

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН**

**КАТЕДРА „КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ”**

---

Д-р Галя Найденова Атанасова

**АНАЛИЗ НА РИСКОВИ ФАКТОРИ И БИОХИМИЧНИ МАРКЕРИ  
ЗА ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО В ПЛЕВЕНСКИЯ  
РЕГИОН**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен “Доктор”

Научна специалност “Кардиология”, шифър 03.01.47

Плевен, 2012

# **МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН**

**КАТЕДРА „КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ”**

---

Д-р Галя Найденова Атанасова

## **АНАЛИЗ НА РИСКОВИ ФАКТОРИ И БИОХИМИЧНИ МАРКЕРИ ЗА ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО В ПЛЕВЕНСКИЯ РЕГИОН**

### **АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен “Доктор”

научна специалност (03.01.47) кардиология,

#### **Научен ръководител**

доц. д-р Мария Цекова, д.м.н.

#### **Официални рецензенти:**

проф. д-р Мл. Григоров, д.м.н.

проф. д-р Хр. Кожухаров, д.м.н.

Плевен, 2012

Дисертационният труд е в обем от 148 страници и съдържа 92 таблици и 60 фигури. Библиографията обхваща 163 литературни източници, от които на кирилица 7 и 156 на латиница.

Дисертационния труд е обсъден и насочен за защита от катедрен съвет на катедра „*Кардиология, пулмология и ендокринология*”, факултет „Медицина”, Медицински университет Плевен

Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ Плевен - [www.mu-pleven.bg](http://www.mu-pleven.bg)

### **Използвани съкращения**

АН–Артериално налягане

АХ–Артериална хипертония

ДАН–Диастолно артериално налягане

ЗД–Захарен диабет

ИБС–Исхемична болест на сърцето

МетС–Метаболитен синдром

МИ–Миокарден инфаркт

МО–Математическо очакване

НАП–Нестабилна ангина пекторис

ОМИ–Остър миокарден инфаркт

ОХ – Общ холестерол

РФ–Рискови фактори

САН–Систолно артериално налягане

ССЗ–Сърдечносъдови заболявания

Тг–Триглицериди

Аро А1–Аполипопротеин Аро А1

Аро В–Аполипопротеин В

ВМІ–Индекс на телесна маса

СІ–Confidence interval (доверителен интервал)

CRP–С–Реактивен протеин

hs CRP–Високосензитивен С– реактивен протеин

HbA1c–Glycated haemoglobin

HDL–High-density lipoprotein

LDL–Low-density lipoprotein

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>1. Увод.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Цел и задачи на проучването .....</b>	<b>6</b>
2.1. Цел.....	6
2.2. Задачи.....	6
<b>3. Материали и методи.....</b>	<b>6</b>
3.1. Материали.....	6
3.2. Методи.....	7
3.2.1. Документален и анкетен метод.....	7
3.2.2. Лабораторни методи.....	8
3.2.3. Статистически методи .....	8
<b>4. Резултати от собствени проучвания .....</b>	<b>9</b>
4.1. Резултати от анализа на рисковите фактори за ИБС.....	9
4.2. Резултати от анализ на факторите за метаболитен синдром.....	13
4.3. Резултати от многокомпонентния логистичния регресионен анализ на рискови фактори за ИБС.....	37
4.4. Резултати от многокомпонентния логистичния регресионен анализ на факторите за метаболитния синдром.....	41
4.5. Резултати от анализа на генетичните маркери.....	45
<b>5. Обобщение .....</b>	<b>49</b>
<b>6. Изводи .....</b>	<b>56</b>
<b>7. Приноси.....</b>	<b>58</b>
<b>8. Публикации по дисертационния труд .....</b>	<b>59</b>

## 1. УВОД

Атеросклерозата е динамичен, хроничен възпалителен процес, който се развива през целия живот и е със симптоматика, която се проявява на по-късен етап. В много европейски страни през последните десетилетия се отчита значително намаляване на смъртността от сърдечносъдови заболявания (ССЗ), но атеросклерозата остава основна причина за преждевременна смърт в Европа (смърт преди 75-та година) в 38% от случаите за мъжете и 44% за жените. Сърдечносъдовите заболявания включват: исхемична болест на сърцето (ИБС) - стенокардия и миокарден инфаркт (МИ), мозъчносъдова болест (инсулт и преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение), периферни съдови заболявания, артериална хипертония (АХ) и вродени сърдечни заболявания.

Значението на фамилността за разпространението и ранното начало на ИБС, все още не се възприема в достатъчна степен в клиничната практика. Фамилното разпространение на атеросклеротичната болест или на големите рискови фактори (високо артериално налягане, захарен диабет (ЗД), хиперлипидемия) трябва да се търси систематично в родственици от първа степен при всеки пациент, засегнат преди 45 години при мъжете и 55 години за жените.

Аполипопротеин В е високомолекулен гликопротеин с ключова роля за съдовия транспорт и рецептормедираното усвояване на няколко класа липопротеини. Липопротеин (а) е липопротеин с ниска плътност, чиито повишени нива са свързани с повишен риск от ИБС, исхемичен инсулт, въпреки че няма рандомизирани проучвания за това, че понижението на Lp (а) води до редуция на риска от ИБС.

Аполипопротеин А1 (apoA1) е основният апопротеин на HDL-холестерола. Отношението apo В/apo А1 е един от маркерите за сърдечносъдовия риск.

Генетичното изследване може да идентифицира варианти свързани с повишен риск от индивидуални рискови фактори за сърдечносъдовите заболявания, исхемична болест на сърцето или инсулт. Генетични, патологични и интервенционални проучвания доказват решаващата роля на дислипидемията, особено хиперхолестеролемията за развитие на исхемична болест на сърцето.

## **2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО**

### **2.1. Цел.**

**Да се анализират конвенционални рискови фактори, биохимични показатели и генетични маркери за оценка на риска за възникване на ИБС и в частност остър миокарден инфаркт (ОМИ).**

### **2.2. Задачи.**

1. Изследване на липидния профил при пациенти с преживян миокарден инфаркт.
2. Изследване на разпространението на метаболитния синдром като рисков фактор за ИБС при клинично здрави хора.
3. Изследване на hs- CRP и връзката му с метаболитния синдром, при клинично здрави хора.
4. Изследване на съотношението apoB/apoA1 и връзката му с метаболитния синдром, при клинично здрави хора.
5. Изследване на HbA1c и връзката му с метаболитния синдром, при клинично здрави хора.
6. Разработване на прогностичен модел за оценка на влиянието на рисковите фактори за исхемична болест на сърцето и метаболитния синдром.
7. Изследване на генетичните полиморфизми CYP2C8 и CYP2J2 при пациенти с преживян МИ.

## **3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.**

### **3.1. Материали.**

За определяне разпределението на рисковите фактори за MetC в различни възрастови групи е направен анализ на средните стойности на показателите за отделните групи от описателно срезово проучване на представителна извадка от българското население в Плевенския регион за периода 2008 – 2009 г. Включени са 821 клинично здрави лица, от които 344 мъже, 477 жени

Изследвана е връзката между нивото на hs-CRP и компонентите на MetC сред клинично здрави хора от Плевенския регион. За целта е проведено описателно срезово проучване в Плевенския регион за периода 2010 – 2011 г. Включени са 105 клинично здрави лица.

Изследвана е връзката между съотношението ApoB/ApoA1 , компонентите на метаболитния синдром и рискът за възникването му при клинично здрави лица.

Изследвано е нивото на HbA1c при клинично здрави хора, за да се установи съществува ли значима разлика при хора с и без MetC.

Направен е анализ на резултатите от изследване на генетичните маркери за полиморфизми СУР2J2\*7 и СУР2С8\*3 при хора преживяли инфаркт на миокарда. За целите на анализа са използвани данните за генетичните полиморфизми на контролна група от здрави хора. Изследваната група хора, преживели миокарден инфаркт за полиморфизъм СУР2J2\*7 наброява 99 души. От тези 99 души 96 са изследвани и за наличие на полиморфизъм СУР2С8\*3. Контролната група за полиморфизъм СУР2J2\*7 е от 377 души, а тази за полиморфизъм СУР2С8\*3 – 363 души.

### **3.2. Методи.**

#### *3.2.1. Документален и анкетен метод*

Използван е документален метод за анализ на данни. История на заболяването, данни от личен амбулаторен картон /ЛАК/, епикризи. От анамнезата - данни за придружаващи и минали заболявания, данни за СН, както и предходни хоспитализации за ОМИ и/или НАП. Преценка на рисковите фактори по анамнестични данни: за АХ/стойности на АН над 140/90 мм Hg; захарен диабет както и за давността, контрола и лечението на АХ и ЗД. По анамнестични данни се преценяват и данните за други рискови фактори - тютюнопушене (продължителност и среден употребяван брой цигари дневно); фамилна обремененост (преживян миокарден инфаркт от роднини от първи ред). От личен амбулаторен картон, здравно досие от общопрактикуващия лекар и друга медицинска документация, се набират данни за здравословното състояние на болните, както и за минали, настоящи заболявания, провеждано лечение и хоспитализации.

Разработени са анкетни карти за всяка група изследвани лица – групите на клинично здрави лица, групата на хора с преживян МИ. Чрез попълване на анкетните карти и антропометрични методи са събрани данни за участниците в изследванията. Участниците попълват данни за пол, възраст, ръст, тегло, определен е индекс на телесна маса (ВМІ). Допълнително в картите се попълва информация за образование, семейно положение, местоживееене, данни относно вредни навици (тютюнопушене, прием на алкохол), прием на медикаменти, фамилна обремененост и др. При събиране на клиничните данни се сменя статус, измерва се артериалното налягане, определя се сърдечната честота.

На всички участници в изследванията е взето информирано съгласие, като те са попълнили:

- информирано съгласие;
- анкетна карта;
- фиш за ДНК анализ.



### 3.2.2. Лабораторни методи.

Изследвани са hs-CRP, apolipoprotein B, apolipoprotein A1 за определяне на съотношението ApoB/ApoA1 и изследване на нивото на HbA1c, като е използван имунотурбидиметричен метод. С биохимичен анализатор „Cobas Integra 400 (Roche)” са изследвани посочените, както и следните биомаркери: кръвна захар на гладно, общ холестерол, HDL – холестерол и серумни триглицериди.

За провеждането на генетичния анализ е използвана високомолекулна геномна ДНК, изолирана от венозна кръв. Пробите са взимани в пластмасови епруветки с K3EDTA (етилен диамин тетраацетат) като антикоагулант, половин до един час след приемане на храна, за да се увеличи броят на левкоцитите в кръвта. Кръвните проби са съхраняване съхраняват при +4°C до 48 часа.

Изолирана е високомолекулна ДНК от венозна кръв чрез изсолване на белтъци (метод на Miller et al., 1988). Предимство на метода е, че не се използват токсични реагенти.

Чрез електрофорезата се определя цялостта на геномната ДНК и полуколичествено нейната концентрация като се използват и контроли. Може да се наложи допълнително пречистване на високомолекулната ДНК от останали белтъци и соли. При наличие на “пътека” (smearing), съставена от множество фрагменти, се прави изводът, че ДНК е деградирала и не може да се използва за анализ.

Използван е TaqMan® метод като количествен анализ за генотипиране на полиморфизми, служещ и за откриване на точкови мутации.

Първичната обработка на данните от проведената полимеразна верижна реакция в реално време е направена с програмния продукт на фирмата Applied Biosystems - SDSv2.2.2.

### 3.2.3. Статистически методи

Данните са обработени статистически с вариационен и регресионен анализ. Оценката на статистическата достоверност в проучваните групи се осъществява посредством стойността на  $p$  за намереното значение на хи-квадрат, като за значими се приемат разликите при ниво на значимост  $p < 0.05$ .

За търсене на статистическа зависимост между две променливи, измерени в качествени скали, се използва **хи-квадрат статистиката (критерий хи-квадрат)**. Чрез нея се проверява хипотезата, че променливите, формиращи редовете и колоните в таблиците са независими, без да се определя силата и посоката на зависимостта. От данните на извадката, представени в табличен вид, се намира съответната стойност на хи-квадрат статистиката и нейното **емпирично ниво на значимост (p-стойност)**. Ако това емпирично ниво е по-малко от 0,05

/това е най-често предварително избрано от изследователя ниво на значимост/, то се отхвърля хипотезата за отсъствие на зависимост между признаците (нулева хипотеза) в популацията, от която е направена извадката. Тогава се приема като вярна хипотезата за наличие на статистически значима зависимост (алтернативна хипотеза). Критерият хи-квадрат (или точния критерий на Фишер) ни позволяват само да отговорим на въпроса за наличието или отсъствието на зависимост. Когато двете променливи са качествени не е възможно да се определи дали връзката е положителна или отрицателна. Стойността на хи-квадрат показва дали разликата между наблюдаваните и очакваните проценти е достатъчно голяма, за да считаме, че тя е налице /проявява се закономерно/ и в цялата популация или е твърде малка. а това ще означава, че няма значима връзка между променливите в популацията. Когато  $p < 0.05$ , то това означава, че наблюдаваните разлики в процентите са закономерни, а не се дължат на действието на случайни фактори.

Приложен е **логистичен регресионен анализ** за описание на зависимостта между една зависима променлива и една или повече независими променливи. Чрез него е оценено индивидуалното действие на всеки фактор. Освен това чрез логистичния регресионен анализ са намерени подходящи модели, които описват връзката между изхода от заболяването и едно множество от независими променливи (фактори).

**Отношението на шансовете (OR)** се използва като приблизителна мярка на влиянието на определен рисков фактор риското за изхода от заболяването в зависимост от определена група рискови фактори.

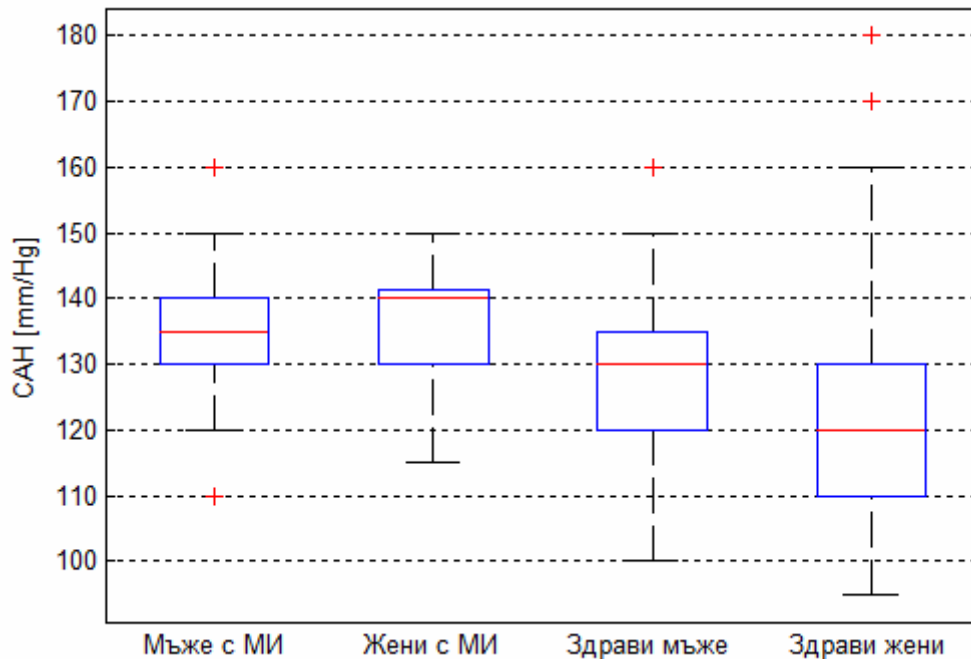
## **4. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ**

### ***4.1. Резултати от анализа на рисковите фактори за ИБС.***

Направен е ANOVA анализ на различни фактори чрез разделяне на изследваните участници на различни групи. Първо са разделени на две групи в едната са тези преживели миокарден инфаркт, а в другата са здрави хора. След това е направен анализ, като участниците са разделени на четири групи – мъже преживели МИ, здрави мъже, жени преживели МИ, здрави жени. За групата на здрави хора е ползвано направено специално изследване за разпространението на метаболитен синдром в плевенския регион сред 105 души.

Намерената при многокомпонентния анализ разлика в средните стойности е  $10,04381 \text{ mm Hg}$  с доверителен интервал  $6,165503 \div 13,922110 \text{ mm Hg}$ . Получената разлика и границите на доверителния й интервал показват наличие на силна връзка между повишеното систолно артериално налягане (САН) и възникването на инфаркт. Резултатите от анализа потвърждават, че САН е голям рисков фактор.

На фигура 1 показана диаграмата на квантилите при разделяне на четири групи – мъже с МИ, здрави мъже, жени с МИ и здрави жени.



Фигура 1. Диаграма на квантилите на САН по пол.

Между групите с МИ и здравите има разлика в стойностите на медианите, като тази разлика е по-голяма при жените (фиг.1).

При разделянето по пол съществува статистически значима разлика между математическите очаквания на групите. Получените резултати от многокомпонентния анализ са показани в таблица 1.

Таблица 1. Данни от многокомпонентен анализ на САН по пол.

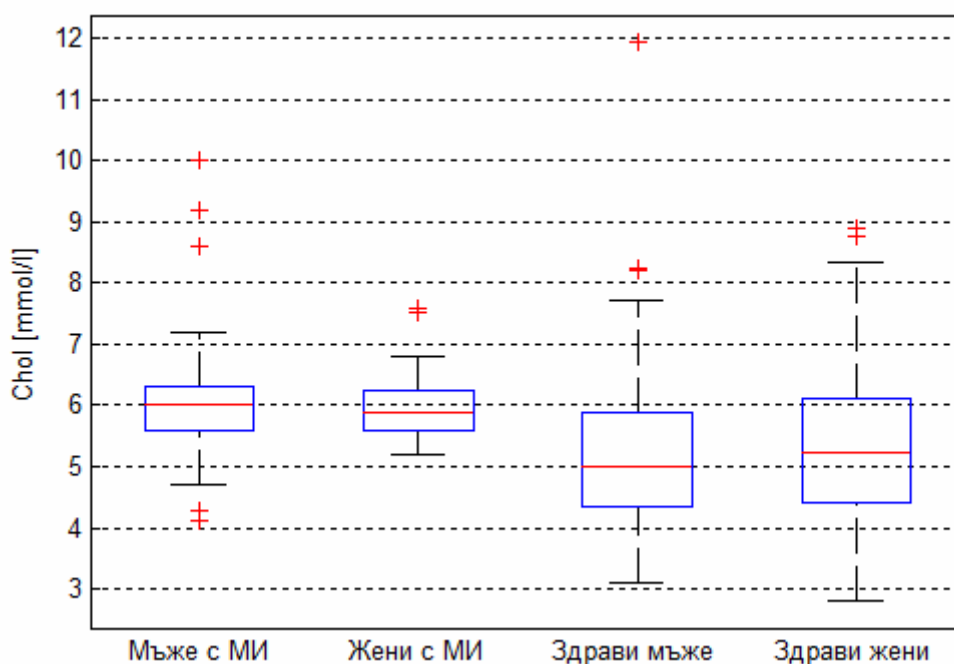
Първа група	Втора група	Долна граница на CI [mm Hg]	Разлика между МО [mm Hg]	Горна граница на CI [mm Hg]
Мъже с МИ	Жени с МИ	-9,26907	-1,65135	5,96637
Мъже с МИ	Здрави мъже	-0,22394	7,128571	14,48108
Жени с МИ	Здрави жени	5,190373	12,4451	19,69983
Здрави мъже	Здрави жени	-3,31055	3,665179	10,64091

Данните в таблицата потвърждават направения преди извод, че САН е голям рисков фактор, като той е по-категоричен при жените в сравнение с мъжете.

Получените данни от ANOVA анализа за общия холестерол (ОХ) при разделяне на две групи – хора с преживян МИ и здрави хора показват, че F статистиката е над 15 при р-стойност много по-малка от 0,05. Намерената

при многокомпонентния анализ разлика в средните стойности е  $0,713306 \text{ mmol/l}$  с доверителен интервал  $0,362212 \div 1,0644 \text{ mmol/l}$ . Получената разлика и границите на доверителния ѝ интервал показват наличие на силна връзка между повишените стойности на ОХ и МИ. Резултатите от анализа потвърждават, че ОХ е рисков фактор.

На фигура 2 е показана диаграмата на квантилите при разделяне на групи – мъже с МИ, здрави мъже, жени с МИ и здрави жени.



Фигура 2. Диаграма на квантилите на ОХ по пол.

Медианите за групите на мъжете и жените с МИ се различават от съответните групи без инфаркт. Стойностите на F-статистиката, получени от ANOVA анализа, са над 5 при p-стойност 0,001639. Получените резултати от многокомпонентния анализ са показани в таблица 2.

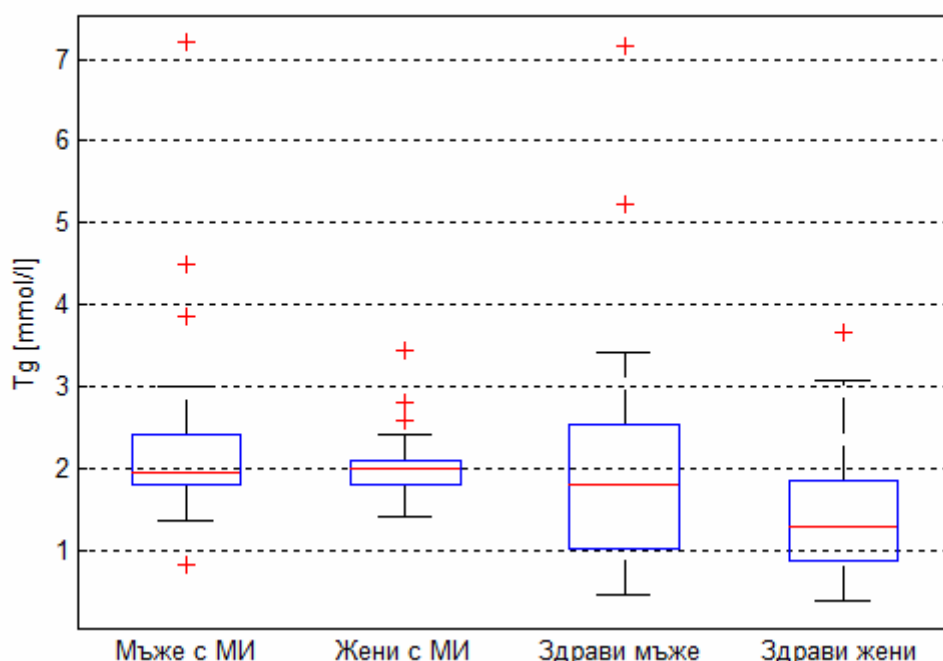
Таблица 2. Данни от многокомпонентен анализ на ОХ по пол.

Първа група	Втора група	Долна граница на CI [mmol/l]	Разлика между МО [mmol/l]	Горна граница на CI [mmol/l]
Мъже с МИ	Жени с МИ	-0,61074	0,082562	0,775861
Мъже с МИ	Здрави мъже	0,062429	0,73159	1,400752
Жени с МИ	Здрави жени	0,016638	0,6769	1,337162
Здрави мъже	Здрави жени	-0,607	0,027872	0,662742

Разликите в математическите очаквания между групите на мъжете и жените с и без МИ са приблизително  $\approx 0,70 \text{ mmol/l}$  (таблица 2). Вижда се, че ОХ е статистически значим фактор за МИ.

Анализът на триглицеридите доказва, че има значителна статистическа разлика между медианите на групите на преживелте МИ и здравите. Стойността на F-статистиката е над 13, а р-стойността е 0,0003, което дава основание с голяма вероятност да се отхвърли хипотезата за еднаквост на математическите очаквания на Tg на двете групи.

На фигура 3 е показана диаграмата на квантилите при разделяне на групи – мъже с МИ, здрави мъже, жени с МИ и здрави жени.



Фигура 3. Диаграма на квантилите на Tg по пол.

Медианите на групите за мъжете и за жените с МИ се различават от съответните групи по пол на хора без инфаркт. Стойността на F-статистиката и р-стойността са съответно 8,23 и  $3,53 \times 10^{-5}$  и показват наличие на статистически значими разлики (фиг.3).

Разпределението на разликите между групите, получени от многокомпонентния анализ, е показано в таблица 3.

Таблица 3. Данни от многокомпонентен анализа на Tg по пол

Първа група	Втора група	Долна граница на CI [mmol/l]	Разлика между МО [mmol/l]	Горна граница на CI [mmol/l]
Мъже с МИ	Жени с МИ	-0,33494	0,1618	0,658538
Мъже с МИ	Здрави мъже	-0,25883	0,22061	0,700054
Жени с МИ	Здрави жени	0,139744	0,612813	1,085881
Здрави мъже	Здрави жени	0,099128	0,554003	1,008878

Разликата в математическите очаквания на стойността на Tg между групите на жените с и без МИ е по-голяма (0,61) от съответната разлика за групите на мъжете (0,22) (табл.3). Това и доверителните интервали от таблицата са индикатор, че стойността на Tg са по-голям рисков фактор за жените отколкото за мъжете.

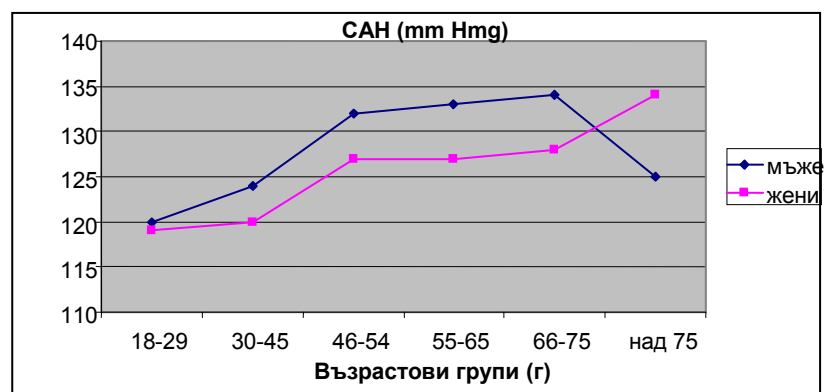
Най-значими рискови фактори за възникване на инфаркт на миокарда се проявяват САН, нивото на Tг, нивото на общия холестерол и ДАН. Нивото на HDL-холестерола се проявява като рисков фактор при мъжете. Резултатите от изследванията показват, че теглото и индекса на телесната маса не са значителни рискови фактори.

Три от четирите компоненти, проявили се като рискови фактори за възникване на инфаркт на миокарда са и компоненти на метаболитния синдром. Този извод за изследваните участници от региона на град Плевен съвпада до голяма степен с получените в последните години резултати в света, че метаболитния синдром се явява рисков фактор за възникване на инфаркт на миокарда. Това определя необходимостта от по-задълбочен анализ на компонентите на метаболитния синдром.

#### ***4.2. Резултати от анализ на факторите за метаболитен синдром.***

Извършен е анализ на данни от описателно срезово проучване на представителна извадка от българското население в Плевенския регион за периода 2008 – 2009 г. Включени са 821 клинично здрави лица, от които 344 мъже, 477 жени, разпределени в шест възрастови групи.

На фигура 4 е показано разпределението на средните стойности на систолното артериално налягане по възрастови групи. Общата средна стойност на САН за жените от всички възрасти е 125,6 mm Hmg със средно квадратично отклонение  $\pm 1,8$  mm Hmg. Общата средна стойност на САН за мъжете от всички възрасти е 128,2 mm Hmg със средно квадратично отклонение  $\pm 2,6$  mm Hmg.

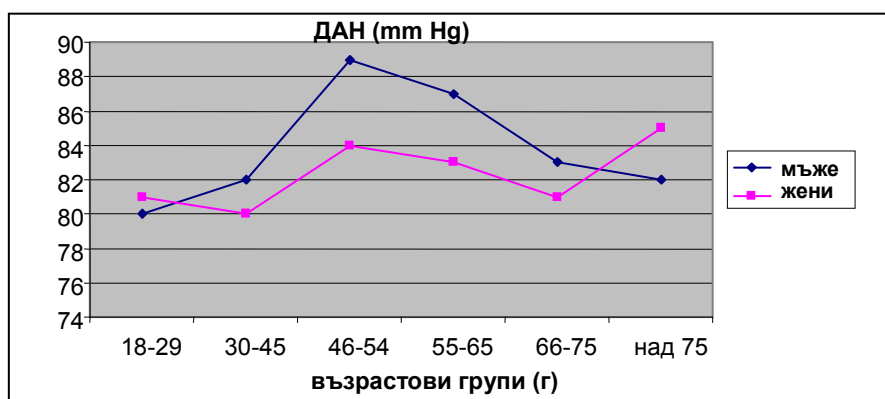


*Фигура 4. Разпределение по възрастови групи на САН.*

Има устойчива тенденция за нарастване стойностите на САН с нарастване на възрастта при жените. При мъжете се наблюдава нарастване

на САН до възрастова група 66-75 години, докато при възрастова група над 75 години се забелязва намаляване на САН. Най-голямо нарастване както при жените, така и при мъжете се наблюдава между възрастовите групи 30-45 години и 46-54 години.

На фигура 5 е показано разпределението на средните стойности на диастолното артериално налягане по възрастови групи. Общата средна стойност на ДАН за жените от всички възрасти е 83,8 mm Hg със средно квадратично отклонение  $\pm 1,8$  mm Hg. При мъжете общата средна стойност на ДАН от всички възрасти е 82,0 mm Hg със средно квадратично отклонение  $\pm 1,2$  mm Hg.



Фигура 5. Разпределение по възрастови групи на ДАН

Наблюдава се изразен максимум и при мъжете и при жените на средната стойност на ДАН при възрастовата група 46-54 години. След тази възрастова група има плавно намаляване на средните стойности на ДАН, като при жените се наблюдава нарастване само за възрастова група над 75 години.

Резултатите от проучването показват, че тютюнопушенето е по-често и по-интензивно при мъжете. Във възрастовия интервал 25-54 години над 50% от пушачите мъже пушат интензивно.

Повишено артериално налягане (АН) (над 140/90 mm Hg) съчетано с тютюнопушене има при почти  $\frac{1}{4}$  (21,71%) от участниците. Повишено АН (над 140/90 mm Hg) в съчетание с тютюнопушене и общ холестерол над 5,2 mmol/l имат 13,07% от участниците. При 10,60% от участниците се наблюдава съчетание на повишено АН (над 140/90 mm Hg), тютюнопушене и индекс на телесна маса над 27.

Направен е сравнителен анализ на сърдечносъдовите рискови фактори в Плевенския регион с тези в други български региони, както и с тези в останалите страни на Европейския съюз, който показва, че количествените показатели на тези фактори са съпоставими.

Обременеността на населението с повече от два основни рискови фактора е висока, като започва от най-младите възрастови групи, и е по-изразена при мъжете (от 1,6 до 2,1 пъти в сравнение с жените).

Средното САН за изследваната група е  $139,23 \pm 21,0$  mm Hg, а ДАН е  $86,36 \pm 11,9$  mm Hg.

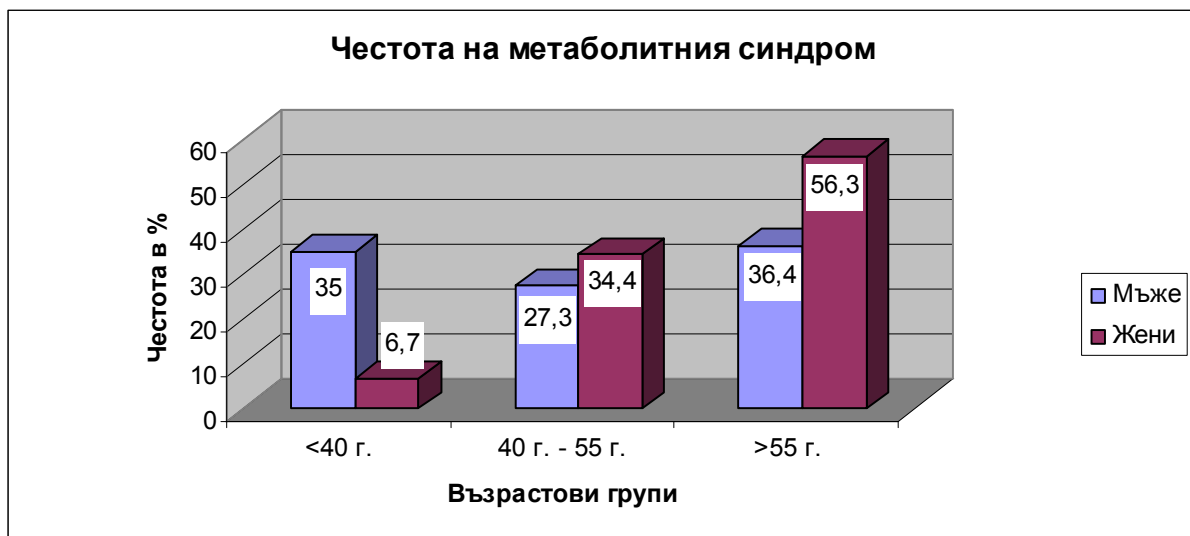
Повишените нива на серумния холестерол над 5,2 mmol/l и над 6,2 mmol/l, и на триглицеридите над 2,3 mmol/l са равномерно разпространени сред мъжете и жените в извадката, като при жените тези стойности са по-високи, особено след 50-годишна възраст.

С възрастта стойностите на холестерол в серума при мъжете нарастват до около 50 години, след което се наблюдава понижение. Холестероловите нива са умерено повишени в групата на мъжете в сравнение с жените само във възрастовата група 35 – 54 години

Делът на хората с различна степен на наднормено тегло ( $BMI \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) е около две трети от всички участници.

Направен е ANOVA анализ на различни фактори чрез разделяне на различни групи на участниците в изследване за разпространението на метаболитен синдром в плевенския регион сред 105 души. Първо те са разделени на две групи в едната са тези с метаболитен синдром, а в другата без. След това е направен анализ, като участниците са разделени на четири групи – мъже с MetC, мъже без MetC, жени с MetC, жени без MetC.

Честотата на MetC при мъжете и жените за три възрастови групи – под 40 г.; от 40 г. до 55 г.; над 55 г. е показана на фигура 6.



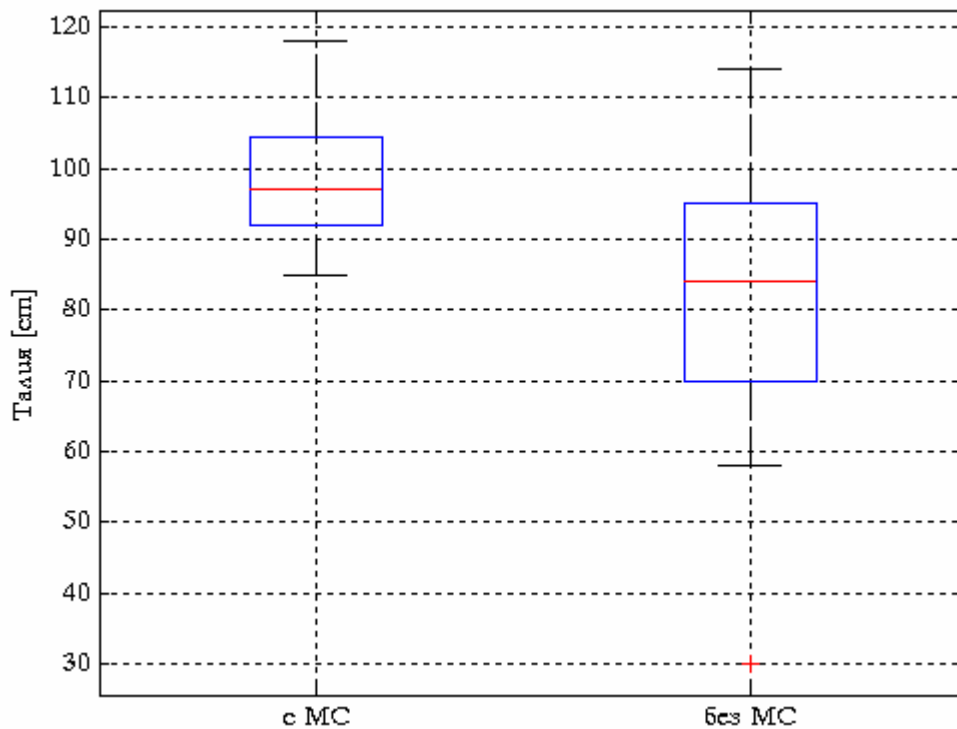
Фигура 6. Честота на MetC по възрастови групи.

Честотата на метаболитния синдром се изменя в сравнително малки граници за мъжете, докато при жените се наблюдава нарастване на честотата с увеличаване на възрастта. Повече 56% от жените на възраст над 55 години имат метаболитен синдром (фиг. 6).

На фигура 7 е показана диаграмата на квантилите на обиколката на талията. От фигурата се вижда, че има разминаване между квантилите от 25% до 75% на групите с и без MetC но то не е пълно и медианите на двете групи се различават и  $p = 5,9 \times 10^{-8}$ . От многокомпонентния анализ е



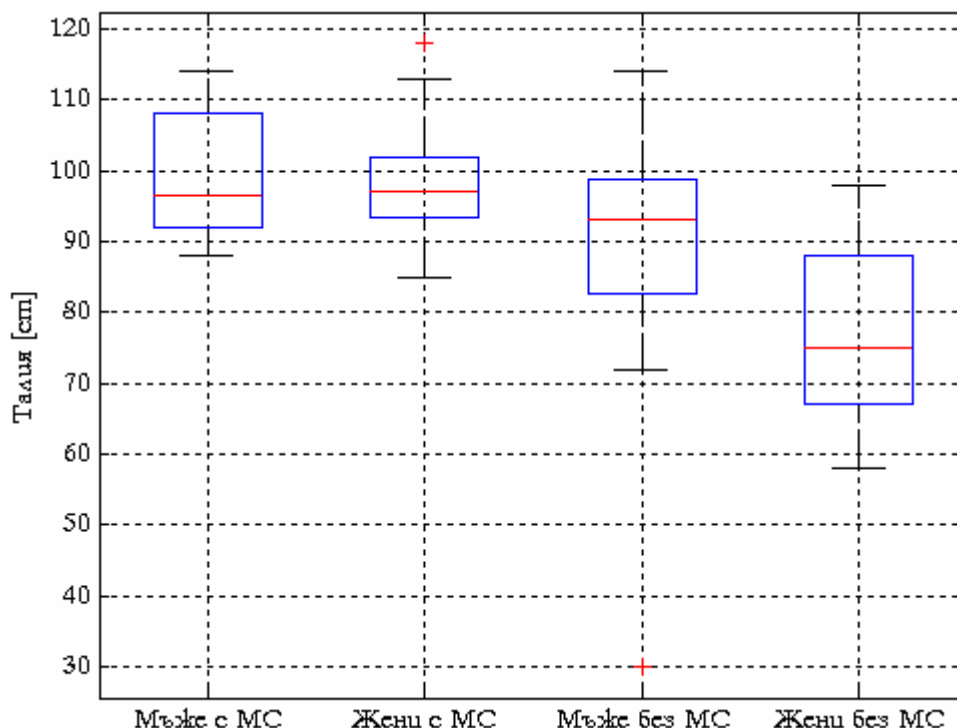
получена разлика в средните стойности на талията между двете групи 15,75cm. Доверителният интервал на разликата в средните стойности е  $10,40602 \div 15,7504\text{cm}$ .



Фигура 7. Диаграма на квантилите на талията.

Тъй като нормалната обиколка на талията при мъжете и жените е различна, окончателни изводи от вариационния анализ могат да бъдат направени след разделяне по пол.

На фигура 8 е показана диаграмата на квантилите на обиколката на талията при разделяне и по пол.



Фигура 8. Диаграма на квантилите на талията по пол

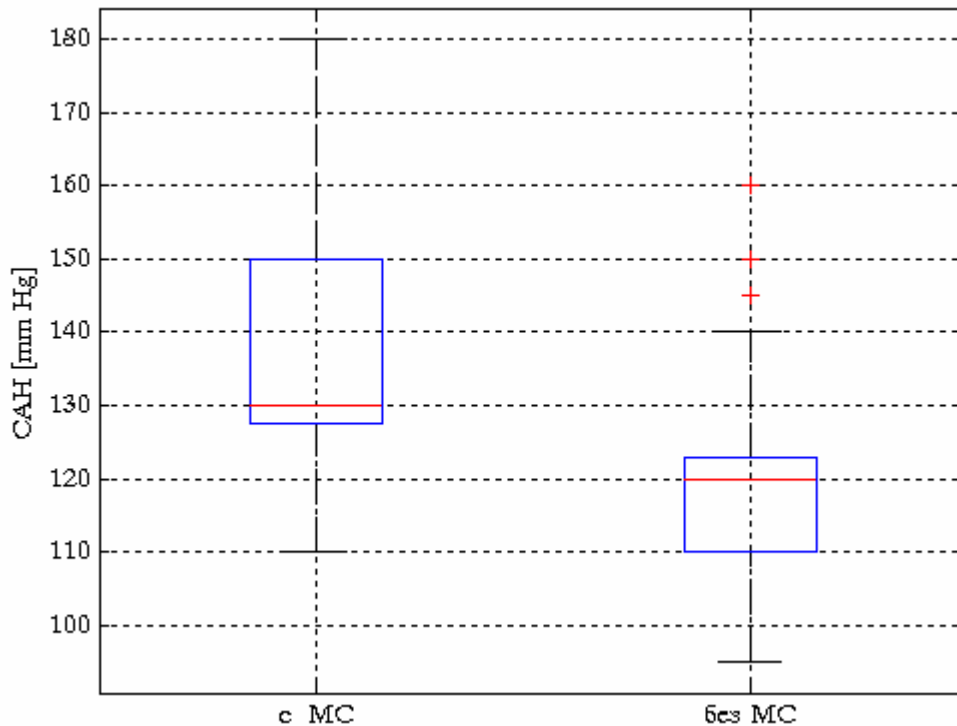
Получените стойности за F-статистиката (18,66104) и p-стойността ( $10^{-9}$ ) очаквано показват, че и при разделянето по пол може да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните стойности на групите. Резултатите от многокомпонентния анализ са показани в таблица 4

Таблица 4. Данни от многокомпонентния анализа на талията по пол.

Първа група	Втора група	Долна граница на CI [cm]	Разлика между МО [cm]	Горна граница на CI [cm]
Мъже с МетС	Жени с МетС	-10,0151	0,957792	11,93072
Мъже с МетС	Мъже без МетС	-1,55935	8,946429	19,4522
Жени с МетС	Жени без МетС	11,85715	20,30411	28,75107
Мъже без МетС	Жени без МетС	4,484934	12,31548	20,14602

Получените резултати показват, че талията е по-значим компонент на метаболитния синдром при изследваните мъже, отколкото при жените.

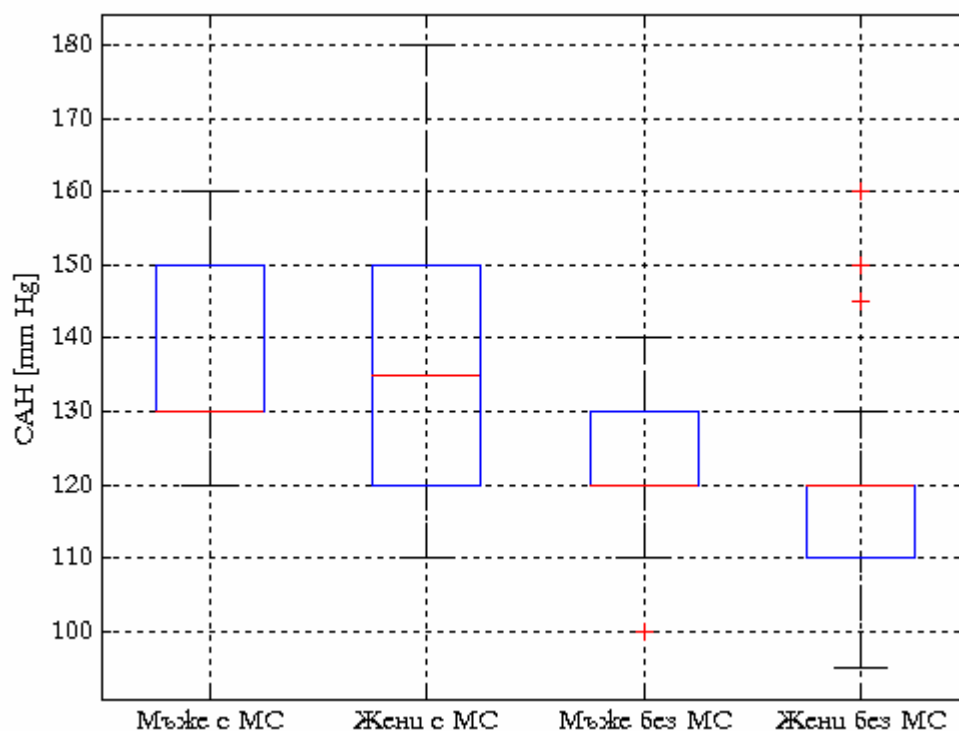
На фигура 9 е показана диаграмата на квантилите на САН. От фигурата се вижда, че разминаването между квантилите от 25% до 75% на групите с и без МетС е пълно и медианите на двете групи се различават значително.



Фигура 9. Диаграма на квантилите на САН.

Стойността на F-статистиката е над 38 (38,42336), а р-стойността е многократно по-малка от 0,05 ( $1,16 \times 10^{-8}$ ), което е признак, че може да бъде отхвърлена хипотезата за еднаквост на средните стойности на САН в отделните групи. От многокомпонентния анализ е получена разлика в средните стойности на двете групи 17,54 mm Hg. Доверителният интервал на разликата е  $11,93173 \div 23,15716$  mm Hg. Получените резултати показват наличие на статистически значима разлика между средните стойности на двете групи.

На фигура 10 е представена диаграмата на квантилите на САН при разделяне и по пол.



Фигура 10. Диаграма на квантилите на САН по пол.

Разминаванията между квантилите на групите са значително по-големи при разделяне по наличие или липса на МетС, отколкото по пол (фиг. 10). Разликите в стойностите на медианите между групите с МетС и тези без са големи. Данните получени от ANOVA анализа са показани в таблица 5.

Таблица 5. Данни от ANOVA анализа на САН по пол.

Отклонения	Сума от квадратите	Степени на свобода	Средна стойност	F-статистика	p-стойност
Между групите	7911,125	3	2637,042	13,99962	$1,03 \times 10^{-7}$
Вътре в групите	19213,25	102	188,3652		
Общо	27124,38	105			

Стойността на F-статистиката е 13,99962, а на  $p-1,03 \times 10^{-7}$ , което позволява да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните стойности в групите и при разделяне по пол.

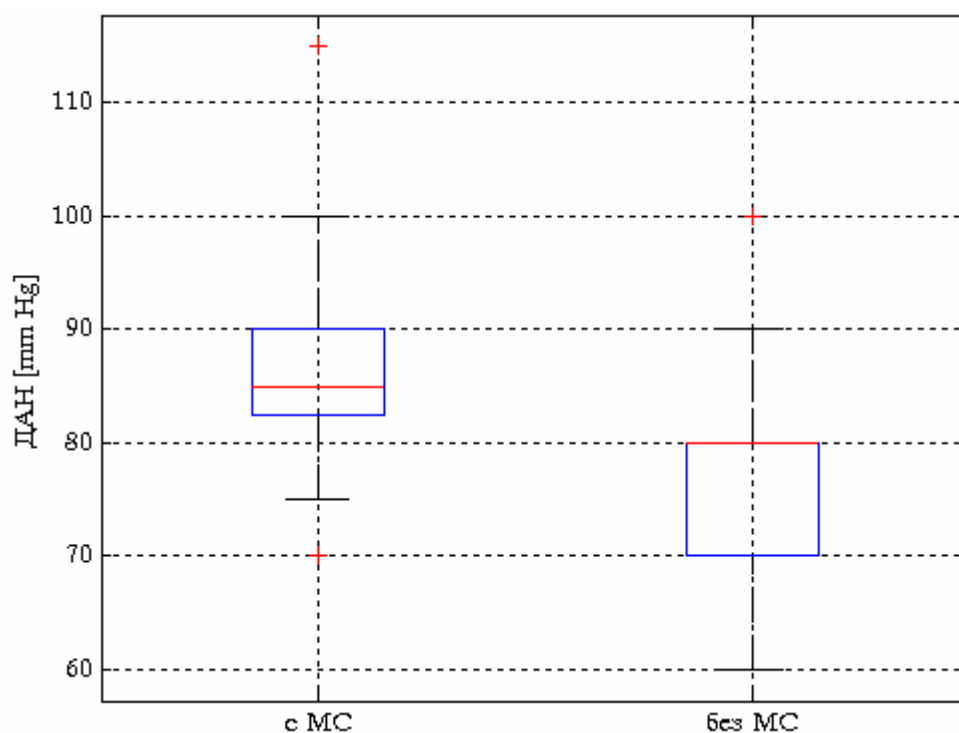
В таблица 6 са представени резултатите от многокомпонентния анализ при разделяне по пол.

Таблица 6. Данни от многокомпонентния анализа на САН по пол

Първа група	Втора група	Долна граница на СІ [mm Hg]	Разлика между МО [mm Hg]	Горна граница на СІ [mm Hg]
Мъже с МетС	Жени с МетС	-12,5153	-0,25974	11,99578
Мъже с МетС	Мъже без МетС	2,087664	13,82143	25,55519
Жени с МетС	Жени без МетС	10,58734	20,02165	29,45595
Мъже без МетС	Жени без МетС	-2,80536	5,940476	14,68631

Получените резултати показват, че САН е съществен компонент за метаболитния синдром и за двата пола.

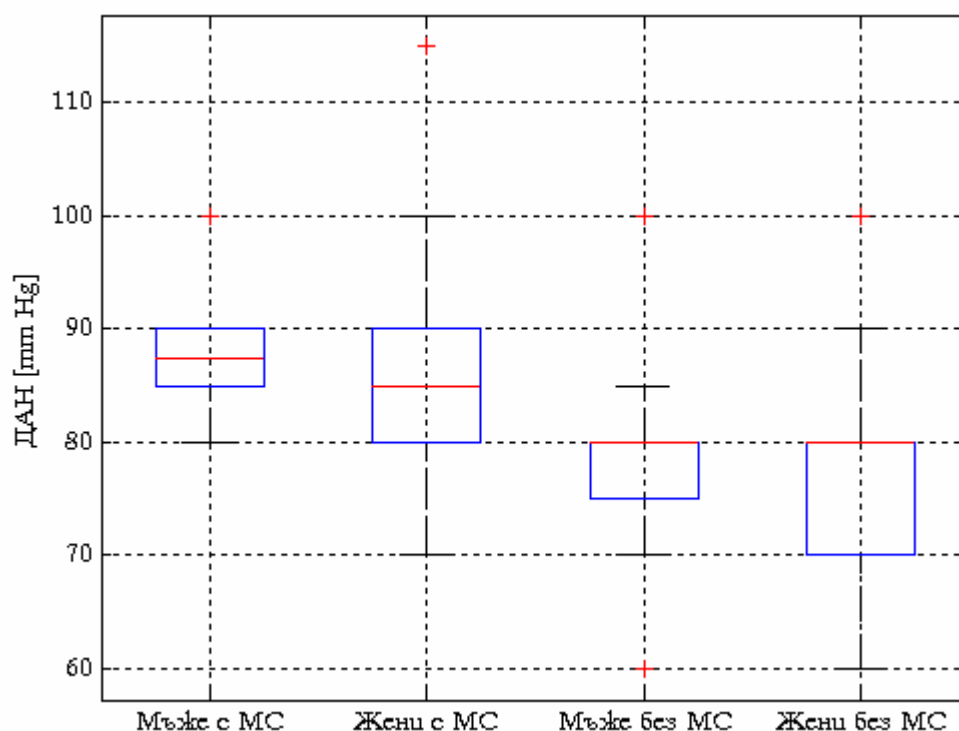
На фигура 11 е показана диаграмата на квантилите ДАН.



Фигура 11. Диаграма на квантилите на ДАН.

Резултатите от фигурата демонстрират разлика в медианите на стойностите на ДАН при участниците с и без МетС.

Стойността  $p$  е 0,007337, а  $F$ -статистиката е 4,123296 следователно може да бъде отхвърляна хипотезата за еднаквост на средните стойности на ДАН в двете групи може да бъде отхвърлена. Получената разлика в средните стойности на двете групи от многокомпонентния анализ е 10,25 mm Hg. Доверителният интервал на разликата е  $6,636312 \div 13,87004$  mm Hg. Направен е ANOVA анализ при разделяне по пол, като получената диаграма на квантилите е показана на фигура 12.



Фигура 12. Диаграма на квантилите на ДАН по пол.

Диаграмата на фигурата показва, че и при разделянето по пол разликите между медианите за хора с и без МетС са значителни. F-статистиката (10,50718) и p-стойността ( $4,41 \times 10^{-6}$ ) потвърждават значимостта на ДАН, като компонент на метаболитния синдром и при разделяне по пол. Направен е многокомпонентен анализ, резултатите от който са показани в таблица 7.

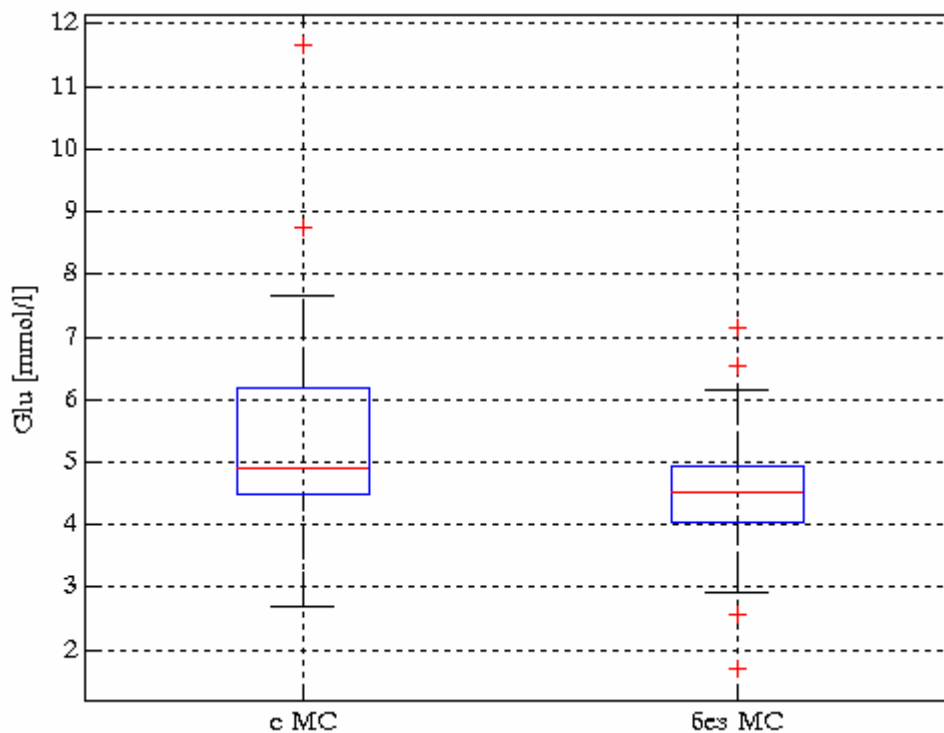
Таблица 7. Данни от многокомпонентния анализа на ДАН по пол.

Първа група	Втора група	Долна граница на CI [mm Hg]	Разлика между МО [mm Hg]	Горна граница на CI [mm Hg]
Мъже с МетС	Жени с МетС	-8,22998	-0,22727	7,775438
Мъже с МетС	Мъже без МетС	1,623702	9,285714	16,94773
Жени с МетС	Жени без МетС	4,73345	10,89394	17,05443
Мъже без МетС	Жени без МетС	-4,32997	1,380952	7,091879

Резултатите от таблицата доказват, че в групите, разделени по пол, няма статистически значима разлика в средните стойности на ДАН.

На фигура 13 е показана диаграмата на квантилите за кръвната захар за групите с и без МетС. Данните от ANOVA анализа за F-статистиката е 13,59011, а за p- 0,000363 следователно може да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните стойности на двете групи. Оценената чрез многокомпонентен анализ стойност на разликата е 0,93 mmol/l с

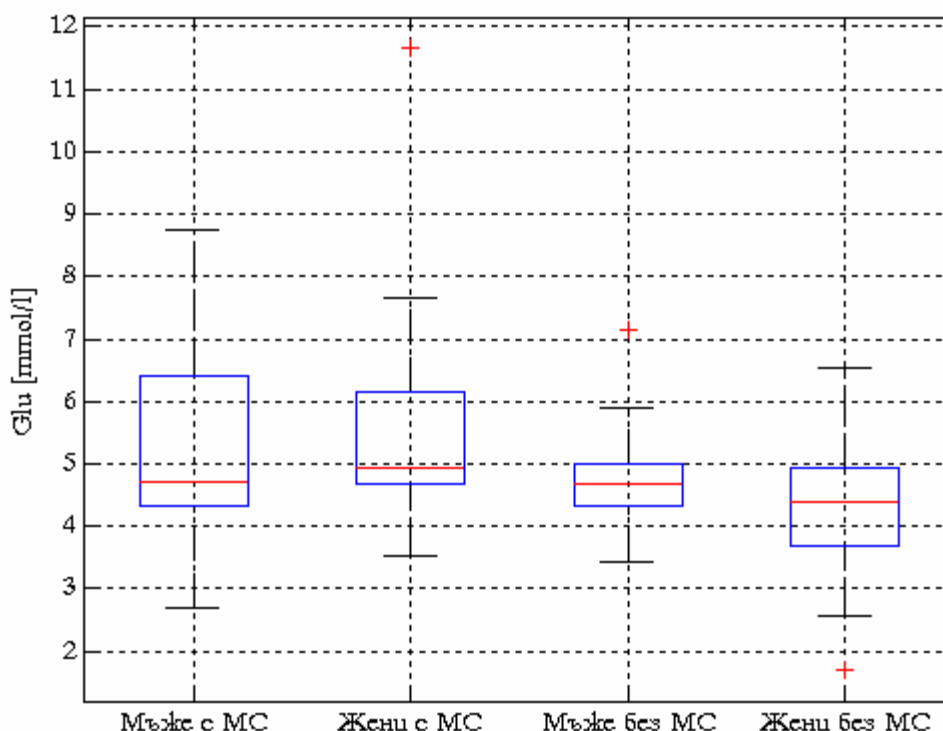
доверителен интервал  $0,428713 \div 1,426874$  mmol/l. Тези данни потвърждават, че повишеното ниво на кръвната захар е компонент на МетС.



Фигура 13. Диаграма на кватилите на кръвната захар.

Диаграмата на кватилите за кръвната захар при разделяне по пол. По-големи разлики се получават между групите с и без МетС, отколкото при разделянето по пол (фиг. 14).

От ANOVA анализа се определя  $F= 5,402326$ , а  $p= 0,001722$ , което показва, че и при разделянето по пол се наблюдава статистическа значима разлика между средните стойности на групите.



Фигура 14. Диаграма на кватилите на кръвната захар по пол.

За получаване на количествена оценка на разликите е използван многокомпонентен анализ, резултатите от който с в таблица 8.

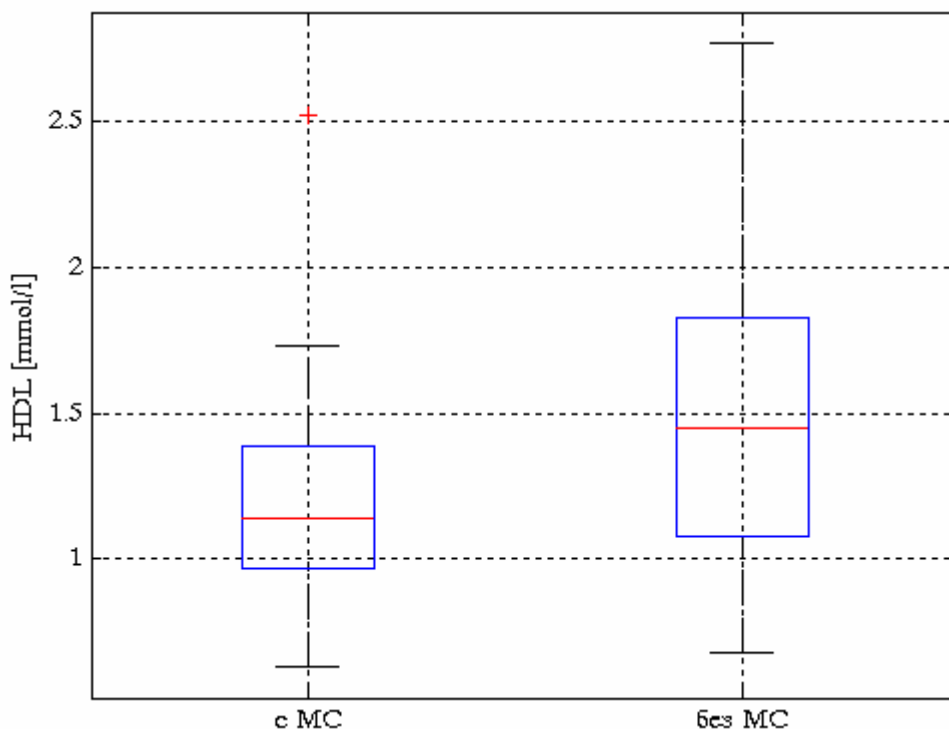
Таблица 8. Данни от многокомпонентния анализа на кръвната захар по пол.

Първа група	Втора група	Долна граница на CI [mmol/l]	Разлика между МО [mmol/l]	Горна граница на CI [mmol/l]
Мъже с МетС	Жени с МетС	-1,32914	-0,23623	0,856671
Мъже с МетС	Мъже без МетС	-0,53031	0,516071	1,562448
Жени с МетС	Жени без МетС	0,356582	1,1979	2,039219
Мъже без МетС	Жени без МетС	-0,33433	0,445595	1,225518

Многокомпонентният анализ потвърждава наличието на по-големи разлики между участниците с и без МетС, отколкото между половете. Разликата в средните нивата на кръвната захар между жени с и без МетС (1,2 mmol/l) е над два пъти по-голяма от съответната разлика при мъжете (0,52 mmol/l). Това говори, че кръвната захар е по-силен индикатор за МетС при жените, отколкото при мъжете.

Диаграмата на кватилите за нивата на HDL-холестерола за групите с и без МетС е показана на фигура 15.

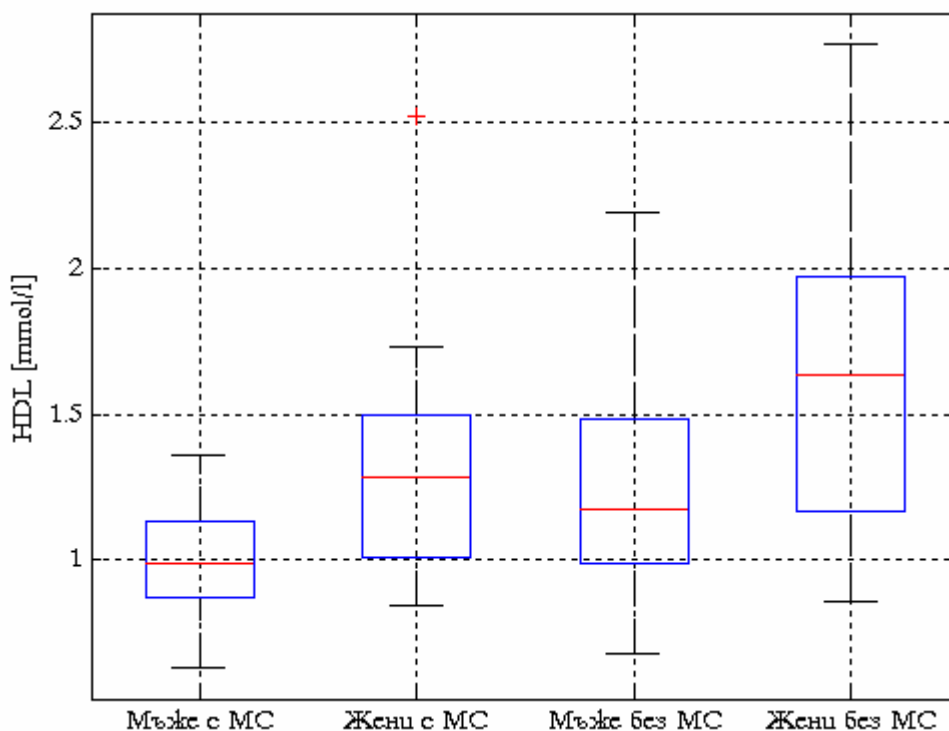




Фигура 15. Диаграма на квантилите на HDL-холестерола.

Има разминаване между квантилите на групите, както и че има разлика между медианите на двете групи. Потвърждава се и фактът, че при хора без MetS нивата на HDL-холестерола са по-ниски (фиг. 15). От анализа се определя  $F=9,837395$  и  $p=0,002224$ , което показва че с достатъчна статистическа достоверност може да бъде отхвърлена хипотезата за еднаквост на средните стойности на HDL-холестерола в двете групи. Получената от многокомпонентния анализ разлика между средните стойност е  $-0,27$  mmol/l с доверителен интервал  $-0,44789 \div -0,10091$  mmol/l. Тези данни доказват статистическата значимост на разликата между групите.

На фигура 16 е показана диаграмата на квантилите при разделяне по пол. От фигурата се вижда, че разлики между квантилите и медианите има както при разделянето по пол, така и при наличие и отсъствие на MetS. От статистическите данни се определя  $F=9,583037$  и  $p=1,24 \times 10^{-5}$ , което показва по-голяма статистическа достоверност за отхвърляне на хипотезата за еднаквост на средните стойности на групите, отколкото без разделяне по пол.



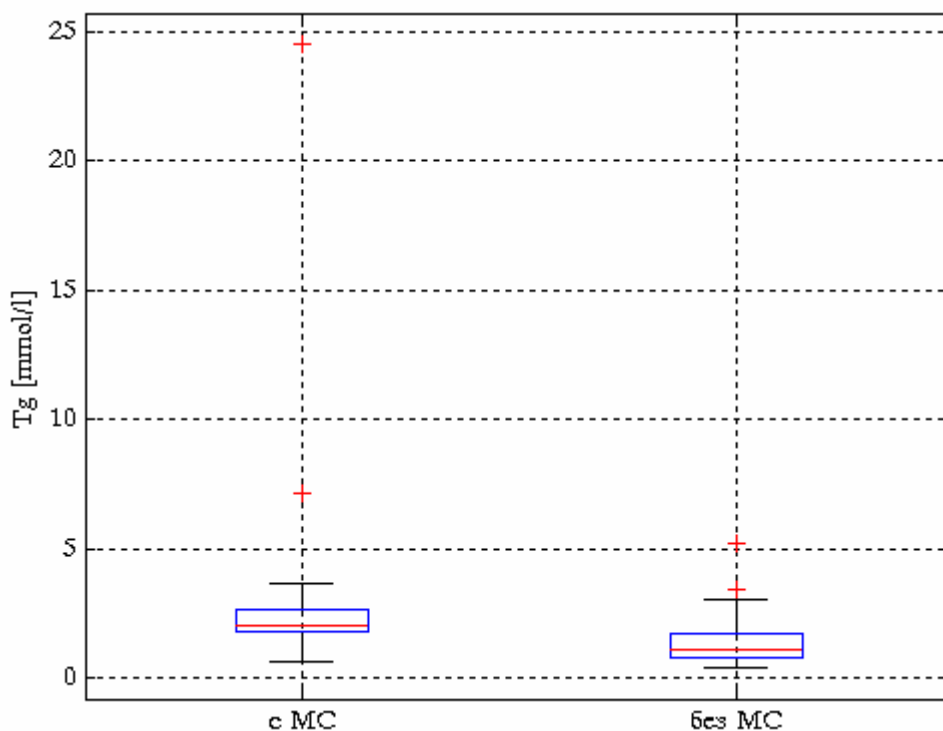
Фигура 16. Диаграма на квантилите на HDL-холестерола по пол.

Оценки на разликите между отделните групи е направена чрез многокомпонентен анализ (таблица 9). Получените резултати потвърждават наличието на разлика в нивата на HDL-холестерола между половете. От друга страна се наблюдават разлики между групите с и без MetS за мъже и жени, които са съизмерими с тези по пол. Анализът на данните потвърждава значението на HDL-холестерола като компонент на синдрома.

Таблица 9. Данни от многокомпонентния анализа на HDL-холестерола по пол.

Първа група	Втора група	Долна граница на CI [mmol/l]	Разлика между МО [mmol/l]	Горна граница на CI [mmol/l]
Мъже с MetS	Жени с MetS	-0,66802	-0,3126	0,042822
Мъже с MetS	Мъже без MetS	-0,60243	-0,26214	0,078145
Жени с MetS	Жени без MetS	-0,56196	-0,28835	-0,01475
Мъже без MetS	Жени без MetS	-0,59245	-0,33881	-0,08517

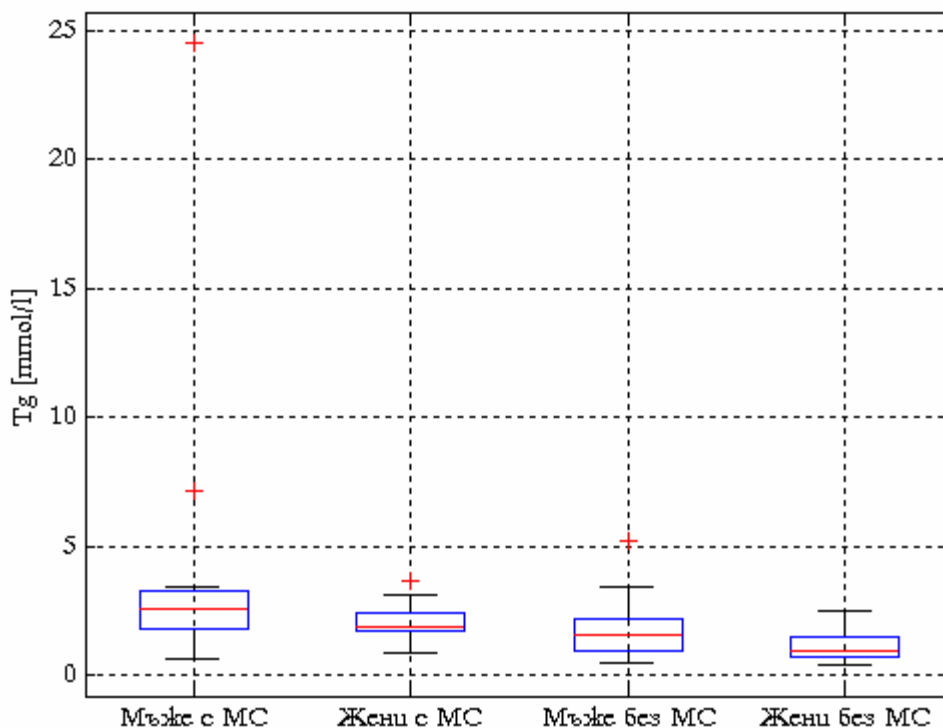
На фигура 17 е показана диаграмата на квантилите за нивото на триглицериди при разделяне на групи с и без MetS.



Фигура 17. Диаграма на квантилите на нивата на триглицериди.

Разминаването между квантилите е значително, както и разликата в медианите. Наблюдава се, че при един от пациентите има изключително високо ниво на триглицеридите и затова той е изключен от по-нататъшните анализи (фиг. 17). Данните от ANOVA анализа показват, че  $F=10,14394$ , а  $p=0,001911$  следователно може да бъде отхвърлена хипотезата за еднаквост на средните нива на триглицериди в групите с достатъчна статистическа достоверност. Чрез многокомпонентен анализ е намерена разлика в средните нивата между групите от  $1,53 \text{ mmol/l}$  с доверителен интервал  $0,578454 \div 2,487229 \text{ mmol/l}$ . Тези данни доказват статистическата значимост на разликата в средните нива.

На фигура 18 е показана диаграмата на квантилите за нивото на триглицериди при разделяне по пол. Диаграмата потвърждава наличието на разлики между хората с и без МС, независимо от пол, но показва и наличие на разлика между половете. От фигурата се вижда, че човекът с високо ниво на триглицериди е мъж, като неговите данни отново са изключени от следващите анализи. От ANOVA анализа се определя  $F=6,566008$ ,  $p=0,00042$ , което позволява да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните нива на триглицеридите на групите.



Фигура 18. Диаграма на квартилите на нивата на триглицериди по пол.

Оценките на разликите между средните нива на групите са показани в таблица 10.

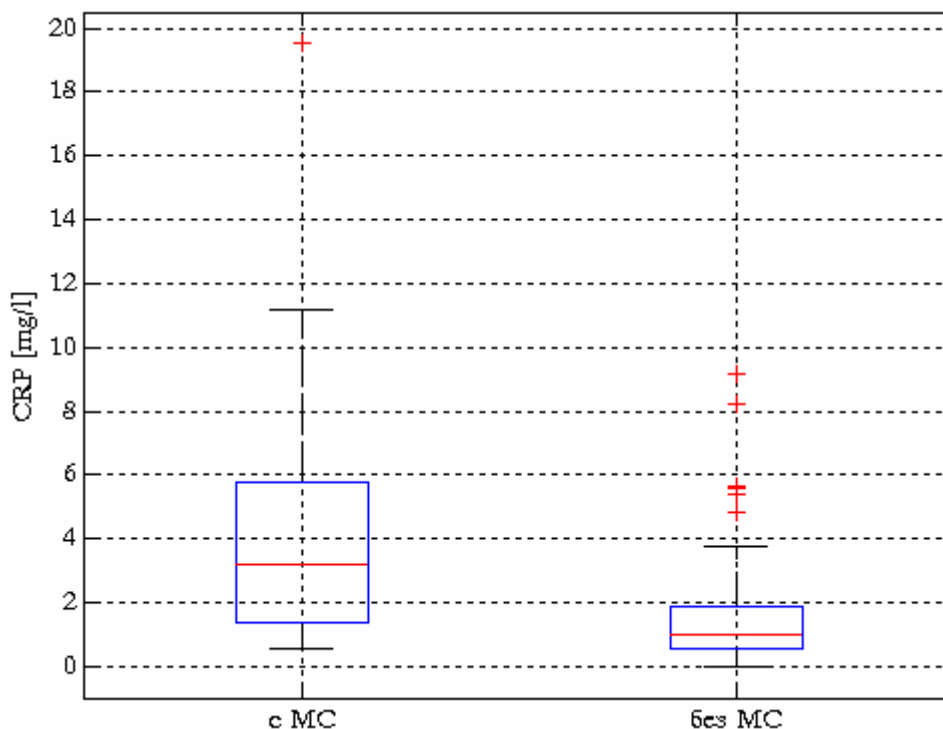
Таблица 10. Данни от многокомпонентния анализ на триглицеридите по пол

Първа група	Втора група	Долна граница на CI [mmol/l]	Разлика между МО [mmol/l]	Горна граница на CI [mmol/l]
Мъже с MetC	Жени с MetC	0,123896	2,153247	4,182598
Мъже с MetC	Мъже без MetC	0,540973	2,483929	4,426884
Жени с MetC	Жени без MetC	-0,62354	0,938658	2,500853
Мъже без MetC	Жени без MetC	-0,84022	0,607976	2,05617

Разликата в средните нива между половете е над 3 пъти по-малка при хора без, отколкото при хората с MetC (табл.10). Независимо от пола се наблюдава разлика в средните нива на триглицеридите между хората с и без MetC, като тя е по-голяма при жените. Направеният анализ потвърждава, че триглицеридите са важен компонент на метаболитния синдром.

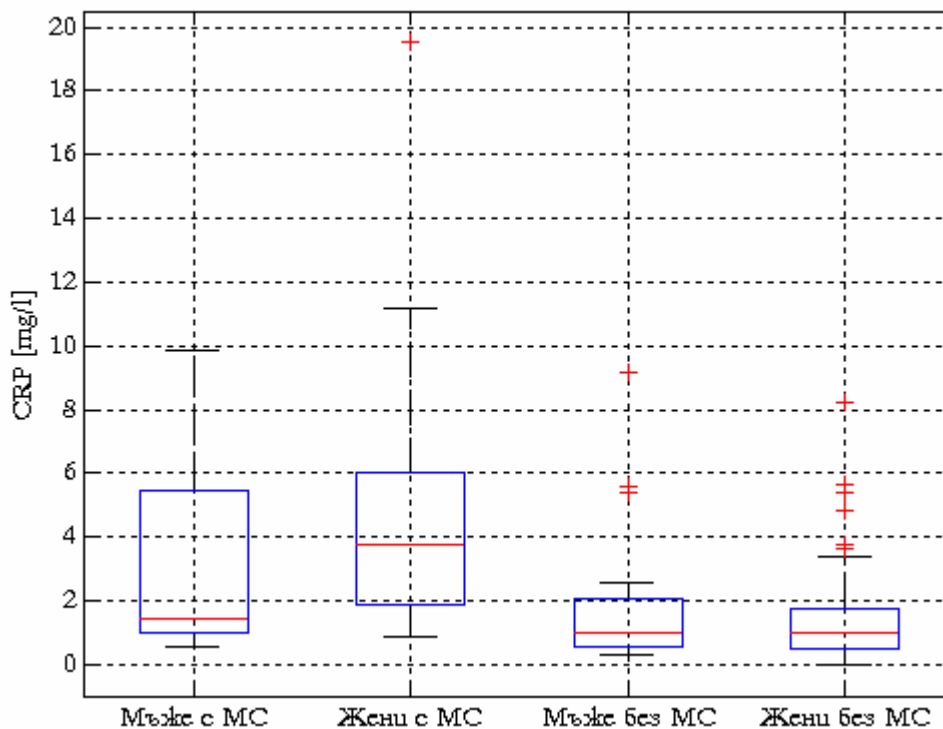
За определяне дали има връзка между hsCRP и MetC е направен вариационен анализ, като на фигура 19 е показана диаграмата на квартилите на нивата на hsCRP. Наблюдава се значителна статистическа разлика между медианите на двете групи. F-статистика е 21,41931, а

$p=1,07 \times 10^{-5}$ , което позволява да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните нива на hsCRP.



Фигура 19. Диаграма на квантилите на нивата на hsCRP.

Разлика между средните нива на групите е 2,61 mg/l с доверителен интервал  $1,492701 \div 3,730896$  mg/l. и е статистически значима. На фигура 20 е показана диаграмата на квантилите при разделяне по пол.



Фигура 20. Диаграма на квантилите на нивата на hsCRP по пол.

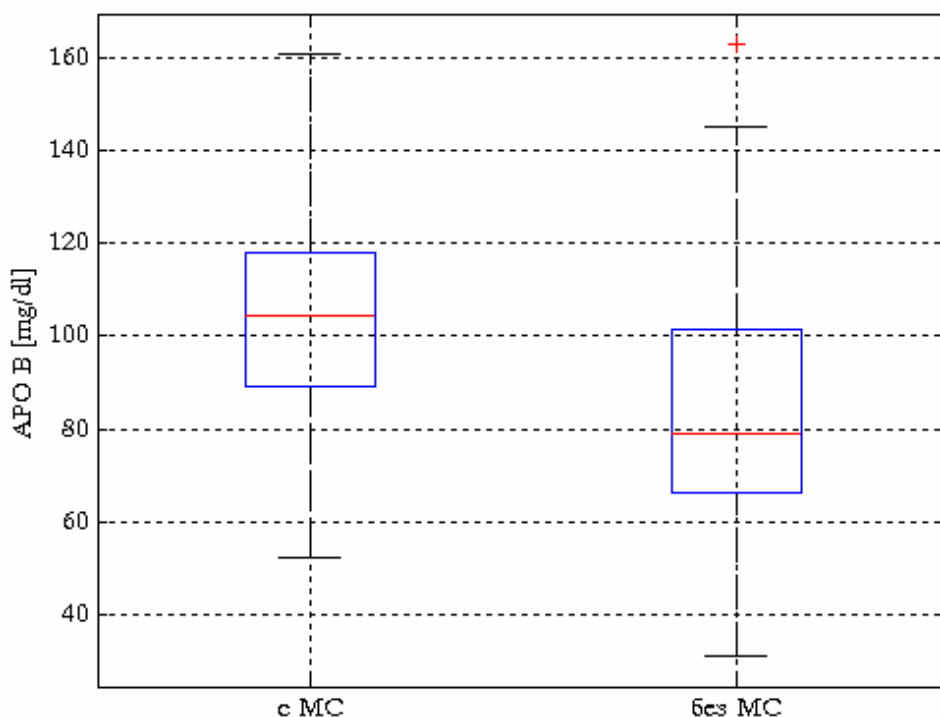
$F=8,206344$ , а  $p= 6,04 \times 10^{-5}$  следователно може да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните нива на hsCRP. В таблица 11 са показани резултатите от многокомпонентния анализ.

Таблица 11. Данни от многокомпонентния анализ на hsCRP по пол.

Първа група	Втора група	Долна граница на CI [mg/l]	Разлика между МО [mg/l]	Горна граница на CI [mg/l]
Мъже с МетС	Жени с МетС	-4,06162	-1,61623	0,829157
Мъже с МетС	Мъже без МетС	-0,76593	1,575357	3,91664
Жени с МетС	Жени без МетС	1,390366	3,272829	5,155292
Мъже без МетС	Жени без МетС	-1,66385	0,081238	1,826328

Разликите между средните нива се наблюдават само между групи разделни по признак наличие или отсъствие на МетС (табл.11). Статистически най-значима е разликата между групите на жени с и без МетС. Това показва, че повишеното ниво на hsCRP е индикатор за наличие на МетС, като той е особено силен при жените.

На фигура 21 е показана диаграмата на квантилите на АРО В за групите с МетС и без МетС.

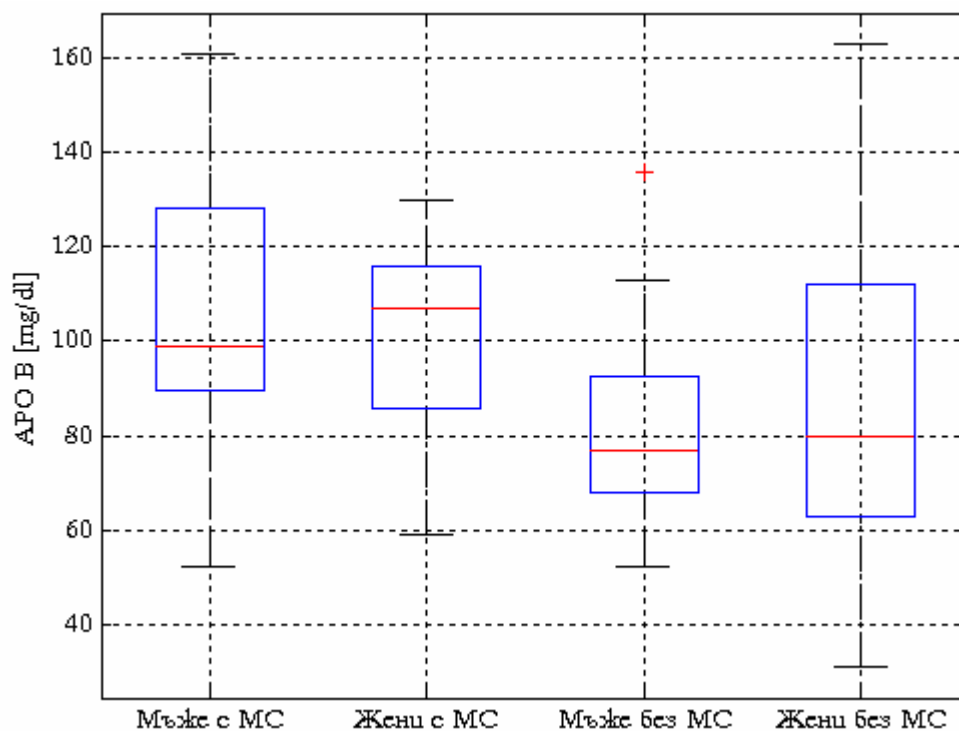


Фигура 21. Диаграма на квантилите за АРО В.

Наблюдава се значителна разлика в медианите на двете групи (фиг. 21). Чрез ANOVA анализа са определени F-статистика (9,2717) и р-стойността (0,003139), които показват, че с достатъчна статистическа достоверност може да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните

стойности на двете групи. Получената стойност на разликата в средните стойности от многокомпонентния анализ е 19,23 mg/dl с доверителен интервал  $6,665569 \div 31,80134$  mg/dl, което говори за наличие на статистическа значимост на разликата.

Диаграмата на квантилите за АРО В при разделяне по пол е показана на фигура 22.



Фигура 22. Диаграма на квантилите за АРО В по пол.

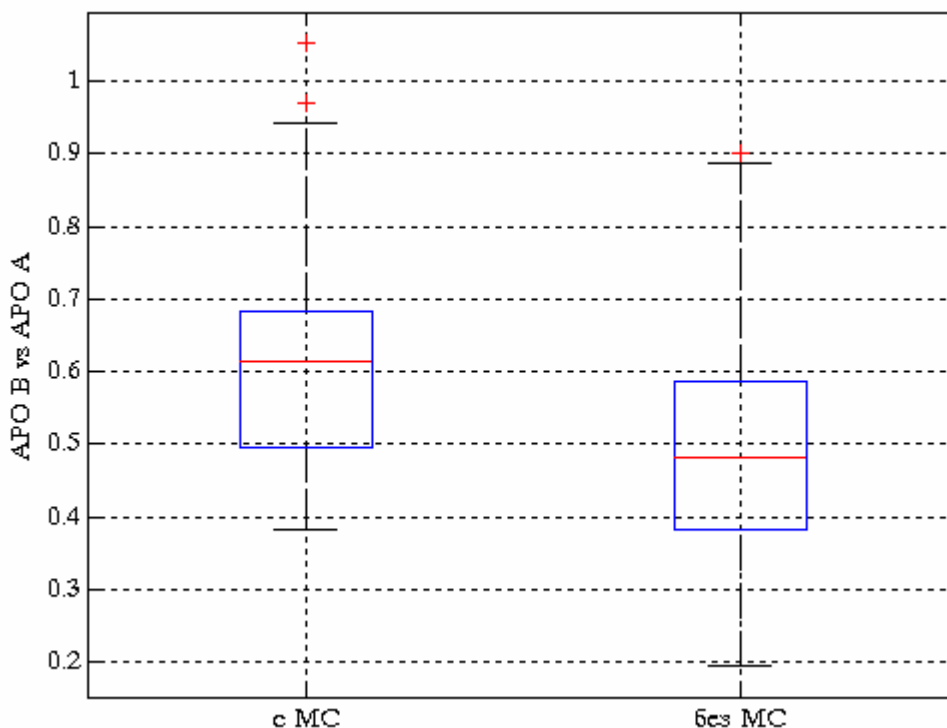
Разликите в медианите на групите разделени по пол са значително по-малки от тези разделени по наличие и липса на МетС (фиг. 22). Получените данни за  $F=3,359844$  и  $p=0,022851$  показват, че и след разделяне по пол може да бъде отхвърлена хипотезата за еднаквост на средните стойности на групите. Получените чрез многокомпонентен анализ разлики между средните стойности на групите са показани в таблица 12.

Таблица 12. Данни от многокомпонентния анализ на АРО В по пол.

Първа група	Втора група	Долна граница на CI [mg/dl]	Разлика между МО [mg/dl]	Горна граница на CI [mg/dl]
Мъже с МетС	Жени с МетС	-21,2069	5,42915	32,06521
Мъже с МетС	Мъже без МетС	0,275301	25,95318	51,63105
Жени с МетС	Жени без МетС	-7,83962	14,15602	36,15165
Мъже без МетС	Жени без МетС	-27,193	-6,36801	14,45702

Разликите в средните стойности между групите на мъже с и без МетС и между групите на жени с и без МетС са значителни и са съответно 25,95318 mg/dl и 14,15602 mg/dl. Статистическата значимост на разликите е по-голяма при мъжете, отколкото при жените. От данните може да се заключи, че повишените нива на АРО В може да служи като индикатор за наличие на МетС, като този индикатор е по-силен за мъжете.

Изследвано е отношението АРО В/АРО А1 и диаграмата на квантилите му е показана на фигура 23.

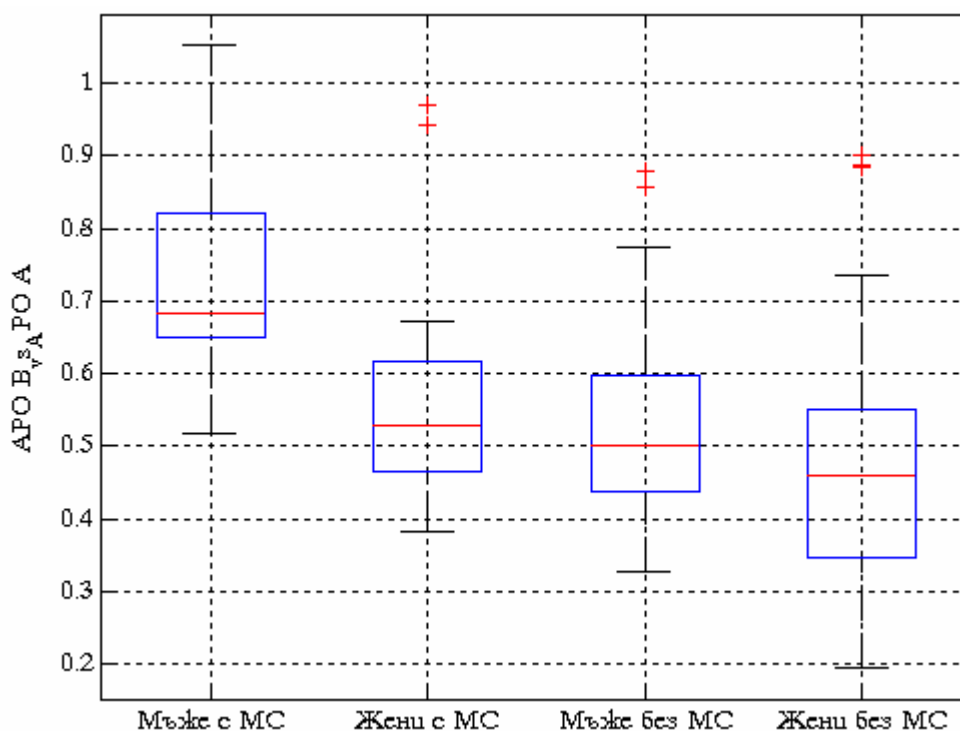


Фигура 23. Диаграма на квантилите за АРО В/АРО А1.

Квантилите от 25% до 75% не се разминават напълно, но има значителна разлика между медианите на двете групи (фиг. 23). От ANOVA анализа  $F= 11,03083$ , а  $p=0,001346$ , което показва, че може с достатъчно висока статистическа достоверност да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните стойности на групите. Разликата между средните стойности на двете групи е 0,13 с доверителен интервал  $0,05175 \div 0,20638$ . Получената разлика е статистически значима и за по-детайлен анализ е необходим анализ при разделяне по пол.

На фигура 24 е показана диаграмата на квантилите за отношението АРО В/АРО А1 при разделяне по пол. Получените резултати позволяват с голяма вероятност да се твърди, че има връзка между съотношението АРО В/АРО А1 и наличието на МетС, което е повече изразено при мъжете.





Фигура 24. Диаграма на квантилите за APO B/APO A1 по пол.

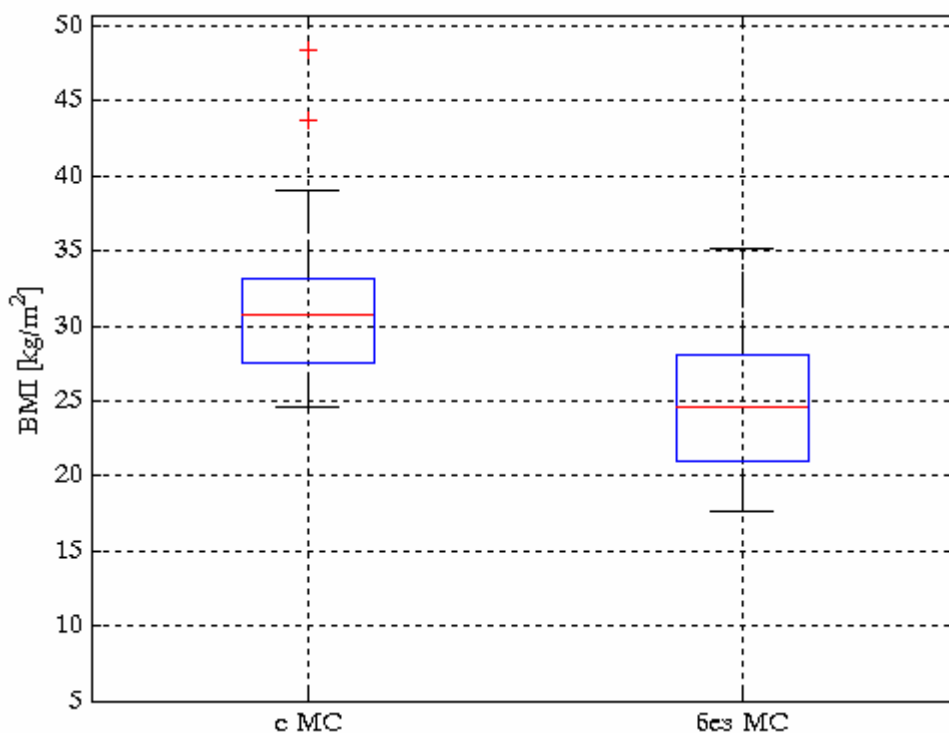
Извършена е проверка на хипотезата за еднаквост на средните стойности на групите участници, като  $F=6,294708$ , а  $p=0,000694$ , което показва, че може да бъде отхвърлена хипотезата за еднаквост на средните стойности на двете групи. Резултатите от многокомпонентния анализ на разликите в средните стойности на отделните групи е показан в таблица 13.

Таблица 13. Данни от многокомпонентния анализ на APO B/APO A1 по пол.

Първа група	Втора група	Долна граница на CI	Разлика между MO	Горна граница на CI
Мъже с MetC	Жени с MetC	-0,01053	0,147308	0,305146
Мъже с MetC	Мъже без MetC	0,036662	0,188822	0,340983
Жени с MetC	Жени без MetC	-0,03836	0,091976	0,222317
Мъже без MetC	Жени без MetC	-0,07294	0,050462	0,173866

Статистически значима е разликата между групите на мъже с и без MetC (табл.13). При жените с и без MetC също се наблюдава разлика, но тя не е толкова голяма. Резултатите показват, че отношението APO B/APO A1 може да се използва като индикатор за MetC, който е по-категоричен при мъжете.

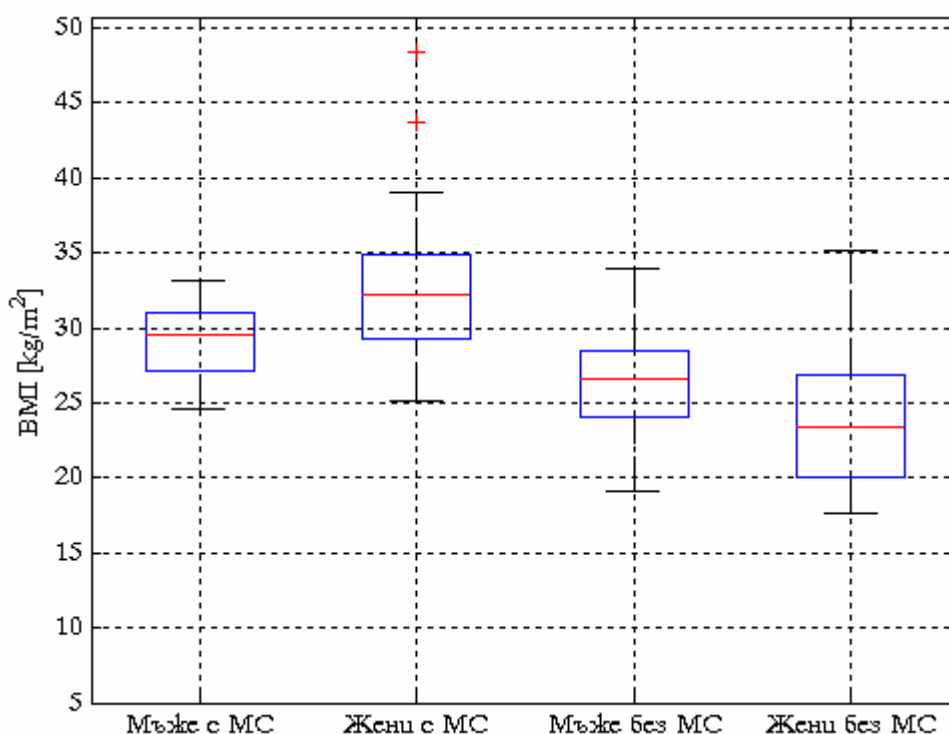
На фигура 25 е показана диаграмата на квантилите за BMI при разделяне на участниците на две групи – с и без MetS. От фигурата се вижда, че има значително разминаване между квантилите от 25% до 75% на двете групи. Медианите на двете групи също се различават значително.



Фигура 25. Диаграма на квантилите за BMI.

От ANOVA анализа  $F=26,73643$ , а  $p=1,14 \times 10^{-6}$ , което позволява с висока статистическа достоверност да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните стойности на BMI в двете групи. Получената при многокомпонентния анализ разлика между средните стойности на двете групи е  $5,80 \text{ kg/m}^2$  с доверителен интервал  $3,578214 \div 8,030172 \text{ kg/m}^2$ . Разликата е статистически значима и е индикатор за различия между групите. Тъй като средният ръст и средното тегло са различни за мъжете и жените е необходимо да се извърши и анализ при разделяне по пол.

Диаграмата на квантилите за BMI при разделяне по пол е показана на фигура 26. От фигурата се вижда, че има разминаване на квантилите и медианите на групите, както при разделяне по пол, така и при разделяне на мъже с и без МС и на жени с и без МС. Получените от вариационния анализ  $F=10,88016$  и  $p=2,92 \times 10^{-6}$  позволяват да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните стойности на BMI на двете групи.



Фигура 26. Диаграма на кватилите за ВМІ по пол.

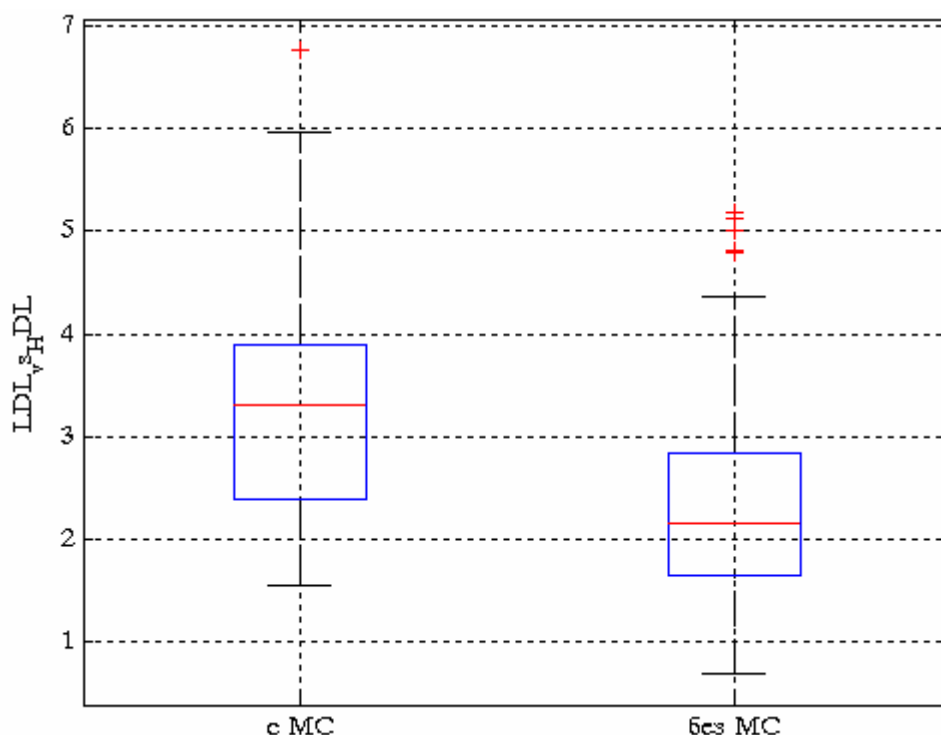
За по детайлен анализ на разликите е направен многокомпонентен анализ, резултатите от който са показани в таблица 14.

Таблица 14. Данни от многокомпонентния анализ на ВМІ по пол.

Първа група	Втора група	Долна граница на CI [kg/m <sup>2</sup> ]	Разлика между МО [kg/m <sup>2</sup> ]	Горна граница на CI [kg/m <sup>2</sup> ]
Мъже с МетС	Жени с МетС	-7,06886	-2,25294	2,562977
Мъже с МетС	Мъже без МетС	-1,68407	2,926818	7,537711
Жени с МетС	Жени без МетС	3,973425	7,680722	11,38802
Мъже без МетС	Жени без МетС	-0,9358	2,500961	5,937717

С най-голяма статистическа значимост е разликата между групите на жените с и без МетС. При мъжете тази разлика не толкова добре изразена. Анализът на получените резултати показва, че ВМІ е индикатор за наличие на МетС при жените.

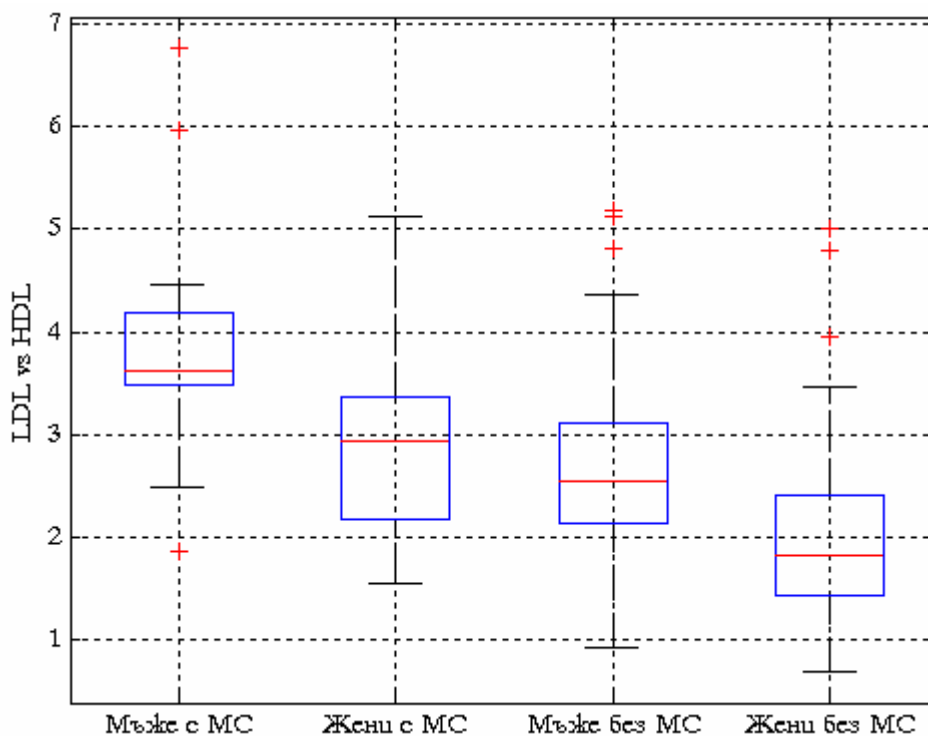
Направено е изследване на отношението LDL/HDL-холестерол и диаграмата на кватилите за групите с и без МетС е показана на фигура 27.



Фигура 27. Диаграма на квантилите за LDL/HDL-холестерол.

Значително е разминаването в квантилите между двете групи (фиг. 27). От ANOVA анализа  $F=16,95945$  а  $p=7,68 \times 10^{-5}$ , което позволява с достатъчна статистическа значимост да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните стойности на отношението LDL/HDL-холестерол. Резултатите от многокомпонентния анализ показват, че разликата между средните стойности на двете групи е 0,93 с доверителен интервал  $0,481174 \div 1,374964$ . Тези данни показват, че има статистически значима разлика между средните стойности на двете групи.

На фигура 28 е показана диаграмата на квантилите на отношението LDL/HDL-холестерол при разделяне по пол. Демонстрират се разминавания между квантилите и стойностите на медианите на групите както при разделяне по пол, така и при разделяне на групи жени с и без MetC и групи мъже с и без MetC. По-големи разлики има при второто разделяне по групи. Данните от ANOVA анализа на LDL/HDL-холестерол са –  $F= 10,92717$ ,  $p=2,77 \times 10^{-6}$ , които показват, че и при разделянето по пол може да бъде отхвърлена хипотезата за еднаквост на средните стойности на LDL/HDL-холестерол в групите.



Фигура 28. Диаграма на квантилите за LDL/HDL-холестерол по пол.

Резултатите от направения многокомпонентен анализ са показани в таблица 15.

Таблица 15. Данни от многокомпонентния анализ на LDL/HDL-холестерол по пол.

Първа група	Втора група	Долна граница на CI	Разлика между MO	Горна граница на CI
Мъже с MetC	Жени с MetC	-0,02508	0,904441	1,833959
Мъже с MetC	Мъже без MetC	0,175617	1,065563	1,955509
Жени с MetC	Жени без MetC	0,137612	0,853156	1,5687
Мъже без MetC	Жени без MetC	0,028707	0,692034	1,355361

Разликите в средните стойности на отношението са статистически значими както между групите мъже с и без MetC, така и между групите жени с и без MetC. Разликата в средните стойности е по-голяма при мъжете (1,07), отколкото при жените (0,85).

От анализа на получените резултати могат да се направят следните изводи:

- При използвания метод за анализ всички компоненти на метаболитния синдром, определени съгласно приетата методика, показват голяма статистическа значимост, което е признак за адекватността на избрания метод на изследване.
- Биохимичните маркери – общ холестерол, LDL-холестерол, АРО А1, гликиран хемоглобин не са индикатори за MetC.

- Като индикатори за MetC могат да се използват hs-CRP, BMI особено при жените, APO B, съотношението APO B/ APO A1, съотношението LDL/HDL-холестерол.

#### **4.3. Резултати от многокомпонентния логистичния регресионен анализ на рисков фактори за ИБС.**

За оценка на степента на влияние на различни рискови фактори за ИБС е извършен многокомпонентен логистичен анализ на данните от изследваните лица. Чрез този анализ първо са получени резултати модел на логистична регресия с включен един фактор, а след това с включени три фактора. Общото качество на така получените регресионни модели се оценява чрез хи-квадрат тест на логаритъм от отношението на правдоподобие.

В таблица 16 са показани обобщените резултати от логистичния регресионен анализ на моделите с един фактор. В третата колона са показани измененията на отношенията на шансовете (ОШ) за различните параметри при изменения с  $\Delta$  на съответния фактор, показани в четвъртата колона. В петата колона е показана р-стойността на цялостния модел при хипотеза, че включените фактори нямат значение. Стойностите на  $\Delta$  за различните фактори са избрани да бъдат 10% от средната стойност на съответния параметър за всички изследвани лица.

Таблица 16. Данни от логистичния регресионен анализ при един рисков фактор в модела.

<b>Х-ки на модела</b> <b>Риск. фактор</b>	<b>Пол</b>	<b>Изменение на ОШ</b>	<b><math>\Delta</math></b>	<b>р-стойност</b>
САН	Жени	1,93	13 mm Hg	$1,87 \times 10^{-4}$
	Мъже	2,10		$2,9 \times 10^{-3}$
ДАН	Жени	1,35	8,2 mm Hg	0,0911
	Мъже	1,84		0,0248
Нива на триглицериди	Жени	1,35	0,18 mmol/l	$3,75 \times 10^{-6}$
	Мъже	1,034		0,337
Нива на общ холестерол	Жени	1,34	0,56 mmol/l	$4,8 \times 10^{-3}$
	Мъже	1,30		$7,2 \times 10^{-3}$
Нива на HDL-холестерол	Жени	1,006	0,14 mmol/l	0,8916
	Мъже	1,32		$4,1 \times 10^{-3}$

Най-голямо нарастване на шансовете за възникване на инфаркт на миокарда при нарастване с 10% на систолното артериално налягане, като при мъжете това нарастване е по-голямо, отколкото при жените (табл.16). Получената за жените р-стойност от 0,0911 при изследване на диастолното

артериално налягане показва, че за този фактор, макар и не с много, е под прага на статистическата значимост. Въпреки това не може напълно да бъде отхвърлена хипотезата, че ДАН не е рисков фактор при жените.

Получени са категорични данни, че за изследваните лица нивата на HDL-холестерол не са рисков фактор за възникване на инфаркт на миокарда при жените. При мъжете нарастването на нивото с 0,14 mmol/l води до 1,32 пъти увеличаване на шансовете за възникване на инфаркт. При р-стойност от 0,337 може с голяма достоверност да се твърди, че нивото на триглицеридите не е рисков фактор при мъжете за изследваните лица. Получените резултати за останалите фактори показват, че те са статистически значими рискови фактори, като при 10% увеличение на съответния параметър отношението на шансовете за всеки от тях нараства около 1,3 пъти.

За оценка на съвместното влияние на параметрите са изследвани логистични регресионни модели с включени по три фактора. Първият модел включва САН, ниво на триглицериди (Tg) и ниво на общ холестерол. Този модел се описва със следното съотношение:

$$(1) \quad \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = b_0 + b_1 * \text{САН} + b_2 * \text{Tg} + b_3 * \text{Chol},$$

където: P е вероятността за възникване на инфаркт на миокарда;  $b_0, b_1, b_2,$  и  $b_3$  са коефициенти на логистичната регресия.

Намерени са коефициентите на регресията отделно за мъже и жени и от тях са изчислени какви са нарастванията на отношението на шансовете при нарастване на съответния параметър с 10% от средната стойност и съвместно въздействие върху изследваните лица. В таблица 17 са показани получените резултати от логистичния анализ по съотношение (1).

Таблица 17. Данни от логистичния регресионен анализ за САН, нива на триглицериди и нива на общия холестерол.

<b>Х-ки на модела</b> <b>Риск. фактор</b>	<b>Пол</b>	<b>Изменение на ОШ</b>	<b>Δ</b>	<b>р-стойност</b>
САН	Жени	1,76	13 mm Hg	$9,84 \times 10^{-7}$
	Мъже	2,05		$2,3 \times 10^{-3}$
Нива на триглицериди	Жени	1,29	0,18 mmol/l	$9,84 \times 10^{-7}$
	Мъже	0,99		$2,3 \times 10^{-3}$
Нива на общ холестерол	Жени	1,16	0,56 mmol/l	$9,84 \times 10^{-7}$
	Мъже	1,28		$2,3 \times 10^{-3}$

За модела на мъжете и за този на жените може да се отхвърли хипотезата, че никой от включените фактори не влияе (табл.17). Потвърждава се фактът, че нивото на триглицеридите не е рисков фактор за изследваните лица. При нарастване с 10% от средната стойност на

разглежданите фактори увеличението в отношението на шансовете за възникване на инфаркт при мъжете за САН е 2,05 пъти, а за нивото на общия холестерол е 1,28 пъти. При жените когато съответния фактор се увеличи с 10% от средната си стойност най-голямо нарастване на отношението на шансовете се наблюдава при САН (1,75 пъти), а най-малко при нивото на общия холестерол (1,16 пъти). Резултатите индицират, че и при двата пола най-силно влияние върху шансовете за възникване на инфаркт на миокарда има САН.

Вторият модел включва САН, ниво на триглицериди и ниво на HDL-холестерол и се описва от съотношението:

$$(2) \quad \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = b_0 + b_1 * \text{САН} + b_2 * \text{Tg} + b_3 * \text{HDL}.$$

В таблица 18 са показани получените резултати от логистичния анализ по съотношение (2).

Таблица 18. Данни от логистичния регресионен анализ за САН, нива на триглицериди и нива на HDL-холестерол.

<b>Х-ки на модела</b> <b>Риск. фактор</b>	<b>Пол</b>	<b>Изменение на ОШ</b>	<b>Δ</b>	<b>р-стойност</b>
САН	Жени	1,78	13 mm Hg	$8,3 \times 10^{-7}$
	Мъже	2,16		$2,88 \times 10^{-4}$
Нива на триглицериди	Жени	1,35	0,18 mmol/l	$8,3 \times 10^{-7}$
	Мъже	1,05		$2,88 \times 10^{-4}$
Нива на HDL-холестерол	Жени	1,06	0,14 mmol/l	$8,3 \times 10^{-7}$
	Мъже	1,39		$2,88 \times 10^{-4}$

Може да се отхвърли хипотезата, че никой от включените фактори не влияе (табл.18). Увеличаването с 10% на нивото на триглицеридите води до много малко нарастване на шансовете за възникване на инфаркт при жените (1,05 пъти) (табл.18). Следователно може да се направи извода, че това ниво не е рисков фактор при изследваните лица. Аналогични заключения може да бъдат направени и за увеличаване с 10% на нивото на HDL-холестерола при мъжете.

Както и при първия модел най-голямо нарастване на отношението на шансовете за възникване на инфаркт на миокарда се наблюдава при нарастване на САН с 10% от средната стойностна – 1,78 пъти за жените и 2,16 пъти за мъжете. Степента на увеличаване на отношението на шансовете при нарастване с 10% от средната стойност на нивото на триглицеридите при жените е 1,35 пъти. При нарастване с 10% от средната стойност на нивото на HDL-холестерола при мъжете се наблюдава



увеличение на отношението на шансовете за възникване на инфаркт 1,39 пъти. Следователно при този модел тези 2 биохимични маркери се проявяват като рискови фактори съответно за жените и мъжете.

Третият модел включва ДАН, ниво на триглицериди и ниво на общ холестерол и се описва от съотношението:

$$(3) \quad \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = b_0 + b_1 * \text{ДАН} + b_2 * \text{Tg} + b_3 * \text{Chol}.$$

В таблица 19 са показани получените резултати от логистичния анализ по съотношение (3).

Таблица 19. Данни от логистичния регресионен анализ за ДАН, нива на триглицериди и нива на общ холестерол.

<b>Х-ки на модела</b> <b>Риск. фактор</b>	<b>Пол</b>	<b>Изменение на ОШ</b>	<b>Δ</b>	<b>р-стойност</b>
ДАН	Жени	1,14	8,2 mm Hg	$3,75 \times 10^{-5}$
	Мъже	1,72		0.0121
Нива на триглицериди	Жени	1,31	0,18 mmol/l	$3,75 \times 10^{-5}$
	Мъже	1,002		0.0121
Нива на общ холестерол	Жени	1,17	0,56 mmol/l	$3,75 \times 10^{-5}$
	Мъже	1,26		0.0121

С достатъчна статистическа достоверност може да се отхвърли хипотезата, че нито един от включените в регресията фактори не оказва влияние върху отношението на шансовете за възникване на инфаркт на миокарда (табл. 19). Потвърждават се резултатите от предходните изследвания, че нивата на триглицериди не могат да се разглеждат като рисков фактор за възникване на инфаркт при мъжете. Влиянието на повишаването на ДАН с 10% от средната стойност върху отношението на шансовете е значително по-малко при жените, отколкото при мъжете. Нарастването на отношението на шансовете за възникване на инфаркт при увеличаване с 10% от средната стойност на нивото на общия холестерол е по-голямо при мъжете (1,26 пъти), отколкото при жените (1,17 пъти).

Четвъртият модел включва ДАН, ниво на триглицериди и ниво на HDL-холестерол и се описва от съотношението:

$$(4) \quad \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = b_0 + b_1 * \text{ДАН} + b_2 * \text{Tg} + b_3 * \text{HDL}.$$

В таблица 20 са показани получените резултати от логистичния анализ по съотношение (4).

Таблица 20. Данни от логистичния регресионен анализ за ДАН, нива на триглицериди и нива на HDL-холестерол

Х-ки на модела Риск. фактор	Пол	Изменение на ОШ	$\Delta$	р-стойност
ДАН	Жени	1,13	8,2 mm Hg	$3,85 \times 10^{-5}$
	Мъже	2,19		$4,73 \times 10^{-4}$
Нива на триглицериди	Жени	1,37	0,18 mmol/l	$3,85 \times 10^{-5}$
	Мъже	1,06		$4,73 \times 10^{-4}$
Нива на HDL-холестерол	Жени	1,06	0,14 mmol/l	$3,85 \times 10^{-5}$
	Мъже	1,45		$4,73 \times 10^{-4}$

Може да бъде отхвърлена хипотезата, че нито един фактор няма значение за отношението на шансовете за възникване на инфаркт (табл.20). С най-голямо влияние е ДАН при мъжете, при който отношението на шансовете нараства 2,19 пъти при увеличаване на ДАН с 10% от средната стойност, докато увеличението при жените е почти два пъти по-малко. Този модел също потвърждава направените изводи, че при жените нивото на триглицеридите не е рисков фактор, а при мъжете нивото на HDL-холестерола не е рисков фактор.

От анализа на получените от логистичния регресионен анализ резултати могат да се направят няколко заключения.

Най-важен рисков фактор се явява повишаването на систолното артериално налягане. То има по-голямо влияние върху отношението на шансовете за инфаркт при мъжете, отколкото при жените.

За мъжете втори по степен на влияние рисков фактор се явява диастолното артериално налягане, а за жените това е нивото на триглицеридите.

Трети по степен на значение рисков фактор за жените е нивото на общия холестерол, като при мъжете това ниво и нивото на HDL-холестерола имат почти еднакво влияние.

Като фактори с ниска степен на риск са нивото на триглицеридите при мъжете и нивото на HDL-холестерола при жените.

#### **4.4. Резултати от многокомпонентния логистичния регресионен анализ на факторите за метаболитния синдром.**

За оценка на значимите фактори за MetC е извършен многокомпонентен логистичен анализ на данните от изследваните лица. Първоначално са получени данни от логистичния регресионен анализ при включен само един фактор, след което са изследвани модели с включени два и три фактора. Тъй като при вариационния анализ са установени различия между половете са изследвани отделно модели за жени и мъже.

В таблица 21 са показани обобщените резултати от логистичния регресионен анализ на моделите с един фактор. Стойностите на  $\Delta$  за различните фактори са избрани да бъдат 10% от средната стойност на съответния параметър за всички изследвани лица.

Таблица 21. Данни от логистичния регресионен анализ при един фактор в модела.

<b>Х-ки на модела</b> <b>Риск. фактор</b>	<b>Пол</b>	<b>Изменение на ОШ</b>	<b><math>\Delta</math></b>	<b>р-стойност</b>
АРО В	Жени	1,16	9,23 mg/dl	0,1174
	Мъже	1,48		0,0043
HDL-холестерол	Жени	1,26	-0,14 mmol/l	0,0194
	Мъже	1,67		0,0097
hs-CRP	Жени	1,114	0,25 mg/l	$8,85 \times 10^{-4}$
	Мъже	1,11		0,0203
АРО В/ АРО А1	Жени	1,17	0,0553	0,0878
	Мъже	1,58		$7,74 \times 10^{-4}$
LDL/ HDL	Жени	1,21	0,275	0,0242
	Мъже	1,30		0,0077

Няма данни, които да позволяват да се изключи който и да е от параметрите като фактор, влияещ на риска за МетС (табл.21). С изключение на hs-CRP се наблюдават различия между промените в шансовете за мъжете и жените. За мъжете като най-значими са HDL-холестерола и отношението АРО В/АРО А1, докато при жените това са HDL-холестерола и отношението LDL/ HDL. И за двата пола най-слабо е влиянието на нивото на hs-CRP.

За оценка на съвместното влияние на факторите са изследвани логистични регресионни модели с включени два и три фактора. Първият модел включва С АРО В, АРО А1 и hs-CRP. Този модел се описва със следното съотношение:

$$(5) \quad \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = b_0 + b_1 * \text{АРО\_В} + b_2 * \text{АРО\_А} + b_3 * \text{CRP}$$

В таблица 22 са показани резултатите от изследванията на модела, описван с израз (5). Получените в таблицата данни за р-стойностите на моделите за мъже и жени показват, че за тях може да бъде отхвърлена хипотезата, че никой от включените фактори не влияят.

Таблица 22. Данни от логистичния регресионен анализ за АРО В, АРО А1 и hs-CRP.

<b>Х-ки на модела</b> <b>Риск. фактор</b>	<b>Пол</b>	<b>Изменение на ОШ</b>	<b>Δ</b>	<b>р-стойност</b>
АРО В	Жени	1,10	9,24 mg/dl	0,008
	Мъже	1,56		0,0023
АРО А1	Жени	1,07	-17,1 mg/dl	0,008
	Мъже	2,15		0,0023
hs-CRP	Жени	1,10	0,25 mg/l	0,008
	Мъже	1,08		0,0023

От получените резултати се вижда, че при увеличаване нивото на АРО В с 10% от средната стойност за изследваните лица отношението на шансовете за МетС нараства 1,1 пъти за жените и 1,56 пъти за мъжете. Вижда се, че при намляване на АРО А1 с 10% от средната стойност отношението на шансовете нараства 1,07 пъти за жените и 2,15 пъти за мъжете. Отношението на шансовете за МетС при жените нараства 1,1 пъти при увеличаване на нивото на hs-CRP с 10% от средната стойност, докато при мъжете нарастването е 1,08 пъти. Получените резултати показват, че влиянието на hs-CRP върху шансовете за МетС е почти еднакво за мъже и жени, докато влиянието на АРО В и АРО А1 е значително по-голямо при мъжете. Трябва да се обърне внимание, че при нарастване на АРО А1 отношението на шансовете намалява.

Вторият модел включва отношението АРО В/АРО А1 и hs-CRP и се описва със следния израз:

$$(6) \quad \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = b_0 + b_1 \frac{\text{АРО}_В}{\text{АРО}_А} + b_2 * \text{CRP}.$$

В таблица 23 са показани резултатите от изследванията на модела, описван със съотношение (6).

Таблица 23. Данни от логистичния регресионен анализ за АРО В/АРО А1 и hs-CRP.

<b>Х-ки на модела</b> <b>Риск. фактор</b>	<b>Пол</b>	<b>Изменение на ОШ</b>	<b>Δ</b>	<b>р-стойност</b>
АРО В/ АРО А1	Жени	1,10	0,055	0,0027
	Мъже	1,50		0,0016
hs-CRP	Жени	1,10	0,25 mg/l	0,0027
	Мъже	1,07		0,0016

Получените р-стойности на моделите за мъже и жени показват, че може да бъде отхвърлена хипотезата, че никой от включените фактори не влияят. Резултати показват, че при увеличаване на отношението АРО В / АРО А1 с 10% от средната стойност отношението на шансовете за МетС нараства 1,1 пъти за жените и 1,5 пъти за мъжете. Отношението на шансовете за МетС при жените нараства 1,1 пъти при увеличаване на нивото на hs-CRP с 10% от средната стойност, докато при мъжете нарастването е 1,07 пъти. Получените резултати показват, че и при този модел се получава, че влиянието на hs-CRP върху шансовете за МетС е почти еднакво за мъже и жени. Наблюдава се известно намаление на отношението на шансовете за МетС при мъжете при увеличаване на АРО В / АРО А1. Това се дължи на факта, че при използване на отношението се отчитат и двата аполипопротеини, които по отделно имат противоположни влияния.

Третият модел включва LDL-холестерол, HDL-холестерол и hs-CRP и се описва от съотношението:

$$(7) \quad \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = b_0 + b_1 * LDL + b_2 * HDL + b_3 * CRP$$

В таблица 24 са показани резултатите от изследванията на модела, описван със съотношение (7).

Таблица 24. Данни от логистичния регресионен анализ за LDL-холестерол, HDL-холестерол и hs-CRP.

<b>Х-ки на модела</b> <b>Риск. фактор</b>	<b>Пол</b>	<b>Изменение на ОШ</b>	<b>Δ</b>	<b>р-стойност</b>
LDL-холестерол	Жени	1,04	0,34 mmol/l	0,0015
	Мъже	1,16		0,0017
HDL-холестерол	Жени	1,26	-0,14 mmol/l	0,0015
	Мъже	2,08		0,0017
hs-CRP	Жени	1,11	0,25 mg/l	0,0015
	Мъже	1,12		0,0017

Статистическите характеристики на модела показват, че моделът е статистически значим и включените в него фактори имат влияние върху отношението на шансовете за МетС. Резултатите от таблицата потвърждават направеното от предходните изследвания заключение, че разликата във влиянието на hs-CRP между жените и мъжете са малки. Най-голямо влияние върху отношението на шансовете има HDL-холестерола, като то е значително по-силно изразено при мъжете. За жените LDL-холестерола има най-слабо влияние от трите фактора.

При четвъртият модел се анализира влиянието на отношението LDL/HDL-холестерол и hs-CRP. Математическото описание на модела е:

$$(8) \quad \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = b_0 + b_1 \frac{LDL}{HDL} + b_2 * CRP$$

В таблица 25 са показани резултатите от изследванията на модела, описван със съотношение (8).

Таблица 25. Данни от логистичния регресионен анализ за LDL/HDL-холестерол и hs-CRP.

<b>Х-ки на модела</b> <b>Риск. фактор</b>	<b>Пол</b>	<b>Изменение на ОШ</b>	<b>Δ</b>	<b>р-стойност</b>
LDL/ HDL	Жени	1,14	0,28	0,0014
	Мъже	1,24		0,0087
hs-CRP	Жени	1,10	0,25 mg/l	0,0014
	Мъже	1,08		0,0087

Всички р-стойности са по-малки от прага на статистическа значимост 0,05 и следователно може да се отхвърли хипотезата, че никой от двата фактора не оказва влияние. Както и при предходните три модела няма съществена разлика във влиянието на hs-CRP при мъжете и жените, като при увеличаването му с 10% от средната стойност отношението на шансовете за MetC нараства около 1,1 пъти и за двете групи. Влиянието на отношението LDL/HDL-холестерол е различно за мъжете и жените, но разликата е значително по-малка, отколкото на HDL-холестерола в предходния модел. Използването на отношението между холестеролите позволява по-точна оценка на шансовете за MetC, отколкото отделното им използване.

Анализът на получените от логистичния регресионен анализ резултати позволява да се направят следните заключения.

Най-съществени фактори за MetC при мъжете и жените са аполипопротеините и HDL-холестерола. Тези фактори са с по-голяма тежест при мъжете, отколкото при жените.

Независимо от това с какви други фактори се разглежда влиянието на hs-CRP нарастването на отношението на шансовете за MetC е около 1,1 пъти при увеличаване на нивото му с 10% от средната стойност.

Използването на отношенията APO B / APO A1 и LDL/HDL-холестерол дава възможност да се получи по-прецизна оценка на риска за MetC.

#### ***4.5. Резултати от анализа на генетичните маркери.***

Направен анализ на резултатите от изследването на генетичните маркери за полиморфизми CYP2J2\*7 и CYP2C8\*3 при хора преживяли

инфаркт на миокарда. Изследваната група хора, преживели миокарден инфаркт, за полиморфизъм CYP2J2\*7 наброява 99 души. От тези 99 души 96 са изследвани и за наличие на полиморфизъм CYP2C8\*3. Контролната група за полиморфизъм CYP2J2\*7 е от 377 души, а тази за полиморфизъм CYP2C8\*3 – 363 души.

Изследвано е отклонението на алелите в полиморфизмите CYP2J2\*7 и CYP2C8\*3 от баланса на Харди-Уейнбърг (Hardy-Weinberg) и честотата на T-алела чрез  $\chi^2$  тест. Резултатите от направените анализи са показани съответно в таблица 26 и таблица 27.

Таблица 26. Честота на генотипите на T-алела в CYP2J2\*7.

Алели	Група с инфаркт - 99 бр.		Контролна група - 377 бр.		Общо – 476 бр.	
	Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент
TT	2	2,02	2	0,53	4	0,84
TG	12	12,12	39	11,57	51	10,71
TT или TG	14	14,14	41	12,10	55	11,55
GG	85	85,86	336	87,90	421	88,45
Честота	0,0808	8,08	0,057	5,7	0,062	6,2
p-стойност	0,0670		0,4586		0,0868	

При групата хора, преживели инфаркт, процентът на тези с T-алел е малко по-голям, отколкото при контролната група – съответно 14,14% срещу 12,10% на пациенти с T-алел (табл.26). Честотата на присъствие на T-алела също е по-голяма за групата с инфаркт (8,08%), отколкото при контролната група (5,7%). Получените p-стойности за статистическата значимост на хипотезата, че разпределението на T-алела в CYP2J2\*7 отговаря на баланса на Харди-Уейнбърг са по-големи от 0,05 и следователно за всички групи тази хипотеза не може да бъде отхвърлена.

Таблица 27. Честота на генотипите на гена CYP2C8\*3.

Алели	Група с инфаркт - 99 бр.		Контролна група - 377 бр.		Общо пациенти – 459 бр.	
	Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент
TT	2	2,08	3	0,83	5	0,84
TG	26	27,08	67	18,46	93	10,71
TT или TG	28	29,16	70	19,29	98	11,55
GG	68	70,84	293	80,71	361	88,45
Честота	0,1562	15,62	0,1006	10,06	0,1122	11,22
p-стойност	0,7901		0,6974		0,7153	

При групата с инфаркт процентът на тези с Т-алел е по-голям, отколкото при контролната група – съответно 29,16% срещу 18,29% на хора с Т-алел (табл.27). Получените р-стойности за двата полиморфизма индицират, че разпределението на Т-алела в СУР2С8\*3 с по-голяма вероятност се доближава до баланса на Харди-Уейнбърг, отколкото това в СУР2J2\*7.

Получените резултати показват, че честотата на Т-алела е по-голяма при групата с инфаркт и при двата полиморфизма. По - значителна е разликата при СУР2С8\*3. От направените анализи за съответствие на разпределението на Т-алела с баланса на Харди-Уейнбърг се вижда, че хипотезата за съответствие с този баланс не може да бъде отхвърлена и за двата полиморфизма.

Направен е статистически анализ за влиянието на Т-алелите в СУР2J2\*7 и в СУР2С8\*3 върху шансовете за възникване на МИ. Анализът е извършен чрез  $\chi^2$  – тест на независимостта на данните в таблици с дихотомни променливи (таблица 28 и таблица 29).

Таблица 28. Асоцииране на Т-алела в СУР2J2\*7 с МИ.

<b>Инфаркт</b> <b>Т-алел</b>	<b>ДА</b>	<b>НЕ</b>	<b>Общо</b>
<b>ДА</b>	14	41	<b>55</b>
<b>НЕ</b>	85	336	<b>421</b>
<b>Общо</b>	<b>99</b>	<b>377</b>	<b>476</b>

Намерени са съответните очаквани стойности след което е намерена р-стойност  $p=0,3656$ . Изчислено е ,че отношението на шансовете е 1,3498 с доверителен интервал с 95% вероятност – 0,7034÷2,5900. Анализът на резултати показва, че за изследваните групи липсва индикация носителите на Т-алел да са предразположени към възникване на инфаркт на миокарда.

Таблица 29. Асоцииране на Т-алела в СУР2С8\*3 с МИ.

<b>Инфаркт</b> <b>Т-алел</b>	<b>ДА</b>	<b>НЕ</b>	<b>Общо</b>
<b>ДА</b>	28	70	<b>98</b>
<b>НЕ</b>	68	293	<b>361</b>
<b>Общо</b>	<b>96</b>	<b>363</b>	<b>459</b>

Намерена е р-стойност  $p=0,0356$ . Намерено отношение на шансовете, което има стойност 1,7235, което показва, че шансовете при хора, носители на Т-алел в полиморфизма СУР2С8\*3, да възникне инфаркт на миокарда са средно 1,7 пъти по-големи в сравнение с хората, които не са носители на този алел. Доверителният интервал на отношенията на шансовете е



1,0334÷2,8746 с 95% вероятност, което индицира, че може да се твърди с 95% вероятност, че наличието на Т-алел в СУР2С8\*3 увеличава риска от възникване на инфаркт.

В таблица 30 и таблица 31 са показани резултатите от асоциирането между наличието на Т-алел и тютюнопушенето съответно за СУР2J2\*7 и за СУР2С8\*3.

Таблица 30. Асоцииране между Т-алел в СУР2J2\*7 и тютюнопушенето в групата с МИ.

<b>Т-Алел \ Пушач</b>	<b>ДА</b>	<b>НЕ</b>	<b>Общо</b>
<b>ДА</b>	5	9	<b>14</b>
<b>НЕ</b>	39	46	<b>85</b>
<b>Общо</b>	<b>44</b>	<b>55</b>	<b>99</b>

Получените статистически параметри са  $p=0,478$ , отношение на шансовете - 0,6553 с доверителен интервал 0,2027÷2,1187. Резултатите показват независимост между наличието на Т-алел в СУР2J2\*7 и тютюнопушенето.

Таблица 31. Асоцииране между Т-алел в СУР2С8\*3 и тютюнопушенето в групата с МИ.

<b>Т-алел \ Пушач</b>	<b>ДА</b>	<b>НЕ</b>	<b>Общо</b>
<b>ДА</b>	17	11	<b>28</b>
<b>НЕ</b>	26	42	<b>68</b>
<b>Общо</b>	<b>43</b>	<b>53</b>	<b>96</b>

Получената р-стойност  $p=0,0441$  е по-малка от приетото ниво на статистическа значимост 0,05. Този резултат показва статистически значима връзка между наличието на Т-алел в СУР2С8\*3 и тютюнопушенето в групата с МИ. Намерената стойност за отношението на шансовете е 2,4965. Доверителният интервал на това отношение е 1,0125÷6,1555 и показва, че с 95% вероятност отношението на шансовете е по-голямо от 1. От получената стойност за отношението на шансовете може да се направи извода, че шансовете пушачите, носители на Т-алел, да реализират инфаркт на миокарда са почти 2,5 пъти по-големи спрямо непушачите.

Резултатите от направените изследвания показват връзка между Т-алела в СУР2С8\*3 и инфаркта на миокарда, което говори за увеличени шансове за възникване на инфаркт при хора с този Т-алел. Друга проявена връзка е между същия алел и тютюнопушенето в групата на преживелите

инфаркт. За по-категорична оценка дали има или не връзка между фамилната обремененост и Т-алела в CYP2C8\*3 са необходими допълнителни изследвания на хора. Анализът на резултатите доказва, че полмирфизмът CYP2C8\*3 има по-голямо значение за възникване на инфаркт на миокарда в сравнение с CYP2J2\*7 сред изследваните участници.

## 5. ОБОБЩЕНИЕ

В последните години освен общоприетите рискови фактори за инфаркт на миокарда като такъв се разглежда и метаболитният синдром. Досега не са правени задълбочени изследвания за честотата и рисковите фактори за метаболитния синдром в Плевенския регион. В България липсват проучвания за връзката между генотипа и възникването на инфаркт на миокарда.

Анализът на проучените документите [5] показва, че прогнозата на ОМИ като предиктори на по-висока смъртност се определят следните фактори : женски пол, възраст  $\geq 65$  години, артериална хипертония с давност над 5 години и захарен диабет. При болните с ОМИ предиктори на по-висока смъртност са женски пол, възраст  $\geq 65$  години, артериална хипертония с давност над 5 години и захарен диабет. Смъртността е по-висока при болни с предхождаща нестабилна стенокардия при покой, както и при болни с предхождащ миокарден инфаркт. Подобни данни се съобщават от Цекова [5].

Стойността на F-статистиката от ANOVA анализа на САИ е 9,3 при r-стойност  $9,08 \times 10^{-6}$  и се отхвърля хипотезата за еднаквост на математическите очаквания между групите на здравите мъже и жени и тези преживели МИ. Разликата между средните стойности на групата на мъже с МИ и здравите мъже е 7,13 mm Hg, а при съответните групи на жените е 12,4 mm Hg, което потвърждава, че САИ е рисков фактор за МИ, като е по-категоричен при жените.

Стойността на F-статистиката от ANOVA анализа на общия холестерол е 5,2 при r-стойност 0,0016 и се отхвърля хипотезата за еднаквост на математическите очаквания между групите на здравите мъже и жени и тези преживели МИ. Разликата между средните стойности на групите на мъжете и жените с МИ и здравите мъже и жени е около 0,70 mmol/l което определя общия холестерол като значим рисков фактор за МИ.

При анализа на триглицеридите е получена F-статистика 8,2 и r-стойност  $3,53 \times 10^{-5}$ . Разликата в математическите очаквания на стойността на Tg между групите на жените с и без МИ е по- голяма (0,61 mmol/l) от съответната разлика за групите на мъжете (0,22 mmol/l). Това е индикатор, че стойността на Tg са по-голям рисков фактор за жените отколкото за

мъжете. Получените данни са съответни на тези, докладвани от Sarwar [126].

Три от четирите компоненти, проявили се като рискови фактори за възникване на инфаркт на миокарда са и компоненти на метаболитния синдром. Този извод за изследваните участници от региона на град Плевен съвпада до голяма степен с получените в последните години резултати в света, че метаболитният синдром се явява рисков фактор за възникване на инфаркт на миокарда. Тези резултати са в съответствие на описани такива от други автори като Greenland [63].

Наблюдава се устойчива тенденция за нарастване стойностите на САН с нарастване на възрастта при жените. При мъжете се наблюдава нарастване на САН до възрастова група 66-75 години, докато при възрастова група над 75 години се забелязва намаляване на САН. Най-голямо нарастване както при жените, така и при мъжете се наблюдава между възрастовите групи 30-45 години и 46-54 години.

Има изразен максимум и при мъжете и при жените на средната стойност на ДАН при възрастовата група 46-54 години. След тази възрастова група има плавно намаляване на средните стойности на ДАН, като при жените се наблюдава нарастване само за възрастова група над 75 години.

Във възрастовата група 46-54 години се наблюдават максимални средни стойности на холестерола, като този максимум е по-ярко изразен при жените. Преди тази възрастова група се наблюдава плавно нарастване на средните стойности за общия холестерол, а след нея стойностите са почти постоянни.

Стойностите на нивото на триглицеридите при мъжете са по-високи в сравнение с тези при жените, което е особено изразено в ранните възрастови групи (18- 44 г). Наблюдават се максимални средни стойности за възрастовата група 46-54 години, особено изразен при мъжете.

При изследваните възрастови групи до 45 години средните стойности на кръвната захар нарастват плавно. В направените изследвания за възрастовата група 46-54 години и при жени и при мъже, се наблюдава завишаване на стойностите на кръвната захар.

Наблюдават се тенденции за нарастване на талията и при двата пола, като при мъжете тя се запазва до възрастова група 46-54 години, а при жените до възрастова група 55-65 години. Средните стойности на талията са по-високи за мъжете.

Повишено АН (над 140/90 mm Hg) съчетано с тютюнопушене има при почти  $\frac{1}{4}$  (21,71%) от участниците. Повишено АН (над 140/90 mm Hg) в съчетание с тютюнопушене и общ холестерол над 5,2 mmol/l имат 13,07% от участниците. При 10,60% от участниците се наблюдава съчетание на повишено АН (над 140/90 mm Hg), тютюнопушене и индекс на телесна маса над 27.

Направен е сравнителен анализ на сърдечносъдовите рискови фактори в Плевенския регион с тези в други български региони, както и с тези в останалите страни на ЕС, който показва, че количествените показатели на тези фактори са съпоставими.

Обременеността на населението с повече от два основни рискови фактора за МетС е висока, като започва от най- младите възрастови групи, и е по-изразена при мъжете (от 1,6 до 2,1 пъти в сравнение с жените).

Средното САН е  $139,23 \pm 21,0$  mm Hg, а ДАН е  $86,36 \pm 11,9$  mm Hg, което е съпоставимо с данните от други български проучвания, както и с резултати, посочени от автори като Poulter [114].

Повишените нива на серумния холестерол над 5,2 mmol/l и над 6,2 mmol/l, и на триглицеридите над 2,3 mmol/l са равномерно разпространени сред мъжете и жените в извадката, като при жените тези стойности са по- високи, особено след 50- годишна възраст..

Направеният в дисертацията анализ показва, че честотата на метаболитния синдром се изменя в сравнително малки граници за мъжете, докато при жените се наблюдава нарастване на честотата с увеличаване на възрастта. Повече от 56% от жените на възраст над 55 години имат метаболитен синдром.

ANOVA анализът на САН в изследваните групи на мъже и жени с и без МетС показва F-статистика 14 и p-стойност  $1,03 \times 10^{-7}$  и се отхвърля хипотезата за еднаквост на средните стойности в групите. Разликата между средните стойности на групите на мъже с и без МетС 13,8 mm Hg, а при съответните групи на жените е 20,02 mm Hg, което доказва, че САН е рисков фактор за МетС, който е по-категоричен при жените.

При ANOVA анализа на ДАН в изследваните групи на мъже и жени с и без МетС F-статистиката е 10,51 и p-стойността е  $4,41 \times 10^{-6}$  и се отхвърля хипотезата за еднаквост на средните стойности в групите. Разликата между средните стойности на групите на мъжете и жените с и без МетС около 10 mm Hg което определя ДАН като значим рисков фактор за МетС.

Анализът на нивата на кръвната захар на групите с и без МетС доказва статистическата значимост на разликите между групите с F-статистика 5,4 и p-стойност 0,0017. Разликата в средните нивата на кръвната захар между жени с и без МетС (1,2 mmol/l) е над два пъти по-голяма от съответната разлика при мъжете (0,52 mmol/l). Това определя кръвната захар като по-силен индикатор за МетС при жените.

Наблюдават се разлики между нивата на HDL-холестерола в групите с и без МетС за мъже и жени, което потвърждава значението на HDL-холестерола като компонент на синдрома с получени F-статистика 9,58 и p-стойност е  $1,24 \times 10^{-5}$ .

Получените резултати показват, че разликата в средните нива на триглицеридите между половете е над 3 пъти по-малка при хора без,

отколкото при хора с МетС. Независимо от пола се наблюдава разлика в средните нива на триглицеридите между хората с и без МетС, като тя е по-голяма при жените. Направеният анализ потвърждава, че триглицеридите са важен компонент на метаболитния синдром.

Направените изследвания показват, че разлики между средните нива на hsCRP се наблюдават само между групи разделни по признак наличие или отсъствие на МетС. Статистически най-значима е разликата между групите на жени с и без МетС, която е 3,27 mg/l, докато при мъжете тя е 1,57 mg/l. Това доказва, че повишеното ниво на hsCRP е индикатор за наличие на МетС, като той е особено силен при жените.

Разликите в средните стойности на АРО В между групите, разделени по пол, са малки. Разликите в средните стойности между групите на мъже с и без МетС и между групите на жени с и без МетС са значителни и са съответно 25,95318 mg/dl и 14,15602 mg/dl. Статистическата значимост на разликите е по-голяма при мъжете, отколкото при жените. От данните може да се заключи, че повишените нива на АРО В може да служи като индикатор за наличие на МетС, като този индикатор е по-силен за мъжете.

Проверката на хипотезата за еднаквост на средните стойности на съотношението АРО В/АРО А1 между раличните групи докава статистическата значимост на това съотношение с F-статистиката е 6,29 при р-стойност 0,000694. При жените с и без МетС също се наблюдава разлика 0,09, а при мъжете съответно 0,19. Резултатите индицират, че отношението АРО В/АРО А1 може да се използва като индикатор за МетС, който е по-категоричен при мъжете. Получените резултати са съпоставими с тези на някои автори като Thompson [143].

С най-голяма статистическа значимост е разликата в средните стойности ВМІ между групите на жените с и без МетС - 7,68 kg/m<sup>2</sup>. При мъжете тази разлика не толкова добре изразена и е 2,92 kg/m<sup>2</sup>. Анализът на получените резултати доказва, че ВМІ е индикатор за наличие на МетС при жените

Разликите в средните стойности на отношението LDL/HDL-холестерол са статистически значими, както между групите мъже с и без МетС, така и между групите жени с и без МетС. Разликата в средните стойности е по-голяма при мъжете (1,07), отколкото при жените (0,85). Отношението LDL/HDL може да се използва като индикатор за МетС.

При многокомпонентния анализ на гликирания хемоглобин е получена разлика в средните стойности между групите на хората с и без метаболитен синдром от 0,119% с доверителен интервал - 0,06415÷0,301647 % и следователно HbA<sub>1c</sub> не може да бъде използван като индикатор за МетС.

Получените резултати от еднокомпонентният логистичен регресионен анализ показват, че най-голямо е нарастването на шансовете за възникване на инфаркт на миокарда при увеличаване с 10% на

систоличното артериално налягане, като при мъжете това нарастване е по-голямо, отколкото при жените. Получената за жените р-стойност от 0,0911 при изследване на диастоличното артериално налягане показва, че за този фактор, макар и не с много, е под прага на статистическата значимост. Въпреки това не може напълно да бъде отхвърлена хипотезата, че ДАН не е рисков фактор при жените. Получени са категорични данни, че за изследваните лица нивата на HDL-холестерол не са рисков фактор за възникване на инфаркт на миокарда при жените. При мъжете нарастването на нивото с 0,14 mmol/l води до 1,32 пъти увеличаване на шансовете за възникване на инфаркт. При р-стойност от 0,337 може с голяма достоверност да се твърди, че нивото на триглицеридите не е рисков фактор при мъжете за изследваните лица. Получените резултати за останалите фактори показват, че те са статистически значими рискови фактори, като при 10% увеличение на съответния параметър отношението на шансовете за всеки от тях нараства около 1,3 пъти.

От многокомпонентния логистичен регресионен анализ, включващ САН, Тг и общия холестерол, се доказва, че нивото на триглицеридите не е рисков фактор за изследваните лица. При нарастване с 10% от средната стойност на разглежданите фактори увеличението в отношението на шансовете за възникване на инфаркт при мъжете за САН е 2,05 пъти, а за нивото на общия холестерол е 1,28 пъти. При жените когато съответния фактор се увеличи с 10% от средната си стойност най-голямо нарастване на отношението на шансовете се наблюдава при САН (1,75 пъти), а най-малко при нивото на общия холестерол (1,16 пъти). Резултатите индицират, че и при двата пола най-силно влияние върху шансовете за възникване на инфаркт на миокарда има САН.

При многокомпонентния логистичен регресионен анализ на САН, Тг и HDL-холестерол се доказва, че увеличаването с 10% на нивото на триглицеридите води до много малко нарастване на шансовете за възникване на инфаркт при мъжете (1,05 пъти). Следователно то не е рисков фактор при изследваните лица. Аналогични са заключенията за увеличаване с 10% на нивото на HDL-холестерола при жените. Най-голямо нарастване на отношението на шансовете за възникване на инфаркт на миокарда се наблюдава при нарастване на САН с 10% от средната стойностна – 1,78 пъти за жените и 2,16 пъти за мъжете. Степента на увеличаване на отношението на шансовете при нарастване с 10% от средната стойност на нивото на триглицеридите при жените е 1,35 пъти. При нарастване с 10% от средната стойност на нивото на HDL-холестерола при мъжете се наблюдава увеличение на отношението на шансовете за възникване на инфаркт 1,39 пъти. Следователно при този модел тези 2 биохимични маркери се проявяват като рискови фактори съответно за жените и мъжете.

Резултатите от логистичния регресионен анализ за ДАН, нива на триглицериди и нива на общ холестерол показват, че с достатъчна статистическа достоверност може да се отхвърли хипотезата, че нито един от включените в регресията фактори не оказва влияние върху отношението на шансовете за възникване на инфаркт на миокарда. Потвърждават се резултатите от предходните изследвания, че нивата на триглицериди не могат да се разглеждат като рисков фактор за възникване на инфаркт при мъжете. Влиянието на повишаването на ДАН с 10% от средната стойност върху отношението на шансовете е значително по-малко при жените, отколкото при мъжете. Нарастването на отношението на шансовете за възникване на инфаркт при увеличаване с 10% от средната стойност на нивото на общия холестерол е по-голямо при мъжете (1,26 пъти), отколкото при жените (1,17 пъти).

Логистичният регресионен анализ за ДАН, нива на триглицериди и нива на HDL-холестерол позволява да се отхвърли хипотезата, че нито един фактор няма значение за отношението на шансовете за възникване на инфаркт. С най-голямо влияние е ДАН при мъжете, при който отношението на шансовете нараства 2,19 пъти при увеличаване на ДАН с 10% от средната стойност, докато увеличението при жените е почти два пъти по-малко. Получените данни са съпоставими с тези на други автори като MacMahon [91]. Този модел също потвърждава направените изводи, че при жените нивото на триглицеридите не е рисков фактор, а при мъжете нивото на HDL-холестерола не е рисков фактор.

Данните от логистичния регресионен анализ за APO B/APO A1 и hs-CRP доказват, че при увеличаване на отношението APO B / APO A1 с 10% от средната стойност отношението на шансовете за MetC нараства 1,1 пъти за жените и 1,5 пъти за мъжете. Отношението на шансовете за MetC при жените нараства 1,1 пъти при увеличаване на нивото на hs-CRP с 10% от средната стойност, докато при мъжете нарастването е 1,07 пъти. Получените резултати показват, че и при този модел се получава, че влиянието на hs-CRP върху шансовете за MetC е почти еднакво за мъже и жени. Наблюдава се известно намаление на отношението на шансовете за MetC при мъжете при увеличаване на APO B / APO A1. Това се дължи на факта, че при използване на отношението се отчитат и двата аполипопротеини, които по отделно имат противоположни влияния.

Данните от логистичния регресионен анализ за LDL/HDL-холестерол и hs-CRP показват, че няма съществена разлика във влиянието на hs-CRP при мъжете и жените, като при увеличаването му с 10% от средната стойност отношението на шансовете за MetC нараства около 1,1 пъти и за двете групи. Влиянието на отношението LDL/HDL-холестерол е различно за мъжете и жените, но разликата е значително по-малка, отколкото в логистичния модел в който HDL-холестерола участва самостоятелно.

Използването на отношението между холестеролите позволява по-точна оценка на шансовете за MetC, отколкото отделното им използване.

При групата хора, преживели миокарден инфаркт, процентът на тези с T-алел в CYP2J2\*7 е малко по-голям, отколкото при контролната група – съответно 14,14% срещу 12,10% на пациенти с T-алел. Честотата на присъствие на T-алела също е по-голяма за групата с МИ (8,08%), отколкото при контролната група (5,7%). Получените р-стойности за статистическата значимост на хипотезата, че разпределението на T-алела в CYP2J2\*7 отговаря на баланса на Харди-Уейнбърг са по-големи от 0,05 и следователно за всички групи тази хипотеза не може да бъде отхвърлена.

При хората преживели МИ процентът на тези с T-алел в CYP2C8\*3 е по-голям, отколкото при контролната група – съответно 29,16% срещу 18,29% на хора с T-алел. Честотата на присъствие на T-алела също е по-голяма при групата с МИ (15,62%), отколкото при контролната (10,06%). Получените р-стойности за статистическата значимост на хипотезата, че разпределението на T-алела отговаря на баланса на Харди-Уейнбърг показва, че за всички групи тази хипотеза не може да бъде отхвърлена. Получените р-стойности за двата полиморфизма индицират, че разпределението на T-алела в CYP2C8\*3 с по-голяма вероятност се доближава до баланса на Харди-Уейнбърг, отколкото това в CYP2J2\*7. Получените резултати са съпоставими с тези на други автори като Botkin [22]. При оценка на връзката между T-алела в CYP2C8\*3 и инфаркт на миокарда е получена р-стойност  $p=0,0356$ , която показва, че може да бъде отхвърлена хипотезата за независимост между тях. Намерено е отношение на шансовете, което има стойност 1,7235. Това отношение показва, че шансовете при хора, носители на T-алел в полиморфизма CYP2C8\*3, да възникне инфаркт на миокарда са средно 1,7 пъти по-големи в сравнение с хората, които не са носители на този алел. Доверителният интервал на отношенията на шансовете е  $1,0334 \div 2,8746$  с 95% вероятност. и индицира, че с 95% вероятност наличието на T-алел в CYP2C8\*3 увеличава риска от възникване на инфаркт. Получената р-стойност  $p=0,0441$  за асоциация между наличието на T-алел в CYP2C8\*3 и тютюнопушенето в групата с МИ показва статистически значима връзка. Намерената стойност за отношението на шансовете е 2,4965, а доверителният интервал на това отношение е  $1,0125 \div 6,1555$  и показва, че с 95% вероятност отношението на шансовете е по-голямо от 1. Шансовете пушачите, носители на T-алел, да реализират инфаркт на миокарда са почти 2,5 пъти по-големи спрямо непушачите.

Резултатите от настоящите проучвания допринасят за оценка на рисковите фактори за ИБС. Най-важен рисков фактор за ИБС се явява повишаването на САН, което има по-голямо влияние върху отношението на шансовете за МИ при мъжете, отколкото при жените.



Три от четирите компоненти, проявили се като рискови фактори за възникване на МИ са и компоненти на MetC, което определя необходимостта от по-задълбочен анализ на компонентите на MetC. Най-съществени фактори за MetC и при двата пола са аполипопротеините и HDL-холестерола.

Използването на отношенията APO B/APO A1 и LDL/HDL холестерол дава възможност за по-прецизна оценка на риска за MetC.

Изследванията на генетични маркери за МИ имат значение за превенция на МИ на базата на генотип за специфични полиморфизми. Идентифицирането на гени чувствителни за ИБС и в частност за МИ ще допринесе за превенция, ранна диагностика и лечение на ИБС.

## **6. ИЗВОДИ**

1. Анализът на получените резултати показва, че като най-значими рискови фактори за възникване на инфаркт на миокарда се проявяват САН и ДАН, нивото на триглицеридите, нивото на общия холестерол. Нивото на HDL-холестерола се проявява като рисков фактор при мъжете.
2. Три от четирите компоненти, проявили се като рискови фактори за възникване на инфаркт на миокарда са и компоненти на метаболитния синдром, което е в унисон с данните от научната литература, че метаболитния синдром се явява рисков фактор за възникване на инфаркт на миокарда.
3. Сърдечно-съдовите рискови фактори в Плевенския регион са съпоставими с рисковите фактори както в други български региони, така и със страни на Европейския съюз.
4. Като индикатори за метаболитен синдром могат да се използват hs-CRP, BMI особено при жените, APO B, съотношението APO B/APO A1, съотношението LDL/HDL-холестерол.
5. Най-съществени фактори за метаболитен синдром при мъжете и жените са аполипопротеините и HDL-холестерола. Тези фактори са с по-голяма значимост при мъжете, отколкото при жените.
6. Нива на hs-CRP над средните за популацията, обуславят по-голяма вероятност за възникване на метаболитен синдром.
7. Използването на отношенията APO B / APO A1 и LDL/HDL-холестерол дава възможност да се получи по-прецизна оценка на риска за метаболитен синдром.
8. Не се проявява статистически значима връзка между средните стойности на HbA<sub>1</sub>C и метаболитния синдром.

9. Честотата на T-алела е по-голяма при групата с инфаркт и при двата полиморфизма. По значителна е разликата при CYP2C8\*3.
10. Резултатите от направените изследвания показват връзка между T-алела в CYP2C8\*3 и инфаркта на миокарда, което говори за по-висок риск за възникване на инфаркт при хора с този T-алел. Друга проявена връзка е между същия алел и тютюнопушенето в групата на преживелите инфаркт.
11. Анализът на резултатите доказва, че полиморфизмът CYP2C8\*3 има по-голямо значение за възникване на инфаркт на миокарда в сравнение с CYP2J2\*7 сред изследваните участници.

## 7. ПРИНОСИ

В дисертационния труд са постигнати следните приноси:

1. За първи път в България се прави оценка на честотата на генетичните полиморфизми CYP2J2\*7 и CYP2C8\*3.
2. За първи път е направен анализ на рисковите фактори и честотата на метаболитния синдром в област Плевен.
3. Приноси с потвърдителен характер
  - Направен е анализ за средните стойности на САН и ДАН за Плевенския регион резултатите, от които са съпоставими с данните от други български проучвания.
  - Направен е анализ за дела на хората с различна степен на наднормено тегло, като намерените резултати са напълно съпоставими с резултати от други български изследвания.
4. Оригинални приноси:
  - Направен е вариационен анализ на рисковите фактори за ИБС в Плевенския регион.
  - Направен е вариационен анализ на биохимични маркери и метаболитният синдром, като рисков фактор за ИБС в Плевенския регион.
  - Оценка на честотата на генетичните полиморфизми CYP2J2\*7 и CYP2C8\*3 и съответствието им на баланса на Харди-Уейнбърг (Hardy-Weinberg) .
  - Доказана е асоциацията между CYP2C8\*3 и възникването на МИ за Плевенския регион.
  - Създадени са логистични регресионни модели за ИБС и са оценени отношенията на шансовете за РФ.
  - Създадени са логистични регресионни модели за метаболитния синдром и са оценени отношенията на шансовете за биохимичните маркери.

## 8. ПУБЛИКАЦИИ ПО ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Найденова Г., Р. Цвеова, М.Цекова, Р. Кънева, Анализ на липидния профил на български пациенти с Остър миокарден инфаркт., сп."Българска кардиология", приложение 2, том XVIII, 2012.

2. Найденова Г., Р. Цвеова, М.Цекова, Р. Кънева, Съотношението Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A1 (ApoB/ApoA1) – рисков фактор за метаболитен синдром – проспективно проучване., сп."Българска кардиология", приложение 2, том XVIII, 2012.

3. Найденова Г., Р. Цвеова, М.Цекова, Р. Кънева, Гликираният хемоглобин (HbA1c) като маркер за предсказване на метаболитен синдром при клинично здрави лица., сп."Българска кардиология", приложение 2, том XVIII, 2012.

4. Цекова М., Г. Найденова, Р. Цвеова, Р. Кънева, Е. Лакова, Генетичните полиморфизми CYP2C8, CYP2C9, CYP2J2 и рискът от Ишемична болест на сърцето., сп."Мединфо "бр.04, 2012.

5. Atanasova G., D. Petrova, M. Tzekova, Interactions of Apolipoprotein B, Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A1 ratio, hs-C-reactive protein and some components of metabolic syndrome – Prospective study., Acute Cardiac Care 2012, Istanbul, 20 – 22 October 2012.