



## **МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ**

„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Факултет медицина  
Втора катедра по вътрешни болести  
УС „Ендокринология“

Сави Риналдиев Шишков

# **АНДРОГЕННИ НИВА ПРИ МЪЖЕ С ОСТЪР И ХРОНИЧЕН КОРОНАРЕН СИНДРОМ**

## **ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

Научен ръководител:  
Проф. д-р Кирил Христов Христозов, д.м.

Научен консултант:  
Доц. д-р Мила Бояджиева, д.м.

Варна, 2022

# СЪДЪРЖАНИЕ

<b>ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ</b> .....	5
<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	7
<b>II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР</b> .....	9
1. ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗО-ГОНАДНА ОС, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ В УСЛОВИЯ НА СТРЕС.....	9
1.1. Хипоталамо-хипофизо-гонадна ос (ХХГ ос).....	9
1.2. Хипоталамо-хипофизо-адренална ос (ХХА ос).....	9
1.3. Взаимодействие между ХХГ и ХХА оси.....	10
2. ФИЗИОЛОГИЧНА РОЛЯ НА СТЕРОИДНИТЕ ХОРМОНИ – СИСТЕМНИ ЕФЕКТИ И ВЪЗДЕЙСТВИЕ В МИОКАРДА .....	12
2.1. Тестостерон, тестостеронови рецептори и ефекти на тестостерона в миокарда .....	12
2.2. Естрогени – естрогенен рецептор и ефекти на естрогените в миокарда.....	15
2.3. Свободен естрадиол .....	16
2.4. Надбъбречни стероиди .....	16
3. АРТЕРИАЛНА КОРОНАРНА БОЛЕСТ .....	17
3.1. Остър коронарен синдром .....	17
3.2. Хроничен коронарен синдром.....	18
4. СВЪРЗВАЩ ПОЛОВИТЕ ХОРМОНИ ГЛОБУЛИН (SHBG).....	19
4.1. Физиология.....	19
4.2. Патопфизиология, свързана с кардиометаболитния синдром.....	21
5. АСПЕКТИ ОТ ПАТОГЕНЕЗАТА НА ИБС, СВЪРЗАНА С ПОЛОВИТЕ ХОРМОНИ .....	22
5.1. Патогенетична роля на тестостерона при ИБС .....	22
5.2. Естрогени и атеросклероза .....	23
5.3. Тестостерон и гладката мускулатура на коронарните съдове .....	23
5.4. Мъжки хипогонадизъм и ИБС.....	25
5.5. Тестостерон и системно възпаление.....	26
5.6. DHEA/S и ИБС.....	27
5.7. DHEA-S и ХБЗ .....	29
6. АНДРОГЕНИ И ГЛЮКОЗЕН МЕТАБОЛИЗЪМ.....	30
6.1. Индекс на телесна маса и тестостерон .....	30
6.2. DHEA-S и глюкозен метаболизъм .....	32
7. ЕСТРОГЕНИ И ИБС .....	33
7.1. Естрогени и ССЗ .....	33
7.2. Влияние на естрогените върху гладката мускулатура на коронарните съдове .....	35
7.3. Естрогени и атеромни плаки.....	35
7.4. Естрогени и затлъстяване при мъжа .....	35
8. ХОРМОНАЛНА АДАПТАЦИЯ ПРИ ОСТРИЯ КОРОНАРЕН СИНДРОМ .....	36
8.1. Активация на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос.....	36
8.2. Андрогени и ОКС.....	36
9. ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛНАТА ТЕРАПИЯ КАТО СС РИСК.....	41
10. ХОРМОНАЛНИ СЪОТНОШЕНИЯ:.....	42
10.1. Кортизол към DHEA-S.....	43
10.2. Тестостерон към естрадиол .....	44
10.3. Индекс на андрогенна чувствителност (тестостерон към LH).....	45
<b>III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b> .....	46

<b>IV. МЕТОДИ</b> .....	47
<b>V. РЕЗУЛТАТИ *</b> .....	59
1. ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО СУБЕКТИ ПО ГРУПИ.....	59
2. ХОРМОНАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ОКС, ХКС, КОНТРОЛИ .....	65
3. ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ (ОКС).....	70
3.1. Сравнение на хормоналните показатели в зависимост от типа на инцидента.....	70
3.2. Разлики между групите в зависимост от ST-елевацията .....	74
3.3. Захарен диабет и ОКС .....	75
3.4. Асоциации между хормоналните и клинични показатели .....	77
3.5. Корелации между хормоналните и биохимични показатели .....	85
3.6 Хормонални показатели.....	89
3.7 Динамика на андрогените след ОКС.....	93
4. ХРОНИЧЕН КОРОНАРЕН СИНДРОМ (ХКС) .....	96
4.1. Захарен диабет и ХКС.....	96
4.2 Клинични показатели .....	97
4.3 Биохимични показатели.....	100
4.4 Хормонални показатели.....	103
5. АРТЕРИАЛНА КОРОНАРНА БОЛЕСТ (АКБ) .....	106
5.1. АКБ (ХКС+ОКС). Разпределение на хормоналните стойности между групата на контролите и всички пациенти с АКБ (ХКС+ОКС) .....	106
5.2 Захарен диабет и АКБ .....	108
5.3. Клинична характеристика.....	110
5.4. Биохимични показатели .....	113
5.5 Хормонални показатели.....	116
6. КОНТРОЛИ.....	119
<b>VI. Обсъждане</b> .....	123
1. ТЕСТОСТЕРОН.....	123
1.1 Тестостерон в зависимост от вида на ОКС.....	123
1.2 Тестостерон и ЗД в групата ОКС и ХКС.....	125
1.3 Проследяване на тестостерона в динамика .....	127
2. DHEA-S .....	128
2.1 DHEA-S и сърдечно-съдов риск.....	128
2.2. DHEA-S и бъбречна функция .....	130
3. SHBG.....	132
3.1 SHBG и ОКС .....	132
3.2 SHBG и ХКС.....	133
4. КОРТИЗОЛ .....	134
5. АЛБУМИН .....	135
6. Хормонални съотношения.....	135
6.1 Общ тестостерон към LH (оТ/LH).....	136
6.2 Естрадиол и отношение общ тестостерон/ общ естрадиол (Т/Е) .....	138
6.3 Кортизол / DHEA-S.....	141
7. АНКЕТЕН СПОСОБ .....	143
<b>VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	144
<b>VIII. ИЗВОДИ</b> .....	146
<b>IX. ПРИНОСИ</b> .....	149

<b>Х. БИБЛИОГРАФИЯ .....</b>	<b>151</b>
<b>БЛАГОДАРНОСТИ .....</b>	<b>174</b>

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

<b>ADAM</b>	Androgen Decline in the Aging Male
<b>AMS</b>	Aging Males' Symptoms
<b>ARE</b>	androgen response elements
<b>DHEA-S</b>	дехидроепиандростерон сулфат
<b>EMAS</b>	European Male Aging Study
<b>ERK</b>	екстрацелуларна сигнал-регулираща протеин киназа
<b>FSH</b>	фоликулостимулиращ хормон
<b>GPER</b>	G-протеин-свързан рецептор (G Protein-Coupled Estrogen Receptor)
<b>GPR30</b>	GPER G-протеин-свързан естрогенен рецептор 30
<b>LH</b>	лутеинизиращ хормон
<b>NSTEMI</b>	миокарден инфаркт без ST-елевация (non-ST-elevation myocardial infarction)
<b>PADAM</b>	Partial Androgen Deficiency in Aging Male
<b>PI3K</b>	фосфатидилинозитол-3-киназен път
<b>SHBG</b>	глобулин, свързващ половите хормони (Sex Hormone Binding Globuline)
<b>SPAK</b>	стрес-активирана протеин киназа (Stress-Activated Protein Kinase)
<b>STEMI</b>	миокарден инфаркт със ST-елевация
<b>TDS</b>	Testosterone Deficiency Syndrome
<b>АКБ</b>	артериална коронарна болест
<b>АР</b>	андрогенен рецептор
<b>биоТ</b>	бионаличен тестостерон
<b>ГнРХ</b>	гонадотропин-рилизинг хормон
<b>ДХЕА</b>	дехидроепиандростерон DHEA
<b>ДХТ</b>	дихидротестостерон
<b>Е-17β</b>	естрадиол
<b>ERK</b>	екстрацелуларни сигнали киназа
<b>ЕР</b>	естрогенен рецептор
<b>ЕРβ</b>	естрогенен рецептор β
<b>ЗД</b>	захарен диабет
<b>ЗД2</b>	захарен диабет тип 2
<b>ИБС</b>	исхемична болест на сърцето
<b>ИТМ</b>	индекс на телесна маса
<b>К/Д</b>	отношение кортизол към DHEA-S
<b>КРХ</b>	кортикотропин рилизинг хормон
<b>МС</b>	метаболитен синдром
<b>НАП</b>	нестабилна ангина пекторис
<b>ОКС</b>	остър коронарен синдром
<b>ОМИ</b>	остър миокарден инфаркт
<b>оЕ</b>	общ естрадиол
<b>оТ</b>	общ тестостерон
<b>сAMP</b>	цикличен аденозин монофосфат
<b>свЕ</b>	свободен естрадиол
<b>свТ</b>	свободен тестостерон

<b>СН</b>	сърдечна недостатъчност
<b>ССЗ</b>	сърдечно-съдово заболяване
<b>СЧ</b>	сърдечна честота
<b>Т</b>	тестостерон
<b>ТГ</b>	триглицериди
<b>ТЗТ</b>	тестостерон-заместителна терапия
<b>ФИ</b>	фракция на изтласкване
<b>ХКН</b>	хипогонадизъм с късно начало
<b>ХКС</b>	хроничен коронарен синдром
<b>ХХА</b>	хипоталамо-хипофизо-адренална ос
<b>ХХГ</b>	хипоталамо-хипофизо-гонадна ос

# I. ВЪВЕДЕНИЕ

Проблемът за андрогените при мъже с остър и хроничен коронарен синдром е изключително актуален. Актуалността е свързана с това, че 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 социалнозначимо заболяване с нарастваща заболеваемост в световен мащаб.

С развитието на медицината и повишаване на нейните възможности, чрез множество инструментални и лабораторни изследвания, с развитие на генетиката, биохимията и други свързани с медицината науки се създаде възможност за по-задълбочен поглед върху патогенезата на множество заболявания. Бе установено, че в някои от значимите механизми, в патогенезата на различни заболявания, включително исхемична болест на сърцето (ИБС), участва и ендокринната система.

В последните години се натрупаха 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). От една страна, тестостеронът се свързва с благоприятни ефекти – намаляване размера на инфарктната зона и вазодилатация, но от друга – и с неблагоприятни, индуциране на възпаление, активиране на сигналните пътища, свързани с апоптозата. (Herring et al., 2022; Oskui et al., 2013) Обсервационни проучвания показват връзка между ниските ендогенни нива на тестостерона и смъртността при ИБС. (Araujo et al., 2011) От друга страна, при андроген-субституираща терапия липсват надеждни данни за положителни резултати, а дори се обсъжда проблемът, свързан с безопасността, т.е. съмнения и за по-висок риск от сърдечно-съдови събития при субституиране с тестостерон (Т). (Snyder et al., 2018)

В своите проучвания Resonen и сътр. предлагат хипотезата, че спадът в нивата на Т по време на острия период на острия коронарен синдром (ОКС) е адаптивен механизъм, осигуряващ по-добра преживяемост. За разлика от това, редица

изследователи представят данни за повишена смъртност при нисък изходен тестостерон по време на ОКС. (Gencer, Vuilleumier, et al., 2021; Pesonen et al., 2016a)

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. (F. C. W. 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 се търси чрез 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.

Предвид противоречивите литературни данни за ефектите на андрогените в сърдечно-съдово здраве и болест несъмнената им роля прави въпроса за тяхното изучаване важен и актуален научен проблем.



## **II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**

### **1. ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗО-ГОНАДНА ОС, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ В УСЛОВИЯ НА СТРЕС**

#### ***1.1. Хипоталамо-хипофизо-гонадна ос (ХХГ ос)***

Развитието и поддържането на нормална репродуктивна функция изисква координирано взаимодействие между невроендокринните и метаболитните фактори. ГнРХ-гонадотропиновата система играе централна роля в регулирането на репродукцията, като интегрира различни сигнали и фактори. Секрецията на гонадотропините фоликулостимулиращ хормон (FSH) и лутеинизиращ хормон (LH) се регулира от пулсативната, при мъже, секреция на гонадотропин-освобождаващ хормон от хипоталамуса. Лутеинизиращият хормон (LH) е основният регулатор на Лайдиговите клетки и на секрецията на Т. В резултат на експозицията на LH, Лайдиговите клетки секретират Т пулсативно в сперматичната вена. Основен елемент в регулацията на ХХГ ос е обратната връзка, упражнявана от хормоните, отделяни от жлезите, в случая Т и естрадиол (Е). (Yerevanian et al., 1983) Регулацията на хипоталамичните ядра, от друга страна, се регулира чрез сигнали от други неврони, неврохормонални взаимодействия, като основен е kisspeptin-neurokinin В-опиоид сигналният път. Невроните на гонадотропин-рилизинг хормона (ГнРХ) не експресират естрогенен рецептор алфа. (Herbison, 1998; McDevitt et al., 2008) Последните данни сочат, че киспептинът и неврокинин В (Goodman et al., 2011) изглежда осигуряват това „липсващо звено“ като ключов регулатор на отрицателната и положителната естрогенна обратна връзка. Малко ГнРХ неврони експресират и андрогенни рецептори. Поради това се счита, че ГнРХ невроните зависят от междинна невронна популация, която осъществява обратната връзка с тестостерона. Възможно е андрогенната обратна връзка да се опосредства от ароматизацията на тестостерона (Smith et al., 2005). Кръстосаното взаимодействие между андрогенния и естрогенния рецептор се предполага и въз основа на проучвания върху животни. (Woodham et al., 2003)

#### ***1.2. Хипоталамо-хипофизо-адренална ос (ХХА ос)***

ХХА ос отговаря за редица стресори, включително болка, възпаление, хиповолемия, травми и тежки системни заболявания. Стриктна регулация на невроендокринно ниво контролира отговора на АКТХ към периферните стимули. Цитокини като интерлевкин-6 и левкемия инхибиторен фактор активират ХХА ос и

ограничават възпалителната активност. При физическите упражнения в капацитет, близък до максималния, се наблюдава активация на ХХА подобно на тази при оперативна интервенция или хипогликемия. Както секрецията на АКТХ, така и секрецията на кортизол се отличава с циркадна и ултрадианна ритмичност под контрола на хипоталамуса. (Kanaley et al., 2001; Melmed et al., 2019)

### **1.3. Взаимодействие между ХХГ и ХХА оси**

Многобройни проучвания установяват, че базовите нива на кортизола са по-високи при жените, отколкото при мъжете. Предположението, че Е повишава реактивността на оста ХХА се подкрепя и от наблюденията, че по време на втората фаза на менструалния цикъл, когато нивата на Е са най-ниски, отговорът на кортизола към стреса е намален в сравнение с този по време на фоликуларната. (VIAU & MEANEY, 1991a) Въпреки че тези данни предполагат, че Е повишава реактивността на оста НРА, ефектите на Е невинаги са последователни. (Handa & Weiser, 2014a; Roelfsema et al., 2019) Ефектът на Е върху ХХА ос зависи от рецепторите ER $\alpha$  и ER $\beta$ . Сигнализирането през тези два рецептора води до противоположни ефекти върху реактивността на оста НРА, като ER $\alpha$  увеличава, а ER $\beta$  потиска реактивността ѝ. Въз основа на експериментални животински модели се предполага, че активирането на ER $\alpha$  води до потискане на отрицателната обратна връзка от глюкокортикоидите. (Weiser & Handa, 2009) Активацията на ER $\beta$ , от друга страна, води до супресия на оста ХХА по неуточнен механизъм, вероятно свързан с модулация на неврони в паравентрикуларното ядро в хипоталамуса. (Handa & Weiser, 2014b; Lund et al., 2006)

За разлика от Е, Т редуцира активността на ХХА ос. (Handa & Weiser, 2014c) Т се свързва с AP, която се експресира в репродуктивните зони на хипоталамуса, като nucleus arcuatus, вентромедиалното ядро, медиалната преоптична зона. (Handa & Weiser, 2014c) Гонадектомирани мъжки плъхове показват повишено освобождаване на кортизол след излагане на стресор в сравнение с гонадно-интактните. (Handa et al., 1994) Това повишено освобождаване на кортизол се намалява при прилагане на Т или дихидротестостерон. (Handa et al., 1994) Лечението с Т намалява освобождаването на кортизол в отговор на стресови фактори, когато се прилага в мозъчни области, които имат синапси върху перивентрикуларно ядро (Handa & Weiser, 2014d). Ефектът на дихидротестостерона не е зависим изцяло от андрогенния рецептор. Допуска се супресията да е вследствие на метаболизиране на ДХТ до

метаболити, активиращи EP $\beta$ , по този начин допринасяйки за инхибирането на ХХА. (VIAU & MEANEY, 1991b)

Стрес-медираното инхибиране на ХХГ ос се среща както при човека, така и при животни (Clarke et al., 2016; Joseph & Whirledge, 2017a). Тези ефекти се медиират чрез потискане на синтеза на ГнРХ и ГнРХ рецептора, нарушаване на хипофизното освобождаване на LH и засилена функция на невроните на гонадотропин-инхибиращия хормон. (Clarke et al., 2016; Son et al., 2022) Тежките заболявания и травматичните мозъчни увреждания при жени в постменопауза са свързани с намаляване на нивата на LH и FSH (Ranganathan et al., 2016). Тези данни допълнително потвърждават потискащите ефекти на стреса върху репродуктивната функция. Нивата на секреция на LH също са изследвани в отговор на лечение с глюкокортикоиди при плъхове. Доказано е, че секрецията на LH и FSH от хипофизните клетки на женски плъхове проявява диференциран отговор към третиране с глюкокортикоиди *in vitro*. Базовата секреция на LH се инхибира, докато базовата секреция на FSH се засилва. (Ranganathan et al., 2016)

Установена е и способността на кортикотропин-рилизинг хормона (КРХ) да нарушава репродуктивните функции, особено при липса на циркулиращи стероиди от надбъбречен и/или гонаден произход. В изследване, състоящо се от остро прилагане на овчи КРХ в латералния вентрикул на гонадектомирани, адреналектомирани женски плъхове, е установено бързо и продължително, свързано с дозата, инхибиране на секрецията на LH (но не и на FSH) (BARBARINO et al., 1989). Тези резултати предполагат, че КРХ оказва отрицателно въздействие върху репродуктивните функции. Инхибиращият ефекти на стреса върху оста ХХГ може да отразява времето на излагане на стрес. Ефектът на екзогенния КРХ върху пулсиращата секреция на гонадотропини и ролята на ендогенните опиоидни пептиди в това явление са изследвани при жени. Инфузията на КРХ предизвиква значително намаляване на плазмените нива на LH и FSH. (Joseph & Whirledge, 2017b) Следователно негативният ефект на стреса върху репродуктивната функция може да зависи от намалената секреция на гонадотропини, предизвикана от повишените ендогенни нива на КРХ.

## **2. ФИЗИОЛОГИЧНА РОЛЯ НА СТЕРОИДНИТЕ ХОРМОНИ – СИСТЕМНИ ЕФЕКТИ И ВЪЗДЕЙСТВИЕ В МИОКАРДА**

### ***2.1. Тестостерон, тестостеронови рецептори и ефекти на тестостерона в миокарда***

Тестостеронът е основният мъжки полов стероид – с произход предимно от тестиса и в по-малък процент от надбъбречната жлеза. Функцията на Т у зрелия индивид е да поддържа вторичните полови белези, сексуалната функция, мускулната и костната маса и сперматогенезата. Клиничната картина на тестостероновата недостатъчност често пъти е неспецифична, варира според тежестта и давността, придружаващите заболявания и възрастта на болния. Един от по-характерните симптоми е сексуалната дисфункция – намалено либидо. Той се характеризира с намален сексуален интерес, редуциран брой спонтанни и предизвикани ерекции и еректилна дисфункция. Други симптоми са гинекомастията, инфертилитета, асоцииращ се с редуциране на размера на тестисите и нарушения в сперматогенезата. Връзката между признаците, симптомите и нивата на тестостерон обаче е слаба. Друг диагностичен проблем е спадането на общия тестостерон (oT) с възрастта, това прави не напълно ясна долната граница за нормален oT при застаряващите мъже. Това е и причина препоръките за диагностика при млади мъже да не са автоматично валидни и при по-възрастни. (Millar et al., 2016a)

Разделение на симптомите на хипогонадизъм условно може да бъде на 1) специфични, 2) вероятни за хипогонадизъм и 3) неспецифични. Специфичните са: непълно или забавено сексуално развитие; загуба на окосмяване по тялото; малки тестиси (<6 ml). Тези предполагащи хипогонадизъм са: намалено сексуално желание (либидо) и активност; намаляване на спонтанните ерекции, еректилна дисфункция; дискомфорт в гърдите, гинекомастия; евнухоидни пропорции; инфертилитет; олигоспермия, остеопороза. Неспецифичните са: намалена енергия, мотивация, инициативност и самоувереност, чувство на тъга или потиснатост, депресивно настроение, трайно депресивно разстройство от ниска степен; слаба концентрация и памет; смущения на съня, повишена сънливост; лека необяснима анемия (нормохромна, нормоцитна); намален обем и сила на мускулите; увеличаване на телесните мазнини, индекс на телесната маса. (Bhasin et al., 2018a)

Основна на оценката на гонадния статус е измерването на общия тестостерон, както се препоръчва в указанията за добра клинична практика. (Bhasin et al., 2018a) Въпреки това е възможно oT да бъде подвеждащ при състояния с повишен глобулин

свързващ половите хормони (SHBG – Sex Hormone Binding Globuline). Основна биологична роля играе фракцията на Т, която циркулира несвързана с плазмени белтъци. По тази причина нивата на SHBG могат значително да повлияят андрогенния статус, довеждащи до симптоми на андрогенен дефицит дори и при нормален или долно граничен оТ. Това се подкрепя от проучването на Male Ageing Study, където симптоми, характерни за хипогонадизъм, са характерни само за мъже с нисък свТ, независимо от оТ. (Nicola et al., 2015) По-високият SHBG, независимо от оТ, се свързва със субективни и обективни признаци на андрогенен дефицит. Това показва, че освен хипогонадизъм, вследствие на нарушено производство на Т, съществува и хипогонадизъм, резултат от понижена биоактивност на Т. (Rastrelli et al., 2018)

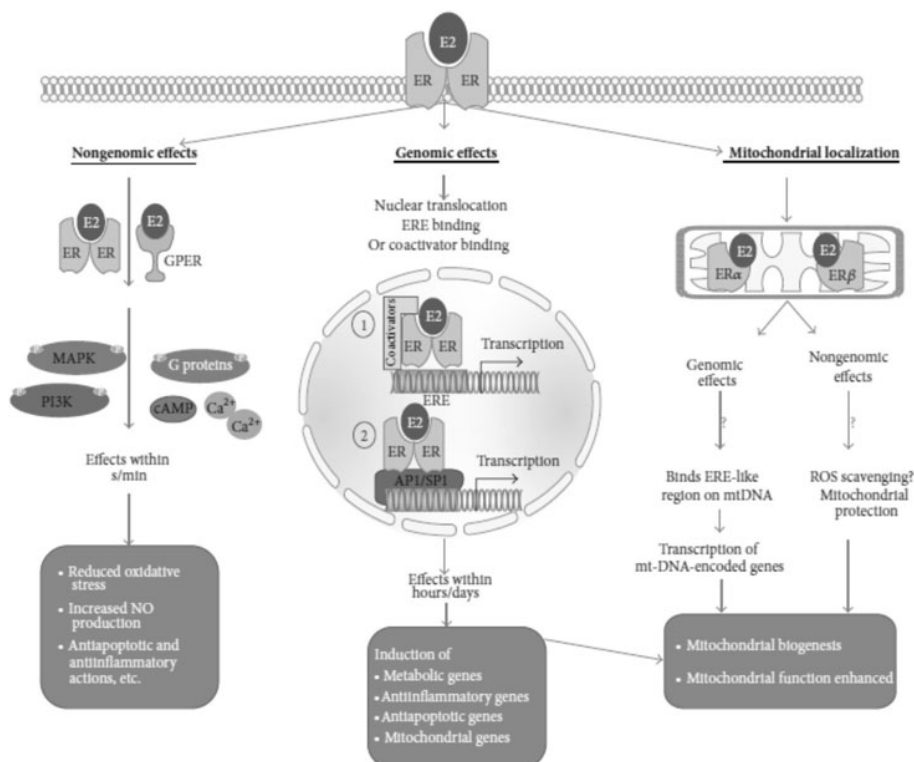
Това видимо несъответствие между нивото Т и симптоми на хипогонадизъм е наложило търсенето на методи за скриниране за хипогонадизъм и опити да се предвиди нивото на Т въз основа на комбинация от признаци, симптоми и анамнестични данни. Такива са въпросниците като ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males) (Morley et al., 2000), AMS (Aging Males' Symptoms) (Heinemann et al., 1999) и androtest. (Corona et al., 2006b) В скорошен метаанализ е установено, че androtest в най-голяма степен корелира с нивата на Т. (Millar et al., 2016a)

Ефектите на Т не се ограничават само до половото развитие и функция, а се наблюдават и извънгонадни ефекти върху различни тъкани. Тестостеронови рецептори са открити в ендотела на артериалните съдове, макрофагите, гладката и сърдечната мускулатура. (Bianchi, 2018; Hartmut et al., 2001; Lorigo, Mariana, Oliveira, et al., 2020) Ниските тестостеронови нива в миокарда се асоциират с удължен коригиран QT интервал, а заместването с Т води до скъсяването му. Удълженият QT интервал е рисков за камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт. (Charbit et al., 2009) Предклинични проучвания установяват вазодилататорен ефект на Т, вероятно по механизми, включващи десенситизиране на L-тип волтаж-зависимите калциеви канали и очувствяване на калций-зависимите калиеви канали. (Kaur & Werstuck, 2021 (Cairrão et al., 2008) Освен това Т увеличава миокардния контрактилитет и скоростта на релаксация. (Golden et al., 2005) Неизяснен момент в тези наблюдения е дали това са съдови ефекти или са зависими само от съдовия ендотел. Както и в други проучвания, данните не са еднопосочни. Преобладаващите изследвания са подкрепящи вазоконстрикторния ефект на Т. (Ceballos et al., 1999)

Механизмите на действие на Т се разделят на два основни типа – геномни и негеномни. Класическият, геномен, път на действие изисква свързване на Т с андрогенния рецептор и интернализацията му в ядрото. Свързването на Т води до конформационни промени и формиране на комплекс тестостерон/тестеронов рецептор. След транслокация в ядрото, димеризация и свързване с androgen response elements (ARE), се модулира генната експресия. (Ceruti et al., 2018; Davey & Grossmann, 2016) Така посоченият път е сходен за стероидните хормони. (Bennett et al., 2010; Foradori et al., 2008) Едно от проявленията на геномните ефекти на Т е и промяна в експресията на бета-рецептори в миокарда (повишена експресия на  $\beta_2$ , намалена експресия на  $\beta_3$  и без промяна в експресията на  $\beta_1$ ) при животински модели с медикаментозно предизвикана сърдечна недостатъчност (CH). (Sun et al., 2011)

В прицелните за тестостерона тъкани действието му се опосредства от тестостероновия рецептор. Свързването на Т към рецептора му води до конформационни промени в последния, дисоциация на „протеините на топлинния шок“ (heat shock proteins) и транслокацията му в ядрото. Формираният комплекс тестостерон-тестостеронов рецептор взаимодейства с определени участъци на ДНК (андроген-отговорни елементи, androgen response elements – ARE) и повлиява генната експресия. (J. Li & Al-Azzawi, 2009)

Доказано е, че тестостеронът оказва действие върху клетките независимо от лиганд-зависимите ядрени рецептори. Тези негеномни ефекти се характеризират с по-бързо начало на действие (до минути) и не се влияят от инхибитори на транскрипцията и трансляцията. (Bianchi, 2018)(Lorigo, Mariana, Oliveira, et al., 2020) Няколко експериментални проучвания са доказали, че за Т този ефект не зависи от конверсията му в естрадиол. (Tan et al., 2018)(Ramírez-Rosas et al., 2011) Предполагат се различни механизми, опосредстващи негеномното действие на Т, включващи транслокация на ядрени рецептори в клетъчната мембрана, неспецифични действия на андрогените върху клетъчната мембрана, модифициране на йонни канали или свързване с G-протеин-свързани рецептори. Към момента само транслокацията на ядрените рецептори е наблюдавана в експерименти. (C. Wang et al., 2014)(Lorigo, Mariana, Lemos, et al., 2020) Примери за извънядрени ефекти на Т са мобилизация на вътреклетъчния калций, активирането на фосфатидилинозитол-3-киназния път (PI3K), регулираната от екстрацелуларни сигнали киназа (ERK) и регулация на калций-зависимите калиеви канали. (Foradori et al., 2008)(Ter-areenan et al., 2002) Сигналните пътища на естрогенния рецептор са представени на Фигура 1.



**Фигура 1.** Негеномните ефекти на естрогена може да са опосредствани от свързване на Е с естрогенния рецептор или с G-протеин-свързани рецептори с последваща активация на вторични вътреклетъчни сигнални каскади. Геномните ефекти са опосредствани от ядрена транслокация на комплекса естроген-естрогенен рецептор чрез директно свързване с естроген-отговарящ елемент или чрез свързване с транскрипционни коактиватори. Възможна е локализация на естрогенни рецептори и в митохондриите. Адаптирано от Gupta A. et al: Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. J Diabetes Res 2015

## 2.2. Естрогени – естрогенен рецептор и ефекти на естрогените в миокарда

Естрогените са втората, основна група, хормони от половите стероиди. 17β-естрадиолът (Е) е основният и повечето данни за действието на естрогените са свързани именно с него.

Смята се, че естрогените имат пряка роля в патогенезата на сърдечно-съдовата патология. Пример за това е фактът, че нивата на Е са обратнопропорционални на риска от сърдечно-съдово събитие в постменопаузалния период при жени. (Zhao et al., 2018) Естрогените упражняват своето действие по геномни и негеномни механизми. (Fuentes & Silveyra, 2019) Класическият механизъм на действие включва свързване с естрогенните рецептори, намиращи се в цитозола (естрогенни рецептори α и β). По подобие на андрогенния рецептор след конформационни промени и димеризация следва транслокация в ядрото и повлияване на генната транскрипция. (Aryan et al., 2020; Fuentes & Silveyra, 2019) По отношение на миокарда са описани

протективни свойства на естрогените чрез повлияване на гени, отговорни за клетъчната апоптоза и възпалението. (Knowlton & Korzick, 2014) Освен така описания механизъм, е възможно свързването на Е с мембранни G-протеин-свързани рецептори (GPER - G Protein-Coupled Estrogen Receptor). Такива рецептори се експресират и в кардиомиоцитите. (H. Wang et al., 2017) След свързването на Е с мембранните рецептори следва активиране на вътреклетъчни сигнални пътища, водещи до промяна в генната експресия. Афинитетът на GPER е сходен с този на естрогенния рецептор алфа и води до сходни ефекти по отношение на калциевото освобождаване и активирането на фосфоинозитол-3-киназния път. (M. et al., 2005) Други сигнални каскади, ангажирани от GPER, са екстрацелуларна сигнал-регулираща протеин киназа (ERK) и цикличният аденозин монофосфат (сAMP). (Groban et al., 2020)(Filardo et al., 2002) Естрогенните рецептори регулират миокардния контрактилитет, очувствявайки  $Ca^{2+}$  сигнализация в саркоплазмения ретикулум.(Bell et al., 2013) Освен това Е играят роля в регулацията на митохондриалната функция. (G. Jia et al., 2014)

### **2.3. Свободен естрадиол**

Естрадиолът, както и тестостеронът, е свързан с протеини или свободен в плазмата. Основните белтъци, свързващи Е, са SHBG и албуминът. Аналогично на Т и свободния тестостерон, свободната фракция на Е би могла да бъде директно измерена по скъпи и трудоемки методи или изчислена въз основа на SHBG и стойността на общия естрадиол. (Rosner, 2015) Налице са няколко метода за изчисляване на свободния естрадиол. (ANDERSON, 1974; DUNN et al., 1981a; MOLL JR et al., 1981; Rosner & Smith, 1975) Един недостатък на изчислителните методи е липсата на пълно съгласие от изследователите за дисоциационната константа на SHBG. Въпреки това има данни за значимо сходство между различните методи. (Rinaldi et al., 2002)

### **2.4. Надбъбречни стероиди**

Описано е свързване на ДХЕА към нуклеарните рецептори за естроген  $\alpha$  и  $\beta$ , андрогенния рецептор, както и PPAR с много по-нисък афинитет от специфичните им лиганди. (Prough et al., 2016; S. J. Webb et al., 2006) При проучвания през последните години е установено, че един от метаболитите на ДХЕА (7-алфа-хидроксиепиандростерон) има възможността да увеличава редуказната активност на 11-бета-хидроксистероид дехидрогеназата, докато DHEA повишава оксидазната ѝ активност. (Q. Zhu et al., 2020) Хидроксилираните деривати (7 $\alpha$ -hydroxy-



dehydroepiandrosterone или 7-OH-DHEA) са известни отдавна (OKADA et al., 1959) и в множеството проведени проучвания е установен антиглюкокортикоиден ефект също както и на DHEA. Аналогично не са открити и специфични вътреядрени рецептори, но е установен имуномодулаторен ефект, изразяващ се например в редуция на апоптозата на тимоцити, индуцирана от глюкокортикоиди, антипролиферативна активност при малигнени процеси, както и редуция на нивата на интерлевкини при плъхове. (Hennebert et al., 2007; Stárka, 2017; Yoshida et al., 2003) Локалният контрол на конверсията на кортизол/кортизон в мозъка от 17-OH-DHEA има невропротективна роля в заболявания като Алцхаймер, депресивни и тревожни състояния, шизофрения. (Stárka, 2017; Yoshida et al., 2003) Клиничните изяви на взаимодействието между DHEA-S и сърдечно-съдовата патология са били изследвани от колектив от САЩ. По-ниските нива на DHEA-S се свързват с по-чести хоспитализации за СН при мъже, субклинична миокардна увреда и смърт. Ниският DHEA-S може да предвиди и маладаптивно ремоделиране, риск от СН. (X. Jia et al., 2020)

### **3. АРТЕРИАЛНА КОРОНАРНА БОЛЕСТ**

#### ***3.1. Остър коронарен синдром***

Исхемичната болест на сърцето има различни проявления или като хронична стабилна ангина, или като остър коронарен синдром. Пациентите с нестабилна исхемична симптоматика се разделят на такива с нестабилна ангина пекторис (НАП), миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI) и миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI). Миокардният инфаркт е резултат от некроза на миоцитите, следствие на дисбаланс между кислородна консумация и доставка. Няколко характеристики разграничават ОКС от стабилната ангина: внезапното начало на симптомите, които продължават повече от 10 мин; остра болка, стягане или дискомфорт в гръдната област; увеличаваща се тежест на симптомите. (Libby et al., 2022)

Пациентите с типична клинична симптоматика и серийно негативни маркери за миокардна некроза се класифицират като такива с НАП. Въпросната диагноза носи със себе си по-добра прогноза. Пациентите с НАП имат по-ниска краткосрочна смъртност от по-малко от 2% за период от 30 дни.

При NSTEMI, от друга страна, рискът е свързан с степента на миокардна увреда и последващите хемодинамични промени. По правило рискът е по-нисък при NSTEMI, отколкото при STEMI, като пациентите с ST-елевация по правило имат по-

големи инфаркти. В проучването (Khan et al., 2020) е доказана по-голяма 30-дневна смъртност при болните със STEMI.

В дългосрочен план обаче прогнозата при NSTEMI е по-лоша. Липсата на типичен за острия миокарден инфаркт (ОМИ) ЕКГ-образ е благоприятен фактор за краткосрочна смъртност само при недиабетици. При пациенти с диабет и ОКС тази тенденция не се наблюдава. (Schmitz et al., 2021)

Броят на засегнатите коронарни артерии също е независим рисков фактор за допълнителни сърдечно-съдови събития. (Ferrara et al., 2013) Пациентите със NSTEMI обичайно са с по-хетерогенни състояния и имат по-висок дългосрочен сърдечно-съдов риск поради по-голямата честотата на придружаващите заболявания и многоклововата болест. (M. Y. Chan et al., 2009) В патофизиологично отношение механизмът зад тези промени не е напълно изяснен. При пациенти със STEMI обърнатите Т-вълни се свързват с пълно възстановяване на коронарната перфузия (Doevendans et al., 1995; Kingma, 2018)

### ***3.2. Хроничен коронарен синдром***

Обхватът на състоянията, включващи се в термина стабилна исхемична болест на сърцето, е широк и включва стабилната ангина, асимптоматичната исхемия, предходни сърдечно-съдови инциденти, необструктивна коронарна артериална болест. Стабилната исхемична болест на сърцето бива наричана още хроничен коронарен синдром. (Kuutti et al., 2020) Причините за развитието на ИБС са много, като най-често е вследствие на постепенно стесняване на епикардните коронарни артерии.

Спектърът на стабилната исхемична болест на сърцето е широк и включва пациенти с хронична стабилна стенокардия, безсимптомна исхемия, предшестващ инфаркт на миокарда и предшестваща коронарна реваскуларизация, както и лица с необструктивна коронарна атеросклероза, включително микроваскуларно заболяване. Тъй като исхемичната болест на сърцето може да стане нестабилна, някои експерти предпочитат термина хроничен коронарен синдром. Стабилният коронарен синдром най-често се причинява от атеромна плака, която запушва или постепенно стеснява епикардните коронарни артерии. Въпреки това други фактори, като ендотелна и микросъдова дисфункция и вазоспазъм, могат да съществуват самостоятелно или в комбинация с коронарната атеросклероза и могат да бъдат доминираща причина за миокардната исхемия при някои пациенти. По този начин

концепцията, че ИБС е синоним на обструктивна коронарна атеросклероза, е твърде погрешна, опростена представа. (Marzilli et al., 2020; Pepine, 2015)

Симптоматиката при пациенти с ИБС е вариабилна, но гръдната болка е един от най-забележимите симптоми. Налице са ситуации, когато гръдната опресия не е водеща или липсва – като например при сърдечна недостатъчност, тихата миокардна исхемия, сърдечните аритмии. ИБС може да се прояви с епигастрална болка, диспнея в покой или при усилие. Тази проява е по-типична при жени, възрастни пациенти и болни със захарен диабет. Запушването на коронарните артерии може да стане по механизъм, независещ от атеросклеротична плака като например емболия, спазъм, васкулит, външна компресия. (Libby et al., 2022)

#### **4. СВЪРЗВАЩ ПОЛОВИТЕ ХОРМОНИ ГЛОБУЛИН (SHBG)**

##### ***4.1. Физиология***

Свързващият половите хормони глобулин (SHBG) е протеин, произвеждан от черния дроб, който се свързва и транспортира андрогените и естрогените в кръвта и регулира тяхната бионаличност.

Предишни проучвания предполагат свързани с възрастта промени в нивата на SHBG. (Harman et al., 2001; P. Y. Liu et al., 2007; Maggio et al., 2008) Сърдечно-съдовият риск също показва силна възрастова зависимост, особено при жените, започваща през перименопаузалния период. (Garcia et al., 2016) От перименопаузалния период нататък се наблюдава постепенно нарастване на честотата на исхемичните инциденти (заедно с увеличаване на традиционните сърдечно-съдови рискови фактори), като се достигат значителни нива 5 до 10 години след менопаузата. (KANNEL et al., 1976) Въпреки това липсват солидни епидемиологични данни за свързаните с възрастта промени в SHBG както при мъжете, така и при жените. Досега са предложени няколко потенциални регулатори на SHBG, сред които съставът на диетата, ИТМ, инсулинът на гладно, половите стероиди, тироксинът (Selva & Hammond, 2009) и триглицеридите. (Gyawali, Martin, Heilbronn, Vincent, Jenkins, et al., 2018; Pasquali et al., 1997; Selva & Hammond, 2009; Simó et al., 2015; Wallace et al., 2013) Въпреки това приносят на тези потенциални регулатори за вариациите в нивата на SHBG също остава неизвестен. (Aribas et al., 2021)

## SHBG и транспорт на стероидните хормони

Хидрофобните стероиди, като тестостерона, се пренасят в серума предимно чрез белтъци носители, включително SHBG и албумин. (Laurent et al., 2016; Pasquali et al., 1997) SHBG е хомодимерен гликопротеин, синтезиран основно в черния дроб. Способността му да свързва тестостерона определя серумните нива на свободната и бионаличната фракция, следователно и клетъчното усвояване на тестостерона. При някои мъже дава важна информация за андрогенния статус. (Garcia et al., 2016; Laurent et al., 2016; Pasquali et al., 1997) Взаимовръзката между фракциите на тестостерона е представена на фигура 2.

Всеки мономер SHBG има 1 място за свързване на стероиди, което позволява пренос на 2 стероидни молекули (димер). В серума SHBG се свързва със стероиди, като дихидротестостерон и тестостерон, с висок афинитет ( $K_a = 10^9$  l/mol). Албуминът, от друга страна, въпреки че е във висока концентрация, предлага значителен капацитет, но с нисък афинитет ( $K_a = 3 \times 10^4$  l/mol). (Jaruvongvanich et al., 2017; Kalme et al., 1999) Други молекули като кортизол-свързващ глобулин и оромукоид също свързват слабо половите стероидни хормони. Поради ниския им афинитет те обичайно се пренебрегват при изчисляване на свободната и бионаличната фракция на Т. (Fortunati, 1999; Muka et al., 2016; Pasquali et al., 1997)



**Фигура 2.** Фракции на общ, свободен и бионаличен тестостерон. Диаграмата е адаптирана от Ramachandran и сътр. Sex Hormone Binding Globulin: A Review of its Interactions with Testosterone and Age, and its Impact on Mortality in Men with Type 2 Diabetes

За изчисляване на свободния или бионаличния тестостерон са използвани различни алгоритми. (Hsu et al., 2018) Най-широко използваният е на Vermeulen и сътр. (Vermeulen et al., 1999) Той се основава на предположението, че 1 молекула SHBG свързва 1 молекула Т. Други, по-различни, по-нови модели се основават на

това, че всеки мономер на SHBG има място за свързване, което може да приеме 1 молекула тестостерон. (Goldman et al., 2017)

Вариации в нивата на SHBG, дори и при еднакви стойности на oT, определят стойностите на свТ и биоТ в голяма степен. Вариациите в албумина поради ниския му афинитет относително малко влияят на нивата на бионаличната и свободната тестостеронова фракция. (Hackett et al., 2016; Ramachandran et al., 2019)

Поради високата серумна концентрация на албумина едва 1% от неговия капацитет е зает, докато за SHBG 36% от местата са заети от тестостерон, 20% от андрогенни метаболити или естрадиол и около 44% са свободни. Дън и сътр. (DUNN et al., 1981a) предлагат, че SHBG до голяма степен определя серумното разпределение на половите стероиди и че промените в неговото ниво ще доведат до промени на разпределението на тестостерона. Свързаният с албумин тестостерон също може да бъде бионаличен, защото свързването е слабо и взаимодействието със съдовата стена може да позволи дисоциация на стероида по време на потока през капилярите. (MANNI et al., 1985) Бионаличността може да бъде по-полезен показател за хормоналния статус, отколкото общият тестостерон; например спадът му по време на стареенето на мъжете се свързва с характеристиките на тестостеронов дефицит при възрастни. (Chu et al., 2010; Morley & Perry, 2003)

#### ***4.2. Патофизиология, свързана с кардиометаболитния синдром***

Все повече се обръща внимание на възможната роля на SHBG при кардиометаболитните нарушения. Различни проучвания обаче съобщават противоречиви резултати за връзката между SHBG и сърдечносъдовите заболявания (ССЗ). Докато многобройни проучвания показват обратна връзка между нивата на SHBG и сърдечносъдовия риск (Brand & van der Schouw, 2010; Y. Chen et al., 2011), други съобщават за положителна връзка между повишаването на нивата на SHBG и повишения риск от ССЗ. (Jaspers et al., 2016; Khatibi et al., 2007; Ouyang et al., 2009) Механизмът, който стои в основата на тези противоречиви резултати, остава до голяма степен неизвестен.

Захарният диабет като един от класическите сърдечно-съдови рискови фактори е също обект на проучване във връзка с нивата на SHBG. По-ниските стойности на SHBG се асоциират с по-вече компоненти на метаболитния синдром и захарния диабет. (Mohammed et al., 2018) Тези наблюдения са сходни с данните за асоциация между тестостерон и захарен диабет. Но отново както и за Т, така и за SHBG не може да се каже дали ниските стойности са причина или следствие от метаболитния

синдром и нарушенията, свързани с него. (Svartberg et al., 2014) От друга страна, повишените нива на SHBG също се асоциират с напредване на възрастта и риска от смърт. (Ramachandran et al., 2019) Всички тези наблюдения в комбинация очертават сложна картина на зависимостите и причинно-следствените връзки, за чието изясняване са необходими нови подходи в проспективно изследване. Въпреки това SHBG остава ценен маркер в оценката на кардиометаболитния и гонадният статус.

## **5. АСПЕКТИ ОТ ПАТОГЕНЕЗАТА НА ИБС, СВЪРЗАНА С ПОЛОВИТЕ ХОРМОНИ**

### ***5.1. Патогенетична роля на тестостерона при ИБС***

В множество изследвания несъмнено е доказано, че мъжете, спрямо пременопаузални жени на сходна възраст, страдат по-често от исхемична болест на сърцето и инфаркт на миокарда. Това се отдава на действието на мъжките полови стероиди или на липсата на естрогенна протекция. (Corona, Rastrelli, et al., 2011; Rosano et al., 2007) Налични са множество данни за неблагоприятния ефект на хипотестостеронемията върху развитието на атеромните плаки. (F. C. W. Wu & von Eckardstein, 2003)

По отношение на физиологичния ефект на Т върху липидния профил се наблюдават благоприятни ефекти – положителна зависимост между Т и HDL холестерола и обратна между Т и LDL-холестерола, триглицеридите, фибриногена, тъканния плазминогенен активатор 1. (de Pergola, 2000) Съответно с това при заместване с екзогенен тестостерон се повишават нивата на HDL холестерола и липидпортеин А. (Eckardstein & Wu, 2003) Клиничните последици, както и механизмите, по които това се случва, обаче са все още неясни. (von Eckardstein et al., 2001) Безспорна е по-голямата честота на хипотестостеронемията при висок индекс на телесна маса и метаболитен синдром. (Boden et al., 2020; Dimopoulou et al., 2018) Други публикации посочват зависимост между новопоявилите се глюкозен интолеранс и ниския Т в острата фаза на МИ. (A. Wang et al., 2018b) Това е в унисон с факта, че захарният диабет е независим рисков фактор за хипогонадизъм, независимо от индекса на телесната маса. (Corona, Monami, et al., 2011)

Различни обсервационни проучвания показват по-значима корелация между индекса на телесната маса и Т, отколкото между липидния профил и Т. Няма съмнение, че половите стероиди влияят върху процеса на атерогенеза, но поради неговата сложност и многофакторност настоящите експериментални постановки не дават еднопосочен отговор за ефекта на тестостерона. Всъщност, установяват се

различни механизми, имащи отношение към формирането на атеросклеротичните плаки и различия в действието на половите стероиди върху този процес в зависимост от пола. (F. C. W. Wu & von Eckardstein, 2003)

Известно е, че важна роля върху развитието на ОКС играе и фибринолитичната система, като дисбалансът между тромбогенните фактори, фибриноген, PAI-1, t-PA определя повишения риск. (Hautanen, 2000) При експериментални проучвания супрафизиологичните нива на Т (но не и на дехидротестостерон) водят до повишаване на фибриногена, антитромбин 3, понижаване на PAI, протеин С и S. (Cooper et al., 2015)

Множество проучвания – експериментални и обсервационни, с разнообразни дизайн и цел, показват разнопосочните ефекти на тестостерона – някои от които благоприятни по отношение на рисковите фактори за развитие на сърдечно-съдовите заболявания, други – привидно отрицателни. Поради посочената многофакторност, множеството променливи и взаимовръзката на рисковите фактори (промяната в липидния профил, промяната в хемостазната система) литературните данни към момента са недостатъчни, за да се даде оценка за нетния ефект на тестостерона върху сърдечно-съдовия рисков профил.

## **5.2. Естрогени и атеросклероза**

В експериментални животински модели е установено, че Т забавя формирането на атеромни плаки и води до обратно развитие на липидните отлагания в артериалната стена. Въпреки че ефектът на Е върху атеромните плаки е спорен, не е изключено това да е ефект на естрадиол-зависимото потискане на експресията на адхезионната молекула VCAM-1. (Nettleship et al., 2007) (Mukherjee et al., 2002) В други обсервационни проучвания са установени: обратна връзка между дебелината интима/медиа и Т (Mäkinen et al., 2005) (Mathur et al., 2009), но тези доказателства не са категорични. Възможно е стабилизирането на плаките да става чрез повлияване на прогениторните клетки.

## **5.3. Тестостерон и гладката мускулатура на коронарните съдове**

Връзката между СС патология и тестостерон е несъмнена, но механизмите на това взаимоотношение все още не са достатъчно добре проучени. При мъже с ST-депресия от поне 1 мм. при физическо натоварване се доказва електрокардиографско подобрене след 8-седмично приложение на i.m. тестостерон ципионат. Наблюдавано е средно 51% редукция в ST-депресията при стрес тест

спрямо изходните кардиограми. (Jaffe, 1977) В друго проучване след приложение на нискодозови тестостеронови пачове (5 мг дневно) при мъже със стабилна ангина пекторис и нормални, но долногранични нива на Т, времето до достигане на 1 мм ST-депресия при стрес тест се увеличава, без промяна в честотата на поява на стенокардна болка. Положителният ефект е бил най-значим при мъже с по-нисък изходен серумен Т. В същото изследване не се наблюдава системен ефект върху хемодинамиката, предполагащо по-голяма чувствителност на коронарното кръвообращение към Т. (English et al., 2000) В други интервенционални проучвания с интравенозно приложение на Т както при еугонадни, така и при хипогонадни пациенти, също се регистрира удължаване на времето до поява на ST-депресия при стрес тест в сравнение с плацебо. (Rosano et al., 1999; C. M. Webb, Adamson, et al., 1999) Този ефект е по-изразен за субектите с по-ниски стойности на изходен серумен Т. (Corona, Monami, et al., 2011) За разлика от това, при приложение на естрадиол такъв (краткотраен) ефект не се наблюдава, което от своя страна предполага, че не ароматизацията на Т до Е води до търсения позитивен ефект. (Collins et al., 1995) Тези резултати насочват към факта, че коронарното кръвообращение е по-чувствително към вазодилатативния ефект на Т. Това е потвърдено и от друго малко проучване с 13 мъже с ангиографски доказана коронарна артериална болест и тестостеронов дефицит, като се демонстрира вазодилатация при интракоронарно приложение на Т във физиологични и супрафизиологични дози. (C. M. Webb, McNeill, et al., 1999)

Проведените опити са интервенционални, при тях се е целяло отчитане на терапевтичния ефект, а не на подлежащите физиологични механизми. Повече информация в тази насока дават фундаментални научни изследвания. Голяма част от тях са при кастрирани плъхове, представляващи често използван експериментален модел за изучаване на ролята на андрогенния дефицит. (Hotta et al., 2019) Например *In vitro* проучване потвърждава вазодилатативната роля на Т, която е независима от пола и то много по-изразена върху коронарните съдове, отколкото върху аортата. (Yue et al., 1995) Друго *in vivo* проучване също демонстрира вазодилатативния ефект на Т. (Chou et al., 1996; Lorigo, Mariana, Oliveira, et al., 2020) Като цяло тези проучвания предполагат, че заместването с тестостерон може да е от полза по отношение на сърдечно-съдовата система. Резултатите обаче би следвало да се интерпретират внимателно поради това, че проучванията включват малък брой участници, изходно не всички участниците са с нисък серумен Т, включват начини на



тестостероново прилагане, трудно приложими са в клиничната практика. (English et al., 2000)

#### **5.4. Мъжки хипогонадизъм и ИБС**

Мъжкният хипогонадизъм е клиничен синдром резултат от неспособността на тестисите да произведат достатъчно количество тестостерон. Синдромът почти винаги се придружава от нарушение в сперматогенезата (недостиг на андрогени, водещи до нарушено качество на спермата) или изолирано нарушение в сперматогенезата със запазена тестостеронова продукция. Тъй като тестикуларната функция се контролира от хипофизата и хипоталамуса, мъжкният хипогонадизъм може да бъде резултат от първично нарушение в тестиса (първичен хипогонадизъм) или от патологичен процес в хипофизата или хипоталамуса (вторичен хипогонадизъм). Възможна е и комбинирана генеза – комбиниран първичен и вторичен хипогонадизъм. Разграничаването на двата типа нарушения има голямо клинично значение с оглед идентифициране и отстраняване на подлежащата причина. (Shlomo et al., 2019)

Поради факта, че Т има различна роля във феталния период, пубертета и в зряла възраст, проявите на Т дефицит се различават в зависимост от момента на появата му. (Bhasin et al., 2018b) В настоящата глава ще бъдат разгледани проявите, свързани с дефицит, възникващ в зряла възраст, след завършване на сексуалното съзряване.

Нивата на Т намаляват средно с 0,8-2% годишно след 40-годишна възраст, възраст, в която се увеличава и честотата на сърдечно-съдовата патология. В много случаи при мъже над 50 г. не се установяват анатомични нарушения в хипоталамо-хипофизарната ос, а се наблюдава функционален хипогонадизъм. Функционалният хипогонадизъм на фона на ниски нива на Т и симптоми на андрогенната недостатъчност може да бъде категоризиран като хипогонадизъм с късно начало (ХКН) (Corona, Goulis, et al., 2020; Feldman et al., 2002a; F. C. W. Wu et al., 2008) Други наименования на този синдром са аднропауза, PADAM (Partial Androgen Deficiency in Aging Male), ADAM (Androgen Decline in the Aging Male) или TDS (Testosterone Deficiency Syndrome). ХКН е резултат от процеса на стареене, отслабване на активността на хипоталамо-хипофизната система, както и на Лайдиговите клетки. Този феномен се задълбочава при наличието на затлъстяване, диабет, сърдечно-съдови и неопластични заболявания. (Nieschlag et al., 2010) ХКН дава отражение както върху общото, така и върху сърдечно-съдовото здраве. По тази причина

проблемът привлича внимание и е въпрос, актуален в съвременната клинична практика. (Mirone et al., 2017)

Обсервационни проучвания допълват спектъра от здравни последици на тестостероновия дефицит с негативните последици върху сърдечно-съдовата система. Най-значимите доказателства за това постъпват от метаанализи с голям брой (над 16 000) участници. (Araujo et al., 2011)

В няколко проспективни проучвания се отчита обратната зависимост между ниските тестостероновы нива и сърдечно-съдовата смъртност. Такива примери е проспективното проследяване на 2314 мъже в изследването EPIC-Norfolk. Едно от заключенията му е, че по-високото ниво на ендогенен Т се асоциира с по-нисък риск от сърдечно-съдово събитие. (Khaw et al., 2007) Други проспективни популационни проучване констатират същата тенденция – мъжете с по-ниски стойности на тестостерона са с в по-голям риск от сърдечно-съдово заболяване. (Laughlin et al., 2008) (Ohlsson et al., 2011)

Всички тези проучвания описват корелацията между Т и ИБС, но не дават отговор за посоката на връзката. Остава нерешен въпросът дали промените в гонадният статус са причина за възникване на ССЗ или следствие от кардиоваскуларните заболявания.

### **5.5. Тестостерон и системно възпаление**

Системното възпаление е друг рисков фактор за развитието на ССЗ и по тази причина взаимовръзката между Т и възпалението представлява научен интерес. (Oskui et al., 2013) В някои от изследванията е установена проинфламаторна роля на Т, медирана от сигналния протеин p38 и SPAK/JNK сигналния път (SPAK/JNK Stress-Activated Protein Kinase – стрес-активирана протеин киназа) (Crisostomo et al., 2006). Други проучвания демонстрират антиинфламаторен ефект, медиран чрез TLR4 рецептора или чрез супресия на проинфламаторни цитокини. (Rettew et al., 2008) (Malkin et al., 2004)

Съществуват и клинични данни в тази насока от интервенционални и обсервационни проучвания. В голяма извадка мъже е била установена обратна зависимост между тестостерона и С-реактивен протеин. (Kupelian et al., 2010) Сходни резултати са публикувани и от изследователи, които демонстрират, че лечението с екзогенен тестостерон води до редуциране на някои проинфламаторни биомаркери. (интерлевкини 1 и 6, тумор-некротичен фактор алфа и високо чувствителен С-реактивен

протеин) (Malkin et al., 2004) (Corrales et al., 2009) (Aversa et al., 2010; Cooper et al., 2015) В литературата се допуска и възможността и за обратната зависимост – възпалителните цитокини да влияят на тестостероновото ниво. Това се подкрепя от експеримента на Ебрахими и сътр., при който интерлевкин 1 бета-рецепторен агонист е довел до статистически значимо повишаване на нивото на Т у мъже с метаболитен синдром. (Ebrahimi et al., 2018)

### **5.6. DHEA/S и ИБС**

Както повечето факти около действието на DHEA-S, ефектът му върху сърдечно-съдовата система, съответно и върху ССЗ и рисковите фактори, е противоречив въпрос. Вероятно това се дължи на половата разлика между мъжете и жените, както и на различната му физиологична роля в различните периоди от живота. В зависимост от това дали се касае за обсервационни, интервенционални, *in vitro* проучвания или опити с животни, в литературата се очертават различни тенденции. Различават се резултатите съответно за мъжки и женски популации. Друг съществен фактор, затрудняващ сравняването на различните автори, е голямата хетерогенност на изследваните популации и различният дизайн. Такива са например разнообразни суплементиращи дози, различна възрастова група, различни лабораторни методи и т.н.

Има множество проспективни проучвания с противоречиви резултати. Голяма част от тях, включително най-голямото, включващо 2416 възрастни мъже, демонстрира увеличен сърдечно-съдов риск при по-ниски нива на DHEA/S (Papierska et al., 2012) Тези резултати са независими от другите сърдечно-съдови рискови фактори, възпалителни маркери и нивата на андрогените и SHBG. (Tivesten et al., 2014a) В противовес стоят други проспективни изследвания, които обаче не потвърждават протективната или предиктивната роля на DHEA/S за ССЗ, а единствено като предиктор за обща смъртност (Ohlsson et al., 2010a) или липса на зависимост. (Barrett-Connor & Goodman-Gruen, 1995; Contoreggi et al., 1990; Newcomer et al., 1994; A. C. Phillips et al., n.d.) В друг метаанализ, публикуван през 2019 г., са анализирани 26 проучвания с разнообразен дизайн и крайни цели, оценяващи връзката между ССЗ, атеросклерозата и плазмената концентрация на DHEA/S. Обобщеното заключение на колектива е, че се наблюдава по-ниска стойност на DHEA/S при артериална коронарна болест в сравнение с контроли. Такава зависимост обаче не се установява за атеросклерозата. (Haffner et al., 1996)

В друг метаанализ на китайски колектив е засегнат именно въпросът за прогностичната стойност на серумния DHEA/S по отношение на смъртността, както общата, така и конкретно от ССЗ. В някои от обобщените студии се отчита обратна връзка на нивата му и смъртността от сърдечно-съдов произход. Резултатите обаче не са категорични, тъй като в други изследвания такава корелация не се потвърждава. (Kiechl et al., 2000; Т.-Т. Wu et al., 2019) Имайки предвид всички тези ефекти, е възможно DHEA/S да е ендокринно отражение на съдово заболяване. Това предположение би могло да обясни ниските нива на DHEA/S при коронарната атеросклеротична болест. По тази причина се приема, че DHEA/S е биомаркер за стареене, който отразява тежестта на съдовите заболявания.(Shojaie et al., 2015) В метаанализ на 24 интервенционални проучвания със заместване с DHEA/S в доза между 25 мг и 1600 мг при голяма хетерогенност на изследваните пациенти е установено редуциране на нивата на HDL холестерол (по-голямо при по-голяма продължителност на интервенцията) и липса на ефект върху нивата на LDL холестерол и ТГ. (Sanders et al., 2010) (по-подробно от този метаанализ)

Както повечето факти около действието на DHEA/S–ефекта върху липидния профил (съответно СС рискови фактори), инсулиновата чувствителност и телесното тегло също е силно противоречив въпрос. В някои интервенционални проучвания при суплементация с DHEA/S се отчита липса на ефект, в други намаляване на триглицеридите и фосфолипидите и LDL, докато в трети повишаване на инсулиновата резистентност и влошаване в липидния профил. (Haffner et al., 1996; Jankowski et al., 2011; Qin et al., 2020; Tchernof & Labrie, 2004; Teixeira et al., 2020) За разлика от това, в епидемиологично проучване, проведено през 1998 г. в Япония, е установена положителна корелация на DHEA/S с HDL и негативна с LDL и ТГ. Тези резултати предполагат благоприятен ефект върху развитието на атеросклерозата. (66) Възможно е посочените ефекти да са опосредствани от антиглюкокортикоидните му ефекти. (67)

При жени сърдечно-съдовата заболеваемост се увеличава с възрастта и то най-вече след настъпване на менопаузата. Този период е свързан с динамика в хормоналния статус на жената, но и с увеличаване на сърдечно-съдовите рискови фактори с напредване на възрастта. Има проучвания, доказващи, че ниският DHEA/S при жени в менопауза (Creatsa et al., 2012) се асоциира с по-голяма СС смъртност, ОМИ, ИМИ (С. et al., 2013; Shufelt et al., 2010) В противовес са други изследвания, които не установяват връзка между DHEA/S и смъртността (Cappola et al., 2006) или дори повишен риск от СС събитие. (С. et al., 2013) Едно от обясненията за

неблагоприятния ефект на DHEA/S е конвертирането му в андрогени и индуцирането на инсулинова резистентност. (Elizabeth & Deborah, 1995) Предполага се, че при тази популация по-андрогенният хормонален профил е причина за по-големия СС-риск и ролята на DHEA/S засега остава неясна. (Johannes et al., 1999; Page et al., 2008)

Нараства броят на доказателствата, че DHEA/S може да играе роля в патогенезата на артериалната коронарна болест и съответно смъртността по сърдечно-съдови причини. Изследванията върху механизмите на антиатеросклеротичния ефект се фокусират основно върху ефекта на DHEA/S над рисковите фактори и директното повлияване на патологичните изменения в съдовете. В този смисъл DHEA/S би следвало да повлиява рисковите фактори чрез подобряване на метаболитни параметри като инсулиновата чувствителност и теллото. (Gómez-Santos et al., 2012; Villareal & Holloszy, 2004; Vinita S et al., 2017; Zhao et al., 2018)

По-често се докладват положителните ефекти от суплементация с DHEA/S при опити с животни. При кучета със затлъстяване вероятните механизми са повишена оксидация на пероксидазната активност, повишена продукция на инсулин и инсулинова чувствителност, понижаване на TNF. (Weiss et al., 2011) В клетъчни култури на гризачи намалява преадипоцитната пролиферация, акумулацията на ТГ в мастни и чернодробни клетки, намалява експресията на PPAR $\gamma$ . (Peroxisome proliferator- activated receptor gamma) Известно ли е на ендокринолозите или в съкращения (Dhatariya et al., 2005; Kajita et al., 2003; Kurzman et al., 1998) Предполага се, че тези ефекти са медиирани от андрогенния рецептор. (Rice et al., 2010) При по-ранни проучвания върху мишки е демонстрирано благоприятно влияние на DHEA/S върху акумулирането на холестеролови естери в макрофагите в атеросклеротичните плаки, (Kang et al., 2016a) редуцирайки оксидативния стрес на LDL холестерол върху ендотела. Друг съществен аспект на тези ефекти е антиглюкокортикоидния ефект на DHEA/S, изразяващ се с инхибиция на 11-бета-хидроксистерид дехидрогеназата, конвертираща кортизона в кортизол. 11-бета-хидроксистерид дехидрогеназата е силно експресирана в мастната тъкан и се асоциира с прогресирането на метаболитния синдром.

### **5.7. DHEA-S и ХБЗ**

DHEA-S има доказано положителен ефект върху прогресията на макроаскулярните заболявания (Feldman et al., 2001a) За разлика от това, ефектът на DHEA-S за микросъдовите заболявания не е изяснен. Различни кроссекционни

популационни проучвания дават противоположни данни за асоциацията на DHEA-S с микросъдовата увреда. (Aribas et al., 2022)

Предполага се, че DHEA-S повлиява бъбречната функция по различни механизми, включващи подобряване на инсулиновата чувствителност, потискане на съдовото възпаление, увеличаване на пролиферацията на ендотелните клетки и подобряване на системното съдово ремоделиране. (Altman et al., 2008; Bonnet et al., 2009; D. Liu et al., 2008; Rutkowski et al., 2014) От друга страна клирънсът на DHEA-S намалява с намаляване на бъбречната функция. Доказано е например, че високите нива на DHEA-S са свързани с намалена бъбречна функция, оценена чрез креатининовия клирънс, при слаби, млади мъже. (Tomaszewski et al., 2009a) Крайният ефект остава неясен. (Fukui et al., 2006; Tomaszewski et al., 2009a) Освен това епидемиологични проучвания сред населението като цяло съобщават, че ниските концентрации на DHEA и DHEA-S са свързани с риска от захарен диабет тип 2, коронарна болест на сърцето и смъртност поради всички причини и сърдечносъдови заболявания (Brahimaj et al., 2017; Ohlsson et al., 2010b; Tivesten et al., 2014b)

В скорошно проспективно проучване на китайски колектив се е установило, че ниските нива на DHEA-S са независимо свързани с риска от диабетно бъбречно заболяване след контролиране на традиционните рискови фактори. (X. Zhang, Xiao, Li, et al., 2022a)

## **6. АНДРОГЕНИ И ГЛЮКОЗЕН МЕТАБОЛИЗЪМ**

### ***6.1. Индекс на телесна маса и тестостерон***

Високият индекс на телесна маса е най-значимият рисков фактор за биохимичен хипогонадизъм и ХКН. В проучването European Male Aging Study (EMAS) при мъжете със затлъстяване (ИТМ >30 кг/м<sup>2</sup>) е имало 30% по-голям шанс за наличие на ниска тестостеронова концентрация спрямо тези с нормален ИТМ. (F. C. W. Wu et al., 2010) Наличието на диабет (независимо от ИТМ) е възможно да доведе до 2,98 nmol/l редуция в нивата на серумния Т. (J. Zhang et al., 2020) Лошият контрол на захарния диабет вероятно има по-изразен потискащ ефект върху гонадната ос. (Grossmann & Matsumoto, 2017) Обратна зависимост е установена между промени в гликемичния контрол и нивата на Т. При проспективно проследяване подобряването на гликемичния контрол е довела до повишаване на Т, докато влошаването му – до понижаване на Т. (Grossmann et al., 2008)

Фенотипно хипогонадизмът и метаболитният синдром имат сходна клинична изява. Известно е, че тестостеронът чрез съответните геномни механизми води до увеличаване на мускулната маса и намаляване броя на адипоцитите. Това, от своя страна, води до подобрене в инсулиновата чувствителност, намалява нивата на серумните инсулин и лептин. Едно от обясненията за хипотестостеронемията при затлъстелите мъже е ароматизацията на тестостерона до естрадиол в мастната тъкан. От друга страна, съпътстващата инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, особено при абдоминално затлъстяване, упражнява пряк негативен ефект върху продукцията на SHBG в черния дроб. Тъй като основната част от серумния Т е свързана с белтъци (4-80% със SHBG и 2-50% с албумина) общият тестостерон не показва адекватно бионаличността на Т на клетъчно ниво. (Dhindsa et al., 2018) По тази причина затлъстяването води до промяна в общия Т, но бионаличната и свободната фракция не са значимо променени. (de Pergola, 2000; Eckardstein & Wu, 2003) Високостепенното затлъстяване обаче, при стойности на ИТМ над 35-40 кг/м<sup>2</sup>, се асоциира с по-ниско стойности на свободния тестостерон. (Grossmann et al., 2020) Дали SHBG самостоятелно е предиктивен за развитието на метаболитен синдром захарен диабет е спорно - разнопосочни са данните от различните проучвания. Едни от тях потвърждават предиктивната стойност на SHBG за развитието на МС или ЗД (Bhasin et al., 2011) , докато други – изтъкват значението на Т (общ или свободен) или на дехидротестостерона. (Antonio et al., 2015; Gyawali, Martin, Heilbronn, Vincent, Taylor, et al., 2018; Joyce et al., 2017; J. Zhang et al., 2020)

Връзката между затлъстяването, МС и ЗД, от една страна, и хипотестостеронемията, от друга, традиционно се представя като двупосочна. Много са доказателствата, подкрепящи идеята, че теглото (респ. ИТМ) повлиява в по-голяма степен Т, отколкото ниският Т да е причина за затлъстяването. Такива са примерите при интервенционални изследвания с редуция на тегло. (Camacho et al., 2013) (Corona, Rastrelli, Monami, et al., 2013) (Grossmann, 2011) В едно от тях, например на фона на диетичен режим с 11% редуция на тегло, е довела до 2,9 nmol/l повишаване в нивото на общия тестостерон. (Ng Tang Fui et al., 2016) Обратно – промените в тестостероновата концентрация се асоциират с по-скромни промени в телесното тегло. Дори при тежък тестостеронов дефицит, какъвто се наблюдава при андроген депривационна терапия за лечение на карцином на простата, се наблюдава малка промяна в телесното тегло и ИТМ – 0,65 кг/м<sup>2</sup>, в проучване от 2016 г. В същото проучване обаче е установена промяна в телесния състав с редуция на мускулната маса, увеличение на мастната тъкан и инсулиновата резистентност. (A. S. Cheung et

al., 2016) Предвид тези доказателства е възможно често наблюдаваната асоциация между нормален или висок Т и по-нисък сърдечно-съдов риск да е отражение на по-добрия общ здравен статус, а не на благоприятно физиологично действие на тестостерона. (Boden et al., 2020)

Тестостерон заместителната терапия (ТЗТ), провеждана при мъже със захарен диабет тип 2, в комбинация с хипокалориен режим е довела до по-изразена редукция на тегло и е намалила редукцията на мускулна маса в хода на проследяването. (Ng Tang Fui et al., 2016) В няколко други интервенционални изследвания ТЗТ е довела до редуциране на мастната тъкан, но за сметка на подкожната. (Dhindsa et al., 2016) (Gianatti et al., 2014) (Magnussen et al., 2017) В резултат на това не се е установило подобрене в гликемичния контрол или инсулиновата резистентност. Тези наблюдения биха могли да обяснят липсата на метаболитни ползи от ТЗТ. Разбира се не всички изследователи подкрепят това мнение. Налични са и противоречащи данни – във вече споменатото изследване на Ng Tang Fui и сътрудници е регистрирана редукция и на висцералната мастна тъкан. (Ng Tang Fui et al., 2016)

## **6.2. DHEA-S и глюкозен метаболизъм**

В проучвания с животни са установени благоприятни ефекти на DHEA-S върху черния дроб, мускулната, мастната тъкан и инсулиновата чувствителност. При тях суплементация с DHEA-S е довела до намаляване на глюкозо-6-фосгатазата (AOKI et al., 2000; Aoki et al., 2004) и усилване на Akt сигналния път (Kang et al., 2016b) в черния дроб, активиране на глюकोкиназата (Aoki et al., 1999) и експресия на GLUT4 в мускулната тъкан. (Jahn et al., 2010)

При хора има противоречиви данни относно суплементацията с DHEA върху глюкозния метаболизъм. Някои автори отхвърлят положителния ефект при диабетици (Brignardello et al., 2007; Talaei et al., 2010), докато други проспективни проучвания отчитат подобряване на инсулиновата чувствителност при наличие на инсулинова резистентност без ЗД, изразена чрез HOMA-IR на шестия месец от началото на приема на DHEA. Два метаанализа отхвърлят положителния ефект на суплементация с DHEA-S върху гликемиите, инсулиновите нива или липидния профил при възрастни пациенти без ЗД. (Corona, Rastrelli, Giagulli, et al., 2013; Elraiyah et al., 2014) В обобщение изглежда, че приемът на DHEA-S не оказва положителен ефект върху глюкозния метаболизъм, но допълнителни изследвания са необходими по този въпрос за категоричното му изясняване. (Aoki & Terauchi, 2018)



При проспективно проследяване на кохорта от 1258 пациенти се е установил повишен риск за развитието на захарен диабет тип 2 при мъжете с най-нисък DHEA-S. При жени обаче тази асоциация не е потвърдена. (Veronese et al., 2016) В друго проспективно проучване не е установено, че снижаването на DHEA-S с времето е факторът, свързан с повишен риск от ЗД, а не абсолютната му стойност. (Kameda et al., 2005b) При друго кроссекционно проучване не е установена подобна благоприятна роля на DHEA-S. (Ravaglia et al., 2002a)

В хода на изготвянето на настоящия литературен обзор не бяха открити данни за нивата на DHEA-S и риска от ЗД при популация от болни с АКБ.

## **7. ЕСТРОГЕНИ И ИБС**

### **7.1. Естрогени и ССЗ**

Трябва да се отбележи, че една и съща категория полови хормони оказва различно въздействие в зависимост от пола на индивида. (Raparelli et al., 2022) Например при мъжете няколко проучвания показват, че повишените нива на ендогенния Т, както и повишените нива на лутеинизиращия хормон и на свързващия половите хормони глобулин, са свързани с намаляване на броя на сърдечно-съдовите събития. (Boardman et al., 2015; Y. X. Chan et al., 2016) Обратно, сред индивидите от женски пол някои проучвания съобщават за протективен ефект на повишените нива на Е по отношение на развитието и прогресията на ХКС, докато при повишен ФСХ рискът е повишен. (N. Wang et al., 2017) Редица предизвикателства, пред които е изправено разбирането на взаимовръзките между половите хормони, биологичния пол и съдовото здраве, насърчиха изследователски подход, основан на използването на съотношението между Т и Е, а не на абсолютната концентрация на отделните хормони.

През по-голяма част от живота си мъжете са в по-голям риск от сърдечно-съдови заболявания спрямо жените на същата възраст. След менопаузата, щом продукцията на естрогени рязко намалее, сърдечно-съдовият риск нараства значимо, така че към 80-те години на живота им той е сравним с този при мъжете. (Bell et al., 2013; Vittinghoff et al., 2003) Това прави сърдечно-съдовата патология водеща причина за смъртност след менопауза. Предполага се, че дефицитът на естрогени е отговорен за рязкото покачване на болестността, но вероятно загубата на чувствителност на рецепторите към Е също играе роля. Атеропротективните свойства на ЕР са добре проучени и съществуват множество обяснения за това – редуциране на диференциацията на

съдовата гладка мускулатура, калцификацията и увеличаване на антиоксидантните свойства и намаляване на натрупването на липиди. (Yang et al., 2017) Активирането на GPR30 (GPER G-протеин-свързан естрогенен рецептор 30) намалява възпалението, потиска пролиферацията на гладката мускулатура на коронарните съдове и намалява вазоконстрикцията. (Barton & Prossnitz, 2015; F. Li et al., 2013; Meyer et al., 2014) Съществуват и противоречиви данни за ефекта на Е при мъжкия пол. Пример за това е проучване, проведено от Villablanca и сътр. В него се предлага възможността податливостта към развитието на атеросклероза при мъжки мишки да е резултат от активирането на EP. (Villablanca et al., 2004) Те установяват, че мъжки мишки, хранени с високо съдържание на мазнини и холестерол, показват повишена чувствителност към ранно развитие на атеросклероза и по-обширни площи и разпределение на атеросклеротичните лезии в сравнение с мишки с отстранен EP. Въз основа на това приемат, че тестостеронът е медиатор на естроген-зависимото формиране на атеромни плаки при мъжките мишки.

Женският миокард е по-малко податлив на постисхемична тъканна некроза, апоптоза и изобщо контрактилна дисфункция, в сравнение с този при мъжете. (Bell et al., 2013) Проучвания, в които са изследвани мишки със миокардна хипертрофия и такива със здраво сърце, демонстрират, че в състояние на исхемия/реперфузия женските плъхове със здрави сърца имат по-добра преживяемост в сравнение с мъжките. Това се свързва с повишена експресия на Akt ензим при женските. Тази Akt-медирана защита отсъства при сравняване на мъжки и женски мишки със сърдечна хипертрофия. (Bell et al., 2008) Предполага се, че протективният ефект на Akt ензим е резултат на намалената продукция на свободни радикали, като същевременно подобрява в придвижването на калций в кардиомиоцитите. (Lagranha et al., 2010)(Sun et al., 2006) Естрогените могат директно да намалят сърдечната хипертрофия и съответно да намалят риска от аритмии и ИБС. За голям период от време степента на миокардна хипертрофия е един от рисковите фактори с най-голяма предиктивна стойност за развитието на сърдечно-съдово заболяване и сърдечна недостатъчност. Един от подлежащите механизми би могъл да е свързан със способността на естрогена да намалява сърдечната хипертрофия. Например, в ситуация на обемно натоварване, активирането на EP $\beta$  води до потиска маркерите за хипертрофия – ANP и BNP.(Westphal et al., 2012) Доказано е също, че естрогенът има антиаритмогенен ефект. Предполага се, че редуцирането на свободните радикали допринася за антиаритмичния ефект на естрогена. (C.-C. Chen et al., 2010) Активацията на EP $\beta$  допринася и за подобрение в възстановяване на сърдечния мускул в състояние на

исхемия чрез инхибиране на апоптозата, запазване на митохондриите и активиране на леките миозинови вериги. Тези ефекти са били постигнати в експериментална постановка с помощта на EP $\beta$  агонист. (Schubert et al., 2016)

## **7.2. Влияние на естрогените върху гладката мускулатура на коронарните съдове**

Артериалната хипертония е един от основните рискови фактори за развитие на ИБС, което обяснява интереса към влиянието на стероидните хормони върху съдовия тонус. В експериментални модели естрогените са демонстрирали протективен ефект по отношение на артериалната хипертония. (Y. Zhu et al., 2002) Установена е вазодилатация, медирана от азотния оксид. Пример за това е заместването с Е при овариектомирани мишки, което води до редукция в систоличното артериално налягане. (Jazbutyte et al., 2008) Негеномните ефекти на Е също водят до вазодилатация. Активирането на GPER снижава артериалното налягане чрез бърза вазодилатация. (Meyer et al., 2011) Друг благоприятен ефект е модулацията на ангиогенезата и клетъчната миграция в условията миокардна увреда. Той също е опосредстван от негеномните ефекти на Е. (Menazza & Murphy, 2016)

## **7.3. Естрогени и атеромни плаки**

### **7.4. Естрогени и затлъстяване при мъже**

Ролята на естрадиола при мъжете в патогенезата на затлъстяването не е напълно изяснена. По-ранни проучвания при здрави мъже на средна възраст докладват увеличение в циркулиращите нива на естрадиола, сравнено с контроли без затлъстяване. (Schneider et al., 1979) (Stanik et al., 1981) По тази причина се приема, че естрадиол-медираната обратна връзка на централно ниво е допринесла за потискане на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос. Въпреки това промяната на Е вследствие на загуба на тегло е били вариабилна. В някои изследвания не се установява реактивация на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос след редукция на теглото. (Corona, Rastrelli, Monami, et al., 2013) (Stanik et al., 1981) В други проучвания са доказани ниски стойности на естрогените при затлъстели мъже, които съответстват на ниския им Т. (Huhtaniemi et al., 2012) (Dhindsa et al., 2011) В унисон с това са и съобщенията за ниска експресия на ароматаза в адипозната тъкан на затлъстели мъже с нисък Т в сравнение с еугонадни контроли. (Ghanim et al., 2018). В предклинични изследвания увеличената адипозна тъкан, тъканното възпаление и инсулиновата резистентност са свързани с намалена ароматазна експресия. (Ohlsson

et al., 2017) Споменатите наблюдения сочат към възможността потискането на ХХГ ос да е вследствие на проинфламаторни цитокини. (Grossmann, 2018)

## **8. ХОРМОНАЛНА АДАПТАЦИЯ ПРИ ОСТРИЯ КОРОНАРЕН СИНДРОМ**

### **8.1. Активация на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос**

От първото описание на адаптацията към стрес от Х. Селие кортизоловият отговор на надбъбречните жлези е едно от най-изследваните части от физиологията. Сложната реакция, характерна за множество видове, е доказала своята адаптационна роля. Същият отговор се причинява и от острия коронарен синдром. Това поставя въпроса каква е ролята му в съответния момент. В някои изследвания е установено, че покачването на кортизола съответства на тежестта на миокардния инфаркт и може да отдиференцира пациентите със и без ST-промени. (Aladio et al., 2021a)

### **8.2. Андрогени и ОКС**

Взаимовръзката между острите заболявания и преходните нарушения на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос е известна и препотвърждавана многократно. При мъже след ОКС също е описана гонадна дисфункция, асоциирана с тъканна резистентност към лутеинизиращия хормон или с промяна в афинитета към секс-хормон-свързващия глобулин. (86),(87) Повишена е честотата на еректилната дисфункция. (88) Неясно остава дали този преходен хипогонадизъм има адаптивна или маладаптивна роля. Този въпрос се усложнява от неясната честота на хипогонадизма, предхождащ остро заболяване.

Г. Корона и сътрудници в продължение на 4 години проследяват пациенти с еректилна дисфункция с анамнеза за ОКС. Целта на проследяването е да се изследва асоциацията между анамнезата за минало сърдечно-съдово събитие и хипогонадизъм с късно начало при пациенти със сексуална дисфункция. Допълнителна цел е било да се отговори на въпроса може ли хипогонадното състояние да бъде предиктивно за нов сърдечно-съдов инцидент. Хипогонадизъм в случая се дефинира като общ Т < 12 pmol/l, измерен еднократно.

В това проучване са измервани индекс на телесна маса, обем на тестисите, липиден профил, гликемични показатели, общ и свободен Т, като основна крайна цел е била настъпването на нефатални СС събития. За общия брой от 1687 пациенти не е установена зависимост между хипогонадизма и честотата на инцидентите. След разделяне по групи в зависимост от наличието или липсата на предходно СС

събитие, обаче се установява, че при тези, преживели събитие, хипогонадизмът е свързан със статистически значимо по-нисък риск от нов инцидент. Зависимостта е още по-силна, добавяйки и намаления обем на тестисите към ниския Т. В групата с нисък общ Т и редуциран размер на тестисите, измерен чрез орхидометър, не са наблюдавани сърдечно-съдови инциденти. Вследствие на това авторите заключават, че е възможен протективен ефект на хипогонадизма при мъже с много висок сърдечно-съдов риск. (Corona, Rastrelli, et al., 2014)

В предходни глави на настоящия литературен обзор подробно бяха разгледани доказателствата, че хипогонадизмът има неблагоприятен ефект върху метаболитните функции и сърдечно-съдовия риск. Тези противоречия се обясняват от авторите на гореописаната публикация с наличието на адаптивен синдром на ниския тестостерон по подобие на синдрома на ниския Т<sub>3</sub> при остри системни заболявания.

Следвайки тази логика, по-високият ендогенен Т отразява по-доброто общо здравно състояние и сърдечно-съдово здраве. Също така редуцирането на Т може да бъде и благоприятно при ситуации на физиологичен стрес по механизма на изключване на ненужните функции на организма. Аналогия може да се направи със синдрома на ниския Т<sub>3</sub> при различни системни заболявания, включително и остри сърдечно-съдови заболявания. (Fliers & Boelen, 2021) (Iervasi et al., 2003) Това наблюдение би могло да има важни практически последици особено в контекста на хипогонадизма с късно начало (ХКН). ХКН е едно от състоянията, в които сърдечно-съдовите рискови фактори са по-често срещани. (Schipf et al., 2011) (Corona et al., 2009) В случай, че наблюдаваното снижаване на Т е протективен механизъм, евентуалното лечение на хипотестостеронемията би могло да навреди.

Друг авторски колектив проследява динамиката в нивата на тестостерона непосредствено след остър коронарен синдром. В хода на тяхното изследване са включени 246 пациенти с 238 контроли, на възраст до 80 години, а средната възраст е била 62,3 години. От описаната бройка 174 са били с нестабилна ангина (НАП) и 90 с остър миокарден инфаркт (ОМИ). Така описаните пациенти и контроли са били изследвани в острия момент и в хроничната фаза на възстановяване, разделяйки ги на групи с нисък (0,5-9,26 nmol/l), нормален (9,2-14,9 nmol/l) и висок (14,9-34 nmol/l) общ тестостерон. Проследена е била честотата и на последващите епизоди на ОКС във включената популация.

След анализ на получените данни е установено, че в острия период ниско-нормалните нива на Т са по-чести, с възстановяване на нивата му впоследствие. Използвайки регресионния модел на Кокс, е установено, че ниско-нормалните нива на Т в острата фаза на ОКС са в обратна зависимост спрямо риска от сърдечна смърт за 5-годишния период на проследяване. (Hazard ratio 0,17 0,04-0,68 P=0.012). Изследователите допускат възможността уловеното ниско ниво да е на фона на предхождаща хипотестостеронемия. В тази насока говори негативната асоциация между ИТМ и Т, доказана както в гореописаното проучване, така и от други автори, вече цитирани в настоящия литературен обзор. От друга страна, фактът че ниските нива на Т впоследствие най-често се възстановяват подкрепя тезата, че острото събитие довежда до временно потискане на тестикулатната функция в хода на ОКС.

Авторите на посоченото проучване, въз основа на резултатите, предлагат хипотезата, че спадът в нивата на Т по време на острия период на ОКС е адаптивен механизъм, осигуряващ по-добра преживяемост. (Pesonen et al., 2016b)

По този въпрос също има разногласия между различните изследователски групи, както личи от швейцарското проспективно проучване на В. Gencer и сътр. (Gencer, В, 2021) Те провеждат проспективно проследяване на 1054 мъже, изходно разделени на такива с висок и такива с нисък тестостерон (границата е дефинирана като 300 ng/dl или 10,5 nmol/l), от тях 991 са проследени след 12 месеца. Цел на тяхното изследване е смъртността по всички причини 1 година след настъпване на острия коронарен синдром.

Резултатите показват, че при нисък изходен ендогенен тестостерон смъртността в групата над 65 години, сравнено с тези под 65 г., е особено висока (10,3% спрямо 1,9%).

След коригиране на смъртността споменатите групи (над и под 65 г.) спрямо рискови фактори, като системно възпаление и FE-скор, авторите не установяват статистически значима разлика в преживяемостта. (Gencer, Vuilleumier, et al., 2021)

Както и другите цитирани проучвания, налице са някои ограничения, непозволяващи абсолютизиране на резултатите. Такива са липсата на свободен тестостерон, SHBG, еднократното измерване на Т само в острата фаза. В голям процент от случаите пробите, венепункцията за изследване на Т е била в следобедните часове, налагайки отчитане на вариациите поради циркадния ритъм.

Wang и сътр. следват честотата на хипотестостеронемията, динамиката на тестостерона за период от 1 година и прогностичната му стойност относно сърдечно-

съдови събития при болни с нарушения в глюкозния метаболизъм и здрави контроли. (A. Wang et al., 2018b) Както и в другите цитирани студии, значителна част от пациентите в момента на острия инцидент са с ниска стойност на Т. В случая стойността, разграничаваща висок от нисък Т, е възприета за 300 ng/dl или 10,5 nmol/l.

Един от резултатите е, че първоначалната висока честота на ниския Т и ниската средна стойност на Т са особено отчетливи в групата с новооткрити глюкозни нарушения. Това наблюдение е потвърдено и от епидемиологичните данни, че мъже със захарен диабет тип 2 имат по-нисък Т в сравнение с мъже без заболяването. (Dandona & Dhindsa, 2011; A. Wang et al., 2018b) Предполага се, че зад патогенезата на това нарушение стои сложна двупосочна връзка, състояща се от инсулинова резистентност, обезитет и дисрегулация на хипоталамо-хипофизо-гонадна ос (ХХГ). (K. K. T. Cheung et al., 2015; Gencer & Mach, 2016) Авторите предлагат възможна хипотеза защо при болните с глюкозни нарушения има по-голяма честота на хипотестостеронемията. Допуска се, че ниският Т може да е резултат от по-чувствителна ХХГ, което да води до намален отговор от тестисите към LH в условия на стрес, комбинирано с намалена секреция на LH.

Инсулиновата резистентност се асоциира с промени в Лайдиговите клетки, водещи до понижена чувствителност към LH (Pitteloud et al., 2005b) Други данни подкрепят наблюдението, че остър стрес води до намаление в нивата на Т, въпреки че LH може да е в норма или повишен. Вероятно този ефект е медиран от възпалителни цитокини. Така описаните промени съвпадат с данните, че инсулиновата резистентност се повишава в момента на ОМИ, допълнително понижавайки способността на тестисите да синтезират тестостерон. (Smit & Romijn, 2006a)

Освен Т, по-високата естрадиоловата концентрация също се асоциира с по-тежка форма на исхемичната болест на сърцето – по-високи нива на ензимите за миокардна некроза, влошената левокамерна систолна функция и по-интензивен възпалителен отговор. (Семерджијева Н.; Денчев Ст. Цанкова А; Стойчева М., 2015) Повишената ароматизация на андрогени се асоциира с повишени възпалителни маркери в ситуацията на остра миокардна исхемия и е едно от обясненията за прогресията на ИБС при възрастни мъже. (Borissova et al., 2015; Семерджијева et al., 2015)

Въпреки противоречащите си резултати и различен дизайн тези изследвания изтъкват вероятността промените, настъпващи в гонадната функция, да са следствие

на настъпилото събитие, било то адаптивно или не, както и отражение на общия здравен статус на пациента, отколкото причина за развитието на ОКС. Това заключение се подкрепя и от наблюденията при болни с исхемичен мозъчен инсулт (Ho et al., 2019)

В литературата има редица публикации за по-нисък общ, свободен и бионаличен тестостерон в първите дни след ОКС. (Niccoli et al., 2014) Wang и сътр. (WANG et al., 1978a) за пръв път установяват спад в нивата на Т в острия период на миокардния инфаркт с най-ниски нива на четвъртия ден. Други автори отдават спада в нивата на биоТ и свТ на дисфункция в оста хипоталамус-хипофиза-гонади в условията на остър физиологичен стрес. (Pugh et al., 2002b) Цитираните изследвания доказват и възстановяване на нивата на оТ в периода на възстановяване през следващите седмици и месеци. Проучванията, оценяващи нивото на Т след ОКС, обаче не могат да дадат отговор на въпроса дали хипотестостеронемията е резултат от инцидента или го предхожда.

Съществен е въпросът и за клиничната и прогностична стойност на споменатите наблюдения (за по-нисък оТ при ОКС). Въпросът е противоречив, постъпват различни заключения от различните изследователи. По-ниските нива на свТ се асоциират с по-лош отговор към реваскуларизация и по-малка честота на възстановяване на ST-елевацията. (Separham et al., 2017) В същото изследване се доказва зависимост между ФИ и свТ, докато при нас не се установи такава. По-ниските нива на оТ (<10nmol/l) са били и независим предиктор за краткосрочна смъртност. (Militaru et al., 2010)

Нивата на Т и в други изследвания при мъже на средна възраст са преценени като маркер за тежестта на коронарната артериална болест. (Gururani et al., 2016) Нивата на различните тестостероновы фракции корелират с маркери за ендотелната функция, като въпросната зависимост е значима, независимо от традиционните сърдечно-съдови рискови фактори. Налице са и данни, че ниската стойност на оТ може да е вид физиологична протекция срещу настъпването на сърдечно-съдов инцидент. Corona и сътр. (Corona, Rastrelli, et al., 2014) проследяват мъже с оплаквания от еректилна дисфункция, доказвайки че при тези с анамнеза за предходно сърдечно-съдово събитие ниската стойност на оТ (<12nmol/l) е свързан със статистически значимо по-нисък риск от нов инцидент. Зависимостта е още по-силна, добавяйки и намаления обем на тестисите към ниския оТ.



В друго проспективно проучване от Gencer и сътр. (Gencer, Vuilleumier, et al., 2021) е установен по-висок риск за смърт една година след настъпване на ОКС при мъжете с най-нисък изходен оТ (0-9.3 pmol/l) спрямо тези с най-висок оТ (14.4-40 pmol/l) от изследваната популация. Въпреки това наблюдение, добавянето на оТ към GRACE скората не е подобрило прогностичната му стойност. По-ниските стойности на оТ са се асоциирали и с по-рисков профил на болния.

## **9. ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛНАТА ТЕРАПИЯ КАТО СС РИСК**

При емпирични изследвания на млади мъже, използващи различни анаболни андогенни стероиди в по-високи от терапевтичните концентрации с цел постигане на анаболния им ефект, е доказан повишен риск от левокамерна хипертрофия, ОМИ и внезапна сърдечна смърт. (Stergiopoulos et al., 2008) Този факт навярно навежда към мисълта, че андрогенните стероиди имат негативен ефект върху сърдечния мускул и неговото кръвоснабдяване. За разлика от това, няколко разнообразни интервенционални проучвания, проведени в рамките от 1970 до 2010 г., демонстрират възможен вазодилатативен ефект на високи дози тестостерон върху коронарните съдове. (Rosano et al., 1999; C. M. Webb, Adamson, et al., 1999)

Тестостерон-заместителната терапия (ТЗТ) цели индуциране и поддържане на вторичните полови белези, както и коригиране на симптомите на хипогонадизъм. Както се посочва в редица клинични препоръки, ТЗТ не е без риск. (Bhasin et al., 2018b) (P. et al., 2018) Един от рисковете, които се асоциират с ТЗТ, е повишаването на хематокрита – рисков фактор за белодробна тромбоемболия и сърдечно-съдова смъртност. (Corona et al., 2018) (Calof et al., 2005) (Corona, Torres, et al., 2020)

След 2010 г. определени големи обсервационни и рандомизирани студии доказват повишен кардиоваскуларен риск, асоцииращ се с ТЗТ. През 2010 г. проучването Tom Trail е било спряно преждевременно поради повишена честота на сърдечно-съдови събития в лекуваната група. Мъжете с нива на Т в най-високия квартал са били с повишен риск от СС инциденти сравнено с останалите болни. (Basaria et al., 2010) Трябва да се отбележи, че проучването не е било построено като такова, изследващо СС риск. (Kaur & Werstuck, 2021) В споменатото изследване 209 мъже на средна възраст 74 г. са били лекувани с Т под формата на гел, като резултатът е бил повишаване на серумните му нива до 34 pmol/l (ниво над препоръките на ендокринните дружества). От някои автори се споделя мнението, че нежеланите ефекти може да са и резултат от хиперестрогенемия вследствие на конверсията на Т до Е. Друга хипотеза би могла да бъде повишаването на

хематокрита или по-високата степен на физическа активност в лекуваната група. (Basaria et al., 2010) (Gencer, Vonomi, et al., 2021)

Виген и сътрудници провеждат ретроспективно кохортно проучване, за да определят ефекта на тестостерон-заместителна терапия (ТЗТ), при пациенти с извършена коронарна ангиография с предхождащ нисък Т. Установен е повишен риск при мъже на заместително лечение. (Vigen et al., 2013) Колективът на Finkle и сътр. също предоставят данни за негативния ефект на ТЗТ върху сърдечно-съдовото здраве. Те установяват статистически значимо увеличение на МИ след предписване на Т с ефект, особено отчетлив при мъжете след 75 г. При мъжете под 65 г. рискът се е ограничавал до пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване. (Finkle et al., 2014) Това заключение се подкрепя и от проучването Tom Trail, в което се установява статистически значимо нарастване на обема на некалцифицираните атеросклеротични плаки при хипогонадни възрастни мъже, получаващи тестостероново лечение в сравнение с такива, получаващи плацебо. Не се е установила статистически значима разлика в обема на калцифицираните плаки в групата на лекуваните и в групата, третирана с плацебо. (Budoff et al., 2017)

В противоречие с гореспоменатите изследвания други изследователи подкрепят виждането за положителния ефект на Т върху сърдечно-съдовото здраве. Колектив от САЩ установява по-нисък риск от СС усложнения при хипогонадни мъже, замествани с Т, анализирани ретроспективно. (Cheetham et al., 2017) В друго скорошно проучване краткосрочната ТЗТ води до повишен риск от смъртност и сърдечно-съдов инцидент при мъже над 65 г., но дългосрочното лечение се свързва с редуциран риск от нежелани сърдечно-съдови събития, смъртност и простатен карцином. (Wallis et al., 2016)

Всички тези многобройни проучвания се опитват да дадат отговор на въпроса каква е ролята на Т за възникването и развитието коронарната артериална болест. Друг, по-малко изследван проблем, представлява връзката между нивата на андрогените и адаптацията на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос към остро сърдечно-съдово събитие.

## **10. ХОРМОНАЛНИ СЪОТНОШЕНИЯ:**

Фактът, че ендокринните оси си взаимодействат по сложен начин, налага търсенето на методи и маркери, отразяващи тези зависимости. Взаимодействието на такива ос може да бъде изразено чрез едновременното разглеждане на маркери (хормони), които взаимно се регулират. Пример за това е взаимодействието между

XXГ и ХХА ос, което вече бе разгледано в обзора на литературата. Един от начините за постигане на това е чрез съотношението на два хормона, като просто се раздели концентрацията на единия хормон, например тестостерон, на концентрацията на втория хормон, например кортизол. Въз основа на предположението, че балансът между два взаимнозависими хормона определя ефекти върху тъканите (Maninger et al., 2009), такъв индекс обикновено се тълкува като показател за баланса между две ендокринни системи.

Въпреки потенциалната стойност на хормоналните отношения, темата за определяне и тълкуване на съотношенията на хормоните не е достатъчно изследвана. Всяка хипотеза, основаваща се на хормоналните съотношения, би изисквала допълнително изследване за подлежащите физиологични предпоставки и обяснение на това какви механизми се предполага, че съотношението отразява. (Sollberger & Ehlert, 2016)

### **10.1. Кортизол към DHEA-S**

Кортизолът и DHEA са стероидни хормони с противоположни ефекти, поради което е установено, че използването на съотношението между кортизол и DHEA (К/Д), а не само на един от двата хормона, е по-добър предиктор за събития, свързани със здравето. (El-Zawawy et al., 2022) В проучване върху септични пациенти се установява по-висок кортизол, по-нисък DHEAS и по-високо съотношение К/Д при по-тежко болните с по-висока смъртност (Arlt et al., 2006; de Castro et al., 2019) Съотношението също така предсказва категорично смъртността по всички причини. (A. C. Phillips et al., n.d.)

Друг пример за положителната асоциация между отношението К/Д е метаболитният синдром, (A. C. Phillips et al., 2010) който се асоциира с хиперкортизолизъм. В този контекст е важно да се посочи антиглюкокортикоидните действия на DHEA. (McNelis et al., 2013; Quinkler et al., 2004) По-високите нива на DHEAS могат да доведат до по-ниско ефективно действие на кортизола, особено на тъканно-специфично ниво, напр. мастна тъкан и имунни клетки. (Hazeldine et al., 2010) DHEAS би могъл да преодолее потискащите ефекти на кортизола върху функцията на имунните клетки, по-специално генерирането на свободни радикали от неутрофилите. (Butcher et al., 2005) Това подкрепя предложението, че именно съотношението на тези два хормона би определило биологичния им ефект. (Butcher & Lord, 2004)

Необходими са проспективни изследвания, за да се изясни причинно-следствената посока на тази връзка и да се създадат бъдещи стратегии за интервенция. Освен това би било полезно да се изследва съотношението К/Д в контекста на други заболявания. С оглед на това е необходимо да се проучи К/Д като индикатор за здравното състояние и в контекста на ССЗ.

### **10.2. Тестостерон към естрадиол**

Съотношението между тестостерон и естрадиол (Т/Е) е предложено като индиректен маркер за ароматизация на андрогените и показател за балансирана хормонална среда при мъжете. Това се подкрепя от докладвана връзка между сексуалната дисфункция при мъжете и съотношението Т/Е. (F. Wu et al., 2016) По подобен начин съотношението Т/Е в семенните течности може да служи като индикатор за сперматогенезата. (Q. Zhang et al., 2010) При мъже с ниско отношение Т/Е се е установила повишена честота на сърдечно-съдовата смъртност. (Belladelli et al., 2021) Друго проучване показва, че съотношението Е/Т може да бъде маркер за неблагоприятен функционален резултат при пациенти от мъжки пол с остър исхемичен инсулт. (Choi et al., 2021)

Естрогенът има антиинфламаторни действия, доказани в различни модели, основно в контекста на остри съдови заболявания. Възможно обяснение на тези наблюдения може да бъдат клетъчните действия на естрадиола. Той повишава активацията на екстрацелуларната сигнал-регулирана киназа, която се свързва с инхибиране на проапоптотичните сигнални пътища, увеличава ендотелната азотен оксид синтаза, водейки до вазодилатация. (Bramlett, 2005; Meadows, 2018; Schreihofner & Ma, 2013; Scott et al., 2012) Освен това е известно, че естрадиолът може да увеличи пролиферацията на ендотелните прогениторни клетки, водещо до ангиогенеза. (Choi et al., 2021)

Естрогените имат и 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)

Съотношението Т/Е може да предостави информация и за по-обща показатели за здравето на мъжа, но към момента стойността му като предиктор на резултати като смъртност е несигурна.

### **10.3. Индекс на андрогенна чувствителност (тестостерон към LH)**

ХХГ ос е стриктно регулирана. Както Т, така и Е упражняват негативна обратна връзка върху ХХГ ос чрез свързване със съответните рецептори и регулиране на set point на LH. Нарушената функция на Лайдиговите клетки, променената чувствителност на AP и скоростта на ароматизацията могат да повлияят този set point. Тези взаимодействия могат да бъдат характеризирани чрез индекса на андрогенна чувствителност – съотношението LH/T и отношението E/T. (Matta et al., 2022)

В изследвания при пациенти със субклиничен хипогонадизъм и хипогонадизъм с късно начало се е установила асоциация на T/LH с дебелината интима/медиа и аортната ригидност. В друга публикация Corona и сътр. предполагат, че субклиничният хипогонадизъм е резултат от влошен здравен статус. Въз основа на нивата на LH и T пациентите се разделят на такива с ХКН ( $T < 10.4$  и  $LH > 9.4$ ) и такива с субклиничен хипогонадизъм. ( $T > 10.4$ ;  $LH > 9.4$ ) И при двете групи прави впечатление повишеният LH на фона на нормален или нисък T. (Corona, Maseroli, et al., 2014) Предполага се, че това е резултат от порочен кръг, в който повишената честота на ССЗ, ЗД2 и физическата инактивност, свързана със стареенето, повишават честотата на субклиничния хипогонадизъм. Той, от своя страна, влошава общото състояние. Други изследователи също установяват повишаване на LH с възрастта и индекса на ранимост (frailty index) на фона на намаляващ T. (Hyde et al., 2012) При субклиничния хипогонадизъм се допуска нечувствителност на ниво хипофиза с по-висок set point на LH и съответно по-високо съотношение T/LH. (Matta et al., 2022)

В този контекст острият коронарен синдром и ИБС са соматични заболявания, при които са вероятни някои от описаните по-горе механизми. Следвайки тази логика, изследването на индекса на андрогенна чувствителност би могло да допринесе за разбирането на хипогонадизма, свързан със системни соматични заболявания. В литературата индексът T/LH не е изследван в контекста на ОКС.

## **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.

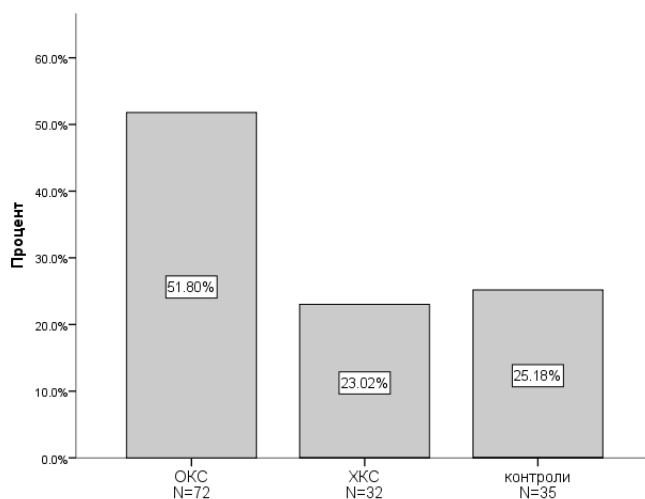
### **Задачи**

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, съчетан с тревожност и депресия, и еректилна дисфункция, при настъпване на ОКС и на шестия месец от събитието.

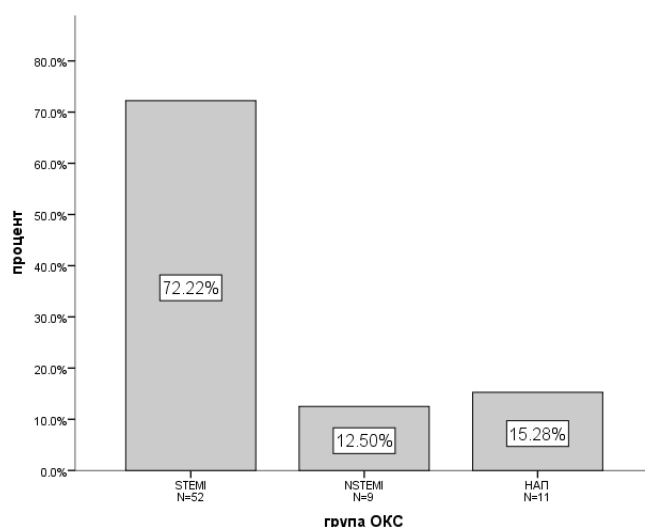
### III. МЕТОДИ

#### Контингент

Рекрутиране на пациентите: пациентите бяха подбрани измежду хоспитализираните мъже предимно в кардиологичните клиники предимно в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Изследвани са 105 пациенти, на средна възраст 56.75 г. (36-70). От тях 72 са с ОКС и 32 са с ХКС. Контролите бяха подбрани измежду амбулаторни пациенти, пациенти, хоспитализирани в клиниките по ендокринология, отделението по ендодневна хирургия към Първа клиника по хирургия. За периода на проучването бяха включени 35 контроли на средна възраст 54.22 г. (44-68 г.) Разпределението на изследваните лица е представено на Фигура 3.



**Фигура 3.** Разпределение на изследваните пациенти и контроли по групи – пациенти с ОКС, ХКС и контроли



**Фигура 4.** Разпределение на подвидовете остър коронарен синдром. STEMI – миокарден инфаркт със ST-елевация, NSTEMI – миокарден инфаркт без ST-елевация; НАП – нестабилна ангина пекторис

## Включените пациенти са разпределени в следните пет групи:

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

2. Пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето – група „ИБС“.

3. Обединени са ОКС и ХКС в една сборна група – група на болните с артериална коронарна болест, „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. Поканата за повторна визита бе отправена по телефона.

5. Групата на контролите бе от пациенти без сърдечно-съдови заболявания. Беше набрана от амбулаторни пациенти, пациенти, хоспитализирани в Клиниката по ендокринология или в Първа клиника по хирургия за ендоскопски диагностични процедури (фибροколоноскопия или фиброгастроскопия).

Разпределението на някои клинични, параклинични параметри, коморбидности и рискови фактори е представено на таблици 1-4.

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

		<b>ОКС (n=72)</b>	<b>ХКС (n=32)</b>	<b>Контроли (n=35)</b>
<b>Възраст</b>	Средна +/- SD	56.12 ±9.73	58.51±8.41	54.22 ±7.23
	(95% CI)	53.73-58.51	55.33-61.72	51.61-56.83
<b>ИТМ</b>		28.54±4.37	31.7±5.25	28.98 ±3.52
		(27.47-29.62)	(29.70-33.69)	27.7-30.25
<b>Семеен статус</b>	Семеен	N=42 95.5%	N=13 92.9%%	N=35 100%
	несемеен	N=2 4.5%	N=1 7.1%	n/a
<b>Тютюнопушене</b>	Да	N=51 72.9%	N=17 53.1%	N=21 60%
	не	N=19 27.1%	N=14 43.8%	N=14 40%
<b>Алкохолна употреба</b>	да	N=13 18.1%	N=2 6.3%	n/a
	не	N=54 75%	N=28 87.5%	N=35 100%
	без анамнеза	N=3 6.8%	N=1 3.1%	n/a



На **Таблица 2** са представени процентното разпределение на видовете ОКС в рамките на групата, също така са представени данните от анамнезата за наличието на известна към момента на хоспитализацията ИБС, артериална хипертония и придружаващите заболявания. Въпросните данни не са представени за групата на контролите, тъй като наличието на посочените заболявания са изключващ критерий.

**Таблица 2.** Разпределение на сърдечно-съдовата и придружаващата патология в групите на пациентите

показател		ОКС (n=72)	ХКС (n=32)
Диагноза	STEMI	N=52 72.22%	n/a
	NSTEMI	N=9 12.5%	
	НАП	N=11 15.27%	
Анамнеза за артериална хипертония	не	N=26 38.9%	N=1 3.1%
	да	N=44 58.33%	N=30 93.8%
	без анамнеза	N=2 2.8%	n/a
Анамнеза за ИБС	не	N=42 58.3%	N=6 18.8%
	да	N=28 38.9%	N=25 78.1%
	без анамнеза	N=2 2.8%	n/a
Придружаващи заболявания	захарен диабет	N=16 22.5%	N=11 34.4%
	друго АСЗ	N=9 12.85%	N=0
	АА при ПМ	N=3 4.17%	N=4 12.5%
	дислипидемия	100%	100%
	ХЛСН	N=8 11.27%	N=4 12.5%

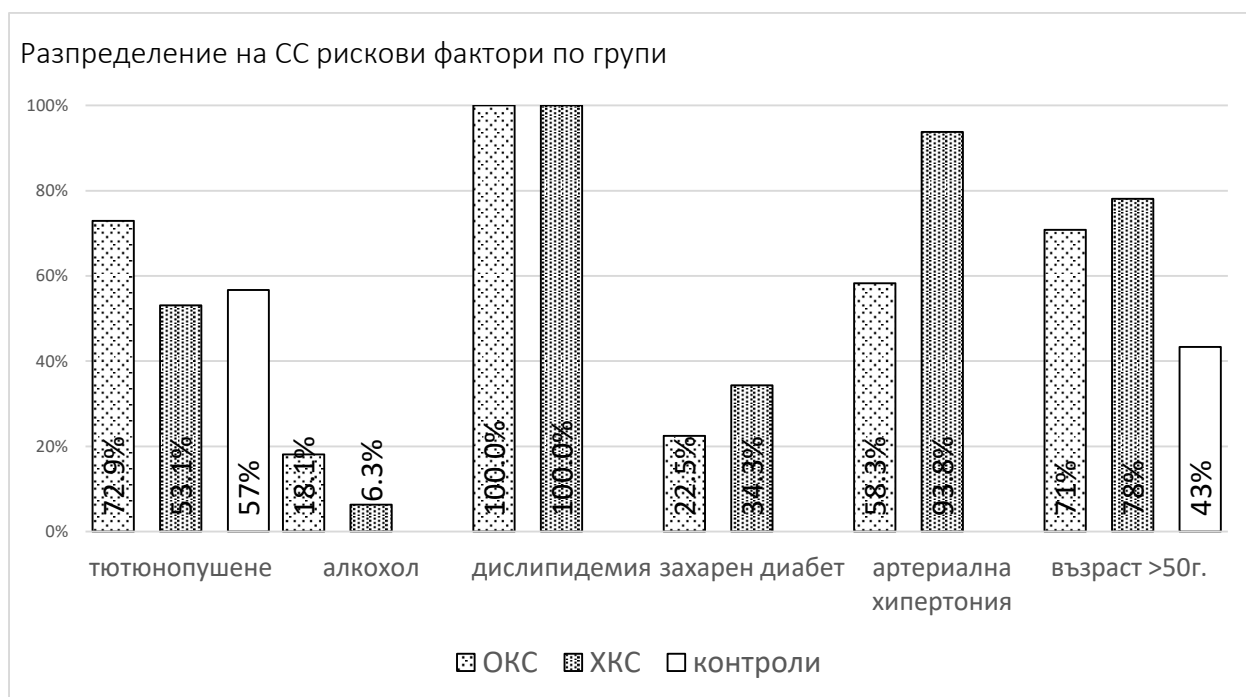
**Таблица 3.** Разпределение на броя на коронарните артерии със значими стенози, както и терапията в дома

	Общо ОКС+НАП (n=104)	ОКС (n=72)	ХКС (n=32)
Бр. артерии със значими стенози	0 <sup>a</sup>	N=7	N=0
	1	N=46 46.5%	N=33 47.1%
	2	N=30 30.3%	n=24 34.3%
	3	N=15 15.2%	N=12 17.1%
Терапия в дома:	АСЕ/АРВ	N=42 41.2%	N=23 32.4%
	диуретик	N=32 31.4%	N=16 22.5%
	β-блоккер	N=47 46.1%	N=29 40.3%
	статиин	N=39 38.2%	N=19 26.8%
	аспирин	N=30 29.4%	N=17 23.9%
	Са-антагонист	N=22 21.2%	N=17 23.9%
	кортикостероид	N=4 4.3%	N=3 4.9%

**Таблица 4.** Наличие на проведена ангиографска реваскуларизация, време в исхемия и поредност на острия коронарен синдром за групата на ОКС

показател	група ОКС (n=72)	
Реваскуларизация	да	n=70 98.6%
	не	n=1 1.4%
Време в исхемия	<12 ч.	n=42 71.2%
	>12 ч.	n=17 28.8%
Поредност на ОКС	1-ви	n=54 76.1%
	2-ри	n=12 16.9%
	3-ти	n=4 5.6%
	≥3-ти	n=1 1.4%

На Фиг. 5 е показано разпределението на някои модифицируеми и немодифицируеми сърдечно-съдови рискови фактори в трите групи (ОКС, ХКС и контролната група). В контролната група са налице само 2 от рисковите фактори – тютюнопушене (в 75%) и възраст над 50 г. в 43% от изследваните.



**Фигура 5.** Разпределение на СС рискови фактори по групи

### Включващи и изключващи критерии

По време на провеждане на изследването извънредната епидемична обстановка, свързана с COVID-19, затрудни рекрутирането на болните. Остра инфекция с COVID-19 и скорошно боледуване, предхождащо провеждането на лабораторните изследвания до 90 дни бяха добавени към изключващите критерии.

Поради факта, че пациентите бяха хоспитализирани, през периода на провеждане на изследване при всички бе проведен бърз антигенен тест за COVID-19, бе попълнен и тиражен лист, изключващ наличието на симптоми на ОРЗ. При проследяване бе приложен сходен критерий.

При проследяване острата или скорошна (до 90 дни) COVID-19 инфекция бе определена като противопоказание за провеждане на хормонални изследвания. Проследяващата визита бе отложена за бъдещ момент.

За селектиране на участници бяха използвани представените по-долу включващи критерии, които произтичаха от целта на проучването.

#### **Критерии за включване – група ОКС:**

- Мъже с остър коронарен синдром (STEMI, NSTEMI, нестабилна ангина)
- Възраст между 18 и 70 г.
- Подписано информирано съгласие.

#### **Критерии за изключване – група ОКС:**

- Анамнеза за причини за вроден или придобит първичен хипогонадизъм:
  - Генетични синдроми;
  - Анамнеза за орхит, травми;
  - Крипторхизъм, варикоцеле;
  - Химиотерапия и лъчетерапия през последните 3 месеца.
- Анамнеза за причини за вроден или придобит вторичен хипогонадизъм:
  - Анамнеза за хиперпролактинемия;
  - Злоупотреба с опиоиди, анаболни стероиди;
  - Хормонална терапия в последните 6 месеца;
  - Сънна апнея;
  - Старческа възраст (>70 г.).
- Тежка декомпенсирана органна недостатъчност, несвързана с острия коронарен синдром.
- Анамнеза за некомпенсирани ендокринопатии (диагностициран първичен и вторичен хипогонадизъм, заболявания на хипофизата, надбъбрека, некоригиран хипо- и хипертиреоидизъм).
- Съпътстващи тежки остри заболявания в момента на изследването.
- Остра или скорошна (предходните 90 дни) COVID-19 инфекция.

- Проведени операции последните 6 месеца.
- Анамнеза за доказани психиатрични заболявания и прием на психотропни медикаменти.
- Неподписано информирано съгласие.

#### **Критерии за включване – група ИБС:**

- Мъжки пол
- Възраст между 18 и 70 г.;
- Доказана исхемична болест на сърцето;
- Подписано информирано съгласие.

#### **Критерии за изключване – група ХКС:**

- Анамнеза за причини за вроден или придобит първичен хипогонадизъм:
  - Генетични синдроми,
  - Анамнеза за орхит, травми,
  - Крипторхизъм, варикоцеле,
  - Химиотерапия и лъчетерапия през последните 3 месеца.
- Анамнеза за причини за вроден или придобит вторичен хипогонадизъм:
  - Хиперпролактинемия,
  - Злоупотреба с опиоиди, анаболни стероиди,
  - Хормонална терапия в последните 6 месеца,
  - Сънна апнея,
  - Старческа възраст (>70 г.).
- Анамнеза за наличие на ОКС през последните 6 месеца (180 дни) спрямо момента на включване в научното изследване.
- Тежка декомпенсирана органна недостатъчност, несвързана с острия коронарен синдром.
- Анамнеза за некомпенсирани ендокринопатии (диагностициран първичен и вторичен хипогонадизъм, заболявания на хипофизата, надбъбрека, некorigиран хипо- и хипертиреоидизъм).
- Съпътстващи тежки остри заболявания в момента на изследването.
- Остра или скорошна (предходните 90 дни) COVID-19 инфекция.
- Проведени операции последните 6 месеца.

- Анамнеза за доказани психиатрични заболявания и прием на психотропни медикаменти.
- Неподписано информирано съгласие.

#### **Критерии за включване – група контроли:**

- Възраст между 18 и 70 години.
- Подписано информирано съгласие.

#### **Критерии за изключване – група контроли:**

- Мъже с преживян остър коронарен синдром (миокарден инфаркт, нестабилна ангина).
- Анамнеза за исхемична болест на сърцето.
- Мъже с артериална хипертония, приемащи антихипертензивни медикаменти.
- Анамнеза за причини за вроден или придобит първичен хипогонадизъм:
  - Генетични синдроми,
  - Анамнеза за орхит, травми,
  - Крипторхизъм, варикоцеле,
  - Химиотерапия и лъчетерапия през последните 3 месеца.
- Анамнеза за причини за вроден или придобит вторичен хипогонадизъм:
  - Хиперпролактинемия,
  - Злоупотреба с опиоиди, анаболни стероиди,
  - Хормонална терапия в последните 6 месеца,
  - Прием на глюкокортикоиди през последните 6 месеца,
  - ЗД тип 2,
  - Ревматоидни заболявания,
  - Сънна апнея,
  - Старческа възраст (<70 г.),
- Предходни епизоди на ОКС/МИ/реваascularизация,
- Органична недостатъчност (сърдечна недостатъчност, бъбречна, чернодробна),
- Анамнеза за ендокринопатии (диагностициран първичен и вторичен хипогонадизъм, заболявания на хипофизата, надбъбрека, некorigиран хипо- и хипертиреоидизъм),
- Съпътстващи тежки остри заболявания в момента на изследването.
- Проведени операции последните 6 месеца.

- Анамнеза за доказани психиатрични заболявания,
- Неподписано информирано съгласие.

**По време на хоспитализацията на пациентите от групите ОКС и ХКС бяха взети:**

- Вземане на 2 вакуумтейнера кръв (1 вакуумтейнер плазма и 1 вакуумтейнер с EDTA) във времевия интервал от 7:00 до 9:00 ч. сутрин на 36-ия до 48-ия час от настъпване на ОКС. За пациентите с ХКС кръв бе взета до 24-тия час от провеждане на ангиографията в времевия интервал от 7:00 ч. до 9:00 ч.
- Бяха проведени анкети от главния изследовател (IIEF-5; HADS; androtest)
- При контролната група кръвните проби бяха взети също в интервала 7:30-10 ч., спазвайки преданалитичните изисквания.

**Част от данните, клинични и лабораторни, бяха взети от историята на заболяването:**

- възраст
- показатели от ПКК
- липиден профил
- урея, креатинин
- чернодробни ензимни
- данни от физикалното изследване
- ехокардиографски показатели.

**Анкетни методи:**

В изследването са използвани 3 анкетни метода. Два от тях са валидирани въпросници, а третият – структурирано интервю.

**Androtest**

Androtest е въпросник, разработен през 2006 г. от Corona и сътр., състоящ се от 12 въпроса под формата на структурирано интервю. Въпросите включват такива, обичайно задавани при анамнеза, свързана със сексуалната дисфункция. При валидация на въпросника, оригинално разработен на италиански, е с 68% чувствителност и 65% специфичност за нисък Т (дефиниран като <10.4 nmol/l) и 71% чувствителност и 65% специфичност за свободен Т <37 pmol/l. (Corona et al., 2006a)

**IIEF-5**

Съкратена версия на Международния индекс на еректилна функция IIEF-15 е IIEF-5 за диагностициране на наличието и тежестта на еректилната дисфункция.

Включените в него въпроси са избрани въз основа на способността да оценят наличието или липсата на еректилна дисфункция въз основа на дефиницията, дадена от Националния институт по здравеопазване. Елементите на въпросника се фокусират върху еректилната функция и удовлетвореност от половия акт. (Rosen et al., 1999)

## **HADS**

Въпросникът се състои от седем въпроса за тревожност и седем въпроса за депресия, попълва се от пациента. Има прагови стойности, като например резултат от 8 или повече точки за тревожност има специфичност 0,78 и чувствителност 0,9, а за депресия – специфичност 0,79 и чувствителност 0,83. Скалата за оценка е количествена като въз основа на точките може да се даде тежест на симптомите на тревожност и депресия: 8–10 – лека; 11–14 – умерена; 15–21 – тежка. (Stern, 2014)

## **Дефиниции**

Дефиниция за **миокардна увреда**: Миокардна увреда се използва за случаите, когато има данни за повишени стойности на тропонин с поне една стойност на 99-и перцентил. Миокардната увреда се преценява като остра, ако е налице повишаване и спадане в нивата на тропонина.

Терминът **миокарден инфаркт** се използва в случаите, когато има 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  $\geq 2$  mm при 12-канално ЕКГ разделя пациентите на такива със или без ST-елевация, съответно миокарден инфаркт с 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** в настоящото изследване използвахме критерий, основан на препоръки за добра клинична практика на Българското дружество по ендокринология и на Ендокринното дружество в САЩ (Bhasin et al., 2018a; Българско дружество по ендокринология, 2019)

За долна граница на нормата е приета стойност над 9.2 pmol/l. С оглед сравнимост на резултатите в някои случаи е използвана прагова стойност от 10.4 pmol/l, възприета въз основа на проучването European Male Aging Study (EMAS)(F. C. W. Wu et al., 2010).

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

**Време в исхемия:** при пациентите бяха регистрирани часовете от началото на ангинозните оплаквания до момента на стентирание според ангиографския протокол. Данните за времето в исхемия бяха според медицинската документация или по данни на пациента. При анализа на данните часовете до стентирането бяха разделени на 2 групи – една при стентирание до дванадесетия час и друга – при стентирание след дванадесетия час.

**Дефиниция на алкохолната употреба** – повече от алкохолния еквивалент на 3 стандарти алкохолни единици дневно „твърд алкохол“ по анамнестични данни.

#### **Получаване и съхраняване на пробите**

Кръвни проби бяха вземани еднократно, от всеки участник (пациент или контрола) след подробно информиране за същността на изследването и даване на писмено съгласие. Всички проби бяха кодирани непосредствено след получаването им. Това не позволи тяхната идентификация по време на лабораторното изследване.

## **ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ**

### **Биохимични показатели:**

**Албумин:** определен въз основа на метода на Doumas, Уотсън и Бигс и BCG (Siemens Advia 1800).

**Тропонин I** е изработен по метода на твърдофазов, маркиран с ензим хемилуминесцентен имунометричен анализ. Твърдата фаза е покрита с моноклонален миши антитропонин I антияло. Течната фаза се състои от алкална фосфатаза (говежди), конюгирана с поликлонален кози антитропонин I.

### **Хормонални показатели:**

**Кортизол:** Тестът за кортизол ADVIA Centaur CP е конкурентен имуноанализ, използващ директна хемилуминесцентна технология (ADVIA Centaur CP system).

**DHEA-S** е изработен по метода на твърдофазен, конкурентен хемилуминесцентен ензимен имуноанализ. (IMMULITE 2000 DHEA-SO4)



**Тестостронът** е изследван чрез твърдофазен, конкурентен хемилуминесцентен ензимен имуноанализ на анализатор (Siemens IMMULITE 2000).

**Естрадиолът** е изработен по метода на твърдофазния, ензимно маркиран хемилуминесцентен конкурентен имуноанализ.

**LH, SHBG** са изработени на анализатор IMMULITE 2000 чрез хемилуминесцентен имунометричен анализ.

#### **Статистически методи:**

Екстремните аномални стойности бяха премахнати и не бяха включени в обработката на данните. Екстремните стойности бяха идентифицирани чрез графики кутии в SPSS.

Нормалността на разпределението бе проверена чрез коефициента на Шапиро-Уилк. При наличие на значимост на  $p=0.05$  бе приета  $H_0$ , а именно, че разпределението не се различава статистически значимо от нормалното. В противен случай бе прието, че разпределението на променливата в извадката е статистически значимо от нормалното.

#### **Бяха използвани и следните статистически методи:**

- Вариационен анализ – изчисляване на средна величина и
- Стандартно отклонение за количествени променливи;
- Параметричен анализ –  $t$  – критерий на Student за сравняване на средни величини от зависими (Paired  $t$ -test) и независими извадки (Independent  $t$ -test) с нормално разпределение;
- Непараметричен анализ за сравняване на медиани (Mann-Whitney);
- Дисперсионен анализ (ANOVA) – за определяне наличието на даден ефект чрез оценяване на дисперсията, свързана с ефекта и сравняването ѝ с дисперсията, дължаща се на чиста случайност. Бяха използвани и post-hoc тестове на Sheffe и Games-Howell;
- За данни с липсващо нормално разпределение бе използван непараметричен анализ на Kruskal-Wallis, с последващи серийни тестове на Mann-Whitney с корекция на Бонферони;
- Корелационният анализ на Spearman и Pearson са използвани за търсене на асоциация между променливите в зависимост от нормалността на разпределението.

### **Използвани са следните корелационни коефициенти:**

много силна корелация:  $0.7 < r < 1.0$

силна корелация:  $0.5 < r < 0.7$

средна корелация  $0.3 < r < 0.5$

слаба корелация:  $0.0 < r < 0.3$

- Еднофакторен и многофакторен регресионен анализ – за изучаване на функционална зависимост между две и повече величини (зависима и независима/-и величини)
- Графичен анализ – за онагледяване на изучаваните явления (линейни, стълбови, кръгово-секторни, фигурни диаграми). Използваните конкретни анализи са посочени в съответните раздели на дисертацията.

Асоциациите между хормоните и техните изчислени свободни и бионалични фракции са посочвани в таблиците, но не са интерпретирани и описвани подробно поради факта, че стойностите са производни една от друга. Същото важи за SHBG и свободните фракции на Т и естрадиол, както и за хормоните и съотношения, в които те участват като числител или знаменател.

При хормоналните съотношения бяха използвани следните мерни единици:

След превръщане на DHEA-S от стойност в  $\text{mkmol/l}$  в  $\text{nmol/l}$  бе пресметнато отношението кортизол/DHEA-S. Така съотношението е изчислено чрез делене и на двата хормона в мерна единица  $\text{nmol/l}$  на  $\text{nmol/l}$ .

Съотношението естрадиол към общ тестостерон е пресметнато със стойност и на двата хормона в  $\text{nmol/l}$ .

Съотношението общ тестостерон към LH е пресметнато, като Т е в  $\text{nmol/l}$ , а LH в  $\text{mIU/ml}$ .

Съотношението свТ към LH е пресметнато, като свТ е в мерна единица  $\text{nmol/l}$ , а LH в  $\text{mIU/ml}$ .

### **Ограничения в изследването:**

Проспективното проследяване не бе осъществено при всички предвидени пациенти поради ограниченията, наложени от извънредната двугодишната COVID-19 епидемична обстановка.

## V. РЕЗУЛТАТИ \*

### 1. ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО СУБЕКТИ ПО ГРУПИ

С оглед структуриране на подгрупи, по отделни показатели, статистическата обработка на данните е представена на таблици от №5 до №12. Тук са представени и структурата на популацията по някои характеристики, разликите между отделните групи и тяхната статистическа значимост.

**Таблица 5.** Разпределение и разлики по възраст, ИТМ, семеен статус, тютюнопушене и алкохолна употреба

		<b>ОКС (n=72)</b>	<b>ХКС (n=32)</b>	<b>Контроли (n=35)</b>	
<b>Възраст</b>	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)	
<b>ИТМ</b>		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
<b>Семеен статус</b>	Семеен	N=42 95.5%	N=13 92.9%%	N=35 100%	
	Несемеен	N=2 4.5%	N=1 7.1%	n/a	
<b>Тютюнопушене</b>	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%	
<b>Алкохолна употреба</b>	да	N=13 18.1%	N=2 6.3%	n/a	$\chi^2=126.25$ 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 6.** Post-hoc Mann-Whitney тестове за установяване на междугруповите разлики по отношение на ИТМ. Статистическа значимост се наблюдава при коригирана стойност на Бонферони за 3 групи p=0.0167

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

\* Поради невъзможност (по технически причини) някои от данните да бъдат представени в една таблица са разделени в няколко последователни.

С цел да се провери хипотезата дали средноаритметичните стойности за възрастта и ИТМ при трите групи: ОКС, ХКС и контроли се различават, е проведен еднофакторен дисперсионен анализ. Установи се статистически значимо различие за ИТМ:  $\chi^2(2) = 8.135$ ,  $p = .017$ , но не и за възрастта и  $\chi^2(2) = 3.622$ ,  $p = .163$ . Поради липсата на нормално разпределение на данните бе използван непараметричен тест на Kruskal-Wallis за установяване на разликите (Таблица 5). Post-hoc анализите демонстрираха разлика в нивото на оТ между групата ОКС и контролната група. От post-hoc анализите за разликите във ИТМ се установи такава единствено между групата ОКС и ХКС ( $U = 615$ ,  $p = .006$ ) (Таблица 6).

Придружаващите заболявания се различават значително между групата на ОКС и тази на ХКС. На Таблица 7 е представено процентното съотношение на болните от захарен диабет тип 2 и различията между групите ОКС и ХКС.

**Таблица 7.** Разпределение и различия в сърдечно-съдовата патология между групите на пациентите

показател		ОКС (n=72)	ХКС (n=32)	
Диагноза	STEMI	N=52 72.22%	n/a	
	NSTEMI НАП	N=9 12.5% N=11 15.27%		
Анамнеза за артериална хипертония	не	N=26 38.9%	N=1 3.1%	$\chi^2=12.619$ $p<.001$
	да	N=44 58.33%	N=30 93.8%	
	без анамнеза	N=2 2.8%	n/a	
Анамнеза за ИБС	не	N=42 58.3%	N=6 18.8%	$\chi^2=14.233$ $p<.001$
	да	N=28 38.9%	N=25 78.1%	
	без анамнеза	N=2 2.8%	n/a	
Придружаващи заболявания	Захарен диабет	N=16 22.5%	N=11 34.4%	$\chi^2=11.778$ $p=.003$
	Друго АСЗ	N=9 12.85%	N=0	
	АА при ПМ	N=3 4.17%	N=4 12.5%	
	Дислипидемия	100%	100%	
	ХЛСН	N=8 11.27%	N=4 12.5%	

В групата на ХКС има по-голям относителен дял на пациентите със ЗД. ( $\chi^2=11.778$ ,  $p=.003$ ). На Таблица 7 групата на контролите не е представена, тъй като анамнеза за заболявания на сърдечно-съдовата система или ендокринна патология е изключващ критерий. Измежду болните в групата ОКС по-голямата 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%).

#### **В обобщение на резултатите, представени в таблици №5 - №7:**

- Статистически значимо по-голям ИТМ се открива в групата на ХКС спрямо другите две. По отношение възрастта не се установи статистически значима разлика между трите групи.
- Популациите на болните с ОКС и ХКС се различават по отношение на относителния дял на диабетиците, 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 от №8 до №12.

От всички пациенти в групата ОКС 71.2% са стентирани по-рано от дванадесетия час. За 76.1% от тях това е първи остър сърдечно-съдов инцидент. Резултатите са представени на Таблица 8.

**Таблица 8.** Наличие на проведена ангиографска реваскуларизация, време в исхемия и поредност на острия коронарен синдром за групата на ОКС

показател		група ОКС (n=72)	
Реваскуларизация	да	n=70	98.6%
	не	n=1	1.4%
Време в исхемия	<12 ч.	n=42	71.2%
	>12 ч.	n=17	28.8%
Поредност на ОКС	1-ви	n=54	76.1%
	2-ри	n=12	16.9%
	3-ти	n=4	5.6%
	≥3-ти	n=1	1.4%

По отношение на медикаментозната терапия, провеждана в дома, се установи статистически значима разлика по отношение на приема на диуретици, статин и АСЕ-инхибитори. За останалите класове медикаменти няма статистически значима разлика между групите ОКС и ХКС (Таблица 9). Значима разлика се установява и при броя на артериите със хемодинамично значими стенози в двете групи. Междугруповите разлики са посочени на Таблица 9. Групата на контролите не е включена в анализа, тъй като наличието на придружаващи сърдечно-съдови заболявания е един от изключващите критерии.

**Таблица 9.** Различия в броя коронарни артерии със стенози и приема на медикаменти между групите ОКС, ХКС и АКБ

		Общо ОКС+НАП (n=104)	ОКС (n=72)	ХКС (n=32)	стойности на $\chi^2$ , p
<b>Бр. артерии със значими стенози</b>	0*	N=7	N=0	N=7 24.1%	<b><math>\chi^2=15.6</math> p=.001</b>
	1	N=46 46.5%	N=33 47.1%	N=13 44.8%	
	2	N=30 30.3%	n=24 34.3%	N=6 20.7%	
	3	N=15 15.2%	N=12 17.1%	N=3 10.3%	
<b>Терапия в дома:</b>	АСЕ/АРВ	N=42 41.2%	N=23 32.4%	N=19 61.3%	<b><math>\chi^2=7.44</math> p=.006</b>
	диуретик	N=32 31.4%	N=16 22.5%	N=18 58%	<b><math>\chi^2=14.48</math> p=.002</b>
	$\beta$ -блоккер	N=47 46.1%	N=29 40.3%	N=18 58.1%	$\chi^2=2.575$ p=.083
	статин	N=39 38.2%	N=19 26.8%	N=21 67.7%	<b><math>\chi^2=16.5</math> p&lt;.001</b>
	аспирин	N=30 29.4%	N=17 23.9%	N=14 45.2%	$\chi^2=5.588$ p=.059
	Са-антагонист	N=22 21.2%	N=17 23.9%	N=9 29%	$\chi^2=1.467$ p=.171
	кортикостероид	N=4 4.3%	N=3 4.9%	N=1 3.2%	$\chi^2=.142$ p=.586

\* При група ХКС са отбелязани 7 болни без значима стеноза. Посочените пациенти са имали стентирани в миналото, без остатъчна стеноза към момента на включване в изследването. Въпреки това са болни с диагностицирана АКБ.

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 (**Таблица 10**).

**Таблица 10.** Характеристики на пациентите в група ОКС при постъпване (остър период)

		Общо ОКС (n=72)	STEMI (n=52)	NSTEMI (n=9)	НАП (n=11)	F/ $\chi^2$ p
<b>Остра СН</b>	да	n=15 21.1%	n=14 27.5%	n=1 11.1%	n/a	$\chi^2=4.712$ p=0.03
	не	n=56 78.9%	n=37 72.5%	n=8 88.9%	n=11 100%	
<b>Клас Килип</b>	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	
<b>Фракция на изтласкване</b>		49.67±10.5 46.65-52.69	48.11±9.48 45.47-50.75	43.89±10.63 35.72-52.06	53.73±13.63 44.56-62.88	F=2.343 p=0.103
<b>Grace score</b>		94.38±25.89 86.95-101.82	99.42±20.27 93.66-105.18	86.77±35.24 59.68-105.18	79.27±18.7 66.71-91.83	<b>F=4.288</b> <b>p=0.017</b>
<b>Систолно АН</b>		138.70 ±28.04 (132.06-145.34)	141.92±27.67 134.14-149.7	128.89±24.59 109.98-147.79	131.81±31.64 110.56-153.08	$\chi^2=3.25$ p= 0.197
<b>Диастолно АН</b>		83.92±15.83 (79.37-88.47)	84.27±14.45 80.21-88.33	75±13.69 64.47-85.53	75.45±14.4 65.78-85.13	$\chi^2=6.7$ <b>p=0.035</b>
<b>СЧ</b>		77.34±18.27 70.91-83.78	80.04±21.31 73.98-86.1	66.1±10.81 57.80-74.42	73.36±14.46 63.64-83.08	$\chi^2=4.28$ p= 0.118
<b>СК</b>		413.67±716.96 214.07-613.27	493.02±788.79 244.05-741.99	150.50±177.26 131.55-432.55	99.29±32.23 69.48-129.10	$\chi^2=10.253$ <b>p&lt;.001</b>
<b>СК-МВ</b>		56.85±103.51 32.35-81.36	70.06±115.97 37.77-102.34	35.09±62.23 16.94-87.11	10.28±6.27 6.07-14.50	$\chi^2=17.375$ <b>p&lt;.001</b>
<b>Tr-1</b>		58.96±69.18 42.71-75.22	80.81±70.03 61.32-100.31	3.42±4.33 .09-6.74	1.11±2.52 -.58-2.81	$\chi^2=36.203$ <b>p&lt;.001</b>

Различията в клиничните характеристики при постъпване и съответните post-hoc тестове са представени в Таблица 11.

**Таблица 11.** Post-hoc тестове за междугруповите разлики в GRACE и диастолното АН

		Средна разлика м/у групите	р-стойност	95% доверителен интервал	
<b>Grace скор</b>	STEMI: NSTEMI	12.642	p=.303	-7.65	32.93
	STEMI: НАП	<b>20.147</b>	<b>p=0.031</b>	<b>1.49</b>	<b>38.81</b>
	NSTEMI: НАП	7.505	p=.758	-17.68	32.69
		U стойност	р-стойност		
<b>диастолно артериално налягане</b>	STEMI : NSTEMI	-1.912	0.056		
	STEMI : НАП	-2.048	0.040		
	NSTEMI: НАП	-0.038	0.968		

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) (**Таблица 10**). По тази причина бяха проведени допълнително post-hoc тестове на Scheffe и няколко поредни Mann-Whitney с корекция на Бонферони. 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 (Таблица 11).

За post-hoc тестове Mann-whitney статистическа значимост се приема при коригирана стойност на Бонферони за 3 групи  $p=0.0167$ .

Различията в биохимичните показатели и показателите на ПКК са представени на Таблица 12.

**Таблица 12.** Резултати от изследване на биохимични параметри между ОКС и ХКС

		ОКС (n=72)	ХКС (n=32)	t/U статистика; p-стойност	
Липиден профил	HDL	Средна ± SD (95% CI)	1.153 ±0.3411 1.072-1.234	1.093 0.3434 0.965-1.221	U=965.000 p=.457
	LDL		3.46 ±1.23 3.170-3.754	2.41 ±0.94 2.063-2.763	<b>t=4.167 p&lt;0.001</b>
	общ холестерол		5.454 ±1.5323 5.094-5.814	4.159 0.9716 3.796-4.521	<b>U=513.500 p&lt;0.001</b>
	ТГ		1.9097 ±1.00329 1.6669-2.1526	1.7124 ±.80234 1.4072-2.0176	U=895.000 p=0.473
ПКК	НВ		146.09 ±14.26 142.69-149.49	145.567 ±10.1427 1141.78-149.35	t=0.180 p=0.857
	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	<b>U=576.500 p&lt;0.001</b>
	TR		231.886 ±71.5 214.8-248.9	219.667 65.7 195.1-244.2	0.801 p= 0.424
	НТС		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 (Таблица 12).

## **2. ХОРМОНАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ОКС, ХКС, КОНТРОЛИ**

При сравняване на хормоналните стойности между трите групи – ОКС, ХКС, контроли бе установена статистически значима разлика по отношение на нивата на оТ ( $F=3.928$ ,  $p=.022$ ), биоТ в  $\text{pmol/l}$  ( $\chi^2= 13.968$ ,  $p=.001$ ), свТ в  $\text{pmol/l}$  ( $F=3.458$ ,  $p=.034$ ) 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 ( $\chi^2= 7.165$ ,  $p=.028$ ).

Описаните разлики и статистическата им значимост са представени на Таблица 13.

**Таблица 13.** Различия в хормоналните показатели между изследваните групи

	<b>ОКС (N=72)</b>	<b>ХКС (N=32)</b>	<b>Контроли (N=35)</b>	<b>F/ <math>\chi^2</math>-value p-value</b>
<b>Тестостерон</b>	8.97±4.11 8.01-9.94	10.06±3.92 8.62-11.49	11.1±2.38 10.26-11.93	<b>F=3.928 p=.022</b>
<b>SHBG</b>	30.71±10.88 28.16-33.27	35.63±15.52 29.94-41.32	31.55±10.46 27.95-35.14	$\chi^2= 1.370$ p=.504
<b>Естрадиол</b>	185.34±76.04 167.47-203.21	192.81±89.89 159.84-225.78	164.49±39.58 150.22-178.76	$\chi^2= 1.141$ p=.565
<b>DHEA-S</b>	3.25±2.23 2.714-3.776	2.48±1.80 1.836-3.133	4.81±2.45 3.97-5.66	<b><math>\chi^2= 18.269</math> p&lt;.001</b>
<b>кортизол</b>	529.29±159.76 491.75-566.83	442.21±148.92 387.59-496.84	441.17±122.4 385.30-485.3	<b>F=5.786 p=.004</b>
<b>LH</b>	3.52±1.86 3.08-3.97	3.31±1.35 2.82-3.8	4.34±1.83 3.69-4.99	<b><math>\chi^2= 6.886</math> p=.032</b>
<b>свТ</b>	0.18993±0.09 0.16878-0.21108	0.191±0.065 0.16699-0.21414	.22±.04 .21-.24	<b>F=3.458 p=.034</b>
<b>свТ %</b>	2.146 ±.45 2.04-2.25	1.93 ±.49 1.75-2.10	2.05±.35 1.93-2.18	$\chi^2= 3.645$ p=.162
<b>БиоТ</b>	4.41±2.15 3.902-4.912	4.44±1.62 3.86-5.02	5.60±.89 5.28-5.92	<b><math>\chi^2= 13.968</math> p=.001</b>
<b>БиоТ %</b>	48.57 ±12.55 45.62-51.52	45.36±13.28 40.57-50.15	50.88±10.46 47.10-54.65	$\chi^2= 2.437$ p=.296
<b>К/Д</b>	.219±.152 .182-.255	0.264±.152 .182-.255	.108±.058 .087-.129	<b><math>\chi^2= 20.295</math> p&lt;.001</b>
<b>оТ/оЕ</b>	51.7 ±29.151 44.850-58.550	63.176 ±35.348 50.211-76.142	71.55±25.682 62.291-80.809	<b><math>\chi^2= 13.304</math> p=.001</b>
<b>свЕ</b>	4.854±2.1 4.36-5.35	4.58±1.81 3.90-5.25	4.34±.96 4.00-4.69	$\chi^2= .676$ p=.713
<b>свЕ%</b>	2.63±.26 2.57-2.69	2.54±.40 2.39-2.69	2.63±.26 2.54-2.72	$\chi^2= .902$ p=.637
<b>свТ/свЕ</b>	.045±.026 .039-.051	.046±.022 .038-.054	.044±.026 .038-.051	<b><math>\chi^2= 6.876</math> p=.032</b>
<b>оТ/LH</b>	2.949±1.966 2.484-3.415	3.714±1.924 3.02-4.408	2.936±1.153 2.520-3.351	<b><math>\chi^2= 7.165</math> p=.028</b>
<b>свТ/LH</b>	0.059±0.035 0.05-0.067	0.061±0.027 0.051-0.071	0.059±0.020 .052-.067	$\chi^2= 1.996$ p=.369

Post-hoc анализите демонстрираха 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 резултатите и за свободния Т. От post-hoc анализа на Games-Howell установихме, че има разлика в нивата на свТ между групите на контролите с ХКС и с ОКС, докато разлика в стойностите между групите на ХКС и ОКС помежду си не се установи (Таблица 14).

Чрез post-hoc анализ се установиха разлики по отношение на DHEA-S 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 15.

Post-hoc анализите за биоТ установиха също както и при DHEA-S значими разлики между групата на ОКС и контролите ( $U=777.0$   $p=.001$ ), между ХКС и контролите ( $U=273.5$   $p<.001$ ), но не и между групите ХКС и ОКС ( $U=1131.5$   $p=.885$ ). Сходна е ситуацията и при изследване разликите при стойностите на съотношението К/Д. След провеждане на три Mann-Whitney се установи, 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 ( $U=911.0$ ,  $p=.424$ ).

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 15). Аналогично на оТ/оЕ свТ/свЕ също демонстрира статистически значима разлика в средните стойности между групите на ОКС и контролите ( $U=776.0$ ,  $p=.008$ ).

Нивата на кортизола в групата на ОКС са статистически значимо по-високи спрямо тези в групата на ХКС и спрямо контролите (Таблица 14). 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 15).

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 – от една страна, тази на сърдечно-болните и от друга – тази на здравите.

Резултатите от описаните post-hoc тестове са представени на таблица 14 и таблица 15.

**Таблица 14.** Post-hoc тестове за установяване на междугруповите разлики по отношение на общ Т, кортизол и свободен Т

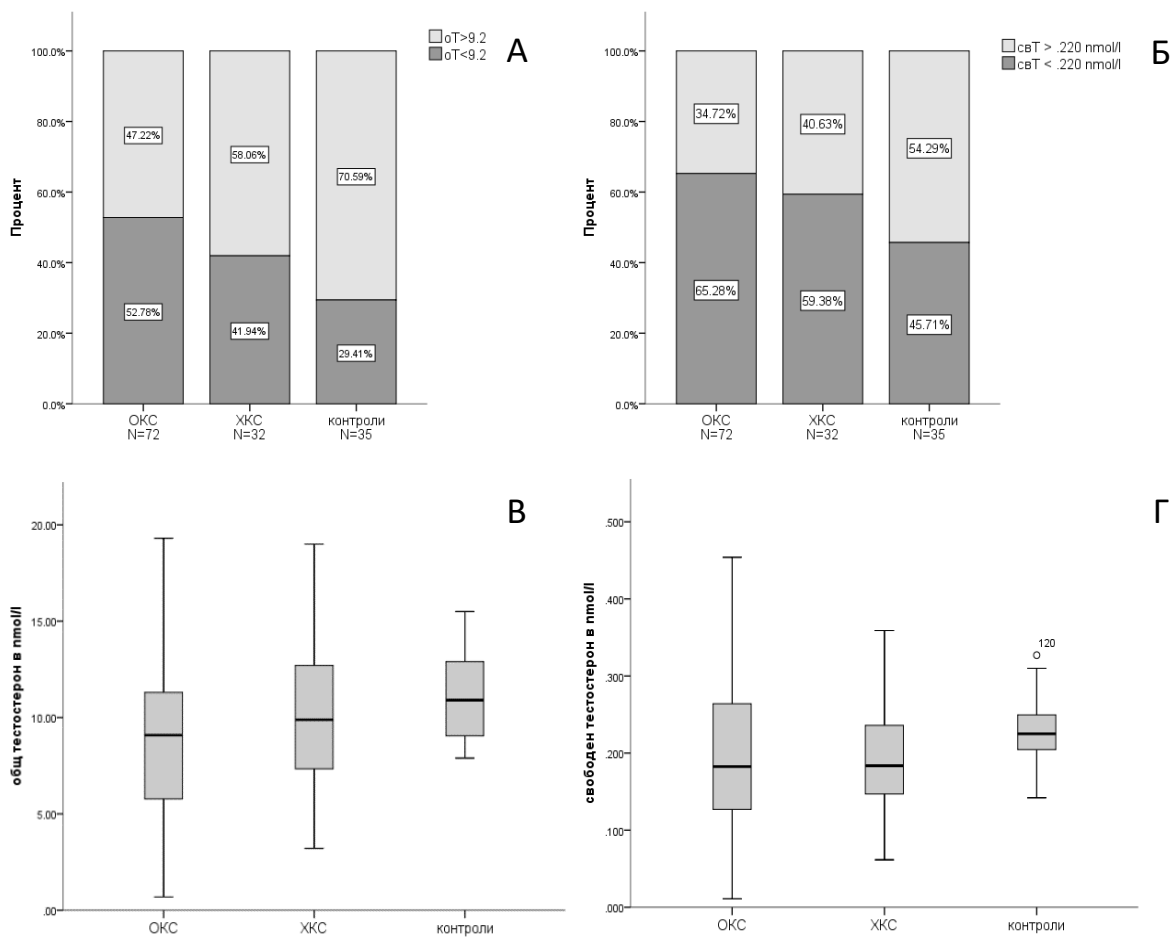
		ср. Разлика м/у групите	p-value	95% доверителен интервал	
<b>Games-Howell post-hoc тест общ Тестостерон</b>	ОКС : ХКС	-1.08326	.419	-3.1377	.9711
	ОКС : контроли	<b>-2.12631</b>	<b>.003</b>	-3.6328	-.9244
	ХКС: контроли	-1.04305	.412	-3.0105	.9244
<b>Scheffe post- hoc тест кортизол</b>	ОКС : ХКС	<b>87.07664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

**Таблица 15.** Post-hoc тестове за установяване на междугруповите разлики по отношение на DHEA-S, LH, Биот, К/Д, оТ/оЕ, свТ/свЕ, оТ/LH

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

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

Използвайки прагова стойност за оТ от 9.2 pmol/l установихме че 52.78% от пациентите в групата на ОКС са биха били класифицирани като такива с хипотестостеронемия. Съответно за групите на ХКС и контролите това са съответно 41.94% и 29.41% (Фигура 6А). Използвайки като критерии свободния тестостерон < .220 pmol/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 6В). Между групите на ОКС и контролите се установява статистически значима разлика в честотата на хипотестостеронемията, използвайки както оТ ( $\chi^2(1)=5.089$ ,  $p=.024$ ) (фигура 6Б). Използвайки свТ като критерии, разликата е с гранична статистическа значимост. ( $\chi^2(1)=3.723$ ,  $p=.05$ ) (Фигура 6Г).



Фигура 6.

Процентно разпределение на мъжете с нисък и нормален тестостерон. За разликата нисък/нормален е приета 9.2 pmol/l, а за свободния тестостерон – 0.220 pmol/l (220 pmol/l)

### **Обобщение:**

1. Контролите имат значимо по-висока стойност на оТ 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 оТ/оЕ 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 оТ/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 в отношението нивата на общия тестостерон ( $\chi^2=7.79$   $p=.02$ ), свТ ( $\chi^2=7.311$   $p=.026$ ), биоТ ( $\chi^2=8.582$   $p=.014$ ) и отношението оТ/оЕ ( $\chi^2= 6.724$   $p=.035$ ).Посочените различия са представени на Таблица 16.

**Таблица 16.** Разлики в хормоналните показатели между подгрупите на ОКС: STEMI, NSTEMI и НАП

	<b>STEMI (n=52)</b>	<b>NSTEMI (n=9)</b>	<b>НАП (n=11)</b>	<b><math>\chi^2</math>-value p-value</b>
<b>Тестостерон</b>	8.07 ±3.77 7-9.12	11.54 ±4.82 7.83-15.25	11.14 ±3.65 8.68-13.59	<b><math>\chi^2=7.79</math> p=.02</b>
<b>SHBG</b>	30.71 ±10.9 27.68-33.75	31.111 ±12.6632 21.38-40.85	30.373 ±10.33 23.43-37.31	$\chi^2=.273$ p= .872
<b>Естрадиол</b>	181.47 ±75.73 160.383-202.548	174.7 ±59.68 128.821-220.573	212.37 ±89.27 152.4-272.34	$\chi^2=1.151$ p= .562
<b>DHEA-S</b>	3.54 ±2.17 2.92-4.16	2.58 ±3.03 .248-4.912	2.45 ±1.5 1.44-3.45	$\chi^2=2.587$ p=.274
<b>Кортизол</b>	537.04 ±170.47 489.5792-584.5	534.76 ±142.02 425.5939-643.92	488.19 ±121.13 406.8121-569.562	$\chi^2=.989$ p=.610
<b>LH</b>	3.36 ±1.78 2.85-3.86	4.12 ±2.2 2.43-5.82	3.82 ±1.95 2.42-5.22	$\chi^2=1.046$ p=.593
<b>свТ</b>	.173 ±.089 .148-.197	.238 ±.093 .166-.309	.232 ±.069 .185-.279	<b><math>\chi^2=7.311</math> p=.026</b>
<b>свТ %</b>	2.15 ±.49 2.01-2.29	2.12 ±.32 1.87-2.37	2.14 ±.396 1.87-2.41	$\chi^2=.280$ p=.869
<b>БиоТ</b>	3.99 ±2.19 3.39-4.6	5.59 ±2.1 3.98-7.21	5.39 ±1.31 4.51-6.27	<b><math>\chi^2=8.582</math> p=.014</b>
<b>БиоТ %</b>	48.91 ±12.07 45.55-52.27	49.93 ±8.17 43.65-56.22	45.88 ±17.67 34.01-57.75	$\chi^2=.591$ p=.744
<b>К/Д</b>	.195 ±.146 .154-.236	.319 ±.188 .162-.476	.255 ±.128 .169-.34	$\chi^2= 5.263$ p=.072
<b>оТ/оЕ</b>	47.197 ±29.17 39.08-55.32	67.23 ±21.27 50.88-83.59	60.28 ±30.48 39.8-80.75	<b><math>\chi^2= 6.724</math> p=.035</b>
<b>свЕ</b>	4.73 ±2.1 4.15-5.32	4.6 ±1.62 3.36 -5.85	5.62 ±2.41 4-7.25	$\chi^2=1.151$ p=.563
<b>свЕ%</b>	2.62 ±.269 2.55-2.7	2.65 ±.24 2.46-2.83	2.66 ±.23 2.5-2.81	$\chi^2=.465$ p=.792
<b>свТ/свЕ</b>	.043 ±.028 .035-.05	.053 ±.017 .04-.066	.048 ±.026 .031-.066	$\chi^2=3.788$ p=.150
<b>оТ/LH</b>	2.83 ±1.909 2.302-3.365	3.28 ±1.76 1.926-4.634	3.255 ±2.521 1.45-5.06	$\chi^2=1.067$ p=.587
<b>свТ/LH</b>	.058 ±.037 .0478-.0687	.07 ±.039 .04-.1	.051 ±.022 .034-.067	$\chi^2=.660$ p=.719

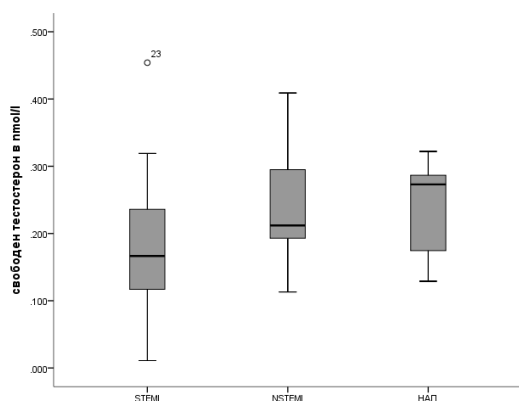
От проведените post-hoc анализи се установи значимо по-ниско ниво на оТ, свТ и биоТ в групата на STEMI спрямо NSTEMI и НАП. По отношение на ароматизационния индекс регистрирахме статистически значимо по-ниски стойности в групата на STEMI спрямо NSTEMI и НАП (U=110.5, p=.012).

Резултатите от описаните post-hoc тестове е представена на таблица 17.

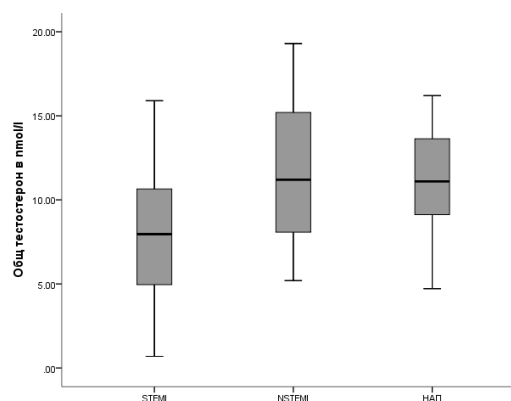
**Таблица 17.** Post-hoc тестове за установяване на междугруповите разлики по отношение на оТ, свТ, биоТ и отношението оТ/оЕ

параметър	групи	U-стойност	p
оТ	STEMI: NSTEMI	136	.0462
	STEMI: НАП	162	.025
	NSTEMI: НАП	47	.882
свТ	STEMI: NSTEMI	141.5	.06
	STEMI: НАП	163.5	.027
	NSTEMI: НАП	48	.941
биоТ	STEMI: NSTEMI	134	.042
	STEMI: НАП	<b>153</b>	<b>.016</b>
	NSTEMI: НАП	46	.842
оТ/оЕ	STEMI: NSTEMI	<b>110.5</b>	<b>.012</b>
	STEMI: НАП	218	.218
	NSTEMI: НАП	42	.603

На фигура 7 и фигура 8 са представени в графичен вид стойностите на свободния и общия тестостерон разделени по групи.



**Фигура 8.** Свободен тестостерон



**Фигура 7.** Общ тестостерон

Въз основа на разликите в хормоналните показатели STEMI се отдиференцира като отделна подгрупа (спрямо NSTEMI и НАП). По тази причина изследвахме разликите в хормоналните показатели между подгрупата на STEMI и контролите. Установихме статистически значими разлики за няколко от тях, използвайки непараметричен метод на Mann-Whitney. В групата на STEMI средната възраст и ИТМ не се различават спрямо контролите (Таблица 18). Различията, които се очертаха 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).

Различията в хормоналните показатели, възрастта и ИТМ между пациенти със STEMI и контроли Таблица 18.

**Таблица 18.** Различия в ИТМ, възраст и хормоналните показатели между 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
Тестостерон	8.33 ±3.35 7.29-9.37	10.98 ±2.17 10.16-11.81	<b>U=454.5 p&lt;.001</b>
SHBG	30.59 ±11.42 27.03-34.15	29.9 ±9.99 26.11-33.7	U=877 p=.775
Естрадиол	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	<b>U=596.5 p=.013</b>
Кортизол	529.7 ±170.87 476.45-582.95	441.64 ±123.1 394.82-488.47	<b>U=501 p=.002</b>
LH	3.29 ±1.50 2.82-3.76	4.2 ±1.8 3.51-4.88	<b>U=532.5 p=.006</b>
свТ	.180 ±.083 .154-.205	.223 ±.038 .209-.238	<b>U=514.5 p=.001</b>
свТ %	2.18 ±.52 2.02-2.34	2.07 ±.36 1.93-2.21	U=806 p=.368
БиоТ pmol/l	4.15 ±2.07 3.51-4.80	5.63 ±.90 5.29-5.97	<b>U=445 p&lt;.001</b>
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	<b>U=453 p=.001</b>
оТ/оЕ	47.82 ±26.48 39.57-56.07	71.71 ±25.98 61.83-81.59	<b>U=371.5 p&lt;.001</b>
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	<b>U=490 p=.002</b>
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 обобщение:**

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-елевацията***

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. За нивата на оТ, свТ и биоТ се установи статистически 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 бе по-ниска в групата на пациентите със ST-елевация. За DHEA-S също се установи статистически значима разлика с по-висока стойност в групата на болните със ST-елевация ( $U=314$   $p=.048$ ). За отношението оТ/оЕ също както при тестостерона се установи статистически значимо по-висока стойност в групата на болните без ST-елевация. Така описаните различия са на фона на статистически незначима разлика във възрастта и ИТМ.

Резултатите от статистическия анализ са представени на Таблица 19.

**Таблица 19.** Различия в ИТМ, възраст и хормонални показатели в зависимост от наличието на СТ елевация

параметър	Със СТ-елевация	Без СТ-елевация	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
Тестостерон	8.1674 ± 3.8 7.12-9.22	10.94 ± 4.13 8.89-12.99	<b>U=306 p=.024</b>
SHBG	30.651 ±10.8 27.67-33.63	30.18 ±11.31 24.56-35.81	U=438.5 p=.611
Естрадиол	185.87 ±81.56 163.39-208.35	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	<b>U=314 p=.048</b>
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	<b>U=317 p=.034</b>
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	<b>U=289 p=.013</b>
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	<b>U=290.5 p=.014</b>
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/LH	2.82 ±1.89 2.301-3.344	3.34 ±2.25 2.187-4.498	U=377 p=.314
свТ/LH	.058 ±.036 .048-.068	.061 ±.034 .0428-.079	U=384 p=.724

### 3.3. Захарен диабет и ОКС

В зависимост от наличието на захарен диабет се установиха някои разлики в рамките на групата ОКС. 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 оТ/LH се установи статистически значима по-ниска стойност в групата на диабетиците, 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 (Таблица 20).

По отношение на останалите показатели не бе установена статистически значима разлика между пациентите със и без захарен диабет в рамките на кохортата с ОКС.

Така описаните резултати и статистическата им значимост са представени на Таблица 20.

**Таблица 20.** Разлики в хормоналните показатели в зависимост от наличието на ЗД в групата на ОКС

	<b>ЗД (n=16)</b>	<b>без ЗД (n=55)</b>	<b>t/U, p-стойност</b>
<b>Възраст</b>	62.19 $\pm$ 7.350 58.27-66.10	54.27 $\pm$ 9.261 51.77-56.78	<b>t=-3.138 p=.003</b>
<b>Тестостерон</b>	7.77 $\pm$ 4.64 5.3-10.24	9.25 $\pm$ 3.93 8.19-10.31	t=1.268 p=.209
<b>SHBG</b>	27.19 $\pm$ 9.73 22.01-32.38	31.54 $\pm$ 11.09 28.54-34.54	t=1.416 p=.161
<b>Естрадиол</b>	177.31 $\pm$ 89.17 129.79-224.82	187.05 $\pm$ 73.13 167.28-206.82	U=375 p=.371
<b>DHEA-S</b>	1.85 $\pm$ 1.32 1.15-2.56	3.66 $\pm$ 2.31 3.03-4.3	<b>U=196.5 p=.001</b>
<b>Кортизол</b>	548.02 $\pm$ 125.35 481.23-614.81	521.64 $\pm$ 169.58 475.79-567.48	t=-.577 p=.566
<b>LH</b>	3.62 $\pm$ 1.39 2.78-4.46	3.50 $\pm$ 1.98 2.96-4.03	U=312.5 p=.483
<b>свТ</b>	.172 $\pm$ .091 .124-.221	.194 $\pm$ .09 .170-.219	t=.851 p=.398
<b>свТ %</b>	2.28 $\pm$ .50 2.02-2.55	2.11 $\pm$ .44 1.99-2.23	U=343 p=.182
<b>БиоТ</b>	3.88 $\pm$ 2.04 2.79-4.97	4.55 $\pm$ 2.19 3.96-5.14	t=1.090 p=.280
<b>БиоТ %</b>	50.76 $\pm$ 9.28 45.82-55.71	48.13 $\pm$ 13.4 44.51-51.75	U=365.5 p=.305
<b>К/Д</b>	.377 $\pm$ .202 .265-.489	.175 $\pm$ .101 .148-.203	<b>U=137 p&lt;.001</b>
<b>оТ/оЕ</b>	50.371 $\pm$ 36.994 30.658-70.084	51.741 $\pm$ 27.018 44.437-59.045	U=377 p=0.386
<b>свЕ</b>	4.82 $\pm$ 2.41 3.54-6.10	4.86 $\pm$ 2.04 4.30-5.41	t=.060 p=.952
<b>свЕ%</b>	2.73 $\pm$ .23 2.61-2.85	2.61 $\pm$ .26 2.54-2.68	U=324 p=.110
<b>свТ/свЕ</b>	.042 $\pm$ .030 .026-.058	.046 $\pm$ .026 .039-.053	U=363 p=.289
<b>оТ/LH</b>	1.994 $\pm$ 1.25 1.323-2.66	3.22 $\pm$ 2.074 2.654-3.786	<b>U=262 p=.017</b>
<b>свТ/LH</b>	.046 $\pm$ .027 .031-.061	.062 $\pm$ .037 .052-.073	U=316 p=.266

Разглеждайки нивата на оТ спрямо долната граница от 9.2 pmol/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  $T<9.2$  pmol/l) при диабетици и пациенти със STEMI и при пациенти със STEMI и нормален глюкозен толеранс ( $\chi^2=.225$ ,  $p=.724$ ).

#### В обобщение:

- Няма 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 клинични показатели

На таблици 21–26 са представени корелациите на хормоналните показатели, изследвани до 48-и час на ОКС с някои клинични параметри, изследвани по същото време.

**Таблица 21.** Корелации на хормоналните показатели със наличието на ЗД, анамнезата за ССЗ, наличието на дислипидемия и възрастта в група ОКС

	Захарен диабет	Анамнеза за ХКС	Анамнеза за ХБ	Дислипидемия	възраст
оТ	$r_s=-.164$ $p=.173$	$r_s=.201$ $p=.096$	$r_s=.117$ $p=.334$	$r_s=.070$ $p=.562$	$r=0.120$ $p=.314$
SHBG	$r_s=-.169$ $p=.160$	$r_s=.094$ $p=.440$	$r_s=.017$ $p=.890$	$r_s=.115$ $p=.341$	<b><math>r= 0.367</math> <math>p=0.002</math></b>
DHEAS	<b><math>r_s=-.392</math> <math>p=.001</math></b>	<b><math>r_s=-.512</math> <math>p&lt;0.001</math></b>	<b><math>r_s=-.296</math> <math>p=.014</math></b>	$r_s=.047$ $p=.703$	<b><math>r_s=-0.506</math> <math>p&lt;0.001</math></b>
ЛН	$r_s=.086$ $p=.487$	<b><math>r_s=.315</math> <math>p=.009</math></b>	$r_s=.194$ $p=.112$	$r_s=.116$ $p=.345$	$r_s= 0.186$ $p=0.125$
свТ	$r_s=-.093$ $p=.441$	$r_s=.144$ $p=.236$	$r_s=.095$ $p=.433$	$r_s=.054$ $p=.657$	$r= -0.016$ $p=0.893$
свТ%	$r_s=.160$ $p=.184$	$r_s=-.081$ $p=.506$	$r_s=-.011$ $p=.928$	$r_s=-.121$ $p=.316$	<b><math>r_s=-0.298</math> <math>p=0.011</math></b>
биоТ	$r_s=-.120$ $p=.319$	$r_s=.159$ $p=.187$	$r_s=.094$ $p=.441$	$r_s=.091$ $p=.451$	$r= -0.052$ $p=0.663$
биоТ%	$r_s=.123$ $p=.309$	$r_s=-.129$ $p=.287$	$r_s=-.075$ $p=.539$	$r_s=-.034$ $p=.777$	<b><math>r_s=-0.428</math> <math>p&lt;0.001</math></b>
Е2	$r_s=-.107$ $p=.375$	$r_s=.105$ $p=.385$	<b><math>r_s=.253</math> <math>p=.034</math></b>	$r_s=.128$ $p=.287$	$r_s=0.175$ $p=0.142$
свЕ	$r_s=-.060$ $p=.619$	$r_s=.085$ $p=.483$	<b><math>r_s=.244</math> <math>p=.042</math></b>	$r_s=.118$ $p=.328$	$r= 0.203$ $p=0.087$
свЕ%	$r_s=.191$ $p=.111$	$r_s=-.053$ $p=.661$	$r_s=.050$ $p=.682$	$r_s=-.125$ $p=.298$	<b><math>r_s=-0.260</math> <math>p=.028</math></b>
Кортизол	$r_s=.094$ $p=.437$	$r_s=-.182$ $p=.132$	$r_s=-.100$ $p=.412$	$r_s=-.072$ $p=.553$	$r= -0.055$ $p=0.647$
К/Д	<b><math>r_s=.473</math> <math>p&lt;0.001</math></b>	<b><math>r_s=.417</math> <math>p&lt;0.001</math></b>	<b><math>r_s=.253</math> <math>p=.037</math></b>	$r_s=-.146$ $p=.230$	<b><math>r_s=0.459</math> <math>p&lt;0.001</math></b>
оТ/оЕ	$r_s=-.104$ , $p=.390$	$r_s=.154$ , $p=.204$	$r_s=.031$ , $p=.801$	$r_s=-.018$ $p=.882$	$r_s=-0.066$ $p=0.580$
свТ/свЕ	$r_s=-.127$ , $p=.293$	$r_s=.046$ $p=.704$	$r_s=-.146$ $p=.227$	$r_s=-.009$ $p=.941$	$r_s=-0.180$ $p=0.130$
Т/ЛН	<b><math>r_s=-.286</math> <math>p=.016</math></b>	$r_s=-.119$ $p=.332$	$r_s=-.064$ $p=.604$	$r_s=-.128$ $p=.291$	$r_s=-0.002$ $p=0.989$
свТ/ЛН	$r_s=-.137$ $p=.269$	$r_s=-.143$ $p=.251$	$r_s=.011$ $p=.931$	$r_s=-.192$ $p=.119$	$r_s=-0.068$ $p=0.581$

**Таблица 22.** Корелации на хормоналните показатели с вида на инцидента, ензимите за миокардна некроза и наличието на ST-елевация в група ОКС. Вид инцидент – STEMI, NSTEMI или НАП

	вид инцидент	СК-МВ	СК	тропонин	бр. стенозирали коронарни артерии	ST-елевация
oT	<b><math>r_s=.327</math></b> <b><math>p=.005</math></b>	$r_s=-.135$ $p=.263$	$r_s=-.210$ $p=.135$	$r_s=-.217$ $p=.067$	$r_s=.055$ $p=.651$	<b><math>r_s=-.270</math> <math>p=.023</math></b>
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	$r_s=.182$ $p=.126$	$r_s=-.180$ $p=.132$	$r_s=-.120$ $p=.395$	$r_s=-.105$ $p=.380$	$r_s=-.086$ $p=.479$	<b><math>r_s=-.265</math> <math>p=.026</math></b>
estradiol	$r_s=.098$ $p=.413$	<b><math>r_s=-.378</math></b> <b><math>p=.001</math></b>	<b><math>r_s=-.322</math></b> <b><math>p=.020</math></b>	$r_s=-.044$ $p=.711$	$r_s=-.202$ $p=.094$	$r_s=-.025$ $p=.834$
DHEA-S	<b><math>r_s=-.262</math></b> <b><math>p=.028</math></b>	$r_s=.026$ $p=.830$	$r_s=.026$ $p=.853$	$r_s=.149$ $p=.219$	<b><math>r_s=-.340</math> <math>p=.004</math></b>	<b><math>r_s=.240</math> <math>p=.047</math></b>
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	$r_s=-.091$ $p=.448$	$r_s=.100$ $p=.404$	$r_s=.041$ $p=.774$	$r_s=.077$ $p=.520$	<b><math>r_s=-.236</math> <math>p=.049</math></b>	$r_s=.073$ $p=.547$
свТ	<b><math>r_s=.318</math></b> <b><math>p=.007</math></b>	$r_s=-.094$ $p=.434$	$r_s=-.215$ $p=.126$	<b><math>r_s=-.266</math></b> <b><math>p=.024</math></b>	$r_s=-.032$ $p=.794$	<b><math>r_s=-.253</math> <math>p=.033</math></b>
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	<b><math>r_s=.344</math></b> <b><math>p=.003</math></b>	$r_s=-.120$ $p=.319$	$r_s=-.248$ $p=.077$	<b><math>r_s=-.293</math></b> <b><math>p=.012</math></b>	$r_s=-.036$ $p=.769$	<b><math>r_s=-.297</math> <math>p=.012</math></b>
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	<b><math>r_s=.260</math></b> <b><math>p=.030</math></b>	$r_s=-.075$ $p=.538$	$r_s=-.012$ $p=.932$	$r_s=-.148$ $p=.223$	<b><math>r_s=.295</math> <math>p=.015</math></b>	$r_s=-.214$ $p=.077$
oT / oE	<b><math>r_s=.264</math></b> <b><math>p=.025</math></b>	$r_s=.133$ $p=.270$	$r_s=.094$ $p=.509$	$r_s=-.118$ $p=.325$	$r_s=.129$ $p=.289$	<b><math>r_s=-.295</math> <math>p=.013</math></b>
св E	$r_s=.099$ $p=.410$	<b><math>r_s=-.355</math></b> <b><math>p=.002</math></b>	<b><math>r_s=-.301</math></b> <b><math>p=.030</math></b>	$r_s=-.064$ $p=.596$	<b><math>r_s=-.264</math> <math>p=.027</math></b>	$r_s=-.031$ $p=.799$
свE %	$r_s=.054$ $p=.654$	$r_s=.076$ $p=.527$	$r_s=-.007$ $p=.963$	$r_s=-.081$ $p=.497$	$r_s=-.217$ $p=.071$	$r_s=-.091$ $p=.451$
свТ /свE	$r_s=.183$ $p=.125$	$r_s=.139$ $p=.246$	$r_s=.097$ $p=.492$	$r_s=-.137$ $p=.251$	$r_s=.146$ $p=.227$	$r_s=-.210$ $p=.079$
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 23.** Корелации на хормоналните показатели с приема на статин, поредността на СС-инцидент, класа по Килип, времето в исхемия и анамнеза за тютюнопушене в групата ОКС

	прием на статин в дома	поредност на инцидента	Killip клас	време в исхемия	анамнеза за тютюнопушене
oT	$r_s = .159$ $p = .186$	<b><math>r_s = .240</math> <math>p = .044</math></b>	$r_s = .218$ $p = .065$	$r_s = .220$ $p = .094$	$r_s = .139$ $p = .251$
SHBG	$r_s = -.005$ $p = 0.965$	$r_s = .062$ $p = .608$	$r_s = .210$ $p = .076$	$r_s = .131$ $p = .324$	<b><math>r_s = .289</math> <math>p = .015</math></b>
албумин	$r_s = .044$ $p = .713$	$r_s = .003$ $p = .979$	$r_s = .052$ $p = .662$	$r_s = .088$ $p = .507$	$r_s = -.071$ $p = .560$
oE	$r_s = .161$ $p = .181$	$r_s = .201$ $p = .092$	$r_s = .022$ $p = .853$	$r_s = .132$ $p = .319$	$r_s = .018$ $p = .881$
DHEA-S	<b><math>r_s = -.243</math> <math>p = .044</math></b>	<b><math>r_s = -.404</math> <math>p = .001</math></b>	$r_s = -.030$ $p = .803$	$r_s = .070$ $p = .605$	$r_s = -.223$ $p = .067$
LH	$r_s = .135$ $p = .272$	$r_s = .180$ $p = .142$	$r_s = .047$ $p = .700$	$r_s = .237$ $p = .076$	$r_s = .005$ $p = .967$
кортизол	$r_s = -.201$ $p = .093$	$r_s = -.189$ $p = .114$	$r_s = -.036$ $p = .765$	$r_s = .110$ $p = .407$	$r_s = -.198$ $p = .100$
свТ	$r_s = .119$ $p = .325$	$r_s = .182$ $p = .129$	$r_s = .104$ $p = .384$	$r_s = .156$ $p = .238$	$r_s = .022$ $p = .855$
свТ %	$r_s = .000$ $p = .998$	$r_s = -.044$ $p = .719$	$r_s = -.209$ $p = .078$	$r_s = -.092$ $p = .487$	<b><math>r_s = -.308</math> <math>p = .010</math></b>
биоТ	$r_s = .161$ $p = .179$	$r_s = .205$ $p = .087$	$r_s = .168$ $p = .158$	$r_s = .154$ $p = .245$	$r_s = .008$ $p = .948$
биоТ%	$r_s = -.027$ $p = .824$	$r_s = -.091$ $p = .452$	$r_s = -.201$ $p = .090$	$r_s = -.041$ $p = .760$	<b><math>r_s = -.259</math> <math>p = .030</math></b>
К/Д	$r_s = .154$ $p = .206$	<b><math>r_s = .291</math> <math>p = .015</math></b>	$r_s = -.021$ $p = .860$	$r_s = .087$ $p = .516$	$r_s = .153$ $p = .213$
ТТ/ТЕ	$r_s = .080$ $p = .507$	$r_s = .079$ $p = .511$	$r_s = .173$ $p = .147$	$r_s = .127$ $p = .336$	$r_s = .113$ $p = .352$
свЕ	$r_s = .156$ $p = .194$	$r_s = .179$ $p = .135$	$r_s = -.036$ $p = .764$	$r_s = .065$ $p = .626$	$r_s = -.037$ $p = .759$
свЕ %	$r_s = .038$ $p = .756$	$r_s = -.036$ $p = .768$	$r_s = -.200$ $p = .092$	$r_s = -.213$ $p = .105$	<b><math>r_s = -.323</math> <math>p = .006</math></b>
свТ/свЕ	$r_s = -.001$ $p = .996$	$r_s = -.002$ $p = .988$	$r_s = .101$ $p = .397$	$r_s = .130$ $p = .328$	$r_s = .056$ $p = .643$
oT/LH	$r_s = .063$ $p = .603$	$r_s = .008$ $p = .948$	$r_s = .039$ $p = .749$	<b><math>r_s = .064</math> <math>p = .631</math></b>	$r_s = .052$ $p = .671$
свТ/LH	$r_s = .042$ $p = .738$	$r_s = .004$ $p = .973$	$r_s = -.056$ $p = .650$	$r_s = -.051$ $p = .708$	$r_s = -.130$ $p = .297$

**Таблица 24.** Корелации на хормоналните показатели с GRACE, фракцията на изтласкване и ИТМ в група ОКС

	GRACE	ФИ%	ИТМ
тестостерон	$r = -.083$ $p = .494$	$r = .058$ $p = .626$	$r_s = -.205$ $p = .099$
SHBG	<b><math>r = .312</math> <math>p = 0.008</math></b>	$r = -.034$ $p = .779$	$r_s = -.085$ $p = .499$
DHEAS	<b><math>r_s = -.352</math> <math>p = 0.003</math></b>	$r_s = 0.216$ $p = .073$	$r_s = -.072$ $p = 0.566$
албумин	<b><math>r_s = -.330</math> <math>p = 0.003</math></b>	$r_s = .130$ $p = .277$	$r_s = -.021$ $p = .867$
LH	$r_s = 0.082$ $p = 0.509$	$r_s = 0.048$ $p = .693$	<b><math>r_s = -.268</math> <math>p = .032</math></b>
свТ	$r = -.0191$ $p = .114$	$r = .113$ $p = .344$	$r_s = -.188$ $p = .130$
свТ%	$r_s = -0.203$ $p = .091$	$r_s = .094$ $p = .432$	$r_s = .015$ $p = .904$
биоТ	<b><math>r_s = -.262</math> <math>p = .028</math></b>	$r_s = .143$ $p = .230$	$r_s = -.220$ $p = .076$
биоТ%	<b><math>r_s = -.301</math> <math>p = .011</math></b>	$r_s = 0.100$ $p = .405$	$r_s = .046$ $p = .715$
E2	$r_s = -0.089$ $p = .463$	<b><math>r_s = .249</math> <math>p = .035</math></b>	$r_s = .057$ $p = .650$
свЕ	$r = -0.026$ $p = .830$	<b><math>r = .254</math> <math>p = .031</math></b>	$r_s = .076$ $p = .543$
свЕ%	$r_s = -0.2$ $p = .096$	$r_s = 0.076$ $p = .528$	$r_s = .012$ $p = .923$
кортизол	$r = -0.064$ $p = .601$	$r = -0.005$ $p = .965$	$r_s = -.046$ $p = .716$
К/Д	<b><math>r_s = 0.295</math> <math>p = .015</math></b>	$r_s = -0.175$ $p = .147$	$r_s = -.003$ $p = .979$
oT/oE2	$r_s = -0.159$ $p = .188$	$r_s = -0.079$ $p = .512$	<b><math>r_s = -.277</math> <math>p = .024</math></b>
свТ/свЕ	$r_s = -0.172$ $p = .154$	$r_s = -0.066$ $p = .584$	$r_s = -.241$ $p = .051$
T/LH	$r_s = -0.193$ $p = .113$	$r_s = .046$ $p = .705$	$r_s = .050$ $p = .691$
свТ/LH	<b><math>r_s = -.251</math> <math>p = .042</math></b>	$r_s = .113$ $p = .358$	$r_s = .009$ $p = .947$

**Таблица 25.** Корелации между хормоналните показатели и СЧ, систолно и диастолно АН в групата ОКС

	СЧ	систолно АН	диастолно АН
оТ	$r_s = -.098$ $p = .418$	$r_s = .015$ $p = .901$	$r_s = -.092$ $p = .444$
SHBG	$r_s = -.125$ $p = .304$	$r_s = -.078$ $p = .520$	$r_s = -.086$ $p = .478$
албумин	$r_s = -.011$ $p = .926$	$r_s = .046$ $p = .703$	$r_s = .139$ $p = .249$
оЕ	$r_s = -.068$ $p = .575$	$r_s = .223$ $p = .062$	$r_s = .154$ $p = .199$
DHEA-S	$r_s = -.085$ $p = .488$	$r_s = .076$ $p = .537$	$r_s = .116$ $p = .342$
LH	<b><math>r_s = -.278</math> <math>p = .023</math></b>	$r_s = -.112$ $p = .364$	$r_s = -.183$ $p = .135$
кортизол	$r_s = .005$ $p = .969$	$r_s = -.054$ $p = .656$	$r_s = .052$ $p = .665$
свТ	$r_s = -.052$ $p = .667$	$r_s = .086$ $p = .478$	$r_s = -.030$ $p = .804$
свТ %	$r_s = .114$ $p = .349$	$r_s = .053$ $p = .661$	$r_s = .006$ $p = .960$
биот	$r_s = -.028$ $p = .818$	$r_s = .096$ $p = .428$	$r_s = -.007$ $p = .957$
биот %	$r_s = .142$ $p = .241$	$r_s = .061$ $p = .615$	$r_s = .101$ $p = .402$
К/Д	$r_s = .075$ $p = .546$	$r_s = -.070$ $p = .567$	$r_s = -.090$ $p = .462$
оТ / оЕ	$r_s = -.107$ $p = .376$	$r_s = -.169$ $p = .158$	$r_s = -.220$ $p = .065$
свЕ	$r_s = -.047$ $p = .701$	<b><math>r_s = .250</math> <math>p = .036</math></b>	$r_s = .169$ $p = .159$
свЕ %	$r_s = .088$ $p = .471$	$r_s = .134$ $p = .263$	$r_s = .134$ $p = .265$
свТ / свЕ	$r_s = -.009$ $p = .942$	$r_s = -.170$ $p = .156$	$r_s = -.202$ $p = .092$
оТ / LH	$r_s = .126$ $p = .304$	$r_s = .110$ $p = .365$	$r_s = .085$ $p = .483$
свТ / LH	$r_s = .103$ $p = .409$	$r_s = .183$ $p = .139$	$r_s = .134$ $p = .280$

**Таблица 26.** Корелации между хормоналните показатели и резултатите от анкетите в групата на ОКС

	Androtest	IIEF	HADS тревожност	HADS депресия
тестостерон	$r_s = .134$ $p = .443$	$r_s = .135$ $p = .419$	$r = -.064$ $p = .713$	$r_s = 0.009$ $p = .960$
SHBG	$r_s = .265$ $p = .123$	$r_s = .000$ $p = .999$	$r = .301$ $p = .074$	$r_s = .079$ $p = .645$
DHEAS	<b><math>r_s = -.332</math> <math>p = .05</math></b>	$r_s = -.041$ $p = .808$	$r_s = .020$ $p = .909$	$r_s = -.172$ $p = .317$
LH	$r_s = -.146$ $p = .410$	$r_s = .103$ $p = .544$	$r_s = -.052$ $p = .766$	$r_s = -.130$ $p = .456$
свТ	$r_s = -.027$ $p = .879$	$r_s = .461$ $p = .38$	$r = -.095$ $p = .582$	$r_s = -.068$ $p = .694$
свТ%	<b><math>r_s = -.346</math> <math>p = .042</math></b>	$r_s = .045$ $p = .791$	$r_s = -.118$ $p = .494$	$r_s = -.082$ $p = .635$
биот	$r_s = -.011$ $p = .949$	$r_s = .139$ $p = .405$	$r_s = -.137$ $p = .425$	$r_s = -.099$ $p = .566$
биот%	<b><math>r_s = -.377</math> <math>p = .025</math></b>	$r_s = .035$ $p = .836$	$r_s = -.068$ $p = .696$	$r_s = -.137$ $p = .426$
оЕ	$r_s = .179$ $p = .304$	$r_s = .036$ $p = .829$	$r_s = .054$ $p = .756$	$r_s = .043$ $p = .803$
свЕ	$r_s = .165$ $p = .343$	$r_s = .026$ $p = .876$	$r = -.032$ $p = .851$	$r_s = .004$ $p = .984$
свЕ%	$r_s = -.132$ $p = .450$	$r_s = -.033$ $p = .843$	$r_s = -.200$ $p = .242$	$r_s = -.132$ $p = .443$
кортизол	$r_s = .104$ $p = .552$	$r_s = -.187$ $p = .261$	$r = .035$ $p = .839$	$r_s = -.088$ $p = .608$
К/Д	<b><math>r_s = .357</math> <math>p = .038</math></b>	$r_s = -.052$ $p = .760$	$r_s = -.005$ $p = .976$	$r_s = .162$ $p = .352$
оТ/оЕ	$r_s = -.037$ $p = .831$	$r_s = -.027$ $p = .874$	$r_s = -.006$ $p = .973$	$r_s = .041$ $p = .814$
свТ/свЕ	$r_s = -.263$ $p = .126$	$r_s = .126$ $p = .451$	$r_s = -.052$ $p = .761$	$r_s = -.036$ $p = .836$
оТ/LH	$r_s = .169$ $p = .338$	$r_s = -.124$ $p = .464$	$r_s = -.009$ $p = .960$	$r_s = .049$ $p = .781$
свТ/LH	$r_s = -.024$ $p = .896$	$r_s = -.083$ $p = .631$	$r_s = .035$ $p = .845$	$r_s = .047$ $p = .793$

Общият тестостерон корелира с вида на инцидента ( $r_s = .327$   $p = .005$ ) и наличието на ST-елевация ( $r_s = -.270$   $p = .023$ ). Установи се и слаба позитивна корелация с



поредността на инцидента ( $r_s=.240$   $p=.044$ ) (Табл. 22 и 23), която губи статистическа си значимост след корекция за наличието на ST-елевация ( $p=.857$ ).

Свободният Т в моларна стойност, подобно на оТ, се асоциира с вида на инцидента ( $r_s=.318$ ,  $p=.007$ ) и наличието на ST-елевация ( $r_s=-.253$   $p=.033$ ). За разлика от оТ обаче свТ корелира и негативно със стойността на тропонина ( $r_s=-.266$   $p=.024$ ). БиоТ се асоциира с тропонина с по-голям коефициент на корелация спрямо свТ (биоТ:  $r_s=-.293$   $p=.012$ ) (Таблица 24) Абсолютната стойност на биоТ се свързва негативно и с GRACE скор ( $r_s=-.262$ ,  $p=.028$ ). Това е на фона на умерен корелационен коефициент на Спирман ( $r_s=-.330$ ,  $p=.005$ ) за асоциация между GRACE скор и нивата на албумина (Таблица 24).

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 ( $r_s=-0.298$   $p=0.011$ ) (Таблицы 21, 23, 26).

Процентната стойност на биоТ, от друга страна, освен с GRACE скор ( $r_s=-.301$ ,  $p=.011$ ), корелира и 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 ( $r_s=-0.428$   $p<0.001$ ) (Таблицы 21, 23, 26).

В групата 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 21, 23, 24). Тъй като бионаличният и свТ са функция от нивото на SHBG, изчислени по A. Vermeulen (Vermeulen et al., 1999), това би могло до 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 ( $r_s=-.236$ ,  $p=.049$ ) (Таблица 22). 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 ( $r_s(69)=-.392$   $p=.001$ ), артериална хипертония ( $r_s=-.296$   $p=.014$ ), анамнезата за ХКС ( $r_s=-.512$   $p<0.001$ ) и възрастта ( $r_s(70)=-0.506$   $p<0.001$ ) (Таблица 21). DHEA-S се асоциира и с вида на инцидента ( $r_s=-.262$ ,  $p=.028$ ), както и с броя на засегнатите артерии ( $r_s=-.340$ ,  $p=.004$ ) и наличието на ST-елевация ( $r_s=.240$   $p=.047$ ) (таблица 22).

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 скор ( $r_s=-.352$ ,  $p=0.003$ ). Не се наблюдава статистически значима асоциация между стойността на DHEA-S и резултатите от попълнените анкети (IIEF5, androtest, HADS) (**Таблица 23**, 24, 26).

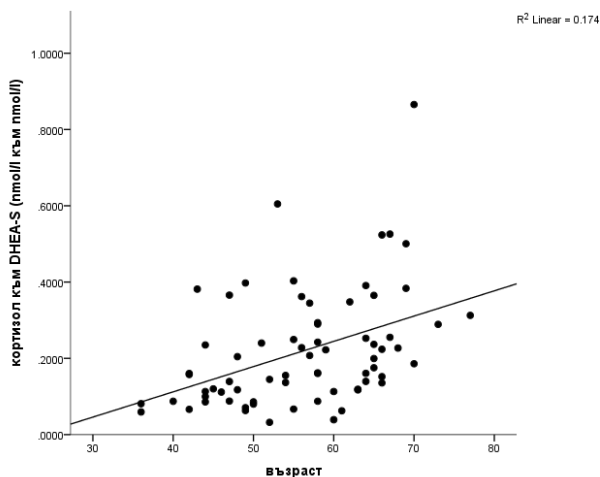
Естрадиолът се асоциира с наличието на анамнеза за артериална хипертония при настъпване на ОКС ( $r_s=.253$ ,  $p=.034$ ) и с слаба позитивна корелация с фракцията на изтласкване ( $r_s=.249$ ,  $p=.035$ ) (**Таблица 21**, 24).

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 22**, 24). 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 ( $\beta=-.296$ ,  $p=.399$ ).

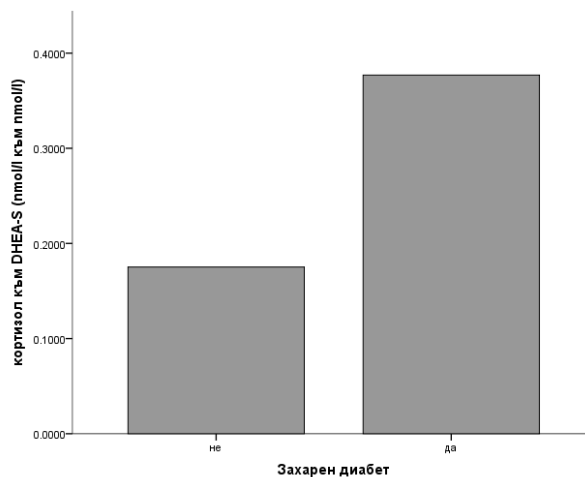
Друг производен коефициент е отношението на свТ към свЕ. В групата на ОКС между свТ/свЕ и ИТМ се оформя тенденция, като зависимостта не достига статистическа значимост ( $r_s=-.241$ ,  $p=.051$ ) (**Таблица 24**).

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

Отношението К/Д демонстрира сходни зависимости, като DHEA-S – с анамнезата за ЗД ( $r_s=.473$ ,  $p<.001$ ) (Фигура 10), ХКС ( $r_s=.417$ ,  $p<.001$ ), артериална хипертония ( $r_s=.253$ ,  $p=.037$ ), възрастта ( $r_s=0.459$ ,  $p<0.001$ ) (Фигура 9), 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 ( $r_s=.104$ ,  $p=.552$ ) (таблици 21, 23,24,26).

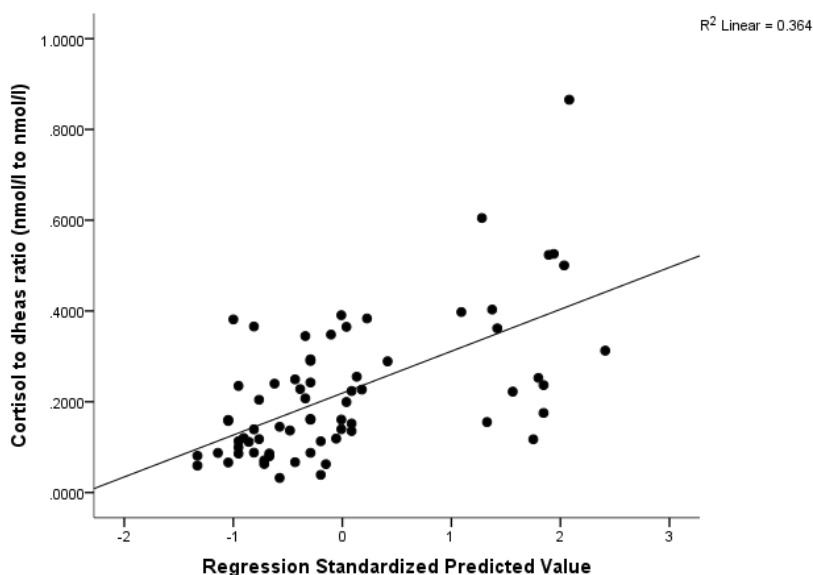


Фигура 9



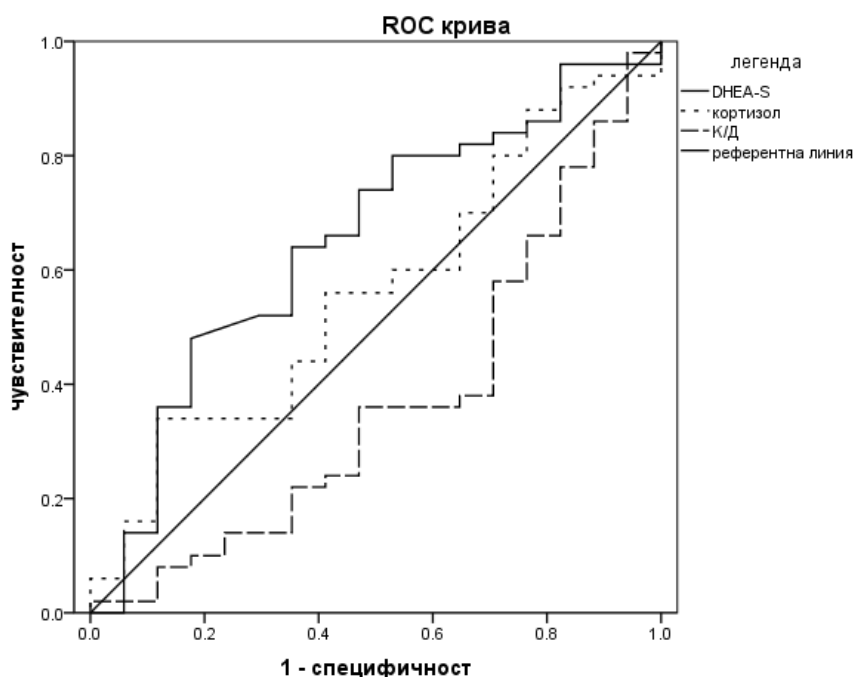
Фигура 10

При провеждане на стъпков регресионен анализ установихме че след корекция спрямо възрастта, захарният диабет остава значим предиктор за стойността на отношението К/Д ( $\beta=.453$ ,  $p<.001$ ). Множественият линеен регресионен модел, включващ възрастта и захарния диабет, предвижда 36.4% от стойността на отношението К/Д ( $R^2=.364$ ,  $F=18.910$ ,  $<.001$ ) (Фигура 11). След коригиране спрямо ЗД и възрастта тютюнопушенето също се асоциира с по-високо отношение К/Д ( $\beta=.225$ ,  $p=.026$ ).



Фигура 11

Бе проведен ROC анализ, за да се установи кои от хормоналните показатели, изследвани в нашата кохорта, биха могли да предвидят наличието на ST-елевация у пациент с ОКС. Най голяма площ под кривата показва DHEA-S – 65.1%. За кортизол и К/Д площта под кривата е значимо по-малко, 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% (Фигура 12).



**Фигура 12.** Roc крива за предиктори за ST-елевация в групата на ОКС

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 с 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 ( $r_s = -.389$ ,  $p = .021$ ), както е представено на Таблица 26.

### 3.5. Корелации между хормоналните и биохимични показатели

На таблици 27-29 са представени корелационните коефициенти и статистическата им значимост за асоциациите между хормоналните стойности и някои биохимични показатели, изследвани в групата ОКС.

**Таблица 27.** Корелации между хормонални и биохимични показатели

	HDL	LDL	общ холестерол	ТГ	AST	ALT
oT	$r_s = .222$ $p = .063$	$r_s = -.033$ $p = .785$	$r_s = .013$ $p = .916$	$r_s = -.09$ $p = .459$	$r_s = -.003$ $p = .987$	$r_s = -.179$ $p = .224$
SHBG	$r_s = .182$ $p = .130$	$r_s = .182$ $p = .128$	$r_s = .036$ $p = .764$	$r_s = -.223$ $p = .068$	$r_s = -.036$ $p = .816$	<b><math>r_s = -.507</math></b> <b><math>p &lt; .000</math></b>
албумин	$r_s = .114$ $p = .345$	$r_s = .057$ $p = .637$	$r_s = .177$ $p = .137$	<b><math>r_s = .240</math></b> <b><math>p = .049</math></b>	$r_s = -.010$ $p = .949$	$r_s = .021$ $p = .887$
естрадиол	$r_s = .133$ $p = .269$	$r_s = -.050$ $p = .678$	$r_s = .011$ $p = .928$	$r_s = .119$ $p = .332$	$r_s = -.246$ $p = .107$	$r_s = -.177$ $p = .229$
DHEA-S	$r_s = .056$ $p = .650$	$r_s = .066$ $p = .592$	$r_s = .105$ $p = .389$	$r_s = .027$ $p = .830$	$r_s = -.097$ $p = .532$	$r_s = -.017$ $p = .908$
LH	$r_s = -.224$ $p = .067$	$r_s = -.022$ $p = .858$	$r_s = -.127$ $p = .299$	$r_s = .124$ $p = .322$	$r_s = -.230$ $p = .142$	$r_s = .011$ $p = .944$
кортизол	$r_s = .089$ $p = .461$	$r_s = -.068$ $p = .572$	$r_s = -.081$ $p = .499$	$r_s = .113$ $p = .361$	$r_s = -.219$ $p = .154$	$r_s = -.038$ $p = .798$
свТ пмол/л	$r_s = .149$ $p = .214$	$r_s = -.067$ $p = .577$	$r_s = .016$ $p = .895$	$r_s = -.047$ $p = .705$	$r_s = -.076$ $p = .624$	$r_s = -.038$ $p = .800$
свТ %	$r_s = -.132$ $p = .273$	$r_s = -.171$ $p = .155$	$r_s = -.030$ $p = .800$	$r_s = .066$ $p = .593$	$r_s = -.028$ $p = .856$	<b><math>r_s = .417</math></b> <b><math>p = .003</math></b>
биоТ пмол/л	$r_s = .188$ $p = .116$	$r_s = -.092$ $p = .444$	$r_s = .030$ $p = .803$	$r_s = .025$ $p = .840$	$r_s = .006$ $p = .967$	$r_s = -.032$ $p = .831$
биоТ %	$r_s = -.081$ $p = .503$	$r_s = -.093$ $p = .440$	$r_s = .066$ $p = .579$	$r_s = .180$ $p = .141$	$r_s = -.048$ $p = .758$	<b><math>r_s = .447</math></b> <b><math>p = .001</math></b>
К/Д	$r_s = -.153$ $p = .209$	$r_s = -.141$ $p = .248$	$r_s = -.217$ $p = .071$	$r_s = -.122$ $p = .328$	$r_s = -.135$ $p = .389$	$r_s = -.020$ $p = .892$
oT/oE	$r_s = .143$ $p = .235$	$r_s = -.029$ $p = .811$	$r_s = -.083$ $p = .487$	$r_s = -.204$ $p = .095$	<b><math>r_s = .296</math></b> <b><math>p = .05</math></b>	$r_s = .016$ $p = .912$
свЕ	$r_s = .087$ $p = .468$	$r_s = -.060$ $p = .620$	$r_s = .021$ $p = .860$	$r_s = .173$ $p = .159$	$r_s = -.224$ $p = .144$	$r_s = -.079$ $p = .593$
свЕ %	$r_s = -.099$ $p = .410$	$r_s = -.138$ $p = .253$	$r_s = -.018$ $p = .878$	$r_s = .145$ $p = .239$	$r_s = .043$ $p = .784$	<b><math>r_s = .408</math></b> <b><math>p = .004</math></b>
свТ / свЕ	$r_s = .076$ $p = .528$	$r_s = -.050$ $p = .680$	$r_s = -.005$ $p = .968$	$r_s = -.175$ $p = .153$	$r_s = .146$ $p = .343$	$r_s = .090$ $p = .544$
oT / LH	<b><math>r_s = .422</math></b> <b><math>p &lt; .001</math></b>	$r_s = .041$ $p = .737$	$r_s = .147$ $p = .222$	<b><math>r_s = -.248</math></b> <b><math>p = .043</math></b>	<b><math>r_s = .328</math></b> <b><math>p = .032</math></b>	$r_s = -.130$ $p = .385$
свТ / LH	<b><math>r_s = .420</math></b> <b><math>p &lt; .001</math></b>	$r_s = -.029$ $p = .813$	$r_s = .045$ $p = .715$	<b><math>r_s = -.296</math></b> <b><math>p = .017</math></b>	<b><math>r_s = .308</math></b> <b><math>p = .050</math></b>	$r_s = .019$ $p = .903$

**Таблица 28.** Корелации на хормоналните показатели с някои показатели от ПКК и биохимичните изследвания

	HB	LEU	TR	HTC	ER
OT	$r_s=.126$ $p=.298$	$r_s=-.126$ $p=.300$	$r_s=-.099$ $p=.414$	$r_s=.091$ $p=.455$	$r_s=.069$ $p=.576$
SHBG	$r_s=.003$ $p=.980$	$r_s=-.041$ $p=.735$	<b><math>r_s=-.249</math></b> <b><math>p=.038</math></b>	$r_s=.013$ $p=.912$	$r_s=-.124$ $p=.311$
албумин	$r_s=-.090$ $p=.459$	$r_s=-.023$ $p=.848$	$r_s=.175$ $p=.148$	$r_s=-.129$ $p=.288$	$r_s=.101$ $p=.411$
oE	$r_s=.058$ $p=.633$	<b><math>r_s=-.273</math></b> <b><math>p=.022</math></b>	$r_s=-.131$ $p=.281$	$r_s=.035$ $p=.773$	$r_s=.110$ $p=.366$
DHEA-S	<b><math>r_s=.260</math></b> <b><math>p=.032</math></b>	$r_s=.020$ $p=.875$	<b><math>r_s=.279</math></b> <b><math>p=.021</math></b>	$r_s=.099$ $p=.421$	$r_s=.028$ $p=.823$
LH	<b><math>r_s=-.244</math></b> <b><math>p=.046</math></b>	$r_s=.008$ $p=.949$	$r_s=-.075$ $p=.544$	<b><math>r_s=-.255</math></b> <b><math>p=.037</math></b>	$r_s=-.150$ $p=.230$
кортизол	$r_s=-.184$ $p=.127$	$r_s=.077$ $p=.524$	$r_s=.214$ $p=.075$	<b><math>r_s=-.253</math></b> <b><math>p=.035</math></b>	$r_s=-.168$ $p=.168$
свТ	$r_s=.128$ $p=.289$	$r_s=-.088$ $p=.471$	$r_s=.011$ $p=.930$	$r_s=.080$ $p=.508$	$r_s=.118$ $p=.333$
свТ%	$r_s=.059$ $p=.626$	$r_s=.031$ $p=.796$	<b><math>r_s=.249</math></b> <b><math>p=.038</math></b>	$r_s=.029$ $p=.812$	$r_s=.113$ $p=.357$
биот	$r_s=.107$ $p=.378$	$r_s=-.083$ $p=.494$	$r_s=.007$ $p=.955$	$r_s=.044$ $p=.716$	$r_s=.123$ $p=.313$
биот %	$r_s=.028$ $p=.816$	$r_s=.037$ $p=.764$	<b><math>r_s=.264</math></b> <b><math>p=-.027</math></b>	$r_s=-.002$ $p=.989$	$r_s=.136$ $p=.267$
К / Д	<b><math>r_s=-.244</math></b> <b><math>p=.045</math></b>	$r_s=.056$ $p=.653$	$r_s=-.168$ $p=.170$	$r_s=-.153$ $p=.212$	$r_s=.001$ $p=.996$
OT / oE	$r_s=.086$ $p=.477$	$r_s=.054$ $p=.658$	$r_s=-.109$ $p=.369$	$r_s=.092$ $p=.451$	$r_s=.065$ $p=.594$
свЕ	$r_s=.058$ $p=.631$	<b><math>r_s=-.258</math></b> <b><math>p=.031</math></b>	$r_s=-.093$ $p=.442$	$r_s=.043$ $p=.724$	$r_s=.165$ $p=.175$
свЕ %	$r_s=.049$ $p=.688$	$r_s=-.035$ $p=.774$	$r_s=.167$ $p=.166$	$r_s=.039$ $p=.748$	$r_s=.198$ $p=.103$
свТ / свЕ	$r_s=.073$ $p=.547$	$r_s=.170$ $p=.159$	$r_s=.118$ $p=.331$	$r_s=.031$ $p=.800$	$r_s=-.010$ $p=.935$
OT / LH	<b><math>r_s=.295</math></b> <b><math>p=.014</math></b>	$r_s=-.131$ $p=.282$	$r_s=-.086$ $p=.483$	$r_s=.231$ $p=.057$	$r_s=.109$ $p=.375$
свТ / LH	$r_s=.238$ $p=.054$	$r_s=-.102$ $p=.416$	$r_s=-.078$ $p=.536$	$r_s=.154$ $p=.217$	$r_s=.115$ $p=.361$

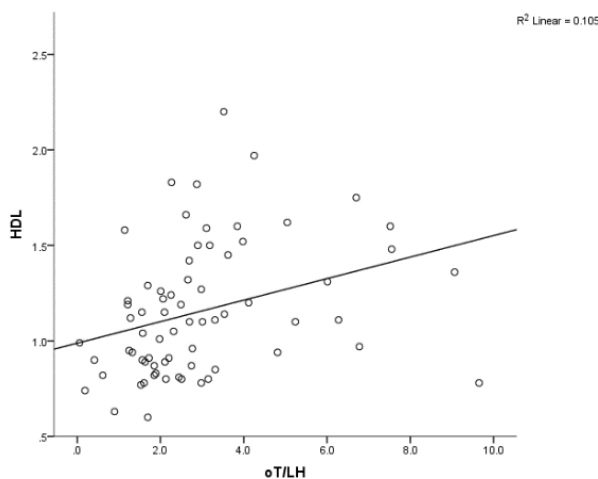
**Таблица 29.** Корелация на хормоналните показатели с ензимите за миокардна некроза и гломерулната филтрация за група ОКС

	СК-МВ	СК	тропонин	eGFR
oT	$r_s=-.135$ $p=.263$	$r_s=-.210$ $p=.135$	$r_s=-.217$ $p=.067$	$r_s= 0.126$ $p=.292$
SHBG	$r_s=-.089$ $p=.462$	$r_s=-.075$ $p=.595$	$r_s=.050$ $p=.675$	$r_s= -.155$ $p=.192$
албумин	$r_s=-.180$ $p=.132$	$r_s=-.120$ $p=.395$	$r_s=-.105$ $p=.380$	$r_s=.071$ $p=.555$
estradiol	<b><math>r_s=-.378</math></b> <b><math>p=.001</math></b>	<b><math>r_s=-.322</math></b> <b><math>p=.020</math></b>	$r_s=-.044$ $p=.711$	$r_s=.034$ $p=.779$
DHEA-S	$r_s=.026$ $p=.830$	$r_s=.026$ $p=.853$	$r_s=.149$ $p=.219$	<b><math>r_s=.472</math></b> <b><math>p&lt;.001</math></b>
LH	$r_s=-.210$ $p=.085$	$r_s=-.213$ $p=.137$	$r_s=-.176$ $p=.148$	$r_s= -.052$ $p=.669$
кортизол	$r_s=.100$ $p=.404$	$r_s=.041$ $p=.774$	$r_s=.077$ $p=.520$	$r_s= -.037$ $p=.760$
свТ	$r_s=-.094$ $p=.434$	$r_s=-.215$ $p=.126$	<b><math>r_s=-.266</math></b> <b><math>p=.024</math></b>	$r_s=.220$ $p=.064$
свТ %	$r_s=.063$ $p=.599$	$r_s=.016$ $p=.910$	$r_s=-.114$ $p=.340$	$r_s=.168$ $p=.159$
биоТ	$r_s=-.120$ $p=.319$	$r_s=-.248$ $p=.077$	<b><math>r_s=-.293</math></b> <b><math>p=.012</math></b>	$r_s=.200$ $p=.091$
биоТ %	$r_s=.020$ $p=.866$	$r_s=-.021$ $p=.880$	$r_s=-.111$ $p=.354$	$r_s=.180$ $p=.130$
К/Д	$r_s=-.075$ $p=.538$	$r_s=-.012$ $p=.932$	$r_s=-.148$ $p=.223$	<b><math>r_s=-.394</math></b> <b><math>p=.001</math></b>
oT / oE	$r_s=.133$ $p=.270$	$r_s=.094$ $p=.509$	$r_s=-.118$ $p=.325$	$r_s=.227$ $p=.055$
свЕ	<b><math>r_s=-.355</math></b> <b><math>p=.002</math></b>	<b><math>r_s=-.301</math></b> <b><math>p=.030</math></b>	$r_s=-.064$ $p=.596$	$r_s=.084$ $p=.484$
свЕ %	$r_s=.076$ $p=.527$	$r_s=-.007$ $p=.963$	$r_s=-.081$ $p=.497$	$r_s=.231$ $p=.051$
свТ / свЕ	$r_s=.139$ $p=.246$	$r_s=.097$ $p=.492$	$r_s=-.137$ $p=.251$	$r_s=.173$ $p=.145$
oT / LH	$r_s=.029$ $p=.812$	$r_s=.016$ $p=.910$	$r_s=.025$ $p=.838$	$r_s=.173$ $p=.145$
свТ / LH	$r_s=.083$ $p=.504$	$r_s=.060$ $p=.684$	$r_s=.003$ $p=.983$	$r_s=.233$ $p=.055$

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 29).

В хода на изследването 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 27). Проведохме стъпков регресионен анализ за нивото на SHBG, контролирайки спрямо АЛАТ. При този модел спрямо АЛАТ – възрастта, анамнезата за тютюнопушене и GRACE скорът губят статистическата си значимост ( $p>.051$ )

Установи се умерена положителна корелация между HDL холестерола и съотношенията оТ/ЛН и свТ/ЛН ( $r_s=.422$   $p<.001$  и  $r_s=.420$   $P<.001$ ) (Фигура 13) (Таблица 27). След контролиране спрямо приема на статин персистира позитивната корелация между оТ/ЛН и HDL ( $r=.435$ ,  $p<.001$ ) и свТ/ЛН и HDL ( $r=.397$ ,  $p=.001$ ).



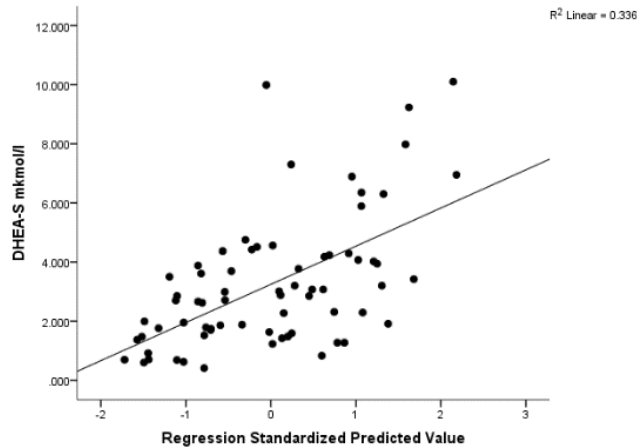
Фигура 13

Статистическият анализ демонстрира и асоциацията на оТ/ЛН и свТ/ЛН с триглицеридите. След контролиране спрямо приема на статин оТ/ЛН и свТ/ЛН стават незначими предиктори за нивата на ТГ ( $p>.05$ ) (Таблица 27).

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 29). По отношение на естрогените както общият, така и свободният естрадиол демонстрират умерена по сила негативна обратна връзка със стойностите на КФК и КК-МБ.

С оглед на по-детайлно изследване на зависимостите на DHEA-S бе проведена множествена линейна регресия за нивото на DHEA-S. Установи се, че спрямо възрастта eGFR запазва предиктивната си стойност ( $\beta=-.024$ ,  $p=.04$ ). Двата показателя (възраст и eGFR) определят стойността на DHEA-S в 33.6% ( $R^2=.336$ ,  $F=16.923$ ,  $p<.001$ ) (Фигура 14).





Фигура 14

### 3.6 Хормонални показатели

В таблици 30-32 са представени корелациите между хормоналните показатели в групата на ОКС.

Таблица 30. Корелации между хормоналните показатели в група ОКС

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

**Таблица 31.** Корелации между хормоналните показатели в група ОКС

	свТ %	биоТ	биоТ%	К / Д	оТ / оЕ	свЕ
оТ	$r_s=-.083$ $p=.488$	$r_s=.897$ $p<.001$	$r_s=-.131$ $p=.273$	$r_s=-.025$ $p=.837$	$r_s=.636$ $p<.001$	$r=.291$ $p=.013$
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	$r_s=-.030$ $p=.802$	$r_s=.119$ $p=.317$	$r_s=.316$ $p=.007$	$r_s=-.227$ $p=.059$	$r_s=-.040$ $p=.741$	$r=.097$ $p=.416$
оЕ	$r_s=-.046$ $p=.702$	$r_s=.360$ $p=.002$	$r_s=-.052$ $p=.667$	$r_s=-.092$ $p=.450$	$r_s=-.303$ $p=.010$	$r_s=.974$ $p<.001$
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	$r_s=-.280$ $p=.019$	$r_s=-.186$ $p=.117$	$r_s=.113$ $p=.344$
К / Д				1	$r_s=.044$ $p=.717$	$r_s=-.121$ $p=.319$
оТ / оЕ					1	$r_s=-.349$ $p=.003$
свЕ						1

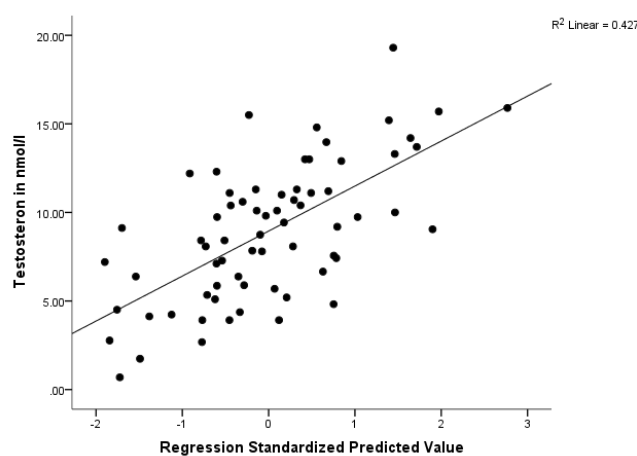
**Таблица 32.** Корелации между хормоналните показатели в група ОКС

1	свЕ %	свТ / свЕ	оТ / LH	свТ / LH
оТ	$r_s=-.246$ $p=.037$	$r_s=.587$ $p<.001$	$r_s=.494$ $p<.001$	$r_s=.365$ $p=.002$
SHBG	$r_s=-.920$ $p<.001$	$r_s=-.006$ $p=.963$	$r_s=.198$ $p=.098$	$r_s=-.137$ $p=.265$
албумин	$r_s=.153$ $p=.199$	$r_s=-.012$ $p=.919$	$r_s=.151$ $p=.207$	$r_s=.116$ $p=.345$
оЕ	$r_s=-.065$ $p=.588$	$r_s=-.414$ $p<.001$	$r_s=.303$ $p=.010$	$r_s=.318$ $p=.008$
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	$r_s=-.221$ $p=.067$	$r_s=-.018$ $p=.885$	$r_s=-.189$ $p=.119$	$r_s=-.201$ $p=.106$
оТ / оЕ	$r_s=-.174$ $p=.144$	$r_s=.763$ $p<.001$	$r_s=.251$ $p=.035$	$r_s=.112$ $p=.363$
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	$r_s=.205$ $p=.086$	$r_s=.161$ $p=.190$
оТ / LH			1	$r_s=.912$ $p<.001$
свТ / LH				1

Използвайки непараметричния корелационен анализ, се установи 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 30) и слаба корелация между оТ и свЕ в абсолютна стойност ( $r_s=.297$ ,  $p=.011$ ) и в проценти – свЕ% ( $r_s=-.246$ ,  $p=.037$ ) (

Таблица 31, 32). Тези зависимости са на фона на корелацията на оТ с SHBG ( $r=.364$   $p=.002$ ) (Таблица 30).

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 15).



Фигура 15

По отношение на **биоТ** се установи слаба положителна корелационна зависимост с нивата на LH ( $r_s=.254$ ,  $p=.035$ ) (Таблица 31). 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 31). От друга страна, корелацията на биоТ с свЕ ( $r_s=.368$ ,  $p=.001$ ) е по-силна от тази между оТ и свЕ (Таблица 31). Това се отдава на факта, че и двете стойности (на биоТ и свЕ) са в пряка зависимост от тази на SHBG.

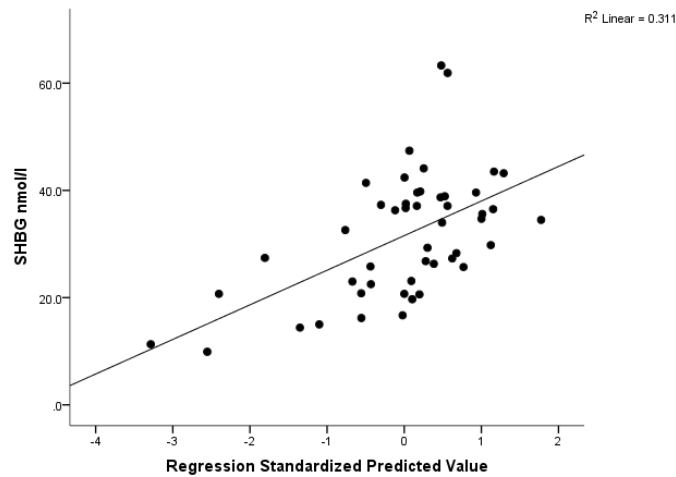
Процентната стойност на биоТ се асоциира с стойността на DHEA-S ( $r_s=.307$ ,  $p=.010$ ), без това да е вследствие на статистически значима корелация с SHBG. Слаба корелационна зависимост се наблюдава и с отношението К/Д ( $r_s=-.280$ ,  $p=.019$ ) (Таблица 31. Корелации между хормоналните показатели в група ОКС).

**Свободният Т** демонстрира корелационни коефициенти, подобни на тези на оТ. СвТ корелира умерено със свЕ ( $r_s=.330$ ,  $p=.005$ ). Стойността на свТ в проценти, също както и биоТ %, корелира слабо с DHEA-S ( $r_s=.240$ ,  $p=.045$ ) (Таблица 31. Корелации между хормоналните показатели в група ОКС).

В групата на ОКС се установи умерена положителна корелация между **SHBG** и оТ ( $r=.364$ ,  $p=.002$ ) и слаба такава с отношението оТ/оЕ ( $r_s=.253$ ,  $p=.032$ ) (Таблица 30. Корелации между хормоналните показатели в група ОКСи 31). Корелация с оЕ не се наблюдава в тази група. Установихме корелация с гранична статистическа значимост на SHBG с отношението К/Д ( $r_s=.228$ ,  $p=.050$ ).

Проверихме и асоциацията между SHBG и GRACE скор. Между двата показателя 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 обаче, SHBG губи своята статистическа значимост за определяне на нивата на GRACE ( $\beta=-.335$ ,  $p=.055$ ). При провеждане на стъпков линеен 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  $p=.053$ .

За да се оцени ефектът на оТ и възрастта върху нивото на SHBG бе проведена линеен регресионен анализ. От него се установи, че както оТ ( $\beta=.859$ ,  $p=.003$ ), така и възрастта ( $\beta=.121$ ,  $p=.003$ ) са значими предиктори за нивото на SHBG в 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 АПАТ 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 АПАТ и с-та на оТ, обяснява вариацията в стойността на SHBG в 31.1% ( $R^2=.311$ ,  $F=10.156$ ,  $p<.001$ ) (Фигура 16).



Фигура 16

Между GRACE и SHBG показателя се установява умерена положителна корелация. 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 31. Корелации между хормоналните показатели в група ОКС). Същата асоциация се установи и в групата на АКБ ( $r_s=.200$ ,  $p=.046$ ). 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 32. Корелации между хормоналните показатели в група ОКС).

### 3.7 Динамика на андрогените след ОКС

Изследвахме нивата на оТ, свТ, биоТ, DHEA-S, SHBG и ФИ на шестия месец след настъпване на коронарен синдром. Средните стойности изходно и при проследяване са показани на таблица 33. С цел да се провери ефектът на времето върху хормоналните нива, бе използван t-тест за зависими извадки, предвид нормалното разпределение на данните. Резултатите са представени на таблици №34 и №35.

Установи се, че няма статистически значим ефект на времето върху изследваните хормонални показатели (**Error! Reference source not found.**).

Бе проведено и моделиране на резултатите чрез bootstrapping техника в SPSS (Таблица 33). В резултат на това някои разлики придобиха статистическа значимост.

**Таблица 33**

		при постъпване (T1)	при проследяване (T2)	Std. Error Mean
ИТМ	средна	29.327	28.873333	.8187
	$\pm$ SD	$\pm$ 3.1710	$\pm$ 2.8356069	.7321506
Общ Т		9.8782	11.084118	.76975
		$\pm$ 3.17378	$\pm$ 2.6744136	.6486406
SHBG		32.119	31.468750	2.3154
		$\pm$ 9.2616	$\pm$ 8.1216352	2.0304088
free Т		.21368	.213875	.023374
		$\pm$ .093497	$\pm$ .0531888	.0132972
freeТ %		2.158750	1.990000	.1255052
		$\pm$ .5020209	$\pm$ .2852835	.0713209
БиоТ		4.9744	5.3775	.58083
		$\pm$ 2.32332	$\pm$ 1.33224	.33306
БиоТ%		50.250	50.037500	3.2718
		$\pm$ 13.0871	$\pm$ 6.9874053	1.7468513
DHEA-S		4.15125	3.427500	.534250
		$\pm$ 2.137001	$\pm$ 1.2853560	.3213390
ФИ		53.56	58.88	2.320
		$\pm$ 9.281	$\pm$ 8.245	2.061

**Таблица 34.** Резултати от t-тест на Стюдънт за изследваните показатели при проследените пациенти

	Mean	Bias	Std. Error	t	Sig. (2-tailed)	Bootstrap	
						95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
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	<b>2.281</b>	<b>.038</b>	.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	<b>2.076</b>	<b>.024</b>	.1127761	1.3611428

**Таблица 35.** Резултати от t-тест за зависими извадки при bootstrapping за изследваните в хода на проследяването хормонални показатели

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

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 36.

**Таблица 36.** Разлики в хормоналните показатели в зависимост от наличието на ЗД в група ХКС

ХКС	ЗД n=11	без ЗД n=16	t/ U p-value
Възраст	59.55±7	58.38 ±9.458	t=-.801
	54.84-64.25	53.34-63.41	p=.430
Тестостерон	7.64 ±3.07	12.24 ±3.55	<b>t=2.827</b>
	5.58-9.7	10.34-14.13	<b>p=.008</b>
SHBG	25.51 ±9.57	42.36 ±15.08	<b>t=3.042</b>
	19.08-31.94	34.32-50.39	<b>p=.005</b>
Естрадиол	176.4 ±67.73	182.45 ±83.55	U=96
	130.9-221.89	137.93-226.97	p=.583
DHEA-S	2.29 ±1.56	2.95 ±1.98	U=109
	1.24-3.34	1.89-4.01	p=.815
кортизол	462.94±104.88	409.33 ±177.58	U=-.568
	392.48-533.40	314.71-503.95	p=.574
LH	3.37 ±1.65	3.41 ±.99	t=-.171
	2.26-4.48	2.88-3.93	p=.865
свТ	.172 ±.079	.211 ±.048	t=1.202
	.118-.225	.185-.237	p=.239
свТ %	2.25 ±.35	1.78 ±.33	<b>t=-2.989</b>
	2.01-2.48	1.61-1.95	<b>p=.006</b>
БиоТ	4.05 ±1.90	4.92 ±1.34	t=.979
	2.78-5.33	4.21-5.64	p=.335
БиоТ %	53.61 ±10.32	41.74 ±10.49	<b>t=-2.812</b>
	46.68-60.54	36.15-47.33	<b>p=.009</b>
К/Д	.299 ±.183	.213 ±.167	U=81
	.176-.422	.124-.302	p=.438
оТ/оЕ	47.02 ±19.572	74.875 ±31.209	U=63
	33.876-60.173	58.245-91.505	p=.054
свЕ	4.84 ±1.81	4.39 ±1.77	t=-.599
	3.62-6.06	3.45-5.33	p=.554
свЕ%	2.76 ±.22	2.43 ±.27	<b>U=47</b>
	2.62-2.91	2.29-2.57	<b>p=.008</b>
свТ/свЕ	.038 ±.017	.054 ±.020	t=1.438
	.027-.050	.043-.064	p=.161
оТ/LH	2.871 ±1.751	3.735 ±1.113	t=1.864
	1.694-4.047	3.142-4.328	p=.072
свТ/LH	.061 ±.031	.066 ±.023	t=-.034
	.040-.082	.054-.078	p=.973

Изследвайки пациентите с ХКС в зависимост от наличието на ЗД в групата на ХКС, се установяват някои разлики. оТ и SHBG демонстрират статистически значими по-високи стойности 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/LH 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.

### **В обобщение**

- В групата ХКС се установява статистически значима разлика в нивата на оТ, свТ, биоТ, SHBG и свЕ% между пациенти със и без ЗД.
- В групата ХКС не се установява статистически значима разлика в нивата на DHEA-S и възрастта между пациенти със и без ЗД.
- В групата ХКС не се установява статистически значима разлика между пациенти със и без ЗД по отношение на оТ/Е и оТ/LH, но се наблюдава тенденция.

### **4.2 Клинични показатели**

В групата на ХКС се отчита средна негативна взаимовръзка между оТ и наличието на ЗД ( $r_s=-.490$ ,  $p=.005$ ). По отношение на друга от традиционните детерминанти на нивото на оТ, ИТМ също се отчита зависимост ( $r_s=-.491$   $p=.008$ ) (Таблица 38).

Абсолютната стойност на свТ и биоТ не показаха 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 37).

Свободният Е, но не и общият Е, корелира позитивно с ИТМ ( $r=.394$   $p=.042$ ) (Таблица 38). 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 (Таблица 37).

Кортизолът показва зависимост единствено с точковия резултат за депресия от HADS ( $r_s = -.691$ ,  $p = .013$ ) в групата ХКС (Таблица 39). оТ/оЕ корелира негативно с ИТМ ( $r_s = -.554$ ,  $p = .002$ ). Друг производен 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 (Таблица 38). В групата ХКС отношението Т/ЛН демонстрира умерена корелация с наличието на ЗД ( $r_s = -.381$ ,  $p = .031$ ) (Таблица 37).

**Таблица 37.** Корелации на хормоналните показатели с анамнеза за ЗД, ИБС, АХ наличието на дислипидемия и възрастта за група ХКС

	ЗД2	анамнеза за ИБС	анамнеза за АХ	дислипидемия	възраст
оТ	$r_s = -.490$ $p = .005$	$r_s = -.313$ $p = .092$	$r_s = -.247$ $p = .189$	$r_s = .203$ $p = .290$	$r = 0.0615$ $p = .742$
SHBG	$r_s = -.501$ $p = .004$	$r_s = -.202$ $p = .284$	$r_s = -.290$ $p = .120$	$r_s = .090$ $p = .641$	$r = 0.217$ $p = .240$
албумин	$r_s = .218$ $p = .232$	$r_s = .219$ $p = .236$	$r_s = .245$ $p = .184$	$r_s = -.086$ $p = .652$	$r = -.0274$ $p = .130$
оЕ	$r_s = -.106$ $p = .572$	$r_s = .125$ $p = .510$	$r_s = .139$ $p = .462$	$r_s = -.181$ $p = .348$	$r_s = -.201$ $p = .279$
DHEA-S	$r_s = -.046$ $p = .801$	$r_s = .000$ $p = 1$	$r_s = .122$ $p = .512$	$r_s = .225$ $p = .231$	$r_s = -.283$ $p = .117$
ЛН	$r_s = -.046$ $p = .801$	$r_s = .041$ $p = .826$	$r_s = -.286$ $p = .119$	$r_s = .247$ $p = .189$	<b><math>r = -.479</math></b> <b><math>p = .006</math></b>
кортизол	$r_s = .060$ $p = .747$	$r_s = .221$ $p = .240$	$r_s = .311$ $p = .094$	$r_s = .226$ $p = .239$	$r = -.00003$ $p = .998$
свТ	$r_s = -.303$ $p = .092$	$r_s = -.292$ $p = .111$	$r_s = -.041$ $p = .827$	$r_s = .204$ $p = .280$	$r = 0.26957$ $p = .143$
свТ %	<b><math>r_s = .460</math></b> <b><math>p = .008</math></b>	$r_s = .091$ $p = .625$	$r_s = .245$ $p = .184$	$r_s = -.107$ $p = .572$	$r = -.00979$ $p = .594$
биоТ	$r_s = -.260$ $p = .150$	$r_s = -.224$ $p = .226$	$r_s = .041$ $p = .827$	$r_s = .225$ $p = .231$	$r = -.02295$ $p = .206$
биоТ %	<b><math>r_s = .460</math></b> <b><math>p = .008</math></b>	$r_s = .173$ $p = .351$	$r_s = .265$ $p = .149$	$r_s = -.075$ $p = .693$	$r = -.01916$ $p = .294$
К/Д	$r_s = .153$ $p = .428$	$r_s = .140$ $p = .477$	$r_s = .298$ $p = .124$	$r_s = -.155$ $p = .431$	$r = -.0309$ $p = .085$
оТ/оЕ	$r_s = -.354$ $p = .051$	$r_s = -.231$ $p = .219$	$r_s = -.268$ $p = .152$	$r_s = .226$ $p = .239$	$r_s = .243$ $p = .188$
свЕ	$r_s = .092$ $p = .629$	$r_s = .112$ $p = .563$	$r_s = .226$ $p = .239$	$r_s = -.226$ $p = .239$	$r = -.02161$ $p = .251$
свЕ%	<b><math>r_s = .475</math></b> <b><math>p = .007</math></b>	$r_s = .183$ $p = .333$	$r_s = .268$ $p = .152$	$r_s = -.113$ $p = .559$	<b><math>r_s = -.383</math></b> <b><math>p = .033</math></b>
свТ/свЕ	$r_s = -.264$ $p = .152$	$r_s = -.241$ $p = .200$	$r_s = -.204$ $p = .280$	$r_s = .226$ $p = .239$	$r = 0.2526$ $p = .170$
оТ/ЛН	<b><math>r_s = -.381</math></b> <b><math>p = .031</math></b>	$r_s = -.164$ $p = .377$	$r_s = .184$ $p = .323$	$r_s = -.011$ $p = .955$	$r = -.00878$ $p = .633$
свТ/ЛН	$r_s = .052$ $p = .785$	$r_s = -.087$ $p = .653$	$r_s = .248$ $p = .194$	$r_s = -.226$ $p = .247$	$r = -.0093$ $p = .626$

В групата на ХКС фракцията на изтласкване показва зависимост с отношенията оТ/оЕ ( $r_s = .410$ ,  $p = .024$ ) и свТ/свЕ ( $r = .366$ ,  $p = .047$ ) (Таблица 38).

**Таблица 38. Корелации между хормоналните показатели и анамнеза за тютюнопушене, поредността на инцидента, ФИ и ИТМ за група ХКС**

	Тютюнопушене	поредност на инцидента	ФИ %	ИТМ
Testosteron	$r_s = -.062$ $p = .746$	$r_s = -.236$ $p = .209$	$r = .276$ $p = .141$	<b><math>r_s = -.491</math></b> <b><math>p = .008</math></b>
SHBG	$r_s = -.340$ $p = .066$	$r_s = -.093$ $p = .625$	$r = .089$ $p = .638$	$r = -.241$ $p = .216$
албумин g/l	$r_s = .069$ $p = .713$	$r_s = .304$ $p = .097$	$r = -.242$ $p = .190$	$r = .106$ $p = .583$
I	$r_s = -.066$ $p = .729$	$r_s = -.118$ $p = .534$	$r_s = -0.091$ $p = .632$	$r_s = .074$ $p = .709$
DHEA-S	$r_s = -.087$ $p = .642$	$r_s = -.018$ $p = .923$	$r_s = .158$ $p = .396$	$r_s = -.169$ $p = .382$
LH	$r_s = -.025$ $p = .89$	$r_s = .368$ $p = .042$	$r = -.009$ $p = .960$	$r = -.052$ $p = .787$
кортизол	$r_s = .113$ $p = .553$	$r_s = -.028$ $p = .881$	$r = -.345$ $p = .062$	$r = .034$ $p = .864$
свТ	$r_s = .080$ $p = .670$	$r_s = -.236$ $p = .201$	$r = .341$ $p = .061$	$r = -.280$ $p = .141$
свТ %	$r_s = .228$ $p = .217$	$r_s = .032$ $p = .866$	$r = -.145$ $p = .437$	$r = .285$ $p = .134$
биот	$r_s = .083$ $p = .656$	$r_s = -.196$ $p = .29$	$r = .244$ $p = .186$	$r = -.245$ $p = .200$
биот %	$r_s = .297$ $p = .105$	$r_s = .076$ $p = .685$	$r = -.212$ $p = .252$	$r = .268$ $p = .160$
К/Д	$r_s = .134$ $p = .497$	$r_s = -.017$ $p = .93$	$r_s = -.181$ $p = .356$	$r_s = .162$ $p = .428$
от/оЕ	$r_s = -.012$ $p = .951$	$r_s = -.072$ $p = .707$	<b><math>r_s = .410</math></b> <b><math>p = .024</math></b>	<b><math>r_s = -.554</math></b> <b><math>p = .002</math></b>
свЕ	$r_s = -.033$ $p = .864$	$r_s = .017$ $p = .928$	$r = -.057$ $p = .769$	<b><math>r = .394</math></b> <b><math>p = .042</math></b>
свЕ %	<b><math>r_s = .416</math></b> <b><math>p = .022</math></b>	$r_s = -.036$ $p = .849$	$r_s = -.191$ $p = .311$	<b><math>r_s = .410</math></b> <b><math>p = .030</math></b>
свТ/свЕ	$r_s = .113$ $p = .553$	$r_s = -.102$ $p = .593$	<b><math>r = .366</math></b> <b><math>p = .047</math></b>	<b><math>r = -.502</math></b> <b><math>p = .006</math></b>
от/LH	$r_s = .058$ $p = .757$	$r_s = -.351$ $p = .0531$	$r = .277$ $p = .131$	$r = -.269$ $p = .159$
свТ/LH	$r_s = .108$ $p = .578$	$r_s = -.353$ $p = .061$	$r = .137$ $p = .477$	$r = -.084$ $p = .672$

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 ( $r_s = -.691$   $p = .013$ ). Резултатът за IIEF-5 показва много силна негативна корелация с андротест ( $r_s = -.790$ ;  $p = 0.020$ ). Резултатите от IIEF-5, androtest и HADS резултатът за тревожност не показаха други статистически значими корелации (Таблица 39).

Описаните корелационни зависимости са представени на таблици № 37 - № 39.

**Таблица 39.** Корелации на хормоналните показатели с резултатите от анкетите

	IIEF-5	androtest	HADS тревожност	HADS депресия
тестостерон	$r_s = -.036$ $p = .939$	$r_s = -.105$ $p = .759$	$r_s = .304$ $p = .336$	$r_s = .422$ $p = .172$
SHBG	$r_s = -.179$ $p = .702$	$r_s = .064$ $p = .852$	$r_s = -.211$ $p = .510$	$r_s = -.011$ $p = .974$
албумин	$r_s = -.119$ $p = .779$	$r_s = .512$ $p = .089$	$r_s = -.389$ $p = .18$	<b><math>r_s = -.588</math></b> <b><math>p = .034</math></b>
оЕ	$r_s = -.333$ $p = .420$	$r_s = -.091$ $p = .789$	$r_s = .263$ $p = .410$	$r_s = .319$ $p = .313$
DHEA-S	$r_s = -.690$ $p = .058$	$r_s = .330$ $p = .295$	$r_s = .414$ $p = .159$	$r_s = .235$ $p = .440$
ЛН	$r_s = .143$ $p = .736$	$r_s = -.256$ $p = .422$	$r_s = -.074$ $p = .811$	$r_s = -.020$ $p = .949$
кортизол	$r_s = -.214$ $p = .610$	$r_s = .539$ $p = .087$	$r_s = -.317$ $p = .315$	<b><math>r_s = -.691</math></b> <b><math>p = .013</math></b>
свТ	$r_s = -.190$ $p = .651$	$r_s = .042$ $p = .897$	$r_s = .451$ $p = .122$	$r_s = .408$ $p = .166$
свТ %	$r_s = -.325$ $p = .432$	$r_s = .195$ $p = .543$	$r_s = .262$ $p = .388$	$r_s = .124$ $p = .687$
биоТ	$r_s = -.048$ $p = .911$	$r_s = .123$ $p = .704$	$r_s = .335$ $p = .263$	$r_s = .297$ $p = .325$
биоТ %	$r_s = -.238$ $p = .570$	$r_s = .193$ $p = .548$	$r_s = .159$ $p = .604$	$r_s = -.025$ $p = .935$
К/Д	$r_s = .429$ $p = .289$	$r_s = .055$ $p = .873$	$r_s = -.507$ $p = .093$	$r_s = -.462$ $p = .131$
оТ/оЕ	$r_s = .500$ $p = .207$	$r_s = -.288$ $p = .391$	$r_s = .219$ $p = .495$	$r_s = .308$ $p = .330$
свЕ	$r_s = -.690$ $p = .058$	$r_s = .178$ $p = .6$	$r_s = .106$ $p = .744$	$r_s = .086$ $p = .791$
свЕ %	$r_s = -.214$ $p = .610$	$r_s = .228$ $p = .5$	$r_s = -.055$ $p = .866$	$r_s = -.283$ $p = .373$
свТ/свЕ	$r_s = .548$ $p = .160$	$r_s = -.283$ $p = .399$	$r_s = .186$ $p = .563$	$r_s = .268$ $p = .39$
оТ/ЛН	$r_s = .381$ $p = .352$	$r_s = -.204$ $p = .526$	$r_s = .261$ $p = .389$	$r_s = .274$ $p = .36$
свТ/ЛН	$r_s = -.119$ $p = .779$	$r_s = .402$ $p = .249$	$r_s = -.235$ $p = .487$	$r_s = .093$ $p = .785$

#### 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 таблици №40 и №41.

**Таблица 40.** Корелация на хормоналните показатели с гломерилната филтрация, СЧ, систолно и диастолно АН

	eGFR	СЧ	систолно АН	диастолно АН
oT	r <sub>s</sub> =.060 p=.757	r <sub>s</sub> =-.092 p=.634	r <sub>s</sub> =.054 p=.777	r <sub>s</sub> =-.106 p=.576
SHBG	r <sub>s</sub> =-.149 p=.441	r <sub>s</sub> =-.164 p=.394	r <sub>s</sub> =.027 p=.886	r <sub>s</sub> =-.308 p=.098
албумин	r <sub>s</sub> =.226 p=.229	r <sub>s</sub> =.005 p=.981	r <sub>s</sub> =.184 p=.323	r <sub>s</sub> =.149 p=.423
estradiol	r <sub>s</sub> =-.026 p=.893	<b>r<sub>s</sub>=.405</b> <b>p=.029</b>	r <sub>s</sub> =.053 p=.782	r <sub>s</sub> =.130 p=.493
DHEA-S	r <sub>s</sub> =.244 p=.193	r <sub>s</sub> =.059 p=.756	r <sub>s</sub> =.204 p=.270	r <sub>s</sub> =.236 p=.202
LH	r <sub>s</sub> =-.159 p=.402	r <sub>s</sub> =.029 p=.878	r <sub>s</sub> =.042 p=.823	r <sub>s</sub> =.083 p=.657
кортизол	r <sub>s</sub> =-.217 p=.259	r <sub>s</sub> =.003 p=.988	r <sub>s</sub> =.112 p=.555	r <sub>s</sub> =-.093 p=.623
свТ	r <sub>s</sub> =.101 p=.594	r <sub>s</sub> =.045 p=.815	r <sub>s</sub> =.010 p=.956	r <sub>s</sub> =.009 p=.961
свТ%	r <sub>s</sub> =.030 p=.877	r <sub>s</sub> =.143 p=.450	r <sub>s</sub> =-.009 p=.963	r <sub>s</sub> =.193 p=.298
биоТ	r <sub>s</sub> =.095 p=.618	r <sub>s</sub> =.086 p=.650	r <sub>s</sub> =.007 p=.969	r <sub>s</sub> =.012 p=.950
биоТ%	r <sub>s</sub> =.142 p=.455	r <sub>s</sub> =.108 p=.569	r <sub>s</sub> =.016 p=.932	r <sub>s</sub> =.246 p=.182
К / Д	r <sub>s</sub> =-.073 p=.713	r <sub>s</sub> =-.002 p=.992	r <sub>s</sub> =-.085 p=.666	r <sub>s</sub> =-.094 p=.634
oT / oE	r <sub>s</sub> =.183 p=.341	r <sub>s</sub> =-.358 p=.057	r <sub>s</sub> =.069 p=.717	r <sub>s</sub> =-.060 p=.751
свЕ	r <sub>s</sub> =-.080 p=.681	<b>r<sub>s</sub>=.463</b> <b>p=.011</b>	r <sub>s</sub> =.053 p=.786	r <sub>s</sub> =.089 p=.644
свЕ %	r <sub>s</sub> =-.001 p=.994	r <sub>s</sub> =.178 p=.356	r <sub>s</sub> =-.041 p=.831	r <sub>s</sub> =.175 p=.354
свТ / свЕ	r <sub>s</sub> =.217 p=.259	r <sub>s</sub> =-.305 p=.107	r <sub>s</sub> =.022 p=.908	r <sub>s</sub> =-.012 p=.948
oT / LH	r <sub>s</sub> =.310 p=.095	r <sub>s</sub> =.051 p=.788	r <sub>s</sub> =-.005 p=.977	r <sub>s</sub> =-.031 p=.867
свТ / LH	r <sub>s</sub> =.068 p=.730	r <sub>s</sub> =.008 p=.968	r <sub>s</sub> =.131 p=.498	r <sub>s</sub> =-.043 p=.826

**Таблица 41.** Корелации на хормоналните показатели с някои показатели от ПКК и биохимичните изследвания в група ХКС

	HDL	LDL	общ холестерол	ТГ	ALAT	Нв	левк.	тромбоцити	хематокрит
<b>oT</b>	<b>r<sub>s</sub>=.402</b> <b>p=.031</b>	<b>r<sub>s</sub>=.390</b> <b>p=.036</b>	r <sub>s</sub> =.228 p=.234	r <sub>s</sub> =-.354 p=.064	<b>r<sub>s</sub>=-.593</b> <b>p=.008</b>	r <sub>s</sub> =.129 p=.504	r <sub>s</sub> =-.343 p=.068	r <sub>s</sub> =-.332 p=.078	r <sub>s</sub> =.070 p=.716
<b>SHBG</b>	r <sub>s</sub> =.304 p=.109	r <sub>s</sub> =.324 p=.087	r <sub>s</sub> =.150 p=.438	<b>r<sub>s</sub>=-.385</b> <b>p=.043</b>	r <sub>s</sub> =-.354 p=.138	r <sub>s</sub> =-.162 p=.402	r <sub>s</sub> =-.289 p=.129	r <sub>s</sub> =-.358 p=.057	r <sub>s</sub> =-.191 p=.320
<b>албумин</b>	<b>r<sub>s</sub>=-.514</b> <b>p=.004</b>	r <sub>s</sub> =-.355 p=.054	r <sub>s</sub> =-.349 p=.059	r <sub>s</sub> =.355 p=.059	r <sub>s</sub> =.066 p=.784	r <sub>s</sub> =-.120 p=.527	<b>r<sub>s</sub>=.435</b> <b>p=.016</b>	<b>r<sub>s</sub>=.372</b> <b>p=.043</b>	r <sub>s</sub> =-.159 p=.403
<b>oE</b>	r <sub>s</sub> =-.037 p=.849	r <sub>s</sub> =.361 p=.055	r <sub>s</sub> =.247 p=.196	r <sub>s</sub> =.004 p=.985	r <sub>s</sub> =.236 p=.330	<b>r<sub>s</sub>=.375</b> <b>p=.045</b>	r <sub>s</sub> =.105 p=.586	r <sub>s</sub> =.015 p=.939	<b>r<sub>s</sub>=.381</b> <b>p=.041</b>
<b>DHEA-S</b>	r <sub>s</sub> =-.124 p=.515	r <sub>s</sub> =-.047 p=.807	r <sub>s</sub> =-.140 p=.461	r <sub>s</sub> =.008 p=.969	r <sub>s</sub> =-.184 p=.438	r <sub>s</sub> =.068 p=.721	r <sub>s</sub> =.014 p=.943	r <sub>s</sub> =.134 p=.481	r <sub>s</sub> =-.039 p=.839
<b>LH</b>	r <sub>s</sub> =.097 p=.612	r <sub>s</sub> =-.162 p=.393	r <sub>s</sub> =-.162 p=.392	r <sub>s</sub> =-.055 p=.776	<b>r<sub>s</sub>=-.454</b> <b>p=.045</b>	r <sub>s</sub> =.031 p=.869	r <sub>s</sub> =.294 p=.114	r <sub>s</sub> =-.152 p=.422	r <sub>s</sub> =.053 p=.780
<b>кортизол</b>	r <sub>s</sub> =-.002 p=.991	r <sub>s</sub> =.041 p=.832	r <sub>s</sub> =.022 p=.909	r <sub>s</sub> =-.060 p=.763	r <sub>s</sub> =.353 p=.139	r <sub>s</sub> =-.015 p=.940	r <sub>s</sub> =.189 p=.327	r <sub>s</sub> =.213 p=.267	r <sub>s</sub> =.033 p=.865
<b>свТ</b>	r <sub>s</sub> =.330 p=.075	r <sub>s</sub> =.247 p=.189	r <sub>s</sub> =.150 p=.428	r <sub>s</sub> =-.191 p=.322	r <sub>s</sub> =-.382 p=.097	r <sub>s</sub> =.282 p=.131	r <sub>s</sub> =-.178 p=.347	r <sub>s</sub> =-.117 p=.539	r <sub>s</sub> =.249 p=.184
<b>свТ %</b>	r <sub>s</sub> =-.299 p=.108	r <sub>s</sub> =-.243 p=.195	r <sub>s</sub> =-.158 p=.404	r <sub>s</sub> =.357 p=.057	r <sub>s</sub> =.134 p=.574	r <sub>s</sub> =.130 p=.492	r <sub>s</sub> =.283 p=.130	<b>r<sub>s</sub>=.380</b> <b>p=.038</b>	r <sub>s</sub> =.161 p=.395
<b>биoT</b>	r <sub>s</sub> =.202 p=.283	r <sub>s</sub> =.158 p=.404	r <sub>s</sub> =.032 p=.866	r <sub>s</sub> =-.107 p=.580	r <sub>s</sub> =-.409 p=.073	r <sub>s</sub> =.191 p=.311	r <sub>s</sub> =-.024 p=.898	r <sub>s</sub> =.008 p=.966	r <sub>s</sub> =.173 p=.360
<b>биoT %</b>	<b>r<sub>s</sub>=-.389</b> <b>p=.034</b>	r <sub>s</sub> =-.337 p=.069	r <sub>s</sub> =-.244 p=.194	<b>r<sub>s</sub>=.401</b> <b>p=.031</b>	r <sub>s</sub> =.102 p=.670	r <sub>s</sub> =.108 p=.569	<b>r<sub>s</sub>=.375</b> <b>p=.041</b>	<b>r<sub>s</sub>=.428</b> <b>p=.018</b>	r <sub>s</sub> =.116 p=.541
<b>К / Д</b>	r <sub>s</sub> =.221 p=.259	r <sub>s</sub> =.054 p=.784	r <sub>s</sub> =.163 p=.407	r <sub>s</sub> =-.040 p=.842	<b>r<sub>s</sub>=.494</b> <b>p=.032</b>	r <sub>s</sub> =-.059 p=.767	r <sub>s</sub> =-.016 p=.936	r <sub>s</sub> =.002 p=.991	r <sub>s</sub> =.048 p=.808
<b>oT / oE</b>	<b>r<sub>s</sub>=.381</b> <b>p=.041</b>	r <sub>s</sub> =.055 p=.777	r <sub>s</sub> =.046 p=.811	r <sub>s</sub> =-.330 p=.087	r <sub>s</sub> =-.364 p=.126	r <sub>s</sub> =-.115 p=.554	r <sub>s</sub> =-.475 p=.009	r <sub>s</sub> =-.335 p=.075	r <sub>s</sub> =-.174 p=.367
<b>свЕ</b>	r <sub>s</sub> =-.250 p=.191	r <sub>s</sub> =.253 p=.185	r <sub>s</sub> =.089 p=.645	r <sub>s</sub> =.120 p=.542	r <sub>s</sub> =.084 p=.734	r <sub>s</sub> =.329 p=.081	r <sub>s</sub> =.309 p=.102	r <sub>s</sub> =.201 p=.297	<b>r<sub>s</sub>=.374</b> <b>p=.046</b>
<b>свЕ %</b>	r <sub>s</sub> =-.357 p=.058	r <sub>s</sub> =-.277 p=.146	r <sub>s</sub> =-.168 p=.383	<b>r<sub>s</sub>=.428</b> <b>p=.023</b>	r <sub>s</sub> =.073 p=.766	r <sub>s</sub> =.122 p=.528	<b>r<sub>s</sub>=.398</b> <b>p=.032</b>	<b>r<sub>s</sub>=.431</b> <b>p=.019</b>	r <sub>s</sub> =.133 p=.491
<b>свТ/свЕ2</b>	<b>r<sub>s</sub>=.381</b> <b>p=.042</b>	r <sub>s</sub> =.019 p=.922	r <sub>s</sub> =.056 p=.771	r <sub>s</sub> =-.282 p=.146	r <sub>s</sub> =-.387 p=.102	r <sub>s</sub> =-.079 p=.686	<b>r<sub>s</sub>=-.471</b> <b>p=.010</b>	r <sub>s</sub> =-.253 p=.186	r <sub>s</sub> =-.136 p=.481
<b>oT / LH</b>	r <sub>s</sub> =.258 p=.168	<b>r<sub>s</sub>=.384</b> <b>p=.036</b>	<b>r<sub>s</sub>=.364</b> <b>p=.048</b>	r <sub>s</sub> =-.296 p=.120	r <sub>s</sub> =.281 p=.230	r <sub>s</sub> =.220 p=.244	<b>r<sub>s</sub>=-.476</b> <b>p=.008</b>	r <sub>s</sub> =-.191 p=.311	r <sub>s</sub> =.194 p=.304
<b>свТ / LH</b>	r <sub>s</sub> =.142 p=.471	r <sub>s</sub> =.301 p=.119	r <sub>s</sub> =.257 p=.187	r <sub>s</sub> =.113 p=.575	r <sub>s</sub> =-.169 p=.504	r <sub>s</sub> =.162 p=.410	r <sub>s</sub> =-.172 p=.382	r <sub>s</sub> =.207 p=.290	r <sub>s</sub> =.138 p=.484

В групата на ХКС се установяват няколко на брой статистически значими корелации с параклиничните показатели, използвайки коефициента на Спирман. По отношение на андрогените oT 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, които от своя страна определят бионаличната част на Т. След коригиране спрямо приема на статин в дома се запазва статистическата значимост на корелацията между биоТ% и HDL ( $r_s=-.490$ ,  $p=.007$ ) (Таблица 41).

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 ( $r_s=.374$ ,  $p=.046$ ) (Таблица 41).

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 между общите Е и Т и между свТ и свЕ показват сходни коефициенти на умерена позитивна корелация с HDL и левкоцитния брой (Таблица 41). След коригиране спрямо приема на статин се запазва статистически значимата корелация между отношенията свТ/свЕ и HDL ( $r=.369$ ,  $p=0.50$ ) и между оТ/оЕ и HDL ( $r=.484$ ,  $p=.009$ ).

ОТ/ЛН 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/ЛН, от една страна, и LDL и общия холестерол, от друга, губи своята статистическа значимост (Таблица 41).

#### **4.4 Хормонални показатели**

На таблици 42-44 са представени корелациите между хормоналните показатели в групата на ОКС.

**Таблица 42.** Корелации между хормоналните показатели в група ХКС

	<b>SHBG</b>	<b>албумин</b>	<b>LH</b>	<b>кортизол</b>	<b>свТ</b>	<b>свТ %</b>
<b>oT</b>	<b>r=.580</b> <b>p=.001</b>	<b>r=-.184</b> <b>p=.323</b>	<b>r=.027</b> <b>p=.885</b>	<b>r=-.139</b> <b>p=.463</b>	<b>r=.783</b> <b>p&lt;.001</b>	<b>r=-.448</b> <b>p=.011</b>
<b>SHBG</b>	1	<b>r=-.460</b> <b>p=.009</b>	<b>r=.149</b> <b>p=.424</b>	<b>r=.027</b> <b>p=.886</b>	<b>r=-.008</b> <b>p=.968</b>	<b>r=-.954</b> <b>p&lt;.001</b>
<b>албумин</b>		1	<b>r=-.041</b> <b>p=.823</b>	<b>r=.037</b> <b>p=.845</b>	<b>r=-.016</b> <b>p=.931</b>	<b>r=.418</b> <b>p=.017</b>
<b>LH</b>			1	<b>r=-.072</b> <b>p=.700</b>	<b>r=-.117</b> <b>p=.524</b>	<b>r=-.174</b> <b>p=.342</b>
<b>кортизол</b>				1	<b>r=-.219</b> <b>p=.237</b>	<b>r=-.004</b> <b>p=.983</b>
<b>свТ</b>					1	<b>r=.147</b> <b>p=.423</b>

**Таблица 43.** Корелации между хормоналните показатели в група ХКС

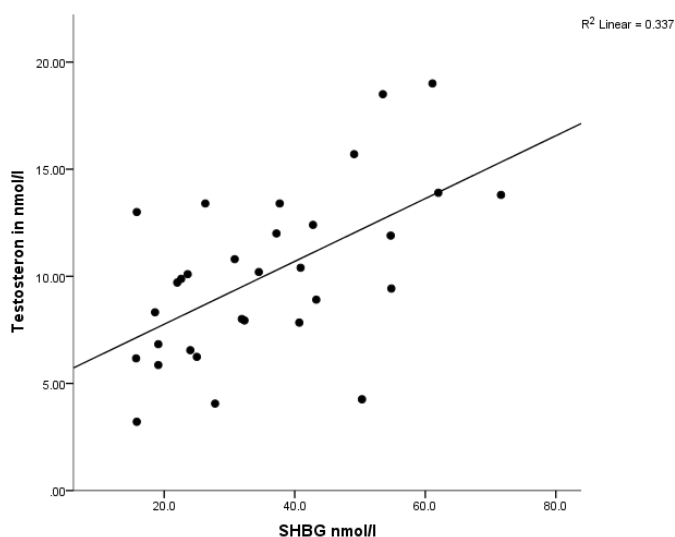
	<b>биоТ</b>	<b>биоТ%</b>	<b>свЕ</b>	<b>свТ / свЕ</b>	<b>oT / LH</b>	<b>свТ / LH</b>
<b>oT</b>	<b>r=.715</b> <b>p&lt;.001</b>	<b>r=-.454</b> <b>p=.010</b>	<b>r=.207</b> <b>p=.280</b>	<b>r=.492</b> <b>p=.006</b>	<b>r=.451</b> <b>p=.011</b>	<b>r=.448</b> <b>p=.015</b>
<b>SHBG</b>	<b>r=-.107</b> <b>p=.567</b>	<b>r=-.954</b> <b>p=.000</b>	<b>r=-.121</b> <b>p=.532</b>	<b>r=.204</b> <b>p=.280</b>	<b>r=.118</b> <b>p=.526</b>	<b>r=-.055</b> <b>p=.775</b>
<b>Албумин</b>	<b>r=.228</b> <b>p=.210</b>	<b>r=.639</b> <b>p&lt;.001</b>	<b>r=.212</b> <b>p=.260</b>	<b>r=-.236</b> <b>p=.201</b>	<b>r=-.220</b> <b>p=.226</b>	<b>r=.030</b> <b>p=.877</b>
<b>LH</b>	<b>r=-.133</b> <b>p=.467</b>	<b>r=-.146</b> <b>p=.426</b>	<b>r=.015</b> <b>p=.936</b>	<b>r=-.063</b> <b>p=.737</b>	<b>r=-.623</b> <b>p&lt;.001</b>	<b>r=-.712</b> <b>p&lt;.001</b>
<b>Кортизол</b>	<b>r=-.190</b> <b>p=.305</b>	<b>r=.039</b> <b>p=.835</b>	<b>r=-.035</b> <b>p=.856</b>	<b>r=-.144</b> <b>p=.441</b>	<b>r=-.062</b> <b>p=.739</b>	<b>r=-.215</b> <b>p=.25</b>
<b>свТ</b>	<b>r=.958</b> <b>p&lt;.001</b>	<b>r=.103</b> <b>p=.574</b>	<b>r=.345</b> <b>p=.062</b>	<b>r=.444</b> <b>p=.012</b>	<b>r=.472</b> <b>p=.006</b>	<b>r=.613</b> <b>p&lt;.001</b>
<b>свТ %</b>	<b>r=.237</b> <b>p=.191</b>	<b>r=.950</b> <b>p&lt;.001</b>	<b>r=.272</b> <b>p=.146</b>	<b>r=-.224</b> <b>p=.225</b>	<b>r=-.191</b> <b>p=.295</b>	<b>r=.140</b> <b>p=.459</b>
<b>биоТ</b>	1	<b>r=.269</b> <b>p=.137</b>	<b>r=.372</b> <b>p=.043</b>	<b>r=.349</b> <b>p=.054</b>	<b>r=.395</b> <b>p=.025</b>	<b>r=.604</b> <b>p&lt;.001</b>
<b>биоТ %</b>		1	<b>r=.272</b> <b>p=.145</b>	<b>r=-.276</b> <b>p=.133</b>	<b>r=-.237</b> <b>p=.192</b>	<b>r=.098</b> <b>p=.608</b>
<b>свЕ</b>			1	<b>r=-.639</b> <b>p&lt;.001</b>	<b>r=.125</b> <b>p=.511</b>	<b>r=.123</b> <b>p=.525</b>
<b>свТ / свЕ</b>					<b>r=.319</b> <b>p=.081</b>	<b>r=.323</b> <b>p=.082</b>
<b>oT / LH</b>						<b>r=.745</b> <b>p&lt;.001</b>



Таблица 44. Корелации между хормоналните показатели в група ХКС

	оЕ	DHEA-S	К / Д	оТ / оЕ	свЕ %
оТ	$r_s=.154$ $p=.416$	$r_s=.113$ $p=.547$	$r_s=-.142$ $p=.473$	$r_s=.653$ $p<.001$	<b><math>r_s=-.560</math></b> <b><math>p=.001</math></b>
SHBG	$r_s=.172$ $p=.362$	$r_s=-.284$ $p=.121$	$r_s=.019$ $p=.924$	$r_s=.284$ $p=.128$	$r_s=-.843$ $P<.001$
албумин	$r_s=-.020$ $p=.917$	$r_s=.287$ $p=.111$	$r_s=-.038$ $p=.843$	$r_s=-.239$ $p=.196$	$r_s=.392$ $p=.029$
оЕ		$r_s=-.048$ $p=.796$	$r_s=-.001$ $p=.994$	$r_s=-.533$ $p=.002$	$r_s=-.019$ $p=.920$
DHEA-S			$r_s=-.857$ $p<.001$	$r_s=.113$ $p=.545$	$r_s=.156$ $p=.403$
ЛН			$r_s=.004$ $p=.985$	$r_s=.008$ $p=.966$	$r_s=-.171$ $p=.357$
кортизол			$r_s=.374$ $p=.045$	$r_s=-.168$ $p=.367$	$r_s=.156$ $P=.403$
свТ			$r_s=-.130$ $p=.503$	$r_s=.544$ $p=.002$	$r_s=-.191$ $p=.304$
свТ %		<b><math>r_s=0.378</math></b> <b><math>p=0.032</math></b>	$r_s=-.142$ $p=.463$	$r_s=-.283$ $p=.123$	$r_s=.818$ $p<.001$
биоТ	$r_s=0.173$ $p=0.35$	$r_s=0.306$ $p=0.088$	$r_s=-.165$ $p=.394$	$r_s=.426$ $p=.017$	$r_s=.002$ $p=.993$
биоТ %		<b><math>r_s=0.377</math></b> <b><math>p=0.034</math></b>	$r_s=-.174$ $p=.367$	$r_s=-.291$ $p=.112$	$r_s=.863$ $p<.001$
К/Д				$r_s=-.053$ $p=.786$	$r_s=-.129$ $p=.506$
оТ / оЕ					$r_s=-.490$ $p<.005$
свЕ					$r_s=.237$ $p=.208$

Използвайки корелационния коефициент на Пирсън,  $r$ , установихме силна положителна корелация между оТ и SHBG ( $r=.580$ ,  $p=.001$ ) (Фигура 17).



Фигура 17

Освен това оТ се асоциира и с процентната стойност на свЕ ( $r_s = -.560$   $p = .001$ ) (Таблица 44). Процентните стойности на свТ и биоТ корелират положително с DHEA-S (за свТ%:  $r_s = 0.378$   $p = 0.032$ ; за биоТ%:  $r_s = 0.377$   $p = 0.034$ ) (Таблица 44). Установихме и умерена негативна асоциация между SHBG и албумина:  $r = -.460$ ,  $p = .009$  (Таблица 42).

В групата на ХКС биоТ в абсолютна стойност корелира със свЕ ( $r_s = .372$ ,  $p = .043$ ) (Таблица 43). Както и в при другите аналогични корелации и тази се обяснява от общата им детерминанта – SHBG. БиоТ% корелира със стойността на DHEA-S с корелационен коефициент  $r_s = 0.377$ ,  $p = .034$  (Таблица 44). 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 оТ/LH ( $r_s = -0.426$ ,  $p = .017$ ) (Таблица 44).

Проведохме и множествена линейна регресия с оглед по-детайлно изследване на детерминантите на оТ в група ХКС. Спрямо SHBG променливите LH, оЕ и ИТМ губят статистическата си значимост като предиктори за нивото на оТ ( $p > .05$ ).

## **5. АРТЕРИАЛНА КОРОНАРНА БОЛЕСТ (АКБ)**

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

При сравняването на трите групи бяха установи 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).

При сравняване на хормоналните показатели между групата на здравите и исхемично болните се установиха следните статистически значими резултати, представени на **Таблица 45**.

**Таблица 45.** Разлики в хормоналните показатели, възраст и ИТМ между група АКБ и контроли

		<b>АКБ (ОКС+ХКС) (n=104)</b>	<b>Контроли (n=35)</b>	<b>T/U-value p-value</b>
<b>възраст</b>	средна $\pm$ SD CI95%	56.75 $\pm$ 9.12 54.96-58.54	54.22 $\pm$ 7.23 51.61-56.83	t=1.651 p=.101
<b>ИТМ</b>		29.51 $\pm$ 4.85 28-521-30.5	28.98 $\pm$ 3.52 27.7-30.25	U=1474.5 p=.800
<b>общ тестостерон</b>		9.3 $\pm$ 4.07 8.50-10.09	11.1 $\pm$ 2.38 10.26-11.93	<b>t=-2.444</b> <b>p=.016</b>
<b>SHBG</b>		32.19 $\pm$ 12.59 29.73-34.65	31.55 $\pm$ 10.46 27.95-35.14	U=1795 p=.971
<b>оЕ</b>		187.59 $\pm$ 80.08 171.94-203.24	164.49 $\pm$ 39.58 150.22-178.76	U=1447 p=.298
<b>DHEA-S</b>		3.01 $\pm$ 2.12 2.59-3.42	4.81 $\pm$ 2.45 3.97-5.66	U=984.5 p<.001
<b>кортизол</b>		503.08 $\pm$ 160.93 471.63-534.54	441.17 $\pm$ 122.4 385.30-485.3	<b>t=2.308</b> <b>p=.024</b>
<b>LH</b>		3.46 $\pm$ 1.71 3.12-3.79	4.34 $\pm$ 1.83 3.69-4.99	<b>U= 978.0</b> <b>p=.013</b>
<b>свТ</b>		.190 $\pm$ .083 .174-.206	.22 $\pm$ .04 .21-.24	<b>t=-2.639</b> <b>p=.009</b>
<b>свТ %</b>		2.08 $\pm$ .474 1.99-2.17	2.05 $\pm$ .35 1.93-2.18	U=1709 p=.590
<b>БиоТ</b>		4.42 $\pm$ 1.99 4.03-4.80	5.60 $\pm$ .89 5.28-5.92	<b>t= -3.566</b> <b>p=0.001</b>
<b>БиоТ %</b>		47.58 $\pm$ 12.81 45.09-50.07	50.88 $\pm$ 10.46 47.10-54.65	U=1571 p=.227
<b>К/Д</b>		.232 $\pm$ .165 .199-.265	.108 $\pm$ .058 .087-.129	U= <b>751.5</b> <b>p&lt;.001</b>
<b>оТ/оЕ</b>		55.154 $\pm$ 31.417 49.014-61.294	71.55 $\pm$ 25.68 62.291-80.81	U= <b>1018.5</b> <b>p=.001</b>
<b>свЕ</b>		4.77 $\pm$ 2.01 4.38-5.17	4.34 $\pm$ .96 4.00-4.69	U=1526 p=.580
<b>свЕ%</b>		2.60 $\pm$ .31 2.54-2.66	2.63 $\pm$ .26 2.54-2.72	t=-.518 p=.607
<b>свТ/свЕ</b>		.045 $\pm$ .025 .04-.05	.044 $\pm$ .026 .038-.051	<b>U=1160</b> <b>p=.012</b>
<b>Т/LH</b>		3.187 $\pm$ 1.976 3.187-2.8	2.936 $\pm$ 1.153 2.520-3.351	U=1673 p=.893
<b>свТ/LH</b>		.0596 $\pm$ .033 .053-.066	0.059 $\pm$ 0.020 .052-.067	U=1486 p=.487

- Чрез t-тест се доказва статистически значима разлика между средните стойности в двете групи на общия тестостерон (t=-2.444, p=.016), свободния тестостерон в pmol/l (t=-2.639, p=.009) и бионаличния тестостерон (t= -3.566, p=0.001). Кортизолът е значимо по-висок в групата на случаите (t=2.308, p=.024).

- Чрез теста на Mann-Whitney се доказва статистически значима разлика между средните стойности в двете групи за DHEA-S (U=984.5, p<.001), LH (U= 978, p=.013, отношенията К/Д (U=751.5, p<.001), оТ/оЕ (U=1018.5, p=.001) и свТ/свЕ (U=1160, p=.012) (Таблица 45).

#### **В обобщение:**

1. Групата на АКБ има значимо по-високи нива на кортизол и К/Д спрямо контролите.
2. Групата на АКБ има значимо по-ниски нива на оТ, свТ, биоТ, DHEA-S, LH, оТ/оЕ, свТ/свЕ спрямо контролите.

#### **5.2 Захарен диабет и АКБ**

В групата АКБ се установява статистически значима по-висока възраст в групата на пациентите със захарен диабет спрямо тези без нарушения в гликозния метаболизъм (t= -3.485 p=.001), както и по-висок индекс на телесната маса (U=542.5, p=.006).

По отношение на оТ и DHEA-S се установи по-ниска средна стойност в групата на пациентите със захарен диабет, която достигна статистическа значимост (съотв. t=2.35 p=.021 и U=620 p=.004). SHBG е значимо по-висок в подгрупата без ЗД2 (U=656.5 p=.007). Процентната стойност на свТ и биоТ показва статистически значима разлика между двете подгрупи, като средната стойност на свТ% е по-висока в групата на диабетичите, а на биоТ% - в групата на пациентите без захарен диабет. За две от хормоналните съотношения също се установи разлика. Чрез анализ на Mann-Whitney се доказва по-високо съотношение К/Д в групата на диабетичите (U=471 p<.001) и по-ниско отношение оТ/LH в групата на диабетичите (U=658 p=.007).

Различията между пациентите със и без захарен диабет в групата АКБ са представени на Таблица 46.

**Таблица 46.** Разлики в хормоналните показатели между пациентите със и без захарен диабет в групата АКБ

		<b>ЗД (n=27)</b>	<b>без ЗД (n=76)</b>	<b>t/ U p-value</b>
<b>Възраст</b>	средна $\pm$ SD	60.73 $\pm$ 7.55	55.52 $\pm$ 9.603	<b>t= -3.485</b>
	95% CI	57.38-64.08	53.14-57.9	<b>p=.001</b>
<b>ИТМ</b>		32.2 $\pm$ 5.64	28.665 $\pm$ 4.09	<b>U=542.5</b>
		29.872-34.528	27.683-29.647	<b>p=.006</b>
<b>Тестостерон</b>		7.88 $\pm$ 3.63	9.9526 $\pm$ 3.94	<b>t=2.35</b>
		6.27-9.49	8.98-10.9294	<b>p=.021</b>
<b>SHBG</b>		26.09 $\pm$ 9.46	34.360 $\pm$ 13.09	<b>U=656.5</b>
		21.9-30.29	31.12-37.6	<b>p=.007</b>
<b>Естрадиол</b>		180.37 $\pm$ 86.2	189.93 $\pm$ 76.38	U=879
		142.15-218.59	171-208.85	p=.311
<b>DHEA-S</b>		1.98 $\pm$ 1.29	3.52 $\pm$ 2.25	<b>U=620</b>
		1.4-2.55	2.96-4.08	<b>p=.004</b>
<b>Кортизол</b>		502.02 $\pm$ 119.34	489.17 $\pm$ 171.1	t=-.439
		449.11-554.93	446.78-531.55	p=.661
<b>LH</b>		3.59 $\pm$ 1.51	3.56 $\pm$ 1.65	U=858.5
		2.92-4.26	3.15-3.97	p=.666
<b>свТ</b>		.176 $\pm$ .079	.197 $\pm$ .08	t= 1.291
		.141-.212	.177-.217	p=.200
<b>свТ %</b>		2.29 $\pm$ .45	2.03 $\pm$ .45	<b>U=697.5</b>
		2.09-2.49	1.92-2.14	<b>p=.014</b>
<b>БиоТ pmoI/l</b>		4.02 $\pm$ 1.77	4.63 $\pm$ 2	t=1.399
		3.23-4.8	4.13-5.12	p=.165
<b>БиоТ %</b>		46.45 $\pm$ 13.38	52.39 $\pm$ 9.33	<b>U=715</b>
		43.14-49.77	48.26-56.53	<b>p=.020</b>
<b>К/Д</b>		.343 $\pm$ .166	.191 $\pm$ .12	<b>U=471</b>
		.27-.417	.161-.22	<b>p&lt;.001</b>
<b>oT/oE</b>		48.82 $\pm$ 25.35	56.13 $\pm$ 29.19	U=825
		37.58-60.06	48.9-63.36	p=.155
<b>свЕ</b>		4.92 $\pm$ 2.3	4.84 $\pm$ 2.03	U=976
		3.9-5.95	4.34-5.34	p=.860
<b>свЕ%</b>		2.75 $\pm$ .22	2.56 $\pm$ .28	<b>U=639.5</b>
		2.66-2.85	2.49-2.63	<b>p=.005</b>
<b>свТ/свЕ</b>		.04 $\pm$ .021	.047 $\pm$ .024	U=821
		.031-.05	.041-.053	p=.146
<b>oT/LH</b>		2.51 $\pm$ 1.36	3.2 $\pm$ 1.61	<b>U=658</b>
		1.91-3.11	2.8-3.6	<b>p=.007</b>
<b>свТ/LH</b>		.055 $\pm$ .025	.064 $\pm$ .034	U=830
		.044-.066	.056-.073	p=.449

**В обобщение на различията между пациенти със и без ЗД в група АКБ:**

- При по-висока средна възраст и ИТМ в подгрупата със ЗД се установи значимо по-ниско ниво на oT, DHEA-S, SHBG и биоТ%.
- В групата на ЗД се установиха по-високи средни стойности на свТ% и свЕ%.
- Отношението К/Д е по-високо в групата на ЗД, докато oT/LH е по-високо в групата без ЗД.

### 5.3. Клинична характеристика

На таблици 47–49 са представени корелационните зависимости между хормоналните показатели и някои клинични параметри за групата АКБ.

**Таблица 47.** Корелации между хормоналните показатели и анамнезата за ЗД, АХ, ИБС, дислипидемия и възрастта за група АКБ

	захарен диабет	анамнеза за ИБС	анамнеза за АХ	дислипидемия	Възраст
<b>Testosteron</b>	$r_s=-.243$ <b>p=.014</b>	$r_s=.097$ p=.338	$r_s=.093$ p=.358	$r_s=.110$ p=.277	$r_s=.088$ p=.378
<b>SHBG</b>	$r_s=-.269$ <b>p=.006</b>	$r_s=.065$ p=.522	$r_s=.003$ p=.746	$r_s=.118$ p=.244	<b><math>r_s=.306</math></b> <b>p=.002</b>
<b>албумин</b>	$r_s=-.029$ p=.774	$r_s=.036$ p=.718	$r_s=-.092$ p=.361	$r_s=.132$ p=.189	<b><math>r_s=-.226</math></b> <b>p=.021</b>
<b>estradiol</b>	$r_s=-.101$ p=.314	$r_s=.093$ p=.358	<b><math>r_s=.210</math></b> <b>p=.036</b>	$r_s=.063$ p=.535	$r_s=.064$ p=.521
<b>DHEA-S</b>	<b><math>r_s=-.291</math></b> <b>p=.003</b>	<b><math>r_s=-.408</math></b> <b>p&lt;.001</b>	<b><math>r_s=-.276</math></b> <b>p=.006</b>	$r_s=.073$ p=.475	<b><math>r_s=-.459</math></b> <b>p&lt;.001</b>
<b>LH</b>	$r_s=.043$ p=.668	<b><math>r_s=.228</math></b> <b>p=.023</b>	$r_s=.116$ p=.253	$r_s=.143$ p=.159	$r_s=.144$ p=.150
<b>кортизол</b>	$r_s=.043$ p=.665	$r_s=.161$ p=.110	$r_s=-.126$ p=.212	$r_s=-.010$ p=.919	$r_s=-.033$ p=.742
<b>свТ</b>	$r_s=.135$ p=.175	$r_s=.036$ p=.720	$r_s=.069$ p=.493	$r_s=.078$ p=.436	$r_s=-.030$ p=.765
<b>свТ %</b>	<b><math>r_s=.244</math></b> <b>p=.013</b>	$r_s=-.105$ p=.297	$r_s=-.049$ p=.623	$r_s=-.131$ p=.193	<b><math>r_s=-.290</math></b> <b>p=.003</b>
<b>БиоТ</b>	$r_s=-.145$ p=.145	$r_s=.068$ p=.497	$r_s=.073$ p=.471	$r_s=.105$ p=.297	$r_s=-.062$ p=.532
<b>БиоТ %</b>	<b><math>r_s=.231</math></b> <b>p=.019</b>	$r_s=-.082$ p=.417	$r_s=-.071$ p=.481	$r_s=-.052$ p=.608	<b><math>r_s=-.382</math></b> <b>p&lt;.001</b>
<b>К/Д</b>	<b><math>r_s=.380</math></b> <b>p&lt;.001</b>	<b><math>r_s=.361</math></b> <b>p&lt;.001</b>	$r_s=.280$ p=.006	$r_s=-.147$ p=.152	<b><math>r_s=.493</math></b> <b>p&lt;.001</b>
<b>оТ / оЕ</b>	$r_s=-.142$ p=.156	$r_s=.103$ p=.306	$r_s=.048$ p=.638	$r_s=.049$ p=.626	$r_s=.047$ p=.635
<b>свЕ</b>	$r_s=-.018$ p=.861	$r_s=.043$ p=.672	$r_s=.182$ p=.071	$r_s=.045$ p=.660	$r_s=.007$ p=.941
<b>свЕ %</b>	<b><math>r_s=.282</math></b> <b>p=.004</b>	$r_s=-.027$ p=.787	$r_s=.028$ p=.784	$r_s=-.130$ p=.199	<b><math>r_s=-.306</math></b> <b>p=.002</b>
<b>свТ/свЕ</b>	$r_s=-.145$ p=.147	$r_s=-.017$ p=.869	$r_s=-.120$ p=.235	$r_s=.047$ p=.643	$r_s=-.055$ p=.580
<b>оТ/ЛН</b>	<b><math>r_s=-.268</math></b> <b>p=.007</b>	$r_s=-.049$ p=.626	$r_s=.052$ p=.607	$r_s=-.082$ p=.418	$r_s=.035$ p=.722
<b>свТ/ЛН</b>	$r_s=-.077$ p=.452	$r_s=-.088$ p=.397	$r_s=.063$ p=.546	$r_s=-.182$ p=.077	$r_s=-.004$ p=.971

**Таблица 48.** Корелации между хормоналните показатели и анамнезата за тютюнопушене, поредността на инцидента, ФИ и ИТМ за група АКБ

	анамнеза за тютюнопушене	поредност на инцидента	фракция на изтласкване	ИТМ
oT	$r_s=.062$ $p=.541$	$r_s=.016$ $p=.874$	$r_s=.148$ $p=.137$	<b><math>r_s=-.267</math></b> <b><math>p=.009</math></b>
SHBG	$r_s=.029$ $p=.777$	$r_s=-.026$ $p=.798$	$r_s=.012,$ $p=.901$	$r_s=-.130$ $p=.210$
албумин	$r_s=-.026$ $p=.793$	$r_s=.124$ $p=.214$	$r_s=.041$ $p=.678$	$r_s=.031,$ $p=.765$
oE	$r_s=-.001$ $p=.994$	$r_s=.064$ $p=.526$	$r_s=.161$ $p=.105$	$r_s=.059$ $p=.572$
DHEA-S	$r_s=-.124$ $p=.223$	<b><math>r_s=-.203</math></b> <b><math>p=.043</math></b>	$r_s=.107$ $p=.288$	$r_s=-.178$ $p=.085$
LH	$r_s=.002$ $p=.985$	<b><math>r_s=.245</math></b> <b><math>p=.015</math></b>	$r_s=.020$ $p=.845$	$r_s=-.213$ $p=.041$
Кортизол	$r_s=-.067$ $p=.509$	$r_s=-.097$ $p=.337$	$r_s=-.118$ $p=.238$	$r_s=-.100$ $p=.337$
свТ	$r_s=.034$ $p=.735$	$r_s=.012$ $p=.906$	$r_s=.166$ $p=.094$	<b><math>r_s=-.235</math></b> <b><math>p=.022</math></b>
свТ %	$r_s=-.062$ $p=.536$	$r_s=.029$ $p=.773$	$r_s=-.007$ $p=.945$	$r_s=.062$ $p=.553$
биоТ	$r_s=.029$ $p=.774$	$r_s=.052$ $p=.602$	$r_s=.160$ $p=.106$	$r_s=-.220$ $p=.033$
биоТ%	$r_s=-.010$ $p=.923$	$r_s=.019$ $p=.849$	$r_s=.004$ $p=.964$	$r_s=.107$ $p=.303$
К/Д	$r_s=.131$ $p=.205$	$r_s=.140$ $p=.172$	$r_s=-.133$ $p=.190$	$r_s=.085$ $p=.423$
oT/oE	$r_s=.025$ $p=.803$	$r_s=-.037$ $p=.716$	$r_s=.087$ $p=.383$	<b><math>r_s=-.310</math></b> <b><math>p=.002</math></b>
свЕ	$r_s=-.011$ $p=.917$	$r_s=.097$ $p=.339$	$r_s=.144$ $p=.152$	$r_s=.116$ $p=.267$
свЕ %	$r_s=-.025$ $p=.803$	$r_s=-.012$ $p=.903$	$r_s=-.027$ $p=.784$	$r_s=.135$ $p=.193$
свТ/свЕ	$r_s=.036$ $p=.725$	$r_s=-.078$ $p=.441$	$r_s=.067$ $p=.502$	<b><math>r_s=-.306</math></b> <b><math>p=.003</math></b>
oT/LH	$r_s=-.013$ $p=.902$	<b><math>r_s=-.213</math></b> <b><math>p=.032</math></b>	$r_s=.172$ $p=.085$	$r_s=.004$ $p=.969$
свТ/ LH	$r_s=-.088$ $p=.399$	$r_s=-.166$ $p=.106$	$r_s=.137$ $p=.182$	$r_s=.018$ $p=.863$

**Таблица 49.** Корелации на хормоналните показатели и резултатите от анкетите за група АКБ

	IIEF	androtest	HADS тревожност	HADS депресия
oT	$r_s=.092$ $p=.548$	$r_s=.054$ $p=.723$	$r_s=-.022$ $p=.881$	$r_s=.103$ $p=.486$
SHBG	$r_s=-.093$ $p=.543$	$r_s=.159$ $p=.290$	$r_s=.049$ $p=.742$	$r_s=.050$ $p=.737$
албумин	$r_s=-.089$ $p=.555$	$r_s=-.057$ $p=.706$	$r_s=.036$ $p=.808$	<b><math>r_s=-.290</math></b> <b><math>p=.043</math></b>
oE	$r_s=.048$ $p=.750$	$r_s=.060$ $p=.694$	$r_s=.139$ $p=.345$	$r_s=.100$ $p=.497$
DHEA-S	$r_s=.075$ $p=.619$	<b><math>r_s=-.292</math></b> <b><math>p=.046</math></b>	$r_s=.257$ $p=.075$	$r_s=.011$ $p=.941$
ЛН	$r_s=.080$ $p=.602$	$r_s=-.212$ $p=.158$	$r_s=-.002$ $p=.990$	$r_s=-.081$ $p=.585$
кортизол	$r_s=-.086$ $p=.571$	$r_s=.029$ $p=.846$	$r_s=.080$ $p=.591$	$r_s=-.135$ $p=.36$
свТ	$r_s=.119$ $p=.429$	$r_s=-.017$ $p=.912$	$r_s=-.032$ $p=.830$	$r_s=.068$ $p=.645$
вТ%	$r_s=.124$ $p=.413$	$r_s=-.185$ $p=.213$	$r_s=.032$ $p=.825$	$r_s=-.009$ $p=.954$
биоТ	$r_s=.146$ $p=.333$	$r_s=-.013$ $p=.932$	$r_s=-.022$ $p=.881$	$r_s=.016$ $p=.914$
биоТ %	$r_s=.098$ $p=.516$	$r_s=-.200$ $p=.178$	$r_s=.032$ $p=.825$	$r_s=-.098$ $p=.505$
К/Д	$r_s=-.141$ $p=.356$	<b><math>r_s=.375</math></b> <b><math>p=.011</math></b>	$r_s=-.249$ $p=.092$	$r_s=-.097$ $p=.516$
oT/oE	$r_s=-.063$ $p=.680$	$r_s=.017$ $p=.908$	$r_s=-.064$ $p=.667$	$r_s=.057$ $p=.702$
свЕ	$r_s=.040$ $p=.794$	$r_s=.071$ $p=.640$	$r_s=.126$ $p=.395$	$r_s=.052$ $p=.727$
свЕ %	$r_s=.031$ $p=.835$	$r_s=-.052$ $p=.72$	$r_s=-.100$ $p=.499$	$r_s=-.147$ $p=.319$
свТ/свЕ	$r_s=.109$ $p=.471$	$r_s=-.172$ $p=.253$	$r_s=-.062$ $p=.677$	$r_s=.020$ $p=.895$
oT/ЛН	$r_s=-.153$ $p=.316$	$r_s=.203$ $p=.176$	$r_s=-.037$ $p=.805$	$r_s=.143$ $p=.331$

В групата на АКБ, използвайки ранговия коефициент на Спирман, се установи взаимовръзка между oT и наличието на ЗД ( $r_s=-.243$   $p=.014$ ) и между oT 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 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 ( $R^2=.323$ ,  $F=9.997$ ,  $p<.001$ ).

Не се установи зависимост между кортизола и някои от другите изследвани показатели.

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 показва силна негативна корелация 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 ( $r_s = .234$ ,  $p = .021$ ). Нивата на LDL и общия холестерол не се асоциират с никой от хормоналните показатели.

Стойностите на АЛАТ, но не и на АСАТ, 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 негативно с eGFR с умерен коефициент на корелация  $r_o$  ( $r_s = -.317$ ,  $p = .001$ ). eGFR корелира слабо и с отношенията оТ/оЕ ( $r_s = .206$ ,  $p = .039$  и оТ/ЛН ( $r_s = .203$ ,  $p = .042$ ).

Описаните корелационни зависимости между хормоналните и биохимичните показатели и ПКК са представени на таблици №50 - №51.

**Таблица 50.** Корелации на хормоналните показатели с някои показатели от ПКК и биохимичните изследвания в група АКБ

	HDL	LDL	общ холестерол	ТГ	ASAT	ALAT	Нв	левк.
oT	$r_s=.251$ $p=.012$	$r_s=.003$ $p=.979$	$r_s=-.001$ $p=.990$	$r_s=-.157$ $p=.128$	$r_s=-.096$ $p=.453$	$r_s=-.282$ $p=.021$	$r_s=.119$ $p=.241$	$r_s=-.182$ $p=.071$
SHBG	$r_s=.218$ $p=.029$	$r_s=.158$ $p=.116$	$r_s=.033$ $p=.740$	$r_s=-.260$ $p=.011$	$r_s=-.044$ $p=.729$	$r_s=-.467$ $p=.000$	$r_s=-.041$ $p=.684$	$r_s=-.092$ $p=.367$
албумин	$r_s=-.068$ $p=.497$	$r_s=-.045$ $p=.654$	$r_s=.035$ $p=.726$	$r_s=.252$ $p=.013$	$r_s=.010$ $p=.941$	$r_s=.047$ $p=.702$	$r_s=-.100$ $p=.322$	$r_s=.054$ $p=.592$
oE	$r_s=.074$ $p=.464$	$r_s=.029$ $p=.778$	$r_s=.059$ $p=.560$	$r_s=.079$ $p=.443$	$r_s=-.103$ $p=.426$	$r_s=-.124$ $p=.317$	$r_s=.131$ $p=.195$	$r_s=-.181$ $p=.073$
DHEA-S	$r_s=-.002$ $p=.983$	$r_s=.132$ $p=.193$	$r_s=.145$ $p=.151$	$r_s=.008$ $p=.941$	$r_s=-.101$ $p=.433$	$r_s=-.095$ $p=.442$	$r_s=.211$ $p=.037$	$r_s=.080$ $p=.435$
LH	$r_s=-.137$ $p=.178$	$r_s=-.070$ $p=.493$	$r_s=-.123$ $p=.225$	$r_s=.070$ $p=.500$	$r_s=-.227$ $p=.079$	$r_s=-.110$ $p=.380$	$r_s=-.192$ $p=.059$	$r_s=.067$ $p=.516$
кортизол	$r_s=.092$ $p=.361$	$r_s=.053$ $p=.601$	$r_s=.054$ $p=.589$	$r_s=.062$ $p=.550$	$r_s=-.062$ $p=.631$	$r_s=.027$ $p=.827$	$r_s=-.147$ $p=.145$	$r_s=.150$ $p=.137$
свТ	$r_s=.182$ $p=.068$	$r_s=-.019$ $p=.848$	$r_s=.012$ $p=.902$	$r_s=-.073$ $p=.477$	$r_s=-.094$ $p=.462$	$r_s=-.115$ $p=.352$	$r_s=.160$ $p=.111$	$r_s=-.116$ $p=.251$
свТ%	$r_s=-.171$ $p=.088$	$r_s=-.101$ $p=.316$	$r_s=.005$ $p=.958$	$r_s=.159$ $p=.120$	$r_s=-.012$ $p=.925$	$r_s=.331$ $p=.006$	$r_s=.082$ $p=.415$	$r_s=.112$ $p=.265$
биоТ	$r_s=.181$ $p=.070$	$r_s=-.054$ $p=.590$	$r_s=-.004$ $p=.968$	$r_s=.000$ $p=.998$	$r_s=-.047$ $p=.712$	$r_s=-.110$ $p=.372$	$r_s=.140$ $p=.165$	$r_s=-.093$ $p=.358$
биоТ %	$r_s=-.177$ $p=.076$	$r_s=-.108$ $p=.284$	$r_s=.011$ $p=.911$	$r_s=.234$ $p=.021$	$r_s=-.034$ $p=.791$	$r_s=.354$ $p=.003$	$r_s=.047$ $p=.641$	$r_s=.121$ $p=.230$
к / Д	$r_s=-.041$ $p=.690$	$r_s=-.129$ $p=.209$	$r_s=-.165$ $p=.104$	$r_s=-.098$ $p=.349$	$r_s=.020$ $p=.878$	$r_s=.154$ $p=.217$	$r_s=-.207$ $p=.043$	$r_s=.001$ $p=.993$
oT / oE	$r_s=.206$ $p=.040$	$r_s=-.089$ $p=.381$	$r_s=-.138$ $p=.169$	$r_s=-.235$ $p=.021$	$r_s=.098$ $p=.449$	$r_s=-.048$ $p=.698$	$r_s=.037$ $p=.718$	$r_s=-.123$ $p=.224$
свЕ	$r_s=-.001$ $p=.994$	$r_s=.028$ $p=.785$	$r_s=.064$ $p=.526$	$r_s=.147$ $p=.152$	$r_s=-.100$ $p=.438$	$r_s=-.078$ $p=.531$	$r_s=.138$ $p=.174$	$r_s=-.123$ $p=.225$
свЕ %	$r_s=-.182$ $p=.070$	$r_s=-.104$ $p=.305$	$r_s=-.019$ $p=.853$	$r_s=.220$ $p=.031$	$r_s=.026$ $p=.839$	$r_s=.317$ $p=.009$	$r_s=.070$ $p=.494$	$r_s=.079$ $p=.434$
свТ / свЕ	$r_s=.157$ $p=.118$	$r_s=-.057$ $p=.575$	$r_s=-.040$ $p=.694$	$r_s=-.201$ $p=.050$	$r_s=-.004$ $p=.976$	$r_s=-.002$ $p=.985$	$r_s=.030$ $p=.769$	$r_s=-.002$ $p=.984$
oT / LH	$r_s=.374$ $p<.001$	$r_s=.028$ $p=.786$	$r_s=.067$ $p=.506$	$r_s=-.258$ $p=.011$	$r_s=.244$ $p=.056$	$r_s=-.027$ $p=.828$	$r_s=.247$ $p=.014$	$r_s=-.268$ $p=.007$
свТ / LH	$r_s=.357$ $p<.001$	$r_s=.016$ $p=.875$	$r_s=.041$ $p=.692$	$r_s=-.219$ $p=.036$	$r_s=.148$ $p=.267$	$r_s=-.039$ $p=.761$	$r_s=.207$ $p=.045$	$r_s=-.153$ $p=.141$

**Таблица 51.** Корелации на хормоналните показатели с някои показатели от ПКК и биохимичните изследвания в група АКБ

	тромбоцити	хематокрит	еритроцити	eGFR	сърд. честота	систолично АН	диастолично АН
oT	$r_s=-.150$ $p=.139$	$r_s=.096$ $p=.345$	$r_s=.060$ $p=.558$	$r_s=.117$ $p=.245$	$r_s=-.104$ $p=.304$	$r_s=.022$ $p=.828$	$r_s=-.089$ $p=.376$
SHBG	<b><math>r_s=-.247</math></b> <b><math>p=.014</math></b>	$r_s=-.038$ $p=.712$	$r_s=-.086$ $p=.398$	$r_s=-.148$ $p=.140$	$r_s=-.153$ $p=.131$	$r_s=-.052$ $p=.603$	$r_s=-.148$ $p=.140$
албумин	<b><math>r_s=.231</math></b> <b><math>p=.021</math></b>	$r_s=-.141$ $p=.161$	$r_s=.060$ $p=.556$	$r_s=.116$ $p=.244$	$r_s=-.015$ $p=.884$	$r_s=.081$ $p=.416$	$r_s=.147$ $p=.141$
oE	$r_s=-.085$ $p=.402$	$r_s=.131$ $p=.198$	$r_s=.157$ $p=.122$	$r_s=.018$ $p=.858$	$r_s=.042$ $p=.679$	$r_s=.179$ $p=.074$	$r_s=.155$ $p=.122$
DHEA-S	<b><math>r_s=.235</math></b> <b><math>p=.020</math></b>	$r_s=.051$ $p=.619$	$r_s=.036$ $p=.726$	<b><math>r_s=.393</math></b> <b><math>p&lt;.001</math></b>	$r_s=-.011$ $p=.913$	$r_s=.113$ $p=.261$	$r_s=.139$ $p=.167$
LH	$r_s=-.101$ $p=.323$	$r_s=-.180$ $p=.078$	$r_s=-.140$ $p=.172$	$r_s=-.084$ $p=.409$	$r_s=-.190$ $p=.062$	$r_s=-.070$ $p=.493$	$r_s=-.123$ $p=.223$
кортизол	<b><math>r_s=.222</math></b> <b><math>p=.027</math></b>	$r_s=-.179$ $p=.076$	$r_s=-.113$ $p=.269$	$r_s=-.076$ $p=.449$	$r_s=.026$ $p=.797$	$r_s=-.009$ $p=.931$	$r_s=.013$ $p=.897$
свТ	$r_s=-.016$ $p=.875$	$r_s=.124$ $p=.219$	$r_s=.108$ $p=.288$	<b><math>r_s=.195</math></b> <b><math>p=.050</math></b>	$r_s=-.031$ $p=.759$	$r_s=.071$ $p=.476$	$r_s=-.014$ $p=.891$
свТ%	<b><math>r_s=.264</math></b> <b><math>p=.008</math></b>	$r_s=.053$ $p=.597$	$r_s=.102$ $p=.316$	$r_s=.122$ $p=.220$	$r_s=.162$ $p=.107$	$r_s=.054$ $p=.591$	$r_s=.069$ $p=.491$
биoТ	$r_s=.009$ $p=.928$	$r_s=.093$ $p=.356$	$r_s=.119$ $p=.242$	$r_s=.186$ $p=.061$	$r_s=-.013$ $p=.895$	$r_s=.072$ $p=.473$	$r_s=.001$ $p=.995$
биoТ %	<b><math>r_s=.280</math></b> <b><math>p=.005</math></b>	$r_s=.024$ $p=.814$	$r_s=.104$ $p=.306$	$r_s=.159$ $p=.110$	$r_s=.161$ $p=.110$	$r_s=.043$ $p=.669$	$r_s=.137$ $p=.171$
К / Д	$r_s=-.120$ $p=.245$	$r_s=-.094$ $p=.363$	$r_s=-.036$ $p=.730$	<b><math>r_s=-.317</math></b> <b><math>p=.001</math></b>	$r_s=.040$ $p=.698$	$r_s=-.086$ $p=.402$	$r_s=-.086$ $p=.401$
oT / oE	$r_s=-.176$ $p=.082$	$r_s=.035$ $p=.732$	$r_s=-.014$ $p=.894$	<b><math>r_s=.206</math></b> <b><math>p=.039</math></b>	$r_s=-.192$ $p=.057$	$r_s=-.134$ $p=.183$	$r_s=-.190$ $p=.057$
свЕ	$r_s=-.006$ $p=.952$	$r_s=.142$ $p=.161$	<b><math>r_s=.210</math></b> <b><math>p=.038</math></b>	$r_s=.037$ $p=.711$	$r_s=.084$ $p=.406$	<b><math>r_s=.203</math></b> <b><math>p=.043</math></b>	$r_s=.166$ $p=.099$
свЕ %	<b><math>r_s=.217</math></b> <b><math>p=.031</math></b>	$r_s=.054$ $p=.595$	$r_s=.147$ $p=.147$	$r_s=.167$ $p=.096$	$r_s=.134$ $p=.187$	$r_s=.092$ $p=.360$	$r_s=.153$ $p=.127$
свТ/ свЕ	$r_s=.004$ $p=.972$	$r_s=-.010$ $p=.924$	$r_s=-.057$ $p=.576$	$r_s=.174$ $p=.082$	$r_s=-.095$ $p=.347$	$r_s=-.132$ $p=.188$	$r_s=-.169$ $p=.091$
oT / LH	$r_s=-.126$ $p=.214$	<b><math>r_s=.212</math></b> <b><math>p=.035</math></b>	$r_s=.092$ $p=.366$	<b><math>r_s=.203</math></b> <b><math>p=.042</math></b>	$r_s=.052$ $p=.612$	$r_s=.081$ $p=.422$	$r_s=.075$ $p=.455$
свТ / LH	$r_s=-.019$ $p=.859$	$r_s=.136$ $p=.191$	$r_s=.102$ $p=.333$	$r_s=.183$ $p=.074$	$r_s=.057$ $p=.586$	$r_s=.172$ $p=.094$	$r_s=.107$ $p=.299$

### 5.5 Хормонални показатели

Използвайки корелационния коефициент на Пирсън, не се установява статистически значима асоциация между стойността на серумния кортизол в групата на исхемично болните и стойностите на общия тестостерон ( $r=-.197$   $p=.047$ ), както и неговите свободна ( $r=-.155$   $p=.119$ ) и бионалична фракция ( $r=-.159$   $p=.110$ ) (Таблица 52). Androtest не се асоциира със стойността на кортизола ( $r_s=.029$ ,  $p=.846$ ), но показва зависимост от 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. Описаните резултати са представени на Таблица 52.

В Таблицы 52 – 54 са дадени корелационните зависимости между хормонални показатели, техните изчислени свободни фракции и производните им съотношения. С цел да се изследват посочените асоциации беше използван коефициентът на рангова корелация Спирман ро.

**Таблица 52.** Корелации между хормоналните показатели за група АКБ

	кортизол	свТ	свТ%	Био Т пmol/l	Био Т%
Testosteron	$r=-.197$ $p=.047$	$r=.863$ $p<.000$	$r=-.253$ $p=.010$	$r=.820$ $p<.001$	$r=-.219$ $p=.026$
кортизол		$r=-.155$ $p=.119$	$r=.075$ $p=.449$	$r=-.159$ $p=.110$	$r=.149$ $p=.133$
свТ			$r=.205$ $p=.036$	$r=.971$ $p<.001$	$r=.192$ $p=.051$
свТ %				$r=.230$ $p=.019$	$r=.869$ $p<.001$
Био Т					$r=.265$ $p=.007$

**Таблица 53.** Корелации между хормоналните показатели за група АКБ.

	SHBG	албумин	общ естрадиол	DHEA-S	LH	кортизол	свТ	свТ %	БиоТ	БиоТ %
oT	$r_s=.407$ $p<.001$	$r_s=-.095$ $p=.339$	$r_s=.319$ $p=.001$	$r_s=.030$ $p=.767$	$r_s=.256$ $p=.010$					
SHBG		$r_s=-.262$ $p=.008$	$r_s=.154$ $p=.122$	$r_s=-.260$ $p=.009$	$r_s=.118$ $p=.243$	$r_s=-.079$ $p=.430$	$r_s=.015$ $p=.880$	$r_s=-.929$ $p<.001$	$r_s=-.034$ $p=.730$	$r_s=-.930$ $p<.001$
албумин			$r_s=.037$ $p=.708$	$r_s=.224$ $p=.024$	$r_s=-.120$ $p=.233$	$r_s=.222$ $p=.024$	$r_s=-.030$ $p=.760$	$r_s=.104$ $p=.295$	$r_s=.133$ $p=.178$	$r_s=.405$ $p<.001$
oE				$r_s=.051$ $p=.613$	$r_s=.064$ $p=.524$	$r_s=-.074$ $p=.460$	$r_s=.279$ $p=.004$	$r_s=-.088$ $p=.378$	$r_s=.315$ $p=.001$	$r_s=-.094$ $p=.347$
DHEA-S					$r_s=-.107$ $p=.290$	$r_s=.118$ $p=.239$	$r_s=.147$ $p=.140$	$r_s=.294$ $p=.003$	$r_s=.159$ $p=.11$	$r_s=.331^{**}$ $p=.001$
LH						$r_s=-.034$ $p=.741$	$r_s=.231$ $p=.020$	$r_s=-.058$ $p=.566$	$r_s=.178$ $p=.074$	$r_s=-.085$ $p=.396$

**Таблица 54.** Корелации между хормоналните показатели за група АКБ

	К / Д	oT / oE	свЕ	свЕ%	свТ / свЕ	oT / LH	свТ / LH
oT	$r_s=-.051$ $p=.619$	$r_s=.644$ $p<.001$	$r_s=.229$ $p=.021$	$r_s=-.346$ $p<.001$	$r_s=.582$ $p<.001$	$r_s=.529$ $p<.001$	$r_s=.390$ $p<.001$
SHBG	$r_s=.167$ $p=.100$	$r_s=.269$ $p=.006$	$r_s=-.083$ $p=.409$	$r_s=-.892$ $p<.001$	$r_s=.034$ $p=.737$	$r_s=.245$ $p=.013$	$r_s=-.072$ $p=.480$
албумин	$r_s=-.165$ $p=.102$	$r_s=-.109$ $p=.275$	$r_s=.131$ $p=.191$	$r_s=.237$ $p=.016$	$r_s=-.087$ $p=.381$	$r_s=.034$ $p=.732$	$r_s=.097$ $p=.343$
Estradiol	$r_s=-.060$ $p=.557$	$r_s=-.369$ $p<.001$	$r_s=.952$ $p<.001$	$r_s=-.056$ $p=.574$	$r_s=-.468$ $p<.001$	$r_s=.295$ $p=.003$	$r_s=.263$ $p=.009$
DHEA-S	$r_s=-.845$ $p<.001$	$r_s=-.030$ $p=.767$	$r_s=.141$ $p=.162$	$r_s=.196$ $p=.049$	$r_s=.068$ $p=.499$	$r_s=.031$ $p=.758$	$r_s=.130$ $p=.208$
LH	$r_s=.143$ $p=.163$	$r_s=.200$ $p=.046$	$r_s=.041$ $p=.683$	$r_s=-.154$ $p=.126$	$r_s=.194$ $p=.053$	$r_s=-.564$ $p<.001$	$r_s=-.580$ $p<.001$
кортизол	$r_s=.208$ $p=.038$	$r_s=-.150$ $p=.130$	$r_s=-.068$ $p=.496$	$r_s=.103$ $p=.302$	$r_s=-.120$ $p=.227$	$r_s=-.181$ $p=.068$	$r_s=-.109$ $p=.286$

свТ	$r_s = -.107$ $p = .293$	$r_s = .555$ $p < .001$	$r_s = .294$ $p = .003$	$r_s = .001$ $P = .994$	$r_s = .609$ $p < .001$	$r_s = .445$ $P < .001$	$r_s = .466$ $p < .001$
свТ %	$r_s = -.177$ $p = .080$	$r_s = -.209$ $p = .034$	$r_s = .161$ $p = .105$	$r_s = .825$ $p < .001$	$r_s = .102$ $p = .303$	$r_s = -.186$ $p = .059$	$r_s = .181$ $p = .075$
биоТ	$r_s = -.146$ $p = .151$	$r_s = .496$ $p < .001$	$r_s = .345$ $p < .001$	$r_s = .076$ $p = .445$	$r_s = .545$ $p < .001$	$r_s = .460$ $p < .001$	$r_s = .494$ $p < .001$
биоТ %	$r_s = -.228$ $p = .023$	$r_s = -.218$ $p = .027$	$r_s = .151$ $p = .130$	$r_s = .833$ $p < .001$	$r_s = .064$ $p = .519$	$r_s = -.171$ $p = .084$	$r_s = .155$ $p = .128$
К/Д	1.000	$r_s = .023$ $p = .822$	$r_s = -.105$ $p = .303$	$r_s = -.186$ $p = .065$	$r_s = -.028$ $p = .786$	$r_s = -.090$ $p = .380$	$r_s = -.134$ $p = .199$
оТ / оЕ		1.000	$r_s = -.443$ $p < .001$	$r_s = -.276$ $P = .005$	$r_s = .824$ $p < .001$	$r_s = .312$ $p = .001$	$r_s = .160$ $p = .117$
свЕ			1.000	$r_s = .163$ $P = .103$	$r_s = -.505$ $P < .001$	$r_s = .191$ $P = .056$	$r_s = .283$ $p = .005$
свЕ %				1.000	$r_s = -.162$ $p = .103$	$r_s = -.203$ $p = .041$	$r_s = .134$ $p = .188$
свТ / свЕ					1.000	$r_s = .248$ $p = .012$	$r_s = .207$ $p = .040$
оТ / LH						1.000	$r_s = .870$ $p < .001$

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 налагат допълнителното им изследване:

Установи се статистически значима асоциация между стойността на общия тестостерон с тази на SHBG ( $r_s = .407$   $p < .001$ ) и оЕ ( $r_s = .319$   $p = .001$ ) (Таблица 53). Със свЕ оТ показва умерена отрицателна корелационна зависимост с коефициента на Спирман  $r_s = -.346$ ,  $p < .001$  (Таблица 54).

Аналогично на другите две групи проведохме стъпков регресионен анализ, за да изследваме по-детайлно корелациите на оТ с другите хормонални и антропометрични показатели. Установихме, че при коригиране спрямо оЕ, 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 оТ.

Свободният тестостерон има слаба положителна корелация с оЕ ( $r_s = .279$   $p = .004$ ), свЕ ( $r_s = .294$ ,  $p = .003$ ) и LH ( $r_s = .231$ ,  $p = .020$ ) (Таблица 53, 54). Процентната стойност на свТ, от друга страна, корелира с DHEA-S ( $r_s = .294$ ,  $p = .003$ ) (Таблица 53), а процентната стойност на биоТ с DHEA-S с корелационен коефициент  $r_s = .331$  при  $p = .001$  (Таблица 53). БиоТ в групата на АКБ в процентна стойност корелира негативно с слаба сила и с отношението К/Д ( $r_s = -.228$ ,  $p = .023$ ) (Таблица 54).

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 ( $r_s=-.260$ ,  $p=.009$ ) (Таблица 53). SHBG, вероятно поради вече описаната асоциация с оТ, демонстрираха и слаби положителни корелации с отношенията оТ/оЕ ( $r_s=.269$ ,  $p=.006$ ) и оТ/LH ( $r_s=.245$ ,  $p=.013$ ). Бивайки производни от нивото на SHBG, процентните фракции на тестостерона (свободна и бионалична в проценти корелират позитивно с DHEA-S (съответно  $r_s=.294$ ,  $p=.003$ ;  $r_s=.331$ ,  $p=.001$ ). В групата на АКБ LH корелира слабо със стойността на отношението оТ/оЕ ( $r_s=.200$ ,  $p=.046$ ) (Таблица 54).

В групата на АКБ оЕ корелира със слаба положителна корелация както с оТ/LH ( $r_s=.295$ ,  $p=.003$ ), така и с 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 ( $r_s=-.203$ ,  $p=.041$ ) (Таблица 54).

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. 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 ( $r_s=.359$ ) не достига статистическа значимост при  $p=.066$ .

Всички корелационни коефициенти, изследвани за контролната група, са представени на таблици 55-58.

**Таблица 55.** Корелации между хормоналните показатели за група контроли

	ИТМ	Възраст
oT	$r_s = -.228$ $p = .253$	$r_s = .246$ $p = .190$
SHBG	$r = -.054$ $p = .79$	$r = .311$ , $p = .094$
албумин	$r_s = .148$ $p = .462$	<b><math>r_s = -0.4</math></b> <b><math>p = 0.028</math></b>
oE	$r = 0.313$ $p = 0.136$	<b><math>r = 0.4365</math></b> <b><math>p = 0.023</math></b>
DHEA-S	$r = -0.254$ $p = .2$	<b><math>r = -0.397</math></b> <b><math>p = 0.029</math></b>
LH	$r_s = -.314$ $p = .126$	$r_s = 0.105$ $p = .594$
кортизол	$r_s = .307$ $p = .145$	$r_s = 0.06$ $p = .767$
свТ	$r_s = -.21$ $p = .293$	$r_s = 0.13$ $p = .493$
свТ %	$r = -.033$ $p = .868$	$r = -.234$ $p = .213$
БиоТ	$r_s = -.202$ $p = .313$	$r_s = -0.024$ $p = .899$
Био Т%	$r = .123$ $p = .54$	<b><math>r = -.42</math></b> <b><math>p = .021</math></b>
К/Д	$r_s = 0.359$ $p = .114$	<b><math>r_s = 0.3593</math></b> <b><math>p = .066</math></b>
oT / oE	$r_s = -0.3498$ $p = .94$	$r_s = -0.049$ $p = .805$
свЕ	$r_s = 0.1813$ $p = .365$	$r_s = 0.157$ $p = .407$
свЕ2 %	$r_s = 0.190$ $p = .343$	<b><math>r_s = -0.411</math></b> <b><math>p = .024</math></b>
свТ/свЕ	$r_s = .295$ $p = .162$	$r_s = -0.055$ $p = .786$
тТ/LH	$r = -.126$ $p = .424$	$r = .126$ $p = .53$
свТ/LH	$r = -.194$ $p = .353$	$r = -.007$ $p = .973$

**Таблица 56.** Корелации между хормоналните показатели за група контроли

	oT	SHBG	албумин	oE	DHEA-S	LH	кортизол	свТ
oT	1	<b><math>r_s = .565</math></b> <b><math>p = .001</math></b>	$r_s = -.296$ $p = .089$	$r_s = -.067$ $p = .716$	$r_s = .000$ $p = .999$	$r_s = .195$ $p = .285$	$r_s = .137$ $p = .455$	<b><math>r_s = .691</math></b> <b><math>p &lt; .001</math></b>
SHBG		1	$r_s = -.211$ $p = .224$	$r_s = .274$ $p = .129$	$r_s = .009$ $p = .958$	$r_s = .111$ $p = .538$	$r_s = .265$ $p = .143$	$r_s = .023$ $p = .895$
албумин			1	$r_s = -.030$ $p = .870$	<b><math>r_s = .367</math></b> <b><math>p = .030</math></b>	$r_s = -.246$ $p = .167$	$r_s = -.017$ $p = .927$	<b><math>r_s = -.364</math></b> <b><math>p = .031</math></b>
oE				1	$r_s = .177$ $p = .332$	$r_s = .046$ $p = .803$	<b><math>r_s = .473</math></b> <b><math>p = .006</math></b>	$r_s = -.335$ $p = .061$
DHEA-S					1	$r_s = -.076$ $p = .675$	$r_s = .275$ $p = .128$	$r_s = .065$ $p = .709$
LH						1	$r_s = -.164$ $p = .368$	$r_s = .200$ $p = .263$
кортизол							1	$r_s = -.016$ $p = .929$
свТ								1



**Таблица 57.** Корелации между хормоналните показатели за група контроли

	<b>свТ %</b>	<b>биоТ</b>	<b>биоТ %</b>	<b>К / Д</b>	<b>оТ / оЕ</b>
<b>оТ</b>	$r_s = -.499$ $p = .003$	$r_s = .611$ $p < .001$	$r_s = -.526$ $p = .001$	$r_s = .007$ $p = .970$	$r_s = .690$ $p < .001$
<b>SHBG</b>	$r_s = -.930$ $p < .001$	$r_s = -.089$ $p = .612$	$r_s = -.934$ $p < .001$	$r_s = .061$ $p = .738$	$r_s = .260$ $p = .150$
<b>албумин</b>	$r_s = -.102$ $p = .560$	$r_s = -.084$ $p = .630$	$r_s = .335$ $p = .049$	$r_s = -.323$ $p = .071$	$r_s = -.189$ $p = .301$
<b>оЕ</b>	$r_s = -.284$ $p = .115$	$r_s = -.417$ $p = .018$	$r_s = -.205$ $p = .261$	$r_s = .050$ $p = .785$	$r_s = -.730$ $p < .001$
<b>DHEA-S</b>	$r_s = -.100$ $p = .569$	$r_s = .170$ $p = .330$	$r_s = .118$ $p = .499$	$r_s = -.856$ $p < .001$	$r_s = -.144$ $p = .433$
<b>ЛН</b>	$r_s = -.015$ $p = .934$	$r_s = .105$ $p = .562$	$r_s = -.054$ $p = .766$	$r_s = -.049$ $p = .792$	$r_s = .098$ $p = .595$
<b>кортизол</b>	$r_s = -.314$ $p = .080$	$r_s = -.045$ $p = .806$	$r_s = -.189$ $p = .300$	$r_s = .201$ $p = .270$	$r_s = -.246$ $p = .175$
<b>свТ</b>	$r_s = .104$ $p = .551$	$r_s = .941$ $p < .001$	$r_s = -.025$ $p = .885$	$r_s = -.072$ $p = .694$	$r_s = .650$ $p < .001$
<b>свТ %</b>	1.00	$r_s = .139$ $p = .425$	$r_s = .817$ $p < .001$	$r_s = -.064$ $p = .726$	$r_s = -.180$ $p = .324$
<b>биоТ</b>		1.000	$r_s = .117$ $p = .502$	$r_s = -.197$ $p = .280$	$r_s = .652$ $p = .000$
<b>биоТ %</b>			1.00	$r_s = -.151$ $p = .408$	$r_s = -.301$ $p = .094$
<b>К/Д</b>				1.00	$r_s = .005$ $p = .978$
<b>оТ/оЕ</b>					1.00

**Таблица 58.** Корелации между хормоналните показатели за група контроли

	<b>свЕ</b>	<b>свЕ %</b>	<b>свТ / свЕ</b>	<b>оТ / ЛН</b>	<b>свТ / ЛН</b>
<b>оТ</b>	$r_s = -.293$ $p = .104$	$r_s = -.645$ $p < .001$	$r_s = .528$ $p = .002$	$r_s = .303$ $p = .092$	$r_s = .106$ $p = .562$
<b>SHBG</b>	$r_s = -.044$ $p = .809$	$r_s = -.956$ $p < .001$	$r_s = .006$ $p = .973$	$r_s = .302$ $p = .088$	$r_s = -.064$ $p = .723$
<b>албумин</b>	$r_s = .012$ $p = .949$	$r_s = .197$ $p = .279$	$r_s = -.272$ $p = .133$	$r_s = .096$ $p = .596$	$r_s = .039$ $p = .830$
<b>оЕ</b>	$r_s = .926$ $p < .001$	$r_s = -.182$ $p = .318$	$r_s = -.818$ $p < .001$	$r_s = -.092$ $p = .615$	$r_s = -.237$ $p = .191$
<b>DHEA-S</b>	$r_s = .245$ $p = .177$	$r_s = .015$ $p = .935$	$r_s = -.207$ $p = .254$	$r_s = .163$ $p = .365$	$r_s = .151$ $p = .401$
<b>ЛН</b>	$r_s = .002$ $p = .991$	$r_s = .011$ $p = .954$	$r_s = .096$ $p = .600$	$r_s = -.757$ $p < .001$	$r_s = -.790$ $p < .001$
<b>кортизол</b>	$r_s = .370$ $p = .037$	$r_s = -.173$ $p = .345$	$r_s = -.348$ $p = .051$	$r_s = .236$ $p = .193$	$r_s = .099$ $p = .590$
<b>свТ</b>	$r_s = -.333$ $p = .063$	$r_s = -.015$ $p = .934$	$r_s = .710$ $p < .001$	$r_s = .260$ $p = .143$	$r_s = .357$ $p = .041$
<b>свТ %</b>	$r_s = .035$ $p = .848$	$r_s = .886$ $p < .001$	$r_s = .092$ $p = .616$	$r_s = -.325$ $p = .065$	$r_s = .052$ $p = .774$
<b>биоТ</b>	$r_s = -.387$ $p = .029$	$r_s = .103$ $p = .575$	$r_s = .709$ $p < .001$	$r_s = .325$ $p = .065$	$r_s = .440$ $p = .010$
<b>биоТ %</b>	$r_s = .098$ $p = .592$	$r_s = .989$ $p < .001$	$r_s = -.073$ $p = .690$	$r_s = -.300$ $p = .089$	$r_s = .031$ $p = .866$
<b>К/Д</b>	$r_s = -.047$ $p = .799$	$r_s = -.091$ $p = .619$	$r_s = .041$ $p = .825$	$r_s = .012$ $p = .948$	$r_s = -.027$ $p = .885$
<b>оТ / оЕ</b>	$r_s = -.863$ $p < .001$	$r_s = -.328$ $p = .067$	$r_s = .945$ $p < .001$	$r_s = .261$ $p = .149$	$r_s = .208$ $p = .254$
<b>свЕ</b>	1.000	$r_s = .120$ $p = .513$	$r_s = -.867$ $p < .001$	$r_s = -.149$ $p = .416$	$r_s = -.169$ $p = .356$
<b>свЕ %</b>		1.000	$r_s = -.088$	$r_s = -.292$	$r_s = .060$

	p=.633	p=.105	p=.746
<b>cbT / cbE</b>	1.000	$r_s=.187$ p=.307	$r_s=.254$ p=.161
<b>oT / LH</b>		1.000	$r_s=.883$ p<.001
<b>cbT / LH</b>			1.000

## VI. 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.

Нашето изследване показва че общият тестостерон е по-нисък в групата на ОКС спрямо контролите, при сходни възраст и ИТМ. Статистически значима разлика не се установи между групите на ХКС и контролите, както и между ХКС и ОКС. По отношение на фракциите на Т – свТ и биоТ по-висока стойност установихме при контролите спрямо пациентите в групите ОКС и ХКС. Аналогично на оТ, разлика в свТ и биоТ между групата на ОКС и ХКС не бе установена. Обобщено, нашите наблюдения показват, че на фона на сходен 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 и в други изследвания. (Gencer et al., 2019; Glueck et al., 1993; Pesonen et al., 2016a; Pugh et al., 2002b; Tripathi & Hegde, 1998; A. 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 статистически значима разлика между броя на болните с хипогонадизъм във всяка от трите групи. За целта използвахме прагова стойност от 9.2 nmol/l за оТ 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 оТ, повлияно от заболявания, фактори на средата, процеса на стареене и други хормонални системи. Във връзка с това са провеждани проспективни проучвания, предложени са коригирани според възрастта референтни граници. (Feldman et al., 2002b; Kelsey et al., 2014) Тези наблюдения, както и вариабилната клинична картина на мъжкия хипогонадизъм, правят характеризирането му с ясен биохимичен показател трудно. По тази причина използваме предимно абсолютните стойности на оТ и неговите фракции.

#### **1.1 Тестостерон в зависимост от вида на ОКС**

Установихме, че групата на ОКС не е хомогенна по отношение на нивата на оТ. 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 са изцяло за сметка на общия тестостерон. Подобна разлика сме открили описана само в една публикация на китайски колектив от 2011 г. (Hu et al., 2011) При категоризиране на групата ОКС в зависимост от наличието на 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 при четири от изследваните параметри: 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 с 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 отразяват 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 описана 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 описвайки 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)

Зависимост между оТ и ФИ не бе установена в никоя от изследваните групи, въпреки че подобна асоциация е обсъждана от други обсервационни изследвания и

проучвания с животински модели с противоречиви резултати (Militaru et al., 2010; Separham et al., 2017; J. Wranicz & ROSIAK, 2010)

В обобщение: допускаме, че липсата на традиционни асоциации (както с ИТМ) е вследствие на спада в Т, настъпил в хода на ОКС. Това би могло да е причина за нарушаване на обичайно наблюдаваните асоциации на оТ с някои биохимични или клинични параметри. (например 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 праговата стойност от 9.2 nmol/l. В обединената група на исхемично болните (ОКС + ХКС) се установи статистически значима разлика в нивата на оТ в групата със ЗД.

В рамките подгрупата STEMI не се установи статистически значима разлика между нивата на Т при пациенти със и без нарушения в глюкозния метаболизъм. Разлика в честотата на хипогонадизма при диабетици и недиабетици е описана от други изследователи. (A. Wang et al., 2018a) В посочената статия (A. Wang et al., 2018a) е установена по-голяма честота на пациентите с оТ <300 ng/dl (или 10.4 nmol/l) в групата с 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 оТ 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 нашето проучване спрямо цитираните от литературата. 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). Анализът, 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 в тази на ХКС и сборната група на исхемично болни (група АКБ) нивото на общия тестостерон се различава статистически значимо между пациенти със и без нарушения в глюкозния метаболизъм. Това наблюдение е на фона на сходна средна възраст и ИТМ в ХКС. То се подкрепя и от епидемиологични проучвания върху болни със захарен диабет тип 2. (К. К. Т. 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. (К. К. Т. Cheung et al., 2015) (Gencer & Mach, 2016) Допуска се, че пациентите с нарушения в глюкозния метаболизъм имат по чувствителна регулация на оста хипоталамус-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., 1978b) 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 Т 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-гонадата ОС. В други изследвания обаче дори и в групата на ОМИ е установена зависимост между оТ и ИТМ. (Pesonen et al., 2016a) За разлика от това, при пациентите с хроничен коронарен синдром се установи умерена положителна корелация на оТ с ИТМ. ( $\rho = -.491$   $p = .008$ )

Разликата между двете групи в асоциацията на оТ с ИТМ (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 след настъпване на ОКС. По ред обективни причини, посочени в глава „Методи“, бяха проследени 17 пациенти. Бяха регистрирани и твърде малко сърдечно-съдови събития за коректна статистическа обработка с валидни резултати. Предвид това нашето проспективно проследяване не дава достатъчно точна информация за прогностичната стойност на тестостерона, неговите бионалична и свободна фракция или DHEA-S.

Относно динамиката на Т, в хода на времето също не успяхме да установим статистически значима промяна и в никой от андрогените в хода на времето. Тенденциите, 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., 1978a) Благоприятната динамика в нивата на оТ след ОКС са описани от други автори след настъпване на ОКС. (Pesonen et al., 2016a; A. Wang et al., 2018a) Такива данни динамиката в 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.

В основата на динамичните промени на нивата на Т вероятно са измененията в хипоталамичната регулация при тежки системни заболявания (Langouche & van den Berghe, 2014a). При наличието на инсулинова резистентност затлъстяването и ЗД се

предполага по-ранима ХХГ ос, имаща за резултат по-трудна адаптация към острия стрес. Крайният ефект би могъл да бъде наблюдаваната от нас по-ниска стойност на оТ/ЛН в диабетната група. Една от вероятните причини е супресия вследствие на инфламаторни цитокини в Лайдиговите клетки. (Langouche & van den Berghe, 2014a) Това се подкрепя и от възможността, че ниският Т при диабетици да е вследствие на промени във функционирането на Лайдиговите клетки. Функцията на Лайдиговите клетки се определя от инфламаторни цитокини и локални растежни фактори, има наличие и на инсулинови рецептори. Тези факти и експериментални проучвания (Pitteloud et al., 2005b), доказващи връзката между инсулиновата резистентност и отговора на Лайдиговите клетки към човешки хориохгонадотропин, са в унисон с наблюдението, че инсулиновата резистентност се увеличава в хода на ОКС. В резултат на това намалява чувствителността на Лайдиговите клетки към ЛН, съответно увеличавайки съотношението оТ/ЛН за сметка както на увеличаване на числителя, така и в намаляване на знаменателя.

**В обобщение:** Установихме по-ниски нива на Т и неговите фракции в групата на ОКС, факт, отчетен и в други срезови проучвания. (Pasquali et al., 1991; Seidell et al., 1990; Simon et al., 1992) Демонстрирахме зависимост между наличието на ST-елевация при ОКС и нивата на оТ. Отдаваме спада на оТ на физиологичния стрес, предизвикан от острия сърдечно-съдов инцидент. 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 е в подкрепа на тази хипотеза. 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. (X. 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., 2001b), така и при по-възрастни (69-81 г.) (Tivesten et al., 2014a). 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 скор 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, която не е категорично доказана в литературата. В кроссекционно проучване, проведено в Италия, не е открита асоциация между ЗД и DHEA-S. (Ravaglia et al., 2002b) 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., 2005a)

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 се оказа 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**

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, според намерените от нас литературните данни, 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., 2009b), както и при смесена популация (здравни и пациенти с ХБЗ). (Yamaguchi et al., 2021) От друга страна,

скорошен метаанализ и обсервационни проучвания в популация на болни с ХБЗ, някои от които на диализно лечение, свързват хроничното бъбречно заболяване с ниски стойности на DHEA-S и oT на фона на повишен сърдечно-съдов риск. (Shemies et al., 2020; van der Burgh et al., 2022) Асоциация между хипогонадизъм и прогресията на хроничното бъбречно заболяване е установена и от друг авторски колектив. (Amirì et al., 2020) По отношение на хипогонадизма DHEA-S може да се разглежда като един от прекурсорите за синтеза на тестостерон. При пациенти със захарен диабет е установена връзка с протеинурията, допуска се протективната му роля. (Ma et al., 2022) В друго проучване е установен повишен риск от развитие на диабетно бъбречно заболяване с понижаване на DHEA-S при мъже. Същата зависимост не е била установена при жени. (X. Zhang, Xiao, Li, et al., 2022b) Необходимо е да се отбележи, че друг авторски колектив не свързва прогресията на диабетната нефропатия с половите хормони и ароматизационния индекс, без обаче да е изследван DHEA-S. (Feigerlová et al., 2017)

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 и относителната хомогенност 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 не напълно 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.

## **Обобщение:**

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. Зависимостта е 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.

## **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. В скорошно кохортно проучване е установена асоциация на ниските нива на SHBG с риска от инфаркт на миокарда. (Yeap et al., 2022) За разлика от това, в друго изследване по-високият SHBG се свързва с по-висок риск от смърт по всички причини. (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 (аланинаминотрансфераза) 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 с-м 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 не се установява разлика в нивата на SHBG между пациенти със и без ЗД ( $t=1.416$   $p=.161$ ). 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. (Q. 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. 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.

Друга статистически значима корелация, която установихме, е тази на SHBG с процентните стойности на биоТ и свТ. Въпреки по-ниската си концентрация спрямо албумина, SHBG има по-висок афинитет към Т и дихидротестостерона ( $K_a=10^9$  l/mol). (Ramachandran et al., 2019) (Mazer, 2009) Предвид това около 36% от местата за свързване на SHBG с Т са заети, а с албумина около 1% са заети от Т. Концентрацията на серумните белтъци (албумин вкл.) и свързването на Т с албумина е относително постоянно, по тази причина нивата на свободните и безналичните фракции на Т се влияят предимно от SHBG. (DUNN et al., 1981b) Именно тези зависимости определят описаната в нашите данни асоциация между SHBG и процентните стойности на свТ и биоТ.

### **3.2 SHBG и ХКС**

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. Тълкованието на този факт, както и в групата на ОКС би било, че по-високата концентрация на белтъка е причина за по-голям резерв на Т в циркулацията, съответно и по-висока стойност на оТ при измерване.

Както и в групата на ОКС при провеждане на стъпков линеен регресионен анализ, след коригиране спрямо оТ както нивата на ТГ, така и анамнезата за ЗД 2

стават статистически незначими. Положителната корелация (повишаване на SHBG с възрастта) е налице и в нашето изследване, но също губи своята значимост след коригиране спрямо oT.

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 в групата с 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 чрез 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.

В **обобщение** може да се каже, че при стабилната коронарна артериална болест установихме някои известни 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 албуминът 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.

#### **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 скоростни проспективни изследвания. (Aladio et

al., 2021b) 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. Кръвните проби за кортизол са взети заедно с останалите хормонални изследвания между 36-ия и 48-ия час от настъпването на ОКС в интервала между 7 и 8:30 ч. сутринта. По тази причина изследването на кортизола не съвпада с пика му след настъпване на ОКС (между 30 мин и 8-ия час), но е съобразено с циркадния му ритъм. (Braukyliene et al., 2021; Rao et al., 2019; Vetter et al., 1974) Това вероятно е друга причина да не потвърдим наблюденията на други авторски за корелациите на кортизола с другите показатели. Хиперкортизолизмът при пациентите с инфаркт и НАП е и в унисон с левкоцитозата наблюдавана в тази група.

## **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) Освен това албуминът е инхибитор на активирането на тромбоцитите и в това си качество – важен медиатор. (Chojkier, 2005a, 2005b) Скорешни изследвания демонстрират, че албуминът се свързва с възникването, развитието и прогнозата на АКБ. Има данни, че стойност на албумина под 35 g/l при постъпването е предиктор за развитие на СН и болнична смъртност при пациенти с ОКС. (González-Pacheco et al., 2017) 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 оТ/LH, свТ/LH, оТ/оЕ; свТ/свЕ; К/Д.

## **6.1 Общ тестостерон към LH (оТ/LH)**

### *6.1.1 оТ/LH и захарен диабет*

Отношението оТ/LH се разглежда като маркер за функционалното състояние на негативната обратна връзка, упражнявана от оТ 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 оТ/LH може да се наблюдава или вследствие на снижаване в оТ, или на повишаване на стойността на знаменателя. Трета възможност е разнопосочна промяна и в двете стойности.

В нашето изследване установихме значима разлика в отношението оТ/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 на хроничния коронарен синдром.

От друга страна, не установихме разлика в отношението оТ/LH между контроли и болни (група АКБ), както и между пациенти с ОКС и контроли. Зависимостта между оТ/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 оТ 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., 2002b) В тази ситуация не може да се изключи обусловена от възрастта разлика в оТ/LH. Фактът, че в стойността на съотношението оТ/LH между ОКС и контроли няма значима разлика на фона на сходна възраст са в подкрепа на това предположение.



Причина за различно отношение  $\text{oT/LH}$  може да бъде различната чувствителност на оста ХХГ при пациентите с нарушен глюкозен метаболизъм. По-чувствителна 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 Т 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. Разглеждани по този начин резултатите предполагат патологичен механизъм в подкрепа на нашата хипотеза относно връзката между тестостерона, инсулиновата резистентност и ССЗ.

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

При сравняване на  $\text{oT/LH}$  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 $\text{oT/LH}$ и липиден профил*

Бе установена и връзка на съотношението  $\text{oT/LH}$  с показатели на липидния профил. Както  $\text{oT/LH}$ , така и  $\text{svT/LH}$  в групата на ОКС се асоциира негативно с

триглицеридите и позитивно с HDL холестерола. Зависимостта персистира и след контролиране спрямо приема на статин. 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 Естрадиол и отношение общ тестостерон/ общ естрадиол (Т/Е)**

Естрадиолът като един от основните полови стероиди, 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 креатин фосфокиназа (КФК) и креатинкиназа МВ-фракция (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 причини 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 ОКС не установихме асоциация на отношението оТ/оЕ или свТ/свЕ с показатели на липидния профил или ПКК. В групата на ХКС обаче оТ/оЕ се асоциира положително с HDL ( $r=.381$ ,  $p=.041$ ) и негативно с левкоцитите ( $r=-.475$ ,  $p=.009$ ). Противоположна зависимост е установена от други изследователи – с 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 все пак е значим предиктор за нивата на HDL в групата ХКС.

В заключение отношението  $T/E$  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  $T/E$ , 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.

### **6.3 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  $K/D$  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. Пикът на кортизола е 30 мин – 8 часа след началото на миокардния инфаркт. Нашите изследвания са взети, както е описано в глава „Методи“, на 36-ия до 48-ия час от настъпването на инцидента. Евентуална неколнократна промяна в стойността на кортизола би изменила съотношението  $K/D$  значително. (Braukyliene et al., 2021) По тази причина моментът, в който е взет серумът за изследване на кортизол и DHEA-S, е от изключително значение за интерпретиране на резултатите. От друга страна, концентрацията на DHEA-S е по-постоянна във времето с 50 пъти по-дълъг полуживот и служи като резерв. (Klinge et al., 2018) Това предполага, че въпреки острия стрес, неговите концентрации са по-постоянни във времето. Бавният спад след настъпване на травма се вижда и в проспективно проучване върху нивата на DHEA-S в продължение на 2 седмици. (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  $K/D$  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 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 дисбаланса 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) Комбинацията от нисък DHEA-S с висок кортизол предполага изместване на метаболизма към прегненолон, намаляване на адреналния синтез на андрогени в посока към синтеза на кортикостероиди. Това 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. При болни с ИМИ отношението К/Д е било предиктор за функционално състояние на пациента след 1 година, но не и за преживяемостта. (Blum et al., 2013) Нашето проучване не включва проспективно проследяване на К/Д и нямаме сходни данни.

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.

## 7. АНКЕТЕН СПОСОБ

При наличието на хипогонадизъм симптомите на еректилна дисфункция са очаквани и това стои в основата на въпросите, използвани в androtest. Наблюдаваната силна зависимост между стойностите на андротест и IIEF5 във всички изследвани групи е очаквана, тъй като интервюто е разработено като скринингово за диагноза хипогонадизъм при болни с еректилна дисфункция.

Същественото ни наблюдение в случая се състои в това, че при болните с ОКС и ХКС няма никаква асоциация между androtest и която и да е от фракциите на Т.

Въз основа на това наблюдение можем да направим някои заключения, сравнявайки нашите данни с тези, цитирани от други изследователи. (Corona et al., 2006a; Millar et al., 2016b) Бихме могли да предположим, че липсата на такава зависимост се крие именно в особеността на популацията – наличието на ОКС или стабилна АКБ. Това допълва вече представените данни в подкрепа на хипотезата, че острият стрес по време на ОКС до голяма степен е причина за ниските нива на Т.

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).

Очаквано и в контекста на ОКС IIEF-5 корелира отрицателно с резултата от въпросниците за тревожност и депресия. (Makhlouf et al., 2007) Резултатът от HADS, от друга страна, не се асоциира с никой от хормоналните показатели или с честота на хипогонадизма в трите групи. В групата на ХКС, от друга страна, установяваме, че нивата на кортизола корелират положително с резултат на HADS за депресия. Тези неспецифични наблюдения съответстват на известната асоциация между депресия, тревожност и соматичната болестност.

## 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, промени в нивата на половите хормони представляват интерес и поради отражението им върху общото здравно състояние. Ролята на хормоналните фактори и регулацията на ендокринните оси във възникването и развитието на ССЗ е въпрос, неизяснен в достатъчна степен. Във връзка с това, проведеното от нас изследване се явява актуално, търсейки отговор на някои от поставените проблеми.

В проведеното изследване 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. Причина за това влияние на острия физиологичен стрес и исхемията са вследствие на взаимодействие с ХХГ ос. За изясняване на характера на това взаимодействие, пряк или косвен, както и свързаните механизми са необходими допълнителни изследвания.

За DHEA-S 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 се асоциира с някои утвърдени рискови характеристики на болните с ОКС и ХКС. Това по наше мнение го прави подходящ за допълнителен маркер на 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/LH 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 със 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 спрямо 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 описани асоциации представляват възможност за допълнителното определяне на рисковия профил на болния с ОКС. Те 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. Установихме по-ниски стойности на общия, свободния и бионаличния тестостерона 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 общ, свободен и бионаличен тестостерон 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 T/E, 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 oT/LH спрямо пациенти без нарушения в глюкозния метаболизъм.
4. В групата на ОКС по-високото съотношение oT/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 K/D се свързва с по-лоша рискова х-ка 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 oT 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 c-та на тропонина) спрямо общия.
2. Разликата между двете групи в асоциацията на oT 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 х-ка 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, съчетано 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.

## IX. 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 при сърдечно-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.

**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.)

## X. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Aladio, J. M., Costa, D., Matsudo, M., Pérez de la Hoz, A., González, D., Brignoli, A., Swieszkowski, S. P., & Pérez de la Hoz, R. (2021b). Cortisol-Mediated Stress Response and Mortality in Acute Coronary Syndrome. *Current Problems in Cardiology*, 46(3), 100623. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100623>
2. Altman, R., Motton, D. D., Kota, R. S., & Rutledge, J. C. (2008). Inhibition of vascular inflammation by dehydroepiandrosterone sulfate in human aortic endothelial cells: Roles of PPAR $\alpha$  and NF- $\kappa$ B. *Vascular Pharmacology*, 48(2), 76–84. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vph.2007.12.002>
3. Amiri, M., Ramezani Tehrani, F., Rahmati, M., Amanollahi Soudmand, S., Behboudi-Gandevani, S., Sabet, Z., & Azizi, F. (2020). Low serum testosterone levels and the incidence of chronic kidney disease among male adults: A prospective population-based study. *Andrology*, 8(3), 575–582. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/andr.12728>
4. ANDERSON, D. C. (1974). SEX-HORMONE-BINDING GLOBULIN. *Clinical Endocrinology*, 3(1), 69–96. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1974.tb03298.x>
5. Antonio, L., Wu, F. C. W., O'Neill, T. W., Pye, S. R., Carter, E. L., Finn, J. D., Rutter, M. K., Laurent, M. R., Huhtaniemi, I. T., Han, T. S., Lean, M. E. J., Keevil, B. G., Pendleton, N., Rastrelli, G., Forti, G., Bartfai, G., Casanueva, F. F., Kula, K., Punab, M., ... Vanderschueren, D. (2015). Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(4), 1396–1404. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4184>
6. AOKI, K., KIKUCHI, T., MUKASA, K., ITO, S., NAKAJIMA, A., SATOH, S., OKAMURA, A., & SEKIHARA, H. (2000). Dehydroepiandrosterone Suppresses Elevated Hepatic Glucose-6-phosphatase mRNA Level in C57BL/KsJ-db/db Mice. *Endocrine Journal*, 47(6), 799–804. <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.799>
7. Aoki, K., Saito, T., Satoh, S., Mukasa, K., Kaneshiro, M., Kawasaki, S., Okamura, A., & Sekihara, H. (1999). Dehydroepiandrosterone suppresses the elevated hepatic glucose-6-phosphatase and fructose-1,6-bisphosphatase activities in C57BL/KsJ-db/db mice: comparison with troglitazone. *Diabetes*, 48(8), 1579–1585. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.8.1579>
8. Aoki, K., Taniguchi, H., Ito, Y., Satoh, S., Nakamura, S., Muramatsu, K., Yamashita, R., Ito, S., Mori, Y., & Sekihara, H. (2004). Dehydroepiandrosterone decreases elevated hepatic glucose production in C57BL/KsJ-db/db mice. *Life Sciences*, 74(25), 3075–3084. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.10.031>
9. Aoki, K., & Terauchi, Y. (2018). Chapter Thirteen - Effect of Dehydroepiandrosterone (DHEA) on Diabetes Mellitus and Obesity. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins and Hormones* (Vol. 108, pp. 355–365). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.008>
10. Araujo, A. B., Dixon, J. M., Suarez, E. A., Murad, M. H., Guey, L. T., & Wittert, G. A. (2011). Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10), 3007–3019. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1137>
11. Araujo, A. B., Kupelian, V., Page, S. T., Handelsman, D. J., Bremner, W. J., & McKinlay, J. B. (2007). Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Archives of Internal Medicine*, 167(12), 1252–1260.
12. Aribas, E., Ahmadizar, F., Mutlu, U., Ikram, M. K., Bos, D., Laven, J. S. E., Klaver, C. C. W., Ikram, M. A., Roeters van Lennep, J. L., & Kavousi, M. (2022). Sex steroids and markers of micro- and macrovascular damage among women and men from the general population. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(9), 1322–1330. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa031>
13. Aribas, E., Kavousi, M., Laven, J. S. E., Ikram, M. A., & Roeters van Lennep, J. E. (2021). Aging, Cardiovascular Risk, and SHBG Levels in Men and Women From the General Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(10), 2890–2900. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab470>
14. Arlt, W., Hammer, F., Sanning, P., Butcher, S. K., Lord, J. M., Allolio, B., Annane, D., & Stewart, P. M. (2006). Dissociation of Serum Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone Sulfate in Septic Shock. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(7), 2548–2554. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2258>
15. Aryan, L., Younessi, D., Zargari, M., Banerjee, S., Agopian, J., Rahman, S., Borna, R., Ruffenach, G., Umar, S., & Eghbali, M. (2020). The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12). <https://doi.org/10.3390/ijms21124314>
16. Aversa, A., Bruzziches, R., Francomano, D., Rosano, G., Isidori, A. M., Lenzi, A., & Spera, G. (2010). Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-

- month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Sexual Medicine*, 7(10), 3495–3503. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01931.x>
17. BARBARINO, A., MARINIS, L. D. E., TOFANI, A., CASA, S. della, D'AMICO, C., MANCINI, A., CORSELLO, S. M., SCIUTO, R., & BARINI, A. (1989). Corticotropin-Releasing Hormone Inhibition of Gonadotropin Release and the Effect of Opioid Blockade. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 68(3), 523–528. <https://doi.org/10.1210/jcem-68-3-523>
  18. Barrett-Connor, E., & Goodman-Gruen, D. (1995). The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 774, 259–270. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb17386.x-i1>
  19. Barton, M., & Prossnitz, E. R. (2015). Emerging roles of GPER in diabetes and atherosclerosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 26(4), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.02.003>
  20. Basaria, S., Coviello, A. D., Travison, T. G., Storer, T. W., Farwell, W. R., Jette, A. M., Eder, R., Tennstedt, S., Ulloor, J., Zhang, A., Choong, K., Lakshman, K. M., Mazer, N. A., Miciek, R., Krasnoff, J., Elmi, A., Knapp, P. E., Brooks, B., Appleman, E., ... Bhasin, S. (2010). Adverse events associated with testosterone administration. *The New England Journal of Medicine*, 363(2), 109–122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000485>
  21. Beishuizen, A., Thijs, L. G., & Vermes, I. (2002). Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Critical Care*, 6(5), 434. <https://doi.org/10.1186/cc1530>
  22. Bell, J. R., Bernasochi, G. B., Varma, U., Raaijmakers, A. J. A., & Delbridge, L. M. D. (2013). Sex and sex hormones in cardiac stress—Mechanistic insights. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 137, 124–135. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.05.015>
  23. Bell, J. R., Porrello, E. R., Huggins, C. E., Harrap, S. B., & Delbridge, L. M. D. (2008). The intrinsic resistance of female hearts to an ischemic insult is abrogated in primary cardiac hypertrophy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 294(4), H1514–H1522. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01283.2007>
  24. Belladelli, F., del Giudice, F., Kasman, A., Salonia, A., & Eisenberg, M. L. (2021). The association between testosterone, estradiol and their ratio and mortality among US men. *Andrologia*, 53(4), e13993. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/and.13993>
  25. Bennett, N. C., Gardiner, R. A., Hooper, J. D., Johnson, D. W., & Gobe, G. C. (2010). Molecular cell biology of androgen receptor signalling. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(6), 813–827. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.11.013>
  26. Bhasin, S., Brito, J. P., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., Hodis, H. N., Matsumoto, A. M., Snyder, P. J., Swerdloff, R. S., Wu, F. C., & Yialamas, M. A. (2018a). Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(5), 1715–1744. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>
  27. Bhasin, S., Jasuja, G. K., Pencina, M., D'Agostino, R. S., Coviello, A. D., Vasani, R. S., & Travison, T. G. (2011). Sex hormone-binding globulin, but not testosterone, is associated prospectively and independently with incident metabolic syndrome in men: the framingham heart study. *Diabetes Care*, 34(11), 2464–2470. <https://doi.org/10.2337/dc11-0888>
  28. Bianchi, V. E. (2018). Testosterone, myocardial function, and mortality. *Heart Failure Reviews*, 23(5), 773–788. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9721-0>
  29. Blum, C. A., Mueller, C., Schuetz, P., Fluri, F., Trummler, M., Mueller, B., Katan, M., & Christ-Crain, M. (2013). Prognostic Value of Dehydroepiandrosterone-Sulfate and Other Parameters of Adrenal Function in Acute Ischemic Stroke. *PLoS ONE*, 8(5), e63224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063224>
  30. Boardman, H. M., Hartley, L., Eisinga, A., Main, C., Roqué i Figuls, M., Bonfill Cosp, X., Gabriel Sanchez, R., & Knight, B. (2015). Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
  31. Boden, W. E., Miller, M. G., McBride, R., Harvey, C., Snabes, M. C., Schmidt, J., McGovern, M. E., Fleg, J. L., Desvigne-Nickens, P., Anderson, T., Kashyap, M., & Probstfield, J. L. (2020). Testosterone concentrations and risk of cardiovascular events in androgen-deficient men with atherosclerotic cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 224, 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.016>
  32. Bonnet, S., Paulin, R., Sutendra, G., Dromparis, P., Roy, M., Watson, K. O., Nagendran, J., Haromy, A., Dyck, J. R. B., & Michelakis, E. D. (2009). Dehydroepiandrosterone Reverses Systemic Vascular Remodeling Through the Inhibition of the Akt/GSK3-β/NFAT Axis. *Circulation*, 120(13), 1231–1240. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.848911>
  33. Borissova, A., Christov, V., Христов, В., Kirilov, G., Кирилов, Г., Коева, Л., Коева, Л., Petkova, M., & Петкова, М. (2015). *Bulgarian Society of Endocrinology*. XX, 1–58.



34. Boscarino, J. A. (2008). Psychobiologic Predictors of Disease Mortality After Psychological Trauma. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 196(2), 100–107. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318162a9f5>
35. Brahimaj, A., Muka, T., Kavousi, M., Laven, J. S. E., Dehghan, A., & Franco, O. H. (2017). Serum dehydroepiandrosterone levels are associated with lower risk of type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Diabetologia*, 60(1), 98–106. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4136-8>
36. Bramlett, H. M. (2005). Sex differences and the effect of hormonal therapy on ischemic brain injury. *Pathophysiology*, 12(1), 17–27. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2005.02.009>
37. Brand, J. S., & van der Schouw, Y. T. (2010). Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. *International Journal of Impotence Research*, 22(2), 91–104. <https://doi.org/10.1038/ijir.2009.64>
38. Braukyliene, R., Hedayat, K., Zajanckauskiene, L., Jurenas, M., Unikas, R., Aldujeli, A., Petrokas, O., Zabiela, V., Steponaviciute, R., Vitkauskiene, A., Hedayat, B., Simonyte, S., Lesauskaite, V., Lapraz, J. C., & Zaliaduonyte, D. (2021). Prognostic Value of Cortisol Index of Endobiogeny in Acute Myocardial Infarction Patients. *Medicina*, 57(6), 602. <https://doi.org/10.3390/medicina57060602>
39. Brignardello, E., Runzo, C., Aragno, M., Catalano, M. G., Cassader, M., Perin, P. C., & Boccuzzi, G. (2007). Dehydroepiandrosterone Administration Counteracts Oxidative Imbalance and Advanced Glycation End Product Formation in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 30(11), 2922–2927. <https://doi.org/10.2337/dc07-1110>
40. Budoff, M. J., Ellenberg, S. S., Lewis, C. E., Mohler, E. R. 3rd, Wenger, N. K., Bhasin, S., Barrett-Connor, E., Swerdloff, R. S., Stephens-Shields, A., Cauley, J. A., Crandall, J. P., Cunningham, G. R., Ensrud, K. E., Gill, T. M., Matsumoto, A. M., Molitch, M. E., Nakanishi, R., Nezarat, N., Matsumoto, S., ... Snyder, P. J. (2017). Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA*, 317(7), 708–716. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.21043>
41. Butcher, S. K., Killampalli, V., Lascelles, D., Wang, K., Alpar, E. K., & Lord, J. M. (2005). Raised cortisol:DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity. *Aging Cell*, 4(6), 319–324. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2005.00178.x>
42. Butcher, S. K., & Lord, J. M. (2004). Stress responses and innate immunity: aging as a contributory factor. *Aging Cell*, 3(4), 151–160. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00103.x>
43. C., J. M., Qi, S., Markus, S., Stephanie, C., B., H. F., E., M. J., & M., R. K. (2013). Low Dehydroepiandrosterone Sulfate is Associated With Increased Risk of Ischemic Stroke Among Women. *Stroke*, 44(7), 1784–1789. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000485>
44. Cairrão, E., Alvarez, E., Santos-Silva, A. J., & Verde, I. (2008). Potassium channels are involved in testosterone-induced vasorelaxation of human umbilical artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 376(5), 375–383. <https://doi.org/10.1007/s00210-007-0213-3>
45. Calof, O. M., Singh, A. B., Lee, M. L., Kenny, A. M., Urban, R. J., Tenover, J. L., & Bhasin, S. (2005). Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(11), 1451–1457. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.11.1451>
46. Camacho, E. M., Huhtaniemi, I. T., O'Neill, T. W., Finn, J. D., Pye, S. R., Lee, D. M., Tajar, A., Bartfai, G., Boonen, S., Casanueva, F. F., Forti, G., Giwercman, A., Han, T. S., Kula, K., Keevil, B., Lean, M. E., Pendleton, N., Punab, M., Vanderschueren, D., & Wu, F. C. W. (2013). Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *European Journal of Endocrinology*, 168(3), 445–455. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0890>
47. Canoy, D., Barber, T. M., Pouta, A., Hartikainen, A. L., McCarthy, M. I., Franks, S., Järvelin, M. R., Tapanainen, J. S., Ruokonen, A., Huhtaniemi, I. T., & Martikainen, H. (2014). Serum sex hormone-binding globulin and testosterone in relation to cardiovascular disease risk factors in young men: a population-based study. *European Journal of Endocrinology*, 170(6), 863–872. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1046>
48. Cappola, A. R., Xue, Q.-L., Walston, J. D., Leng, S. X., Ferrucci, L., Guralnik, J., & Fried, L. P. (2006). DHEAS Levels and Mortality in Disabled Older Women: The Women's Health and Aging Study I. *The Journals of Gerontology: Series A*, 61(9), 957–962. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.9.957>
49. Carrero, J. J., Bárány, P., Yilmaz, M. I., Qureshi, A. R., Sonmez, A., Heimbürger, O., Ozgurtas, T., Yenicesu, M., Lindholm, B., & Stenvinkel, P. (2012). Testosterone deficiency is a cause of

- anaemia and reduced responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in men with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(2), 709–715. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr288>
50. Ceballos, G., Figueroa, L., Rubio, I., Gallo, G., Garcia, A., Martinez, A., Yañez, R., Perez, J., Morato, T., & Chamorro, G. (1999). Acute and nongenomic effects of testosterone on isolated and perfused rat heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 33(5), 691–697. <https://doi.org/10.1097/00005344-199905000-00003>
  51. Ceruti, J. M., Leirós, G. J., & Balañá, M. E. (2018). Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 465, 122–133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.009>
  52. Chan, M. Y., Sun, J. L., Newby, L. K., Shaw, L. K., Lin, M., Peterson, E. D., Califf, R. M., Kong, D. F., & Roe, M. T. (2009). Long-Term Mortality of Patients Undergoing Cardiac Catheterization for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 119(24), 3110–3117. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799981>
  53. Chan, Y. X., Knuiiman, M. W., Hung, J., Divitini, M. L., Beilby, J. P., Handelsman, D. J., Beilin, J., McQuillan, B., & Yeap, B. B. (2016). Neutral associations of testosterone, dihydrotestosterone and estradiol with fatal and non-fatal cardiovascular events, and mortality in men aged 17-97 years. *Clinical Endocrinology*, 85(4), 575–582. <https://doi.org/10.1111/cen.13089>
  54. Charbit, B., Christin-Maitre, S., Démolis, J.-L., Soustre, E., Young, J., & Funck-Brentano, C. (2009). Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men. *The American Journal of Cardiology*, 103(6), 887–890. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.041>
  55. Cheetham, T. C., An, J., Jacobsen, S. J., Niu, F., Sidney, S., Quesenberry, C. P., & VanDenEeden, S. K. (2017). Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. *JAMA Internal Medicine*, 177(4), 491–499. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9546>
  56. Chen, C.-C., Lin, C.-C., & Lee, T.-M. (2010). 17 $\beta$ -estradiol decreases vulnerability to ventricular arrhythmias by preserving Connexin43 protein in infarcted rats. *European Journal of Pharmacology*, 629(1), 73–81. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.11.050>
  57. Chen, Y., Zeleniuch-Jacquotte, A., Arslan, A. A., Wojcik, O., Toniolo, P., Shore, R. E., Levitz, M., & Koenig, K. L. (2011). Endogenous hormones and coronary heart disease in postmenopausal women. *Atherosclerosis*, 216(2), 414–419. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.053>
  58. Cheung, A. S., Hoermann, R., Dupuis, P., Joon, D. L., Zajac, J. D., & Grossmann, M. (2016). Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *European Journal of Endocrinology*, 175(3), 229–237. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0200>
  59. Cheung, K. K. T., Luk, A. O. Y., So, W. Y., Ma, R. C. W., Kong, A. P. S., Chow, F. C. C., & Chan, J. C. N. (2015). Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *Journal of Diabetes Investigation*, 6(2), 112–123.
  60. Choi, J.-W., Ryoo, I. W., Hong, J. Y., Lee, K.-Y., Nam, H. S., Kim, W. C., Oh, S.-H., Kang, J., Lee, H. Y., Na, S.-J., Heo, J. H., & Lee, K. O. (2021). Clinical impact of estradiol/testosterone ratio in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurology*, 21(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02116-9>
  61. Chojkier, M. (2005a). Inhibition of Albumin Synthesis in Chronic Diseases. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 39(4), S143–S146. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000155514.17715.39>
  62. Chojkier, M. (2005b). Inhibition of Albumin Synthesis in Chronic Diseases. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 39(4), S143–S146. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000155514.17715.39>
  63. Chosich, J., Bradford, A. P., Allshouse, A. A., Reusch, J. E. B., Santoro, N., & Schauer, I. E. (2017). Acute recapitulation of the hyperinsulinemia and hyperlipidemia characteristic of metabolic syndrome suppresses gonadotropins. *Obesity*, 25(3), 553–560. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/oby.21754>
  64. Chou, T. M., Sudhir, K., Hutchison, S. J., Ko, E., Amidon, T. M., Collins, P., & Chatterjee, K. (1996). Testosterone Induces Dilation of Canine Coronary Conductance and Resistance Arteries In Vivo. *Circulation*, 94(10), 2614–2619. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.10.2614>
  65. Christeff, N., Benassayag, C., Carli-Vielle, C., Carli, A., & Nunez, E. A. (1988). Elevated oestrogen and reduced testosterone levels in the serum of male septic shock patients. *Journal of Steroid Biochemistry*, 29(4), 435–440. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(88\)90254-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(88)90254-3)
  66. Chu, L.-W., Tam, S., Wong, R. L. C., Yik, P.-Y., Song, Y., Cheung, B. M. Y., Morley, J. E., & Lam, K. S. L. (2010). Bioavailable Testosterone Predicts a Lower Risk of Alzheimer's Disease in Older Men. *Journal of Alzheimer's Disease*, 21, 1335–1345. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100027>
  67. Clarke, I. J., Bartolini, D., Conductier, G., & Henry, B. A. (2016). Stress Increases Gonadotropin Inhibitory Hormone Cell Activity and Input to GnRH Cells in Ewes. *Endocrinology*, 157(11), 4339–4350. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1513>

68. Collins, P., Rosano, G. M. C., Sarrel, P. M., Ulrich, L., Adamopoulos, S., Beale, C. M., McNeill, J. G., & Poole-Wilson, P. A. (1995). Estradiol Attenuates Acetylcholine-Induced Coronary Arterial Constriction in Women but Not Men With Coronary Heart Disease. *Circulation*, *92*(1), 24–30. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.1.24>
69. Contoreggi, C. S., Blackman, M. R., Andres, R., Muller, D. C., Lakatta, E. G., Fleg, J. L., & Harman, S. M. (1990). Plasma levels of estradiol, testosterone, and DHEAS do not predict risk of coronary artery disease in men. *Journal of Andrology*, *11*(5), 460–470.
70. Cooper, L. A., Page, S. T., Amory, J. K., Anawalt, B. D., & Matsumoto, A. M. (2015). The association of obesity with sex hormone-binding globulin is stronger than the association with ageing—implications for the interpretation of total testosterone measurements. *Clinical Endocrinology*, *83*(6), 828–833. <https://doi.org/10.1111/cen.12768>
71. Corona, G., Goulis, D. G., Huhtaniemi, I., Zitzmann, M., Toppari, J., Forti, G., Vanderschueren, D., & Wu, F. C. (2020). European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*, *8*(5), 970–987. <https://doi.org/10.1111/andr.12770>
72. Corona, G., Mannucci, E., Lotti, F., Fisher, A. D., Bandini, E., Balercia, G., Forti, G., & Maggi, M. (2009). Pulse pressure, an index of arterial stiffness, is associated with androgen deficiency and impaired penile blood flow in men with ED. *The Journal of Sexual Medicine*, *6*(1), 285–293. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01059.x>
73. Corona, G., Mannucci, E., Petrone, L., Balercia, G., Fisher, A. D., Chiarini, V., Forti, G., & Maggi, M. (2006a). ANDROTEST © : A Structured Interview for the Screening of Hypogonadism in Patients with Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*, *3*(4), 706–715. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00262.x>
74. Corona, G., Maseroli, E., Rastrelli, G., Sforza, A., Forti, G., Mannucci, E., & Maggi, M. (2014). Characteristics of Compensated Hypogonadism in Patients with Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*, *11*(7), 1823–1834. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jsm.12549>
75. Corona, G., Monami, M., Rastrelli, G., Aversa, A., Sforza, A., Lenzi, A., Forti, G., Mannucci, E., & Maggi, M. (2011). Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *International Journal of Andrology*, *34*(6pt1), 528–540. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01117.x>
76. Corona, G., Rastrelli, G., Di Pasquale, G., Sforza, A., Mannucci, E., & Maggi, M. (2018). Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *The Journal of Sexual Medicine*, *15*(6), 820–838. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.04.641>
77. Corona, G., Rastrelli, G., Giagulli, V. A., Sila, A., Sforza, A., Forti, G., Mannucci, E., & Maggi, M. (2013). Dehydroepiandrosterone Supplementation in Elderly Men: A Meta-Analysis Study of Placebo-Controlled Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(9), 3615–3626. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1358>
78. Corona, G., Rastrelli, G., Maseroli, E., Fralassi, N., Sforza, A., Forti, G., Mannucci, E., & Maggi, M. (2014). Low testosterone syndrome protects subjects with high cardiovascular risk burden from major adverse cardiovascular events. *Andrology*, *2*(5), 741–747. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00241.x>
79. Corona, G., Rastrelli, G., Monami, M., Saad, F., Luconi, M., Lucchese, M., Facchiano, E., Sforza, A., Forti, G., Mannucci, E., & Maggi, M. (2013). Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, *168*(6), 829–843. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0955>
80. Corona, G., Rastrelli, G., Vignozzi, L., Mannucci, E., & Maggi, M. (2011). Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *25*(2), 337–353. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.07.002>
81. Corona, G., Torres, L. O., & Maggi, M. (2020). Testosterone Therapy: What We Have Learned From Trials. *The Journal of Sexual Medicine*, *17*(3), 447–460. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.11.270>
82. Corrales, J. J., Almeida, M., Miralles, J. M., & Orfao, A. (2009). Persistence of androgenic effects on the production of proinflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells after withdrawal of testosterone treatment in aging type 2 diabetic men with partial androgen deficiency. *Fertility and Sterility*, *92*(1), 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.040>
83. Creatsa, M., Armeni, E., Stamatelopoulos, K., Rizos, D., Georgiopoulos, G., Kazani, M., Alexandrou, A., Dendrinou, S., Augoulea, A., Papamichael, C., & Lambrioudaki, I. (2012). Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *61*(2), 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.06.005>
84. Crisostomo, P. R., Wang, M., Wairiuko, G. M., Morrell, E. D., & Meldrum, D. R. (2006). Brief exposure to exogenous testosterone increases death signaling and adversely affects myocardial

- function after ischemia. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 290(5), R1168-74. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00833.2005>
85. Dandona, P., & Dhindsa, S. (2011). Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(9), 2643–2651.
  86. Davey, R. A., & Grossmann, M. (2016). Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 37(1), 3–15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057074>
  87. de Castro, R., Ruiz, D., Lavín, B.-A., Lamsfus, J. Á., Vázquez, L., Montalban, C., Marcano, G., Sarabia, R., Paz-Zulueta, M., Blanco, C., & Santibáñez, M. (2019). Cortisol and adrenal androgens as independent predictors of mortality in septic patients. *PLOS ONE*, 14(4), e0214312-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214312>
  88. de Pergola, G. (2000). The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *International Journal of Obesity*, 24(2), S59–S63. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801280>
  89. Dhatariya, K., Bigelow, M. L., & Nair, K. S. (2005). Effect of Dehydroepiandrosterone Replacement on Insulin Sensitivity and Lipids in Hypoadrenal Women. *Diabetes*, 54(3), 765 LP – 769. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.3.765>
  90. Dhindsa, S., Furlanetto, R., Vora, M., Ghanim, H., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2011). Low estradiol concentrations in men with subnormal testosterone concentrations and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34(8), 1854–1859. <https://doi.org/10.2337/dc11-0208>
  91. Dhindsa, S., Ghanim, H., Batra, M., & Dandona, P. (2018). Hypogonadotropic Hypogonadism in Men With Diabetes. *Diabetes Care*, 41(7), 1516–1525. <https://doi.org/10.2337/dc17-2510>
  92. Dhindsa, S., Ghanim, H., Batra, M., Kuhadiya, N. D., Abuaysheh, S., Sandhu, S., Green, K., Makdissi, A., Hejna, J., Chaudhuri, A., Punyanitya, M., & Dandona, P. (2016). Insulin Resistance and Inflammation in Hypogonadotropic Hypogonadism and Their Reduction After Testosterone Replacement in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 39(1), 82–91. <https://doi.org/10.2337/dc15-1518>
  93. Dimopoulou, C., Goulis, D. G., Corona, G., & Maggi, M. (2018). The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 86, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.03.024>
  94. Doevendans, P. A., Gorgels, A. P., van der Zee, R., Partouns, J., Baer, F. W., & Wellens, H. J. J. (1995). Electrocardiographic diagnosis of reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 75(17), 1206–1210. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80763-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80763-2)
  95. DUNN, J. F., NISULA, B. C., & RODBARD, D. (1981a). Transport of Steroid Hormones: Binding of 21 Endogenous Steroids to Both Testosterone-Binding Globulin and Corticosteroid-Binding Globulin in Human Plasma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 53(1), 58–68. <https://doi.org/10.1210/jcem-53-1-58>
  96. Ebrahimi, F., Urwyler, S. A., Straumann, S., Doerpfeld, S., Bernasconi, L., Neyer, P., Schuetz, P., Mueller, B., Donath, M. Y., & Christ-Crain, M. (2018). IL-1 Antagonism in Men With Metabolic Syndrome and Low Testosterone: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(9), 3466–3476. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00739>
  97. Eckardstein, A. von, & Wu, F. C. W. (2003). Testosterone and atherosclerosis. *Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 13 Suppl A, S72-84. [https://doi.org/10.1016/s1096-6374\(03\)00059-5](https://doi.org/10.1016/s1096-6374(03)00059-5)
  98. Elizabeth, B.-C., & Deborah, G.-G. (1995). Dehydroepiandrosterone Sulfate Does Not Predict Cardiovascular Death in Postmenopausal Women. *Circulation*, 91(6), 1757–1760. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.6.1757>
  99. Elraiyah, T., Sonbol, M. B., Wang, Z., Khairalseed, T., Asi, N., Undavalli, C., Nabhan, M., Altayar, O., Prokop, L., Montori, V. M., & Murad, M. H. (2014). The Benefits and Harms of Systemic Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Postmenopausal Women With Normal Adrenal Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(10), 3536–3542. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2261>
  100. El-Sakka, A. I. (2018). Dehydroepiandrosterone and Erectile Function: A Review. *The World Journal of Men's Health*, 36(3), 183. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180005>
  101. El-Zawawy, H. T., El-Aghoury, A. A., Katri, K. M., El-Sharkawy, E. M., & Gad, S. M. S. (2022). Cortisol/DHEA ratio in morbidly obese patients before and after bariatric surgery: Relation to metabolic parameters and cardiovascular performance. *International Journal of Obesity*, 46(2), 381–392. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00997-x>
  102. English, K. M., Steeds, R. P., Jones, T. H., Diver, M. J., & Channer, K. S. (2000). Low-Dose Transdermal Testosterone Therapy Improves Angina Threshold in Men With Chronic Stable Angina. *Circulation*, 102(16), 1906–1911. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.16.1906>

103. Feigerlová, E., Saulnier, P.-J., Gourdy, P., Roussel, R., Halimi, J.-M., Gand, E., Dardari, D., Guerci, B., Sosner, P., Marre, M., Zaoui, P., Ragot, S., & Hadjadj, S. (2017). Sex hormone levels are not associated with progression of renal disease in male patients with T2DM. *Diabetes & Metabolism*, 43(2), 140–145. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.05.012>
104. Feldman, H. A., Johannes, C. B., Araujo, A. B., Mohr, B. A., Longcope, C., & McKinlay, J. B. (2001a). Low Dehydroepiandrosterone and Ischemic Heart Disease in Middle-aged Men: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. *American Journal of Epidemiology*, 153(1), 79–89. <https://doi.org/10.1093/aje/153.1.79>
105. Feldman, H. A., Johannes, C. B., Araujo, A. B., Mohr, B. A., Longcope, C., & McKinlay, J. B. (2001b). Low Dehydroepiandrosterone and Ischemic Heart Disease in Middle-aged Men: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. *American Journal of Epidemiology*, 153(1), 79–89. <https://doi.org/10.1093/aje/153.1.79>
106. Feldman, H. A., Longcope, C., Derby, C. A., Johannes, C. B., Araujo, A. B., Coviello, A. D., Bremner, W. J., & McKinlay, J. B. (2002a). Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(2), 589–598. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>
107. Feldman, H. A., Longcope, C., Derby, C. A., Johannes, C. B., Araujo, A. B., Coviello, A. D., Bremner, W. J., & McKinlay, J. B. (2002b). Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 589–598. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>
108. Ferrara, L. A., Russo, B. F., Gente, R., Esposito, G., Rapacciuolo, A., & de Simone, G. (2013). STEMI and NSTEMI: A mono versus a multivessel disease? *International Journal of Cardiology*, 168(3), 2905–2906. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.154>
109. Filardo, E. J., Quinn, J. A., Frackelton Jr., A. R., & Bland, K. I. (2002). Estrogen Action Via the G Protein-Coupled Receptor, GPR30: Stimulation of Adenylyl Cyclase and cAMP-Mediated Attenuation of the Epidermal Growth Factor Receptor-to-MAPK Signaling Axis. *Molecular Endocrinology*, 16(1), 70–84. <https://doi.org/10.1210/mend.16.1.0758>
110. Finkle, W. D., Greenland, S., Ridgeway, G. K., Adams, J. L., Frasco, M. A., Cook, M. B., Fraumeni, J. F. J., & Hoover, R. N. (2014). Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PloS One*, 9(1), e85805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085805>
111. Firtser, S., Juonala, M., Magnussen, C. G., Jula, A., Loo, B.-M., Marniemi, J., Viikari, J. S. A., Toppari, J., Perheentupa, A., Hutri-Kähönen, N., & Raitakari, O. T. (2012). Relation of total and free testosterone and sex hormone-binding globulin with cardiovascular risk factors in men aged 24–45 years. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*, 222(1), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.020>
112. Fliers, E., & Boelen, A. (2021). An update on non-thyroidal illness syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(8), 1597–1607. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01482-4>
113. Foradori, C. D., Weiser, M. J., & Handa, R. J. (2008). Non-genomic actions of androgens. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(2), 169–181. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005>
114. Fortepiani, L. A., Yanes, L., Zhang, H., Racusen, L. C., & Reckelhoff, J. F. (2003). Role of Androgens in Mediating Renal Injury in Aging SHR. *Hypertension*, 42(5), 952–955. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000099241.53121.7F>
115. Fortunati, N. (1999). Sex Hormone-Binding Globulin: Not only a transport protein. What news is around the corner? *Journal of Endocrinological Investigation*, 22(3), 223–234. <https://doi.org/10.1007/BF03343547>
116. Fuentes, N., & Silveyra, P. (2019). Estrogen receptor signaling mechanisms. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 116, 135–170. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
117. Fukui, M., Kitagawa, Y., Kamiuchi, K., Hasegawa, G., Yoshikawa, T., & Nakamura, N. (2006). Low serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration is a predictor for deterioration of urinary albumin excretion in male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 73(1), 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.11.006>
118. Garate-Carrillo, A., Gonzalez, J., Ceballos, G., Ramirez-Sanchez, I., & Villarreal, F. (2020). Sex related differences in the pathogenesis of organ fibrosis. *Translational Research*, 222, 41–55. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.03.008>
119. Garcia, M., Mulvagh, S. L., Bairey Merz, C. N., Buring, J. E., & Manson, J. E. (2016). Cardiovascular Disease in Women. *Circulation Research*, 118(8), 1273–1293. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307547>
120. Gencer, B., Bonomi, M., Adorni, M. P., Sirtori, C. R., Mach, F., & Ruscica, M. (2021). Cardiovascular risk and testosterone - from subclinical atherosclerosis to lipoprotein function to

- heart failure. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 22(2), 257–274.  
<https://doi.org/10.1007/s11154-021-09628-2>
121. Gencer, B., & Mach, F. (2016). Testosterone: a hormone preventing cardiovascular disease or a therapy increasing cardiovascular events? *European Heart Journal*, 37(48), 3569–3575.
  122. Gencer, B., Vuilleumier, N., Nanchen, D., Collet, T.-H., Klingenberg, R., Räber, L., Auer, R., Carballo, D., Carballo, S., Aghlmandi, S., Heg, D., Windecker, S., Lüscher, T. F., Matter, C. M., Rodondi, N., & Mach, F. (2019). Prognostic value of total testosterone levels in patients with acute coronary syndromes. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2047487319853343.  
<https://doi.org/10.1177/2047487319853343>
  123. Gencer, B., Vuilleumier, N., Nanchen, D., Collet, T.-H., Klingenberg, R., Räber, L., Auer, R., Carballo, D., Carballo, S., Aghlmandi, S., Heg, D., Windecker, S., Lüscher, T. F., Matter, C. M., Rodondi, N., & Mach, F. (2021). Prognostic value of total testosterone levels in patients with acute coronary syndromes. *European Journal of Preventive Cardiology*, 28(2), 235–242.  
<https://doi.org/10.1177/2047487319853343>
  124. Ghanim, H., Dhindsa, S., Abuaysheh, S., Batra, M., Kuhadiya, N. D., Makdissi, A., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2018). Diminished androgen and estrogen receptors and aromatase levels in hypogonadal diabetic men: reversal with testosterone. *European Journal of Endocrinology*, 178(3), 277–283. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0673>
  125. Gianatti, E. J., Dupuis, P., Hoermann, R., Strauss, B. J., Wentworth, J. M., Zajac, J. D., & Grossmann, M. (2014). Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 37(8), 2098–2107.  
<https://doi.org/10.2337/dc13-2845>
  126. Glueck, C. J., Glueck, H. I., Stroop, D., Speirs, J., Hamer, T., & Tracy, T. (1993). Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyperlipidemic men. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 122(4), 412–420.
  127. Golden, K. L., Marsh, J. D., Jiang, Y., & Moulden, J. (2005). Acute actions of testosterone on contractile function of isolated rat ventricular myocytes. *European Journal of Endocrinology*, 152(3), 479–483. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01845>
  128. Goldman, A. L., Bhasin, S., Wu, F. C. W., Krishna, M., Matsumoto, A. M., & Jasuja, R. (2017). A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. *Endocrine Reviews*, 38(4), 302–324. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00025>
  129. Gómez-Santos, C., Hernández-Morante, J. J., Tébar, F. J., Granero, E., & Garaulet, M. (2012). Differential effect of oral dehydroepiandrosterone-sulphate on metabolic syndrome features in pre- and postmenopausal obese women. *Clinical Endocrinology*, 77(4), 548–554.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04306.x>
  130. González-Pacheco, H., Amezcua-Guerra, L. M., Sandoval, J., Martínez-Sánchez, C., Ortiz-León, X. A., Peña-Cabral, M. A., & Bojalil, R. (2017). Prognostic Implications of Serum Albumin Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Cardiology*, 119(7), 951–958.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.054>
  131. Goodman, R. L., Holaskova, I., Nestor, C. C., Connors, J. M., Billings, H. J., Valent, M., Lehman, M. N., & Hileman, S. M. (2011). Evidence that the Arcuate Nucleus Is an Important Site of Progesterone Negative Feedback in the Ewe. *Endocrinology*, 152(9), 3451–3460.  
<https://doi.org/10.1210/en.2011-0195>
  132. Groban, L., Tran, Q.-K., Ferrario, C. M., Sun, X., Cheng, C. P., Kitzman, D. W., Wang, H., & Lindsey, S. H. (2020). Female Heart Health: Is GPER the Missing Link? . In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 10).
  133. Grossmann, M. (2011). Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(8), 2341–2353.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0118>
  134. Grossmann, M. (2018). Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clinical Endocrinology*, 89(1), 11–21. <https://doi.org/10.1111/cen.13723>
  135. Grossmann, M., & Matsumoto, A. M. (2017). A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(3), 1067–1075. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3580>
  136. Grossmann, M., Ng Tang Fui, M., & Cheung, A. S. (2020). Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*, 8(6), 1519–1529. <https://doi.org/10.1111/andr.12705>
  137. Grossmann, M., Thomas, M. C., Panagiotopoulos, S., Sharpe, K., Macisaac, R. J., Clarke, S., Zajac, J. D., & Jerums, G. (2008). Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(5), 1834–1840. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2177>
  138. GUO, C., ZHANG, S., ZHANG, J., LIU, H., LI, P., LIU, H., & WANG, Y. (2014). Correlation between the severity of coronary artery lesions and levels of estrogen, hs-CRP and MMP-9. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(5), 1177–1180. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1565>

139. Gururani, K., Jose, J., & George, P. v. (2016). Testosterone as a marker of coronary artery disease severity in middle aged males. *Indian Heart Journal*, *68*, S16–S20. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.07.002>
140. Gyawali, P., Martin, S. A., Heilbronn, L. K., Vincent, A. D., Jenkins, A. J., Januszewski, A. S., Taylor, A. W., Adams, R. J. T., O'Loughlin, P. D., & Wittert, G. A. (2018). Cross-sectional and longitudinal determinants of serum sex hormone binding globulin (SHBG) in a cohort of community-dwelling men. *PLOS ONE*, *13*(7), e0200078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200078>
141. Gyawali, P., Martin, S. A., Heilbronn, L. K., Vincent, A. D., Taylor, A. W., Adams, R. J. T., O'Loughlin, P. D., & Wittert, G. A. (2018). The role of sex hormone-binding globulin (SHBG), testosterone, and other sex steroids, on the development of type 2 diabetes in a cohort of community-dwelling middle-aged to elderly men. *Acta Diabetologica*, *55*(8), 861–872. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1163-6>
142. Hackett, G., Heald, A. H., Sinclair, A., Jones, P. W., Strange, R. C., & Ramachandran, S. (2016). Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins. *International Journal of Clinical Practice*, *70*(3), 244–253. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ijcp.12779>
143. Haffner, S. M., Moss, S. E., Klein, B. E., & Klein, R. (1996). Sex hormones and DHEA-SO4 in relation to ischemic heart disease mortality in diabetic subjects. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, *19*(10), 1045–1050. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.10.1045>
144. Hamada, H., Kim, M. K., Iwakura, A., Ii, M., Thorne, T., Qin, G., Asai, J., Tsutsumi, Y., Sekiguchi, H., Silver, M., Wecker, A., Bord, E., Zhu, Y., Kishore, R., & Losordo, D. W. (2006). Estrogen Receptors  $\alpha$  and  $\beta$  Mediate Contribution of Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cells to Functional Recovery After Myocardial Infarction. *Circulation*, *114*(21), 2261–2270. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.631465>
145. Handa, R. J., Nunley, K. M., Lorens, S. A., Louie, J. P., McGivern, R. F., & Bollnow, M. R. (1994). Androgen regulation of adrenocorticotropin and corticosterone secretion in the male rat following novelty and foot shock stressors. *Physiology & Behavior*, *55*(1), 117–124. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90018-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90018-3)
146. Handa, R. J., & Weiser, M. J. (2014d). Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *35*(2), 197–220. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.11.001>
147. Harman, S. M., Metter, E. J., Tobin, J. D., Pearson, J., & Blackman, M. R. (2001). Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(2), 724–731. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7219>
148. Hartmut, H., Christina, L., Beate, H., Klaus-Dieter, S., & Wolfgang, W. (2001). Effect of Testosterone on Plaque Development and Androgen Receptor Expression in the Arterial Vessel Wall. *Circulation*, *103*(10), 1382–1385. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.10.1382>
149. Hautanen, A. (2000). Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *International Journal of Obesity*, *24*, S64–S70. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801281>
150. Hazeldine, J., Arlt, W., & Lord, J. M. (2010). Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *120*(2), 127–136. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.12.016>
151. Heinemann, L. A. J., Zimmermann, T., Vermeulen, A., Thiel, C., & Hummel, W. (1999). A new 'aging males' symptoms' rating scale. *The Aging Male*, *2*(2), 105–114. <https://doi.org/10.3109/13685539909003173>
152. Hennebert, O., Chalbot, S., Alran, S., & Morfin, R. (2007). Dehydroepiandrosterone 7 $\alpha$ -hydroxylation in human tissues: Possible interference with type 1 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-mediated processes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *104*(3), 326–333. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.03.026>
153. Herbison, A. E. (1998). Multimodal Influence of Estrogen upon Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons. *Endocrine Reviews*, *19*(3), 302–330. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0332>
154. Herring, M. J., Oskui, P. M., Hale, S. L., & Kloner, R. A. (2022). Testosterone and the Cardiovascular System: A Comprehensive Review of the Basic Science Literature. *Journal of the American Heart Association*, *2*(4), e000271. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000271>
155. Ho, C.-H., Wu, C.-C., Lee, M.-C., Huang, P.-H., Chen, J.-T., Liu, S.-P., & Liao, P.-W. (2019). The Association of Serum Testosterone Levels With Recurrence and Mortality After Acute Ischemic Stroke in Males. *American Journal of Men's Health*, *13*(3), 1557988319847097. <https://doi.org/10.1177/1557988319847097>
156. Hotta, Y., Kataoka, T., & Kimura, K. (2019). Testosterone Deficiency and Endothelial Dysfunction: Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine, and Endothelial Progenitor Cells. *Sexual Medicine Reviews*, *7*(4), 661–668. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.02.005>

157. Hsu, B., Cumming, R. G., Blyth, F. M., Naganathan, V., Waite, L. M., le Couteur, D. G., Seibel, M. J., & Handelsman, D. J. (2018). Evaluating Calculated Free Testosterone as a Predictor of Morbidity and Mortality Independent of Testosterone for Cross-sectional and 5-Year Longitudinal Health Outcomes in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(6), 729–736. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx170>
158. Hu, X., Rui, L., Zhu, T., Xia, H., Yang, X., Wang, X., Liu, H., Lu, Z., & Jiang, H. (2011). Low testosterone level in middle-aged male patients with coronary artery disease. *European Journal of Internal Medicine*, 22(6), e133–e136. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.08.016>
159. Huhtaniemi, I. T., Tajar, A., Lee, D. M., O'Neill, T. W., Finn, J. D., Bartfai, G., Boonen, S., Casanueva, F. F., Giwercman, A., Han, T. S., Kula, K., Labrie, F., Lean, M. E. J., Pendleton, N., Punab, M., Silman, A. J., Vanderschueren, D., Forti, G., & Wu, F. C. W. (2012). Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *European Journal of Endocrinology*, 166(6), 983–991. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1051>
160. Hyde, Z., Norman, P. E., Flicker, L., Hankey, G. J., Almeida, O. P., McCaul, K. A., Chubb, S. A. P., & Yeap, B. B. (2012). Low Free Testosterone Predicts Mortality from Cardiovascular Disease But Not Other Causes: The Health in Men Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(1), 179–189. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1617>
161. Iervasi, G., Pingitore, A., Landi, P., Raciti, M., Ripoli, A., Scarlattini, M., L'Abbate, A., & Donato, L. (2003). Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*, 107(5), 708–713. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000048124.64204.3f>
162. Jaffe, M. D. (1977). Effect of testosterone cypionate on postexercise ST segment depression. *British Heart Journal*, 39(11), 1217 LP – 1222. <https://doi.org/10.1136/hrt.39.11.1217>
163. Jahn, M. P., Jacob, M. H. V. M., Gomes, L. F., Duarte, R., da Rosa Araújo, A. S., Belló-Klein, A., Ribeiro, M. F. M., & Kucharski, L. C. (2010). The effect of long-term DHEA treatment on glucose metabolism, hydrogen peroxide and thioredoxin levels in the skeletal muscle of diabetic rats. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 120(1), 38–44. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.015>
164. Jankowski, C. M., Gozansky, W. S., van Pelt, R. E., Wolfe, P., Schwartz, R. S., & Kohrt, W. M. (2011). Oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults: effects on central adiposity, glucose metabolism and blood lipids. *Clinical Endocrinology*, 75(4), 456–463. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04073.x>
165. Jaruvongvanich, V., Sanguankeo, A., Riangwiwat, T., & Upala, S. (2017). Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Hepatology*, 16(3), 382–394. <https://doi.org/https://doi.org/10.5604/01.3001.0009.8593>
166. Jaspers, L., Dhana, K., Muka, T., Meun, C., Kieft-de Jong, J. C., Hofman, A., Laven, J. S. E., Franco, O. H., & Kavousi, M. (2016). Sex Steroids, Sex Hormone-Binding Globulin and Cardiovascular Health in Men and Postmenopausal Women: The Rotterdam Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(7), 2844–2852. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1435>
167. Jazbutyte, V., Arias-Loza, P. A., Hu, K., Widder, J., Govindaraj, V., von Poser-Klein, C., Bauersachs, J., Fritzemeier, K.-H., Hegele-Hartung, C., Neyses, L., Ertl, G., & Pelzer, T. (2008). Ligand-dependent activation of ER{beta} lowers blood pressure and attenuates cardiac hypertrophy in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular Research*, 77(4), 774–781. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvm081>
168. Jia, G., Aroor, A. R., & Sowers, J. R. (2014). Chapter Nine - Estrogen and Mitochondria Function in Cardiorenal Metabolic Syndrome. In H. D. B. T.-P. in M. B. and T. S. Osiewacz (Ed.), *The Mitochondrion in Aging and Disease* (Vol. 127, pp. 229–249). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394625-6.00009-X>
169. Jia, X., Sun, C., Tang, O., Gorlov, I., Nambi, V., Virani, S. S., Villareal, D. T., Taffet, G. E., Yu, B., Bressler, J., Boerwinkle, E., Windham, B. G., de Lemos, J. A., Matsushita, K., Selvin, E., Michos, E. D., Hoogeveen, R. C., & Ballantyne, C. M. (2020). Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate and Cardiovascular Disease Risk in Older Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(12), e4304–e4327. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa518>
170. Johannes, C. B., Stellato, R. K., Feldman, H. A., Longcope, C., & McKinlay, J. B. (1999). Relation of Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone Sulfate with Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: Longitudinal Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 52(2), 95–103. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00144-9](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00144-9)
171. Joseph, D., & Whirledge, S. (2017b). Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2224. <https://doi.org/10.3390/ijms18102224>



172. Joyce, K. E., Biggs, M. L., Djoussé, L., Ix, J. H., Kizer, J. R., Siscovick, D. S., Shores, M. M., Matsumoto, A. M., & Mukamal, K. J. (2017). Testosterone, Dihydrotestosterone, Sex Hormone-Binding Globulin, and Incident Diabetes Among Older Men: The Cardiovascular Health Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *102*(1), 33–39. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2623>
173. Kajita, K., Ishizuka, T., Mune, T., Miura, A., Ishizawa, M., Kanoh, Y., Kawai, Y., Natsume, Y., & Yasuda, K. (2003). Dehydroepiandrosterone Down-Regulates the Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  in Adipocytes. *Endocrinology*, *144*(1), 253–259. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220039>
174. Kalme, T., Loukovaara, M., Koistinen, R., Koistinen, H., Angervo, M., Leinonen, P., & Seppälä, M. (1999). Estradiol increases the production of sex hormone-binding globulin but not insulin-like growth factor binding protein-1 in cultured human hepatoma cells. *Fertility and Sterility*, *72*(2), 325–329. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00229-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00229-0)
175. Kameda, W., Daimon, M., Oizumi, T., Jimbu, Y., Kimura, M., Hirata, A., Yamaguchi, H., Ohnuma, H., Igarashi, M., Tominaga, M., & Kato, T. (2005a). Association of decrease in serum dehydroepiandrosterone sulfate levels with the progression to type 2 diabetes in men of a Japanese population: The Fungata Study. *Metabolism*, *54*(5), 669–676. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.12.011>
176. Kameda, W., Daimon, M., Oizumi, T., Jimbu, Y., Kimura, M., Hirata, A., Yamaguchi, H., Ohnuma, H., Igarashi, M., Tominaga, M., & Kato, T. (2005b). Association of decrease in serum dehydroepiandrosterone sulfate levels with the progression to type 2 diabetes in men of a Japanese population: The Fungata Study. *Metabolism - Clinical and Experimental*, *54*(5), 669–676. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.12.011>
177. Kanaley, J. A., Weltman, J. Y., Pieper, K. S., Weltman, A., & Hartman, M. L. (2001). Cortisol and Growth Hormone Responses to Exercise at Different Times of Day1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(6), 2881–2889. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7566>
178. Kang, J., Ge, C., Yu, L., Li, L., & Ma, H. (2016a). Long-Term Administration of Dehydroepiandrosterone Accelerates Glucose Catabolism via Activation of PI3K/Akt-PFK-2 Signaling Pathway in Rats Fed a High-Fat Diet. *PLOS ONE*, *11*(7), e0159077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159077>
179. KANNEL, W. B., HJORTLAND, M. C., McNAMARA, P. M., & GORDON, T. (1976). Menopause and Risk of Cardiovascular Disease. *Annals of Internal Medicine*, *85*(4), 447–452. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-4-447>
180. Kaur, H., & Werstuck, G. H. (2021). The Effect of Testosterone on Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in Men: A Review of Clinical and Preclinical Data. *CJC Open*, *3*(10), 1238–1248. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.05.007>
181. Kelsey, T. W., Li, L. Q., Mitchell, R. T., Whelan, A., Anderson, R. A., & Wallace, W. H. B. (2014). A Validated Age-Related Normative Model for Male Total Testosterone Shows Increasing Variance but No Decline after Age 40 Years. *PLOS ONE*, *9*(10), e109346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109346>
182. Khan, R., Zarak, M. S., Munir, U., Ahmed, K., & Ullah, A. (2020). Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score Assessment for Complications in Acute Anterior Wall ST Elevation Myocardial Infarction. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.8646>
183. Khatibi, A., Agardh, C.-D., Shakir, Y. A., Nerbrand, C., Nyberg, P., Lidfeldt, J., & Samsioe, G. (2007). Could androgens protect middle-aged women from cardiovascular events? A population-based study of Swedish women: The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study. *Climacteric*, *10*(5), 386–392. <https://doi.org/10.1080/13697130701377265>
184. Khaw, K.-T., Dowsett, M., Folkard, E., Bingham, S., Wareham, N., Luben, R., Welch, A., & Day, N. (2007). Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*, *116*(23), 2694–2701. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005>
185. Kiechl, S., Willeit, J., Bonora, E., Schwarz, S., & Xu, Q. (2000). No association between dehydroepiandrosterone sulfate and development of atherosclerosis in a prospective population study (Bruneck Study). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *20*(4), 1094–1100. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.4.1094>
186. Kingma, J. G. (2018). Myocardial Infarction: An Overview of STEMI and NSTEMI Physiopathology and Treatment. *World Journal of Cardiovascular Diseases*, *08*(11), 498–517. <https://doi.org/10.4236/wjcd.2018.811049>
187. Klinge, C. M., Clark, B. J., & Prough, R. A. (2018). *Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future* (pp. 1–28). <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.02.002>
188. Knowlton, A. A., & Korzick, D. H. (2014). Estrogen and the female heart. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *389*(1–2), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.01.002>

189. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., ... Clapp, B. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, *41*(3), 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
190. Kupelian, V., Chiu, G. R., Araujo, A. B., Williams, R. E., Clark, R. V., & McKinlay, J. B. (2010). Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. *Clinical Endocrinology*, *72*(4), 527–533. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03713.x>
191. Kurtul, A., Murat, S. N., Yarlioglu, M., Duran, M., Ocek, A. H., Koseoglu, C., Celik, I. E., Kilic, A., & Aksoy, O. (2016). Usefulness of Serum Albumin Concentration to Predict High Coronary SYNTAX Score and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology*, *67*(1), 34–40. <https://doi.org/10.1177/0003319715575220>
192. Kurzman, I. D., Panciera, D. L., Miller, J. B., & MacEwen, E. G. (1998). The Effect of Dehydroepiandrosterone Combined with a Low-Fat Diet in Spontaneously Obese Dogs: A Clinical Trial. *Obesity Research*, *6*(1), 20–28. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1998.tb00310.x>
193. Lagranha, C. J., Deschamps, A., Aponte, A., Steenbergen, C., & Murphy, E. (2010). Sex differences in the phosphorylation of mitochondrial proteins result in reduced production of reactive oxygen species and cardioprotection in females. *Circulation Research*, *106*(11), 1681–1691. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.213645>
194. Langouche, L., & van den Berghe, G. (2014a). Chapter 8 - Hypothalamic–pituitary hormones during critical illness: a dynamic neuroendocrine response. In E. Fliers, M. Korbonits, & J. A. Romijn (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 124, pp. 115–126). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00008-3>
195. Langouche, L., & van den Berghe, G. (2014b). Chapter 8 - Hypothalamic–pituitary hormones during critical illness: a dynamic neuroendocrine response. In E. Fliers, M. Korbonits, & J. A. Romijn (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 124, pp. 115–126). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00008-3>
196. Laughlin, G. A., Barrett-Connor, E., & Bergstrom, J. (2008). Low serum testosterone and mortality in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *93*(1), 68–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1792>
197. Laurent, M. R., Hammond, G. L., Blokland, M., Jardí, F., Antonio, L., Dubois, V., Khalil, R., Sterk, S. S., Gielen, E., Decallonne, B., Carmeliet, G., Kaufman, J.-M., Fiers, T., Huhtaniemi, I. T., Vanderschueren, D., & Claessens, F. (2016). Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. *Scientific Reports*, *6*(1), 35539. <https://doi.org/10.1038/srep35539>
198. Li, F., Yu, X., Szykarski, C. K., Meng, C., Zhou, B., Barhoumi, R., White, R. E., Heaps, C. L., Stallone, J. N., & Han, G. (2013). Activation of GPER Induces Differentiation and Inhibition of Coronary Artery Smooth Muscle Cell Proliferation. *PLoS One*, *8*(6), e64771–e64771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064771>
199. Li, J., & Al-Azzawi, F. (2009). Mechanism of androgen receptor action. In *Maturitas* (Vol. 63, Issue 2, pp. 142–148). <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.03.008>
200. Libby, P., Bonow, R., Mann, D., Tomaselli, G., Bhatt, D., & Solomon, S. (Eds.). (2022). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, twelfth edition* (12th ed., p. 636). Elsevier.
201. Lioudaki, E., S. Ganotakis, E., & P. Mikhailidis, D. (2011). Liver Enzymes: Potential Cardiovascular Risk Markers? *Current Pharmaceutical Design*, *17*(33), 3632–3643. <https://doi.org/10.2174/138161211798220945>
202. Liu, D., Iruthayanathan, M., Homan, L. L., Wang, Y., Yang, L., Wang, Y., & Dillon, J. S. (2008). Dehydroepiandrosterone Stimulates Endothelial Proliferation and Angiogenesis through Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2-Mediated Mechanisms. *Endocrinology*, *149*(3), 889–898. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1125>
203. Liu, P. Y., Beilin, J., Meier, C., Nguyen, T. v., Center, J. R., Leedman, P. J., Seibel, M. J., Eisman, J. A., & Handelsman, D. J. (2007). Age-Related Changes in Serum Testosterone and Sex Hormone Binding Globulin in Australian Men: Longitudinal Analyses of Two Geographically Separate Regional Cohorts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(9), 3599–3603. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0862>
204. Liu, Q., Zhao, Y., Gu, Y., Shang, X., Zhou, Y., Zhang, H., Zuo, L., Mei, G., Li, H., Xiong, C., & Zafar, M. I. (2020). The association of age-related differences in serum total testosterone and sex hormone-binding globulin levels with the prevalence of diabetes. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *88*, 104040. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104040>
205. Lorigo, M., Mariana, M., Lemos, M. C., & Cairrao, E. (2020). Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *196*, 105496. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105496>

206. Lorigo, M., Mariana, M., Oliveira, N., Lemos, M. C., & Cairrao, E. (2020). Vascular Pathways of Testosterone: Clinical Implications. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, *13*(1), 55–72. <https://doi.org/10.1007/s12265-019-09939-5>
207. Lund, T. D., Hinds, L. R., & Handa, R. J. (2006). The Androgen 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone and Its Metabolite 5 $\alpha$ -Androstan-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diol Inhibit the Hypothalamo–Pituitary–Adrenal Response to Stress by Acting through Estrogen Receptor  $\beta$ -Expressing Neurons in the Hypothalamus. *The Journal of Neuroscience*, *26*(5), 1448–1456. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3777-05.2006>
208. M., R. C., F., C. D., A., S. L., B., A. J., & R., P. E. (2005). A Transmembrane Intracellular Estrogen Receptor Mediates Rapid Cell Signaling. *Science*, *307*(5715), 1625–1630. <https://doi.org/10.1126/science.1106943>
209. Ma, Y., Wang, Q., Chen, Y., Su, J., Gao, Q., Fan, Y., Feng, J., Liu, M., & He, Q. (2022). Correlation of dehydroepiandrosterone with diabetic nephropathy and its clinical value in early detection. *Journal of Diabetes Investigation*, *n/a*(*n/a*). <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jdi.13862>
210. Maggio, M., Lauretani, F., Basaria, S., Ceda, G. P., Bandinelli, S., Metter, E. J., Bos, A. J., Ruggiero, C., Ceresini, G., Paolisso, G., Artoni, A., Valenti, G., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2008). Sex hormone binding globulin levels across the adult lifespan in women — The role of body mass index and fasting insulin. *Journal of Endocrinological Investigation*, *31*(7), 597–601. <https://doi.org/10.1007/BF03345608>
211. Magnussen, L. V., Andersen, P. E., Diaz, A., Ostojic, J., Højlund, K., Hougaard, D. M., Christensen, A. N., Nielsen, T. L., & Andersen, M. (2017). MR spectroscopy of hepatic fat and adiponectin and leptin levels during testosterone therapy in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology*, *177*(2), 157–168. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0071>
212. Makhlof, A., Kparker, A., & Niederberger, C. S. (2007). Depression and Erectile Dysfunction. *Urologic Clinics of North America*, *34*(4), 565–574. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.08.009>
213. Mäkinen, J., Järvisalo, M. J., Pöllänen, P., Perheentupa, A., Irjala, K., Koskenvuo, M., Mäkinen, J., Huhtaniemi, I., & Raitakari, O. T. (2005). Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *Journal of the American College of Cardiology*, *45*(10), 1603–1608. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.052>
214. Malkin, C. J., Pugh, P. J., Jones, R. D., Kapoor, D., Channer, K. S., & Jones, T. H. (2004). The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*(7), 3313–3318. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031069>
215. Maninger, N., Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Epel, E. S., & Mellon, S. H. (2009). Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology*, *30*(1), 65–91. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.11.002>
216. MANNI, A., M, W., CEFALU, W., NISULA, B. C., BARDIN, C. W., SANTNER, S. J., & SANTEN, R. J. (1985). Bioavailability of Albumin-Bound Testosterone†. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *61*(4), 705–710. <https://doi.org/10.1210/jcem-61-4-705>
217. Marzilli, M., Crea, F., Morrone, D., Bonow, R. O., Brown, D. L., Camici, P. G., Chilian, W. M., DeMaria, A., Guarini, G., Huqi, A., Merz, C. N. B., Pepine, C., Scali, M. C., Weintraub, W. S., & Boden, W. E. (2020). Myocardial ischemia: From disease to syndrome. *International Journal of Cardiology*, *314*, 32–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.074>
218. Mathur, A., Malkin, C., Saeed, B., Muthusamy, R., Jones, T. H., & Channer, K. (2009). Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *European Journal of Endocrinology*, *161*(3), 443–449. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0092>
219. Matta, R. A., Farrag, H. M.-A., Saedii, A. A., & Abdelrahman, M. M. (2022). Male subclinical hypogonadism and late-onset hypergonadotrophic hypogonadism: mechanisms, endothelial function, and interplay between reproductive hormones, undercarboxylated osteocalcin, and endothelial dysfunction. *The Aging Male*, *25*(1), 72–87. <https://doi.org/10.1080/13685538.2022.2049744>
220. Mazer, N. A. (2009). A novel spreadsheet method for calculating the free serum concentrations of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol, estrone and cortisol: With illustrative examples from male and female populations. *Steroids*, *74*(6), 512–519. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.01.008>
221. McDevitt, M. A., Glidewell-Kenney, C., Jimenez, M. A., Ahearn, P. C., Weiss, J., Jameson, J. L., & Levine, J. E. (2008). New insights into the classical and non-classical actions of estrogen: Evidence from estrogen receptor knock-out and knock-in mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *290*(1–2), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.04.003>
222. McDonald, R., Kuhn, K., Nguyen, T. B., Tannous, A., Schauer, I., Santoro, N., & Bradford, A. P. (2022). A randomized clinical trial demonstrating cell type specific effects of hyperlipidemia and

- hyperinsulinemia on pituitary function. *PLOS ONE*, 17(5), e0268323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268323>
223. McNelis, J. C., Manolopoulos, K. N., Gathercole, L. L., Bujalska, I. J., Stewart, P. M., Tomlinson, J. W., & Arlt, W. (2013). Dehydroepiandrosterone exerts antigluco-corticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation, and glucose uptake. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 305(9), E1134–E1144. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00314.2012>
  224. Meadows, K. L. (2018). Ischemic stroke and select adipose-derived and sex hormones: a review. *Hormones*, 17(2), 167–182. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0034-4>
  225. Melmed, S., Koenig, R., Rosen, C., Auchus Richard, & Foldfine, allison. (2019). *Williams Textbook of Endocrinology, 14th Edition* (14th ed.). Elsevier .
  226. Menazza, S., & Murphy, E. (2016). The Expanding Complexity of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. *Circulation Research*, 118(6), 994–1007. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305376>
  227. Meyer, M. R., Fredette, N. C., Howard, T. A., Hu, C., Ramesh, C., Daniel, C., Amann, K., Arterburn, J. B., Barton, M., & Prossnitz, E. R. (2014). G protein-coupled estrogen receptor protects from atherosclerosis. *Scientific Reports*, 4, 7564. <https://doi.org/10.1038/srep07564>
  228. Meyer, M. R., Prossnitz, E. R., & Barton, M. (2011). GPER/GPR30 and Regulation of Vascular Tone and Blood Pressure. *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry*, 11(4), 255–261. <https://doi.org/10.2174/1871522211108040255>
  229. Militaru, C., Donoiu, I., Dracea, O., & Ionescu, D.-D. (2010). Serum testosterone and short-term mortality in men with acute myocardial infarction. *Cardiology Journal*, 17(3), 249–253.
  230. Millar, A. C., Lau, A. N. C., Tomlinson, G., Kraguljac, A., Simel, D. L., Detsky, A. S., & Lipscombe, L. L. (2016a). Predicting low testosterone in aging men: a systematic review. *Canadian Medical Association Journal*, 188(13), E321–E330. <https://doi.org/10.1503/cmaj.150262>
  231. Mirone, V., Debruyne, F., Dohle, G., Salonia, A., Sofikitis, N., Verze, P., Fode, M., & Chapple, C. (2017). European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. *European Urology*, 72(2), 164–167. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.022>
  232. Mohammed, M., AL-Habori, M., Abdullateef, A., & Saif-Ali, R. (2018). Impact of Metabolic Syndrome Factors on Testosterone and SHBG in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 4926789. <https://doi.org/10.1155/2018/4926789>
  233. MOLL JR, G. W., ROSENFIEL JR, R. L., & HELKE, J. H. (1981). Estradiol-Testosterone Binding Interactions and Free Plasma Estradiol under Physiological Conditions\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 52(5), 868–874. <https://doi.org/10.1210/jcem-52-5-868>
  234. Morley, J. E., Charlton, E., Patrick, P., Kaiser, F. E., Cadeau, P., McCready, D., & Perry III, H. M. (2000). Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 49(9), 1239–1242. <https://doi.org/10.1053/meta.2000.8625>
  235. Morley, J. E., & Perry, H. M. (2003). Androgen treatment of male hypogonadism in older males. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 85(2), 367–373. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00203-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00203-6)
  236. Muka, T., Nano, J., Jaspers, L., Meun, C., Brammer, W. M., Hofman, A., Dehghan, A., Kavousi, M., Laven, J. S. E., & Franco, O. H. (2016). Associations of Steroid Sex Hormones and Sex Hormone–Binding Globulin With the Risk of Type 2 Diabetes in Women: A Population-Based Cohort Study and Meta-analysis. *Diabetes*, 66(3), 577–586. <https://doi.org/10.2337/db16-0473>
  237. Mukherjee, T. K., Dinh, H., Chaudhuri, G., & Nathan, L. (2002). Testosterone attenuates expression of vascular cell adhesion molecule-1 by conversion to estradiol by aromatase in endothelial cells: implications in atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(6), 4055–4060. <https://doi.org/10.1073/pnas.052703199>
  238. Nettleship, J. E., Jones, T. H., Channer, K. S., & Jones, R. D. (2007). Physiological testosterone replacement therapy attenuates fatty streak formation and improves high-density lipoprotein cholesterol in the Tfm mouse: an effect that is independent of the classic androgen receptor. *Circulation*, 116(21), 2427–2434. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708768>
  239. Newcomer, L. M., Manson, J. E., Barbieri, R. L., Hennekens, C. H., & Stampfer, M. J. (1994). Dehydroepiandrosterone Sulfate and the Risk of Myocardial Infarction in US Male Physicians: A Prospective Study. *American Journal of Epidemiology*, 140(10), 870–875. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117175>
  240. Ng Tang Fui, M., Prendergast, L. A., Dupuis, P., Raval, M., Strauss, B. J., Zajac, J. D., & Grossmann, M. (2016). Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Medicine*, 14(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0700-9>

241. Niccoli, G., Milardi, D., D'Amario, D., Fracassi, F., Grande, G., Panico, R. A., Roberto, M., Mirizzi, A. M., Canu, G., de Marinis, L., Carrozza, C., Pontecorvi, A., & Crea, F. (2014). Hypotestosteronemia is frequent in ST-elevation myocardial infarction patients and is associated with coronary microvascular obstruction. *European Journal of Preventive Cardiology*, *22*(7), 855–863. <https://doi.org/10.1177/2047487314533084>
242. Nicholson, J. P., Wolmarans, M. R., & Park, G. R. (2000). The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, *85*(4), 599–610. <https://doi.org/10.1093/bja/85.4.599>
243. Nicola, J. P., Reyna-Neyra, A., Saenger, P., Rodriguez-Buritica, D. F., Gamez Godoy, J. D., Muzumdar, R., Amzel, L. M., & Carrasco, N. (2015). Sodium/Iodide Symporter Mutant V270E Causes Stunted Growth but No Cognitive Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(10), E1353–E1361. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1824>
244. Nieschlag, E., Behre, H., & Nieschlag, S. (2010). *Andrology Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer-Verlag.
245. Ohlsson, C., Barrett-Connor, E., Bhasin, S., Orwoll, E., Labrie, F., Karlsson, M. K., Ljunggren, O., Vandenput, L., Mellström, D., & Tivesten, A. (2011). High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(16), 1674–1681. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.019>
246. Ohlsson, C., Hammarstedt, A., Vandenput, L., Saarinen, N., Ryberg, H., Windahl, S. H., Farman, H. H., Jansson, J.-O., Movérare-Skrtic, S., Smith, U., Zhang, F.-P., Poutanen, M., Hedjazifar, S., & Sjögren, K. (2017). Increased adipose tissue aromatase activity improves insulin sensitivity and reduces adipose tissue inflammation in male mice. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *313*(4), E450–E462. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00093.2017>
247. Ohlsson, C., Labrie, F., Barrett-Connor, E., Karlsson, M. K., Ljunggren, O., Vandenput, L., Mellström, D., & Tivesten, A. (2010a). Low Serum Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate Predict All-Cause and Cardiovascular Mortality in Elderly Swedish Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(9), 4406–4414. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0760>
248. Ohlsson, C., Labrie, F., Barrett-Connor, E., Karlsson, M. K., Ljunggren, O., Vandenput, L., Mellström, D., & Tivesten, A. (2010b). Low Serum Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate Predict All-Cause and Cardiovascular Mortality in Elderly Swedish Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(9), 4406–4414. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0760>
249. OKADA, M., FUKUSHIMA, D. K., & GALLAGHER, T. F. (1959). Isolation and characterization of 3 beta-hydroxy-delta 5-steroids in adrenal carcinoma. *The Journal of Biological Chemistry*, *234*(7), 1688–1692.
250. Oskui, P. M., French, W. J., Herring, M. J., Mayeda, G. S., Burstein, S., & Kloner, R. A. (2013). Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *Journal of the American Heart Association*, *2*(6), e000272. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000272>
251. Ouyang, P., Vaidya, D., Dobs, A., Golden, S. H., Szklo, M., Heckbert, S. R., Kopp, P., & Gapstur, S. M. (2009). Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, *204*(1), 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.037>
252. P., M. J., W., T. L., E., B. R., G., K. E., Bruce, R. J., A., C. K., J., L. D., M., M. M., Hassan, M. M., J., N. C., A., P. E., V., R. L., & W., L. R. (2018). Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *Journal of Urology*, *200*(2), 423–432. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115>
253. Page, J. H., Ma, J., Rexrode, K. M., Rifai, N., Manson, J. E., & Hankinson, S. E. (2008). Plasma Dehydroepiandrosterone and Risk of Myocardial Infarction in Women. *Clinical Chemistry*, *54*(7), 1190–1196. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.099291>
254. Papierska, L., Rabijewski, M., Kasperlik-Zaluska, A., & Zgliczyński, W. (2012). Effect of DHEA supplementation on serum IGF-1, osteocalcin, and bone mineral density in postmenopausal, glucocorticoid-treated women. *Advances in Medical Sciences*, *57*, 51–57. <https://doi.org/10.2478/v10039-011-0060-9>
255. Pasquali, R., Casimirri, F., Cantobelli, S., Melchionda, N., Maria Morselli Labate, A., Fabbri, R., Capelli, M., & Bortoluzzi, L. (1991). Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. *Metabolism*, *40*(1), 101–104. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(91\)90199-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(91)90199-7)
256. Pasquali, R., Vicennati, V., Bertazzo, D., Casimirri, F., Pascal, G., Tortelli, O., & Labate, A. M. M. (1997). Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. *Metabolism - Clinical and Experimental*, *46*(1), 5–9. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90159-1](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90159-1)
257. Pepine, C. J. (2015). Multiple Causes for Ischemia Without Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*, *131*(12), 1044–1046. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015553>

258. Pesonen, E., Pussinen, P., & Huhtaniemi, I. (2016a). Adaptation to acute coronary syndrome-induced stress with lowering of testosterone: a possible survival factor. *European Journal of Endocrinology*, *174*(4), 481–489. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0757>
259. Pesonen, E., Pussinen, P., & Huhtaniemi, I. (2016b). Adaptation to acute coronary syndrome-induced stress with lowering of testosterone: a possible survival factor. *European Journal of Endocrinology*, *174*(4), 481–489. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0757>
260. Phillips, A. C., Carroll, D., Gale, C. R., Lord, J. M., Arlt, W., & Batty, G. D. (n.d.). Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study. *European Journal of Endocrinology*, *163*(2), 285–292. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0299>
261. Phillips, A. C., Carroll, D., Gale, C. R., Lord, J. M., Arlt, W., & Batty, G. D. (2010). Cortisol, DHEAS, their ratio and the metabolic syndrome: evidence from the Vietnam Experience Study. *European Journal of Endocrinology*, *162*(5), 919–923. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-1078>
262. Phillips, G. B., Pinkernell, B. H., & Jing, T. Y. (1994). The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*, *14*(5), 701–706. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.5.701>
263. Pitteloud, N., Hardin, M., Dwyer, A. A., Valassi, E., Yialamas, M., Elahi, D., & Hayes, F. J. (2005a). Increasing Insulin Resistance Is Associated with a Decrease in Leydig Cell Testosterone Secretion in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(5), 2636–2641. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2190>
264. Pitteloud, N., Hardin, M., Dwyer, A. A., Valassi, E., Yialamas, M., Elahi, D., & Hayes, F. J. (2005b). Increasing Insulin Resistance Is Associated with a Decrease in Leydig Cell Testosterone Secretion in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(5), 2636–2641. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2190>
265. Prough, R. A., Clark, B. J., & Klinge, C. M. (2016). Novel mechanisms for DHEA action. *Journal of Molecular Endocrinology*, *56*(3), R139–R155. <https://doi.org/10.1530/JME-16-0013>
266. Pugh, P. J., Channer, K. S., Parry, H., Downes, T., & Hugh Jones, T. (2002a). BIO-AVAILABLE TESTOSTERONE LEVELS FALL ACUTELY FOLLOWING MYOCARDIAL INFARCTION IN MEN: ASSOCIATION WITH FIBRINOLYTIC FACTORS. *Endocrine Research*, *28*(3), 161–173. <https://doi.org/10.1081/ERC-120015055>
267. Qin, Y., O. Santos, H., Khani, V., Tan, S. C., & Zhi, Y. (2020). Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on the lipid profile: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *30*(9), 1465–1475. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.015>
268. Quinkler, M., Sinha, B., Tomlinson, J. W., Bujalska, I. J., Stewart, P. M., & Arlt, W. (2004). Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity – a site-specific role for 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *Journal of Endocrinology*, *183*(2), 331–342. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05762>
269. Quinlan, G. J., Martin, G. S., & Evans, T. W. (2005). Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology*, *41*(6), 1211–1219. <https://doi.org/10.1002/hep.20720>
270. Ramachandran, S., Hackett, G. I., & Strange, R. C. (2019). Sex Hormone Binding Globulin: A Review of its Interactions With Testosterone and Age, and its Impact on Mortality in Men With Type 2 Diabetes. *Sexual Medicine Reviews*, *7*(4), 669–678. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.06.006>
271. Ramírez-Rosas, M. B., Cobos-Puc, L. E., Muñoz-Islas, E., González-Hernández, A., Sánchez-López, A., Villalón, C. M., MaassenVanDenBrink, A., & Centurión, D. (2011). Pharmacological evidence that Ca<sup>2+</sup> channels and, to a lesser extent, K<sup>+</sup> channels mediate the relaxation of testosterone in the canine basilar artery. *Steroids*, *76*(4), 409–415. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.12.012>
272. Ranganathan, P., Kumar, R. G., Davis, K., McCullough, E. H., Berga, S. L., & Wagner, A. K. (2016). Longitudinal sex and stress hormone profiles among reproductive age and post-menopausal women after severe TBI: A case series analysis. *Brain Injury*, *30*(4), 452–461. <https://doi.org/10.3109/02699052.2016.1144081>
273. Rao, M. S., Devasia, T., Kareem, H., R, P., & AJ, A. (2019). Serum Cortisol Level as a Predictor of In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Primary Percutaneous Intervention for ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *International Journal of Cardiovascular Practice*, *4*(2), 41–44. <https://doi.org/10.29252/ijcp-24650>
274. Raparelli, V., Nocella, C., Proietti, M., Romiti, G. F., Corica, B., Bartimoccia, S., Stefanini, L., Lenzi, A., Viceconte, N., Tanzilli, G., Cammisotto, V., Pilote, L., Cangemi, R., Basili, S., Carnevale, R., Tiberti, C., Panimolle, F., Isidori, A., Giannetta, E., ... Costabile, G. (2022). Testosterone-to-estradiol ratio and platelet thromboxane release in ischemic heart disease: the EVA project. *Journal of Endocrinological Investigation*, *45*(7), 1367–1377. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01771-0>

275. Rastrelli, G., Corona, G., Cipriani, S., Mannucci, E., & Maggi, M. (2018). Sex hormone-binding globulin is associated with androgen deficiency features independently of total testosterone. *Clinical Endocrinology*, 88(4), 556–564. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/cen.13530>
276. Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Sacchetti, L., Nativio, V., Scali, C. R., Mariani, E., Zanardi, V., Stefanini, A., & Macini, P. L. (2002a). Dehydroepiandrosterone-sulfate serum levels and common age-related diseases: results from a cross-sectional Italian study of a general elderly population. *Experimental Gerontology*, 37(5), 701–712. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(01\)00232-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0531-5565(01)00232-7)
277. Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Sacchetti, L., Nativio, V., Scali, C. R., Mariani, E., Zanardi, V., Stefanini, A., & Macini, P. L. (2002b). Dehydroepiandrosterone-sulfate serum levels and common age-related diseases: results from a cross-sectional Italian study of a general elderly population. *Experimental Gerontology*, 37(5), 701–712. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(01\)00232-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0531-5565(01)00232-7)
278. Rettew, J. A., Huet-Hudson, Y. M., & Marriott, I. (2008). Testosterone reduces macrophage expression in the mouse of toll-like receptor 4, a trigger for inflammation and innate immunity. *Biology of Reproduction*, 78(3), 432–437. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.063545>
279. Rice, S. P. L., Zhang, L., Grennan-Jones, F., Agarwal, N., Lewis, M. D., Rees, D. A., & Ludgate, M. (2010). Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment in vitro inhibits adipogenesis in human omental but not subcutaneous adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 320(1–2), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.02.017>
280. Rinaldi, S., Geay, A., Déchaud, H., Biessy, C., Zeleniuch-Jacquotte, A., Akhmedkhanov, A., Shore, R. E., Riboli, E., Toniolo, P., & Kaaks, R. (2002). Validity of Free Testosterone and Free Estradiol Determinations in Serum Samples from Postmenopausal Women by Theoretical Calculations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11(10), 1065–1071.
281. Roelfsema, F., Yang, R. J., Liu, P. Y., Takahashi, P. Y., & Veldhuis, J. D. (2019). Feedback on LH in Testosterone-Clamped Men Depends on the Mode of Testosterone Administration and Body Composition. *Journal of the Endocrine Society*, 3(1), 235–249. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00317>
282. Rosano, G. M. C., Leonardo, F., Pagnotta, P., Pelliccia, F., Panina, G., Cerquetani, E., della Monica, P. L., Bonfigli, B., Volpe, M., & Chierchia, S. L. (1999). Acute Anti-Ischemic Effect of Testosterone in Men With Coronary Artery Disease. *Circulation*, 99(13), 1666–1670. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.13.1666>
283. Rosano, G. M. C., Sheiban, I., Massaro, R., Pagnotta, P., Marazzi, G., Vitale, C., Mercurio, G., Volterrani, M., Aversa, A., & Fini, M. (2007). Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *International Journal of Impotence Research*, 19(2), 176–182. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901504>
284. Rosen, R. C., Cappelleri, J. C., Smith, M. D., Lipsky, J., & Peña, B. M. (1999). Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, 11(6), 319–326. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900472>
285. Rosner, W. (2015). Free estradiol and sex hormone-binding globulin. *Steroids*, 99, 113–116. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.005>
286. Rosner, W., & Smith, R. N. (1975). Isolation and characterization of the testosterone-estradiol-binding globulin from human plasma. Use of a novel affinity column. *Biochemistry*, 14(22), 4813–4820. <https://doi.org/10.1021/bi00693a006>
287. Rutkowski, K., Sowa, P., Rutkowska-Talipska, J., Kuryliszyn-Moskal, A., & Rutkowski, R. (2014). Dehydroepiandrosterone (DHEA): Hypes and Hopes. *Drugs*, 74(11), 1195–1207. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0259-8>
288. Sanders, J. L., Boudreau, R. M., Cappola, A. R., Arnold, A. M., Robbins, J., Cushman, M., & Newman, A. B. (2010). Cardiovascular disease is associated with greater incident dehydroepiandrosterone sulfate decline in the oldest old: the cardiovascular health study all stars study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(3), 421–426. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02724.x>
289. Sapin, R., Schlienger, J. L., Gasser, F., & Chambron, J. (n.d.). Changes in serum testosterone levels after myocardial infarction. *Journal of Nuclear Biology and Medicine (Turin, Italy : 1991)*, 36(1), 20–25.
290. Schipf, S., Haring, R., Friedrich, N., Nauck, M., Lau, K., Alte, D., Stang, A., Völzke, H., & Wallaschofski, H. (2011). Low total testosterone is associated with increased risk of incident type 2 diabetes mellitus in men: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *The Aging Male : The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, 14(3), 168–175. <https://doi.org/10.3109/13685538.2010.524955>
291. Schmitz, T., Thilo, C., Linseisen, J., Heier, M., Peters, A., Kuch, B., & Meisinger, C. (2021). Admission ECG changes predict short term-mortality after acute myocardial infarction less reliable

- in patients with diabetes. *Scientific Reports*, 11(1), 6307. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85674-9>
292. Schneider, G., Kirschner, M. A., Berkowitz, R., & Ertel, N. H. (1979). Increased estrogen production in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 48(4), 633–638. <https://doi.org/10.1210/jcem-48-4-633>
  293. Schreihöfer, D. A., & Ma, Y. (2013). Estrogen receptors and ischemic neuroprotection: Who, what, where, and when? *Brain Research*, 1514, 107–122. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.02.051>
  294. Schubert, C., Raparelli, V., Westphal, C., Dworatzek, E., Petrov, G., Kararigas, G., & Regitz-Zagrosek, V. (2016). Reduction of apoptosis and preservation of mitochondrial integrity under ischemia/reperfusion injury is mediated by estrogen receptor  $\beta$ . *Biology of Sex Differences*, 7, 53. <https://doi.org/10.1186/s13293-016-0104-8>
  295. Scott, E., Zhang, Q., Wang, R., Vadlamudi, R., & Brann, D. (2012). Estrogen neuroprotection and the critical period hypothesis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 33(1), 85–104. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.10.001>
  296. Seidell, J. C., Björntorp, P., Sjöström, L., Kvist, H., & Sannerstedt, R. (1990). Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*, 39(9), 897–901. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0026-0495\(90\)90297-P](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0026-0495(90)90297-P)
  297. Selva, D. M., & Hammond, G. L. (2009). Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$ . *Journal of Molecular Endocrinology*, 43(1), 19–27. <https://doi.org/10.1677/JME-09-0025>
  298. Separham, A., Ghaffari, S., Sohrabi, B., Aslanabadi, N., Hadavi Babil, M., & Lotfollahi, H. (2017). Association of admission testosterone level with ST-segment resolution in male patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Basic and Clinical Andrology*, 27(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12610-017-0058-7>
  299. Shemies, R. S., Gaber, T. Z., Radwan, S. T., Mansour, M., Mofreh, M., Albehairy, A., Bahriz, R., Nagy, E., Sayed Ahmed, N., & Nassar, M. K. (2020). Association between Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate and Carotid Intima-Media Thickness among Male and Female Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Cardiorenal Medicine*, 10(1), 61–68. <https://doi.org/10.1159/000504083>
  300. Shlomo, M., Koenig, R., Rosen, C., Auchus, R., & Goldfine, A. (2019). *Williams Textbook of Endocrinology 14th Edition* (14th ed.). Elsevier.
  301. Shojaie, M., Rajpout, M., Abtahian, A., Pour, A., Ghobadifar, M. A., & Akbarzadeh, A. (2015). Dehydroepiandrosterone Sulfate as a Risk Factor for Premature Myocardial Infarction: A Comparative Study. *Korean Journal of Family Medicine*, 36, 1–9. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2015.36.1.001>
  302. Shufelt, C., Bretsky, P., Almeida, C. M., Johnson, B. D., Shaw, L. J., Azziz, R., Braunstein, G. D., Pepine, C. J., Bittner, V., Vido, D. A., Stanczyk, F. Z., & Bairey Merz, C. N. (2010). DHEA-S Levels and Cardiovascular Disease Mortality in Postmenopausal Women: Results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 4985–4992. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0143>
  303. Simó, R., Sáez-López, C., Barbosa-Desongles, A., Hernández, C., & Selva, D. M. (2015). Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(7), 376–383. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.05.001>
  304. Simon, D., Preziosi, P., Barrett-Connor, E., Roger, M., Saint-Paul, M., Nahoul, K., & Papoz, L. (1992). Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia*, 35(2), 173–177. <https://doi.org/10.1007/BF00402551>
  305. Smit, J. W. A., & Romijn, J. A. (2006b). Acute Insulin Resistance in Myocardial Ischemia: Causes and Consequences. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 10(3), 215–219. <https://doi.org/10.1177/1089253206291153>
  306. Smith, J. T., Dungan, H. M., Stoll, E. A., Gottsch, M. L., Braun, R. E., Eacker, S. M., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2005). Differential Regulation of KiSS-1 mRNA Expression by Sex Steroids in the Brain of the Male Mouse. *Endocrinology*, 146(7), 2976–2984. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0323>
  307. Snyder, P. J., Bhasin, S., Cunningham, G. R., Matsumoto, A. M., Stephens-Shields, A. J., Cauley, J. A., Gill, T. M., Barrett-Connor, E., Swerdloff, R. S., Wang, C., Ensrud, K. E., Lewis, C. E., Farrar, J. T., Cella, D., Rosen, R. C., Pahor, M., Crandall, J. P., Molitch, M. E., Resnick, S. M., ... Ellenberg, S. S. (2018). Lessons From the Testosterone Trials. *Endocrine Reviews*, 39(3), 369–386. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00234>
  308. Sollberger, S., & Ehlert, U. (2016). How to use and interpret hormone ratios. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 385–397. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.031>



309. Son, Y. L., Ubuka, T., & Tsutsui, K. (2022). Regulation of stress response on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis via gonadotropin-inhibitory hormone. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *64*, 100953. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2021.100953>
310. Spratt, D. I., Morton, J. R., Kramer, R. S., Mayo, S. W., Longcope, C., & Vary, C. P. H. (2006). Increases in serum estrogen levels during major illness are caused by increased peripheral aromatization. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *291*(3), E631–E638. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00467.2005>
311. Stanik, S., Dornfeld, L. P., Maxwell, M. H., Viosca, S. P., & Korenman, S. G. (1981). The effect of weight loss on reproductive hormones in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *53*(4), 828–832. <https://doi.org/10.1210/jcem-53-4-828>
312. Stárka, L. (2017). The Origin of 7 $\alpha$ -Hydroxy-Dehydroepiandrosterone and Its Physiological Role: a History of Discoveries. *Physiological Research*, *66*, S285–S294. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933717>
313. Stergiopoulos, K., Brennan, J. J., Mathews, R., Setaro, J. F., & Kort, S. (2008). Anabolic steroids, acute myocardial infarction and polycythemia: a case report and review of the literature. *Vascular Health and Risk Management*, *4*(6), 1475–1480. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s4261>
314. Stern, A. F. (2014). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Occupational Medicine*, *64*(5), 393–394. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqu024>
315. STUBBS, P. J., LAYCOCK, J., ALAGHBAND-ZADEH, J., CARTER, G., & NOBLE, M. I. M. (1999). Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission. *Clinical Science*, *96*(6), 589–595. <https://doi.org/10.1042/cs0960589>
316. Sun, J., Fu, L., Tang, X., Han, Y., Ma, D., Cao, J., Kang, N., & Ji, H. (2011). Testosterone modulation of cardiac  $\beta$ -adrenergic signals in a rat model of heart failure. *General and Comparative Endocrinology*, *172*(3), 518–525. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.04.019>
317. Sun, J., Picht, E., Ginsburg, K. S., Bers, D. M., Steenbergen, C., & Murphy, E. (2006). Hypercontractile female hearts exhibit increased S-nitrosylation of the L-type Ca<sup>2+</sup> channel  $\alpha$ 1 subunit and reduced ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*, *98*(3), 403–411. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202707.79018.0a>
318. Svartberg, J., Schirmer, H., Wilsgaard, T., Mathiesen, E. B., Njølstad, I., Løchen, M.-L., & Jorde, R. (2014). Single-nucleotide polymorphism, rs1799941 in the Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) gene, related to both serum testosterone and SHBG levels and the risk of myocardial infarction, type 2 diabetes, cancer and mortality in men: the Tromsø Study. *Andrology*, *2*(2), 212–218. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00174.x>
319. Talaei, A., Amini, M., Siavash, M., & Zare, M. (2010). The effect of Dehydroepiandrosterone on insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance. *HORMONES*, *9*(4), 326–331. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1284>
320. Tan, S., Yi, D., Zhu, W., Sun, R., & Wei, M. (2018). Testosterone to estrogen conversion is not responsible for the vasodilating effects of testosterone ex vivo. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)*, *64*(1), 111–117. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.2.20>
321. Tchernof, A., & Labrie, F. (2004). Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *European Journal of Endocrinology*, *151*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510001>
322. Teixeira, C. J., Veras, K., & de Oliveira Carvalho, C. R. (2020). Dehydroepiandrosterone on metabolism and the cardiovascular system in the postmenopausal period. *Journal of Molecular Medicine*, *98*(1), 39–57. <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01842-5>
323. Tep-areenan, P., Kendall, D. A., & Randall, M. D. (2002). Testosterone-induced vasorelaxation in the rat mesenteric arterial bed is mediated predominantly via potassium channels. *British Journal of Pharmacology*, *135*(3), 735–740. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704522>
324. Thomas, N., Morris, H. A., Scopacasa, F., Wishart, J. M., & Need, A. G. (1999). Relationships between age, dehydro-epiandrosterone sulphate and plasma glucose in healthy men. *Age and Ageing*, *28*(2), 217–220. <https://doi.org/10.1093/ageing/28.2.217>
325. Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., & White, H. D. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(18), 2231–2264. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
326. Tivesten, Å., Vandenput, L., Carlzon, D., Nilsson, M., Karlsson, M. K., Ljunggren, Ö., Barrett-Connor, E., Mellström, D., & Ohlsson, C. (2014a). Dehydroepiandrosterone and its Sulfate Predict the 5-Year Risk of Coronary Heart Disease Events in Elderly Men. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(17), 1801–1810. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.076>

327. Tomaszewski, M., Charchar, F. J., Maric, C., Kuzniewicz, R., Gola, M., Grzeszczak, W., Samani, N. J., & Zukowska-Szczechowska, E. (2009a). Inverse Associations Between Androgens and Renal Function: The Young Men Cardiovascular Association (YMCA) Study. *American Journal of Hypertension*, 22(1), 100–105. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.307>
328. Tripathi, Y., & Hegde, B. M. (1998). Serum estradiol and testosterone levels following acute myocardial infarction in men. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 42(2), 291–294.
329. Tsai, M.-H., Huang, H.-C., Peng, Y.-S., Chen, Y.-C., Tian, Y.-C., Yang, C.-W., Lien, J.-M., Fang, J.-T., Wu, C.-S., Hsieh, S.-Y., & Lee, F.-Y. (2017). Dehydroepiandrosterone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfate/cortisol ratio in cirrhotic patients with septic shock: another sign of hepatoadrenal syndrome? *Critical Care*, 21(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1768-0>
330. van der Burgh, A. C., Khan, S. R., Neggers, S. J. C. M. M., Hoorn, E. J., & Chaker, L. (2022). The role of serum testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in kidney function and clinical outcomes in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Connections*, 11(6), e220061. <https://doi.org/10.1530/EC-22-0061>
331. Vermeulen, A., Verdonck, L., & Kaufman, J. M. (1999). A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(10), 3666–3672. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6079>
332. Veronese, N., Trevisan, C., de Rui, M., Bolzetta, F., Maggi, S., Zambon, S., Corti, M. C., Baggio, G., Perissinotto, E., Crepaldi, G., Manzato, E., & Sergi, G. (2016). Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate and Risk for Type 2 Diabetes in Older Men and Women: The Pro.V.A Study. *Canadian Journal of Diabetes*, 40(2), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.09.013>
333. Verzola, D., Gandolfo, M. T., Salvatore, F., Villaggio, B., Gianiorio, F., Traverso, P., Deferrari, G., & Garibotto, G. (2004). Testosterone promotes apoptotic damage in human renal tubular cells. *Kidney International*, 65(4), 1252–1261. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00497.x>
334. Vetter, N. J., Adams, W., Strange, R. C., & Oliver, M. F. (1974). INITIAL METABOLIC AND HORMONAL RESPONSE TO ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. *The Lancet*, 303(7852), 284–289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)92595-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)92595-1)
335. VIAU, V., & MEANEY, M. J. (1991b). Variations in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Response to Stress during the Estrous Cycle in the Rat. *Endocrinology*, 129(5), 2503–2511. <https://doi.org/10.1210/endo-129-5-2503>
336. Vigen, R., O'Donnell, C. I., Barón, A. E., Grunwald, G. K., Maddox, T. M., Bradley, S. M., Barqawi, A., Woning, G., Wierman, M. E., Plomondon, M. E., Rumsfeld, J. S., & Ho, P. M. (2013). Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*, 310(17), 1829–1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280386>
337. Villablanca, A., Lubahn, D., Shelby, L., Lloyd, K., & Barthold, S. (2004). Susceptibility to early atherosclerosis in male mice is mediated by estrogen receptor alpha. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(6), 1055–1061. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000130467.65290.d4>
338. Villareal, D. T., & Holloszy, J. O. (2004). Effect of DHEA on Abdominal Fat and Insulin Action in Elderly Women and Men: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 292(18), 2243–2248. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2243>
339. Vinita Subramanya, Di Zhao, Pamela Ouyang, Joao A. Lima, Dhananjay Vaidya, Chiadi E. Ndumele, David A. Bluemke, Sanjiv J. Shah, Eliseo Guallar, Chike C. Nwabuo, Matthew A. Allison, Susan R. Heckbert, Wendy S. Post, E. D. M. (2017). Sex hormone levels and change in left ventricular structure among men and post-menopausal women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Maturitas*, 108, 37–44. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.11.006>
340. Vittinghoff, E., Shlipak, M. G., Varosy, P. D., Furberg, C. D., Ireland, C. C., Khan, S. S., Blumenthal, R., Barrett-Connor, E., & Hulley, S. (2003). Risk Factors and Secondary Prevention in Women with Heart Disease: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of Internal Medicine*, 138(2), 81–89. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00007>
341. von Eckardstein, A., Nofer, J.-R., & Assmann, G. (2001). High Density Lipoproteins and Arteriosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(1), 13–27. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.21.1.13>
342. Wallace, I. R., McKinley, M. C., Bell, P. M., & Hunter, S. J. (2013). Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clinical Endocrinology*, 78(3), 321–329. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/cen.12086>
343. Wallis, C. J. D., Lo, K., Lee, Y., Krakowsky, Y., Garbens, A., Satkunasivam, R., Herschorn, S., Kodama, R. T., Cheung, P., Narod, S. A., & Nam, R. K. (2016). Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 4(6), 498–506. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00112-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00112-1)
344. Wang, A., Arver, S., Flanagan, J., Gyberg, V., Näsman, P., Ritsinger, V., & Mellbin, L. G. (2018b). Dynamics of testosterone levels in patients with newly detected glucose abnormalities and acute

- myocardial infarction. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 15(6), 511–518.  
<https://doi.org/10.1177/1479164118802543>
345. WANG, C., CHAN, V., TSE, T. F., & YEUNG, R. T. T. (1978a). EFFECT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ON PITUITARY-TESTICULAR FUNCTION. *Clinical Endocrinology*, 9(3), 249–253. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1978.tb02207.x>
346. Wang, C., Liu, Y., & Cao, J.-M. (2014). G Protein-Coupled Receptors: Extranuclear Mediators for the Non-Genomic Actions of Steroids. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 15, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/ijms150915412>
347. Wang, H., Sun, X., Chou, J., Lin, M., Ferrario, C. M., Zapata-Sudo, G., & Groban, L. (2017). Cardiomyocyte-specific deletion of the G protein-coupled estrogen receptor (GPER) leads to left ventricular dysfunction and adverse remodeling: A sex-specific gene profiling analysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(8), 1870–1882.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.10.003>
348. Wang, N., Shao, H., Chen, Y., Xia, F., Chi, C., Li, Q., Han, B., Teng, Y., & Lu, Y. (2017). Follicle-Stimulating Hormone, Its Association with Cardiometabolic Risk Factors, and 10-Year Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. *Journal of the American Heart Association*, 6(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005918>
349. Webb, C. M., Adamson, D. L., de Zeigler, D., & Collins, P. (1999). Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, 83(3), 437–439. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00880-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00880-7)
350. Webb, C. M., McNeill, J. G., Hayward, C. S., de Zeigler, D., & Collins, P. (1999). Effects of Testosterone on Coronary Vasomotor Regulation in Men With Coronary Heart Disease. *Circulation*, 100(16), 1690–1696. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.16.1690>
351. Webb, S. J., Geoghegan, T. E., Prough, R. A., & Michael Miller, K. K. (2006). The Biological Actions of Dehydroepiandrosterone Involves Multiple Receptors. *Drug Metabolism Reviews*, 38(1–2), 89–116. <https://doi.org/10.1080/03602530600569877>
352. Weiser, M. J., & Handa, R. J. (2009). Estrogen impairs glucocorticoid dependent negative feedback on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis via estrogen receptor alpha within the hypothalamus. *Neuroscience*, 159(2), 883–895.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.058>
353. Weiss, E. P., Villareal, D. T., Fontana, L., Han, D.-H., & Holloszy, J. O. (2011). Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans. *Aging*, 3(5), 533–542.  
<https://doi.org/10.18632/aging.100327>
354. Westphal, C., Schubert, C., Prelle, K., Penkalla, A., Fliegner, D., Petrov, G., & Regitz-Zagrosek, V. (2012). Effects of Estrogen, an ER $\alpha$  Agonist and Raloxifene on Pressure Overload Induced Cardiac Hypertrophy. *PLOS ONE*, 7(12), e50802.
355. Woodham, C., Birch, L., & Prins, G. S. (2003). Neonatal Estrogen Down-Regulates Prostatic Androgen Receptor through a Proteasome-Mediated Protein Degradation Pathway. *Endocrinology*, 144(11), 4841–4850. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0035>
356. Wrancicz, J. K., Cygankiewicz, I., Rosiak, M., Kula, P., Kula, K., & Zareba, W. (2005). The relationship between sex hormones and lipid profile in men with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 101(1), 105–110.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.07.010>
357. Wrancicz, J., & Rosiak, M. (2010). Testosterone levels: Key to survival after myocardial infarction? In *Cardiology Journal* (Vol. 17, Issue 3, pp. 217–218).
358. Wu, F. C. W., Tajar, A., Beynon, J. M., Pye, S. R., Silman, A. J., Finn, J. D., O'Neill, T. W., Bartfai, G., Casanueva, F. F., Forti, G., Giwercman, A., Han, T. S., Kula, K., Lean, M. E. J., Pendleton, N., Punab, M., Boonen, S., Vanderschueren, D., Labrie, F., & Huhtaniemi, I. T. (2010). Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *The New England Journal of Medicine*, 363(2), 123–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>
359. Wu, F. C. W., Tajar, A., Pye, S. R., Silman, A. J., Finn, J. D., O'Neill, T. W., Bartfai, G., Casanueva, F., Forti, G., Giwercman, A., Huhtaniemi, I. T., Kula, K., Punab, M., Boonen, S., Vanderschueren, D., & Group, T. E. M. A. S. (2008). Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis Disruptions in Older Men Are Differentially Linked to Age and Modifiable Risk Factors: The European Male Aging Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(7), 2737–2745. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1972>
360. Wu, F. C. W., & von Eckardstein, A. (2003). Androgens and coronary artery disease. *Endocrine Reviews*, 24(2), 183–217. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0025>
361. Wu, F., Chen, T., Mao, S., Jiang, H., Ding, Q., & Xu, G. (2016). Levels of estradiol and testosterone are altered in Chinese men with sexual dysfunction. *Andrology*, 4(5), 932–938.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/andr.12195>

362. Wu, T.-T., Gao, Y., Zheng, Y.-Y., Ma, Y.-T., & Xie, X. (2019). Association of endogenous DHEA/DHEAS with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *46*(11), 984–994. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13146>
363. Yamaguchi, Y., Zampino, M., Moaddel, R., Chen, T. K., Tian, Q., Ferrucci, L., & Semba, R. D. (2021). Plasma metabolites associated with chronic kidney disease and renal function in adults from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Metabolomics*, *17*(1), 9. <https://doi.org/10.1007/s11306-020-01762-3>
364. Yang, K., Zhang, H., Luo, Y., Zhang, J., Wang, M., Liao, P., Cao, L., Guo, P., Sun, G., & Sun, X. (2017). Gypenoside XVII Prevents Atherosclerosis by Attenuating Endothelial Apoptosis and Oxidative Stress: Insight into the ER $\alpha$ -Mediated PI3K/Akt Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(2), 77. <https://doi.org/10.3390/ijms18020077>
365. Yeap, B. B., Alfonso, H., Chubb, S. A. P., Handelsman, D. J., Hankey, G. J., Almeida, O. P., Golledge, J., Norman, P. E., & Flicker, L. (2014). In Older Men an Optimal Plasma Testosterone Is Associated With Reduced All-Cause Mortality and Higher Dihydrotestosterone With Reduced Ischemic Heart Disease Mortality, While Estradiol Levels Do Not Predict Mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(1), E9–E18. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3272>
366. Yeap, B. B., Marriott, R. J., Antonio, L., Raj, S., Dwivedi, G., Reid, C. M., Anawalt, B. D., Bhasin, S., Dobs, A. S., Handelsman, D. J., Hankey, G. J., Haring, R., Matsumoto, A. M., Norman, P. E., O'Neill, T. W., Ohlsson, C., Orwoll, E. S., Vanderschueren, D., Wittert, G. A., ... Murray, K. (2022). Associations of Serum Testosterone and Sex Hormone–Binding Globulin With Incident Cardiovascular Events in Middle-Aged to Older Men. *Annals of Internal Medicine*, *175*(2), 159–170. <https://doi.org/10.7326/M21-0551>
367. Yerevanian, B. I., Woolf, P. D., & Iker, H. P. (1983). Plasma ACTH levels in depression before and after recovery: Relationship to the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Research*, *10*(3), 175–181. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-1781\(83\)90053-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-1781(83)90053-7)
368. Yoshida, S., Honda, A., Matsuzaki, Y., Fukushima, S., Tanaka, N., Takagiwa, A., Fujimoto, Y., Miyazaki, H., & Salen, G. (2003). Anti-proliferative action of endogenous dehydroepiandrosterone metabolites on human cancer cell lines. *Steroids*, *68*(1), 73–83. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(02\)00117-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0039-128X(02)00117-4)
369. Yuan, Z., Kang, L., Wang, Z., Chen, A., Zhao, Q., & Li, H. (2018). 17 $\beta$ -estradiol promotes recovery after myocardial infarction by enhancing homing and angiogenic capacity of bone marrow-derived endothelial progenitor cells through ER $\alpha$ -SDF-1/CXCR4 crosstalking. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, *50*(12), 1247–1256. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy127>
370. Yue, P., Chatterjee, K., Beale, C., Poole-Wilson, P. A., & Collins, P. (1995). Testosterone Relaxes Rabbit Coronary Arteries and Aorta. *Circulation*, *91*(4), 1154–1160. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.4.1154>
371. Zhang, J., Li, X., Cai, Z., Li, H., & Yang, B. (2020). Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis. *The Aging Male*, *23*(5), 607–618. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1557139>
372. Zhang, Q., Bai, Q., Yuan, Y., Liu, P., & Qiao, J. (2010). Assessment of Seminal Estradiol and Testosterone Levels as Predictors of Human Spermatogenesis. *Journal of Andrology*, *31*(2), 215–220. <https://doi.org/https://doi.org/10.2164/jandrol.109.007609>
373. Zhang, X., Xiao, J., Li, X., Cui, J., Wang, K., He, Q., & Liu, M. (2022a). Low Serum Dehydroepiandrosterone Is Associated With Diabetic Kidney Disease in Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, *13*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.915494>
374. Zhang, X., Xiao, J., Li, X., Cui, J., Wang, K., He, Q., & Liu, M. (2022b). Low Serum Dehydroepiandrosterone Is Associated With Diabetic Kidney Disease in Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, *13*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.915494>
375. Zhao, D., Guallar, E., Ouyang, P., Subramanya, V., Vaidya, D., Ndumele, C. E., Lima, J. A., Allison, M. A., Shah, S. J., Bertoni, A. G., Budoff, M. J., Post, W. S., & Michos, E. D. (2018). Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(22), 2555–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.083>
376. Zheng, H.-Y., Li, Y., Dai, W., Wei, C.-D., Sun, K.-S., & Tong, Y.-Q. (2012). Imbalance of testosterone/estradiol promotes male CHD development. *Bio-Medical Materials and Engineering*, *22*(1–3), 179–185. <https://doi.org/10.3233/BME-2012-0705>
377. Zhu, Q., Dong, Y., Li, X., Ni, C., Huang, T., Sun, J., & Ge, R.-S. (2020). Dehydroepiandrosterone and Its CYP7B1 Metabolite 7 $\alpha$ -Hydroxydehydroepiandrosterone Regulates 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 Directions in Rat Leydig Cells. *Frontiers in Endocrinology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00886>

378. Zhu, Y., Bian, Z., Lu, P., Karas, R. H., Bao, L., Cox, D., Hodgkin, J., Shaul, P. W., Thoren, P., Smithies, O., Gustafsson, J.-A., & Mendelsohn, M. E. (2002). Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5554), 505–508. <https://doi.org/10.1126/science.1065250>
379. Българско дружество по ендокринология. (2019). *Препоръки за добра клинична практика при заболявания на гонадите*.
380. Семерджиева, Н. (2015). *Полово обусловени характеристики на острите коронарни синдроми: роля на стероидните хормони, оксидативния стрес и възпалението*. Медицински университет – София.
381. Семерджиева, Н., Денчев, С., Цакова, А., & Стойчева, М. (2015). Възпалителен отговор при остър коронарен синдром. Половообусловени различия. *Medinfo.Bg*, 1(1), 26–34.
382. Семерджиева Н. ; Денчев Ст. Цанкова А; Стойчева М. (2015). Стероидни хормони при остър коронарен синдром. *Медицински Преглед*, 51(2), 26–33.

## **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.