на ОКС биха били класифицирани като такива с хипотестостеронемия. В групите на ХКС и контролите съответно 59.38% и 45.71% (Фигура 3В). Между групите на ОКС и контролите се установява статистически значима разлика в честотата на хипотестостеронемията, използвайки оТ ($\chi^2(1)=5.089$, $p=.024$) (фигура 3Б). Използвайки свТ като критерий, разликата е с гранична статистическа значимост ($\chi^2(1)=3.723$, $p=.05$) (Фигура 3Г).



Фигура 3. Процентно разпределение на мъжете с нисък и нормален тестостерон и различие между групите

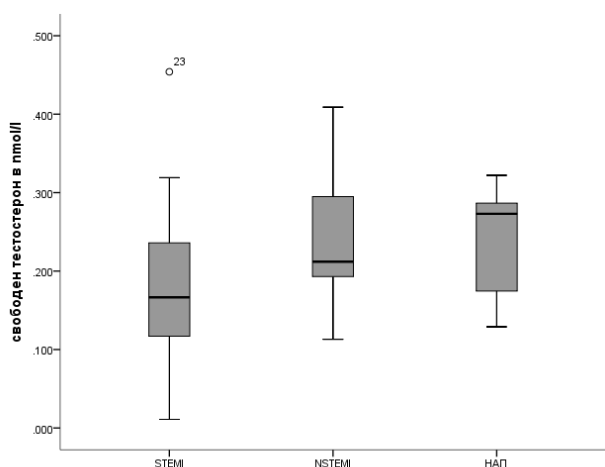
В обобщение на изследването:

1. Контролите имат значимо по-висока стойност на oT и свТ, биоТ и DHEA-S спрямо другите две групи (ХКС и ОКС).
2. Контролите имат значимо по-ниско отношение К/Д спрямо другите две групи.
3. Групата на ОКС има значимо по-ниска стойност на отношенията oT/oE и свТ/свЕ, спрямо групата на контролите.
4. Групата на ОКС има значимо по-висок сутрешен серумен кортизол от другите две групи.
5. Групата на ОКС има значимо по-ниско съотношение oT/LH спрямо групата ХКС.

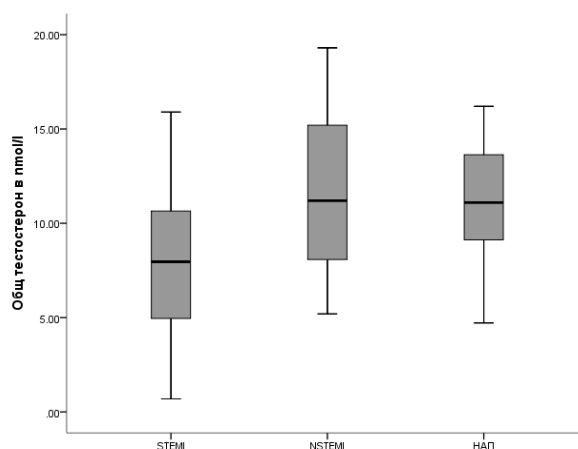
3. Остър коронарен синдром (ОКС)

3.1. Сравнение на хормоналните показатели в зависимост от типа на инцидента

При сравняване на хормоналните стойности между пациентите в зависимост от подвида на острия коронарен синдром се установи статистически значима разлика по отношение на оТ ($\chi^2=7.79$ $p=.02$), свТ ($\chi^2=7.311$ $p=.026$), биоТ ($\chi^2=8.582$ $p=.014$) и оТ/оЕ ($\chi^2= 6.724$ $p=.035$), представени на Фигури 4 и 5.



Фигура 4



Фигура 5

Въз основа на разликите в хормоналните показатели STEMI се отдиференцира като отделна подгрупа (спрямо NSTEMI и NAF). По тази причина изследвахме разликите в хормоналните показатели между подгрупата на STEMI и контролите. Различията между групите са посочени на Таблица 9.

Таблица 9. Разлики в хормоналните показатели между пациенти със STEMI и контроли

показател	STEMI (n=52)	Контроли (n=35)	U-стойност, p-стойност
възраст	55.52 ±9.144 (52.67-58.37)	54.21 ±7.413 (51.39-57.03)	U=776 p=.246
ИТМ	28.27 ±4.15 (26.98-29.56)	28.9 ±3.31 (27.64-30.16)	U=686.5 p=.423
оТ	8.33 ±3.35 (7.29-9.37)	10.98 ±2.17 (10.16-11.81)	U=454.5 p<.001

SHBG	30.59 ±11.42 (27.03-34.15)	29.9 ±9.99 (26.11-33.7)	U=877 p=.775
оЕ	183.68 ±78.99 (159.07-208.30)	163.49 ±40.08 (148.24-178.73)	U=788 p=.685
DHEA-S	3.54 ±2.23 (2.85-4.24)	5.11 ±2.43 (4.19-6.03)	U=596.5 p=.013
кортизол	529.7 ±170.87 (476.45-582.95)	441.64 ±123.1 (394.82-488.47)	U=501 p=.002
LH	3.29 ±1.50 (2.82-3.76)	4.2 ±1.8 (3.51-4.88)	U=532.5 p=.006
свТ	.180 ±.083 (.154-.205)	.223 ±.038 (.209-.238)	U=514.5 p=.001
свТ %	2.18 ±.52 (2.02-2.34)	2.07 ±.36 (1.93-2.21)	U=806 p=.368
БиоТ	4.15 ±2.07 (3.51-4.80)	5.63 ±.90 (5.29-5.97)	U=445 p<.001
БиоТ %	49.56 ±12.78 (45.58-53.54)	51.24 ±10.73 (47.16-55.33)	U=787 p=.287
К/Д	.198 ±.113 (.162-.233)	.106 ±.055 (.086-.127)	U=453 p=.001
оТ/оЕ	47.82 ±26.48 (39.57-56.07)	71.71 ±25.98 (61.83-81.59)	U=371.5 p<.001
свЕ	4.79±2.22 (4.10-5.48)	4.33 ±.96 (3.97-4.69)	U=786 p=.672
свЕ%	2.62 ±.29 (2.53-2.71)	2.64 ±.26 (2.54-2.74)	U=811 p=.847
свТ/свЕ	.044 ±.027 (.036-.053)	.055 ±.020 (.047-.063)	U=490 p=.002
оТ/LH	2.95 ±1.72 (2.42-3.49)	2.99 ±1.19 (2.54-3.44)	U=706 p=.170
свТ/LH	.063 ±.037 (.052-.075)	.061 ±.022 (.052-.069)	U=713 p=.297

В групата на STEMI средната възраст и ИТМ не се различават спрямо контролите. Различия, които се очертах в настоящия анализ, са по отношение на нивата на Т. И трите му фракции са с по-висока средна стойност в контролната група спрямо болните със STEMI (оТ: U=454.5 p<.001; свТ: U=514.5 p=.001 и биоТ: U=445 p<.001). Процентните съотношения на биоТ и свТ не се различават значимо между двете групи. Статистически значима разлика с по-висока средна стойност в контролната група се установи и по отношение на DHEA-S (U=596.5 p=.013) и LH (U=532.5 p=.006). Кортизолът бе по-висок в подгрупата на STEMI спрямо контролната група.

(U=501 p=.002) Отношението К/Д е по-ниско в контролната група (U=453 p=.001), докато оТ/оЕ и свТ/свЕ – по-високо в контролната група. (съотв.: U=371.5 p<.001 и U=490 p=.002). В обобщение на представените данни различията между ОКС и контролите, от една страна, и STEMI и контролите, от друга, се припокриват в голяма степен. И в двата случая наблюдаваме статистически значими разлики в нивата на оТ, DHEA-S, кортизол, биоТ, К/Д и оТ/оЕ. При сравняване на STEMI с контролите се откриват и допълнителни различия, освен вече споменатите, а именно в нивата на свТ и отношението свТ/свЕ.

3.2. Разлики между групите в зависимост от ST-елевация

При разглеждане на групата на болните на ОКС в зависимост на наличието на ST-елевация при постъпването в лечебното заведение се установиха някои разлики в хормоналните показатели между групите, представени на Таблица 10.

Таблица 10. Разлики в хормоналните показатели между групите със и без ST-елевация

параметър	Със ST-елевация (STEMI)	Без ST-елевация (NSTEMI+НАП)	U-стойност p-стойност
ИТМ	28.4 4.54 (27.1-29.7)	28.9 4.02 (26.75-31.04)	U=359.5 p=.620
възраст	56.11 ±9.05 (53.61-58.62)	55.94 ±10.69 (50.63-61.62)	U=472.5 p=.953
оТ	8.1674 ± 3.8 (7.12-9.22)	10.94 ± 4.13 (8.89-12.99)	U=306 p=.024
SHBG	30.651 ±10.8 (27.67-33.63)	30.18 ±11.31 (24.56-35.81)	U=438.5 p=.611
оЕ	185.87 ±81.56 (163.4-208.4)	182.94 ±61.47 (152.37-213.51)	U=461 p=.833
DHEA-S	3.51 ±2.16 (2.9-4.12)	2.64 ±2.33 (1.48-3.80)	U=314 p=.048
кортизол	538.65 ±169.2 (492-585.3)	511.6 ±128.61 (447.65-575.56)	U=431 p=.543
LH	3.4 ±1.8 (2.9-3.91073)	3.76 ±2.05 (2.71-4.82)	U=401.5 p=.650
свТ	.176 ±.09 (.151-.200)	.226 ±.078 (.187-.265)	U=317 p=.034
свТ %	2.16 ±1.72 (4.51-6.22)	2.13 ±.36 (1.95-2.31)	U=451.5 p=.736

БиоТ	4.05 ±2.2 (3.44-4.65)	5.36 ±1.72 (4.51-6.22)	U=289 p=.013
БиоТ %	48.93 ±11.96 (45.64-52.23)	48.04 ±14.66 (40.75-55.33)	U=421.5 p=.463
К/Д	.197 ±.145 (.157-.238)	.267 ±.153 (.188-.346)	U=315 p=.077
оТ/оЕ	46.91 ±28.96 (38.93-54.89)	64.18 ±26.41 (51.052-77.314)	U=290.5 p=.014
свЕ	4.86 ±2.26 (4.23-5.48)	4.85 ±1.64 (4.04-5.66)	U=457.5 p=.797
свЕ%	2.62 ±.27 (2.55-2.70)	2.66 ±.233 (2.55-2.78)	U=419.5 p=.447
свТ/свЕ	.042 ±.028 (.035-.050)	.051 ±.022 (.04-.062)	U=344 p=.079
оТ/ЛН	2.82 ±1.89 (2.301-3.344)	3.34 ±2.25 (2.187-4.498)	U=377 p=.314
свТ/ЛН	.058 ±.036 (.048-.068)	.061 ±.034 (.0428-.079)	U=384 p=.724

За нивата на оТ, свТ и биоТ се установи статически значима разлика между групите, използвайки анализ на Mann-Whitney (съотв: U=306 p=.024; U=317 p=.034 и U=289 p=.013). И за трите показателя средната стойност за всяка от двете извадки бе по-ниска в групата на пациентите със ST-елевация. За DHEA-S също се установи статически значима разлика с по-висока стойност в групата на болните със ST-елевация (U=314 p=.048). Това е на фона на статически незначима разлика във възрастта и ИТМ. За отношението оТ/оЕ също както при тестостерона се установи статически значимо по-висока стойност в групата на болните без ST-елевация.

3.3. Захарен диабет и ОКС

Разглеждайки групата на болните с ОКС в зависимост от наличието на захарен диабет се установиха някои разлики между двете подгрупи, представени на Таблица 11.

Таблица 11. Разлики в хормоналните показатели в зависимост от наличието на ЗД в групата на ОКС

	ЗД (n=16)	без ЗД (n=55)	t/U, p- стойност
Възраст	62.19 ±7.350 (58.27-66.10)	54.27 ±9.261 (51.77-56.78)	t=-3.138 p=.003
Тестостерон	7.77 ±4.64 (5.3-10.24)	9.25 ±3.93 (8.19-10.31)	t=1.268 p=.209
SHBG	27.19 ±9.73 (22.01-32.38)	31.54 ±11.09 (28.54-34.54)	t=1.416 p=.161
Естрадиол	177.31 ±89.17 (129.79-224.82)	187.05 ±73.13 (167.28-206.8)	U=375 p=.371
DHEA-S	1.85 ±1.32 (1.15-2.56)	3.66 ±2.31 (3.03-4.3)	U=196.5 p=.001
кортизол	548.02 ±125.35 (481.23-614.8)	521.64 ±169.58 (475.79-567.48)	t=-.577 p=.566
LH	3.62 ±1.39 (2.78-4.46)	3.50 ±1.98 (2.96-4.03)	U=312.5 p=.483
свТ	.172 ±.091 (.124-.221)	.194 ±.09 (.170-.219)	t=.851 p=.398
свТ %	2.28 ±.5 (2.02-2.55)	2.11 ±.44 (1.99-2.23)	U=343 p=.182
БиоТ	3.88 ±2.04 (2.79-4.97)	4.55 ±2.19 (3.96-5.14)	t=1.090 p=.280
БиоТ %	50.76 ±9.28 (45.82-55.71)	48.13 ±13.4 (44.51-51.75)	U=365.5 p=.305
К/Д	.377 ±.202 (.265-.489)	.175 ±.101 (.148-.203)	U=137 p<.001
oT/oE	50.371 ±36.99 (30.66-70.08)	51.741 ±27.018 (44.437-59.045)	U=377 p=0.386
свЕ	4.82 ±2.41 (3.54-6.10)	4.86 ±2.04 (4.30-5.41)	t=.060 p=.952
свЕ%	2.73 ±.23 (2.61-2.85)	2.61 ±.26 (2.54-2.68)	U=324 p=.110
свТ/свЕ	.042 ±.030 (.026-.058)	.046 ±.026 (.039-.053)	U=363 p=.289
oT/LH	1.994 ±1.25 (1.323-2.66)	3.22 ±2.074 (2.654-3.786)	U=262 p=.017
свТ/LH	.046 ±.027 (.031-.061)	.062 ±.037 (.052-.073)	U=316 p=.266

Използвайки t-тест на Стюдънт установихме статистически значимо по-висока средна възраст за групата със захарен диабет. (t=-3.138 p=.003). Както за DHEA-S, така и за отношението oT/LH се установи статистически значима по-ниска стойност в групата на диабетичите, използвайки непараметричния анализ на Mann-Whitney. (съотв. U=196.5, p=.001 и U=262, p=.017).

Отношението К/Д е по-високо в групата на диабетно болните. ($U=137$, $p<.001$). При провеждане на стъпков регресионен анализ наличието на ЗД става статистически незначима детерминанта на DHEA-S след коригиране спрямо възрастта. ($\beta=-.170$, $p=.119$). По тази причина поради различната средна възраст не можем да заключим категорично дали наличието на ЗД влияе върху нивата на DHEA-S в първите часове след ОКС.

Разглеждайки нивата на оТ спрямо долната граница от 9.2 nmol/l, не открихме разлика в честотата на хипогонадизма при болните с ОКС в зависимост от наличието на ЗД ($\chi^2= 1.92$, $p=.165$). Тази тенденция е валидна и за подгрупата на STEMI – не се открива статистически значима разлика в честотата на хипогонадизма (дефиниран като $oT<9.2$ nmol/l) при диабетици и пациенти с нормален глюкозен толеранс ($\chi^2=.225$, $p=.724$).

В обобщение на различията между пациенти със и без ЗД:

- не се намира значима разлика в нивата на Т и неговите фракции при пациенти със и без захарен диабет в групата ОКС на фона на различна средна възраст.
- Разликата в нивата на DHEA-S между пациентите със и без ЗД2 не е значима след коригиране спрямо възрастта.
- В групата на диабетно болните с ОКС се установи по-ниско съотношение оТ/ЛН и по-високо К/Д спрямо пациентите без ЗД.

3.4. Асоциации между хормоналните и изследваните клинични показатели

На таблици 12–14 са представени корелациите на хормоналните показатели, изследвани до 48-и час на ОКС с някои клинични параметри, изследвани по време на хоспитализацията.

Таблица 12. Корелации на хормоналните показатели със наличието на ЗД, анамнезата за ССЗ и възрастта в групата на ОКС

	Захарен диабет	Анамнеза за ХКС	Анамнеза за ХБ	възраст
oT	$r_s = -.164$ $p = .173$	$r_s = .201$ $p = .096$	$r_s = .117$ $p = .334$	$r = 0.120$ $p = .314$
SHBG	$r_s = -.169$ $p = .160$	$r_s = .094$ $p = .440$	$r_s = .017$ $p = .890$	$r = 0.367$ $p = 0.002$
DHEAS	$r_s = -.392$ $p = .001$	$r_s = -.512$ $p < .001$	$r_s = -.296$ $p = .014$	$r_s = -0.506$ $p < 0.001$
LH	$r_s = .086$ $p = .487$	$r_s = .315$ $p = .009$	$r_s = .194$ $p = .112$	$r_s = 0.186$ $p = 0.125$
свТ	$r_s = -.093$ $p = .441$	$r_s = .144$ $p = .236$	$r_s = .095$ $p = .433$	$r = -0.016$ $p = 0.893$
свТ%	$r_s = .160$ $p = .184$	$r_s = -.081$ $p = .506$	$r_s = -.011$.928	$r_s = -0.298$ $p = 0.011$
биоТ	$r_s = -.120$ $p = .319$	$r_s = .159$ $p = .187$	$r_s = .094$ $p = .441$	$r = -0.052$ $p = 0.663$
биоТ%	$r_s = .123$ $p = .309$	$r_s = -.129$ $p = .287$	$r_s = -.075$ $p = .539$	$r_s = -0.428$ $p < 0.001$
E2	$r_s = -.107$ $p = .375$	$r_s = .105$.385	$r_s = .253$ $p = .034$	$r_s = 0.175$ $p = 0.142$
свЕ	$r_s = -.060$ $p = .619$	$r_s = .085$ $p = .483$	$r_s = .244$ $p = .042$	$r = 0.203$ $p = 0.087$
свЕ%	$r_s = .191$ $p = .111$	$r_s = -.053$ $p = .661$	$r_s = .050$ $p = .682$	$r_s = -0.260$ $p = .028$
Кортизол	$r_s = .094$ $p = .437$	$r_s = -.182$ $p = .132$	$r_s = -.100$ $p = .412$	$r = -0.055$ $p = 0.647$
К/Д	$r_s = .473$ $p < .001$	$r_s = .417$ $p < .001$	$r_s = .253$ $p = .037$	$r_s = 0.459$ $p < 0.001$
oT/oE	$r_s = -.104$, $p = .390$	$r_s = .154$, $p = .204$	$r_s = .031$, $p = .801$	$r_s = -0.066$ $p = 0.580$
свТ/свЕ	$r_s = -.127$, $p = .293$	$r_s = .046$ $p = .704$	$r_s = -.146$ $p = .227$	$r_s = -0.180$ $p = 0.130$
Т/ЛН	$r_s = -.286$ $p = .016$	$r_s = -.119$ $p = .332$	$r_s = -.064$ $p = .604$	$r_s = -0.002$ $p = 0.989$
свТ/ЛН	$r_s = -.137$ $p = .269$	$r_s = -.143$ $p = .251$	$r_s = .011$ $p = .931$	$r_s = -0.068$ $p = 0.581$

Таблица 13. Корелации на хормоналните показатели с вида на инцидента, ензимите за миокардна некроза и наличието на ST-елевация в групата на ОКС. Вид инцидент – STEMI, NSTEMI или НАП

	вид инцидент	СК-МВ	СК	тропонин	бр. стенозирали коронарни артерии	ST-елевация
oT	$r_s=.327$ $p=.005$	$r_s=-.135$ $p=.263$	$r_s=-.210$ $p=.135$	$r_s=-.217$ $p=.067$	$r_s=.055$ $p=.651$	$r_s=-.270$ $p=.023$
SHBG	$r_s=-.023$ $p=.847$	$r_s=-.089$ $p=.462$	$r_s=-.075$ $p=.595$	$r_s=.050$ $p=.675$	$r_s=.203$ $p=.091$	$r_s=.061$ $p=.614$
албумин	$r_s=.182$ $p=.126$	$r_s=-.180$ $p=.132$	$r_s=-.120$ $p=.395$	$r_s=-.105$ $p=.380$	$r_s=-.086$ $p=.479$	$r_s=-.265$ $p=.026$
estradiol	$r_s=.098$ $p=.413$	$r_s=-.378$ $p=.001$	$r_s=-.322$ $p=.020$	$r_s=-.044$ $p=.711$	$r_s=-.202$ $p=.094$	$r_s=-.025$ $p=.834$
DHEA-S	$r_s=-.262$ $p=.028$	$r_s=.026$ $p=.830$	$r_s=.026$ $p=.853$	$r_s=.149$ $p=.219$	$r_s=-.340$ $p=.004$	$r_s=.240$ $p=.047$
LH	$r_s=.119$ $p=.331$	$r_s=-.210$ $p=.085$	$r_s=-.213$ $p=.137$	$r_s=-.176$ $p=.148$	$r_s=-.033$ $p=.794$	$r_s=-.055$ $p=.654$
кортизол	$r_s=-.091$ $p=.448$	$r_s=.100$ $p=.404$	$r_s=.041$ $p=.774$	$r_s=.077$ $p=.520$	$r_s=-.236$ $p=.049$	$r_s=.073$ $p=.547$
свТ	$r_s=.318$ $p=.007$	$r_s=-.094$ $p=.434$	$r_s=-.215$ $p=.126$	$r_s=-.266$ $p=.024$	$r_s=-.032$ $p=.794$	$r_s=-.253$ $p=.033$
свТ%	$r_s=.043$ $p=.718$	$r_s=.063$ $p=.599$	$r_s=.016$ $p=.910$	$r_s=-.114$ $p=.340$	$r_s=-.151$ $p=.212$	$r_s=-.040$ $p=.739$
биоТ	$r_s=.344$ $p=.003$	$r_s=-.120$ $p=.319$	$r_s=-.248$ $p=.077$	$r_s=-.293$ $p=.012$	$r_s=-.036$ $p=.769$	$r_s=-.297$ $p=.012$
биоТ %	$r_s=.056$ $p=.638$	$r_s=.020$ $p=.866$	$r_s=-.021$ $p=.880$	$r_s=-.111$ $p=.354$	$r_s=-.229$ $p=.056$	$r_s=-.088$ $p=.467$
К/Д	$r_s=.260$ $p=.030$	$r_s=-.075$ $p=.538$	$r_s=-.012$ $p=.932$	$r_s=-.148$ $p=.223$	$r_s=.295$ $p=.015$	$r_s=-.214$ $p=.077$
oT / oE	$r_s=.264$ $p=.025$	$r_s=.133$ $p=.270$	$r_s=.094$ $p=.509$	$r_s=-.118$ $p=.325$	$r_s=.129$ $p=.289$	$r_s=-.295$ $p=.013$
св Е	$r_s=.099$ $p=.410$	$r_s=-.355$ $p=.002$	$r_s=-.301$ $p=.030$	$r_s=-.064$ $p=.596$	$r_s=-.264$ $p=.027$	$r_s=-.031$ $p=.799$
свЕ %	$r_s=.054$ $p=.654$	$r_s=.076$ $p=.527$	$r_s=-.007$ $p=.963$	$r_s=-.081$ $p=.497$	$r_s=-.217$ $p=.071$	$r_s=-.091$ $p=.451$
свТ /свЕ	$r_s=.183$ $p=.125$	$r_s=.139$ $p=.246$	$r_s=.097$ $p=.492$	$r_s=-.137$ $p=.251$	$r_s=.146$ $p=.227$	$r_s=-.210$ $p=.079$
oT / LH	$r_s=.116$ $p=.336$	$r_s=.029$ $p=.812$	$r_s=.016$ $p=.910$	$r_s=.025$ $p=.838$	$r_s=.056$ $p=.646$	$r_s=-.121$ $p=.318$
свТ / LH	$r_s=.041$ $p=.740$	$r_s=.083$ $p=.504$	$r_s=.060$ $p=.684$	$r_s=.003$ $p=.983$	$r_s=-.033$ $p=.791$	$r_s=-.043$ $p=.727$

Таблица 14. Корелации на хормоналните показатели с приема на статин, поредността на СС-инцидент, класа по Килип, времето в исхемия и анамнезата за тютюнопушене в групата на ОКС

	прием на статин в дома	поредност на инцидента	анамнеза за тютюнопушене	GRACE	ФИ%
oT	$r_s=.159$ $p=.186$	$r_s=.240$ $p=.044$	$r_s=.139$ $p=.251$	$r=-.083$ $p=.494$	$r=.058$ $p=.626$
SHBG	$r_s=-.005$ $p=0.965$	$r_s=.062$ $p=.608$	$r_s=.289$ $p=.015$	$r=.312$ $p=0.008$	$r=-.034$ $p=.779$
албумин	$r_s=.044$ $p=.713$	$r_s=.003$ $p=.979$	$r_s=-.071$ $p=.560$	$r_s=-.352$ $p=0.003$	$r_s=0.216$ $p=.073$
oE	$r_s=.161$ $p=.181$	$r_s=.201$ $p=.092$	$r_s=.018$ $p=.881$	$r_s=-.330$ $p=0.003$	$r_s=.130$ $p=.277$
DHEA-S	$r_s=-.243$ $p=.044$	$r_s=-.404$ $p=.001$	$r_s=-.223$ $p=.067$	$r_s=0.082$ $p=0.509$	$r_s=0.048$ $p=.693$
LH	$r_s=.135$ $p=.272$	$r_s=.180$ $p=.142$	$r_s=.005$ $p=.967$	$r=-0.191$ $p=.114$	$r=.113$ $p=.344$
кортизол	$r_s=-.201$ $p=.093$	$r_s=-.189$ $p=.114$	$r_s=-.198$ $p=.100$	$r_s=-0.203$ $p=.091$	$r_s=.094$ $p=.432$
свТ	$r_s=.119$ $p=.325$	$r_s=.182$ $p=.129$	$r_s=.022$ $p=.855$	$r_s=-.262$ $p=.028$	$r_s=.143$ $p=.230$
свТ %	$r_s=.000$ $p=.998$	$r_s=-.044$ $p=.719$	$r_s=-.308$ $p=.010$	$r_s=-.301$ $p=.011$	$r_s=0.100$ $p=.405$
биот	$r_s=.161$ $p=.179$	$r_s=.205$ $p=.087$	$r_s=.008$ $p=.948$	$r_s=-0.089$ $p=.463$	$r_s=.249$ $p=.035$
биот%	$r_s=-.027$ $p=.824$	$r_s=-.091$ $p=.452$	$r_s=-.259$ $p=.030$	$r=-0.026$ $p=.830$	$r=.254$ $p=.031$
К/Д	$r_s=.154$ $p=.206$	$r_s=.291$ $p=.015$	$r_s=.153$ $p=.213$	$r_s=-0.2$ $p=.096$	$r_s=0.076$ $p=.528$
ТТ/ТЕ	$r_s=.080$ $p=.507$	$r_s=.079$ $p=.511$	$r_s=.113$ $p=.352$	$r=-0.064$ $p=.601$	$r=-0.005$ $p=.965$
свЕ	$r_s=.156$ $p=.194$	$r_s=.179$ $p=.135$	$r_s=-.037$ $p=.759$	$r_s=0.295$ $p=.015$	$r_s=-0.175$ $p=.147$
свЕ %	$r_s=.038$ $p=.756$	$r_s=-.036$ $p=.768$	$r_s=-.323$ $p=.006$	$r_s=-0.159$ $p=.188$	$r_s=-0.079$ $p=.512$
свТ/свЕ	$r_s=-.001$ $p=.996$	$r_s=-.002$ $p=.988$	$r_s=.056$ $p=.643$	$r_s=-0.172$ $p=.154$	$r_s=-0.066$ $p=.584$
oT/LH	$r_s=.063$ $p=.603$	$r_s=.008$ $p=.948$	$r_s=.052$ $p=.671$	$r_s=-0.193$ $p=.113$	$r_s=.046$ $p=.705$
свТ/LH	$r_s=.042$ $p=.738$	$r_s=.004$ $p=.973$	$r_s=-.130$ $p=.297$	$r_s=-.251$ $p=.042$	$r_s=.113$ $p=.358$

От представените резултати се регистрира корелация на oT с вида ($r_s=.327$ $p=.005$) и поредността на инцидента ($r_s=.240$ $p=.044$), слаба негативна

корелация с наличието на ST-елевация ($r_s = -.270$ $p = .023$) (Таблица 13, 14). При коригиране спрямо наличието на ST-елевация поредността на инцидента не достига статистическа значимост като предиктор за нивото на оТ ($p = .857$).

СвТ в моларна стойност, подобно на оТ, се асоциира с вида на инцидента ($r_s = .318$, $p = .007$) и наличието на ST-елевация ($r_s = -.253$ $p = .033$) (Таблица 13). За разлика от оТ обаче, свТ корелира и негативно със стойността на тропонина ($r_s = -.266$ $p = .024$) (Таблица 13). С изключение на това се отчитат сходни корелации с тези на свТ: слаба позитивна корелация с вида на инцидента ($r_s = .344$, $p = .003$) и наличието на ST-елевация ($r_s = -.297$, $p = .012$) (Таблица 13). БиоТ корелира с тропонина с по-голям коефициент на корелация спрямо свТ с тропонина ($r_s = -.293$ $p = .012$). Абсолютната стойност на биоТ се свързва негативно и с GRACE скор ($r_s = -.262$, $p = .028$) (Таблица 14). Това е на фона на умерен корелационен коефициент на Спирман ($r_s = -.330$, $p = .005$) за асоциация между GRACE скор и нивата на албумина.

При процентната стойност на свТ се откриха някои негативни асоциации с анамнезата за тютюнопушене ($r_s = -.308$, $p = .01$), резултата на androtest ($r_s = -.346$ $p = .042$) и възрастта ($r_s = -.0298$ $p = 0.011$) (Таблица 12, 14).

Процентната стойност на биоТ корелира с GRACE скор ($r_s = -.301$, $p = .011$), с анамнезата за тютюнопушене ($r_s = -.259$, $p = .030$) и с androtest ($r_s = -.377$, $p = .025$). Установи се и умерена, негативна асоциация с възрастта ($r_s = -.0428$ $p < 0.001$) (Таблица 12, 14).

В групата на ОКС SHBG корелира с възрастта ($r = 0.367$ $p = 0.002$), тютюнопушенето ($r_s = .289$ $p = .015$) и GRACE ($r = .312$ $p = 0.008$) (Таблица 12, 14). Тъй като бионаличният и свТ са функция от нивото на SHBG, изчислени по A. Vermeulen (Vermeulen et al., 1999), това би могло да известна степен да обясни асоциацията между отделните фракции на тестостерона и факторите възраст, тютюнопушене и GRACE скор.

В групата ОКС не се установи зависимост между кортизола и някои от другите изследвани показатели, освен слаба негативна корелация с броя на стенозираните артерии ($r_s = -.236$, $p = .049$). Локализацията на артериалната тромбоза не се асоциира със никоя от хормоналните стойности.

В групата на пациентите с ОКС се установи статистически значима негативна зависимост между нивото на DHEA-S, от една страна, и анамнезата за ЗД ($r_s = -.392$ $p = .001$), артериална хипертония ($r_s = -.296$ $p = .014$), ХКС ($r_s = -.512$

$p < 0.001$) и възрастта ($r_s(70) = -0.506$ $p < 0.001$) (Таблица 12). DHEA-S се асоциира и с вида на инцидента ($r_s = -.262$, $p = .028$), както и с броя на засегнатите артерии ($r_s = -.340$, $p = .004$) ST-елевация ($r_s = .240$ $p = .047$) (Таблица 13).

При провеждане на линеен регресионен анализ за групата на ОКС се установи, че предикторите възраст и анамнеза за ЗД определят стойността на DHEA-S в 30.9% ($R^2 = .309$, $F = 16.18$, $p < .001$). При използване и на двата предиктора се установи относително по-голямата тежест на възрастта ($\beta = -.492$, $p < .001$), като наличието на ЗД не достигна статистическа значимост ($\beta = .17$, $p = .119$). След корекция спрямо възрастта, показателите анамнеза за ИБС или анамнеза за артериална хипертония, броят на засегнатите клонове и наличието на ST-елевация не са статистически значими предиктори в множествения регресионен модел (съотв. $\beta = -.226$, $p = .055$; $\beta = -.075$, $p = .525$; $\beta = -.433$ $p = .135$; $\beta = -.124$, $p = .082$).

DHEA-S също така демонстрира умерена корелация с поредността на инцидента ($r_s = -.404$, $p = .001$) и GRACE скората ($r_s = -.352$ $p = 0.003$) (Таблица 13, 14). Не се наблюдава статистически значима асоциация между стойността на DHEA-S и резултатите от попълнените анкети (IIEF5, androtest, HADS).

Естрадиолът се асоциира с наличието на известна артериална хипертония при настъпване на ОКС ($r_s = .253$ $p = .034$) и с слаба позитивна корелация с фракцията на изтласкване ($r_s = .249$, $p = .035$) (Таблица 12, 14).

Отношението оТ/оЕ корелира негативно със малка сила с ИТМ ($r_s = -.277$ $p = .024$) и наличието на ST-елевация ($r_s = -.295$ $p = .013$) и вида на инцидента ($r_s = .264$ $p = .025$). (Таблица 13). След коригиране спрямо ИТМ наличието на ST-елевация остава негативно свързано с оТ/оЕ ($\beta = -.296$, $p = .013$), докато видът на инцидента губи своята статистическа значимост ($\beta = -.296$, $p = .399$).

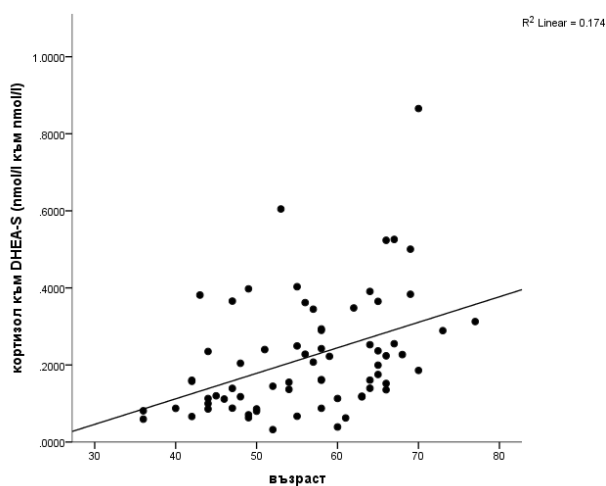
Друг производен коефициент е отношението на свТ към свЕ. В групата на ОКС между свТ/свЕ и ИТМ се оформя тенденция като зависимостта не достига статистическа значимост ($r_s = -.241$, $p = .051$).

В групата на ОКС не се установява корелационна зависимост на отношенията оТ/ЛН и свТ/ЛН с никой от другите клинични показатели. *

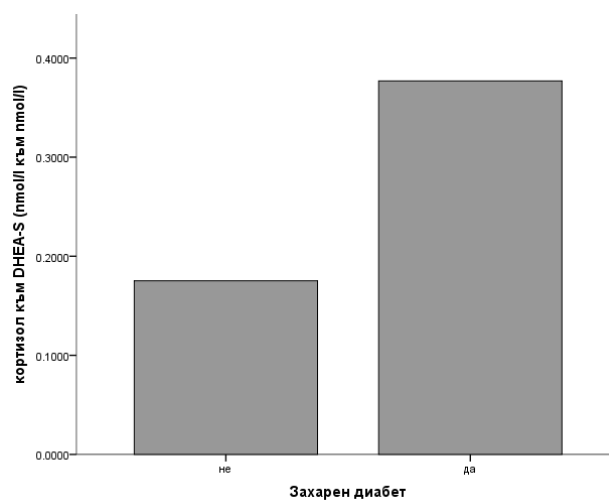
* С цел по-добро представяне описаните корелационни зависимости между изследваните параметри са разделени в три таблици.

При изследване на отношението К/Д, представено в горните таблици, се установиха сходни зависимости като на DHEA-S с анамнезата за ЗД ($r_s=.473$ $p<.001$) (Фигура 7), ХКС ($r_s=.417$ $p<.001$), артериална хипертония ($r_s=.253$, $p=.037$), възрастта ($r_s=0.459$, $p<0.001$) (Фигура 6), поредността на инцидента ($r_s=.291$, $p=.015$) и GRACE скор ($r_s=0.295$, $p=.015$). За разлика от DHEA-S обаче се установява умерена корелация на отношението К/Д с резултата от androtest ($r_s=.357$, $p=.038$). Кортизолът като самостоятелно измерване на показва описаната корелация ($r_s=.104$, $p=.552$).

От проведеня стъпков регресионен анализ за К/Д установихме, че след корекция спрямо възрастта, захарният диабет остава значим предиктор ($\beta=.453$, $p<.001$). Множественият линеен регресионен модел, включващ възрастта и захарния диабет, предвижда 36.4% от стойността на отношението К/Д ($R^2=.364$, $F=18.910$, $p<.001$).



Фигура 4



Фигура 5

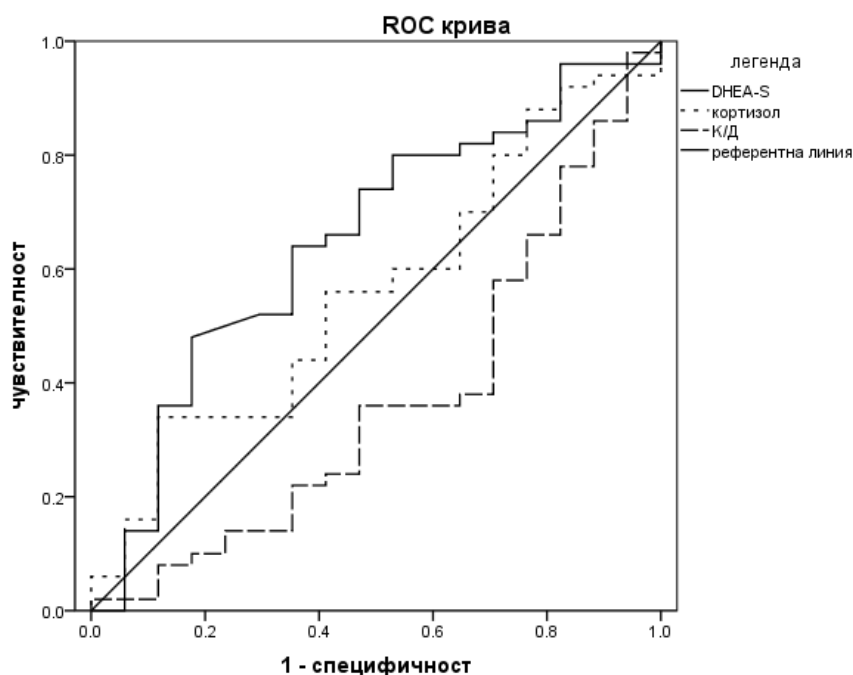
След коригиране спрямо ЗД и възрастта, тютюнопушенето се асоциира с по-високо отношение К/Д ($\beta=.225$, $p=.026$).

Сърдечната честота демонстрира асоциация с нивата на LH ($r_s=-.278$ $p=.023$). Свободният естрадиол е другият хормонален параметър, корелиращ с някои от хемодинамичните показатели – слаба положителна корелация със систолното АН ($r_s=.250$ $p=.036$).

В групата на ОКС се установява средна по сила негативна корелация между резултата от структурираното интервю androtest и стойностите на DHEA-S ($r_s=-.332$ $p=.05$), свободния и бионаличния Т в процент (съотв. $r_s=-.346$ $p=.042$ и $r_s=-.377$

$p=.025$), както и положителна със съотношението К/Д ($r_s=-.357$ $p=.038$). Резултатите от IIEF-5, както и HADS, не показаха асоциация с никой от изследваните хормонални показатели. IIEF5 корелира отрицателно с HADS скор за тревожност и депресия, съответно $r_s=-.473$, $p=0.005$ и $r_s=0.498$ $p=.003$. IIEF-5 корелира позитивно с резултата от androtest ($r_s=-.389$, $p=.021$)

Бе проведен ROC анализ, представен на *Фигура 8*, с цел да се установи кои от хормоналните показатели, изследвани в нашата кохорта, биха могли да предвидят наличието на ST-елевация у пациент с ОКС.



Фигура 6. Roc крива за предиктори за ST-елевация в групата на ОКС

Най голяма площ под кривата имаше DHEA-S - 65.1%. За кортизол и К/Д площта под кривата е значимо по-малка, съответно .560 и .369. При стойност за DHEA-S 1.25 $\mu\text{mol/l}$ $se=.940$, $sp=.176$. При стойност 6.32 $\mu\text{mol/l}$ $se=.140$, $sp=.941$. При стойност над 6.32 $\mu\text{mol/l}$ би могло да се изключи в 94.1% наличието на ST-елевация при пациент с ОМИ. Докато при стойност под 1.25 $\mu\text{mol/l}$ ST-елевацията се доказва в 94% от пациентите. Използвайки долната референтна граница 1.17 $\mu\text{mol/l}$, се установява чувствителност 70.0% и специфичност 52.9%.

3.5. Корелации между хормоналните и биохимични показатели

На таблици 15 и 16 са представени корелационните коефициенти и статистическата им значимост за асоциациите между хормоналните стойности и някои биохимични показатели, изследвани в групата ОКС.

Таблица 15. Корелации на хормоналните показатели с биохимични показатели

	HDL	тропонин	eGFR	ТГ	AST	ALT
oT	$r_s=.222$ $p=.063$	$r_s=-.217$ $p=.067$	$r_s= 0.126$ $p=.292$	$r_s=-.09$ $p=.459$	$r_s=-.003$ $p=.987$	$r_s=-.179$ $p=.224$
SHBG	$r_s=.182$ $p=.130$	$r_s=.050$ $p=.675$	$r_s= -.155$ $p=.192$	$r_s=-.223$ $p=.068$	$r_s=-.036$ $p=.816$	$r_s=-.507$ $p<.000$
Албумин	$r_s=.114$ $p=.345$	$r_s=-.105$ $p=.380$	$r_s=.071$ $p=.555$	$r_s=.240$ $p=.049$	$r_s=-.010$ $p=.949$	$r_s=.021$ $p=.887$
естрадиол	$r_s=.133$ $p=.269$	$r_s=-.044$ $p=.711$	$r_s=.034$ $p=.779$	$r_s=.119$ $p=.332$	$r_s=-.246$ $p=.107$	$r_s=-.177$ $p=.229$
DHEA-S	$r_s=.056$ $p=.650$	$r_s=.149$ $p=.219$	$r_s=.472$ $p<.001$	$r_s=.027$ $p=.830$	$r_s=-.097$ $p=.532$	$r_s=-.017$ $p=.908$
LH	$r_s=-.224$ $p=.067$	$r_s=-.176$ $p=.148$	$r_s= -.052$ $p=.669$	$r_s=.124$ $p=.322$	$r_s=-.230$ $p=.142$	$r_s=.011$ $p=.944$
Кортизол	$r_s=.089$ $p=.461$	$r_s=.077$ $p=.520$	$r_s= -.037$ $p=.760$	$r_s=.113$ $p=.361$	$r_s=-.219$ $p=.154$	$r_s=-.038$ $p=.798$
свТ nmol/l	$r_s=.149$ $p=.214$	$r_s=-.266$ $p=.024$	$r_s=.220$ $p=.064$	$r_s=-.047$ $p=.705$	$r_s=-.076$ $p=.624$	$r_s=-.038$ $p=.800$
свТ %	$r_s=-.132$ $p=.273$	$r_s=-.114$ $p=.340$	$r_s=.168$ $p=.159$	$r_s=.066$ $p=.593$	$r_s=-.028$ $p=.856$	$r_s=.417$ $p=.003$
биот nmol/l	$r_s=.188$ $p=.116$	$r_s=-.293$ $p=.012$	$r_s=.200$ $p=.091$	$r_s=.025$ $p=.840$	$r_s=.006$ $p=.967$	$r_s=-.032$ $p=.831$
биот %	$r_s=-.081$ $p=.503$	$r_s=-.111$ $p=.354$	$r_s=.180$ $p=.130$	$r_s=.180$ $p=.141$	$r_s=-.048$ $p=-.758$	$r_s=.447$ $p=.001$
К/Д	$r_s=-.153$ $p=.209$	$r_s=-.148$ $p=.223$	$r_s=-.394$ $p=.001$	$r_s=-.122$ $p=.328$	$r_s=-.135$ $p=.389$	$r_s=-.020$ $p=.892$
oT/oE	$r_s=.143$ $p=.235$	$r_s=-.118$ $p=.325$	$r_s=.227$ $p=.055$	$r_s=-.204$ $p=.095$	$r_s=.296$ $p=.05$	$r_s=.016$ $p=.912$
свЕ	$r_s=.087$ $p=.468$	$r_s=-.064$ $p=.596$	$r_s=.084$ $p=.484$	$r_s=.173$ $p=.159$	$r_s=-.224$ $p=.144$	$r_s=-.079$ $p=.593$
свЕ %	$r_s=-.099$ $p=.410$	$r_s=-.081$ $p=.497$	$r_s=.231$ $p=.051$	$r_s=.145$ $p=.239$	$r_s=.043$ $p=.784$	$r_s=.408$ $p=.004$
свТ / свЕ	$r_s=.076$ $p=.528$	$r_s=-.137$ $p=.251$	$r_s=.173$ $p=.145$	$r_s=-.175$ $p=.153$	$r_s=.146$ $p=.343$	$r_s=.090$ $p=.544$
oT / LH	$r_s=.422$ $p<.001$	$r_s=.025$ $p=.838$	$r_s=.173$ $p=.145$	$r_s=-.248$ $p=.043$	$r_s=.328$ $p=.032$	$r_s=-.130$ $p=.385$
свТ / LH	$r_s=.420$ $P<.001$	$r_s=.003$ $p=.983$	$r_s=.233$ $p=.055$	$r_s=-.296$ $p=.017$	$r_s=.308$ $p=.050$	$r_s=.019$ $p=.903$

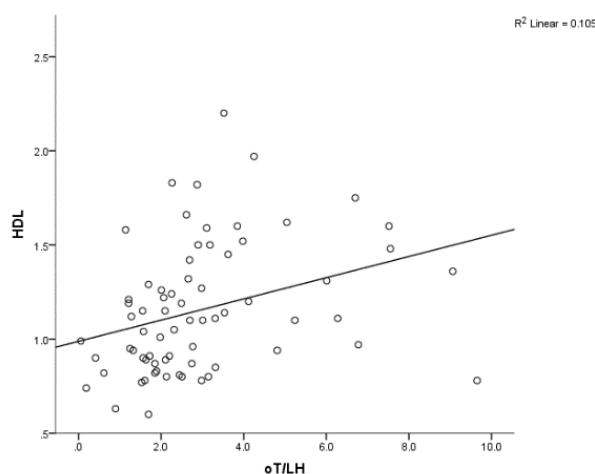
Таблица 16. Корелации на хормоналните показатели с някои показатели от ПКК и биохимичните изследвания в група ОКС

	хемоглобин	левкоцити	тромбоцити	НТС	СК-МВ	СК
oT	$r_s=.126$ $p=.298$	$r_s= -.126$ $p=.300$	$r_s= -.099$ $p=.414$	$r_s=.091$ $p=.455$	$r_s=-.135$ $p=.263$	$r_s=-.210$ $p=.135$
SHBG	$r_s=.003$ $p=.980$	$r_s= -.041$ $p=.735$	$r_s= -.249$ $p=.038$	$r_s=.013$ $p=.912$	$r_s=-.089$ $p=.462$	$r_s=-.075$ $p=.595$
Албумин	$r_s= -.090$ $p=.459$	$r_s= -.023$ $p=.848$	$r_s=.175$ $p=.148$	$r_s= -.129$ $p=.288$	$r_s=-.180$ $p=.132$	$r_s=-.120$ $p=.395$
oE	$r_s=.058$ $p=.633$	$r_s= -.273$ $p=.022$	$r_s= -.131$ $p=.281$	$r_s=.035$ $p=.773$	$r_s=-.378$ $p=.001$	$r_s=-.322$ $p=.020$
DHEA-S	$r_s=.260$ $p=.032$	$r_s=.020$ $p=.875$	$r_s=.279$ $p=.021$	$r_s=.099$ $p=.421$	$r_s=.026$ $p=.830$	$r_s=.026$ $p=.853$
LH	$r_s= -.244$ $p=.046$	$r_s=.008$ $p=.949$	$r_s= -.075$ $p=.544$	$r_s= -.255$ $p=.037$	$r_s=-.210$ $p=.085$	$r_s=-.213$ $p=.137$
кортизол	$r_s= -.184$ $p=.127$	$r_s=.077$ $p=.524$	$r_s=.214$ $p=.075$	$r_s=-.253$ $p=.035$	$r_s=.100$ $p=.404$	$r_s=.041$ $p=.774$
свТ	$r_s=.128$ $p=.289$	$r_s= -.088$ $p=.471$	$r_s=.011$ $p=.930$	$r_s=.080$ $p=.508$	$r_s=-.094$ $p=.434$	$r_s=-.215$ $p=.126$
свТ%	$r_s=.059$ $p=.626$	$r_s=.031$ $p=.796$	$r_s=.249$ $p=.038$	$r_s=.029$ $p=.812$	$r_s=.063$ $p=.599$	$r_s=.016$ $p=.910$
биоТ	$r_s=.107$ $p=.378$	$r_s= -.083$ $p=.494$	$r_s=.007$ $p=.955$	$r_s=.044$ $p=.716$	$r_s=-.120$ $p=.319$	$r_s=-.248$ $p=.077$
биоТ %	$r_s=.028$ $p=.816$	$r_s=.037$ $p=.764$	$r_s=.264$ $p=-.027$	$r_s= -.002$ $p=.989$	$r_s=.020$ $p=.866$	$r_s=-.021$ $p=.880$
К / Д	$r_s= -.244$ $p=.045$	$r_s=.056$ $p=.653$	$r_s= -.168$ $p=.170$	$r_s= -.153$ $p=.212$	$r_s=-.075$ $p=.538$	$r_s=-.012$ $p=.932$
oT / oE	$r_s=.086$ $p=.477$	$r_s=.054$ $p=.658$	$r_s= -.109$ $p=.369$	$r_s=.092$ $p=.451$	$r_s=.133$ $p=.270$	$r_s=.094$ $p=.509$
свЕ	$r_s=.058$ $p=.631$	$r_s=-.258$ $p=.031$	$r_s=-.093$ $p=.442$	$r_s=.043$ $p=.724$	$r_s=-.355$ $p=.002$	$r_s=-.301$ $p=.030$
свЕ %	$r_s=.049$ $p=.688$	$r_s=-.035$ $p=.774$	$r_s=.167$ $p=.166$	$r_s=.039$ $p=.748$	$r_s=.076$ $p=.527$	$r_s=-.007$ $p=.963$
свТ / свЕ	$r_s=.073$ $p=.547$	$r_s=.170$ $p=.159$	$r_s=.118$ $p=.331$	$r_s=.031$ $p=.800$	$r_s=.139$ $p=.246$	$r_s=.097$ $p=.492$
oT / LH	$r_s=.295$ $p=.014$	$r_s=-.131$ $p=.282$	$r_s=-.086$ $p=.483$	$r_s=.231$ $p=.057$	$r_s=.029$ $p=.812$	$r_s=.016$ $p=.910$
свТ / LH	$r_s=.238$ $p=.054$	$r_s=-.102$ $p=.416$	$r_s=-.078$ $p=.536$	$r_s=.154$ $p=.217$	$r_s=.083$ $p=.504$	$r_s=.060$ $p=.684$

Установи се негативна корелационна зависимост между нивата на DHEA-S и серумния креатинин ($r_s=-.383$ $p<.001$) и умерена положителна с изчислената гломерулна филтрация ($r_s=.472$ $p<.001$) (Таблица 15).

В хода на нашето изследване се установи негативна асоциация между нивата на SHBG и стойността на АЛАТ ($r_s = -.507$ $p < .000$). Корелационният анализ демонстрира и положителна асоциация на свТ%, биоТ% и свЕ% с АЛАТ (Таблица 15). Проведохме стъпков регресионен анализ, контролирайки за стойността на АЛАТ. Спрямо чернодробната функция възрастта, анамнезата за тютюнопушене и GRACE скорът губят статистическата си значимост ($p > .051$).

Установи се умерена положителна корелация между HDL и съотношенията оТ/ЛН и свТ/ЛН ($r_s = .422$ $p < .001$ и $r_s = .420$ $P < .001$) (Фигура 9) (Таблица 15).



Фигура 7

След контролиране спрямо приема на статин персистира позитивната корелация между оТ/ЛН и HDL ($r = .435$, $p < .001$) и свТ/ЛН и HDL ($r = .397$, $p = .001$). Статистическият анализ демонстрира и асоциацията на оТ/ЛН и свТ/ЛН с триглицеридите (Таблица 15). След контролиране спрямо приема на статин оТ/ЛН и свТ/ЛН стават незначими предиктори за нивата на ТГ ($p > .05$). Корелации с LDL и общият холестерол в група ОКС не бяха установени.

Бионаличният и свободният Т демонстрират слаба негативна корелация със стойността на тропонина (съотв. $r_s = -.293$, $p = .012$ и $r_s = -.266$, $p = .024$) (Таблица 15). По отношение на естрогените както общият, така и свободният естрадиол демонстрират умерена по сила негативна обратна връзка със стойностите на КФК и КК-МБ (Таблица 16).

С оглед на по-детайлно изследване на зависимостите на DHEA-S бе проведена множествена линейна регресия. Стана ясно, че спрямо възрастта eGFR запазва предиктивната си стойност ($\beta = -.024$, $p = .04$.) Двамата показателя определят стойността на DHEA-S в 33.6% ($R^2 = .336$, $F = 16.923$, $p < .001$).

3.6. Хормонални показатели

В таблици 17-19 са представени в корелациите между хормоналните показатели в групата на ОКС.

Таблица 17. Корелации между хормоналните показатели в група ОКС

	oT	SHBG	албумин	oE	DHEA-S	LH	кортизол	свТ
oT	1	r=.364 p=.002	r=-.004 p=.975	r_s=.369 p=.001	r _s =.028 p=.815	r_s=.327 p=.006	r=-.184 p=.121	r=.901 p<.001
SHBG		1	r=-.122 p=.309	r _s =.135 p=.257	r _s =-.231 p=.054	r _s =.116 p=.342	r=-.078 p=.517	r=.034 p=.779
албумин			1	r _s =.043 p=.721	r _s =.185 p=.126	r _s =-.159 p=.192	r=.248 p=.035	r=.014 p=.905
oE				1	r _s =.092 p=.448	r _s =.092 p=.453	r _s =-.079 p=.508	r_s=.327 p=.005
DHEA-S					1	r _s =-.114 p=.359	r _s =.148 p=.221	r _s =.136 p=.261
LH						1	r _s =-.045 p=.713	r_s=.308 p=.010
кортизол							1	r=-.144 p=.227
свТ								1

Таблица 18. Корелации между хормоналните показатели в група ОКС

	свТ %	биоТ	биоТ%	К / Д	oT / oE	свЕ
oT	r _s =-.083 p=.488	r_s=.897 p<.001	r _s =-.131 p=.273	r _s =-.025 p=.837	r_s=.636 p<.001	r=.291 p=.013
SHBG	r_s=-.901 p<.001	r _s =-.029 p=.811	r_s=-.903 p<.001	r _s =.228 p=.050	r_s=.253 p=.032	r=-.064 p=.596
албумин	r _s =-.030 p=.802	r _s =.119 p=.317	r_s=.316 p=.007	r _s =-.227 p=.059	r _s =-.040 p=.741	r=.097 p=.416
oE	r _s =-.046 p=.702	r_s=.360 p=.002	r _s =-.052 p=.667	r _s =-.092 p=.450	r_s=-.303 p=.010	r_s=.974 p<.001
DHEA	r_s=.240 p=.045	r _s =.132 p=.276	r_s=.307 p=.010	r_s=-.856 p<.001	r _s =-.046 p=.704	r _s =.115 p=.344
LH	r _s =.004 p=.971	r_s=.254 p=.035	r _s =-.053 p=.666	r _s =.219 p=.075	r_s=.251 p=.037	r _s =.078 p=.523
кортизол	r _s =-.003 p=.981	r _s =-.133 p=.266	r _s =.132 p=.269	r _s =.173 p=.153	r _s =-.116 p=.332	r=-.112 p=.350
свТ	r_s=.246 p=.038	r_s=.973 p<.001	r _s =.180 p=.131	r _s =-.106 p=.382	r_s=.557 p<.001	r=.353 p=.002
свТ %	1	r_s=.247 p=.036	r_s=.897 p<.001	r _s =-.185 p=.126	r _s =-.164 p=.169	r=.353 p=.002
биоТ		1	r _s =.231 p=.051	r _s =-.145 p=.231	r_s=.517 p<.001	r_s=.368 p=.001
биоТ %			1	r_s=-.280	r _s =-.186	r _s =.113

	p=.019	p=.117	p=.344
К/Д	1	$r_s=.044$ p=.717	$r_s=-.121$ p=.319
oT / oE		1	$r_s=-.349$ p=.003
свЕ			1

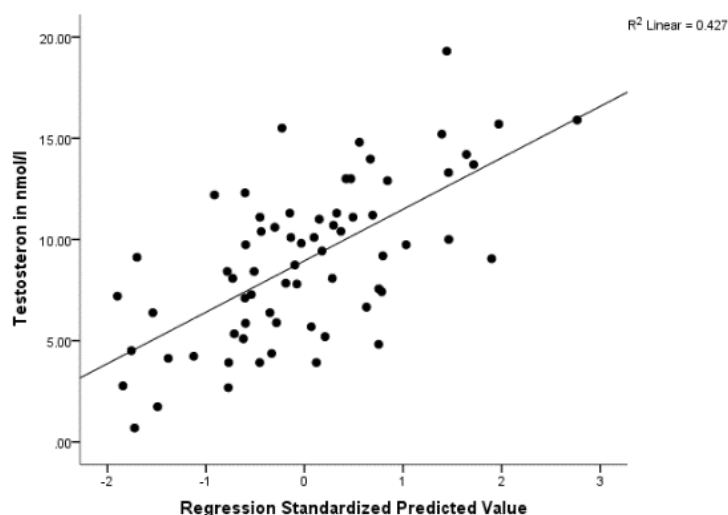
Таблица 19. Корелации между хормоналните показатели в група ОКС

	свЕ %	свТ/ свЕ	oT / LH	свТ / LH
oT	$r_s=-.246$ p=.037	$r_s=.587$ p<.001	$r_s=.494$ p<.001	$r_s=.365$ p=.002
SHBG	$r_s=-.920$ p<.001	$r_s=-.006$ p=.963	$r_s=.198$ p=.098	$r_s=-.137$ p=.265
албумин	$r_s=.153$ p=.199	$r_s=-.012$ p=.919	$r_s=.151$ p=.207	$r_s=.116$ p=.345
oE	$r_s=-.065$ p=.588	$r_s=-.414$ p<.001	$r_s=.303$ p=.010	$r_s=.318$ p=.008
DHEA-S	$r_s=.203$ p=.091	$r_s=.061$ p=.618	$r_s=.103$ p=.398	$r_s=.154$ p=.218
LH	$r_s=-.141$ p=.249	$r_s=.262$ p=.030	$r_s=-.543$ p<.001	$r_s=-.535$ p<.001
кортизол	$r_s=.058$ p=.626	$r_s=-.118$ p=.323	$r_s=-.136$ p=.258	$r_s=-.044$ p=.723
свТ	$r_s=.064$ p=.592	$r_s=.619$ p<.001	$r_s=.433$ p<.001	$r_s=.441$ p<.001
свТ %	$r_s=.824$ p<.001	$r_s=.201$ p=.091	$r_s=-.101$ p=.402	$r_s=.248$ p=.041
биоТ	$r_s=.107$ p=.370	$r_s=.574$ p<.001	$r_s=.469$ p<.001	$r_s=.472$ p<.001
био Т %	$r_s=.826$ p<.001	$r_s=.149$ p=.211	$r_s=-.086$ p=.473	$r_s=.214$ p=.080
К / Д	$r_s=-.221$ p=.067	$r_s=-.018$ p=.885	$r_s=-.189$ p=.119	$r_s=-.201$ p=.106
oT / oE	$r_s=-.174$ p=.144	$r_s=.763$ p<.001	$r_s=.251$ p=.035	$r_s=.112$ p=.363
свЕ	$r_s=.131$ p=.273	$r_s=-.439$ p<.001	$r_s=.251$ p=.035	$r_s=.334$ p=.005
свЕ %	1	$r_s=-.077$ p=.521	$r_s=-.115$ p=.338	$r_s=.221$ p=.070
свТ / свЕ		1	$r_s=.205$ p=.086	$r_s=.161$ p=.190
oT / LH			1	$r_s=.912$ p<.001
свТ / LH				1

*Резултатите са описани по показател и в тази връзка не са представени под всяка таблица.

Установи се корелация със средна сила между нивата на общия тестостерон с оЕ ($r_s=.369$, $p=.001$), на оТ с LH ($r_s=.327$, $p=.006$) (Таблица 17) и слаба корелация между оТ и свЕ в абсолютна стойност ($r_s=.297$, $p=.011$) (Таблица 18) и в проценти – свЕ% ($r_s=-.246$, $p=.037$) (Таблица 19). Тези зависимости са на фона на корелацията на оТ с SHBG ($r=.364$ $p=.002$) (Таблица 17).

Предвид описаните корелации проведохме множествена линейна регресия, използвайки променливите LH, оЕ и SHBG. Моделът е статистически значим, като хормоналните стойности определят оТ в 31.9% ($R^2=.319$, $F=10.003$, $p<.001$). За да оценим ефекта на ST-елевацията върху стойността на Т, проведохме мултирегресионен стъпков анализ, включващ стойността на оЕ, SHBG, LH и ST-елевацията. При контролиране спрямо нивата на хормоните регресионният коефициент за ST-елевацията ($\beta=-.330$, $p=.001$) остава статистически значим. Добавянето на ST-елевацията подобрява предиктивната стойност на модела с 10.8%. Включвайки и четирите променливи в регресионния модел, установихме, че стойността на оТ се определя в 42.7% от споменатите променливи (Фигура 10).



Фигура 8

По отношение на биоТ се установи слаба положителна корелационна зависимост с нивата на LH ($r_s=.254$, $p=.035$) (Таблица 18). Посочената зависимост е по-слаба в сравнение на корелациите на оТ с LH. БиоТ корелира с оЕ, с коефициент на корелация r_o , сравним с този между оТ и оЕ ($r_s=.360$, $p=.002$) (Таблица 17). От друга страна, корелацията на биоТ със свЕ ($r_s=.368$, $p=.001$) е по-силна от тази между оТ и свЕ. Това се отдава на факта, че и двете стойности (на биоТ и свЕ) са в пряка зависимост от тази на SHBG.

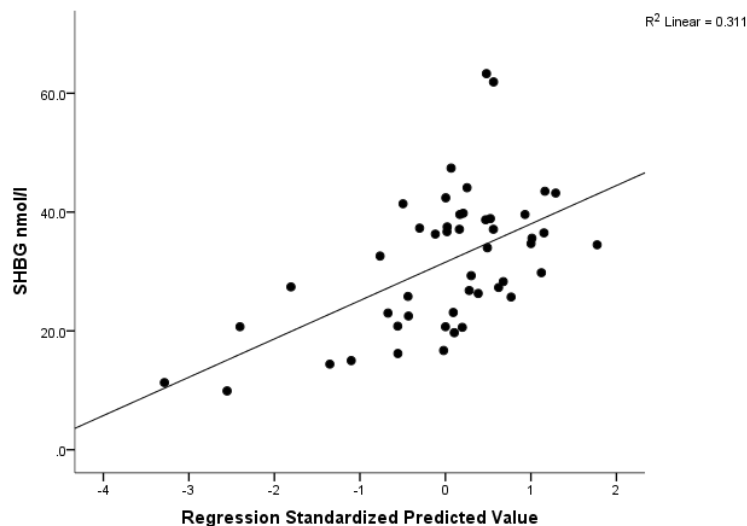
Процентната стойност на биoT се асоциира със стойността на DHEA-S ($r_s=.307$, $p=.010$), без това да е вследствие на статистически значима корелация с SHBG. Слаба корелационна зависимост се наблюдава и с отношението К/Д ($r_s=-.280$, $p=.019$) (Таблица 18).

СвТ демонстрира корелационни коефициенти, подобни на тези на oT. СвТ, сходно на биoT, корелира умерено със све ($r_s=.330$, $p=.005$). Стойността на свТ в проценти, също както и биoT %, корелира слабо с DHEA-S ($r_s=.240$, $p=.045$) (Таблица 18).

В групата на ОКС се установи умерена положителна корелация между SHBG и oT ($r=.364$, $p=.002$) и слаба такава с отношението oT/oE ($r_s=.253$, $p=.032$). Корелация с oE не се наблюдава в тази група (Таблица 18).

Между SHBG и GRACE се установява умерена положителна корелация. Така при по-високи стойности на SHBG има по-лош рисков профил на пациента. След коригиране спрямо нивото на DHEA-S, SHBG губи своята статистическа значимост за определяне на нивата на GRACE ($\beta=-.335$, $p=.055$). При провеждане на стъпков линейен регресионен анализ се установи, че при добавяне на DHEA-S и албумин към SHBG може да се предвиди 22.9% от вариациите на GRACE скор ($F=7.627$, $p<.001$). В посочения модел SHBG има гранична статистическа значимост с $\beta=.221$ и $p=.053$. Установихме корелация с гранична статистическа значимост на SHBG с отношението К/Д ($r_s=.228$, $p=.050$) и SHBG ($r_s=-.231$, $p=.054$).

За да се оцени ефектът на oT и възрастта върху нивото на SHBG, бе проведен линейен регресионен анализ. От него се установи, че както oT ($\beta=.859$, $p=.003$), така и възрастта ($\beta=.121$, $p=.003$) са значими предиктори за нивото на SHBG в ранния период на ОКС. Тези два показателя обясняват 23.9% от вариацията в SHBG ($R^2=.239$, $F=10.809$, $p<.001$). Добавяйки стойността на АЛАТ към регресионния модел, стойността на възрастта като предиктор за нивата на SHBG става статистически незначима ($\beta=.255$, $p=.093$). Моделът на множествена линейна регресия, включващ стойността на АЛАТ и с-та на oT, обяснява вариацията в стойността на SHBG в 31.1% ($R^2=.311$, $F=10.156$, $p<.001$) (Фигура 11).



Фигура 9

Проверихме и асоциацията между SHBG и GRACE скор. Между двата показателя се установява умерена положителна корелация и самостоятелно SHBG е отговорен за 9.7% от вариациите на GRACE. Така при по-високи стойности на SHBG има по-лош рисков профил на пациента. При провеждане на стъпков линеен регресионен анализ се установи, че при добавяне на DHEA-S и албумин към SHBG се постига по-добър прогностичен модел, отколкото SHBG самостоятелно и може да се предвиди 22.9% от вариациите на GRACE скор ($F=7.627$, $p<.001$). В посочения модел стойността на SHBG има гранична статистическа значимост с $\beta=.221$ и $p=.05$.

В групата на ОКС LH корелира слабо със стойността на отношението оТ/оЕ ($r_s=.251$, $p=.037$) и свТ/свЕ ($r_s=.262$, $p=.03$) (Таблица 18, 19). В групата на ОКС оЕ корелира положително с отношението свТ/LH ($r_s=.305$, $p=.012$). Свободният Е демонстрира по-силна корелация със същото отношение ($r_s=0.335$, $p=.005$) (Таблица 19).

3.7. Динамика на андрогените след ОКС

С цел да се провери ефекта на времето върху хормоналните нива бе използван t-тест за зависими извадки, предвид нормалното разпределение на данните. Резултатите са представени на таблици 20 и 21.

Установи се, че няма статистически значим ефект на времето за изследваните показатели (Таблица 20).

Бе проведено моделиране на резултатите чрез bootstrapping техника в SPSS (Таблица 21). В резултат на това някои разлики придобиха статистическа значимост.

Таблица 20. Резултати от t-тест на Стюдънт за изследваните показатели при проследените пациенти

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)	cohen's d
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
				Lower	Upper				
ИТМ	.4533333	2.3733240	.6127896	-.8609697	1.7676363	.740	14	.472	0.191
Testosteron	-1.2058824	3.6165938	.8771528	-3.0653633	.6535986	-1.375	16	.188	-0.333
SHBG	.6500000	8.2966660	2.0741665	-3.7709812	5.0709812	.313	15	.758	0.078
свTestosterone	-.0001938	.0862024	.0215506	-.0461278	.0457403	-.009	15	.993	-0.002
свТ %	.1687500	.4827681	.1206920	-.0884989	.4259989	1.398	15	.182	0.350
Био Т	-.40313	2.15330	.53833	-1.55054	.74429	-.749	15	.466	-0.199
Био Т %	.2125000	13.3965605	3.3491401	-6.9260232	7.3510232	.063	15	.950	0.016
DHEA-S	.7237500	1.7486752	.4371688	-.2080532	1.6555532	1.656	15	.119	0.414
ejection fraction	-5.313	10.799	2.700	-11.067	.442	-1.968	15	.068	-0.492

Таблица 21. Резултати от t-тест за зависими извадки при bootstrapping за изследваните в хода на проследяването хормонални показатели

	средна стойност	Bootstrap					
		Bias	Std. Error	t	значимост (2-tailed)	95% доверителен интервал	
						долна граница	горна граница
oT	-1.3241379	.0231931	.6733096	-1.966	.057	-2.6196201	-.0476356
SHBG	.3413793	.0682034	1.5473014	0.220	.655	-2.7577447	3.3307717
свТ	.0050310	-.0002287	.0153151	0.328	.990	-.0266490	.0350982
свТ%	.2000000	-.0049569	.0876888	2.281	.038	.0318555	.3744477
биоТ	-.31138	-.00630	.38762	-0.803	.290	-1.10637	.42645
биоТ %	.6862069	-.1152862	2.4616281	0.279	.928	-3.7779087	5.6822330
DHEA-S	.6706897	.0065210	.3229835	2.076	.024	.1127761	1.3611428

Промяната на свободния тестостерон в процент в изходната извадка не достига статистическа значимост - $t(15)=1.398$, $p=.182$, $d=-0.333$. След моделиране разликата достига статистическа значимост при $t = 2.281$, $p=.038$ с умерена големина на ефекта $d=.389$. След моделиране разлика се установи и за нивото на DHEA-S. Изходна тест на Стюдънт е с $t=-1.077$, $p=.290$ и големина на ефекта $d=0.414$. При моделиране разликата придоби статистическа значимост с $t=2.076$ при $p=.024$ и сходна големина на ефекта $d=0.421$. За общия тестостерон не се установи статистически значимост и след bootstrapping, но се очертава тенденция за промяна във времето ($t=-1.974$, $p=.057$, $d=-.339$).

В обобщение на проследяването на пациентите:

1. Не се установи статистически значима разлика в хормоналните показатели при проследяване на част от пациентите, наблюдава се тенденция за покачване на стойността на оТ.
2. При моделиране на резултатите се установява статистически значимо повишаване на свТ% с времето и намаляване на DHEA-S.

4. Хроничен коронарен синдром (ХКС)

4.1. Захарен диабет и ХКС

Изследвайки пациентите с ХКС в зависимост от наличието на ЗД в групата на ХКС, се установяват някои разлики, представени на Таблица 22.

Таблица 22. Разлики в хормоналните показатели в зависимост от наличието на ЗД в група ХК

	ЗД n=11	без ЗД n=16	t/ U p-value
Възраст	59.55±7 (54.84-64.25)	58.38 ±9.458 (53.34-63.41)	t=-.801 p=.430
оТ	7.64 ±3.07 (5.58-9.7)	12.24 ±3.55 (10.34-14.13)	t=2.827 p=.008
SHBG	25.51 ±9.57 (19.08-31.94)	42.36 ±15.08 (34.32-50.39)	t=3.042 p=.005
оЕ	176.4 ±67.73 (130.9-221.89)	182.45 ±83.55 (137.93-226.97)	U=96 p=.583
DHEA-S	2.29 ±1.56 (1.24-3.34)	2.95 ±1.98 (1.89-4.01)	U=109 p=.815
кортизол	462.94±104.88 (392.48-533.4)	409.33 ±177.58 (314.71-503.95)	U=-.568 p=.574
ЛН	3.37 ±1.65 (2.26-4.48)	3.41 ±.99 (2.88-3.93)	t=-.171 p=.865
свТ	.172 ±.079 (.118-.225)	.211 ±.048 (.185-.237)	t=1.202 p=.239
свТ %	2.25 ±.35 (2.01-2.48)	1.78 ±.33 (1.61-1.95)	t=-2.989 p=.006
БиоТ	4.05 ±1.90 (2.78-5.33)	4.92 ±1.34 (4.21-5.64)	t=.979 p=.335
БиоТ %	53.61 ±10.32 (46.68-60.54)	41.74 ±10.49 (36.15-47.33)	t=-2.812 p=.009
К/Д	.299 ±.183 (.176-.422)	.213 ±.167 (.124-.302)	U=81 p=.438
оТ/оЕ	47.02 ±19.572 (33.876-60.173)	74.875 ±31.209 (58.245-91.505)	U=63 p=.054

свЕ	4.84 ±1.81 (3.62-6.06)	4.39 ±1.77 (3.45-5.33)	t=-.599 p=.554
свЕ%	2.76 ±.22 (2.62-2.91)	2.43 ±.27 (2.29-2.57)	U=47 p=.008
свТ/свЕ	.038 ±.017 (.027-.050)	.054 ±.020 (.043-.064)	t=1.438 p=.161
оТ/ЛН	2.871 ±1.751 (1.694-4.047)	3.735 ±1.113 (3.142-4.328)	t=1.864 p=.072
свТ/ЛН	.061 ±.031 (.040-.082)	.066 ±.023 (.054-.078)	t=-.034 p=.973

Разликите в нивата на оТ и SHBG са статистически значимо по-високи в групата на пациентите без ЗД (съотв. t=2.827 p=.008 и t=3.042 p=.005). Използвайки t-тест на Стюдънт, отчетохме и статистически значима разлика в нивото на свТ% и биоТ, като и за двата показателя стойността за пациентите със ЗД е по-висока. Разлика установихме и в нивата на свЕ% между двете подгрупи (U=47 p=.008). От хормоналните съотношения не установихме статистически значима разлика. Отношенията оТ/оЕ и оТ/ЛН показва тенденция за разлика при съответно U=63, p=0.54 и t=1.864 p=.072. Описаните разлики са на фона статистически неразличима средна възраст. За DHEA-S също не се установи разлика между двете групи.

4.2. Клинични показатели

Статистически значимите корелации между хормонални и клинични показатели са представени на Таблица 23.

Таблица 23. Корелация на хормоналните показатели с наличието на ЗД, ФИ, ИТМ и възрастта

	ЗД тип 2	ФИ %	ИТМ	Възраст
оТ	r_s=-.490 p=.005	r=.276 p=.141	r_s=-.491 p=.008	r=0.0615 p=.742
SHBG	r_s=-.501 p=.004	r=.089 p=.638	r=-.241 p=.216	r=0.217 p=.240
албумин	r _s =.218 p=.232	r=-.242 p=.190	r=.106 p=.583	r=-0.274 p=.130
оЕ	r _s =-.106 p=.572	r _s =-0.091 p=.632	r _s =.074 p=.709	r _s =-.201 p=.279
DHEA-S	r _s =-.046 p=.801	r _s =.158 p=.396	r _s =-.169 p=.382	r _s =-.283 p=.117
ЛН	r _s =-.046 p=.801	r=-.009 p=.960	r=-.052 p=.787	r=-.479 p=.006
кортизол	r _s =.060 p=.747	r=-.345 p=.062	r=.034 p=.864	r=-0.0003 p=.998

свТ	$r_s = -.303$ $p = .092$	$r = .341$ $p = .061$	$r = -.280$ $p = .141$	$r = 0.26957$ $p = .143$
свТ %	$r_s = .460$ $p = .008$	$r = -.145$ $p = .437$	$r = .285$ $p = .134$	$r = -0.0979$ $p = .594$
биоТ	$r_s = -.260$ $p = .150$	$r = .244$ $p = .186$	$r = -.245$ $p = .200$	$r = -0.2295$ $p = .206$
биоТ %	$r_s = .460$ $p = .008$	$r = -.212$ $p = .252$	$r = .268$ $p = .160$	$r = -0.1916$ $p = .294$
К/Д	$r_s = .153$ $p = .428$	$r_s = -.181$ $p = .356$	$r_s = .162$ $p = .428$	$r = -0.309$ $p = .085$
оТ/оЕ	$r_s = -.354$ $p = .051$	$r_s = .410$ $p = .024$	$r_s = -.554$ $p = .002$	$r_s = .243$ $p = .188$
свЕ	$r_s = .092$ $p = .629$	$r = -.057$ $p = .769$	$r = .394$ $p = .042$	$r = -0.2161$ $p = .251$
свЕ%	$r_s = .475$ $p = .007$	$r_s = -.191$ $p = .311$	$r_s = .410$ $p = .030$	$r_s = -.383$ $p = .033$
свТ/свЕ	$r_s = -.264$ $p = .152$	$r = .366$ $p = .047$	$r = -.502$ $p = .006$	$r = 0.2526$ $p = .170$
оТ/ЛН	$r_s = -.381$ $p = .031$	$r = .277$ $p = .131$	$r = -.269$ $p = .159$	$r = -0.0878$ $p = .633$
свТ/ЛН	$r_s = .052$ $p = .785$	$r = .137$ $p = .477$	$r = -.084$ $p = .672$	$r = -0.093$ $p = .626$

В групата на ХКС се отчита средна негативна взаимовръзка между оТ и наличието на ЗД ($r_s = -.490$, $p = .005$). Умерена негативна корелация се отчете и между оТ и ИТМ ($r_s = -.491$, $p = .008$). Абсолютната стойност на свТ и биоТ не показваха линейна зависимост с изследваните характеристики на пациентите. За свТ се установява тенденция за асоциация с ФИ, без тя да достига статистическа значимост ($r = .341$, $p = .061$). Процентното съотношение на свТ% и биоТ% обаче, подобно на оТ, се свързва с анамнезата за ЗД (съответно за свТ%: $r_s = .460$, $p = .008$ и за биоТ%: $r_s = .460$, $p = .008$). Тези наблюдения са в контекста на силна асоциация на SHBG с наличието на ЗД ($r_s = -.501$, $p = .004$) (Таблица 23).

Свободният Е, но не и общият Е, корелира позитивно с ИТМ ($r = .394$, $p = .042$). Процентната стойност на свободния естрадиол, подобно на оТ% и свТ%, корелира с наличието на захарен диабет в групата на ХКС ($r_s = .475$, $p = .007$). Тези зависимости се отдават главно на силната корелация между SHBG и ЗД в същата извадка.

В групата на ХКС фракцията на изтласкване показва зависимост с отношенията оТ/оЕ ($r_s = .410$, $p = .024$) и свТ/свЕ ($r = .366$, $p = .047$). оТ/оЕ корелира негативно и с ИТМ ($r_s = -.554$, $p = .002$). Друг произведен коефициент е отношението на свТ към свЕ. Той достига статистически значима корелация с ИТМ ($r = -.502$, $p = .006$) при корелационни коефициенти, сходни с тези за отношението оТ/оЕ. В групата ХКС

отношението Т/ЛН демонстрира умерена корелация с наличието на ЗД ($r_s=-.381$, $p=.031$) (Таблица 23).

Кортизолът показва зависимост единствено с точковия резултат за депресия от HADS ($r_s=-.691$, $p=.013$) в групата ХКС. В групата на болните със стабилна коронарна артериална болест се установи и статистически значима корелация на стойността на кортизола с точковия резултат за депресия от HADS ($r_s=-.691$, $p=.013$). IIEF-5, androtest и HADS резултатът за тревожност не показаха статистически значима корелация с кортизола. За резултата за IIEF-5 се регистрира много силна негативна корелация с андротест ($r_s=-.790$; $p=0.020$).

4.3. Биохимични показатели

В групата на ХКС се установяват няколко на брой статистически значими корелации с параклиничните показатели, използвайки коефициента на Спирман, представени на Таблица 24.

Таблица 24. Корелации между хормонални и биохимични показатели в групата ХКС

	HDL	LDL	общ холестерол	ТГ	АЛАТ	Нв	левк.	Тромбоцити	Хематокрит
oT	$r_s=.402$ $p=.031$	$r_s=.390$ $p=.036$	$r_s=.228$ $p=.234$	$r_s=-.354$ $p=.064$	$r_s=-.593$ $p=.008$	$r_s=.129$ $p=.504$	$r_s=-.343$ $p=.068$	$r_s=-.332$ $p=.078$	$r_s=.070$ $p=.716$
SHBG	$r_s=.304$ $p=.109$	$r_s=.324$ $p=.087$	$r_s=.150$ $p=.438$	$r_s=-.385$ $p=.043$	$r_s=-.354$ $p=.138$	$r_s=-.162$ $p=.402$	$r_s=-.289$ $p=.129$	$r_s=-.358$ $p=.057$	$r_s=-.191$ $p=.320$
албумин	$r_s=-.514$ $p=.004$	$r_s=-.355$ $p=.054$	$r_s=-.349$ $p=.059$	$r_s=.355$ $p=.059$	$r_s=.066$ $p=.784$	$r_s=-.120$ $p=.527$	$r_s=.435$ $p=.016$	$r_s=.372$ $p=.043$	$r_s=-.159$ $p=.403$
oE	$r_s=-.037$ $p=.849$	$r_s=.361$ $p=.055$	$r_s=.247$ $p=.196$	$r_s=.004$ $p=.985$	$r_s=.236$ $p=.330$	$r_s=.375$ $p=.045$	$r_s=.105$ $p=.586$	$r_s=.015$ $p=.939$	$r_s=.381$ $p=.041$
DHEA-S	$r_s=-.124$ $p=.515$	$r_s=-.047$ $p=.807$	$r_s=-.140$ $p=.461$	$r_s=.008$ $p=.969$	$r_s=-.184$ $p=.438$	$r_s=.068$ $p=.721$	$r_s=.014$ $p=.943$	$r_s=.134$ $p=.481$	$r_s=-.039$ $p=.839$
ЛН	$r_s=.097$ $p=.612$	$r_s=-.162$ $p=.393$	$r_s=-.162$ $p=.392$	$r_s=-.055$ $p=.776$	$r_s=-.454$ $p=.045$	$r_s=.031$ $p=.869$	$r_s=.294$ $p=.114$	$r_s=-.152$ $p=.422$	$r_s=.053$ $p=.780$
кортизол	$r_s=-.002$ $p=.991$	$r_s=.041$ $p=.832$	$r_s=.022$ $p=.909$	$r_s=-.060$ $p=.763$	$r_s=.353$ $p=.139$	$r_s=-.015$ $p=.940$	$r_s=.189$ $p=.327$	$r_s=.213$ $p=.267$	$r_s=.033$ $p=.865$
свТ	$r_s=.330$ $p=.075$	$r_s=.247$ $p=.189$	$r_s=.150$ $p=.428$	$r_s=-.191$ $p=.322$	$r_s=-.382$ $p=.097$	$r_s=.282$ $p=.131$	$r_s=-.178$ $p=.347$	$r_s=-.117$ $p=.539$	$r_s=.249$ $p=.184$
свТ %	$r_s=-.299$ $p=.108$	$r_s=-.243$ $p=.195$	$r_s=-.158$ $p=.404$	$r_s=.357$ $p=.057$	$r_s=.134$ $p=.574$	$r_s=.130$ $p=.492$	$r_s=.283$ $p=.130$	$r_s=.380$ $p=.038$	$r_s=.161$ $p=.395$
биоТ	$r_s=.202$ $p=.283$	$r_s=.158$ $p=.404$	$r_s=.032$ $p=.866$	$r_s=-.107$ $p=.580$	$r_s=-.409$ $p=.073$	$r_s=.191$ $p=.311$	$r_s=-.024$ $p=.898$	$r_s=.008$ $p=.966$	$r_s=.173$ $p=.360$
биоТ %	$r_s=-.389$ $p=.034$	$r_s=-.337$ $p=.069$	$r_s=-.244$ $p=.194$	$r_s=.401$ $p=.031$	$r_s=.102$ $p=.670$	$r_s=.108$ $p=.569$	$r_s=.375$ $p=.041$	$r_s=.428$ $p=.018$	$r_s=.116$ $p=.541$
К / Д	$r_s=.221$ $p=.259$	$r_s=.054$ $p=.784$	$r_s=.163$ $p=.407$	$r_s=-.040$ $p=.842$	$r_s=.494$ $p=.032$	$r_s=-.059$ $p=.767$	$r_s=-.016$ $p=.936$	$r_s=.002$ $p=.991$	$r_s=.048$ $p=.808$
oT / oE	$r_s=.381$ $p=.041$	$r_s=.055$ $p=.777$	$r_s=.046$ $p=.811$	$r_s=-.330$ $p=.087$	$r_s=-.364$ $p=.126$	$r_s=-.115$ $p=.554$	$r_s=-.475$ $p=.009$	$r_s=-.335$ $p=.075$	$r_s=-.174$ $p=.367$
свЕ	$r_s=-.250$ $p=.191$	$r_s=.253$ $p=.185$	$r_s=.089$ $p=.645$	$r_s=.120$ $p=.542$	$r_s=.084$ $p=.734$	$r_s=.329$ $p=.081$	$r_s=.309$ $p=.102$	$r_s=.201$ $p=.297$	$r_s=.374$ $p=.046$

свЕ %	$r_s=-.357$ $p=.058$	$r_s=-.277$ $p=.146$	$r_s=-.168$ $p=.383$	$r_s=.428$ $p=.023$	$r_s=.073$ $p=.766$	$r_s=.122$ $p=.528$	$r_s=.398$ $p=.032$	$r_s=.431$ $p=.019$	$r_s=.133$ $p=.491$
свТ/свЕ2	$r_s=.381$ $p=.042$	$r_s=.019$ $p=.922$	$r_s=.056$ $p=.771$	$r_s=-.282$ $p=.146$	$r_s=-.387$ $p=.102$	$r_s=-.079$ $p=.686$	$r_s=-.471$ $p=.010$	$r_s=-.253$ $p=.186$	$r_s=-.136$ $p=.481$
оТ / LH	$r_s=.258$ $p=.168$	$r_s=.384$ $p=.036$	$r_s=.364$ $p=.048$	$r_s=-.296$ $p=.120$	$r_s=.281$ $p=.230$	$r_s=.220$ $p=.244$	$r_s=-.476$ $p=.008$	$r_s=-.191$ $p=.311$	$r_s=.194$ $p=.304$
свТ / LH	$r_s=.142$ $p=.471$	$r_s=.301$ $p=.119$	$r_s=.257$ $p=.187$	$r_s=.113$ $p=.575$	$r_s=-.169$ $p=.504$	$r_s=.162$ $p=.410$	$r_s=-.172$ $p=.382$	$r_s=.207$ $p=.290$	$r_s=.138$ $p=.484$

Основният изследван андроген, оТ, корелира положително с умерена сила с HDL, LDL (съотв. $r_s=.402$, $p=.031$ и $r_s=.390$, $p=.036$) и негативно с АЛАТ ($r_s=-.593$, $p=.008$). СвТ корелира позитивно с тромбоцитния брой ($r_s=.380$, $p=.038$). След коригиране спрямо приема на статин корелацията на LDL с оТ се запазва ($r=.389$, $p=.041$). От андрогените биоТ% демонстрира най-много асоциации с HDL ($r_s=-.389$, $p=.034$); ТГ ($r_s=.401$, $p=.031$); левкоцитния брой ($r_s=.375$, $p=.041$) и тромбоцитите ($r_s=.428$, $p=.018$). Статистически значимите корелации на биоТ почти напълно се припокриват с тези на албумина, което, от своя страна, определя бионаличната част на Т (Таблица 24). След коригиране спрямо приема на статин в дома се запазва статистическата значимост на корелацията между биоТ% и HDL ($r=-.490$, $p=.007$).

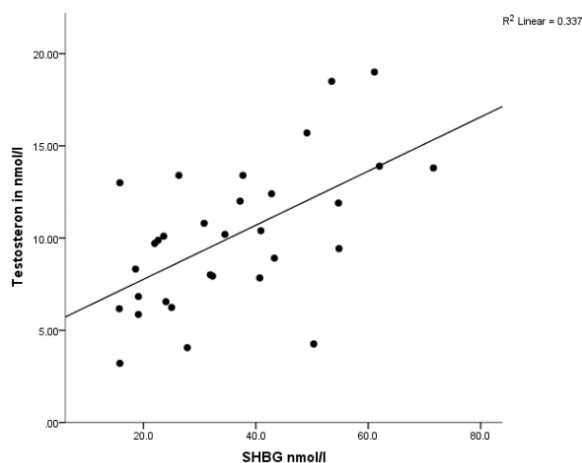
Нашите резултати показаха, че естрадиолът корелира положително с хемоглобина ($r_s=.375$, $p=.045$) и хематокрита ($r_s=.381$, $p=.041$). С хематокрита корелира и свободният естрадиол. ($r_s=.374$, $p=.046$).

Хормоналните съотношения също се асоциират с някои от параклиничните показатели. К/Д корелира умерено позитивно със стойността на АЛАТ ($r_s=.494$, $p=.032$). Отношенията оТ/оЕ и свТ/свЕ показват сходни коефициенти на умерена позитивна корелация с HDL и левкоцитния брой (Таблица 24). След коригиране спрямо приема на статин се запазва статистически значимата корелация между отношенията свТ/свЕ и HDL ($r=.369$, $p=.050$) и между оТ/оЕ и HDL ($r=.484$, $p=.009$).

ОТ/LH корелира позитивно с показатели на липидния профил (LDL $r_s=.384$, $p=.036$ и общия холестерол $r_s=.364$, $p=.048$) и негативно с левкоцитите ($r_s=-.476$, $p=.008$). След коригиране спрямо приема на статин в дома корелацията между оТ/LH, от една страна, и LDL и общия холестерол, от друга, губи своята статистическа значимост.

4.4. Хормонални показатели

Използвайки корелационния коефициент на Пирсън, r , установихме силна положителна корелация между oT и SHBG ($r=.580$, $p=.001$) (Фигура 12). Освен това oT се асоциира и с процентната стойност на свЕ ($r_s=-.560$ $p=.001$). Процентните стойности на свТ и биоТ корелират положително с DHEA-S (за свТ%: $r_s=0.378$ $p=0.032$; за биоТ%: $r_s=0.377$ $p=0.034$). Тези асоциации са на фона на умерена негативна корелация между SHBG и албумина: $r=-.460$, $p=.009$.



Фигура 12

В групата на ХКС биоТ в абсолютна стойност корелира със свЕ ($r_s=.372$, $p=.043$). Както и при другите аналогични корелации, и тази се обяснява от общата им детерминанта – SHBG. БиоТ% корелира със стойността на DHEA-S с корелационен коефициент $r_s=0.377$, $p=.034$. В групата на ХКС не се установяват значими корелации с участието на свТ в абсолютна стойност, но процентният му израз, също както биоТ%, се асоциира с нивата на DHEA-S ($r_s=0.378$, $p=0.032$). В групата на ХКС за свЕ% се установи умерена негативна корелация с отношението oT/LH ($r_s=-0.426$, $p=.017$).

5. Артериална коронарна болест (АКБ)

5.1. АКБ (ХКС+ОКС). Разпределение на хормоналните стойности и между групата на контролите и всички пациенти с АКБ (ХКС+ОКС)

При сравняването на трите групи се установиха няколко общи разлики между групите на ОКС и ХКС, от една страна, и контролите, от друга. Това стана причина да бъдат изследвани и разликите между здрави (контроли) и исхемично болните (обединена групата на ОКС и ХКС в обща с наименованието коронарна артериална болест – АКБ). Разликите са представен на Таблица 25.

Таблица 25. Разлики в хормоналните показатели между пациентите с ИБС и здрави контроли

	АКБ (ОКС+ХКС) (n=104)	Контроли (n=35)	T/U-value p-value
Възраст	56.75 ±9.12 (54.96-58.54)	54.22 ±7.23 (51.61-56.83)	t=1.651 p=.101
ИТМ	29.51 ±4.85 (28-521-30.5)	28.98 ±3.52 (27.7-30.25)	U=1474.5 p=.800
oT	9.3 ±4.07 (8.50-10.09)	11.1 ±2.38 (10.26-11.93)	t=-2.444 p=.016
SHBG	32.19 ±12.59 (29.73-34.65)	31.55 ±10.46 (27.95-35.14)	U=1795 p=.971
oE	187.59 ±80.08 (171.94-203.24)	164.49 ±39.58 (150.2-178.76)	U=1447 p=.298
DHEA-S	3.01 ±2.12 (2.59-3.42)	4.81 ±2.45 (3.97-5.66)	U=984.5 p<.001
кортизол	503.08 ±160.93 (471.63-534.54)	441.17 ±122.4 (385.30-485.3)	t=2.308 p=.024
LH	3.46 ±1.71 (3.12-3.79)	4.34 ±1.83 (3.69-4.99)	U= 978.0 p=.013
свТ	.190 ±.083 (.174-.206)	.22±.04 (.21-.24)	t=-2.639 p=.009
свТ %	2.08 ±.474 (1.99-2.17)	2.05±.35 (1.93-2.18)	U=1709 p=.590
БиоТ	4.42 ±1.99 (4.03-4.80)	5.60±.89 (5.28-5.92)	t= -3.566 p=0.001
БиоТ %	47.58 ±12.81 (45.09-50.07)	50.88±10.46 (47.10-54.65)	U=1571 p=.227
К/Д	.232 ±.165 (.199-.265)	.108±.058 (.087-.129)	U=751.5 p<.001
oT/oE	55.154 ±31.417 (49.014-61.294)	71.55 ±25.68 (62.291-80.81)	U=1018.5 p=.001
свЕ	4.77 ±2.01 (4.38-5.17)	4.34±.96 (4.00-4.69)	U=1526 p=.580
свЕ%	2.60 ±.31 (2.54-2.66)	2.63 ±.26 (2.54-2.72)	t=-.518 p=.607
свТ/свЕ	.045 ±.025 (.04-.05)	.044±.026 (.038-.051)	U=1160 p=.012
T/LH	3.187 ±1.976 (3.187-2.8)	2.936±1.153 (2.520-3.351)	U=1673 p=.893
свТ/LH	.0596 ±.033 (.053-.066)	0.059 ±0.020 (.052-.067)	U=1486 p=.487

1. Групата АКБ има значимо по-високи нива на кортизол и К/Д спрямо контролите (U=581.500 p<0.001).

2. Групата на АКБ има значимо по-ниски нива на оТ ($t=-2.824$ $p=0.006$), свТ ($t=-2.898$ $p=0.005$), биоТ ($U=908.5$ $p=0.001$), DHEA-S ($U=796.5$ $p<0.001$), LH ($U=978$, $p=0.013$), оТ/оЕ ($U=869.500$ $p=0.003$), свТ/свЕ ($U=1000.0$ $p=0.025$) спрямо контролите.

5.2. Захарен диабет и АКБ

В групата АКБ се установява значимо по-висока възраст в групата на пациентите със захарен диабет ($t=-3.485$ $p=.001$), както и по-висок индекс на телесната маса ($U=542.5$, $p=.006$).

При по-висока средна възраст и ИТМ в подгрупата със ЗД се установи значимо по-ниско ниво на оТ ($t=2.35$ $p=.021$), DHEA-S ($U=620$ $p=.004$), SHBG ($U=656.5$ $p=.007$) и биоТ%. ($U=715$ $p=.020$). В групата на ЗД се установиха по-високи средни с-ти на свТ% ($U=697.5$ $p=.014$) и свЕ% ($U=639.5$ $p=.005$). Отношението К/Д е по-високо в групата на ЗД ($U=471$ $p<.001$), докато оТ/LH е по-високо в групата без ЗД ($U=658$ $p=.007$).

5.3. Клинична характеристика

В групата на АКБ установихме взаимовръзка между оТ и наличието на ЗД ($r_s=-.243$ $p=.014$) и между оТ и ИТМ ($r_s=-.267$ $p=.009$).

Абсолютната стойност на свТ и биоТ е в негативна връзка спрямо ИТМ (свТ: $r_s=-.235$, $p=.022$; биоТ: $r_s=-.220$, $p=.033$) Процентната стойност на свТ, от друга страна, се свързва с наличието на захарен диабет ($r_s=.244$ $p=.013$), възрастта ($r_s=-.290$ $p=.003$). Същите зависимости са характерни и за биоТ в процент ($r_s=.231$ $p=.019$ и $r_s=-.382$ $p<.001$).

Нивата на SHBG се свързват с наличието на захарен диабет ($r_s=-.269$ $p=.006$) и с възрастта ($r_s=.306$ $p=.002$). При провеждане на множествен линеен регресионен анализ установихме, че и захарният диабет ($\beta=-.395$, $p<.001$) и възрастта ($\beta=.426$, $p<.001$) са значими предиктори на нивото на SHBG ($R^2=.237$, $F=15.367$, $p<.001$). При контролиране спрямо възрастта и наличието на захарен диабет, само стойността на АЛАТ ($\beta=-.296$, $p<.001$), но не и тази на HDL ($p=.317$) и ТГ ($p=.146$), остава статистически значим предиктор за нивото на SHBG. Прогностичен модел, включващ нивата на АЛАТ, анамнезата за ЗД и възрастта, обяснява 32.3% от вариациите в стойността на SHBG ($R^2=.323$, $F=9.997$, $p<.001$).

Установи се статистически значима корелация между стойностите на androtest и DHEA-S ($r_s=-.292$ $p=.046$) и androtest и отношението К/Д ($r_s=.375$ $p=.011$). IIEF-5

показа силна негативна корелация в резултата от androtest ($r_s = -.557$, $p < .001$). Асоциацията на HADS за депресия с албумина се приема за случайна и не се интерпретира.

Откри се асоциация между оЕ и анамнезата за ХБ ($r_s = .210$, $p = .036$). Свободният естрадиол показва същите корелационни зависимости както и общият.

В сборната група на пациентите с АКБ (ОКС+ХКС) се установяват зависимости, сходни с тези в групата на острия коронарен синдром. DHEA-S демонстрира асоциация с наличието на ЗД ($r_s = -.291$, $p = .003$), анамнезата за ИБС ($r_s = -.408$, $p < .001$) и артериална хипертония ($r_s = -.276$, $p = .006$), възрастта ($r_s = .459$, $p < .001$) и поредността на стентирането ($r_s = -.203$, $p = .043$). За разлика от групата на ОКС, тук се установява и слаба корелация с резултата от структурираното интервю androtest ($r_s = -.292$, $p = .046$).

ОТ/оЕ корелира негативно с ИТМ ($r_s = -.310$, $p = .002$). Друг производен коефициент е отношението на свТ към свЕ. Той е с умерена сила и достига статистически значимост ($r_s = -.306$, $p = .003$) при корелационни коефициенти, сходни с тези за отношението оТ/оЕ.

Отношението Т/ЛН демонстрира слаба корелация с наличието на ЗД (ХКС: $r_s = -.381$, $p = .031$; АКБ: $r_s = -.268$, $p = .007$). То се асоциира и с поредността на инцидента в групата АКБ ($r_s = -.213$, $p = .032$). Отношението свТ/ЛХ показва асоциация и с GRACE скората ($r_s = -.251$, $p = .042$).

5.4. Биохимични показатели

В групата на АКБ непараметричният анализ демонстрира слаба положителна асоциация на HDL с оТ ($r_s = .251$, $p = .012$), SHBG ($r_s = .218$, $p = .029$), оТ/оЕ и умерена с отношението оТ/ЛН ($r_s = .374$, $p = .000$) и свТ/ЛН ($r_s = .357$, $p < .001$).

Нивото на триглицеридите корелира негативно със слаба степен на корелация с SHBG ($r_s = -.260$, $p = .011$), отношенията свТ/свЕ ($r_s = -.201$, $p = .050$), оТ/ЛН ($r_s = -.258$, $p = .011$) и свТ/ЛН ($r_s = -.219$, $p = .036$). С процентната стойност на бионаличния тестостерон се установи слаба положителна връзка ($r_s = .234$, $p = .021$). Стойностите на АЛАТ се асоциират негативно с нивата на оТ ($r_s = -.282$, $p = .021$) и SHBG ($r_s = -.467$, $p < .001$). С оглед пряката зависимост на свободните хормонални фракции от SHBG при свТ%, биоТ% и свЕ% също се установи корелация с АЛАТ.

ОТ/ЛН се асоциира позитивно с хемоглобина ($r_s = .247$, $p = .014$) и хематокрита ($r_s = .212$, $p = .035$) и негативно с левкоцитите ($r_s = -.268$, $p = .007$). Хематокритът,

традиционно приеман за сурогат на тестостероновото действие, не корелира с никоя от фракциите на Т, в абсолютна стойност или в процентно изражение.

DHEA-S корелира положително с нивото на хемоглобина със слаб коефициент на корелация ($r_s=.211$, $p=.037$). От друга страна за DHEA-S установихме умерена асоциация с изчислената гломерулна филтрация ($r_s=.393$, $p<.001$). Отношението К/Д, където DHEA-S участва като знаменател, се асоциира умерено негативно с eGFR ($r_s=-.317$, $p=.001$). eGFR корелира слабо и с отношенията oT/oE ($r_s=.206$, $p=.039$ и oT/LH ($r_s=.203$, $p=.042$).

5.5. Хормонални показатели

Androtest се асоциира с DHEA-S ($r_s=-.292$ $p=.046$). Също както и в групата на ОКС, в обединената група на болните с АКБ се установява умерена корелация между стойността на съотношението К/Д и резултата от androtest ($r_s=.375$, $p=.011$). Тя е по-голяма от тази, характерна само за DHEA-S.

Установи се негативна асоциация между стойността на общия тестостерон и стойността на свободния естрадиол в процент ($r_s=-0.346$, $p<0.001$).

В началните анализи и сравнения се очертаха някои прилики и разлики между групите, които наложи допълнителното им изследване.

Използвайки непараметричния тест на Спирман, се установи статистически значима асоциация между стойността на общия тестостерон с тази на SHBG ($r_s=.407$ $p<.001$) и oE ($r_s=.319$ $p=.001$). Със свЕ oT показва умерена отрицателна корелационна зависимост с коефициента на Спирман $r_s=-.346$, $p<.001$.

Аналогично на другите две групи проведохме стъпков регресионен анализ, за да изследваме по-детайлно корелациите на oT с другите хормонални и антропометрични показатели. Установихме, че при коригиране спрямо oE, LH и SHBG ИТМ не достига статистическа значимост ($p=.346$). Модел на множествената линейна регресия с участието на променливите LH и SHBG е статистически значим ($R^2=.270$, $F=16.486$, $p<.001$), като определя 27% от стойността на oT.

Свободният тестостерон има слаба положителна корелация с oE ($r_s=.279$ $p=.004$), свЕ ($r_s=.294$, $p=.003$) и LH ($r_s=.231$, $p=.020$). Процентната стойност на свТ, от друга страна, корелира с DHEA-S ($r_s=.294$, $p=.003$), а процентната стойност на биоТ с DHEA-S с корелационен коефициент $r_s=.331$ при $p=.001$. БиоТ в групата на АКБ в процентна стойност корелира негативно със слаба сила и с отношението К/Д ($r_s=-.228$, $p=.023$).

В групата АКБ се установи също умерена по сила корелация на SHBG с оТ ($r_s=.407$, $p<.001$) и слаба негативна с DHEA-S ($r_s=-.260$, $p=.009$). SHBG, вероятно поради вече описаната асоциация с оТ, демонстрираха и слаби положителни корелация с отношенията оТ/оЕ ($r_s=.269$, $p=.006$) и оТ/LH ($r_s=.245$, $p=.013$).

В групата на ОКС LH корелира слабо със стойността на отношението оТ/оЕ ($r_s=.251$, $p=.037$) и свТ/свЕ ($r_s=.262$, $p=.03$). Същата асоциация се установи и в групата на АКБ ($r_s=.200$, $p=.046$).

В групата на АКБ оЕ корелира със слаба положителна корелация както с оТ/LH ($r_s=.295$, $p=.003$), така и със свТ/LH ($r_s=.263$, $p=.009$). С отношението свТ/LH в групата АКБ корелира и стойността на свЕ ($r_s=.283$, $p=.005$). Процентната стойност на свЕ корелира негативно с отношението оТ/LH ($r_s=-.203$, $p=.041$).

Слаба негативна корелация се установи и между SHBG и DHEA-S ($r_s=-.260$, $p=.009$). Бивайки производни от нивото на SHBG, процентните фракции на тестостерона (свободна и бионалична в проценти) корелират позитивно с DHEA-S (съответно $r_s=.294$, $p=.003$; $r_s=.331$, $p=.001$). Зависимост между LH и кортизол, от една страна, и тестостерон, албумин общ естрадиол, както и различните фракции на Т, не се установява за групата на исхемично болните.

6. Група контроли

За изследване на корелационните зависимости в контролната група бяха използвани коефициентите на Спирман и Пирсън. Установи се умерена положителна асоциация между естрадиола и възрастта ($r=0.4365$ $p=0.023$). Други корелации с възрастта, които установихме, са на DHEA-S ($r=-0.397$ $p=0.029$), биоТ% ($r=-.42$ $p=.021$), свЕ% ($r_s=-0.411$ $p=.024$). Корелацията на К/Д с възрастта ($r_s=.359$) на достига статистическа значимост при $p=.066$.

V. ОБСЪЖДАНЕ

1. Тестостерон

Тъй като тестостеронът е основният стероид у мъжа и се използва широко като маркер за гонадната функция, той представлява централен интерес в настоящото проучване.

Обобщено, нашите наблюдения показват, че на фона на сходни ИТМ и възраст между групите ОКС се асоциира с по-ниски стойности на Т и неговите фракции спрямо здрави субекти. Такава динамика по време на острия коронарен синдром е феномен, описан в различни изследвания. (Gencer et al., 2019; Glueck et al., 1993; Pesonen et al., 2016; Pugh et al., 2002b; Tripathi & Hegde, 1998; Wang et al., 2018b) Неизяснено остава в литературата дали спадът на Т е единствено вследствие на остро заболяване или хипотестостеронемията я предхожда в качеството си на признак на ССЗ.

Установихме и статистически значима разлика между броя на болните с хипогонадизъм във всяка от трите групи, използвайки прагова стойност от 9.2 nmol/l за oT или 0.220 nmol/l за свТ. Тези стойности са възприети за общата популация, но в случая изследвахме пациенти на средна възраст 56,3 г. Това е възраст, в която се очаква хипогонадизъм с късно начало, спадане в нивата на oT, повлияно от заболявания, фактори на средата, процесът на стареене и други хормонални системи. Във връзка с това са провеждани проспективни проучвания, предложени са коригирани според възрастта референтни граници. (Feldman et al., 2002; Kelsey et al., 2014) Тези наблюдения, както и вариабилната клинична картина на мъжкия хипогонадизъм, правят характеризирането му с ясен биохимичен показател трудно.

1.1. Тестостерон в зависимост от вида на ОКС

Установихме, че групата на ОКС не е хомогенна по отношение на нивата на oT. От корелационния анализ се установи асоциация с вида и поредността на инцидента и наличието на ST-елевация. По тази причина допълнително разгледахме групата на ОКС в зависимост от типа на инцидента (STEMI, NSTEMI или НАП), в зависимост от наличието на ST-елевация.

Разглеждайки отделните видове ОКС (STEMI, NSTEMI или НАП) се установи статистически значима разлика между тях по отношение на всички фракции на Т, с най-ниски стойности за групата на STEMI. Разлика в нивата на SHBG не се

наблюдава, следователно различията в свТ и биоТ е изцяло за сметка на общия тестостерон. Подобна разлика по наше знание е описана само в една друга публикация на китайски колектив от 2011 г. (Hu et al., 2011) При категоризиране на групата ОКС в зависимост от наличието ST-елевация се установиха сходни разлики както при сравняването на STEMI, NSTEMI и НАП. До голяма степен това отразява разделението на групата ОКС на STEMI, от една страна, и NSTEMI+НАП, от друга. Обяснение на този факт потърсихме и в зависимостта между тежестта на коронарната атеросклероза и стойността на Т. Такава не успяхме да установим в зависимост от броя на засегнатите коронарни клонове, времето в исхемия, наличието или липсата на остра сърдечна декомпенсация. За разлика от това, свТ и биоТ корелират негативно със големината на инфарктната зона (повишен тропонин). Тази корелация трябва да се интерпретира, имайки предвид чувствителността на лабораторния метод за измерване на тропонин до максимум 180 ng/ml. Това наблюдение дава основание да смятаме, че свТ и биоТ по-добре отразява тежестта на ОКС. Подобна асоциация, но на оТ с тропонина, е установена и от Gencer и сътр. (Gencer et al., 2019; Sapin et al., n.d.)

За разлика от нашето проучване, в други изследвания е доказана зависимост между тежестта на коронарната атеросклероза и нивата на оТ. В едно от тях това е направено както за стабилна АКБ, така и за ОКС, използвайки ангиографски показатели. (Hu et al., 2011) В други три са били изследвани разликите между болни със стабилна АКБ и контроли, също доказвайки зависимост между тежестта на АКБ и нивото на Т. (G. B. Phillips et al., 1994; Rosano et al., 2007) В споменатите студии тежестта е била преценена като брой засегнати клонове и чрез сбор от ангиографски показатели. SYNTAX скор, който не бе използван при нас. В българско проучване на Семерджиева, от друга страна, не е установена асоциация между стойността на оТ или DHEA-S със нивата на тропонина или със SYNTAX скор. (Семерджиева, 2015)

В обобщение: допускаме, че липсата на традиционни асоциации (както с ИТМ) е вследствие на спада в Т настъпили в хода на ОКС. Това би могло да е причина за нарушаване на обичайно наблюдаваните асоциации на оТ (напр. androtest).

1.2. Тестостерон и ЗД в групата ОКС и ХКС

Поради наличието на литературни данни, за разлика в тестостероновите нива при пациенти със и без нарушения в глюкозния метаболизъм, изследвахме различията между групите въз основа на този белег. Тестостероновите нива не се различаваха в зависимост от наличието на захарен диабет в групата ОКС. Не

установихме и разлика в честотата на хипогонадизма между групата на диабетиците и пациентите без глюкозни нарушения както в рамките на групата ОКС. В този случай за хипогонадизъм бе избрана стойността праговата стойност от 9.2 nmol/l. В обединената група на исхемично болните (ОКС + ХКС) се установи статистически значима разлика в нивата на oT в групата със ЗД.

В рамките подгрупата STEMI не се установи статистически значима разлика между нивата на T при пациенти със и без нарушения в глюкозния метаболизъм. Разлика в честотата на хипогонадизма при диабетици и недиабетици е доказана от други изследователи. (Wang et al., 2018a) В посочената статия (Wang et al., 2018a) е установена по-голяма честота на пациентите с oT <300 ng/dl (или 10.4 nmol/l) в групата със новооткрит ЗД тип 2.

В контекста на нашите данни, в случай че се възприеме прагова стойност от 10.4 nmol/l за хипогонадизъм, т.е. ако се приложи критерият на Wang. и сътр. отново не се установява разлика в честотата на хипогонадизма при двете групи (със и без ЗД) в рамките на групата ОКС ($\chi^2(1)=1.658$, $p=.198$). Тъй като в посоченото изследване са включени само болни с ОМИ, повторихме анализа при прагова стойност за oT 10.4 nmol/l само за подгрупата на болните с инфаркт на миокарда (STEMI + NSTEMI). В този случай отново не открихме зависимост между честотата на хипогонадизма и захарния диабет в нашата извадка ($\chi^2(1)=2.191$, $p=.139$).

Трябва да се отбележат и някои разлики в дизайна на проучванията. Докато при Wang и сътр. са включени пациенти с новооткрит ЗД, то в нашето изследване всички пациенти със захарен диабет имаха поставена в миналото диагноза, провеждат лечение с перорална терапия или с инсулин. Не бяха включени болни с декомпенсация на ЗД (КГ над 20 mmol/l и положителни кетотела в урина или кръв).

Примерният анализ, който проведохме, представя основните ограничения при сравняване с всички досегашни изследвания по темата. Липсват общи cut-off стойности, дефиниращи ниското ниво на oT, липсват и общи променливи (напр. GRACE скор и др.). С оглед на разликите, които посочихме, между различните подгрупи с ОКС включването на болни с различен по вид ОКС (STEMI, NSTEMI, или НАП) също играе съществена роля.

За разлика от групата ОКС, тази на ХКС и сборната група на исхемично болни (група АКБ) се различава статистически значимо между пациенти със и без нарушения в глюкозния метаболизъм. Това наблюдение е на фона на сходна

средна възраст и ИТМ между двете групи. То се подкрепя и от епидемиологични проучвания върху болни със захарен диабет тип 2. (Cheung et al., 2015; Dandona & Dhindsa, 2011) Предполага се, че това е в резултат на нарушение в оста хипоталамус-хипофиза-гонади, инсулинова резистентност и наднормено тегло. (Cheung et al., 2015) (Gencer & Mach, 2016) Допуска се, че пациентите с нарушения в глюкозния метаболизъм имат по-чувствителна регулация на оста хипоталамус-хипофиза-гонади, комбиниращо се с невъзможност за адаптация при стрес и намалена секреция на LH. Инсулиновата резистентност е свързана с намален отговор към LH в Лайдиговите клетки, имащи за резултат понижена секреция на T. (Araujo et al., 2007)

В контекста на острия физиологичен стрес при ОКС се предполага, че инсулиновата резистентност в условията на стрес при настъпването на ОКС потиска секрецията и/или действието на LH в по-голяма степен при пациентите със захарен диабет тип 2. (Smit & Romijn, 2006a) (WANG et al., 1978a) Тази теза не е нова и е предложена още през 1979 г. от Wang. и сътр. Възможно е това да е проява на един от основните патофизиологични механизми, обясняващи връзката между ниските нива на T при диабетици, инсулиновата резистентност и сърдечно-съдовите заболявания. С оглед на нашите данни допускаме такава патогенетична връзка при всички болни с ХКС. За доизясняване на този въпрос бе изследвано и съотношението oT/LH.

Допълнителна разлика, която установихме между групите на ОКС и ХКС, е в корелацията им с ИТМ. Традиционно хипотестостеронемията се свързва с клинични белези като възраст, ИТМ, ендокринни заболявания. Такава асоциация обаче в нашето изследване не бе установена, докато ендокринопатиите са изключващ критерий. В групата ОКС нивата на T не демонстрират обичайните корелации с възрастта, индекса на телесна маса и възрастта. Обяснението на този факт е вероятно силното влияние на острия стресов момент върху активността на хипофиза-хипоталамо-гонадната ОС. В други изследвания обаче дори и в групата на ОМИ е установена зависимост между oT и ИТМ. (Pesonen et al., 2016) За разлика от това, при пациентите с хроничен коронарен синдром се установи умерена положителна корелация на oT с ИТМ. ($\rho = -.491$ $p = .008$)

Разликата между двете групи в асоциацията на oT с ИТМ, ЗД2 (липса в ОКС и умерена в ХКС) допълнително е в подкрепа на хипотезата, че при миокардния инфаркт са налице допълнителни фактори, повлияващи тестостероновата концентрация.

1.3. Проследяване на тестостерона в динамика

Една от задачите на нашето проучване бе да проследи краткосрочната динамика в нивата на Т и да определи прогностичната им стойност.

Не бе установена статистически значима промяна в никой от андрогените в хода на времето. Тенденциите за повишаване на свТ% и DHEA-S, които описахме при моделиране на резултатите, макар да не са репрезентативни, съответстват на вече споменатите литературните данни. (Niccoli et al., 2014; Pugh et al., 2002a; WANG et al., 1978b) Благоприятната динамика в нивата на оТ след ОКС са описани от други автори след настъпване му. (Pesonen et al., 2016; Wang et al., 2018a) Такива данни за процентната стойност на Т и за DHEA-S не са налични. При моделиране установихме тенденция за повишаване на нивата на свободния тестостерон в процент и DHEA-S след 6-месечен период от време. В така описания модел промяната в стойността на оТ също нараства с времето, но тази промяна не достигна статистическа значимост, вероятно поради малкия брой пациенти в извадката. Положителната динамика във времето предполага тенденцията за повишаване на Т в хода на времето, демонстрирана от нашия модел, както и липсата на корелация на оТ с корелация ИТМ, възрастта или ФИ предполага спада на оТ, предизвикан от острия сърдечно-съдов инцидент По-ниска стойност на тестостероновите нива при диабетици, както и асоциация на оТ с ИТМ, се отчете само в групите на ХКС и АКБ, но не и в тази на ОКС.

2. DHEA-S

2.1. DHEA-S и сърдечно-съдов риск

Негативната зависимост между коронарната артериална болест и DHEA-S е известна. (Zhang, Xiao, Liu, et al., 2022) По-ниските стойности на DHEA-S са идентифицирани и като независим рисков фактор за развитието на АКБ в проспективно проследяване както на мъже във възрастта 40-70 (Feldman et al., 2001), така и при по-възрастни (69-81 г.) (Tivesten et al., 2014). В потвърждение на това се установи значимо по-ниско ниво на DHEA-S в двете подгрупи (ОКС и ХКС) на АКБ спрямо контролите. При по-детайлно изследваните пациенти с артериална коронарна болест се потвърди асоциацията между нивото на DHEA-S и рисковата характеристика на болните – анамнеза за известна дотогава ХКС, АХ, GRACE скор и възрастта. От друга страна, не се установи асоциация с тежестта на ОКС. Възможно е това отчасти да е резултат на чувствителността на метода за измерване на тропонин – максималните стойности на серумния тропонин са до

180 ng/ml. Това е в унисон с литературните данни, тъй като липсват данни за динамика в нивата на DHEA-S по аналогия на Т.

При по-детайлно разглеждане на асоциацията на DHEA-S след контролиране спрямо възрастта установихме, че тя е основният предиктор за нивата на DHEA-S, превъзхождащ останалите споменати GRACE сора и поредността на инцидента.

Въз основа на литературната справка потърсихме и асоциацията на нивата на DHEA-S с наличието на захарен диабет, друг доказан сърдечно-съдов рисков фактор. Такава зависимост не е категорично доказана в литературата. В кроссекционен проучване проведено в Италия не е открита асоциация между ЗД и DHEA-S. (Ravaglia et al., 2002) Има доклади, които съобщават за негативна корелация между DHEA-S и нивата на глюкозата. (Thomas et al., 1999) В друго проспективно проучване редуцирането в нивата на DHEA-S е било асоциирано с развитие на ЗД. Серумните нива също са били значимо по-ниски в групата с глюкозни нарушения, но също както и в нашето изследване, и при японския колектив тази зависимост се е оказала незначима след контролиране за възрастта. (Kameda et al., 2005)

Установихме и статистически значима разлика между нивата на DHEA-S пациентите с ОКС в зависимост от наличието на захарен диабет. Тази разлика обаче е за сметка на по-висока средна възраст в групата на диабетиците с ОКС спрямо пациентите без глюкозни нарушения и ОКС. При контролиране спрямо възрастта наличието на захарен диабет, както и при другите рискови фактори, не придоби статистическа значимост, наличието на ЗД стана незначим предиктор за нивото на DHEA-S. Едно известно ограничение, което не позволява напълно сравняване с литературните данни, е липсата на изследван инсулин. По тази причина не са налични данни за връзката между инсулиновата резистентност и нивата на DHEA-S.

Двете цитирани проучвания са правени при пациенти в стабилно състояние, докато описаната по-горе извадка е на болни с ОКС. При повтарянето на същите анализи в групата на ХКС статистически значима разлика в нивата на DHEA-S между пациенти със и без ЗД не се установи. Трябва да се има предвид обаче, че за разлика от групата ОКС или АКБ, в групата ХКС няма статистически значима разлика във възрастта между подгрупите със и без ЗД. С други думи, можем да приемем, въпреки малките бройки (11 пациенти със ЗД и 21 – без), че въпреки наличието на нарушения в глюкозния метаболизъм при сходна възраст и сърдечно-съдов статус, наблюдаваме сходни нива на DHEA-S.

Не е изненадващ изводът че DHEA-S е по нисък в групата АКБ, имайки предвид асоциациите с класическите сърдечно-съдови рискови фактори (един от които е и възрастта). Посоката на връзката и подлежащия патогенетичен механизъм обаче не би могъл да бъде изяснен с настоящите ни наблюдения и данните, с които разполагаме.

От проведения ROC анализ установихме, че стойности над 6.3 $\mu\text{mol/l}$ DHEA-S на практика изключват наличието на STEMI, докато стойности под 1.25 съответстват в 95% на ST-елевация. Това представлява горната половина на референтната граница за DHEA-S. Долната референтна граница на DHEA-S е с чувствителност 70.0% и специфичност 52.9% за наличието на ST-елевация. От проведения анализ става ясно, че нивата на DHEA-S под долната референтна граница не могат надеждно да предвидят наличието на ST-елевация, каквито данни има за кортизола (Separham et al., 2017).

Това допълнително предполага, че ниските нива на DHEA-S са по скоро резултат от хронично състояние, отколкото следствие на ОКС. С оглед на описаните по-горе асоциации можем да предположим, че нивото на DHEA-S е по-скоро израз на общия здравен статус и най-вече функция от възрастта, отколкото звено в патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания.

2.2. DHEA-S и бъбречна функция

Установихме, че възрастта е значим фактор за нивото на DHEA-S при исхемично болни спрямо наличието на артериална коронарна болест, тежестта на съдовия инцидент или наличието на нарушения в глюкозния метаболизъм. Тази зависимост бе устойчива при всички разглеждани групи. Този факт прави малко вероятна възможността исхемичната болест на сърцето или острият стрес (ОКС) да е причина за по-ниското ниво на DHEA-S или той да е звено в патогенетичния механизъм, водещ до развитието на сърдечно-съдовите заболявания. Нашето проучване установи положителна асоциация между бъбречната функция и нивата серумните нива на DHEA-S. За пръв път се установява такава зависимост в популация на болни с ОКС.

Нашите резултати потвърдиха и положителна зависимост между нивата на DHEA-S и гломерулната филтрация. При корекция спрямо възрастта и двете запазват значимостта си. Такава асоциация обаче се установява за пръв път, по наше знание, в популация на болни с ОКС въз основа на проведената литературна справка.

В литературата фундаменталните изследвания подкрепят тезата за взаимовръзка между андрогените и бъбречната функция. Налични са противоречащи си данни както за ползата от андрогенната среда (Carrero et al., 2012), така и за подобряване на някои бъбречни показатели след кастрация на плъхове (Fortepiani et al., 2003; Garate-Carrillo et al., 2020; Verzola et al., 2004).

Негативна асоциация между креатининовия клирънс и DHEA-S е описана при здрави мъже в общата популация (Tomaszewski et al., 2009), както и при смесена популация (здравни и пациенти с ХБЗ). (Yamaguchi et al., 2021) При диализно болни също са установени ниски стойности на DHEA-S и oT на фона на повишен сърдечно-съдов риск. (Shemies et al., 2020; van der Burgh et al., 2022) Има съобщения за асоциация на хипогонадизма с прогресията на ХБЗ, с протеинурията при ЗД2 и с повишен риск от ХБЗ при ЗД2. (Amiri et al., 2020) DHEA-S може да се разглежда като един от прекурсорите за синтеза на тестостерон. (Ma et al., 2022) (Zhang, Xiao, Li, et al., 2022)

В нашите данни корелация на DHEA-S с гломерулната филтрация не се установи в групата на ХКС. Причина за това не би могла да бъде изяснена с настоящите данни. Едно от възможните обяснения е малката бройка на пациентите в тази група. Друга възможност, която допускаме е, че острият коронарен синдром и патофизиологичните промени, свързани с него, биха могли да бъдат причина за наличието на връзка между гломерулната филтрация и DHEA-S. Възможно е различна честота на придружаващите заболявания, например на захарния диабет, да е причина за тази разлика. В групата на АКБ откриваме зависимост, сходна с тази при групата на ОКС. Поради факта, че две трети от групата на АКБ са пациентите с ОКС, допускаме вероятността относително по-големият процент на болните с ОКС да е причината за наличието на зависимост между eGFR и DHEA-S.

Предвид факта, че гломерулната филтрация и DHEA-S намаляват с възрастта, асоциацията между ниски нива на DHEA-S и eGFR изглежда вероятна. Въпреки това посоката на връзката остава ненапълно изяснена. Описаните широки вариации в нивата на DHEA-S, на фона на различни причини за бъбречна увреда правят изясняването на посоката на връзката още по-трудно. Допълнителното изследване на тези проблеми би изисквало проучване, фокусирано върху бъбречната функция и патология при споменатите контингенти от пациенти.

3. SHBG

В нашето изследване установихме сходни средни стойности на SHBG при пациентите с остър, хроничен коронарен синдром и при здравите. Въпреки сходните абсолютни стойности в групите на острия и хроничния коронарен синдром, се установиха различни асоциации на SHBG с биохимични и клинични показатели. Литературните данни за асоциацията между нивата на SHBG, смъртността и сърдечно-съдовата патология са до известна степен разнопосочни – както ниските, така и високите стойности се асоциират с повишен СС риск. (Yeap et al., 2022)(Yeap et al., 2014)

3.1. SHBG и ОКС

В групата на ОКС най-значими фактори, определящи вариацията на SHBG, са оТ и АЛАТ. Възрастта, GRACE-скорът и наличието на ЗД стават статистически незначими фактори след коригиране спрямо оТ и АЛАТ в стъпковия регресионен линеен анализ. Фактът, че оТ демонстрира умерена корелация с SHBG, е логично следствие от факта, че именно SHBG е белтъкът, който свързва Т и служи за формиране на плазмен резерв на последния. Стойността на АЛАТ, от друга страна, в качеството си на маркер за чернодробна увреда също има отношение към нивата на SHBG. Нивата на чернодробните ензими се асоциират с чернодробната неалкохолна стеатозна болест при метаболитен синдром и ЗД, независимо от приема на алкохол. Тази им асоциация ги прави, също както и наличието на ЗД и инсулиновата резистентност, потенциален маркер за сърдечно-съдов риск. (Lioudaki et al., 2011)

В групата на ОКС също така не се установява разлика в нивата на SHBG между пациенти със и без ЗД на фона на различна средна възраст. ($t=1.416$ $p=.161$). Не се установи и корелация на нивата на оТ с наличието на ЗД ($\rho=-.169$ $p=.160$). Също както и за оТ, където асоциацията между ЗД и хипотестостеронемията е доказана в литературата, така и при SHBG по-ниски нива на белтъка са установени в при болни със ЗД2. (Liu et al., 2020) Възпалителният отговор и инсулинът потискат продукцията на SHBG. (Mohammed et al., 2018) Дали обаче такъв тип регулация на SHBG играе роля в контекста на ОКС и дали изобщо би могла да бъде осъществена в рамките на 36-48 ч., няма данни. Както и при оТ, бихме могли да отдадем това неочаквано наблюдение на ОКС и съпътстващите го патофизиологични процеси. По тази причина към момента няма данни за динамиката на SHBG в хода на ОКС. Въпреки слабата негативна корелация на SHBG с тропонина не се наблюдава разлика в средната му стойност между групите със и без ОКС и контроли.

3.2. SHBG и ХКС

При стабилната коронарна артериална болест установихме някои традиционни асоциации на SHBG с по-лошия метаболитен профил на пациента, а именно – с наличието на захарен диабет и по-високите триглицериди. От друга страна, при ОКС в комбинация с DHEA-S и албумина SHBG е определящ за стойността на GRACE. Всички тези асоциации очертават SHBG като допълнителен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания при мъже както в периода непосредствено след настъпване на ОКС, така и при стабилна ИБС.

Установиха се и някои разлики в зависимост от наличието на захарен диабет. В групата на ХКС, за разлика от ОКС, установихме по-висока стойност на SHBG в групата без захарен диабет.

Също както и в групите ОКС, АКБ и при контролите, в групата ХКС от корелира силно, положително с SHBG по причини обсъдени в предходната глава.

Трябва да се отбележи, че в групата на ХКС възрастта не показва статистически значима корелация с SHBG. Това наблюдение е в разрез с литературните данни. Възможно е да се дължи на по-малкия брой пациенти спрямо тези в ОКС. Статистическа значимост не достига и корелацията между SHBG и възрастта в групата на контролите.

Независимо от това корелацията в групата на ХКС на SHBG и ТГ се потвърждават и в студии на други автори при общата популация. (Aribas et al., 2021) В цитираното изследване при 3264 мъже и жени възрастта, Т и ТГ са доказани като най-значимите предиктори за стойността на SHBG. Предходни изследвания също са показали положителна асоциация между по-високите нивата на SHBG и по-благоприятния сърдечно-съдов рисков профил при мъже (Canoy et al., 2014; Firtser et al., 2012). Тези факти предполагат по-голям сърдечно-съдов риск при пациенти с по-ниски нива на SHBG. Дали обаче SHBG е независим предиктор за СС риск или признак на ендокринна или метаболитна дисфункция, не може да се оцени с настоящите данни.

С оглед направените от нас наблюдения би било уместно да се добави и SHBG към вече известните рискови фактори за ССЗ. Това се подкрепя и от корелацията на SHBG с GRACE скората в групата на ОКС.

4. Кортизол

По отношение на кортизола установихме значими разлики между групите, като най-високата му средна стойност е в групата на пациентите с ОКС. Това наблюдение не е изненадващо, имайки предвид физиологичната роля на хормона. Същото заключение е потвърдено и в други скорошни проспективни изследвания. (Aladio et al., 2021) В посоченото изследване е установена и разлика в кортизоловите нива в зависимост от наличието или липсата на ST-елевация и класа сърдечна недостатъчност по Килип. Асоциацията с класа на острата сърдечна недостатъчност не се потвърди в нашите данни. Вероятно това се дължи на малкия брой пациенти с остра сърдечна декомпенсация (двама пациенти с 2-ри клас и трима – с трети клас по Килип). Отдавна известната асоциация между големината на инфаркта, изразена чрез стойността на тропонина, и кортизоловите нива, също не се потвърди в нашето изследване. (STUBBS et al., 1999) Отдаваме това на факта, че чувствителността на лабораторния метод за тропонин достига до 180 ng/ml.

5. Албумин

Установихме и негативна корелация между нивата на албумина и GRACE скората. Бихме могли да предположим, че по-ниските албуминови концентрации се асоциират с по-рисков профил на болния. В подкрепа на нашето предположение са и литературните данни. Серумният албумин е един от основните протеини в плазмата и участва в процесите на хронично възпаление. (Nicholson et al., 2000; Quinlan et al., 2005) Куртл демонстрирал че албуминът се свързва със SYNTAX скората и честотата на усложнения в рамките на ОКС. (Kurtul et al., 2016)

6. Хормонални съотношения

Хормоналните съотношения са метод, за да се оцени едновременно ефектът на два взаимосвързани хормона, често интерпретирани като баланса между две системи. Въпреки това до момента значението и интерпретацията на хормоналните съотношения не е напълно изяснена. С оглед на нашите данни за изследваните съотношенията oT/LH, свT/LH, oT/oE; свT/свE; K/Д.

6.1. Общ тестостерон към LH (oT/LH)

6.1.1. oT/LH и захарен диабет

Отношението oT/LH се разглежда като маркер за функционалното състояние на негативната обратна връзка, упражнявана от oT върху хипофизата. Предполагаме, че промяна в стойността на съотношението съответства на променен баланс в ХХГ ос, повлиян от наличието на захарен диабет или от ОКС. Кой точно патогенетичен фактор би довел до такава промяна не би могло да бъде отговорено от настоящото изследване. Понижение в отношението oT/LH може да се наблюдава или вследствие на снижаване в oT или на повишаване на стойността на знаменателя. Трета възможност е разнопосочна промяна и в двете стойности.

В нашето изследване установихме значима разлика в отношението oT/LH между диабетната и еугликемичната групи в рамките на болните с ОКС за сметка на по-високи стойности в групата без ЗД. Същата тенденция се установи и в групата хроничния коронарен синдром.

От друга страна, не установихме разлика в отношението oT/LH между контроли и болни (група АКБ), както и между пациенти с ОКС и контроли. Зависимостта между oT/LH и наличието на захарен диабет се подкрепя и от умерената негативна корелация помежду им за групата на ОКС. ($\rho = -.286$ $p = .016$) Това наблюдение предполага, че дисфункция в ХХГ-ос е нарушение по-специфично свързано с наличието на захарен диабет при остър физиологичен стрес. Тъй като между oT и ЗД, както и между LH и ЗД, не бе установена връзка, приемаме, че отношението между двата хормона носи повече информация, отколкото анализът на всяка променлива поотделно. Трябва да се спомене, че средната възраст в групата на пациентите с ОКС и ЗД е статистически значимо по-висока спрямо пациентите с ОКС и без ЗД. Въпреки че няма статистически значима разлика в нивата на LH между двете групи, повишаването на LH и промяна във функционалното състояние на ХХГ ос се свързва с възрастта и е описано в други изследвания. (Feldman et al., 2002) В тази ситуация не може да се изключи обусловена от възрастта разлика в oT/LH. Фактът, че в стойността на съотношението oT/LH между ОКС и контроли няма значима разлика на фона на сходна възраст са в подкрепа на това предположение.

Причина за различно отношение oT/LH може да бъде различната чувствителност на оста ХХГ при пациентите с нарушен глюкозен метаболизъм. Почувствителна ос ХХГ би довела до неспособност да се реагира адекватно на стимулация от гонадотропините, със или без промяна в секрецията на LH.

Инсулиновата резистентност се свързва с намален отговор на Лайдиговите клетки към LH. (Pitteloud et al., 2005a) В изследване на колектив от САЩ с хиперсинуслинемична еугликемична клам техника е установена пряка асоциация между T секреция и инсулиновата чувствителност, докато нивата на LH остават непроменени. Констатациите са в съответствие с предишни данни, при които острият стрес предизвиква намаляване на серумния тестостерон, въпреки че нивата на LH могат да бъдат нормални или повишени. Механизмът не е ясен, но потенциално включва потискане от възпалителните цитокини на Лайдиговите клетки. (Langouche & van den Berghe, 2014b) Вероятно при наличието на ЗД инсулиновата резистентност се засилва допълнително вследствие на острата възпалителна реакция в ранната фаза на ОМИ, (Smit & Romijn, 2006b) намалявайки способността на тестисите да реагират на LH. По този начин резултатите предполагат патофизиологичен механизъм, който може да подкрепи нашата хипотеза относно връзката между тестостерона, инсулиновата резистентност и ССЗ.

В групата на ОКС стойността на отношението oT/LH не се различава в зависимост от ST-елевацията, въпреки че именно наличието на ST-елевация е един от факторите, асоцииращи се с по-нисък oT (числителя в съотношението). Това е при сходна средна възраст между подгрупите със и без ST елевация. Така на преден план излиза връзката на oT/LH със захарния диабет. По тази причина бихме могли да предположим, че ОКС сам по себе си не води до хипоталамична дисфункция (изразена чрез променено съотн. oT/LH) без наличието на подлежащо нарушение. (вследствие на ЗД)

При сравняване на oT/LH в групата на ХКС не се установи разлика между пациенти със и без ЗД при сходна възраст. Също както и относно ST-елевацията би могло да се тълкува по различни начини. Може да се предположи, че липсата на остра декомпенсация на ХКС не е станала причина за изява на хипоталамичната дисфункция, обусловена от ЗД, или че това е резултат от сходната средна възраст на пациентите.

6.1.2. oT/LH и липиден профил

Бе установена и връзка на съотношението oT/LH с показатели на липидния профил. Както oT/LH, така и свT/LH в групата на ОКС се асоциира негативно с триглицеридите и позитивно с HDL холестерола. Зависимостта персистира и след контролиране спрямо приема на статин в дома. Наблюдението ни между повишени триглицериди и съотношение oT/LH, изместено по посока на знаменателя, са в унисон с литературните данни. Има данни, че инсулиновата

резистентност се свързва с намален отговор на Лайдиговите клетки към LH. Дислипидемията и хипертриглицеридемията в частност е един от факторите, определящи инсулиновата резистентност. Експериментално е доказано, че инфузията на липиди води до супресия на гонадотропната секреция (Chosich et al., 2017). Сходен ефект е доказан и *in vitro* – супресия на гонадотропната генна експресия от свободни мастни киселини.

В групата на ХКС се установи позитивна връзка на oT/LH с LDL и общия холестерол, липсва асоциация с HDL. След контролиране спрямо приема на статин oT/LH посочените корелации загубиха своята статистическа значимост. LH също не показва статистически значими асоциации с показателите на липидния профил. В други изследвания при мъже със стабилна артериална коронарна болест е била установена положителна корелация между LH и HDL, но не и с LDL или общия холестерол. (J. K. Wranicz et al., 2005) В контекста на нашите данни нямаме категорични доказателства в подкрепа на асоциацията на отношението oT/LH и липидния профил при пациенти с ХКС.

Въпреки че ефектите на липидите са вероятно по-сложни от супресия на хипофизарната функция (McDonald et al., 2022), нашето изследване подкрепя хипотезата за взаимодействие между отклоненията в мастната обмяна и дисфункцията на ХХГ ос в контекста на артериалната коронарна болест. Съотношение, изместено в полза на числителя (oT или свТ), се асоциира с по-благоприятен липиден профил (по-висок HDL). Корелацията на oT/LH с наличието на захарен диабет, от друга страна, предполага нарушение в ХХГ ос вследствие на глюкозните нарушения. По-детайлното изследване на връзката между захарния диабет, дислипидемията, която често го съпровожда и дисфункцията на ХХГ ос би следвало да бъдат обект на изследване на друго проучване, с дизайн, посветен на тази цел.

6.2. Кортизол / DHEA-S

Кортизолът и DHEAS са продукт на надбъбречната стероидогенеза и може да се приеме, че относителният им дял има отношение към стресови отговор. Фактът, че съотношението К/Д предсказва по-добре здравните резултати, отколкото нивото на всеки от двата хормона поотделно, (Butcher et al., 2005) както и че предсказва смъртността по всички причини (Boscarino, 2008), е теоретичната основа за неговото изследване в контекста на артериалната коронарна болест. Концентрацията на DHEA-S е по-постоянна във времето поради дългия му полуживот. (Klinge et al., 2018) В други модели на остър стрес е описан бавният му

спад (Beishuizen et al., 2002). С оглед на тези данни приемаме, че нивата на DHEA-S са изследвани достатъчно скоро след настъпване на острия коронарен синдром, за да отразяват стабилната му концентрация, все още неповлияна от острия стрес.

За разлика от DHEA-S, отношението К/Д се асоциира и с наличието на захарен диабет и тютюнопушенето дори и след контролиране за възрастта в групата на ОКС. Не бихме могли да отдадем този ефект на асоциация между възрастта, захарния диабет и кортизола, тъй като такава не бе установена в нашата кохорта. Стойностите на кортизола са не показват статистически значима разлика между пациенти със и без захарен диабет. Следователно можем да заключим че стойността на съотношението К/Д ни дава допълнителна информация, която не е достъпна при анализ само на изходните променливи (в случая кортизол и DHEA-S). Изхождайки от това положение, в случая стойността на съотношението е белег за дисбаланс между две системи, значимост придобиват не абсолютните стойности на хормоните, а относителната им една спрямо друга. В случая – дисбалансът между два метаболитни пътя в надбъбречната кора. По-високата стойност на съотношението е в посока на кортизоловия синтез и секреция, докато по-ниските стойности на отношението – в полза на синтеза и секрецията на DHEA-S.

В групата на ОКС по-високи стойности се отчитат при диабетици и при по-възрастни пациенти, група от болни с по-голяма честота на метаболитните отклонения. Данни за асоциацията на по-високо съотношение на К/Д с елементи на метаболитния синдром постъпват и от други изследователи. (El-Zawawy et al., 2022) (A. C. Phillips et al., 2010)

Други проучвания предполагат дисбаланс между понижен DHEA-S и повишен кортизол при остри заболявания, който би могъл да предвиди преживяемост при остри състояния като сепсис. (Beishuizen et al., 2002)(Tsai et al., 2017) Промяната на съотношението в полза на кортизола би могло да бъде тълкувано като адаптивен отговор към стрес. Отношението К/Д би могло да бъде разглеждано и като предиктор за състоянието след остър инцидент, каквото е било при болни с ИМИ. (Blum et al., 2013)

За разлика групата на ОКС в ХКС, след коригиране спрямо възрастта, захарният диабет е незначим предиктор за К/Д. Една от възможностите е това да е следствие от по-малката бройка пациенти в тази група, както и малкия брой на пациентите със захарен диабет (n=11). По тази причина не бихме могли да направим заключения въз основа на различните корелации в двете групи.

Поради вече описаните разлики в нивата на кортизола между групите на ОКС и ХКС, както и причините за тях, разликите на К/Д между двете групи няма да бъдат интерпретирани. Приема се, че са функция от промяна в кортизоловото ниво.

6.3. Естрадиол и отношение общ тестостерон/общ естрадиол (Т/Е)

Отношението оТ/оЕ отразява връзката между половите хормони и някои рискови характеристики на пациентите с ХКС. Дисбалансът на тестостерона и естрогените се асоциира с нарушения в липидния профил, независимо от приема на статин. Съотношението Т/Е, а не абсолютните нива на естрогените, са по-значими за модулирането на ефекта на андрогените върху рисковите фактори за развитие на ИБС. Това дава нови насоки за изследване на патогенезата на артериалната коронарна болест.

Естрадиолът е един от основните полови стероиди, а в контекста на наличните данни се разглежда като продукт от ароматизацията на тестостерона. С оглед на това представлява централен интерес не само като самостоятелно измерване, но и съотнесен към нивата на Т.

Установихме негативна асоциация между нивата на естрадиола и КФК и КК-МВ. Същата асоциация се установява и за свободния естрадиол. Въпреки описаната асоциация, не се установи разлика в нивата на естрадиола между трите групи или между подвидовете на острия коронарен синдром. В публикация на Н. Семержиева също е установена позитивна корелация между оЕ и маркерите за миокардна некроза. Такава е описана и от друг авторски колектив между броя на засегнатите коронарни клонове и оЕ. (GUO et al., 2014) Възможно обяснение на това разминаване между литературните данни и нашите наблюдения за асоциацията между оЕ и тежестта на ОКС би могло да бъде понижението на Т в хода на ОКС да се разглежда като понижен субстрат за синтез на оЕ.

По тази причина разгледахме отношението оТ/оЕ по-детайлно, за да потърсим дисбаланс между Т и Е в контекста на остра миокардна исхемия. Разглеждаме отношението Т/Е като маркер за ароматизацията на андрогените в периферните тъкани. Установихме негативна асоциация между ИТМ и отношението оТ/оЕ и свТ/свЕ. Във всички групи корелационният коефициент с оТ/оЕ бе по-голям спрямо този на свТ/свЕ за същата група. Съответно можем да заключим, че оТ/оЕ е по-добър индикатор за ароматизацията в тези групи спрямо свТ/свЕ. Въз основа на това наблюдение бихме могли да изведем препоръка за

изследване на оТ/оЕ преимуществено пред свТ/свЕ в бъдещи изследвания. Това се подкрепя и от факта, че измерването на оТ и оЕ е и по-достъпно.

Друго наблюдение, което направихме, сравнявайки групите на ОКС и ХКС, бе, че в ОКС оТ/оЕ корелира слабо с ИТМ, докато в ХКС корелацията е силна. Имайки предвид основната разлика между двете групи – острата исхемия при едните, допускаме, че промененият хормонален баланс намалява иначе силната асоциация между двата показателя. В подкрепа на това е фактът, че след контролиране за ИТМ в групата на ОКС, ST-елевацията е значим предиктор за нивото на оТ/оЕ. ($\beta = -.296$, $p = .013$) Аналогично разлика в оТ/оЕ се открива и при сравняване на STEMI с ОКС без ST-елевация (NSTEMI и НАП) – с по-висок ароматизационен индекс при STEMI. Тъй като между групите на ОКС с ST-елевация (STEMI) и ОКС без ST-елевация (NSTEMI+НАП) не се установи статистически значима разлика в нивата на оЕ или свЕ, приемаме, че разликите в оТ/оЕ между двете групи са за сметка предимно на релативна промяната на Е спрямо Т и на промяна в абсолютната стойност на Т. Въз основа на тези наблюдения можем да допуснем повишаване на ароматизацията при по-тежка миокардна увреда, водещ до понижаване на отношението оТ/оЕ. Друга възможност е относително по-голямото понижаване на оТ при STEMI да е причина за изместване на съотношението в полза на оЕ. Възможно е и двете парични да допринасят в различна степен за промяната на съотношението оТ/оЕ. Едно проучване предлага възможността естрогеновите нива в условията на остър стрес да са резултат от активация на надбъбречната кора и производство на естрогенни прекурсори (Christeff et al., 1988).

Естрогените имат ползотворно действие върху неоваскуларизацията на исхемичните тъкани, доказана е ролята им в рекрутирането на ендотелни прогениторни клетки, подобряват процеса на възстановяване на миокарда след исхемия/реперфузия. (Hamada et al., 2006; Yuan et al., 2018) С оглед на тези ефекти повишаването на ароматизацията има физиологичен смисъл. В изследване от 2006 г. колектив от САЩ предоставя данни за повишаване на периферната ароматизация на андрогени в условията на остро системно заболяване. (Spratt et al., 2006) В случая проучването е направено при пациенти, подлежащи на аорто-коронарен байпас, но в него също се установява спад в нивата на оТ, както и в нашата кохорта.

Нашите наблюдения, подкрепени от литературната справка, дават основание да се предположи, че повишеното отношение оТ/оЕ може да е специфичен отговор към острия физиологичен стрес (ОКС), отколкото случайно наблюдение.

Причината за повишената ароматизация обаче не би могла да бъде посочена с наличните ни данни.

В групата на ХКС оТ/оЕ се асоциира положително с HDL ($\rho=.381$, $p=.041$) и негативно с левкоцитите ($\rho=-.475$, $p=.009$). Противоположна зависимост е установена от други изследователи – негативна асоциация на HDL с Т/Е . Нашите резултати предполагат благоприятното влияние на по-андрогенната среда, докато изследването на Zheng и сътр. (Zheng et al., 2012) предполага по-благоприятно действие на по-естрогенната среда. Поради факта, че дислипидемията е един от основните сърдечно-съдови рискови фактори, влиянието на половите хормони е от съществено значение. Важна условност при сравняването на двете проучвания е фактът, че в описаната статия не е посочен приемът на липидопонижаващи средства. Въпреки че в нашето изследване 26.8% от пациентите с ХКС са били на лечение със статин, след коригиране спрямо приема на статин отношението оТ/оЕ пак е значим предиктор за нивата на HDL в групата ХКС.

7. Анкетен способ

При болните с ОКС и ХКС няма асоциация между androtest и която и да е от фракциите на Т. Бихме могли да предположим че липсата на такава зависимост се крие именно в особеността на популацията – наличието на ОКС или стабилна АКБ.

В групата на ОКС установихме негативна асоциация между androtest и DHEA, както и позитивна с отношението К/Д. Такава асоциация е описана за пръв път в литературата, значението не би могло да бъде изяснено с наличните данни. Бихме могли да предположим, че в качеството си на признак за общото здравно състояние ниският DHEA-S се асоциира и с по-голяма честота на сексуалната дисфункция. Това заключение се подкрепя и от други изследвания (El-Sakka, 2018).

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В хода на изследването бяха установени промени в нивата на половите хормони след настъпване на ОКС. Предвид честотата на сърдечно-съдовите усложнения краткосрочните и дългосрочните последици върху хормоналната хомеостаза представляват интерес поради отражението им върху общото здравно състояние. Ролята на хормоналните фактори и регулацията на ендокринните оси във възникването и развитието на ССЗ също е въпрос, неизяснен в достатъчна степен.

Във връзка с това проведеното изследване се явява актуално, търсейки отговор на някои от поставените проблеми.

Наблюдавахме очакваната динамика на Т в острия период след настъпване на миокардна исхемия. Допълнително установихме по-ниски нива на Т в подгрупата на пациентите със ST-елевация. Наблюдаваната динамика нарушава обичайните асоциации с индекса на телесната маса, за разлика от групата на пациентите с хроничен коронарен синдром. Това показва, че в контекста на ОКС обичайните рискови фактори за хипотестостеронемия отстъпват на по-силното влияние на миокардна исхемия. Миокардната исхемия въздейства на гонадната ос, освен чрез активация на ХХА ос, но и по други механизми, които не биха могли да бъдат посочени от настоящото изследване.

За HDEA-S, от друга страна, се очерта връзка с гломерулната филтрация и възрастта с DHEA-S, независеща от рисковата характеристика на пациентите или тежестта на ОКС. По тази причина в унисон и с други изследователи приехме, че DHEA-S е израз на общото здравно състояние или играе роля в патогенезата на исхемичната сърдечна патология, но ниските му нива не са следствие от настъпването на ОКС.

SHBG, от друга страна, се асоциира с някои утвърдени рискови характеристики на болните с ОКС и ХКС. Това по наше мнение прави подходящ за допълнителен маркер сърдечно-съдовия риск и едновременно позволява по-детайлна хормонална оценка (определяне на свТ и биоТ).

Както и абсолютните стойности на хормоните, така и хормоналните съотношения демонстрираха корелации с клинични и биохимични показатели. Отношенията оТ/ЛН се различават при пациенти със и без захарен диабет, предполагащо хипоталамична дисфункция, изостряща се в хода на ОКС. Ароматизационният индекс, изразен чрез съотношението оТ/оЕ, се асоциира по-

добре с сърдечно-съдовите рискови фактори по-добре, отколкото всеки от показателите поотделно.

Тези наши наблюдения подкрепят първоначалната хипотеза, че изследването на хормоналните оси във тяхното взаимодействие една прямо друга носи повече информация спрямо всеки показател самостоятелно.

Въз основа на това към обичайните рискови характеристики бихме могли да добавим съотношението oT/LH , oT/oE , както и стойността на албумина, предвид асоциациите на въпросните показатели с липидния профил и GRACE скората. Отношението К/Д като израз на баланса между функционалното състояние на различните зони в кората на надбъбречната жлеза също показва асоциация с метаболитните отклонения и рисковата характеристика.

Всички тези асоциации представляват възможност за допълнителното определяне на рисковия профил на болния с ОКС. Дават основата за провеждане на допълнителни проспективни изследвания, които биха могли да изяснят някои важни аспекти в регулацията на гонадната функция и екстрагонадните ефекти на стероидните хормони в контекста на исхемичната сърдечна патология.

VII. ИЗВОДИ

По задача 1: Да се изследва оста хипофиза-гонади чрез измерване стойностите на общия тестостерон, изчисления свободен тестостерон и лутеинизиращия хормон при болни с остър и хроничен коронарен синдром и при здрави контроли.

1. Установяват се по-ниски стойности на общия, свободния и бионаличния тестостерон и по-висока честота на хипотестостеронемията при пациенти с ОКС спрямо контроли.
2. Пациентите със ОКС със ST-елевация (STEMI) имат значимо по-ниски нива на оТ, свТ и биоТ спрямо пациентите с ОКС без ST-елевация (NSTEMI и НАП) на фона на сходни възраст, SHBG и ИТМ.
3. Няма различие в нивата на LH между трите изследвани групи (ОКС, ХКС, контроли).

По задача 2: Да се изследват разликите и потърсят корелациите в съотношенията DHEA-S/кортизол; тестостерон/LH; тестостерон/естрадиол при здрави и при болни с остър и хроничен коронарен синдром.

1. Ароматизационният индекс зависи както от ИТМ, така и от наличието на ST-елевация, като е по-нисък в групата STEMI.
2. Съотношението Т/Е, а не абсолютните нива на андрогените или естрогените, корелират с липидните показатели дори и след корекция спрямо приема на статин в групата на ХКС.
3. При пациенти със ЗД както в групата ОКС, така и в ХКС се установи по-ниско съотношение оТ/LH спрямо пациенти без нарушения в глюкозния метаболизъм.
4. В групата на ОКС по-високото съотношение оТ/LH се асоциира и с по-висока стойност на HDL холестерола дори и след коригиране спрямо приема на статин.
5. По-високата стойност на отношението К/Д се свързва с по-лоша рискова характеристика на пациентите с ОКС (наличие на ЗД, по-голяма възраст).

По задача 3: При пациентите с исхемична болест на сърцето да се изследват разликите в хормоналните показатели между подгрупите със и без захарен диабет.

1. Тестостероновите нива и честотата на хипогонадизма не се различават в зависимост от наличието на захарен диабет в групата ОКС при различни ИТМ и възраст в групите ОКС и ХКС.
2. Установяват се по-ниски нива на оТ при пациенти с ХКС и захарен диабет спрямо такива без нарушения в глюкозния метаболизъм.
3. Нивата на DHEA-S не се влияят от наличието на ЗД при остър и хроничен коронарен синдром.
4. В групата на ХКС по-ниските нива на SHBG се свързват с по-лош метаболитен профил на пациентите, а именно с наличието на ЗД2 и повишени триглицериди.

По задача 4: Да се проследи динамиката на половите хормони след настъпване на ОКС.

1. При математическо моделиране установихме тенденция за повишаване на нивата на процентната стойност на свободния тестостерон и DHEA-S за период от 6 месеца след настъпване на ОКС.
2. Наблюдава се тенденция за покачване на стойността на общия тестостерон в хода на времето след настъпване на ОКС.

По задача 5: Да се изследва зависимостта между тежестта на острия коронарен синдром и други клинични, антропометрични и параклинични показатели, от една страна, и нивата на стероидните хормони в серума, от друга, при пациенти с остър коронарен синдром, в острия период.

1. Свободният и бионаличният тестостерон отразяват по-добре големината на инфарктната зона (изразено чрез стойността на тропонина) спрямо общия.
2. Разликата между двете групи в асоциацията на оТ с ИТМ (липса в ОКС и умерена в ХКС) е в подкрепа на хипотезата, че при миокардния инфаркт са

налице допълнителни фактори, повлияващи тестостероновата концентрация.

3. Основни детерминанти на DHEA-S са възрастта и гломерулната филтрация в групите ОКС и АКБ, докато за групата на ХКС това е само възрастта.
4. В групата ОКС се установи асоциация между нивата на SHBG и oT, чернодробните ензими, възраст и нивата на триглицеридите.
5. SHBG е подходящ параметър, отразяващ и допълващ рисковата характеристика на болни с ОКС.
6. Установява се негативна корелация между нивата на албумина и рисковата характеристика на болните, изразена чрез GRACE скор.
7. Чрез стойностите на SHBG, DHEA-S и албумина в първите 48 ч. след настъпване на ОКС би могло да се определи 22.9% от вариациите в GRACE скор.

По задача 6: Да се извърши скриниране за хипогонадизъм, съчетан с тревожност и депресия, и еректилна дисфункция при настъпване на ОКС и на шестия месец от събитието.

1. В групата на ОКС установихме по-висок резултат от androtest при по ниски нива на DHEA-S, както и при по-високи нива на отношението кортизол/DHEA-S. Такава асоциация е описана за пръв път в литературата, значението не би могло да бъде изяснено с наличните данни.
2. Резултатът от IIEF-5 демонстрира негативна асоциация с HADS скор за тревожност и позитивна асоциация с androtest при пациенти с ОКС.

VIII. ПРИНОСИ

Приноси с научно-практически характер:

1. За пръв път се изследва зависимостта между DHEA-S и гломерулната филтрация в популация на пациенти с остър коронарен синдром.
2. За пръв път се изследва отношението кортизол/DHEA-S при пациенти с остър коронарен синдром.
3. За пръв път е доказано различие в съотношението общ тестостерон/LH при пациенти с остър коронарен синдром в зависимост от наличието на захарен диабет.
4. Въз основа на получените резултати са определени допълнителни рискови характеристики при пациенти с ОКС.

Приноси с потвърдителен характер:

(Във връзка с неокончателно изяснени твърдения в литературата)

1. Потвърди се асоциацията на DHEA-S с артериалната коронарна болест и захарния диабет.
2. Потвърди се динамиката в нивата на общия тестостерон в първите дни след настъпване на острия коронарен синдром.
3. Потвърди се по-голямата честота на хипотестостеронемията при пациентите със остър коронарен синдром спрямо контроли.

Списък с публикациите, свързани с темата на дисертационния труд

1. Физиологична и патофизиологична роля на дехидроепиандростерон присърдечно-съдовите заболявания. С. Шишков, М. Бояджиева; Варненски медицински форум, т. 11, юни 2022, брой 1
2. Testosterone and cardiovascular disease – a literature review; S. Shishkov, M. Boyadzhieva. Scripta Scientifica Medica, 2022;54(1):9-18
3. Total testosterone in men with acute coronary syndrome. S. Shishkov, K. Hristozov, M. Boyadzhieva, S. Slavcheva - Scripta scientifica medica. 2022;54(4)(online first)

Участие в научни форуми:

„Нива на андрогени при мъже с остър и хроничен коронарен синдром“ С. Шишков, К. Христозов, представен на Национален симпозиум на Българското дружество по ендокринология, Пловдив, 6-8.10.22 г.

„Динамика в серумни нива на мъжки полови стероиди при мъже след остър коронарен синдром“ – финансиран от Фонд „Наука“ на МУ – Варна (проект за научно изследване № 19017 от 2020 г.)

Научни проекти във връзка с дисертационния труд:

„Динамика в серумни нива на мъжки полови стероиди при мъже след остър коронарен синдром“ – финансиран от Фонд „Наука“ на МУ – Варна (проект за научно изследване № 19017 от 2020 г.)