

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΓΟΝΑΔΙΚΗ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΑΡΡΕΝΕΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΑΝΩ ΤΩΝ 45 ΕΤΩΝ

ΕΥΓΕΝΙΑ Δ. ΚΑΡΑΚΟΥ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2013

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αιτήσεως: 23-1-2008

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 15-4-2008

Μέλη της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Καθηγητής Μ. Κουτσιλιέρης
2. Αν. Καθηγητής Π. Μπεχράκης
3. Αν. Καθηγήτρια Μ. Κυριακοπούλου-Λυμπέρη

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 11-6-2008

Ημερομηνία κατάθεσης 1^{ης} προοδού: 20-5-2009

Ημερομηνία κατάθεσης 2^{ης} προοδού: 21-4-2010

Ημερομηνία κατάθεσης 3^{ης} προοδού: 23-3-2011

Ημερομηνία κατάθεσης τελικής προοδού: 19-3-2012

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 21-6-2013

***Αφιερώνεται
στους γονείς μου***

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ.

ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΪΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΕΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΪΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΞΕΙΝ.

ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.

ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.

ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΪΟΣ ΤΗΣΔΕ.

ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

Α ΔΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ.

ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διδακτορική διατριβή με τίτλο “Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Γοναδική Λειτουργία σε Άρρενες ηλικίας άνω των 45 ετών” εκπονήθηκε με την καθοδήγηση σημαντικών ανθρώπων, που θέλω να ευχαριστήσω.

Στο σεβαστό μου Καθηγητή κ. Μιχάλη Κουτσιλιέρη, που μου ανέθεσε την εκπόνηση της Διδακτορικής αυτής διατριβής, θέλω να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου για την επίβλεψη και καθοδήγηση που μου πρόσφερε σε όλες τις φάσεις της εργασίας αυτής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους Αν. Καθηγητές κ.κ Παναγιώτη Μπεχράκη, Έλλη Κάμπερ, Μαρία Κυριακοπούλου-Λυμπέρη, Θεόδωρο Βασιλακόπουλο για την αμέριστη βοήθεια τους.

Στην Πνευμονολόγο κ. Αγάθη Λεκκάκου θέλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες για την πολύτιμη ηθική και επιστημονική της βοήθεια.

Τον Αν. Καθηγητή Βιομαθηματικών-Βιομετρίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Ηλία Ζιντζαρά ευχαριστώ για τη βοήθεια του στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Πνευμονολόγο-Εντατικολόγο κ. Κωνσταντίνο Γλυνό για την αμέριστη βοήθεια του στην εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο: ΚΑΡΑΚΟΥ

Όνομα: ΕΥΓΕΝΙΑ

Όνομα πατέρα: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Όνομα μητέρας: ΠΗΝΕΛΟΠΗ

Τόπος γέννησης: Αθήνα

Ημερομηνία γέννησης: 13 Ιουνίου 1970

Διεύθυνση κατοικίας: Φιγαλείας 47, 145 64, Νέα Κηφισιά

Τηλέφωνα: 210 6207128, 6945077816

E-mail: ekarakou@otenet.gr

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

ΠΤΥΧΙΟ:

Τίτλος Πτυχίου: Χημείας

Τίτλος Τμήματος-Σχολής-Ιδρύματος: Χημείας-Θετικών Επιστημών-Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ημερομηνία λήψης: 28 Φεβρουαρίου 1996

Χαρακτηρισμός Πτυχίου: Λίαν Καλώς

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ: Αγγλικά (πολύ καλά), Γαλλικά (καλά)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Θέση: ΠΕ ΧΗΜΙΚΩΝ, από 7 Ιουνίου 2001 έως και σήμερα, στο Βιοχημικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής "Σισμανόγλειο" ΝΠΔΔ

Προϋπηρεσία:

1. Χημικός Τροφίμων, από 29 Ιανουαρίου 1998 έως 6 Ιουνίου 2001, στο τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης, του Κέντρου Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (ΚΕΕΛ), του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης
2. Ωρομίσθια Εκπαιδεύτρια, από 4 Οκτωβρίου 1999 έως 14 Φεβρουαρίου 2000, στο Δημόσιο ΙΕΚ (Ινστιτούτο Επαγγελματικής Κατάρτισης) Αιγάλεω, του

Οργανισμού Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Κατάρτισης (Ο.Ε.Ε.Κ), του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων (ΥΠ.Ε.Π.Θ), για το μάθημα “Τεχνική Χυμών και Αναψυκτικών”, της ειδικότητας “Τεχνικός Ποτοποιίας-Αποσταγματοποιίας”

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ-ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΗΜΕΡΙΔΕΣ(ΕΛΛΗΝΙΚΑ-ΔΙΕΘΝΗ)

1996:Παρακολούθηση Προγράμματος Οινολογικής Εκπαίδευσης, του τμήματος Χημείας, της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

1999:Παρακολούθηση Σεμιναρίου, διάρκειας 28 ωρών, του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, με θέμα “Ανάλυση Επικινδυνότητας στα Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου (HACCP) στη Βιομηχανία Τροφίμων” Αθήνα, 3-7 Μαΐου 1999

2001:Παρακολούθηση Σεμιναρίου, διάρκειας 6 ωρών, της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Κλινική Βιοχημεία στην Παιδιατρική” Αθήνα, 3 Νοεμβρίου 2001

2002:Συμμετοχή στο “4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας” Αθήνα, 7-9 Νοεμβρίου 2002

2003:Συμμετοχή στο 7^ο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λιπιδιολογίας και Αθηροσκλήρωσης με θέμα “Αθηροσκλήρωση: Αιτιολογικοί παράγοντες και Πρόληψη” Αθήνα, 4-5 Απριλίου 2003

2003:Παρακολούθηση Εκπαιδευτικού Προγράμματος, διάρκειας 40 ωρών, με τίτλο “Καταγραφή, Διαχείριση και Ανάλυση Επιστημονικών Δεδομένων με Ms Access και Ms Excel”

2003:Παρακολούθηση του 1^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Αναλυτική Αξιολόγηση Εργαστηριακών Μετρήσεων” Αθήνα, 25 Οκτωβρίου 2003

2003:Παρακολούθηση του 2^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Ο Έλεγχος Ποιότητας στο Εργαστήριο Κλινικής Χημείας” Αθήνα, 29 Νοεμβρίου 2003

2003:Παρακολούθηση του 3^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Κλινική Αξιολόγηση Εργαστηριακών Μετρήσεων” Αθήνα, 20 Δεκεμβρίου 2003

2004: Παρακολούθηση του 4^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Υδατάνθρακες” Αθήνα, 31 Ιανουαρίου 2004

2004: Παρακολούθηση του 5^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Λιπίδια-Λιποπρωτεΐνες” Αθήνα, 28 Φεβρουαρίου 2004

2004: Παρακολούθηση του 6^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Πρωτεΐνες-Αμινοξέα” Αθήνα, 3 Απριλίου 2004

2004: Παρακολούθηση του 7^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Όξεοβασική Ισορροπία-Ηλεκτρολύτες” Αθήνα, 15 Μαΐου 2004

2004: Παρακολούθηση του 8^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Περί Ενζύμων” Αθήνα, 16 Οκτωβρίου 2004

2004: Συμμετοχή στο “5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας” Αθήνα, 18-21 Νοεμβρίου 2004

2004: Παρακολούθηση του 9^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Ήπατική Λειτουργία-Πεπτικό Σύστημα” Αθήνα, 21 Νοεμβρίου 2004

2004: Συμμετοχή στο “5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου και Στοχευμένης Θεραπείας” Αθήνα, 26-28 Νοεμβρίου 2004

2004: Παρακολούθηση του 10^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Καρδιαγγειακό Σύστημα” Αθήνα, 18 Δεκεμβρίου 2004

2005: Παρακολούθηση του 11^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Νεφρική Λειτουργία” Αθήνα, 22 Ιανουαρίου 2005

2005: Παρακολούθηση του 12^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Θέματα Ανοσολογίας” Αθήνα, 19 Φεβρουαρίου 2005

2005: Παρακολούθηση του 13^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Θέματα Αιματολογίας” Αθήνα, 19 Μαρτίου 2005

2005:Παρακολούθηση του 14^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Νεοπλασματικοί Δείκτες” Αθήνα, 28 Μαΐου 2005

2005:Παρακολούθηση του 15^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Φάρμακο: Εργαστηριακή Ανάλυση και Κλινική Πράξη” Αθήνα, 24 Σεπτεμβρίου 2005

2005:Παρακολούθηση Προγράμματος Επιμόρφωσης, διάρκειας 30 ωρών, με τίτλο “Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων-Σχεδιασμός Έρευνας και Λήψη Αποφάσεων με το Λογισμικό SPSS” Αθήνα, 26 Σεπτεμβρίου έως 7 Οκτωβρίου 2005

2005:Παρακολούθηση του 16^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Στοιχεία Ενδοκρινολογίας και Εργαστηριακή Διερεύνηση των Ορμονικών Διαταραχών (I)” Αθήνα, 22 Οκτωβρίου 2005

2005:Παρακολούθηση του 17^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Στοιχεία Ενδοκρινολογίας και Εργαστηριακή Διερεύνηση των Ορμονικών Διαταραχών (II)” Αθήνα, 26 Νοεμβρίου 2005

2005:Συμμετοχή στο “13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας” Αθήνα, 24-27 Νοεμβρίου 2005

2005:Παρακολούθηση του 18^{ου} Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Εφαρμογές Μοριακής Βιολογίας στη Διαγνωστική” Αθήνα, 17 Δεκεμβρίου 2005

2006:Παρακολούθηση του 1^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Πιστοποίηση-Διαπίστευση Κλινικών Εργαστηρίων” Αθήνα, 25 Φεβρουαρίου 2006

2006:Παρακολούθηση του 2^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Εξετάσεις πάρα τη κλίνη του ασθενούς” Αθήνα, 8 Οκτωβρίου 2006

2006:Παρακολούθηση Σεμιναρίου με θέμα “SPSS Base II - SPSS Presentation, Tools & Methods” Αθήνα, 1-2 Νοεμβρίου 2006

2006:Συμμετοχή στο “6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας” Αθήνα, 9-11 Νοεμβρίου 2006

2006: Συμμετοχή στο Κλινικό Φροντιστήριο του 6^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Κλινικής Χημείας με θέμα “Νεφρικοί δείκτες” Αθήνα, 9 Νοεμβρίου 2006

2006: Συμμετοχή στο “6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου και Στοχευμένης Θεραπείας” Αθήνα, 23-26 Νοεμβρίου 2006

2006: Παρακολούθηση Προγράμματος Επιμόρφωσης, διάρκειας 15 ωρών, με τίτλο “Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων-Σχεδιασμός Έρευνας και Λήψη Αποφάσεων με το Λογισμικό SPSS (Level 2)”

2007: Παρακολούθηση του 3^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Οστικός Μεταβολισμός-Οστεοπόρωση” Αθήνα, 10 Μαρτίου 2007

2007: Παρακολούθηση του 4^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Βιοχημεία της Άσκησης” Αθήνα, 12 Μαΐου 2007

2007: Παρακολούθηση του 5^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Αναπαραγωγικό Σύστημα του Άνδρα” Αθήνα, 6 Οκτωβρίου 2007

2007: Παρακολούθηση του 6^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Η Βιοχημεία της Διατροφής” Αθήνα, 8 Δεκεμβρίου 2007

2008: Παρακολούθηση του 7^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Ο Πνεύμων” Αθήνα, 1 Μαρτίου 2008

2008: Συμμετοχή στο “5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας” Θεσσαλονίκη, 9-12 Απριλίου 2008

2008: Παρακολούθηση του 8^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Ωθητική Λειτουργία: Κλινική και Εργαστηριακή Προσέγγιση” Αθήνα, 17 Μαΐου 2008

2008: Συμμετοχή στο “7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας” & στο “XVI Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation” Αθήνα, 16-18 Οκτωβρίου 2008

2008: Συμμετοχή στο “7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου και Στοχευμένης Θεραπείας” Αθήνα, 27-30 Νοεμβρίου 2008

2008: Παρακολούθηση κύκλου σεμιναρίων πληροφορικής, διάρκειας 100 ωρών, στις ενότητες: Βασικές έννοιες πληροφορικής, Διαχείριση αρχείων

(Windows XP), Επεξεργασία κειμένου (Word 2003), Λογιστικά φύλλα (Excel 2003), Βάσεις Δεδομένων (Access 2003), Παρουσιάσεις (PowerPoint 2003), Πληροφορίες και Τηλεπικοινωνίες (Internet Explorer & Outlook Express)

2009: Παρακολούθηση του 9^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Ιογενείς Λοιμώξεις-AIDS” Αθήνα, 24 Ιανουαρίου 2009

2009: Παρακολούθηση του 10^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Η Οργάνωση των in vitro Διαγνωστικών Εργαστηρίων” Αθήνα, 16 Μαΐου 2009

2009: Συμμετοχή στο “18th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and National Congress of the Austrian Society of Laboratory Medicine and Clinical Chemistry” Innsbruck, Austria, 7-11 June 2009

2009: Συμμετοχή στο “15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας” Αθήνα, 13-15 Νοεμβρίου 2009

2009: Παρακολούθηση του 11^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Θυροειδής” Αθήνα, 5 Δεκεμβρίου 2009

2010: Παρακολούθηση του 12^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Σύγχρονη Βιοχημεία και Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)” Αθήνα, 29 Μαΐου 2010

2010: Συμμετοχή στο “32nd Nordic Congress in Medical Biochemistry” Oslo, Norway, 1-4 June 2010

2010: Συμμετοχή στο “9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας” Αθήνα, 7-9 Οκτωβρίου 2010

2010: Συμμετοχή στο “8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου και Στοχευμένης Θεραπείας” Αθήνα, 25-27 Νοεμβρίου 2010

2010: Παρακολούθηση του 13^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “Αρχές της Μετρολογίας στις Κλινικές Δοκιμές” Αθήνα, 4 Δεκεμβρίου 2010

2011: Παρακολούθηση του 14^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα

“Σύγχρονες Αναλυτικές Μέθοδοι στα Εργαστήρια Κλινικής Χημείας” Αθήνα, 9 Απριλίου 2011

2011: Συμμετοχή στο “IFCC-WorldLab-EuroMedLab Berlin 2011 Congress: 21th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 19th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 8th Annual Meeting of the German Society of Laboratory Medicine and Clinical Chemistry” Berlin, Germany, 15-19 May 2011

2011: Παρακολούθηση “Διημερίδας αφιερωμένης στο έτος Χημείας” της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας Αθήνα, 11-12 Νοεμβρίου 2011

2012: Παρακολούθηση του 15^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, με θέμα “-omics: από τη βασική έρευνα στην Κλινική Πράξη” Αθήνα, 9 Ιουνίου 2012

Συμμετοχή στο “10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας” Αθήνα, 19-20 Οκτωβρίου 2012

2012: Συμμετοχή στο “9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου και Στοχευμένης Θεραπείας” Αθήνα, 29 Νοεμβρίου – 1 Δεκεμβρίου 2012

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (ΕΛΛΗΝΙΚΑ-ΔΙΕΘΝΗ)

1. Dielectric Properties of α- and β-cyclodextrins

J. Papaioannou, I. Mavridis, **E. Karakou**, A. Papachristodoulou, G. Loukos
XIII Panhellenic Solid State Physics Conference, Pireas, Thessaloniki, 21-24 September 1997

2. Μελέτη και Σύγκριση Καρκινικών Δεικτών σε Ορό και Πλευριτικό Υγρό

Καράκου Ε., Λεκάκου Α., Ζήση Μ., Μελεμενή Δ., Τράκας Ν.

6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, Αθήνα, 9-11 Νοεμβρίου 2006

3. Σύγκριση του Συστήματος ADVIA CENTAUR και του NICHOLS ADVANDAGE SYSTEM στον προσδιορισμό της Άμεσης Παραθορμόνης

Βυλλιώτου Ι., Λεμονιάτου Ε., Σκανδάλης Κ., **Καράκου Ε.**, Τράκας Ν.

6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, Αθήνα, 9-11 Νοεμβρίου 2006

4. Comparison of C-Reactive Protein Assays on COBAS INTEGRA-800 and BECKMANN IMMAGE

N. Trakas, **E. Karakou**, G. Floropoulou, K. Delidinas, A. Charalampopoulou, K. Pavlou

17th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Amsterdam, 3-7 June 2007

5. Relationship between serum CA-125 levels and the presence of pleural fluid in patients with chronic heart failure

N. Trakas, A. Lekkakou, **E. Karakou**, E. Briola, J. Nikolakopoulos, M. Marinou, V. Chandrinou

17th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Amsterdam, 3-7 June 2007

6. Η Αξιολόγηση της C-Reactive Protein σε Χρόνιες Πνευμονοπάθειες

K. Παύλου, A. Λεγκάκου, **E. Καράκου**, Δ. Μελεμενή, E. Μπριόλα, A. Χαραλαμποπούλου, N. Τράκας

7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, Θεσσαλονίκη, 12-15 Δεκεμβρίου 2007

7. The Clinical and Laboratory Findings of Patients with Suspected Pulmonary Embolism

Lekkakou A., Drosos G., **Karakou E.**, Melemenis D., Papadimitriou I., Trakas N.

20th IFCC International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Fortaleza-Brazil, 28 September-2 October 2008

8. Brain Natriuretic Peptide Levels in plasma and pleural fluid

Vylliotou I., **Karakou E.**, Kamperogianni M., Arvanitakis P., Pavlou K., Trakas N.

20th IFCC International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Fortaleza-Brazil, 28 September-2 October 2008

9. D-Dimers and C-Reactive Protein Levels in Patients with Suspected Pulmonary Embolism

Trakas N., Lekkakou A., **Karakou E.**, Charalambopoulou A., Pavlou C., Drosos G.

XVI Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation & 7th Hellenic Congress of Clinical Chemistry, Athens-Greece, 16-18 October 2008

10. Προσδιορισμός του αθροίσματος Μεταμυελοκυττάρων, Μυελοκυττάρων και Προμυελοκυττάρων περιφερικού αίματος που μετρήθηκε με τον αιματολογικό αναλυτή SYSMEX XE 2100 σε φυσιολογικό πληθυσμό

E. Αλαφάκη, P. Χατζηκυριάκου, K. Μπούζα, **E. Καράκου**, N. Τράκας, Γ. Δρόσος

19^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 19-22 Νοεμβρίου 2008

11. Change of Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin in on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery

S. Chlapoutakis, N. Trakas, **E. Karakou**, A. Chaidaroglou, D. Degiannis, S. Adamopoulos

18th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine & National Congress of the Austrian Society of Laboratory Medicine and Clinical Chemistry, Innsbruck, Austria, 7-11 June 2009

12. Serum IgE concentration in patients with Bronchial Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease

K. Pavlou, A. Lekkakou, M.-A. Ntrivala, **E. Karakou**, E.-M. Fakiri, N. Trakas
2nd European Congress of Immunology, Berlin, Germany, 13-16 September 2009

13. Μεταβολή των Βιοχημικών Παραμέτρων στις On-Pump και Off-Pump “Bypass” Χειρουργικές Επεμβάσεις Στεφανιαίας Αρτηρίας

Σ. Χλαπουτάκης, Ν. Τράκας, Ε. Κάρακου, Α. Χαϊδάρογλου, Δ. Ντεγιάννης, Σ. Αδαμόπουλος

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, Πάτρα, 2-3 Οκτωβρίου 2009

14. Μεταβολή του Νατριουρητικού Πεπτιδίου τύπου Β (BNP) και της Καρδιακής Τροπονίνης (TnI) σε On-Pump και Off-Pump “Bypass” Χειρουργικές Επεμβάσεις Στεφανιαίας Αρτηρίας

Σ. Χλαπουτάκης, Ν. Τράκας, **Ε. Κάρακου**, Α. Χαϊδάρογλου, Δ. Ντεγιάννης, Σ. Αδαμόπουλος

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, Πάτρα, 2-3 Οκτωβρίου 2009

15. The Role of B-type Natriuretic Peptide (BNP) for Distinguishing Transudative from Exudative Pleural Effusions

Vylliotou I., Papaefstathiou E., **Karakou E.**, Papaioannou C., Trakas N.

XXXII Nordic Congress in Medical Biochemistry, Oslo, Norway, 1-4 June 2010

16. Σύγκριση των Συστημάτων ADVIA CENTAUR και LIAISON στον προσδιορισμό του C-Πεπτιδίου

Ι. Βυλλιώτου, **Ε. Κάρακου**, Ε. Παπαευσταθίου, Ε. Αναστασοπούλου, Ν. Τράκας

9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, Αθήνα, 7-9 Οκτωβρίου 2010

17. Η Συμβολή του Β-τύπου Νατριουρητικού Πεπτιδίου BNP στη Διαφορική Διάγνωση μεταξύ Διδρώματος και Εξιδρώματος

Ε. Παπαευσταθίου, Ι. Βυλλιώτου, **Ε. Καράκου**, Κ. Δεληδίνας, Ν. Τράκας

9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, Αθήνα, 7-9 Οκτωβρίου 2010

18. Change of Hematological Parameters in On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery

S. Chlapoutakis, **Ε. Karakou**, Α. Chaidaroglou, D. Degiannis, S. Adamopoulos, Ν. Trakas,

First European Joint Congress of EFCC and UEMS, Lisbon, Portugal, 13-16 October 2010

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Outbreak of salmonella gastroenteritis among attendees of a restaurant opening ceremony in Greece, June 1998

C.Hadjichristodoulou¹, E.Nikolakopoulou¹, K.Karabinis¹, **Ε.Κarakou**¹, A.Markogiannakis², C.Panoulis³, M.Lampiri⁴, P.Tassios²

¹ National Center for Surveillance and Intervention, Athens, Greece

² Department of Microbiology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

³ Laboratory of Clinical Bacteriology, Parasitology, University of Crete, Heraklion, Greece

⁴ National School of Public Health, National reference Laboratory for Salmonellosis, Athens, Greece,

Eurosurveillance Vol. 4 N^ο6 June 1999, 72-75

2. Comparison of C-Reactive Protein Assays on COBAS INTEGRA-800 and BECKMANN IMAGE

N. Trakas, **Ε. Karakou**, G. Floropoulou, K. Delidinas, A. Charalampopoulou, K. Pavlou

Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM, Walter de Gruyter), Vol. 45, Special Supplement, 2007

3. Relationship between serum CA-125 levels and the presence of pleural fluid in patients with chronic heart failure

N. Trakas, A. Lekkakou, **Ε. Karakou**, E. Briola, J. Nikolakopoulos, M. Marinou, V. Chandrinou

Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM, Walter de Gruyter), Vol. 45, Special Supplement, 2007

4. Η Αξιολόγηση της C-Reactive Protein σε Χρόνιες Πνευμονοπάθειες
Κ. Παύλου, Α. Λεγκάκου, **Ε. Καρακού**, Δ. Μελεμένη, Ε. Μπριόλα, Α. Χαραλαμποπούλου, Ν. Τράκας
Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας, Περιοδικό «Ανοσία», Τόμος 3, Νο 3, 2007
5. The Clinical and Laboratory Findings of Patients with Suspected Pulmonary Embolism
Lekakou A., Drosos G., **Karakou E.**, Melemenis D., Papadimitriou I., Trakas N.
Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM, Walter de Gruyter), Vol. 46, Special Supplement, 2008
6. Brain Natriuretic Peptide Levels in plasma and pleural fluid
Vylliotou I., **Karakou E.**, Kamperogianni M., Arvanitakis P., Pavlou K., Trakas N.
Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM, Walter de Gruyter), Vol. 46, Special Supplement, 2008
7. Προσδιορισμός του αθροίσματος Μεταμυελοκυττάρων, Μυελοκυττάρων και Προμυελοκυττάρων περιφερικού αίματος που μετρήθηκε με τον αιματολογικό αναλυτή SYSMEX XE 2100 σε φυσιολογικό πληθυσμό
Ε. Αλαφάκη, Ρ. Χατζηκυριάκου, Κ. Μπούζα, **Ε. Καρακού**, Ν. Τράκας, Γ. Δρόσος
Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Περιοδικό «Αίμα», Τόμος 11, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, Νοέμβριος 2008
8. Change of Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin in on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery
S. Chlapoutakis, N. Trakas, **E. Karakou**, A. Chaidaroglou, D. Degiannis, S. Adamopoulos
Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM, Walter de Gruyter), Vol. 47, Special Supplement, 2009
9. Serum IgE concentration in patients with Bronchial Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease
K. Pavlou, A. Lekakou, M.-A. Ntrivala, **E. Karakou**, E.-M. Fakiri, N. Trakas
European Journal of Immunology, Vol. 39 No S1, September 2009

- 10.** Μεταβολή των Βιοχημικών Παραμέτρων στις On-Pump και Off-Pump “Bypass” Χειρουργικές Επεμβάσεις Στεφανιαίας Αρτηρίας
Σ. Χλαπουτάκης, Ν. Τράκας, **Ε. Καράκου**, Α. Χαϊδάρογλου, Δ. Ντεγιάννης, Σ. Αδαμόπουλος
Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, «Ενημερωτικό Δελτίο», Συμπληρωματικό Τεύχος 1, Οκτώβριος 2009
- 11.** Μεταβολή του Νατριουρητικού Πεπτιδίου τύπου Β (BNP) και της Καρδιακής Τροπονίνης (TnI) σε On-Pump και Off-Pump “Bypass” Χειρουργικές Επεμβάσεις Στεφανιαίας Αρτηρίας
Σ. Χλαπουτάκης, Ν. Τράκας, **Ε. Καράκου**, Α. Χαϊδάρογλου, Δ. Ντεγιάννης, Σ. Αδαμόπουλος
Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, «Ενημερωτικό Δελτίο», Συμπληρωματικό Τεύχος 1, Οκτώβριος 2009
- 12.** Σύγκριση των Συστημάτων ADVIA CENTAUR και LIAISON στον προσδιορισμό του C-Πεπτιδίου
Ι. Βυλλιώτου, **Ε. Καράκου**, Ε. Παπαευσταθίου, Ε. Αναστασοπούλου, Ν. Τράκας
Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, «Ενημερωτικό Δελτίο», Συμπληρωματικό Τεύχος 2, Οκτώβριος 2010
- 13.** Η Συμβολή του Β-τύπου Νατριουρητικού Πεπτιδίου BNP στη Διαφορική Διάγνωση μεταξύ Διιδρώματος και Εξιιδρώματος
Ε. Παπαευσταθίου, Ι. Βυλλιώτου, **Ε. Καράκου**, Κ. Δεληδίνας, Ν. Τράκας
Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, «Ενημερωτικό Δελτίο», Συμπληρωματικό Τεύχος 2, Οκτώβριος 2010
- 14.** Comparison of ADVIA CENTAUR System and LIAISON System on C-Peptide Assay
Ι. Vylliotou, **Ε. Karakou**, Ε. Papaefstathiou, Ε. Anastasopoulou, Ν. Trakas
Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM, Walter de Gruyter), Vol. 48, No 9, 2010
- 15.** The Role of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) for Distinguishing Transudative from Exudative Pleural Effusions
Ε. Papaefstathiou, Ι. Vylliotou, **Ε. Karakou**, Κ. Delidinas, Ν. Trakas
Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM, Walter de Gruyter), Vol. 48, No 9, 2010

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ-ΕΝΩΣΕΙΣ

Μέλος της Ένωσης Ελλήνων Χημικών από το 1996

Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας από το 2002

Μέλος της Ένωσης Κλινικών Χημικών από το 2006

Μέλος του Ελληνικού Μητρώου Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας από το 2006

Μέλος του Ευρωπαϊκού Μητρώου Κλινικών Χημικών (EurClinChem) από το 2008

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	22
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	24
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, ΧΑΠ	25
Ορισμός	25
Επιδημιολογία	25
Παθογένεια	28
Παθολογία	30
Παθοφυσιολογία	30
Παράγοντες Κινδύνου	32
Διάγνωση	35
Εκτίμηση βαρύτητας ΧΑΠ	38
Αντιμετώπιση της σταθεροποιημένης ΧΑΠ	42
Παροξύνσεις ΧΑΠ και Αντιμετώπιση	45
ΧΑΠ:Συστηματικές Επιδράσεις-Συνοδά Νοσήματα	47
Όψιμης Εμφάνισης Υπογοναδισμός, ΟΕΥ στους άνδρες	49
Ορισμός	49
Επιδημιολογία	50
Φυσιολογία Ανδρογόνων	51
Αιτιολογία	55
Διάγνωση	56
Θεραπεία ΟΕΥ	59
ΧΑΠ και ΟΕΥ στους άνδρες	61
Επιδημιολογία	61
Παθογένεια	62
Συνέπειες	66

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	69
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	70
Υλικό και Μέθοδοι	71
Στατιστική Ανάλυση	81
Αποτελέσματα	82
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	109
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	116
ABSTRACT	118
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	120

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η τέταρτη κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως (2), θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα “χρόνιο σύνδρομο” συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (301) που επηρεάζει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων.

Ως ένα χρόνια σύνδρομο, η ΧΑΠ συνδέεται με την πρόωρη γήρανση και την ενδοκρινική δυσλειτουργία (251).

Συγκεκριμένα, η ΧΑΠ στους άνδρες έχει συσχετιστεί με έλλειψη Τεστοστερόνης (Τ), αλλιώς γνωστή ως Όψιμης Εμφάνισης Υπογοναδισμός (Late Onset Hypogonadism: LOH) (256,212).

Αν και η συσχέτιση δεν σημαίνει την αιτιώδη συνάφεια, η υποξαιμία, η υπερκαπνία, τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και η θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή, που αποτελούν χαρακτηριστικά γνωρίσματα στην κλινική εικόνα και την παθοφυσιολογία της ΧΑΠ, μπορεί να οδηγήσουν σε υπογοναδισμό και να επιδεινώσουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς (299).

Μολοταύτα, η απώλεια μυϊκής μάζας, η οστεοπόρωση, οι ανοσολογικές μεταβολές, η μειωμένη ενέργεια και ζωτικότητα, η καρκινογένεση, αποτελούν συνέπειες του ίδιου του υπογοναδισμού (300,246) ο Όψιμης Εμφάνισης Υπογοναδισμός (LOH) μπορεί να επιδεινώσει τις συστηματικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ καθιστώντας πιο δύσχερής τη σωματική άσκηση και την ποιότητα ζωής (299). Ως εκ τούτου τα κλινικά συμπτώματα των ασθενών με ΧΑΠ ταιριάζουν στο προφίλ του υπογοναδισμού. Το γεγονός αυτό προκάλεσε το ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης, τη λειτουργική επίδραση και πιθανή θεραπεία αυτής της ορμονικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο,

λίγα δεδομένα είναι γνωστά για τη σχέση της μείωσης των επιπέδων των ορμονών του φύλου και της ΧΑΠ.

Στην παρούσα μελέτη επιδιώκεται να διερευνηθεί το ορμονικό προφίλ ανδρών ασθενών με ΧΑΠ, ανάλογα με την ηλικία των ασθενών και τη σοβαρότητα της νόσου.

Η επικράτηση του καρκίνου του προστάτη αυξάνεται ακριβώς την στιγμή της ζωής ενός άνδρα όπου τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης (T) μειώνονται (246). Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν κάποια αιτιολογική σχέση μεταξύ επιπέδων ολικής τεστοστερόνης (T) και κινδύνου για καρκίνο του προστάτη (246). Παρ'όλα αυτά, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι ο λόγος (ratio) : $(T / PSA) < 1$ θα μπορούσε να είναι μία επιπρόσθετη δοκιμασία προληπτικού ελέγχου (screening test) περαιτέρω επιβεβαίωσης του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη (με μέτρηση του PSA) σε ηλικιωμένους άνδρες με επίπεδα PSA στην γκρίζα ζώνη ($PSA \geq 3 < 10$ ng/ml) (312). Δεδομένου της υψηλής επικράτησης της ΧΑΠ σε μεσήλικες και ηλικιωμένους άνδρες και της συχνότητας κινδύνου για διάγνωση καρκίνου του προστάτη (με μέτρηση του PSA), είναι σημαντικό να διερευνηθεί οποιαδήποτε σχέση των τιμών του PSA με το ορμονικό προφίλ των ασθενών με ΧΑΠ, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της παρούσας μελέτης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, ΧΑΠ

Ορισμός

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Chronic Obstructive Pulmonary Disease-COPD), μια νόσος που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευτεί, χαρακτηρίζεται από μη πλήρως αναστρέψιμο περιορισμό της ροής του αέρα που είναι συνήθως προοδευτικός και σχετίζεται με παθολογική φλεγμονώδη απάντηση των πνευμόνων σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια. Παροξύνσεις και συνοδά νοσήματα συμβάλλουν στην συνολική σοβαρότητα της νόσου (1).

Επιδημιολογία

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, με σημαντικές και αυξανόμενες οικονομικές και κοινωνικές επιβαρύνσεις (2,3).

Ο επιπολασμός, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της ΧΑΠ διαφέρουν από χώρα σε χώρα και μεταξύ διαφορετικών ομάδων στην ίδια χώρα.

Ο επιπολασμός και η επιβάρυνση της ΧΑΠ προβλέπονται να αυξηθούν τις επόμενες δεκαετίες λόγω της συνεχούς έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ και λόγω της μεταβαλλόμενης ηλικιακής δομής του παγκόσμιου πληθυσμού (γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού) (4,5).

Επιπολασμός

Σύμφωνα με μελέτες που διεξάχθηκαν σε 28 χώρες, μεταξύ 1990 και 2004 (6) και σύμφωνα με μελέτη από την Ιαπωνία (7), φαίνεται ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι σημαντικά υψηλότερος: α) σε καπνιστές και πρώην καπνιστές από ότι σε μη καπνιστές β) σε άτομα άνω των 40 ετών από ότι σε άτομα κάτω των 40 ετών γ) στους άνδρες από ότι στις γυναίκες.

Στην PLATINO μελέτη (8) εξετάσθηκε ο επιπολασμός του περιορισμού της ροής του αέρα-μετά βρογχοδιαστολής- μεταξύ ατόμων άνω των 40 ετών σε 5 μεγάλες πόλεις, 5 διαφορετικών χωρών της Λατινικής Αμερικής

(Βραζιλία, Χιλή, Μεξικό, Ουρουγουάη, Βενεζουέλα). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι σε κάθε χώρα, ο επιπολασμός της ΧΑΠ αυξήθηκε κατακόρυφα με την ηλικία, με υψηλότερο επιπολασμό μεταξύ ατόμων άνω των 60 ετών, κυμαινόμενος στον ολικό πληθυσμό από 7,8% στην πόλη Mexico (Μεξικό) έως 19,7% στην πόλη Montevideo (Ουρουγουάη). Σε όλες τις πόλεις/χώρες ο επιπολασμός ήταν σημαντικά υψηλότερος στους άνδρες από ότι στις γυναίκες, σε αντίθεση με ευρήματα από ευρωπαϊκές πόλεις (Salzburg) (9). Στην BOLD μελέτη ο επιπολασμός της ΧΑΠ μεταξύ ατόμων που δεν είχαν καπνίσει ποτέ ήταν σημαντικός (3-11%) (10).

Νοσηρότητα

Τα περιορισμένα δεδομένα, από ιατρικές επισκέψεις, επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών, νοσηλείες, δείχνουν ότι η νοσηρότητα λόγω ΧΑΠ αυξάνεται με την ηλικία (7-9) και μπορεί να επηρεάζεται από συνοδά νοσήματα (καρδιαγγειακή νόσος, μυοσκελετική δυσλειτουργία, σακχαρώδης διαβήτης).

Θνησιμότητα

Η ΧΑΠ είναι μία από τις κίριες αιτίες θανάτου στις περισσότερες χώρες. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (5), η ΧΑΠ, που ήταν η 6^η αιτία θανάτου το 1990, προβλέπεται να γίνει η 3^η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως μέχρι το 2020 ή η 4^η κύρια αιτία θανάτου το 2030 (3).

Αυτή η αυξημένη θνησιμότητα καθοδηγείται κυρίως από την επέκταση της επιδημίας του καπνίσματος, τη μείωση της θνησιμότητας από άλλα αίτια (ισχαιμική καρδιακή νόσος, λοιμώξεις), τη γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού.

Οικονομική Επιβάρυνση

Η ΧΑΠ σχετίζεται με σημαντική οικονομική επιβάρυνση. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση το συνολικό άμεσο κόστος της ΧΑΠ εκτιμάται να είναι περίπου 38.6 δις Ευρώ (11). Στις Ηνωμένες Πολιτείες το άμεσο κόστος της ΧΑΠ εκτιμάται να είναι 29.5 δις δολάρια, ενώ το έμμεσο 20.4 δις δολάρια (12).

Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής επιβάρυνσης στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Στις

αναπτυσσόμενες χώρες, οι άμεσες ιατρικές δαπάνες μπορεί να είναι λιγότερο σημαντικές σε σχέση με την επίπτωση της ΧΑΠ στην παραγωγικότητα στη δουλειά και στο σπίτι. Δεδομένου ότι το ανθρώπινο κεφάλαιο είναι συχνά το πιο σημαντικό εθνικό περουσιακό στοιχείο στις αναπτυσσόμενες χώρες, το έμμεσο κόστος της ΧΑΠ μπορεί να αποτελεί σοβαρή απειλή στις οικονομίες τους.

Κοινωνική Επιβάρυνση

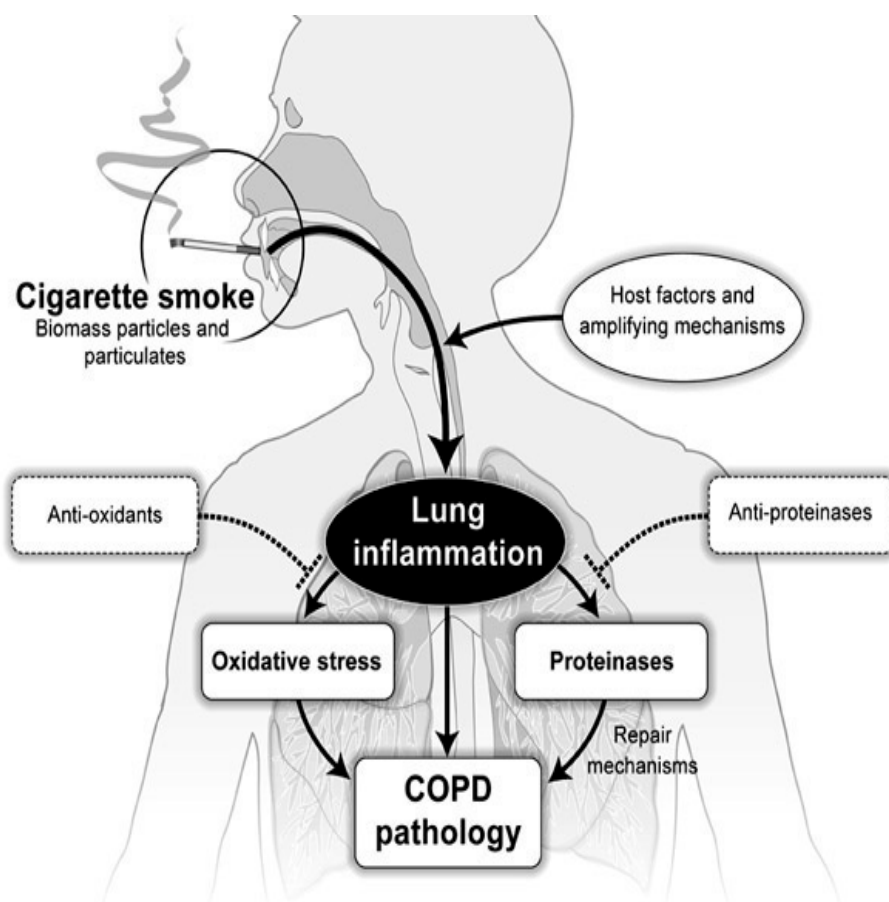
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (5), η ΧΑΠ το 1990 ήταν η 12^η κύρια αιτία DALYs (DALY: Disability-Adjusted Life Year) παγκοσμίως και προβλέπεται να είναι η 7^η το 2030 (2,3,13,14).

Παθογένεια

Ο εισπνεόμενος καπνός του τσιγάρου και άλλα επιβλαβή εισπνεόμενα σωματίδια, όπως ο καπνός από καύσιμα βιομάζας, προκαλούν φλεγμονή των πνευμόνων, μία φυσιολογική απάντηση που φαίνεται να τροποποιείται σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι μηχανισμοί αυτής της φλεγμονής δεν είναι ακόμα κατανοητοί, αλλά μπορεί να καθορίζονται γενετικά.

Εκτός από την φλεγμονή, δύο άλλες διεργασίες που είναι επίσης σημαντικές στην παθογένεια της ΧΑΠ είναι η διαταραχή της ισορροπίας πρωτεασών και αντι-πρωτεασών στους πνεύμονες (περίσσεια πρωτεασών στους πνεύμονες) και το οξειδωτικό στρες (15).

Μαζί, αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να προκαλέσουν ιστική καταστροφή και διαταραχή στους μηχανισμούς άμυνας και επιδιόρθωσης, οδηγώντας στις χαρακτηριστικές παθολογικές μεταβολές της ΧΑΠ (16).

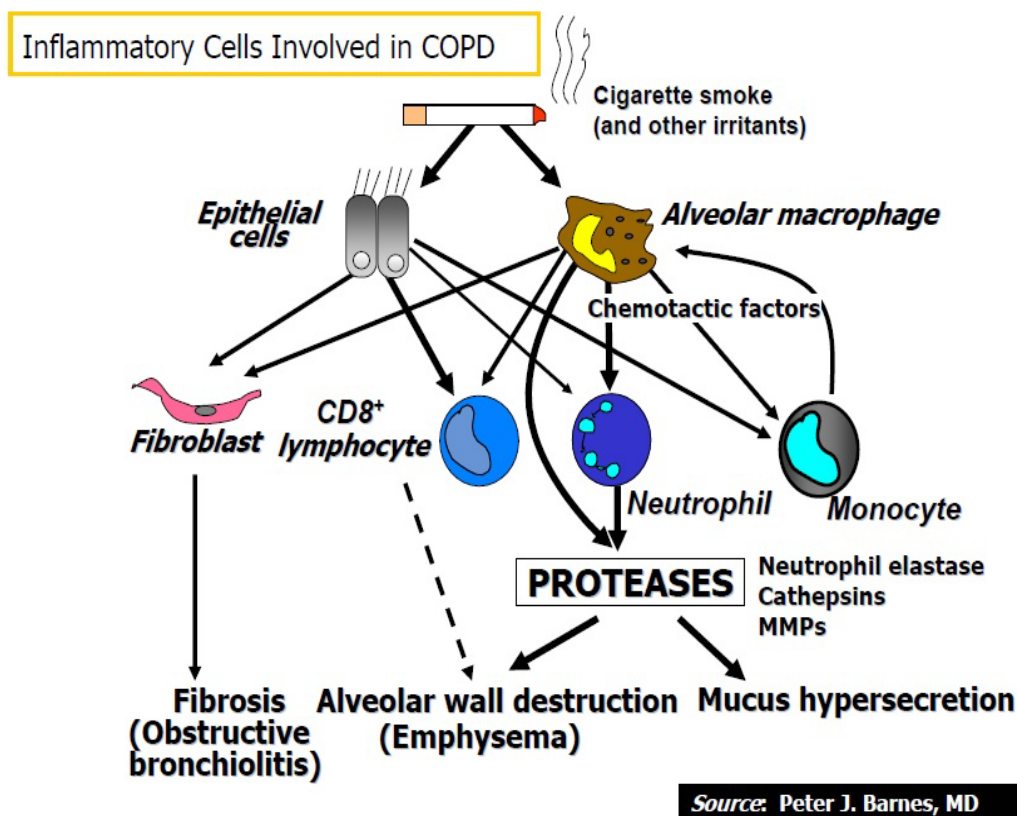


Reprinted with permission from the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009. Available from: <http://www.goldcopd.org>.

Φλεγμονή

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή σε όλη την έκταση των αεραγωγών (κεντρικών και περιφερικών), του παρεγχύματος και του πνευμονικού αγγειακού δικτύου. Ο αριθμός των μακροφάγων, των Τ λεμφοκυττάρων (κυρίως των CD8+) και των ουδετερόφιλων αυξάνει σε διάφορους ιστούς των πνευμόνων (16,17). Αυτά τα φλεγμονώδη κύτταρα απελευθερώνουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως λευκοτριένη B4 (LTB4), ιντερλευκίνη 8 (IL-8), παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF-α), που ελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα από την κυκλοφορία, ενισχύουν τη φλεγμονώδη διεργασία και επάγουν δομικές αλλαγές (18-22).

Η φλεγμονή των πνευμόνων εξακολουθεί να υφίσταται μετά τη διακοπή του καπνίσματος, μέσα από άγνωστους μηχανισμούς.



Παθολογία

Οι χαρακτηριστικές παθολογικές μεταβολές της ΧΑΠ εντοπίζονται στους κεντρικούς και περιφερικούς αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα και στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο (23).

Οι παθολογικές μεταβολές περιλαμβάνουν: α) χρόνια φλεγμονή, με αυξημένο αριθμό συγκεκριμένων φλεγμονωδών κυττάρων σε διάφορα τμήματα των πνευμόνων και β) δομικές αλλαγές, που προκύπτουν από τους επαναλαμβανόμενους κύκλους βλάβης και επιδιόρθωσης, λόγω της φλεγμονής. Η διαδικασία επιδιόρθωσης έχει ως αποτέλεσμα τη δομική επαναδιαμόρφωση (remodeling) του τοιχώματος του αεραγωγού (απόφραξη αεραγωγού).

Η ΧΑΠ περιλαμβάνει τις εξής νοσολογικές οντότητες: α) τη χρόνια βρογχίτιδα (φλεγμονή των αεραγωγών-απόφραξη): ορίζεται κλινικά και επιδημιολογικά ως η παρουσία χρόνιου παραγωγικού (παραγωγή πτυέλων) βήχα, για τουλάχιστον 3 μήνες/χρόνο, για 2 συναπτά έτη, ενώ δεν συνδέεται απαραίτητα με περιορισμό της ροής του αέρα (1,72) και β) το πνευμονικό εμφύσημα: ορίζεται παθολογοανατομικά ως η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος λόγω της φλεγμονής, που οδηγεί σε απώλεια υποστήριξης των κυψελίδων και σε μείωση της ελαστικής επαναφοράς (1).

Με τη σειρά τους οι παθολογικές μεταβολές μειώνουν την ικανότητα των αεραγωγών να παραμείνουν ανοικτοί κατά την εκπνοή με αποτέλεσμα την παγίδευση του αέρα και τον προοδευτικό περιορισμό της ροής του αέρα (εκπνεόμενου).

Παθοφυσιολογία

Οι διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί προκαλούν τις παθολογικές μεταβολές, οι οποίες με τη σειρά της εμφανίζουν τις ακόλουθες φυσιολογικές μεταβολές στη ΧΑΠ (23,27):

Υπερέκκριση βλέννης και δυσλειτουργία του κροσσώτου επιθηλίου: η υπερτροφία των βλεννογόνιων αδένων και ο αυξημένος αριθμός κυττάρων goblet, λόγω του χρόνιου ερεθισμού των αεραγωγών από τον καπνό του τσιγάρου και άλλες επιβλαβείς ουσίες, συνδέονται με την υπερέκκριση

βλέννης. Η δυσλειτουργία του κροσσώτου επιθηλίου οφείλεται σε πλακώδη μετάπλαση των επιθηλιακών κυττάρων λόγω της φλεγμονής. Η υπερέκκριση βλέννης και η δυσλειτουργία του κροσσώτου επιθηλίου έχουν ως αποτέλεσμα το χρόνια παραγωγικό βήχα.

Περιορισμός της ροής του αέρα (εκπνεόμενου) και υπερδιάταση των πνευμόνων (17): ο περιορισμός της ροής του εκπνεόμενου αέρα, που μετράται με σπιρομέτρηση, αποτελεί τη χαρακτηριστική φυσιολογική μεταβολή της ΧΑΠ και είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της νόσου. Εντοπίζεται κυρίως στους περιφερικούς (μικρούς) αεραγωγούς και οφείλεται σε: επαναδιαμόρφωση (remodeling) των αεραγωγών (ίνωση και στένωση), απώλεια της ελαστικής επαναφοράς (λόγω της καταστροφής των κυψελιδικών τοιχωμάτων), καταστροφή της κυψελιδικής υποστήριξης (των κυψελιδικών συνδέσεων), συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων, βλέννη και εξίδρωμα στους βρόγχους, δυναμική υπερδιάταση (κατά τη διάρκεια άσκησης). Αυτή η απόφραξη των περιφερικών αεραγωγών προοδευτικά παγιδεύει αέρα κατά τη διάρκεια της εκπνοής, με αποτέλεσμα την υπερδιάταση. Η υπερδιάταση ορίζεται ως αύξηση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια άσκησης (δυναμική υπερδιάταση), με συνέπεια την αυξημένη δύσπνοια και τον περιορισμό της ικανότητας για άσκηση. Τα βρογχοδιασταλτικά, που δρουν στους περιφερικούς αεραγωγούς, συμβάλλουν στη μείωση της παγίδευσης του αέρα (μείωση πνευμονικών όγκων) και στη βελτίωση των συμπτωμάτων (βελτίωση δύσπνοιας) και της ικανότητας για άσκηση (24,25).

Διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων: οι διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων, που λαμβάνουν χώρα σε προχωρημένη ΧΑΠ, προκαλούν αρτηριακή υποξαιμία με ή χωρίς υπερκαπνία. Η έκπτωση της διαχυτικής ικανότητας, αλλά κυρίως η επερχόμενη στη ΧΑΠ σοβαρή ανομοιογένεια αερισμού-αιμάτωσης, επιφέρουν διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων (26).

Πνευμονική υπέρταση: συμβαίνει αργά στην πορεία της ΧΑΠ, συνήθως μετά την ανάπτυξη σοβαρής διαταραχής στην ανταλλαγή αερίων. Παράγοντες που συμβάλλουν στην πνευμονική υπέρταση στη ΧΑΠ είναι: η υποξαιμική

αγγειοσύσπαση των μικρών πνευμονικών αρτηριών, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η επαναδιαμόρφωση των πνευμονικών αρτηριών και καταστροφή των πνευμονικών τριχοειδών αγγείων. Ο συνδυασμός αυτών των γεγονότων μπορεί τελικά να οδηγήσει στην ανάπτυξη πνευμονικής καρδιάς (δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) (28).

Παράγοντες Κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΧΑΠ είναι:

Κάπνισμα-Καπνός τσιγάρου: αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της ΧΑΠ. Από επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι το κάπνισμα ευθύνεται για το 80-90% της εμφάνισης ΧΑΠ, αλλά και μη καπνιστές μπορούν να αναπτύξουν ΧΑΠ (29-32). Από τους καπνιστές 10-15% εμφανίζει ΧΑΠ, πιθανόν λόγω συνύπαρξης γενετικών παραγόντων. Πρώτος ο Fletcher μελέτησε τη σχέση μεταξύ καπνίσματος και μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι καπνιστές έχουν υψηλότερο επιπολασμό αναπνευστικών συμπτωμάτων και διαταραχών πνευμονικής λειτουργίας, μεγαλύτερο ετήσιο ρυθμό μείωσης της FEV₁, και μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας ΧΑΠ, σε σχέση με τους μη καπνιστές (33). Άλλοι τύποι καπνού (πίπα, πούρο) και η μαριχουάνα αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου για ΧΑΠ (34-35). Η παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου (ETS – Environmental Tobacco Smoke) μπορεί επίσης να συμβάλλει σε αναπνευστικά συμπτώματα και ΧΑΠ, με αύξηση του συνολικού φορτίου των πνευμόνων από εισπνεόμενα σωματίδια και αέρια (36-39). Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το έμβρυο, επηρεάζοντας την ανάπτυξη των πνευμόνων και ενδεχομένως την πλήρωση του ανοσοποιητικού συστήματος (40-41).

Επαγγελματική έκθεση: η επαγγελματική έκθεση σε οργανικές και ανόργανες σκόνες και χημικά είναι ένας παράγοντας κινδύνου της ΧΑΠ που υποεκτιμάται (42-44). Με βάση τα δεδομένα της μεγάλης πληθυσμιακής μελέτης NHANES III (περίπου 10.000 ενηλίκων ηλικίας 30-75 ετών στις ΗΠΑ), εκτιμήθηκε ότι το ποσοστό της ΧΑΠ που οφειλόταν στην εργασία ήταν 19,2% και μεταξύ αυτών

31,1% δεν ήταν καπνιστές (45). Οι εκτιμήσεις αυτές είναι σύμφωνες με τη δήλωση που δημοσιεύτηκε από την Αμερικανική Εταιρεία Θώρακος (ATS), σύμφωνα με την οποία η επαγγελματική έκθεση αντιπροσωπεύει 10-20% είτε συμπτωμάτων είτε λειτουργικών διαταραχών σχετικών με ΧΑΠ (46). Ο κίνδυνος της επαγγελματικής έκθεσης σε λιγότερο “ρυθμισμένες” περιοχές του κόσμου πιθανόν να είναι πολύ υψηλότερος από τον αναφερόμενο σε μελέτες της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής.

Οικιακή ρύπανση (Indoor air pollution): η οικιακή ρύπανση, που προέρχεται από καύσιμα βιομάζας (ξύλο, κοπριά ζώων, υπολείμματα καλλιεργειών) και άνθρακα (κάρβουνο) σε φτωχά αεριζόμενες κατοικίες, είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου της ΧΑΠ, ιδίως μεταξύ των γυναικών στις αναπτυσσόμενες χώρες (47-55). Σχεδόν 3 δισ. άνθρωποι παγκοσμίως χρησιμοποιούν βιομάζα και άνθρακα ως κύρια πηγή ενέργειας, για μαγείρεμα, θέρμανση και άλλες οικιακές ανάγκες, έτσι ο πληθυσμός σε κίνδυνο παγκοσμίως είναι πολύ μεγάλος (50,56).

Ατμοσφαιρική ρύπανση (Outdoor air pollution): τα υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης είναι επιβλαβή σε άτομα με υπάρχουσα καρδιακή ή πνευμονική νόσο. Ο ρόλος της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην εμφάνιση της ΧΑΠ είναι ασαφής, αλλά φαίνεται να είναι μικρός σε σχέση με αυτόν του καπνίσματος. Επίσης, είναι δύσκολο να αξιολογηθούν οι επιπτώσεις των ρύπων σε μακροχρόνια έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Ωστόσο, η ατμοσφαιρική ρύπανση από την καύση ορυκτών καυσίμων (εκπομπές μηχανοκίνητων οχημάτων στις πόλεις) συνδέεται με μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας (57).

Κοινωνικοοικονομική κατάσταση: υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΧΑΠ είναι αντιστρόφως ανάλογος με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση (58). Ωστόσο τα στοιχεία που συνθέτουν το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο είναι πολλά και δεν είναι δυνατή η διευκρίνιση του ρόλου έκαστου.

Άσθμα: το άσθμα μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ΧΑΠ, παρ'όλο που τα στοιχεία δεν είναι πειστικά. Σύμφωνα με μία μελέτη, ενήλικες με άσθμα βρέθηκε να έχουν κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ 12 φορές υψηλότερο σε σχέση με εκείνους χωρίς άσθμα (59).

Λοιμώξεις: ένα ιστορικό σοβαρής λοίμωξης του αναπνευστικού στην παιδική ηλικία έχει συσχετισθεί με μειωμένη πνευμονική λειτουργία και αυξημένα αναπνευστικά συμπτώματα κατά την ενήλικη ζωή (60,61). Η ευαισθησία σε λοιμώξεις παίζει ρόλο στις παροξύνσεις της ΧΑΠ, αλλά η επίδραση στην ανάπτυξη της νόσου είναι λιγότερο σαφής. Η HIV λοίμωξη φαίνεται να επιταχύνει την έναρξη του σχετιζόμενου με το κάπνισμα εμφυσήματος (62). Η φυματίωση έχει βρεθεί να είναι παράγοντας κινδύνου για ΧΑΠ (63).

Ανάπτυξη πνευμόνων: η ανάπτυξη πνευμόνων σχετίζεται με διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού και με εκθέσεις κατά την παιδική και εφηβική ηλικία (60,64). Κάθε παράγοντας που επηρεάζει την ανάπτυξη των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της κύησης και της παιδικής ηλικίας (χαμηλό βάρος γέννησης, λοιμώξεις αναπνευστικού) μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ. Σύμφωνα με μία μελέτη, φαίνεται μία θετική συσχέτιση μεταξύ βάρους γέννησης και FEV1 κατά την ενήλικη ζωή (65), ενώ σύμφωνα με μία άλλη, φαίνεται ότι παράγοντες των πρώτων χρόνων ζωής, ονομαζόμενοι “childhood disadvantage factors” είναι τόσο σημαντικοί όσο το βαρύ κάπνισμα στην πρόγνωση της πνευμονικής λειτουργίας κατά την έναρξη της ενήλικης ζωής (66).

Γενετικοί Παράγοντες: ο γενετικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της ΧΑΠ που είναι καλύτερα τεκμηριωμένος, είναι μία σοβαρή κληρονομική έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης, σε ένα σχετικά μικρό τμήμα του παγκόσμιου πληθυσμού, που δείχνει την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών (γονιδίων) και περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη της ΧΑΠ (67,68).

Διάγνωση

Συμπτώματα

Δύσπνοια: αποτελεί κύριο σύμπτωμα της ΧΑΠ. Ασθενείς με ΧΑΠ περιγράφουν τη δύσπνοια τους ως μια αίσθηση: αυξημένης προσπάθειας για αναπνοή, βάρους, λαχτάρας για αέρα, διακοπής της αναπνοής (69). Η δύσπνοια στη ΧΑΠ είναι επίμονη και επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου και την άσκηση.

Βήχας: ο χρόνιος βήχας, συχνά το πρώτο σύμπτωμα της ΧΑΠ (70), πολλές φορές αντιμετωπίζεται από τους ασθενείς ως μία αναμενόμενη συνέπεια του καπνίσματος και/ή περιβαλλοντικών εκθέσεων. Αρχικά, ο βήχας μπορεί να είναι διακοπτόμενος, αλλά αργότερα παρουσιάζεται κάθε μέρα, συχνά καθ'όλη τη διάρκεια της μέρας. Ο χρόνιος βήχας στη ΧΑΠ μπορεί να είναι μη παραγωγικός (71). Σε ορισμένες περιπτώσεις, σημαντικός περιορισμός της ροής του αέρα μπορεί να αναπτυχθεί χωρίς την παρουσία βήχα.

Παραγωγή πτυέλων: συχνά οι ασθενείς με ΧΑΠ παράγουν μικρές ποσότητες πτυέλων μετά από κρίσεις βήχα. Η παρουσία πυωδών πτυέλων εκφράζει μία αύξηση φλεγμονωδών μεσολαβητών (73) και η ανάπτυξή τους μπορεί να προσδιορίζει την έναρξη μιας βακτηριακής παρόξυνσης (74).

Συρρίτουσα αναπνοή-Θωρακικός πόνος: αποτελούν μη ειδικά συμπτώματα, που μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ημερών και κατά τη διάρκεια της ίδιας μέρας. Η απουσία τους δεν αποκλείει μία διάγνωση ΧΑΠ, ούτε η παρουσία τους επιβεβαιώνει μία διάγνωση άσθματος.

Άλλα συμπτώματα: η κόπωση, η απώλεια βάρους και η ανορεξία, η κατάθλιψη και το άγχος είναι συνήθη συμπτώματα ασθενών με ΧΑΠ (75).

Ιατρικό Ιστορικό

Απαιτείται ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό του ασθενούς όσον αφορά: έκθεση σε παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ, λοιμώξεις αναπνευστικού κατά την παιδική ηλικία, οικογενειακό ιστορικό (ΧΑΠ, έλλειψη α1-αντιθρυψίνης), παρουσία συνοδών νοσημάτων.

Κλινική Εξέταση

Τα κλινικά σημεία της ΧΑΠ είναι συνήθως παρόντα όταν σημαντική βλάβη της πνευμονικής λειτουργίας έχει λάβει χώρα, συνεπώς η απουσία τους δεν αποκλείει τη διάγνωση ΧΑΠ (76,77).

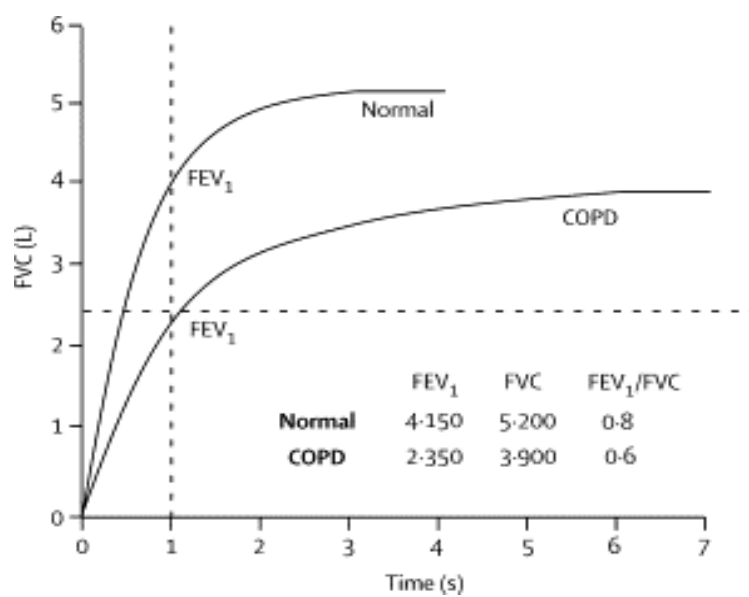
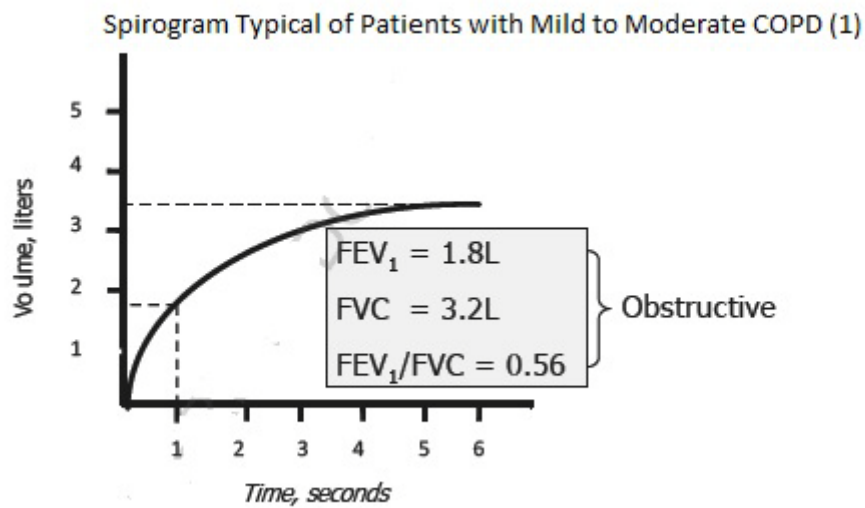
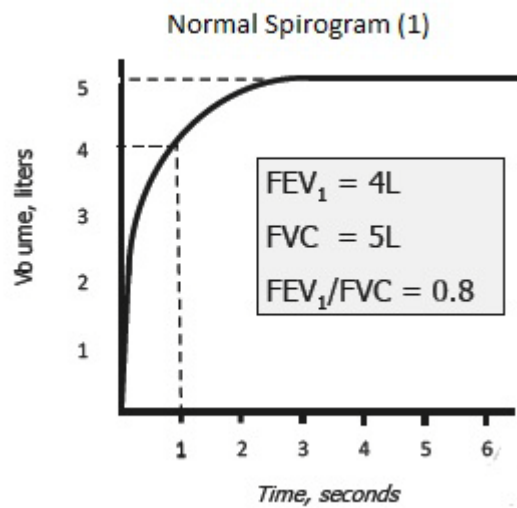
Σπιρομέτρηση

Η σπιρομέτρηση είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, την εκτίμηση και την παρακολούθηση της ΧΑΠ και για τη διαφορική διάγνωση άσθματος-ΧΑΠ. Αποτελεί την πιο αναπαραγώγιμη και αντικειμενική μέτρηση του περιορισμού της ροής του αέρα. Κατά την σπιρομέτρηση μετρώνται οι εξής παράμετροι (1): FVC (Forced Vital Capacity): η βιαίως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, δηλ. ο συνολικός εκπνεόμενος όγκος αέρα.

FEV1 (Forced Expiratory Volume in the 1st second): ο βιαίως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1^ο δευτερόλεπτο της μέγιστης εκπνοής μετά από μία μέγιστη εισπνοή.

FEV1/FVC: υπολογίζεται ο λόγος των δύο παραπάνω μετρήσεων

Εκτέλεση σπιρομέτρησης-Αξιολόγηση αποτελεσμάτων: η σπιρομέτρηση πρέπει να εκτελείται σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα (78,79). Οι μετρήσεις γίνονται πριν και μετά βρογχοδιαστολής (χορήγηση β2-αγωνιστή ή αντιχολινεργικού βραχείας δράσης). Τα FEV1, FVC μετρώνται σε λίτρα, επίσης εκφράζονται ως ποσοστό της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής, με βάση την ηλικία, το φύλο, το ύψος και την εθνικότητα του ασθενούς. Ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν μείωση των τιμών FEV1 και FVC. Ο λόγος FEV1/FVC κανονικά είναι μεταξύ 0.7 και 0.8. Το σπιρομετρικό κριτήριο για τη διάγνωση της ΧΑΠ είναι ένας μετά βρογχοδιαστολής λόγος $FEV1/FVC < 0.7$ που επιβεβαιώνει την παρουσία περιορισμού της ροής του αέρα, και επομένως της ΧΑΠ. Επίσης λαμβάνεται η σπιρομετρική καμπύλη όγκου-χρόνου (Σπιρόγραμμα), όπου σε άτομα με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, η καμπύλη αυτή αυξάνεται γρήγορα και ομαλά (πλατώ σε 3-4 sec), ενώ σε άτομα με αυξημένου βαθμού απόφραξη αεραγωγών, η ανοδική κλίση της καμπύλης είναι πολύ λιγότερο απότομη, λόγω του μεγαλύτερου χρόνου εκπνοής. Οι τύποι των σπιρομετρικών καμπυλών είναι: κανονική (normal), περιοριστική (restrictive), αποφρακτική (obstructive). Πολλά σπιρόμετρα παρέχουν και καμπύλες ροής-όγκου.



Εκτίμηση βαρύτητας ΧΑΠ

Εκτίμηση των συμπτωμάτων

Για την εκτίμηση των συμπτωμάτων ασθενών με ΧΑΠ, υπάρχουν πολλά έγκυρα ερωτηματολόγια:

α) το mMRC ερωτηματολόγιο (grade:0-4): που εκ τμή τη σοβαρότητα της δύσπνοιας και προβλέπει μελλοντικό κίνδυνο θνησιμότητας (80).

β) το CAT ερωτηματολόγιο (score:0-40): είναι ένα μονοδιάστατο, 8 στοιχείων, μέτρο της κατάστασης υγείας ασθενών με ΧΑΠ, έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες και εφαρμόζεται παγκοσμίως (81).

Έτσι έχουμε:

mMRC grade 0-1 ή CAT score<10: λιγότερα συμπτώματα

mMRC grade≥2 ή CAT score≥10: περισσότερα συμπτώματα

Σταδιοποίηση της Βαρύτητας της ΧΑΠ με βάση την σπιρομέτρηση (κατά GOLD grade) (1)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΕΡΑ ΣΤΗ ΧΑΠ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ FEV1 (ΜΕΤΑ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΟΛΗΣ)	
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ FEV1/FVC <0.70:	
GOLD 1: Mild COPD	FEV1 ≥ 80% predicted
GOLD 2: Moderate COPD	50% ≤ FEV1 < 80% predicted
GOLD 3: Severe COPD	30% ≤ FEV1 < 50% predicted
GOLD 4: Very Severe COPD	FEV1 < 30% predicted

Εκτίμηση του κινδύνου παρόξυνσης

Για την εκτίμηση του κινδύνου παρόξυνσης της ΧΑΠ, υπάρχουν οι εξής μέθοδοι:

1^η μέθοδος: χρησιμοποιείται η σπιρομετρική κατά GOLD ταξινόμηση της βαρύτητας της ΧΑΠ, όπου: GOLD1 και GOLD2 grade δείχνουν χαμηλό κίνδυνο παρόξυνσης, ενώ GOLD3 και GOLD4 grade δείχνουν υψηλό κίνδυνο.

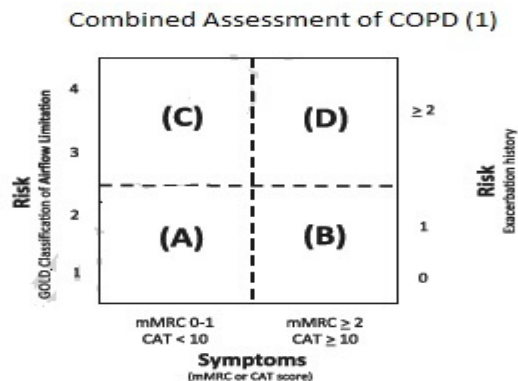
2^η μέθοδος: προσδιορίζεται ο αριθμός παροξύνσεων του ασθενούς τους τελευταίους 12 μήνες (82), όπου: παροξύνσεις 0-1 δείχνουν χαμηλό κίνδυνο, ενώ παροξύνσεις 2 ή περισσότερες δείχνουν υψηλό κίνδυνο.

Σε μερικούς ασθενείς αυτές οι δύο μέθοδοι εκτίμησης του κινδύνου παρόξυνσης δεν οδηγούν στο ίδιο επίπεδο κινδύνου. Στην περίπτωση αυτή ο κίνδυνος παρόξυνσης εκτιμάται με τη μέθοδο που δείχνει τον υψηλότερο κίνδυνο.

Εκτίμηση συνοδών νοσημάτων

Συνδυασμένη Εκτίμηση της Νόσου

Η εκτίμηση της νόσου με βάση την εκτίμηση των συμπτωμάτων, τη σπυρομετρική κατά GOLD ταξινόμηση της σοβαρότητας της νόσου, την εκτίμηση του κινδύνου παρόξυνσης και την εκτίμηση των ενδεχόμενων συνοδών νοσημάτων, αντανakλά την πολυπλοκότητα της ΧΑΠ και οδηγεί σε καλύτερη διαχείριση της (εξατομικευμένη διαχείριση).



Patient	Characteristic	Spirometric Classification	Exacerbations per year	mMRC	CAT
A	Low Risk Less Symptoms	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	Low Risk More Symptoms	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	High Risk Less Symptoms	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	High Risk More Symptoms	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Πρόσθετες διερευνήσεις

Οι ακόλουθες πρόσθετες διερευνήσεις θεωρούνται μέρος της διάγνωσης και εκτίμησης της ΧΑΠ:

Ακτινογραφία θώρακος: είναι χρήσιμη στον αποκλεισμό εναλλακτικών διαγνώσεων και στην απόδειξη παρουσίας συνοδών νοσημάτων.

Αξονική τομογραφία θώρακος: είναι χρήσιμη στην διαφορική διάγνωση ΧΑΠ-συνοδών νοσημάτων και στην περίπτωση χειρουργικής θεραπείας της ΧΑΠ.

Μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος-Οξυμετρία: για την εκτίμηση της πιθανής υποξαιμίας και την ανάγκη συμπληρωματικής θεραπείας με οξυγόνο.

Διαφορική Διάγνωση ΧΑΠ-Άσθματος

Παρόλο που και τα δύο νοσήματα, ΧΑΠ και άσθμα, σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή της αναπνευστικής οδού, υπάρχουν διαφορές στα φλεγμονώδη κύτταρα και μεσολαβητές των δύο νοσημάτων και ως εκ τούτου διαφορές στις φυσιολογικές επιπτώσεις, στα συμπτώματα και στην ανταπόκριση της θεραπείας (1, 83):

ΧΑΠ	Άσθμα
Έναρξη σε μέση ηλικία	Έναρξη σε νεαρή ηλικία (συχνά παιδική ηλικία)
Σταδιακή επιδείνωση των συμπτωμάτων	Τα συμπτώματα διαφέρουν από μέρα σε μέρα και επιδεινώνονται τη νύχτα ή νωρίς το πρωί
Ιστορικό καπνίσματος ή έκθεσης σε της τύπους καπνού	Οικογενειακό ιστορικό άσθματος Συνύπαρξη αλλεργίας, ρινίτιδας
Μη αναστρέψιμος ο περιορισμός της ροής του αέρα μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού	Αναστρέψιμος ο περιορισμός της ροής του αέρα μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού
Φλεγμονώδη κύτταρα: CD8+ Λεμφοκύτταρα, Μακροφάγα, Ουδετερόφιλα	Φλεγμονώδη κύτταρα: CD4+Λεμφοκύτταρα, Ηωσινόφιλα
Φλεγμονώδεις μεσολαβητές: LTB4, IL-8, TNF-α	Φλεγμονώδεις μεσολαβητές: Ισταμίνη, ηοταξίνη, IL-4, IL-5

Αντιμετώπιση της σταθεροποιημένης ΧΑΠ

Στόχοι της θεραπείας της σταθεροποιημένης ΧΑΠ είναι η μείωση των συμπτωμάτων (ανακούφιση συμπτωμάτων, βελτίωση ανοχής για άσκηση, βελτίωση κατάστασης υγείας) και η μείωση μελλοντικών κινδύνων (επιβράδυνση της επερχόμενης επιδείνωσης της νόσου, μείωση της συχνότητας και σοβαρότητας των παροξύνσεων, μείωση θνησιμότητας). Οι στόχοι αυτοί πρέπει να επιτευχθούν με τις ελάχιστες παρενέργειες, δεδομένου ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ συνήθως έχουν συνοδά νοσήματα, που πρέπει επίσης να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται (1).

Φαρμακευτική Θεραπεία

α) Βρογχοδιασταλτικά

Η κύρια δράση των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων αφορά την αύξηση της διαμέτρου των αεραγωγών λόγω της χαλάρωσης των λείων μυϊκών ινών, με αποτέλεσμα: η ελάττωση της υπερδιάτασης των πνευμόνων, η μικρή αύξηση της FEV₁, η βελτίωση των συμπτωμάτων (βελτίωση της δύσπνοιας στην ηρεμία και στην άσκηση), η βελτίωση της αντοχής και της ικανότητας για άσκηση (84-86). Η εισπνεόμενη θεραπεία προτιμάται λόγω καλύτερης δράσης και λιγότερων παρενεργειών. Ο συνδυασμός βρογχοδιασταλτικών με διαφορετικό μηχανισμό και διάρκεια δράσης μπορεί να αυξήσει τη βρογχοδιασταλτική δράση με ίδιες ή λιγότερες παρενέργειες (87-97).

Είδη βρογχοδιασταλτικών:

β₂ αγωνιστές βραχείας δράσης: σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη (μέση διάρκεια δράσης 4-6 ώρες) (98).

β₂ αγωνιστές παρατεταμένης δράσης: φορμοτερόλη, σαλμετερόλη (διάρκεια δράσης 12 ώρες και άνω) (99-104).

Αντιχολινεργικά: βρωμιούχο ιπρατρόπιο, τιοτρόπιο (διάρκεια δράσης:24 ώρες και άνω) (105-108).

Θεοφυλλίνη

β) Κορτικοστεροειδή

Σε ασθενείς με μέτρια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ, ο συνδυασμός εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς-βρογχοδιασταλτικού (β2 αγωνιστή) μακράς δράσης, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός στη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, των συμπτωμάτων, της ποιότητας ζωής και στη μείωση της συχνότητας παροξύνσεων (99, 109-117).

γ) Εμβόλια

Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης μπορεί να μειώσει σοβαρές επιπλοκές (όπως λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που απαιτούν νοσηλεία (118)) και το θάνατο ασθενών με ΧΑΠ (119-121). Συνιστάται σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΑΠ, μία φορά το χρόνο (122,123).

Το εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου συνιστάται σε ασθενείς με ΧΑΠ ηλικίας 65 ετών και άνω και σε νεότερους ασθενείς με σημαντική συνοσηρότητα, όπως καρδιακή νόσο (124-127).

δ) Αντιβιοτικά

Η χρήση αντιβιοτικών περιορίζεται μόνο για τη θεραπεία των παροξύνσεων της ΧΑΠ (128,129).

ε) Βλεννολυτικά

στ) Θεραπεία δια χορήγησης α1-αντιθρυψίνης

Συνιστάται σε ασθενείς με βαριά, κληρονομική έλλειψη α1-αντιθρυψίνης που πάσχουν από ΧΑΠ.

Μη Φαρμακευτική Θεραπεία

α) Διακοπή του καπνίσματος

Είναι η παρέμβαση με τη μεγαλύτερη ικανότητα να επηρεάσει τη φυσική πορεία της ΧΑΠ. Η συμβουλευτική παρέμβαση από γιατρούς και άλλους επαγγελματίες υγείας, αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος. Ακόμη και μία ολιγόλεπτη συμβουλευτική παρέμβαση μπορεί να καταλήξει σε ποσοστά διακοπής του καπνίσματος 5-10% (130-135). Επίσης, για τη διακοπή του καπνίσματος χρησιμοποιούνται υποκατάστατα νικοτίνης ή άλλα φάρμακα (136-139).

β) Πρόγραμμα Πνευμονικής Αποκατάστασης

Οι κύριοι στόχοι ενός προγράμματος πνευμονικής αποκατάστασης είναι η μείωση των συμπτωμάτων, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η αύξηση της σωματικής και συναισθηματικής συμμετοχής σε καθημερινές δραστηριότητες (140-147). Οι στόχοι αυτοί υλοποιούνται: με πρόγραμμα άσκησης, με κατάλληλη διατροφή και με κατάλληλη εκπαίδευση.

γ) Οξυγονοθεραπεία

Η μακρόχρονη χορήγηση οξυγόνου (>15 ώρες/ημέρα) σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια ($PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την επιβίωση τους (148).

δ) Αναπνευστική Υποστήριξη

Η αναπνευστική υποστήριξη με μηχανικό μη επεμβατικό αερισμό (NIV) χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε ασθενείς με σταθερή πολύ σοβαρή ΧΑΠ (149).

ε) Χειρουργικές Θεραπείες:

Χειρουργική επέμβαση μείωσης του όγκου του πνεύμονα (LVRS): εφαρμόζεται κυρίως σε ασθενείς με πνευμονικό εμφύσημα (άνω λοβού) (150). Μεταμόσχευση πνεύμονα: εφαρμόζεται σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ, όπου φαίνεται να βελτιώνει την ποιότητα ζωής (151,152).

Παροξύνσεις ΧΑΠ και Αντιμετώπιση

Ορισμός

Μία παρόξυνση της ΧΑΠ είναι ένα οξύ επεισόδιο της νόσου, που χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων του ασθενούς, που είναι πέρα από τις κανονικές, μέρα με τη μέρα, διακυμάνσεις και οδηγεί σε αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή (153-155).

Αίτια παρόξυνσης

Η πιο σημαντική αιτία εμφάνισης παροξύνσεων είναι οι αναπνευστικές λοιμώξεις, ιογενείς ή βακτηριακές (123,156-158). Επίσης, η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να είναι αιτία εμφάνισης παροξύνσεων ΧΑΠ (159-161).

Διάγνωση

Η διάγνωση μιας παρόξυνσης βασίζεται αποκλειστικά στην κλινική εικόνα του ασθενούς, που παραπονιέται για μία οξεία μεταβολή των συμπτωμάτων, δύσπνοια, βήχας, παραγωγή πτυέλων, που είναι πέρα από την κανονική, μέρα με τη μέρα, διακύμανση (1).

Εκτίμηση σοβαρότητας μιας παρόξυνσης (1)

Ιατρικό Ιστορικό

Κλινικά σημεία σοβαρότητας

Μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος

Ακτινογραφία θώρακος

ΗΚΓ: για τη διάγνωση τυχόν συνυπάρχοντων καρδιακών νοσημάτων

Γενική εξέταση αίματος-Βιοχημικές εξετάσεις-καλλιέργεια πτυέλων

Κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης δεν συνιστάται σπιρομέτρηση, επειδή είναι δύσκολο να εκτελεστεί και οι μετρήσεις δεν είναι αρκετά ακριβείς.

Θεραπεία παρόξυνσης ΧΑΠ

Οι στόχοι της θεραπείας είναι η ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων της παρόξυνσης και η αποτροπή της ανάπτυξης μετέπειτα παροξύνσεων (162). Ανάλογα με τη σοβαρότητα της, η παρόξυνση αντιμετωπίζεται σε εξωτερικό ιατρείο με φαρμακευτική θεραπεία (82,163,164) ή με εισαγωγή στο νοσοκομείο. Η νοσοκομειακή αντιμετώπιση της παρόξυνσης περιλαμβάνει:

Φαρμακευτική Θεραπεία: βρογχοδιασταλτικά (165,166), κορτικοστεροειδή (167-169), αντιβιοτικά (170,171).

Οξυγονοθεραπεία (172)

Αναπνευστική υποστήριξη: με μηχανικό μη επεμβατικό αερισμό (NIV) (173,174) ή με μηχανικό επεμβατικό αερισμό (175).

Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ επηρεάζουν αρνητικά τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής του ασθενούς, επιταχύνουν το ρυθμό μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας, σχετίζονται με σημαντική θνησιμότητα και έχουν υψηλό κοινωνικοοικονομικό κόστος (176-180).

ΧΑΠ: Συστηματικές Επιδράσεις - Συνοδά Νοσήματα

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ΧΑΠ εμφανίζει τόσο τοπικές όσο και συστηματικές (εξωπνευμονικές) επιδράσεις. Ο ακριβής μηχανισμός των συστηματικών αυτών επιδράσεων δεν είναι γνωστός, αλλά πιστεύεται πως σχετίζεται με αυξημένη συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες (181). Η προέλευση της συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ δεν είναι σαφής αλλά πιθανότατα είναι πολυπαραγοντική. Δυνητικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν το κάπνισμα, το “ξεχείλισμα” της πνευμονικής φλεγμονής στη συστηματική κυκλοφορία, την ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων κατά τη διέλευσή τους από τον φλεγμαίνοντα πνεύμονα, την πνευμονική υπερδιάταση, την ιστική υποξία, τη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών και/ή την ανώμαλη απάντηση του μυελού των οστών (181). Η ΧΑΠ συνδυάζεται επίσης συχνά με αρκετές συνοσηρότητες (182). Παραδοσιακά, η συνοσηρότητα ορίζεται ως η νόσος που συνυπάρχει με την νόσο που μας ενδιαφέρει. Στη ΧΑΠ ο ορισμός αυτός είναι κάπως προβληματικός αφού συγκεκριμένα συνυπάρχοντα νοσήματα μπορεί να είναι συνέπεια ή να έχουν αιτιολογική συσχέτιση με την υποκείμενη ΧΑΠ. Η αιτιολογική συσχέτιση της ΧΑΠ με αρκετές συνοσηρότητες δεν είναι ξεκάθαρη. Μήπως οι συνοσηρότητες κάνουν τους ασθενείς πιο ευάλωτους στις επιπτώσεις της ΧΑΠ ή μήπως η ΧΑΠ αυξάνει την ευαισθησία στις συνοσηρότητες ή πρόκειται για συνδυασμό και των δύο; Σίγουρα, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνιστούν οι δυνητικοί μηχανισμοί και η αιτιολογική σχέση που συνδέουν τη ΧΑΠ με τις συνοσηρότητες. Οι συνοσηρότητες στη ΧΑΠ συχνά συμβάλλουν στα συμπτώματα, στις παροξύνσεις, στις εισαγωγές στο νοσοκομείο στο οικονομικό-κοινωνικό φορτίο και στην θνησιμότητα της νόσου (183,184). Οι ασθενείς με ΧΑΠ συνήθως πεθαίνουν από μη αναπνευστικά αίτια όπως ο καρκίνος ή τα καρδιαγγειακά νοσήματα αν και είναι δύσκολο να καθοριστεί η υποκείμενη αιτία θανάτου σε ασθενείς με πολλαπλά νοσήματα. Όσον αφορά τη θεραπεία της ΧΑΠ, κάθε συνοσηρότητα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ανεξάρτητα από την παρουσία της ΧΑΠ, από την άλλη πλευρά, η ΧΑΠ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως συνηθίζεται, ανεξάρτητα από την παρουσία συνοσηρότητας. Οι πιο συνήθεις συστηματικές επιδράσεις-συνοσηρότητες για τη ΧΑΠ είναι (183,185,186,187):

Σκελετική μυϊκή απώλεια-Καχεξία: η σκελετική μυϊκή δυσλειτουργία που οδηγεί σε μυϊκή απώλεια οφείλεται σε: μειωμένη κινητική δραστηριότητα, κακή θρέψη, υποξαιμία, συστηματική φλεγμονή (188,285). Συνέπειες της μυϊκής απώλειας είναι η μειωμένη αντοχή στην άσκηση, η κακή ποιότητα ζωής και το χαμηλό σωματικό βάρος (μείωση επιβίωσης).

Καρδιαγγειακά Νοσήματα: ισχαιμική καρδιακή νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή

Οστεοπόρωση: πολλές μελέτες έχουν δείξει μία πολύ υψηλή επικράτηση οστεοπενίας και οστεοπόρωσης (μειωμένη οστική πυκνότητα, BMD), με πιθανό κίνδυνο καταγμάτων, σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης είναι: το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, η χαμηλή φυσική δραστηριότητα, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η προχωρημένη ηλικία, ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI), η μειωμένη μάζα ελεύθερου λίπους (Fat-Free Mass), η συστηματική φλεγμονή, ο υπογοναδισμός (189-192).

Μεταβολικό Σύνδρομο και Διαβήτης

Καρκίνος πνεύμονα

Κατάθλιψη και άγχος (75,193-195)

Αναιμία

Αποφρακτική Υπνική Άπνοια (OSA)

Ώψιμης Εμφάνισης Υπογοναδισμός (ΟΕΥ) στους άνδρες (Late Onset Hypogonadism-LOH in Males)

Ορισμός

Πρόκειται για ένα κλινικό και βιοχημικό σύνδρομο σε άνδρες προχωρημένης ηλικίας που χαρακτηρίζεται από τυπικά κλινικά σημεία και συμπτώματα υπογοναδισμού και ελαττωμένα επίπεδα τεστοστερόνης ορού (ανεπάρκεια ανδρογόνων). Η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής και να επιδράσει αρνητικά στη λειτουργία πολλών οργάνων (196-197).

Άλλες ονομασίες

Ανεπάρκεια ανδρογόνων στον γηράσκοντα άνδρα (Androgen Deficiency in the aging male-ADAM) (198)

Μερική ανεπάρκεια ανδρογόνων στον γηράσκοντα άνδρα (Partial Androgen Deficiency in the aging male-PADAM) (199)

Σύνδρομο ανεπάρκειας τεστοστερόνης (Testosterone Deficiency Syndrome-TDS) (200)

Ανδρόπαυση (201)

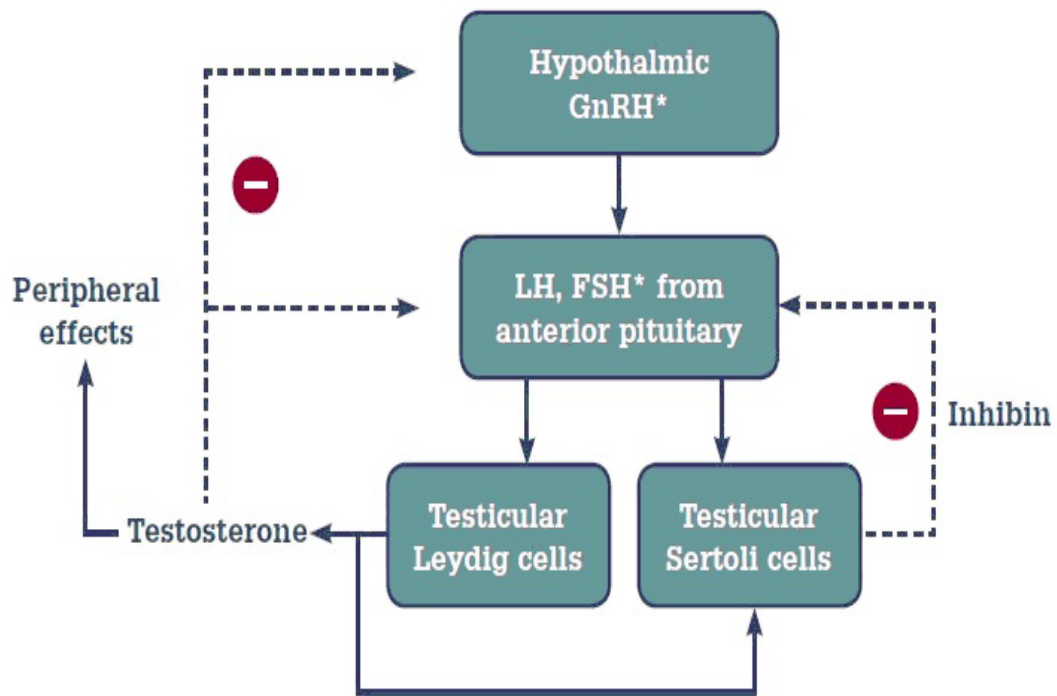
Επιδημιολογία

Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για τον προσδιορισμό της επικράτησης του ΟΕΥ στους άνδρες. Στην ΗΙΜ μελέτη, η επικράτηση χαμηλής τεστοστερόνης σε άνδρες 45-54 ετών ήταν 34%, ενώ σε άνδρες άνω των 85 ετών ήταν 50% (202). Σύμφωνα με την BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging) μελέτη, το ποσοστό ανδρών με χαμηλή τεστοστερόνη αυξήθηκε από 12% σε άνδρες 50 ετών, σε 49% σε άνδρες άνω των 80 ετών (203). Η μελέτη EMAS (European Male Aging Study) έδειξε συνολική επικράτηση συμπτωματικού ΟΕΥ 2,1% και διαπίστωσε μία αύξηση με την ηλικία από 0,1% για άνδρες 40-49 ετών, σε 5,1% για άνδρες 70-79 ετών (204). Στη μελέτη MMAS (Massachusetts Male Aging Study) σε άνδρες 40-79 ετών η συνολική επικράτηση του συμπτωματικού ΟΕΥ ήταν 5,6% με μία αυξημένη επικράτηση 18,4% ανάμεσα σε άνδρες 70 ετών (205). Στη BACHS (Boston Area Community Health Survey) μελέτη, η συνολική επικράτηση του συμπτωματικού ΟΕΥ ήταν 5,6% μεταξύ ανδρών 30-79 ετών, με μία αυξημένη επικράτηση 18,4% μεταξύ ανδρών ηλικίας 70 ετών (206). Σε μία μελέτη στο Χονγκ Κονγκ, η επικράτηση του συμπτωματικού ΟΕΥ ήταν 9,5%, με μία αυξημένη επικράτηση 16,7% μεταξύ ανδρών 60-64 ετών (207). Οι τιμές της επικράτησης του ΟΕΥ ποικίλουν μεταξύ των μελετών λόγω των διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων, πληθυσμού και μεθόδων ανάλυσης που χρησιμοποιούνται. Από τις παραπάνω μελέτες προκύπτει ότι: α) η επικράτηση του ΟΕΥ στους άνδρες (με βάση τα συμπτώματα και/ή τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης) αυξάνεται με την ηλικία, ξεκινώντας από την τέταρτη δεκαετία β) ο υπογοναδισμός φαίνεται να είναι υψηλότερος σε άνδρες προχωρημένης ηλικίας με συνοδά νοσήματα, που αποτελούν παράγοντες υψηλού κινδύνου για υπογοναδισμό.

Φυσιολογία Ανδρογόνων

Στους φυσιολογικούς άνδρες η βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών-ανδρογόνων (τεστοστερόνη-T, διϋδροτεστοστερόνη-DHT, ανδροστενδιόνη-Δ4Α, δεϋδροεπιανδροστερόνη-DHEA, θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη-DHEAS) γίνεται στις γονάδες-όρχεις και στα επινεφρίδια. Η πρώτη ύλη για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων είναι η χοληστερόλη. Η σύνθεση των ανδρογόνων μπορεί να ακολουθήσει δύο μεταβολικές οδούς: την οδό Δ5 (κρίως στα επινεφρίδια), την οδό Δ4 (κρίως στους όρχεις). Η ανδροστενδιόνη- Δ4Α και η DHEA είναι τα πιο σημαντικά επινεφριδιακά ανδρογόνα. Η DHEA εκκρίνεται είτε ως ελεύθερη, είτε ως εστεροποιημένη με H_2SO_4 (DHEAS), στη δε κυκλοφορία η DHEAS βρίσκεται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες από την ανδροστενδιόνη. Η αναβολική ορμόνη DHEAS μπορεί να δρα άμεσα στο ιστικό επίπεδο ή μετά από μετατροπή σε τεστοστερόνη. Οι όρχεις επιτελούν δύο διαφορετικές λειτουργίες: την παραγωγή σπερματοζωαρίων και την παραγωγή των ανδρογόνων. Το κύριο ανδρογόνο των όρχεων είναι η τεστοστερόνη, που παράγεται στα κύτταρα Leydig των όρχεων (αποτελεί το 95% της συνολικά παραγόμενης τεστοστερόνης στον ενήλικα άνδρα). Και οι δύο λειτουργίες των όρχεων υπόκεινται σε νευροενδοκρινική ρύθμιση από τον άξονα “υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις”(Hypothalamic-Pituitary-Testicular-HPT axis): ο υποθάλαμος παράγει και εκκρίνει, κατά ώσεις, τον εκλυτικό παράγοντα των γοναδοτροπινών, την ορμόνη GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), η οποία δρα στην υπόφυση προκαλώντας την έκκριση των γοναδοτροπινών FSH, LH. Οι γοναδοτροπίνες, με τη σειρά τους, διεγείρουν τη λειτουργία των όρχεων: η ωχρινότροπος ορμόνη LH (Luteinizing Hormone) δρα στα κύτταρα Leydig των όρχεων και προκαλεί τη διέγερση τους για παραγωγή τεστοστερόνης, ενώ η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη FSH (Follicle Stimulating Hormone) δρα στα κύτταρα Sertoli στα σπερματικά σωληνάρια, όπου με την συνδρομή της τεστοστερόνης από τα γειτονικά κύτταρα Leydig προκαλεί τη διέγερση τους για σπερματογένεση. Η λειτουργία του άξονα “υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις” ρυθμίζεται από ένα μηχανισμό αρνητικής παλινδρόμησης (feedback): η σύνθεση της τεστοστερόνης στους όρχεις ελέγχεται από την LH,

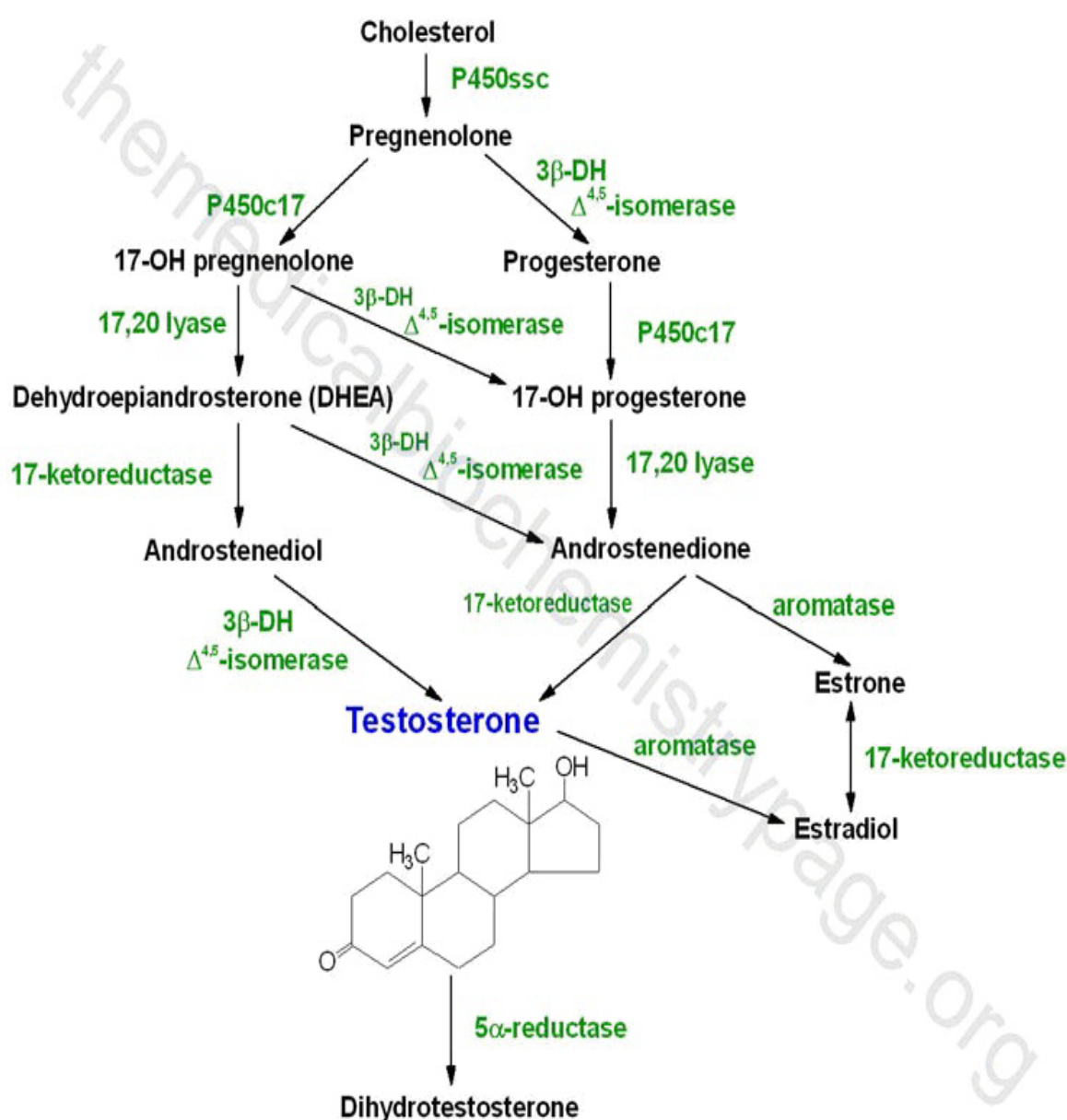
ενώ η τεστοστερόνη των όρχεων ελέγχει με την αρνητική παλίνδρομη δράση της τόσο την LH, όσο και την GnRH (295).



Testosterone production – the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Testosterone undergoes 5-alpha reduction into dihydrotestosterone in the peripheral tissues

* GnRH: gonadotropin releasing hormone; FSH: follicle stimulating hormone (295)

Η πρώτη ύλη για τη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης είναι η χοληστερόλη που εισέρχεται στα κύτταρα Leydig των όρχεων από την συστηματική κυκλοφορία ή συντίθεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου από πρόδρομες ουσίες. Από εκεί μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια, όπου σχηματίζεται η πρεγνενολόνη. Η πρεγνενολόνη, στην συνέχεια, μεταφέρεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, όπου ολοκληρώνεται η παραγωγή της τεστοστερόνης μέσω των οδών Δ4 και Δ5 (296).



(296) The Medical Biochemistry Page.
<http://themedicalbiochemistrypage.org>

Η τεστοστερόνη εγκαταλείπει τους όρχεις μέσω του φλεβικού δικτύου. Περίπου 98-99% της τεστοστερόνης, που κυκλοφορεί στο αίμα, είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες: περίπου 60% με τη SHBG (Sex Hormone Binding Globulin: τη σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου), με υψηλή συγγένεια και περίπου 38% με την αλβουμίνη, με χαμηλή συγγένεια, ενώ μόνο 1-2% της τεστοστερόνης κυκλοφορεί ελεύθερη και αποτελεί την ελεύθερη τεστοστερόνη (Free Testosterone). Η ελεύθερη τεστοστερόνη και η τεστοστερόνη που είναι συνδεδεμένη με την αλβουμίνη αποτελούν την βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη (η βιολογικά δραστική ορμόνη). Στα κύτταρα στόχους η τεστοστερόνη μεταβολίζεται είτε σε DHT με τη δράση του ενζύμου 5α-αναγωγάση, είτε σε οιστραδιόλη με τη δράση της αρωματάσης. Περίπου 20% DHT στην κυκλοφορία παράγεται απ'ευθείας από τους όρχεις, ενώ περίπου 80% DHT παράγεται από μετατροπή της τεστοστερόνης στους περιφερικούς ιστούς. Η τεστοστερόνη και η DHT εντός του κυττάρου στόχου συνδέονται με τον ίδιο ανδρογονικό υποδοχέα, ο οποίος έχει μεγαλύτερη συγγένεια προς τη DHT παρά προς την τεστοστερόνη, σαν συνέπεια η DHT είναι πολύ ισχυρότερο ανδρογόνο σε σχέση με την τεστοστερόνη. Γενικά οι δράσεις των ανδρογόνων μπορεί να διαιρεθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: σε εκείνες που αφορούν το γεννητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της σπερματογένεσης και σε εκείνες που αφορούν τα περιφερικά όργανα στόχους (οστά, μυϊκό σύστημα, λάρυγγας, καρδιαγγειακό σύστημα, λιπώδης ιστός, δέρμα, αιμοποιητικό και κεντρικό νευρικό σύστημα). Η βασική δράση της τεστοστερόνης είναι η ανάπτυξη του άρρενος φαινότυπου και η λειτουργία του άρρενος γεννητικού συστήματος. Πέρα από την κλασσική ανδρογονική δράση η τεστοστερόνη έχει ένα μεγάλο αριθμό αναβολικών (κυρίως) και μεταβολικών δράσεων τις οποίες ασκεί είτε άμεσα είτε μετά από τον μεταβολισμό της σε DHT ή οιστρογόνα (244,245).

Αιτιολογία

Είναι γενικά αποδεκτό ότι στους άνδρες με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται μια σταδιακή μείωση (όχι απότομη όπως στις γυναίκες) της ολικής τεστοστερόνης και ελεύθερης τεστοστερόνης και σχετική αύξηση της SHBG. Μελέτες δείχνουν μέση ετήσια μείωση 1-2% των επιπέδων ολικής τεστοστερόνης με την ηλικία (μετά την ηλικία των 40 ετών), με μεγαλύτερη μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης λόγω αύξησης της SHBG με την πάροδο της ηλικίας (203,208,247,262). Επίσης οι μελέτες δείχνουν ότι και τα επίπεδα των επινεφριδιακών ορμονών DHEA, DHEAS, ανδροστενδιόνης μειώνονται με την ηλικία (208,248). Η αναφορά στα αίτια του ΟΕΥ στον άνδρα είναι δύσκολη και η αιτιολογία φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική.

Ο υπογοναδισμός μπορεί να ταξινομηθεί ως:

πρωτοπαθής υπογοναδισμός (υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός): προκύπτει από διαταραχές των όρχεων και οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και αυξημένα επίπεδα LH, FSH.

δευτεροπαθής υπογοναδισμός (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός): προκύπτει από διαταραχές της υποθαλαμικής-υποφυσιακής μονάδας και οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και μειωμένα ή κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα LH, FSH.

μικτός υπογοναδισμός: προκύπτει από διαταραχές των όρχεων και της υποθαλαμικής-υποφυσιακής μονάδας και οδηγεί σε ποικιλία αποτελεσμάτων συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων με μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και ελαφρά αυξημένα επίπεδα LH, FSH.

Συχνά ο τύπος του υπογοναδισμού στους άνδρες προχωρημένης ηλικίας (ΟΕΥ) είναι είτε δευτεροπαθής είτε μικτός.

Οι παράγοντες κινδύνου για την παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων της ολικής τεστοστερόνης με την πάροδο της ηλικίας είναι: ορχική δυσλειτουργία, υποθαλαμική-υποφυσιακή δυσλειτουργία, αύξηση των επιπέδων SHBG, αλλαγές στην ευαισθησία των υποδοχέων τεστοστερόνης, χρόνιες καταστάσεις-νοσήματα (κάπνισμα-ΧΑΠ, αλκοολισμός, παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, μεταβολικό σύνδρομο, αποφρακτική υπνική άπνοια, κατάθλιψη, ρευματοειδή αρθρίτιδα,

αιμοχρωμάτωση, νεφρική ή ηπατική νόσος, καρδιαγγειακή νόσος-CVD, λοιμώξεις, HIV), χρήση φαρμάκων (γλυκοκορτικοειδή) (209-211).

Διάγνωση

Η Επιτροπή Συναίνεσης της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας (212) συνιστά ότι η διάγνωση του υπογοναδισμού πρέπει να βασίζεται: α) στην αναγνώριση συμπτωμάτων και σημείων που υποδηλώνουν ανεπάρκεια τεστοστερόνης και β) στην παρουσία χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης, μετρούμενη δύο ή περισσότερες φορές, με αξιόπιστη μέθοδο. Για τη διάγνωση του υπογοναδισμού σε άνδρες προχωρημένης ηλικίας υπάρχουν πολλοί εναλλακτικοί αλγόριθμοι (220).

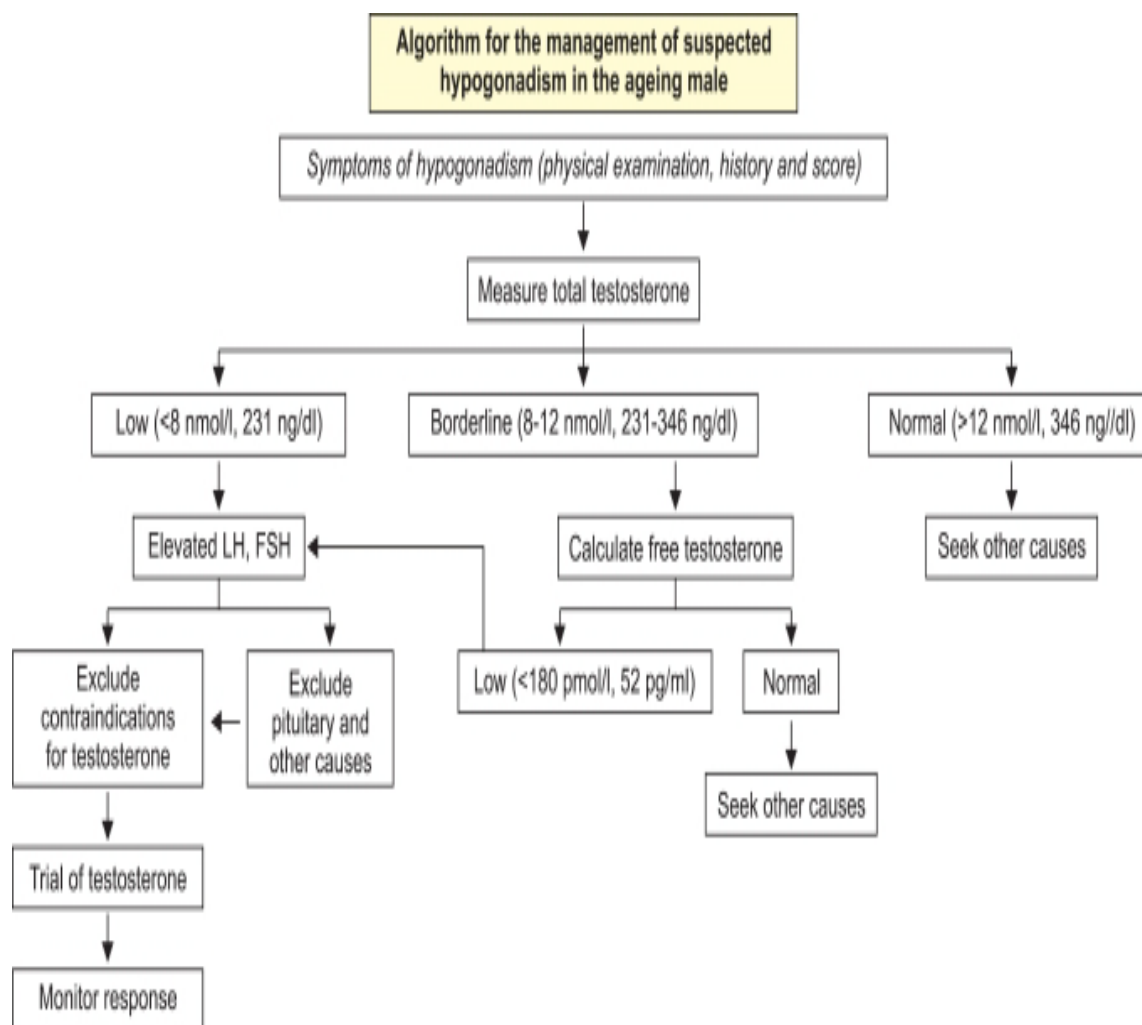
Συμπτώματα και σημεία που σχετίζονται με υπογοναδισμό σε άνδρες προχωρημένης ηλικίας: μειωμένη λίμπιντο-σεξουαλική επιθυμία, στυτική δυσλειτουργία, μειωμένη μυϊκή μάζα και δύναμη, αυξημένο σωματικό λίπος, οστεοπενία-οστεοπόρωση (μείωση BMD) (231), αναιμία, διαταραχές του ύπνου, τριχόπτωση, μειωμένη ζωτικότητα, μειωμένη πνευματική ικανότητα και διαταραχές του ψυχισμού (απώλεια μνήμης και δυσκολία συγκέντρωσης, κατάθλιψη, κόπωση) (196,198,201,204,212,237,249). Το πρόβλημα είναι ότι πολλά από τα συμπτώματα του ΟΕΥ είναι παρόμοια με εκείνα άλλων καταστάσεων ή σχετίζονται φυσιολογικά με την πάροδο της ηλικίας.

Ερωτηματολόγια (ADAM, AMS) για τα συμπτώματα που συνδέονται με τον υπογοναδισμό ανδρών έχουν αναπτυχθεί για να βοηθήσουν στη διάγνωση του ΟΕΥ. Τα ερωτηματολόγια αυτά έχουν υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα με αποτέλεσμα να μην συνιστάται η χρήση τους από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (213).

Μέτρηση της συγκέντρωσης τεστοστερόνης ορού: αποτελεί ένα σημαντικό βήμα στη διάγνωση του ΟΕΥ (212). Συνιστάται το δείγμα αίματος για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της ολικής τεστοστερόνης ορού να λαμβάνεται κατά τις πρωινές ώρες 07:00-11:00 π.μ, όπου η συγκέντρωση της τεστοστερόνης είναι μέγιστη (κirkάδιος ρυθμός) (214). Η μέτρηση της ολικής τεστοστερόνης γίνεται άμεσα με τη χρήση αυτοματοποιημένων

ανοσομετρικών μεθόδων (215). Ωστόσο υπάρχει κάποια ανησυχία σχετικά με την ακρίβεια αυτών των μεθόδων, ειδικά για μετρήσεις χαμηλών συγκεντρώσεων τεστοστερόνης. Επί του παρόντος, η πιο ακριβής μέθοδος για τον προσδιορισμό της ολικής τεστοστερόνης είναι η LC-MS (216). Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση της ελεύθερης τεστοστερόνης για τη διάγνωση του ΟΕΥ σε άνδρες με αμφίβολη (οριακά χαμηλή) ολική τεστοστερόνη. Η συγκέντρωση της ελεύθερης τεστοστερόνης μπορεί να εκτιμηθεί υπολογιστικά με μέτρηση των συγκεντρώσεων της ολικής τεστοστερόνης, της SHBG και της αλβουμίνης (Vermeulen εξίσωση) (217,218). Οι παράγοντες που μπορεί να μεταβάλουν τη συγκέντρωση της SHBG (π.χ αύξηση ηλικίας, παχυσαρκία, γλυκοκορτικοειδή) είναι προφανές ότι επηρεάζουν και τη συγκέντρωση της ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης. Δεν υπάρχουν γενικώς αποδεκτά κατώτερα όρια ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης για την αναγνώριση συμπτωμάτων ή σημείων σχετικών με ΟΕΥ, πιθανόν η επικράτηση τέτοιων συμπτωμάτων και σημείων αυξάνει με την μείωση των επιπέδων ανδρογόνων (212). Άνδρες με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί επίσης να είναι ασυμπτωματικοί (206). Οι φυσιολογικές τιμές ολικής τεστοστερόνης ενήλικα άνδρα σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες είναι περίπου 300-1000 ng/dL (280-800 ng/dL σύμφωνα με την AACE). Σύμφωνα με τις ISA, ISSAM, EAU, EAA, ASA κατευθυντήριες οδηγίες (218): για επίπεδα ολικής T > 346 ng/dL δεν απαιτείται υποκατάσταση, για επίπεδα ολικής T < 231 ng/dL απαιτείται υποκατάσταση, για επίπεδα ολικής T στην γκριζα ζώνη (231-346 ng/dL) απαιτείται υπολογισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης: fT > 72 pg/mL (φυσιολογικό), fT < 52 pg/mL (υποκατάσταση). Στη συνέχεια πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα των LH, FSH για τη διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπογοναδισμού. Εάν δεν υπάρχει θέμα γονιμότητας δεν απαιτείται η μέτρηση της FSH, η μέτρηση της LH είναι επαρκής. Για επίπεδα ολικής T < 150 ng/dL απαιτείται απεικόνιση της υπόφυσης και μέτρηση προλακτίνης, για την εκτίμηση πιθανών δομικών αλλοιώσεων στην περιοχή υποθαλάμου-υπόφυσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΟΕΥ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ (220)



Θεραπεία ΟΕΥ

Θεραπεία Υποκατάστασης Τεστοστερόνης (Testosterone Replacement Therapy-TRT)

Ο στόχος της θεραπείας τεστοστερόνης είναι η αποκατάσταση των επιπέδων τεστοστερόνης στο φυσιολογικό εύρος και η επίλυση ή μείωση των συμπτωμάτων υπογοναδισμού (212,218-220).

Αντενδείξεις για TRT: καρκίνος προστάτη, καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (PSA>4ng/mL), καρκίνος μαστού, αιματοκρίτης>50%, υπνική άπνοια, σοβαρή συμπτωματολογία με απόφραξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (212).

Σκευάσματα τεστοστερόνης

Κατανομή με βάση τη μοριακή δομή: φυσική τεστοστερόνη, αλκυλιωμένα παράγωγα (μεθυλτεστοστερόνη, φλουοξυμεστερόνη, μεστερολόνη), εστέρες τεστοστερόνης (ενδεκανοϊκή, προπιονική, κυπτιονική, ενανθική).

Κατανομή με βάση την οδό χορήγησης: ενέσιμα, από του στόματος χάπια, διαβλεννογόνια, διαδερμικά σκευάσματα (οσχεικά patches, μη οσχεικά patches, γέλη (gel), εμφυτεύματα) (221-228).

Οφέλη της TRT

Βελτίωση της λίμπιντο-σεξουαλικής επιθυμίας και της στυτικής λειτουργίας (229,230)

Αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) (232-233)

Βελτίωση της μυϊκής μάζας και δύναμης (234)

Βελτίωση της σύστασης σώματος: μείωση της μάζας λίπους, αύξηση της LBM (Lean Body Mass) (235,236)

Βελτίωση της διάθεσης, της ενέργειας και της ποιότητας ζωής (238)

Βελτίωση της Γνωστικής Λειτουργίας (239)

Μείωση παραγόντων κινδύνου Μεταβολικού Συνδρόμου-Καρδιαγγειακής Νόσου: μείωση παχυσαρκίας, υπερλιπιδαιμίας, γλυκόζης (240-243)

Πιθανοί κίνδυνοι της TRT (212,246)

Προστάτης: επί του παρόντος δεν υπάρχουν τελειωτικά στοιχεία ότι η TRT αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη ή καλοήθους υπερπλασίας προστάτη. Συνιστάται προσδιορισμός του PSA και δακτυλική εξέταση του προστάτη πριν την έναρξη της TRT.

Αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA): απαιτείται περαιτέρω έρευνα

Πολυκυτταραιμία

Υπογονιμότητα

Παρακολούθηση ασθενών με TRT

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία τεστοστερόνης απαιτείται τακτική παρακολούθηση (Follow-up): μέτρηση επιπέδων τεστοστερόνης ορού, μέτρηση αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη, μέτρηση PSA και δακτυλική εξέταση προστάτη (DRE), μέτρηση οστικής πυκνότητας (BMD) (212,246).

Συμπεράσματα

Σχετικά με την εφαρμογή της TRT σε άνδρες προχωρημένης ηλικίας με ΟΕΥ, η μακρόχρονη ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα της δεν έχει αποδειχθεί, φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις, όμως απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

Μελέτες δείχνουν ότι ο υπογοναδισμός σε ενήλικες άνδρες συχνά υποδιαγνώσεται και υποθεραπεύεται, λόγω του ότι τα συμπτώματα εύκολα αποδίδονται στη γήρανση ή σε άλλες ιατρικές αιτίες και λόγω του ότι τα συμπτώματα παραβλέπονται από τους ασθενείς και τους γιατρούς. Στην πραγματικότητα, μόνο περίπου 5% των υπογοναδικών ανδρών λαμβάνει υποκατάσταση τεστοστερόνης.

ΧΑΠ και ΟΕΥ στους άνδρες

Σε άνδρες με την πάροδο της ηλικίας, παρουσία διαφόρων νοσημάτων-ιατρικών καταστάσεων, παρατηρείται συνήθως υψηλότερη επικράτηση ΟΕΥ σε σχέση με εκείνη στο γενικό πληθυσμό (202,250). Δεν είναι ακόμη κατανοητό κατά πόσο τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης είναι αποτέλεσμα της νόσου, συσχετίζονται με την αιτιολογία της νόσου ή είναι μία από τις αιτίες της νόσου και περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να καθοριστεί αν η θεραπεία του σχετικού υπογοναδισμού μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ΧΑΠ εμφανίζει τόσο τοπικές όσο και συστηματικές (εξωπνευμονικές) επιδράσεις (183). Οι συστηματικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ περιλαμβάνουν έναν αριθμό ενδοκρινών διαταραχών, όπως εκείνες που περιλαμβάνουν την υπόφυση και τις γονάδες (251). Οι μηχανισμοί με τους οποίους η ΧΑΠ μεταβάλλει την ενδοκρινή λειτουργία είναι ελλειπώς κατανοητοί αλλά πιθανώς περιλαμβάνουν την υποξαιμία, την υπερκαπνία, την συστηματική φλεγμονή και τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Με τη σειρά της, η μεταβαλλόμενη ενδοκρινή λειτουργία μπορεί να επιδεινώσει τη ΧΑΠ μέσα από διάφορους μηχανισμούς.

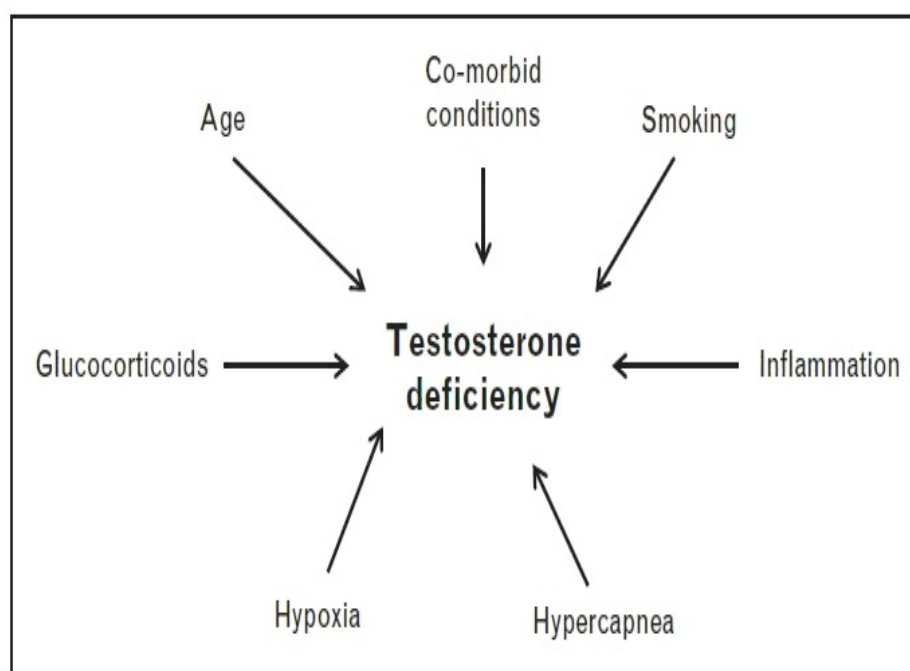
Η παρατήρηση ότι πολλοί άνδρες με ΧΑΠ ταιριάζουν στο προφίλ του ΟΕΥ έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον της έρευνας σχετικά με την συχνότητα, τη λειτουργική επίδραση και την πιθανή θεραπεία αυτής της ανωμαλίας (252-258).

Επιδημιολογία

Η επικράτηση του υπογοναδισμού σε άνδρες με ΧΑΠ ποικίλλει μεταξύ των μελετών από 22% έως 69%, πιθανόν λόγω διαφορών στην επιλογή ασθενών και στο μέγεθος των δειγμάτων (254,255,258). Σημαντική διαμάχη επικρατεί όσον αφορά το ζήτημα της αυξημένης επικράτησης του υπογοναδισμού σε ασθενείς με ΧΑΠ (254-256,258) σε σύγκριση με εκείνη του γενικού πληθυσμού (203,262).

Παθογένεια

Μια σειρά από χρόνια νοσήματα, μεταξύ αυτών η ΧΑΠ, μπορεί να προκαλέσουν υπογοναδισμό (259,260). Ο μηχανισμός του υπογοναδισμού στη ΧΑΠ είναι πολυπαραγοντικός: γήρανση, κάπνισμα, παχυσαρκία, συστηματική φλεγμονή, χρόνια νόσος, υποξαιμία, υπερκαπνία, χορήγηση γλυκοκορτικοειδών.



Testosterone deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: risk factors. (261)

Η ΧΑΠ μπορεί να επηρεάσει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων σε πολλαπλά επίπεδα. Σε μία μελέτη, περίπου 75% ανδρών με ΧΑΠ με χαμηλή τεστοστερόνη ορού είχαν χαμηλά ή στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα γοναδοτροπινών (δευτεροπαθής υπογοναδισμός), ενώ οι υπόλοιποι είχαν αυξημένα επίπεδα γοναδοτροπινών (πρωτοπαθής υπογοναδισμός) (254).

Γήρανση

Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ΧΑΠ είναι μεσήλικες ή ηλικιωμένοι. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι στους άνδρες τα επίπεδα τεστοστερόνης ορού μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας (203,208,211).

Κάπνισμα

Η σχέση μεταξύ καπνίσματος, επιπέδων τεστοστερόνης και λειτουργίας είναι κάπως αντιφατική στη βιβλιογραφία. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι το κάπνισμα αυξάνει την ολική τεστοστερόνη (λόγω αύξησης της SHBG) και η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τα επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες. Το κάπνισμα δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στη βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη (263). Ο Kirbas και οι συνεργάτες του μελετώντας τη σχέση μεταξύ υπογοναδισμού, καπνίσματος και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας δεν βρήκαν καμία συσχέτιση (264).

Παχυσαρκία

Ο Laghi και οι συνεργάτες του (254) έδειξαν ότι ο Δείκτης μάζας σώματος (BMI) ανδρών με ΧΑΠ και υπογοναδισμό ήταν μεγαλύτερος από εκείνον μη υπογοναδικών ανδρών με ΧΑΠ, με παρόμοια ηλικία και σοβαρότητα πνευμονικής νόσου.

Συστηματική φλεγμονή

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF-α) και άλλες φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), IL-6, έχουν δειχθεί να μειώνουν τα επίπεδα τεστοστερόνης, σε μελέτες ζώων (265) και ανθρώπων (266). Αυτοί οι δείκτες φλεγμονής είναι συχνά αυξημένοι σε ασθενείς με ΧΑΠ. Σε μία πρόσφατη μελέτη του Karadag και των συνεργατών του (267), 103 ασθενείς με ΧΑΠ μελετήθηκαν για μεταβολές των ορμονών φύλου με τους δείκτες φλεγμονής TNF-α ή IL-6. Τα επίπεδα τεστοστερόνης και DHEAS ήταν χαμηλότερα στη σοβαρή ΧΑΠ (FEV1<50% προβλ), στους ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία (PaO2<60mmHg) και στους υπερκαπνικούς ασθενείς. Οι συγκεντρώσεις των TNF-α και IL-6 ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με ΧΑΠ (σταθερή ή σε φάση παρόξυνσης), σε σχέση με τους μάρτυρες. Η μελέτη έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτοκινών στους ασθενείς

με ΧΑΠ ήταν ανεπαρκή να μειώσουν τα επίπεδα τεστοστερόνης, με άλλα λόγια δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ ορμονών φύλου και TNF-α ή IL-6. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη φλεγμονή ως ένα παράγοντα που συμβάλλει στην ανεπάρκεια τεστοστερόνης στη ΧΑΠ.

Χρόνια νόσος

Χρόνια νοσήματα, όπως σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, υπέρταση έχουν συσχετισθεί με μείωση της τεστοστερόνης ορού (268). Η ΧΑΠ είναι μία χρόνια νόσος και ως εκ τούτου μπορεί να εμφανίσει ανεπάρκεια τεστοστερόνης. Ωστόσο, αυτό μπορεί να μην σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου (254). Ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει σ' αυτή τη μείωση είναι η μείωση της LH (δευτεροπαθής υπογοναδισμός), η πιο συνήθης παρουσία υπογοναδισμού σε άνδρες με ΧΑΠ (254,257,268).

Υποξαιμία - Υπερκαπνία

Ο Gosney (269) παρατήρησε μείωση του όγκου των όρχεων και του αριθμού των κυττάρων Leydig αρσενικών ποντικών μετά από έκθεση σε υποβαρική υποξία. Ο ίδιος ερευνητής (270) βρήκε μετά από νεκροψία, ότι ο συνολικός όγκος των κυττάρων Leydig στους όρχεις ανδρών με ιστορικό χρόνιας βρογχίτιδας και εμφυσήματος διάρκειας τουλάχιστον 15 ετών και με μορφολογικά στοιχεία καρδιοπνευμονικών επιδράσεων υποξίας, ήταν σημαντικά λιγότερος από τον αντίστοιχο όγκο μαρτύρων. Αυτή η ατροφία θεωρήθηκε ως συνέπεια της υποξικής αναστολής της LH στην υπόφυση. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΧΑΠ και υποξία έχουν χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και η ανεπάρκεια τεστοστερόνης γίνεται πιο σοβαρή με την αύξηση της υποξίας (271-274). Το 1980, ο Semple και οι συνεργάτες του (272) προσδιόρισαν τα επίπεδα τεστοστερόνης ορού και την ανταλλαγή αερίων σε 22 άνδρες με ΧΑΠ και βρήκαν ότι για $PaO_2 < 55 \text{ mmHg}$ υπήρχε μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του βαθμού υποξίας και του βαθμού μείωσης της τεστοστερόνης. Επίσης ανέφεραν μία συσχέτιση μεταξύ του βαθμού υπερκαπνίας και του βαθμού μείωσης της τεστοστερόνης. Θεώρησαν ότι η υποξαιμία προκαλεί μάλλον υποθαλαμική-υποφυσιακή δυσλειτουργία παρά ορχική δυσλειτουργία (275). Για $PaO_2 > 55 \text{ mmHg}$ απουσία συσχέτισης μεταξύ τεστοστερόνης και υποξίας έχει επιβεβαιωθεί από μελέτες (254,256,258). Η

υποξία εμποδίζει την έκκριση τεστοστερόνης και γοναδοτροπίνης ανεξάρτητα από τη θεραπεία γλυκοκορτικοειδών σε άνδρες με ΧΑΠ ή ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (254,271,276). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η υποξία μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη υπογοναδισμού. Οι υπογοναδικοί ασθενείς φαίνεται να εμφανίζουν περισσότερη υποξαιμία και υπερκαπνία κατά τη διάρκεια μιας οξείας παρόξυνσης (277).

Χορήγηση γλυκοκορτικοειδών

Η επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στη συγκέντρωση της τεστοστερόνης είναι αμφιλεγόμενη. Σύμφωνα με μία μελέτη (278), η θεραπεία υψηλής δόσης γλυκοκορτικοειδών, συνήθης θεραπεία στη ΧΑΠ, αποτελεί αιτία απόκτησης υπογοναδισμού. Ο Kamischke και οι συνεργάτες του (255), μελετώντας 36 άνδρες με ΧΑΠ, από τους οποίους 16 λάμβαναν γλυκοκορτικοειδή από το στόμα, διαπίστωσαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ελεύθερης τεστοστερόνης και δοσολογίας γλυκοκορτικοειδών. Τα γλυκοκορτικοειδή δρούν κυρίως με καταστολή των γοναδοτροπινών μέσω αναστολής της έκκρισης της υποθαλαμικής GnRH, αλλά μπορεί επίσης να έχουν άμεσες ανασταλτικές επιδράσεις στην ορχική λειτουργία και γι'αυτό προκαλούν συνδυασμένο πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υπογοναδισμό (255,273,279). Επιπλέον τα γλυκοκορτικοειδή μπορεί να ανταγωνίζονται με την τεστοστερόνη για τις ίδιες θέσεις υποδοχέων στους περιφερικούς ιστούς (279). Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες έχουν αποτύχει να δείξουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας τεστοστερόνης και θεραπείας γλυκοκορτικοειδών σε άνδρες με ΧΑΠ (254,256,258).

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

Απώλεια μυϊκής μάζας: η τεστοστερόνη, μία αναβολική ορμόνη, έχει ισχυρές επιδράσεις στη μυϊκή μάζα και δύναμη. Έχει την ικανότητα να αυξάνει την σύνθεση των αλυσίδων ακτίνης και μυοσίνης, ειδικά όταν υπάρχει επάρκεια των δομικών λίθων που είναι τα αμινοξέα, και να προκαλεί υπερτροφία των μυϊκών ινών. Επίσης, αναστέλλει τον καταβολισμό των πρωτεϊνών εξουδετερώνοντας τις επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών και η τεστοστερόνη που χορηγείται σε φαρμακολογικές δόσεις αυξάνει τη μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση (280-284). Σε ασθενείς με ΧΑΠ η σκελετική μυϊκή δυσλειτουργία οδηγεί σε μυϊκή απώλεια με αποτέλεσμα τη μυϊκή αδυναμία, τη μειωμένη αντοχή στην άσκηση, την κακή ποιότητα ζωής και τη μειωμένη επιβίωση (188,253,285). Σύμφωνα με μελέτες (256,258), σε άνδρες με ΧΑΠ η μυϊκή αδυναμία τετρακέφαλου συσχετίζεται με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Αντίθετα ο Laghi και οι συνεργάτες του (286), δεν διαπίστωσαν διαφορά στη μυϊκή δύναμη τετρακέφαλου μεταξύ υπογοναδικών και ευγοναδικών ανδρών με ΧΑΠ. Σύμφωνα με μελέτη (257), σε υπογοναδικούς άνδρες με ΧΑΠ η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης οδηγεί σε σημαντικές βελτιώσεις στη μυϊκή μάζα και δύναμη. Ο Laghi και οι συνεργάτες του (286) διαπίστωσαν ότι η διαφραγματική συσταλτικότητα ήταν παρόμοια σε υπογοναδικούς και ευγοναδικούς άνδρες με ΧΑΠ. Η ισοδύναμη απόδοση των αναπνευστικών μυών σε υπογοναδικούς και ευγοναδικούς άνδρες με ΧΑΠ συμφωνεί με τις παρατηρήσεις του Casaburi και των συνεργατών του (257), που διαπίστωσαν ότι η αναπνευστική μυϊκή δύναμη δεν μεταβάλλεται με τη χορήγηση τεστοστερόνης σε ασθενείς με ΧΑΠ, με ασταθή επίπεδα τεστοστερόνης ορού.

Επίδραση του υπογοναδισμού στην πνευμονική λειτουργία ασθενών με ΧΑΠ: μελέτη 2197 ανδρών (287) έδειξε ότι άνδρες με σοβαρή πνευμονική απόφραξη είχαν χαμηλότερα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης, ενώ άλλη μελέτη δεν βρήκε συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ελεύθερης τεστοστερόνης και FEV1 (254).

Κατάθλιψη: τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και η ΧΑΠ έχουν συσχετισθεί με καταθλιπτική διάθεση. Ο Laghi και οι συνεργάτες του (254) διαπίστωσαν παρόμοια καταθλιπτική διάθεση σε υπογοναδικούς και ευγοναδικούς άνδρες με ΧΑΠ. Στην πρόσφατη μελέτη του Halabi και των συνεργατών του (288), σε 104 ασθενείς με ΧΑΠ, εκ των οποίων 35% είχαν σημαντική κατάθλιψη, διαπιστώθηκε ότι η επικράτηση του υπογοναδισμού ήταν ισοδύναμη μεταξύ ασθενών με GDS (Geriatric Depression Scale) σκορ στο εύρος κατάθλιψης και ασθενών με GDS σκορ κάτω από το εύρος κατάθλιψης, δηλ. η ανεπάρκεια τεστοστερόνης δεν συσχετίστηκε με υψηλότερη επικράτηση κατάθλιψης.

Χαμηλή οστική πυκνότητα: τα ανδρογόνα διεγείρουν τον σχηματισμό των οστών και αναστέλλουν την επαναρρόφηση τους (289). Η χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) είναι συνήθης στη ΧΑΠ (252). Η χαμηλή οστική πυκνότητα δεν έχει συσχετισθεί με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης σε ασθενείς με ΧΑΠ, πιθανόν επειδή ο κίνδυνος οστεοπόρωσης είναι ήδη τόσο υψηλός στη ΧΑΠ που η πρόσθετη επίδραση του υπογοναδισμού δεν επηρεάζει περαιτέρω την οστική πυκνότητα (290,291). Η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης βελτιώνει την οστική πυκνότητα υπογοναδικών ανδρών. Ωστόσο δεν υπάρχουν καλά σχεδιασμένες μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της τεστοστερόνης στην οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με ΧΑΠ και υπογοναδισμό.

Αντοχή στην άσκηση: έχει βρεθεί να είναι παρόμοια σε άνδρες με ΧΑΠ με ή χωρίς υπογοναδισμό (254,256,286).

Ποιότητα ζωής: η ΧΑΠ και ο υπογοναδισμός μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής. Ο Laghi και οι συνεργάτες του (254) διαπίστωσαν ότι η ποιότητα ζωής ήταν παρόμοια μεταξύ υπογοναδικών ανδρών με ΧΑΠ και ευγοναδικών ανδρών με ΧΑΠ.

ΧΑΠ και DHEAS

Ο Debigare και οι συνεργάτες του (258), όπως και ο Karadag και οι συνεργάτες του (267), διαπίστωσαν χαμηλότερα επίπεδα DHEAS σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με μάρτυρες.

Συμπεράσματα

Το δίλημμα του υπογοναδισμού και η σχέση του με τη ΧΑΠ παραμένει άλυτη. Τα τρέχοντα στοιχεία είναι στην καλύτερη περίπτωση περιστασιακά με αντικρουόμενα αποτελέσματα, επειδή οι μελέτες υπογοναδικών ασθενών με ΧΑΠ χαρακτηρίζονται από δείγματα μικρού μεγέθους, διαφορές στην επιλογή ασθενών και αντιφατικά ευρήματα. Η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης σε ασθενείς με ΧΑΠ παραμένει αμφιλεγόμενη, φαίνεται να παρέχει μέτριες ευεργετικές επιδράσεις σε ένα μικρό ποσοστό υπογοναδικών ασθενών με ΧΑΠ υπό τη μορφή βελτιώσεων της LBM, της μυϊκής δύναμης, της σεξουαλικής λειτουργίας και μείωσης του κινδύνου οστεοπόρωσης (257,292-294).

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα κλινικά συμπτώματα των ασθενών με ΧΑΠ ταιριάζουν στο προφίλ του υπογοναδισμού. Το γεγονός αυτό προκάλεσε το ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης, τη λειτουργική επίδραση και πιθανή θεραπεία αυτής της ορμονικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, λίγα δεδομένα είναι γνωστά για τη σχέση της μείωσης των επιπέδων των ορμονών του φύλου και της ΧΑΠ. Στην παρούσα μελέτη επιδιώκεται να διερευνηθεί το ορμονικό προφίλ ανδρών ασθενών με ΧΑΠ, ανάλογα με την ηλικία των ασθενών και τη σοβαρότητα της νόσου. Δεδομένου της υψηλής επικράτησης της ΧΑΠ σε μεσήλικες και ηλικιωμένους άνδρες και της συχνότητας κινδύνου για διάγνωση καρκίνου του προστάτη (με μέτρηση του PSA), είναι σημαντικό να διερευνηθεί οποιαδήποτε σχέση των τιμών του PSA με το ορμονικό προφίλ των ασθενών με ΧΑΠ, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της παρούσας μελέτης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 69 άνδρες ασθενείς με ΧΑΠ (Ομάδα ΧΑΠ) και 82 άνδρες εθελοντές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία (Ομάδα ελέγχου), ηλικίας 45-80 ετών. Η διάγνωση της ΧΑΠ έχει συσταθεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD (297-298). Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν τον αλκοολισμό, γνωστή ενδοκρινική ασθένεια, σοβαρές ηπατικές ή νεφρικές διαταραχές, καρκίνο του προστάτη, την ορχεκτομή και τη θεραπεία ανδρογόνων και αντι-ανδρογόνων. Τα κλινικά χαρακτηριστικά και το ορμονικό προφίλ των ασθενών με ΧΑΠ και των εθελοντών που συμμετείχαν στην ερευνητική μελέτη παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

	Ομάδα ΧΑΠ (N=69)			Ομάδα ελέγχου (N=82)				
Παράμετροι	Μέση τιμή	SD	Διάμεση τιμή	Μέση τιμή	SD	Διάμεση τιμή	P-value	P-value προσαρμοσμένη στην ηλικία
Ηλικία	67.12	9.90	69	63.57	10.46	66	0.038	NA
Smoking p-y	79.96	45.48	70	13.32	19.49	0	0.000	0.000
Ολική Τεστοστερόνη	2.88	1.51	2.75	4.74	1.44	4.76	0.000	0.000
Ελεύθερη Τεστοστερόνη	5.30	2.49	4.95	8.06	2.50	7.425	0.000	0.000
SHBG	37.51	15.55	35.9	46.01	19.67	41.85	0.004	0.000
DHEA-S	106.14	113.02	72	153.72	88.03	145	0.000	0.000
FSH	9.58	9.98	6.49	7.32	6.72	4.945	0.161	0.540
LH	8.76	5.47	6.63	6.74	4.23	5.43	0.012	0.050
Οστεοκαλσίνη	12.67	7.63	11.9	14.96	4.85	14.45	0.000	0.000
Παραθορμόνη	62.79	40.27	52.6	49.26	17.77	47.1	0.062	0.189
Ασβέστιο	9.40	0.59	9.4	9.69	0.42	9.65	0.000	0.001
Αλβουμίνη	4.11	0.35	4.1	4.50	0.30	4.5	0.000	0.000
PSA	2.17	2.36	1.19	2.12	4.16	1.375	0.818	0.602
Ελεύθερο PSA	0.46	0.57	0.3	0.50	0.50	0.39	0.058	0.001

όπου:

NA: μη εφαρμόσιμο (non-applicable),

Smoking p-y: Smoking pack-years (1 pack-year: 20 cigarettes·day⁻¹ for 1 yr),

SHBG: Δεσμευτική σφαιρίνη ορμονών φύλου (Sex Hormone Binding Globulin),

DHEAS: Θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (Dehydroepiandrosterone Sulphate),

FSH: Ωοθυλακιotropos ορμόνη (Follicle Stimulating Hormone),

LH: Ωχρινotropos ορμόνη (Luteinizing Hormone),

PSA : Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (Prostate Specific Antigen)

Μέτρηση Παραμέτρων Πνευμονικής Λειτουργίας

Στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής, πραγματοποιήθηκε σπιρομετρικός έλεγχος όλων των ασθενών με ΧΑΠ και των υγιών εθελοντών που συμμετείχαν στην ερευνητική μελέτη. Κατά τον σπιρομετρικό έλεγχο μετρήθηκαν σύμφωνα με τις καθιερωμένες σπιρομετρικές τεχνικές και τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD (298) :

1. η Βιαιώς Εκπνεόμενη Ζωτική Χωρητικότητα (FVC) (Forced Vital Capacity),
2. ο Βιαιώς Εκπνεόμενος Όγκος Αέρα σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) (Forced Expiratory Volume in the 1st second),

Υπολογίστηκε ο λόγος των δύο παραπάνω μετρήσεων FEV1 / FVC (297).

Μέτρηση Βιοχημικών Παραμέτρων - Ορμονών

Ελήφθησαν δείγματα αίματος τις πρωινές ώρες 07:00-10.00 π.μ., τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν και στον ορό του αίματος μετρήθηκαν οι εξής βιοχημικές παράμετροι-ορμόνες:

1. η Ολική Τεστοστερόνη (T) (Total Testosterone),
2. η Θειϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) (Dehydroepiandrosterone Sulphate),
3. η Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου (SHBG) (Sex Hormone Binding Globulin),
4. η Ωχρινοτρόπος Ορμόνη (LH) (Luteinizing Hormone),
5. η Οοθυλακιότροπος Ορμόνη (FSH) (Follicle Stimulating Hormone),
6. η άθικτη Παραθορμόνη (iPTH) (intact Parathyroid Hormone),
7. η Οστεοκαλσίνη (OC) (Osteocalcin),
8. το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA) (Prostate Specific Antigen),
9. το Ελεύθερο PSA (fPSA) (free-PSA),
10. το Ασβέστιο (Ca) (Calcium),
11. η Αλβουμίνη (Alb) (Albumin)

Υπολογίστηκε η Ελεύθερη Τεστοστερόνη (free-T) (Free Testosterone) με τη βοήθεια της Ολικής Τεστοστερόνης, της SHBG και της Αλβουμίνης, σύμφωνα με τον μαθηματικό τύπο Vermeulen (217).

Οι τιμές αναφοράς αυτών των Βιοχημικών Παραμέτρων-Ορμονών έχουν ως εξής:

Βιοχημικές Παράμετροι-Ορμόνες	Τιμές αναφοράς
Ολική Τεστοστερόνη (T)	2.80 - 8.00 ng/ml
Ελεύθερη Τεστοστερόνη (free-T)	> 7.2 ng/dl
Θειϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S)	50-400 µg/dl για ηλικία 36-70 ετών, 16-123 µg/dl για ηλικία >75 ετών

Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου (SHBG)	14.5 – 48.4 nmol/l
Ωχρινοτρόπος Ορμόνη (LH)	1.7 - 8.6 mIU/ml
Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη (FSH)	1.5 - 12.4 mIU/ml
Παραθυρεοειδής Ορμόνη (PTH)	15.0 - 65.0 pg/ml
Οστεοκαλσίνη (OC)	5.0 – 18.0 ng/ml
Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA)	0 – 3 ng/ml
Ελεύθερο PSA (free-PSA)	
Ασβέστιο (Ca)	8.5 – 10.5 mg/dl
Αλβουμίνη (Alb)	3.5 – 5.1 g/dl

Μέθοδοι Προσδιορισμού

Οι αναφερθείσες ορμόνες, Ολική Τεστοστερόνη (T), Θειϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S), Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου (SHBG), Ωχρινοτρόπος Ορμόνη (LH), Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη (FSH), Παραθυρεοειδής Ορμόνη (PTH), Οστεοκαλσίνη (OC), μετρήθηκαν με τη χρήση της ανοσολογικής μεθόδου της **ηλεκτροχημειοφωταύγειας, (ECLIA)**, (Modular Analytics E170;Roche Diagnostics).

Προσδιορισμός της Ολικής Τεστοστερόνης σε ανθρώπινο ορό

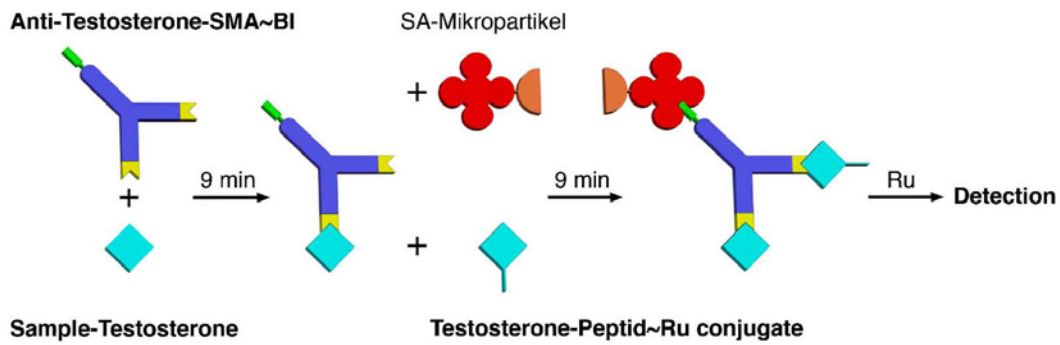
Ο προσδιορισμός της τεστοστερόνης ορού έγινε σύμφωνα με την ανοσολογική μέθοδο της **ηλεκτροχημειοφωταύγειας “ECLIA”** (Modular Analytics E170;Roche Diagnostics).

Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος προσδιορισμού της τεστοστερόνης βασίζεται σε μία **αρχή ανταγωνισμού**, η οποία χρησιμοποιεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό έναντι της τεστοστερόνης. Η ενδογενής τεστοστερόνη ανταγωνίζεται με το προστιθέμενο παράγωγο της τεστοστερόνης, το οποίο έχει σημειωθεί με σύμπλοκο ρουθηνίου: σύμπλοκο τρις(2,2'-διπυριδυλο)ρουθηνίου(II)– $(\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+})$ για τις θέσεις δέσμευσης στο βιοτινυλιωμένο αντίσωμα (**Σχήμα 1**).

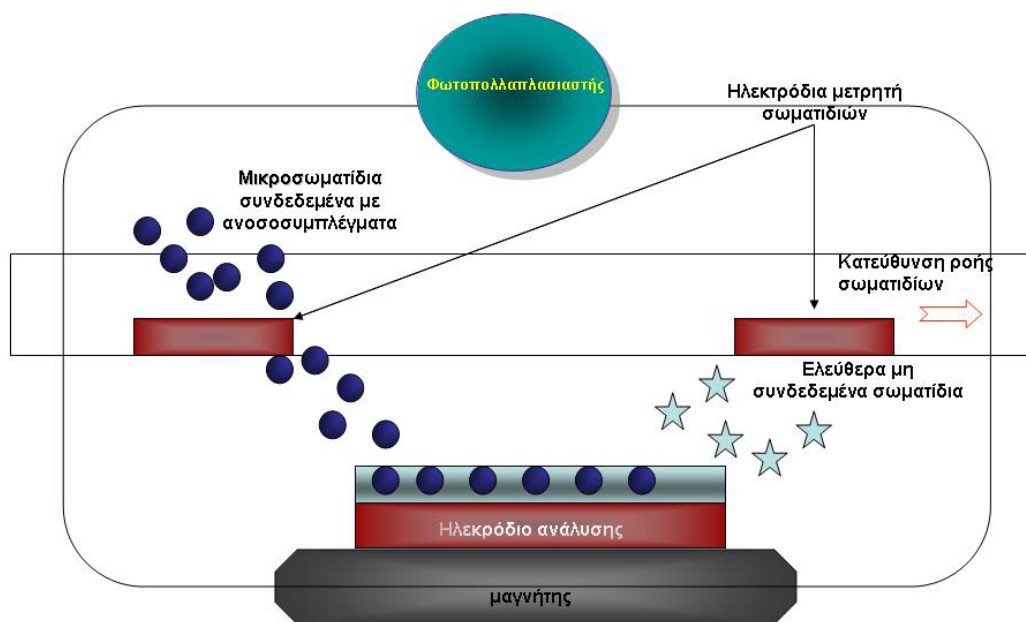
Η συνολική διάρκεια της δοκιμασίας είναι 18 λεπτά και πραγματοποιείται στους 37°C.

Συγκεκριμένα: στο πρώτο στάδιο επώασης (37°C) η τεστοστερόνη του δείγματος επωάζεται με ένα βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό έναντι της τεστοστερόνης. Ανάλογα με τη συγκέντρωση τεστοστερόνης του δείγματος καταλαμβάνονται αντίστοιχες θέσεις δέσμευσης του επισημασμένου αντισώματος. Στο δεύτερο στάδιο επώασης (37°C), μετά την προσθήκη μικροσφαιριδίων επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη και ενός παραγώγου τεστοστερόνης σημασμένου με σύμπλοκο ρουθηνίου, το σύμπλοκο που σχηματίζεται δεσμεύεται στη στερεά φάση μέσω της αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη. Το μίγμα της αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στο θάλαμο μέτρησης (κυψελίδα μέτρησης), όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται με ProCell (ρυθμιστικό σύστημα). Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί στη συνέχεια την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται από έναν φωτοπολλαπλασιαστή. Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται μέσω μιας καμπύλης βαθμονόμησης.



Σχήμα 1: Μέθοδος προσδιορισμού της τεστοστερόνης (Modular Analytics E170;Roche Diagnostics)

Η κυψελίδα μέτρησης είναι το πιο σημαντικό στοιχείο του αναλυτή ηλεκτροχημειοφωταύγειας (Σχήμα 2).



Σχήμα 2: Η κυψελίδα μέτρησης (Modular Analytics E170;Roche Diagnostics)

Προσδιορισμός του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) και ελεύθερου PSA (free-PSA) σε ανθρώπινο ορό

Ο προσδιορισμός του PSA και free-PSA ορού έγινε σύμφωνα με την ανοσολογική μέθοδο της άμεσης χημειοφωταύγειας “CLIA” (Liaison Analyser; Diasorin).

Αρχή της μεθόδου

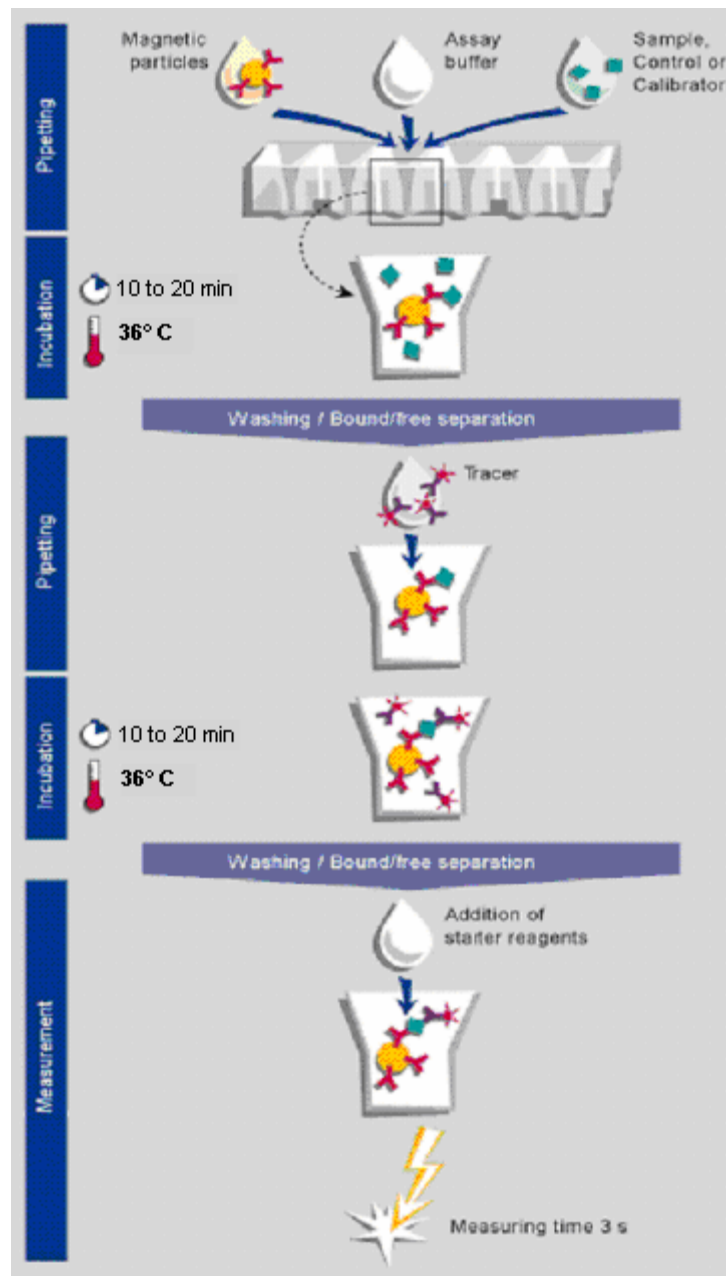
Το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA) και το ελεύθερο PSA (free-PSA) ορού μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας ετερογενή (στερεάς φάσης) μη ανταγωνιστικού τύπου **ανοσοπροσδιορισμό άμεσης χημειοφωταύγειας (CLIA)** δύο πλευρών (τύπου “σάντουιτς”), με τη χρήση δύο διαφορετικών πολύ εξειδικευμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων, το ένα, μη επισημασμένο, δεσμευμένο σε στερεά φάση (μαγνητικά σωματίδια) και το άλλο επισημασμένο με χημειοφωταυγές μόριο (παράγωγο ισολουμινόλης).

Το PSA ακολουθεί διαδικασία προσδιορισμού δύο σταδίων (**Σχήμα 3**), ενώ το free-PSA ακολουθεί διαδικασία προσδιορισμού ενός σταδίου.

Ένα ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού επικαλύπτει τα μαγνητικά σωματίδια (στερεά φάση), ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα συνδέεται με ένα παράγωγο ισολουμινόλης (σύμπλοκο ισολουμινόλης-αντισώματος).

Συγκεκριμένα: στο πρώτο στάδιο επώασης (37°C για 10 min) το προστατικό αντιγόνο δεσμεύεται στο μονοκλωνικό αντίσωμα στερεάς φάσης. Ακολουθεί το στάδιο πλύσης. Στο δεύτερο στάδιο επώασης (37°C για 10 min) το σύμπλοκο ισολουμινόλης-αντισώματος δεσμεύεται με το προστατικό αντιγόνο που είναι ήδη δεσμευμένο στη στερεά φάση (σύμπλοκο μορφής “σάντουιτς”). Μετά τη δεύτερη επώαση το μη προσκολλημένο υλικό απομακρύνεται με ένα κύκλο

πλύσης. Στην συνέχεια πραγματοποιείται η αντίδραση σήμανσης χρησιμοποιώντας τα αντιδραστήρια σήμανσης για την πρόκληση χημειοφωταύγειας (3s).



Σχήμα 3: Μέθοδος προσδιορισμού του PSA (Liaison Analyser; Diasorin)

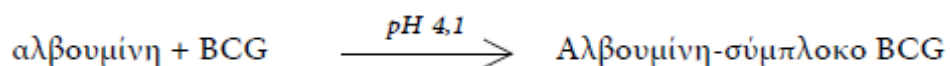
Γίνεται μέτρηση του παραγόμενου φωτός και κατά συνέπεια της συγκέντρωσης του δεσμευμένου συμπλόκου ισολουμινόλης-αντισώματος μέσω ενός φωτοπολλαπλασιαστή σε σχετικές μονάδες φωτός (RLU, Relative Light Units). Η συγκεκριμένη μέτρηση αντιστοιχεί στην πραγματική συγκέντρωση του προστατικού αντιγόνου που εμπεριέχεται στο δείγμα (ορός αίματος) που έχει αναλυθεί. Ο αναλυτής υπολογίζει αυτόματα τη συγκέντρωση του προστατικού αντιγόνου εκφρασμένο σε ng/ml.

Προσδιορισμός της Αλβουμίνης σε ανθρώπινο ορό

Τα επίπεδα αλβουμίνης ορού μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας **χρωματομετρική δοκιμασία με πράσινη χρώση βρωμοκρεζόλης (BCG)** (Cobas Integra 800; Roche Diagnostics).

Αρχή της μεθόδου

Κατά τη χρωματομετρική μέθοδο ανάλυσης όταν υπολογίζεται τιμή pH 4.1 η αλβουμίνη εμφανίζει θετικό φορτίο ώστε να δεσμεύει το πράσινο της βρωμοκρεζόλης (BCG), μια αρνητικά φορτισμένη χρωστική, και να σχηματίζει σύμπλοκο μπλε-πράσινου χρώματος.



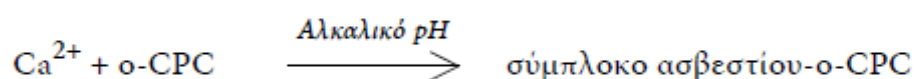
Η ένταση του μπλε-πράσινου χρώματος είναι ευθέως ανάλογη της συγκέντρωσης της αλβουμίνης στο δείγμα. Αυτή προσδιορίζεται από την αύξηση της απορρόφησης σε μήκος κύματος 583 nm.

Προσδιορισμός του Ασβεστίου σε ανθρώπινο ορό

Τα επίπεδα ασβεστίου ορού μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας τη **χρωματομετρική μέθοδο Arsenazo III** (κατά Schwarzenbach με σύμπλοκο ο-κρεσολοφθαλεΐνης) (Cobas Integra 800; Roche Diagnostics).

Αρχή της μεθόδου

Τα ιόντα ασβεστίου αντιδρούν με το σύμπλοκο ο-κρεσολοφθαλεΐνης (o-CPC) σε αλκαλικό περιβάλλον, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο ιώδους χρώματος. Η προσθήκη 8-υδροξυκινολίνης αποτρέπει την παρεμβολή του μαγνησίου και του σιδήρου στην ανάλυση.



Η ένταση του χρώματος του σχηματιζόμενου συμπλόκου είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση του ασβεστίου. Προσδιορίζεται με μέτρηση της αύξησης της απορρόφησης σε μήκος κύματος 552 nm.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι δύο ομάδες (Ομάδα ΧΑΠ εναντίον Ομάδα ελέγχου) συγκρίθηκαν ως προς τις παραμέτρους ενδιαφέροντος χρησιμοποιώντας γραμμικό μοντέλο ανάλυσης (general linear model). Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν αρχικά χωρίς διόρθωση σε άλλες παραμέτρους και στη συνέχεια προσαρμόστηκαν σύμφωνα με την επίδραση της ηλικίας, η οποία ενσωματώθηκε ως συν-μεταβλητή στο μοντέλο. Στη συνέχεια, ανεξάρτητες παράμετροι μεταξύ των δύο ομάδων συγκρίθηκαν για άτομα με ηλικία ≤ 60 ετών και για άτομα με ηλικία > 60 ετών χρησιμοποιώντας γραμμικό μοντέλο ανάλυσης. Κατόπιν, η σοβαρότητα της νόσου διερευνήθηκε εξετάζοντας τρεις ομάδες: ΧΑΠ με FEV1 $< 50\%$ της προβλεπόμενης, ΧΑΠ με FEV1 $\geq 50\%$ της προβλεπόμενης και ομάδα ελέγχου. Οι τρεις ομάδες συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας γραμμικό μοντέλο ανάλυσης και οι κατά ζεύγη συγκρίσεις εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας post-hoc τεστ με διόρθωση κατά Bonferroni. Τέλος, η κατά ζεύγη συσχέτιση μεταξύ παραμέτρων, εξετάζοντας την επίδραση της ομάδας (Ομάδα ΧΑΠ εναντίον Ομάδα ελέγχου), μελετήθηκε χρησιμοποιώντας μία σύγκριση μοντέλου παλινδρόμησης (regression model). Κατά την ανάλυση, οι παράμετροι είχαν μετατραπεί σε λογαριθμική κλίμακα (ln), πριν από την ανάλυση. Αποτελέσματα θεωρήθηκαν σημαντικά όταν $P < 0.05$. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση SAS r9 και Στατιστική v6.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πληθυσμό της ερευνητικής μελέτης, στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής, περιλαμβάνονται ενήλικοι άνδρες με φυσιολογική λειτουργία του αναπνευστικού (Ομάδα ελέγχου) και άνδρες ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (Ομάδα ΧΑΠ). Οι δύο ομάδες παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο ορμονικό προφίλ, το κάπνισμα (smoking pack-years) ($p < 0.001$) και την ηλικία ($p = 0.038$). Στη συνολική ανάλυση υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση στην Ολική Τεστοστερόνη (T) ($p < 0.001$) και την Ελεύθερη Τεστοστερόνη (free-T) ($p < 0.001$), στη Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου (SHBG) ($p = 0.004$), στη Θειϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) ($p < 0.001$), στην Οστεοκαλσίνη ($p < 0.001$), στο Ασβέστιο ($p < 0.001$) και στην Αλβουμίνη ($p < 0.001$) των ασθενών με ΧΑΠ συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές με φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων (Ομάδα ελέγχου) (**Πίνακας 1**). Αντίθετα, οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα της Ωχρινοτρόπου Ορμόνης (LH) ($p = 0.012$), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων για τα επίπεδα της Ωοθυλακιοτρόπου Ορμόνης (FSH), της Παραθορμόνης (PTH) και του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) ή του ελεύθερου PSA (free-PSA). Μετά την προσαρμογή για την επίδραση της ηλικίας, οι τιμές του ελεύθερου PSA (free-PSA) των ασθενών με ΧΑΠ ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.001$) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Κατά τον ίδιο τρόπο η επίδραση της Ωχρινοτρόπου Ορμόνης (LH) έγινε οριακά στατιστικά σημαντική ($p = 0.05$) μεταξύ των δύο ομάδων (**Πίνακας 1**).

Αμφότερες οι ομάδες, των ασθενών με ΧΑΠ (Ομάδα ΧΑΠ) και των υγιών εθελοντών με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία (Ομάδα ελέγχου), χωρίστηκαν στις εξής υποομάδες, ανάλογα με την ηλικία: **ομάδα Α.** ≤ 60 ετών (**Πίνακας 2Α**) και **ομάδα Β.** > 60 ετών (**Πίνακας 2Β**). Στην **ομάδα Α** (ηλικία ≤ 60 ετών) αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των ασθενών με ΧΑΠ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, στην Ολική Τεστοστερόνη (T) ($p < 0.001$) και την ελεύθερη Τεστοστερόνη (free-T) ($p = 0.001$), στη Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου (SHBG) ($p = 0.044$), στην Οστεοκαλσίνη ($p = 0.014$) και στην Αλβουμίνη ($p = 0.045$) (**Πίνακας 2Α**). Ωστόσο, η μορφή των αποτελεσμάτων όσον αφορά την **ομάδα Β** (ηλικία > 60 ετών) ήταν η ίδια, όπως στη συνολική ανάλυση όταν δεν είχε ληφθεί υπόψη η επίδραση της ηλικίας. Συγκεκριμένα, στην **ομάδα Β** (ηλικία > 60 ετών) παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των ασθενών με ΧΑΠ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, που αφορούν στην Ολική Τεστοστερόνη (T) ($p < 0.001$) και την ελεύθερη Τεστοστερόνη (free-T) ($p < 0.001$), στη Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου (SHBG) ($p = 0.006$), στη Θεϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) ($p < 0.001$), στην Ωχρινοτρόπο Ορμόνη (LH) ($p = 0.018$), στην Οστεοκαλσίνη ($p = 0.016$), στο Ασβέστιο ($p < 0.001$) και στην Αλβουμίνη ($p < 0.001$). Οι ασθενείς με ΧΑΠ ηλικίας > 60 ετών παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ελεύθερου PSA (free-PSA) ($p = 0.027$) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (**Πίνακας 2Β**).

Δεδομένου ότι η επίδραση των free-PSA, DHEA-S, LH και Ασβεστίου αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική μετά την προσαρμογή για την ηλικία, διερευνήσαμε περαιτέρω τη σχέση αυτών των παραμέτρων ανάλογα με την ηλικία, στους ασθενείς με ΧΑΠ (Ομάδα ΧΑΠ) και στα άτομα με φυσιολογική

λειτουργία των πνευμόνων (Ομάδα ελέγχου). Το ελεύθερο PSA (free-PSA) συσχετίστηκε θετικά με την ηλικία ($p < 0.05$) και στις δύο ομάδες, με παρόμοια τάση (**Εικόνα 1Α**).

Η Θειϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) συσχετίστηκε αρνητικά με την ηλικία ($p < 0.05$) και στις δύο ομάδες (**Εικόνα 1Β**).

Η Ωχρινοτρόπος Ορμόνη (LH) συσχετίστηκε θετικά με την ηλικία ($p < 0.05$) και στις δύο ομάδες (**Εικόνα 1Γ**).

Ωστόσο, τα επίπεδα Ασβεστίου δεν σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την ηλικία και στις δύο ομάδες (**Εικόνα 1Δ**).

Η στατιστικά σημαντική μείωση του ελεύθερου PSA (free-PSA), όπως αναδείχθηκε κατά τη μελέτη των ηλικιακών ομάδων, οδήγησε στην εξέταση άλλων πιθανών συσχετίσεων του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) ή του ελεύθερου PSA (free-PSA) με το ορμονικό προφίλ του πληθυσμού της μελέτης.

Στους ασθενείς με ΧΑΠ (Ομάδα ΧΑΠ), το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA) παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p < 0.05$) με τη Θειϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) και την Ωοθυλακιοτρόπο Ορμόνη (FSH), ενώ στην ομάδα ελέγχου το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA) παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p < 0.05$) με τη Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου (SHBG). Γι'αυτές τις τρεις συσχετίσεις η μορφή συσχέτισης ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική ($p < 0.05$) μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα ΧΑΠ vs ομάδα ελέγχου).

Για το ελεύθερο PSA (free-PSA), τα αποτελέσματα ήταν ακριβώς τα ίδια όπως για το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA).

Η **Εικόνα 2** απεικονίζει σε διάγραμμα (scatter plot), τη συσχέτιση του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) με τα επίπεδα της Θεϊκής Δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) (**Εικόνα 2A**), της Ωοθυλακιοτρόπου Ορμόνης (FSH) (**Εικόνα 2B**) και της Δεσμευτικής Σφαιρίνης Ορμονών Φύλου (SHBG) (**Εικόνα 2Γ**), στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου.

Η **Εικόνα 3** απεικονίζει σε διάγραμμα (scatter plot), τη συσχέτιση του ελεύθερου PSA (free-PSA) με τα επίπεδα της Θεϊκής Δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) (**Εικόνα 3A**), της Ωοθυλακιοτρόπου Ορμόνης (FSH) (**Εικόνα 3B**) και της Δεσμευτικής Σφαιρίνης Ορμονών Φύλου (SHBG) (**Εικόνα 3Γ**), στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου.

Στη συνέχεια αναλύσαμε το ορμονικό προφίλ του πληθυσμού της μελέτης μας, σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου, εξετάζοντας τρεις ομάδες (**Πίνακας 3**):

- (i) Ασθενείς με ΧΑΠ και FEV1 < 50% της προβλεπόμενης,
- (ii) Ασθενείς με ΧΑΠ και FEV1 ≥ 50% της προβλεπόμενης
και
- (iii) Υγιείς εθελοντές με φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων (Ομάδα ελέγχου)

Μετά την προσαρμογή των δεδομένων σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου, παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0.05$) για την Ολική Τεστοστερόνη (T) και την ελεύθερη Τεστοστερόνη (free-T), τη Θεϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S), την Ωχρινοτρόπο Ορμόνη (LH), την Οστεοκαλσίνη, την Παραθορμόνη (PTH), το Ασβέστιο και την Αλβουμίνη, των

ομάδων ΧΑΠ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0.05$) μεταξύ των δύο ομάδων ΧΑΠ αναδείχθηκαν μόνο για την Ωχρινοτρόπο Ορμόνη (LH) και την Παραθορμόνη (PTH). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA), το ελεύθερο PSA (free-PSA) και την Ωοθυλακιοτρόπο Ορμόνη (FSH) μεταξύ των ομάδων.

Σε ότι αφορά τη Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου (SHBG) θα πρέπει να επισημανθεί ότι μόνο η ομάδα **(i)** (ασθενείς με ΧΑΠ και $FEV1 < 50\%$ της προβλεπόμενης) παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και ομάδας ελέγχου για τις διάφορες παραμέτρους

	Ομάδα ΧΑΠ (N=69)					Ομάδα ελέγχου (N=82)						
Παράμετροι	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value	P-value adjusted for age effect
Ηλικία	67.12	9.90	69	45	80	63.57	10.46	66	45	80	0.038	NA
Smoking p-y	79.96	45.48	70	0	200	13.32	19.49	0	0	96	0.000	0.000
T	2.88	1.51	2.75	0.68	7.71	4.74	1.44	4.76	2.7	9.08	0.000	0.000
Free-T	5.30	2.49	4.95	1.2	14.2	8.06	2.50	7.425	4.08	17	0.000	0.000
SHBG	37.51	15.55	35.9	13.4	80.3	46.01	19.67	41.85	16.3	111.6	0.004	0.000
DHEA-S	106.14	113.02	72	9	718	153.72	88.03	145	15	447	0.000	0.000
FSH	9.58	9.98	6.49	1.6	65.76	7.32	6.72	4.945	1.7	40.94	0.161	0.540
LH	8.76	5.47	6.63	1.69	31.83	6.74	4.23	5.43	2.39	26.06	0.012	0.050
Οστεοκαλσίνη	12.67	7.63	11.9	2.3	38.3	14.96	4.85	14.45	6.4	29.5	0.000	0.000
PTH	62.79	40.27	52.6	15	213.8	49.26	17.77	47.1	18.4	105.8	0.062	0.189
Ca	9.40	0.59	9.4	8.1	11.3	9.69	0.42	9.65	8.7	10.7	0.000	0.001
Αλβουμίνη	4.11	0.35	4.1	3.2	4.9	4.50	0.30	4.5	3.6	5.1	0.000	0.000
PSA	2.17	2.36	1.19	0.17	10.1	2.12	4.16	1.375	0.13	37.4	0.818	0.602
Free-PSA	0.46	0.57	0.3	0.04	3.22	0.50	0.50	0.39	0.04	3.96	0.058	0.001

NA: μη εφαρμόσιμο (non-applicable), **Smoking p-y:** Smoking pack-years,

T : Ολική Τεστοστερόνη, **Free-T:** Ελεύθερη Τεστοστερόνη, **SHBG:** Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου, **DHEA-S:** Θεϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη,

FSH: Ωθυλακιωτρόπος Ορμόνη, **LH:** Ωχρινωτρόπος Ορμόνη, **PTH:** Παραθορμόνη, **Ca:** Ασβέστιο

PSA: Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο, **Free-PSA:** Ελεύθερο PSA

Πίνακας 2Α. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και ομάδας ελέγχου για τις διάφορες παραμέτρους, για ηλικία ≤60 ετών

Ηλικία ≤ 60 ετών	Ομάδα ΧΑΠ (N=17)					Ομάδα ελέγχου (N=28)					
Παράμετροι	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value
Ηλικία	53.24	5.63	55.00	45.00	60.00	51.00	4.90	51.00	45.00	60.00	0.176
Smoking p-y	62.82	38.41	40.00	20.00	138.00	14.02	18.07	0.00	0.00	58.50	0.000
T	3.11	1.82	3.38	0.84	7.04	4.73	1.56	4.46	2.80	9.08	0.000
Free-T	6.36	3.36	6.17	1.97	14.20	9.27	2.97	8.56	5.56	17.00	0.001
SHBG	28.45	10.99	29.70	13.40	50.60	35.86	13.25	31.85	16.30	66.30	0.044
DHEA-S	187.71	187.38	137.00	17.00	718.00	170.89	84.87	150.50	51.00	445.00	0.237
FSH	5.76	4.25	3.97	1.65	17.02	4.82	4.04	3.73	1.70	23.26	0.543
LH	6.32	2.95	5.89	3.07	13.92	5.69	2.65	4.81	2.63	13.03	0.448
Οστεοκαλσίνη	12.41	8.40	10.80	2.30	35.10	15.28	4.50	14.75	8.40	29.50	0.014
PTH	49.17	30.08	44.40	15.00	151.30	44.85	13.32	45.30	18.40	81.60	0.977
Ca	9.51	0.51	9.50	8.50	10.40	9.69	0.42	9.70	8.80	10.40	0.206
Αλβουμίνη	4.36	0.33	4.30	3.70	4.90	4.54	0.25	4.55	4.00	5.00	0.045
PSA	2.03	2.92	0.65	0.17	9.38	1.20	0.90	1.01	0.13	4.09	0.947
Free-PSA	0.22	0.23	0.16	0.04	0.92	0.30	0.21	0.27	0.04	1.04	0.095

Smoking p-y: Smoking pack-years,

T : Ολική Τεστοστερόνη, **Free-T:** Ελεύθερη Τεστοστερόνη, **SHBG:** Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου, **DHEA-S:** Θεϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη,

FSH: Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη, **LH:** Ωχρινोटρόπος Ορμόνη, **PTH:** Παραθορμόνη, **Ca:** Ασβέστιο

PSA: Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο, **Free-PSA:** Ελεύθερο PSA

Πίνακας 2B. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και ομάδας ελέγχου για τις διάφορες παραμέτρους, για ηλικία > 60 ετών

Ηλικία > 60 ετών	Ομάδα ΧΑΠ (N=52)					Ομάδα ελέγχου (N=54)					
Παράμετροι	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value
Ηλικία	71.65	5.96	72.00	61.00	80.00	70.09	5.31	69.00	61.00	80.00	0.148
Smoking p-y	85.56	46.53	77.50	0.00	200.00	12.96	20.34	0.00	0.00	96.00	0.000
T	2.81	1.40	2.69	0.68	7.71	4.74	1.38	4.86	2.70	7.85	0.000
Free-T	4.96	2.06	4.94	1.20	10.70	7.43	1.96	7.01	4.08	12.70	0.000
SHBG	40.48	15.76	38.05	15.60	80.30	51.28	20.48	48.05	18.90	111.60	0.006
DHEA-S	79.48	55.44	71.00	9.00	262.00	144.81	89.10	140.50	15.00	447.00	0.000
FSH	10.82	10.98	7.83	1.60	65.76	8.62	7.47	6.21	2.01	40.94	0.397
LH	9.56	5.88	8.43	1.69	31.83	7.29	4.79	6.31	2.39	26.06	0.018
Οστεοκαλσίνη	12.75	7.45	11.95	3.20	38.30	14.80	5.05	13.40	6.40	27.00	0.016
PTH	67.25	42.38	58.85	20.80	213.80	51.54	19.41	47.10	22.50	105.80	0.099
Ca	9.37	0.61	9.30	8.10	11.30	9.69	0.42	9.60	8.70	10.70	0.000
Αλβουμίνη	4.03	0.32	4.00	3.20	4.60	4.48	0.32	4.50	3.60	5.10	0.000
PSA	2.22	2.18	1.26	0.27	10.10	2.60	5.04	1.57	0.26	37.40	0.740
Free-PSA	0.54	0.62	0.33	0.04	3.22	0.61	0.57	0.48	0.09	3.96	0.027

Smoking p-y: Smoking pack-years,

T : Ολική Τεστοστερόνη, **Free-T:** Ελεύθερη Τεστοστερόνη, **SHBG:** Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου, **DHEA-S:** Θεϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη,

FSH: Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη, **LH:** Ωχρινότροπος Ορμόνη, **PTH:** Παραθορμόνη, **Ca:** Ασβέστιο

PSA: Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο, **Free-PSA:** Ελεύθερο PSA

Πίνακας 3. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και ομάδας ελέγχου για τις διάφορες παραμέτρους, σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου

	Ομάδα ΧΑΠ με FEV1 < 50% προβλ(N=31)					Ομάδα ΧΑΠ με FEV1 ≥ 50% προβλ (N=38)					Ομάδα ελέγχου (N=82)					
Παράμετροι	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value
Ηλικία	68.81	7.57	69.00	53.00	80.00	65.74	11.37	68.50	45.00	80.00	63.57	10.46	66	45	80	0.077
Smoking p-y # *\$	97.55	42.51	90.00	33.00	182.00	65.61	43.18	65.50	0.00	200.00	13.32	19.49	0	0	96	0.000
T *\$	2.59	1.40	2.27	0.85	7.71	3.12	1.56	3.25	0.68	7.04	4.74	1.44	4.76	2.7	9.08	0.000
Free-T *\$	4.75	2.04	4.35	1.97	10.70	5.76	2.75	5.35	1.20	14.20	8.06	2.50	7.425	4.08	17	0.000
SHBG *	37.26	16.06	34.90	15.60	70.70	37.72	15.34	36.05	13.40	80.30	46.01	19.67	41.85	16.3	111.6	0.015
DHEA-S *\$	74.74	44.61	67.00	17.00	159.00	131.76	142.69	77.50	9.00	718.00	153.72	88.03	145	15	447	0.000
FSH	12.30	13.29	8.10	1.60	65.76	7.35	5.33	5.81	1.65	21.82	7.32	6.72	4.945	1.7	40.94	0.056
LH # *	10.55	6.57	8.93	1.69	31.83	7.29	3.89	5.85	2.29	18.37	6.74	4.23	5.43	2.39	26.06	0.003
Οστεοκαλσίνη *\$	13.47	8.81	12.00	2.30	38.30	12.01	6.57	10.80	3.20	35.10	14.96	4.85	14.45	6.4	29.5	0.001
PTH # *	74.65	48.29	59.70	27.75	213.80	53.12	29.59	50.00	15.00	159.10	49.26	17.77	47.1	18.4	105.8	0.003
Ca *\$	9.41	0.60	9.40	8.50	11.30	9.40	0.58	9.35	8.10	11.00	9.69	0.42	9.65	8.7	10.7	0.002
Αλβουμίνη *\$	4.11	0.34	4.10	3.20	4.60	4.12	0.37	4.10	3.50	4.90	4.50	0.30	4.5	3.6	5.1	0.000
PSA	2.60	2.69	1.27	0.42	10.10	1.82	2.02	1.08	0.17	8.11	2.12	4.16	1.375	0.13	37.4	0.146
Free-PSA	0.55	0.68	0.31	0.04	3.22	0.39	0.46	0.28	0.04	2.16	0.50	0.50	0.39	0.04	3.96	0.063

Smoking p-y: Smoking pack-years, **T :** Ολική Τεστοστερόνη, **Free-T:** Ελεύθερη Τεστοστερόνη, **SHBG:** Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου, **DHEA-S:** Θεϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη, **FSH:** Ωοθυλακιωτρόπος Ορμόνη, **LH:** Ωχρινοτρόπος Ορμόνη, **PTH:** Παραθορμόνη, **Ca:** Ασβέστιο, **PSA:** Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο, **Free-PSA:** Ελεύθερο PSA, **FEV1:** ο Βιαίως Εκπνεόμενος Όγκος Αέρα σε ένα δευτερόλεπτο

#: P<0.05 for FEV1<50% pred vs FEV1≥50% pred

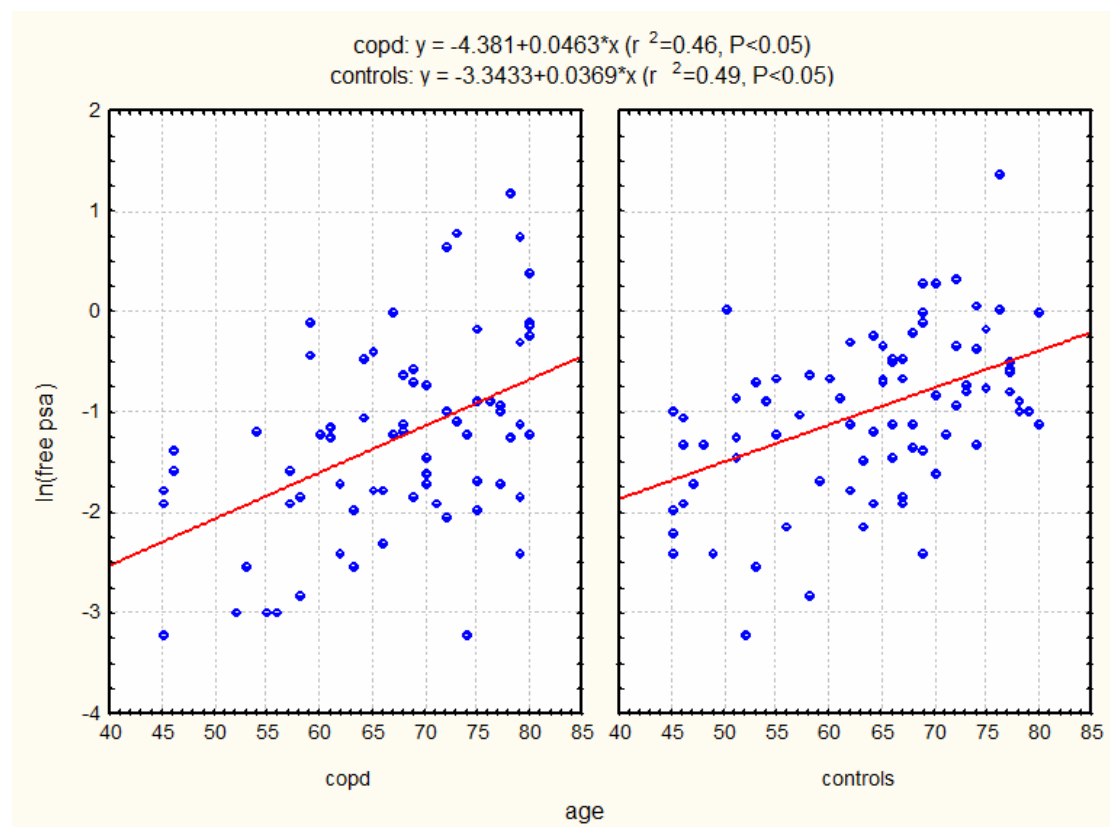
*: P<0.05 for FEV1<50% pred vs Controls

\$. P<0.05 for FEV1≥50% pred vs Controls

ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικόνα 1.

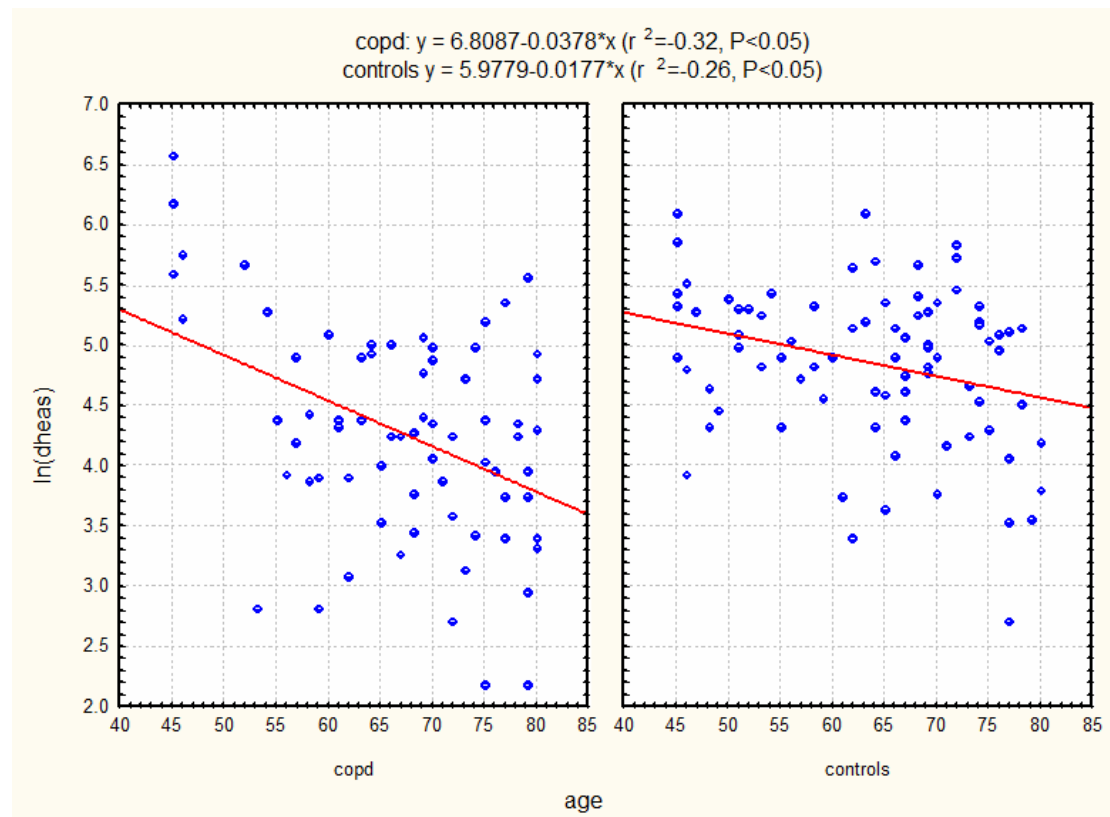
A.



Εικόνα 1Α: Συσχέτιση του ελεύθερου PSA (free-PSA) με την ηλικία, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 1.

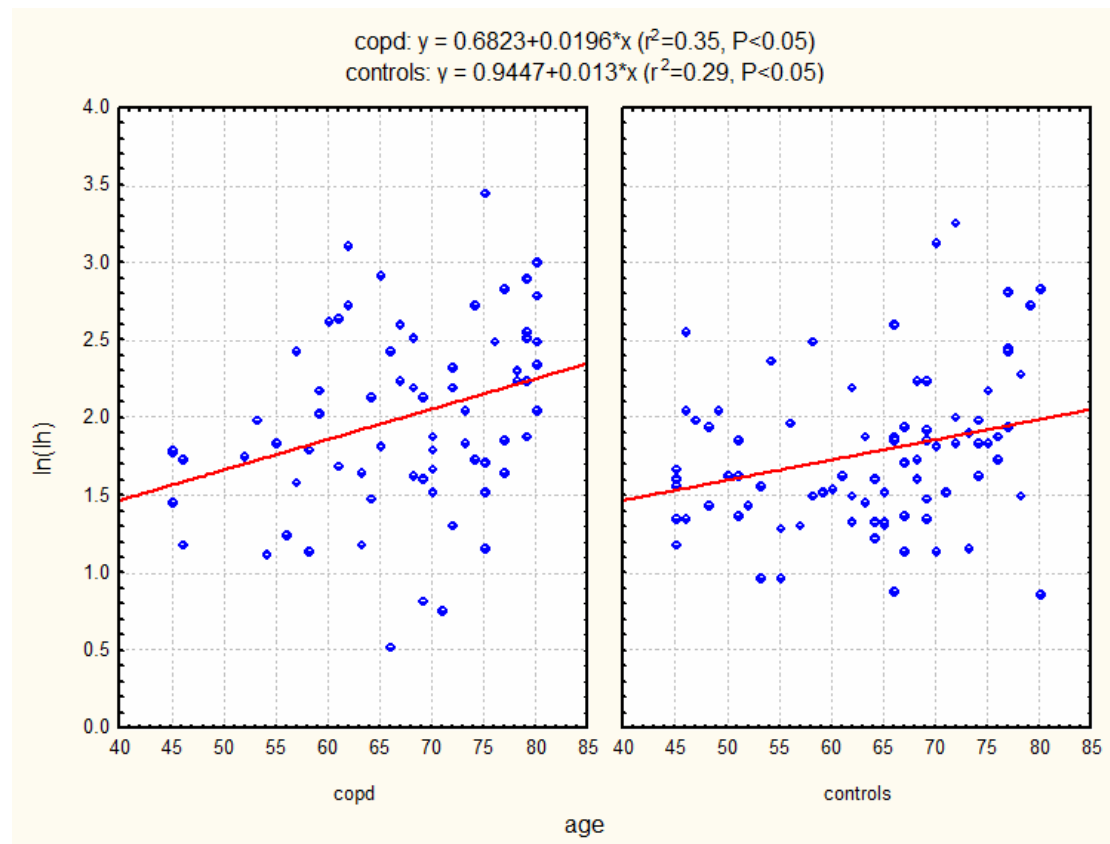
B.



Εικόνα 1B: Συσχέτιση της Θεϊκής Δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) με την ηλικία, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 1.

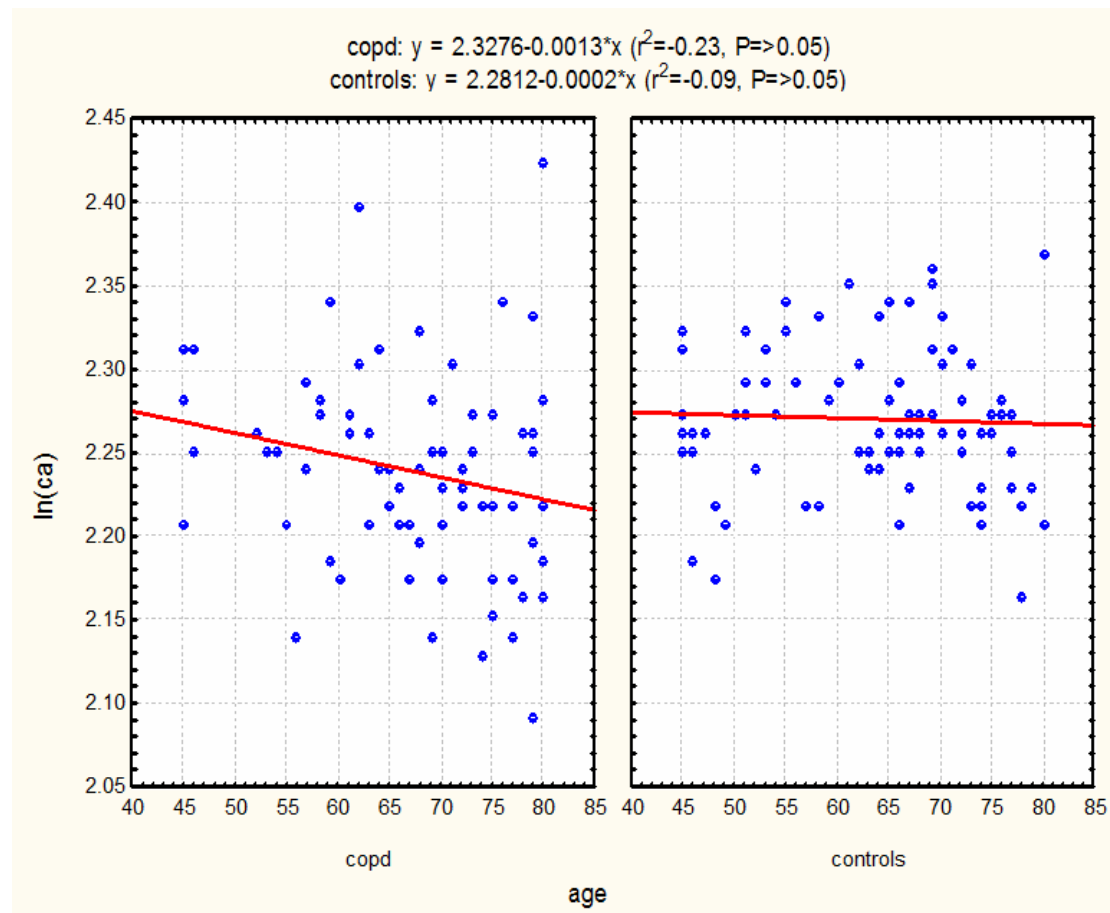
Γ.



Εικόνα 1Γ: Συσχέτιση της Ωχρινοτρόπου Ορμόνης (LH) με την ηλικία, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 1.

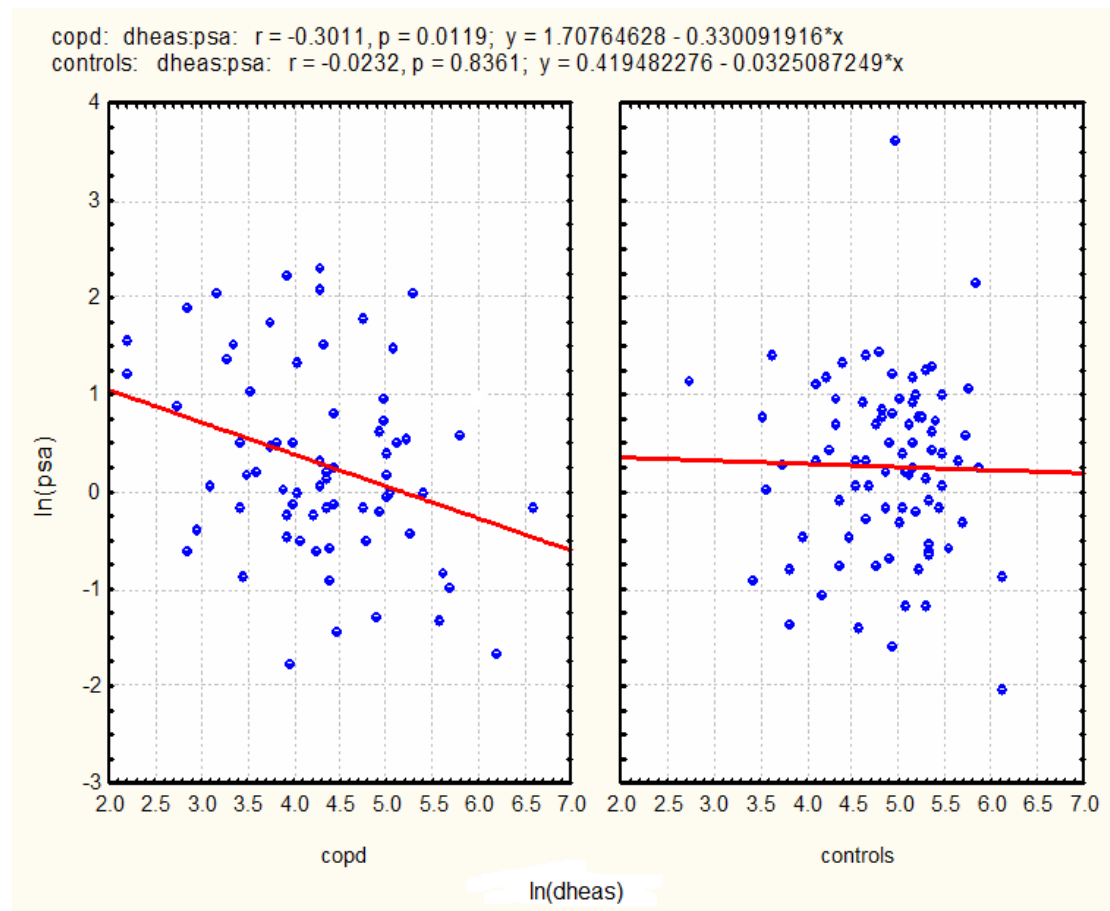
Δ.



Εικόνα 1Δ: Συσχέτιση των επιπέδων Ασβεστίου (Ca) με την ηλικία, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 2.

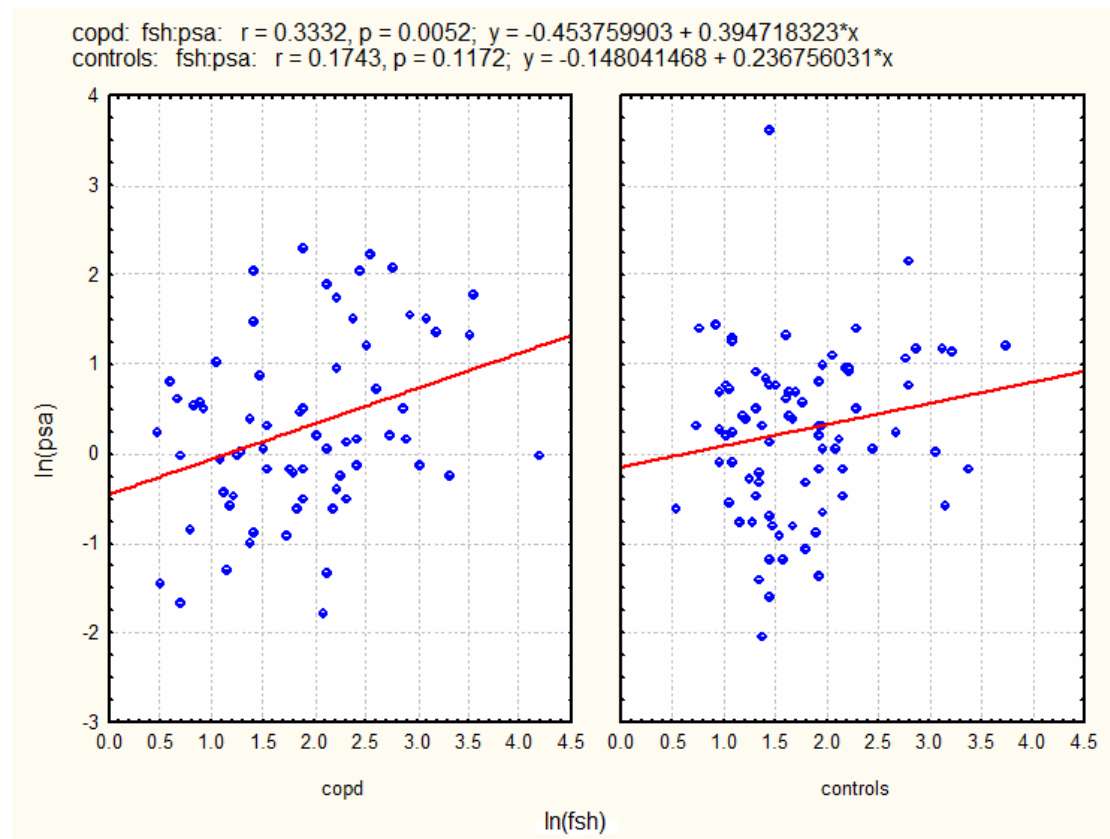
A.



Εικόνα 2Α: Συσχέτιση του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) με τα επίπεδα της Θεϊκής Δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S), στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 2.

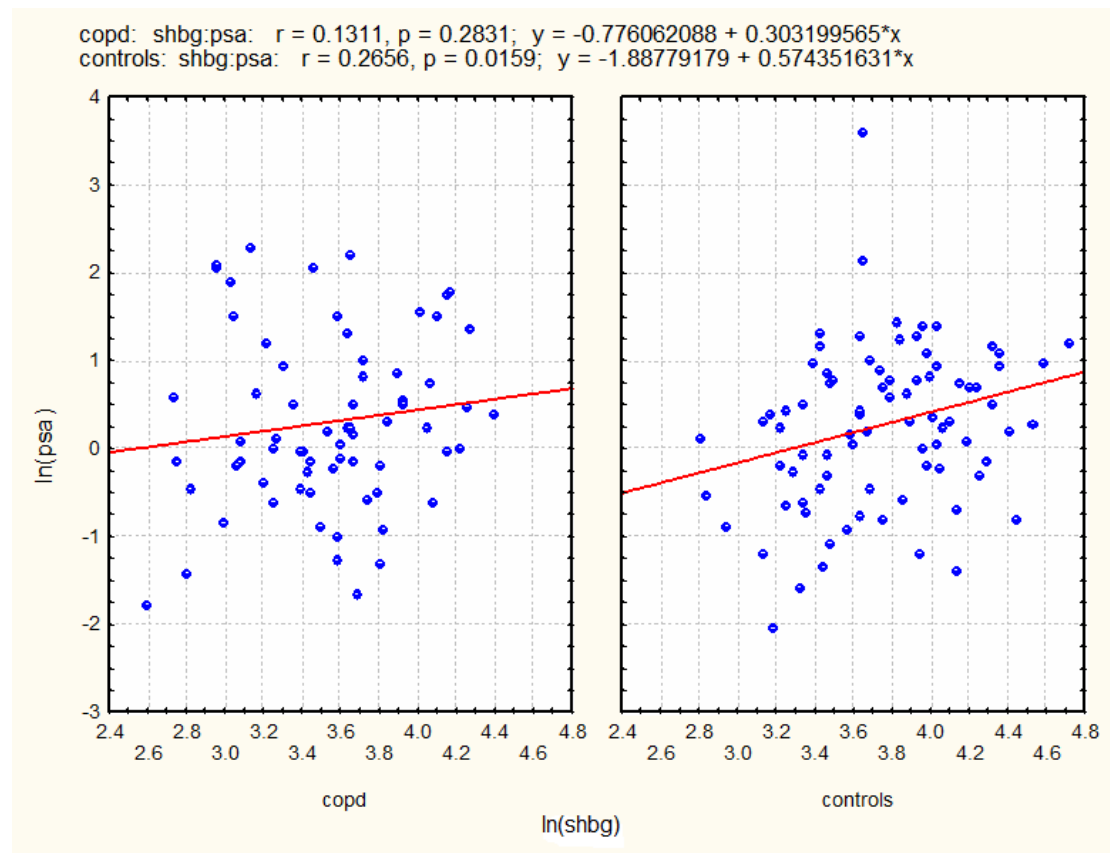
B.



Εικόνα 2B: Συσχέτιση του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) με τα επίπεδα της Ωθουλακιοτρόπου Ορμόνης (FSH), στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 2.

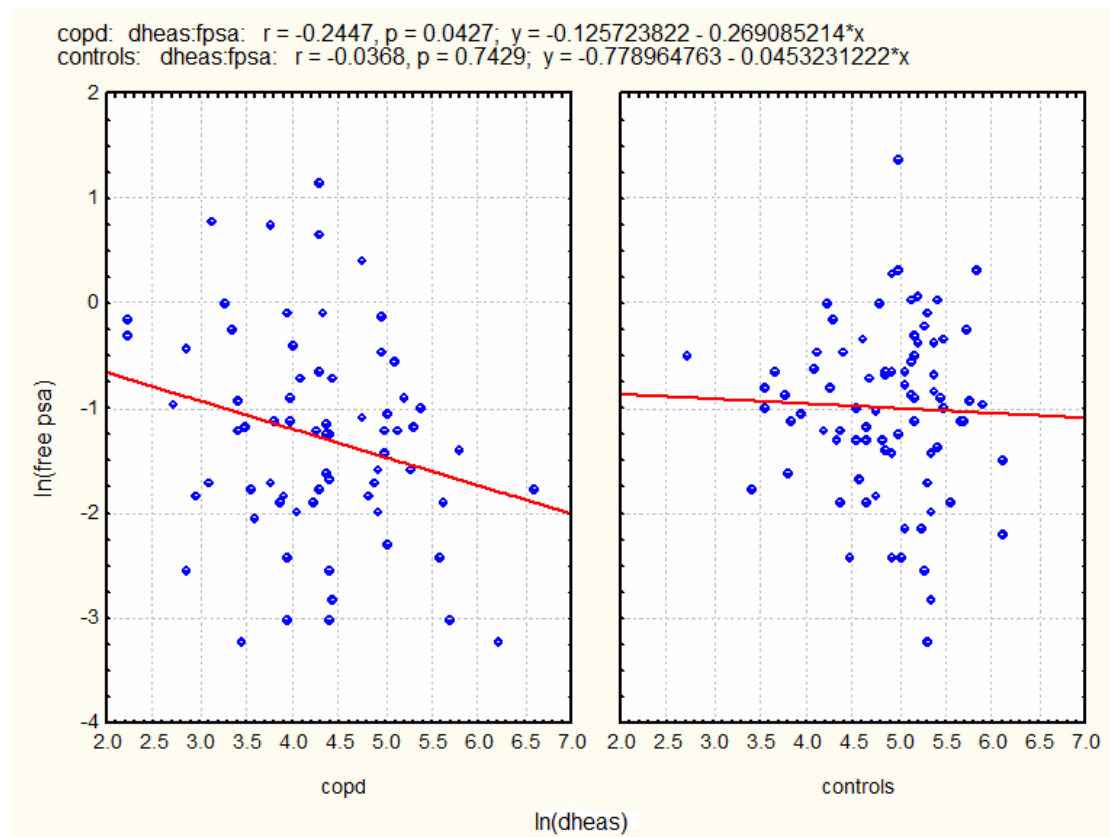
Γ.



Εικόνα 2Γ: Συσχέτιση του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) με τα επίπεδα της Δεσμευτικής Σφαιρίνης Ορμονών Φύλου (SHBG), στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 3.

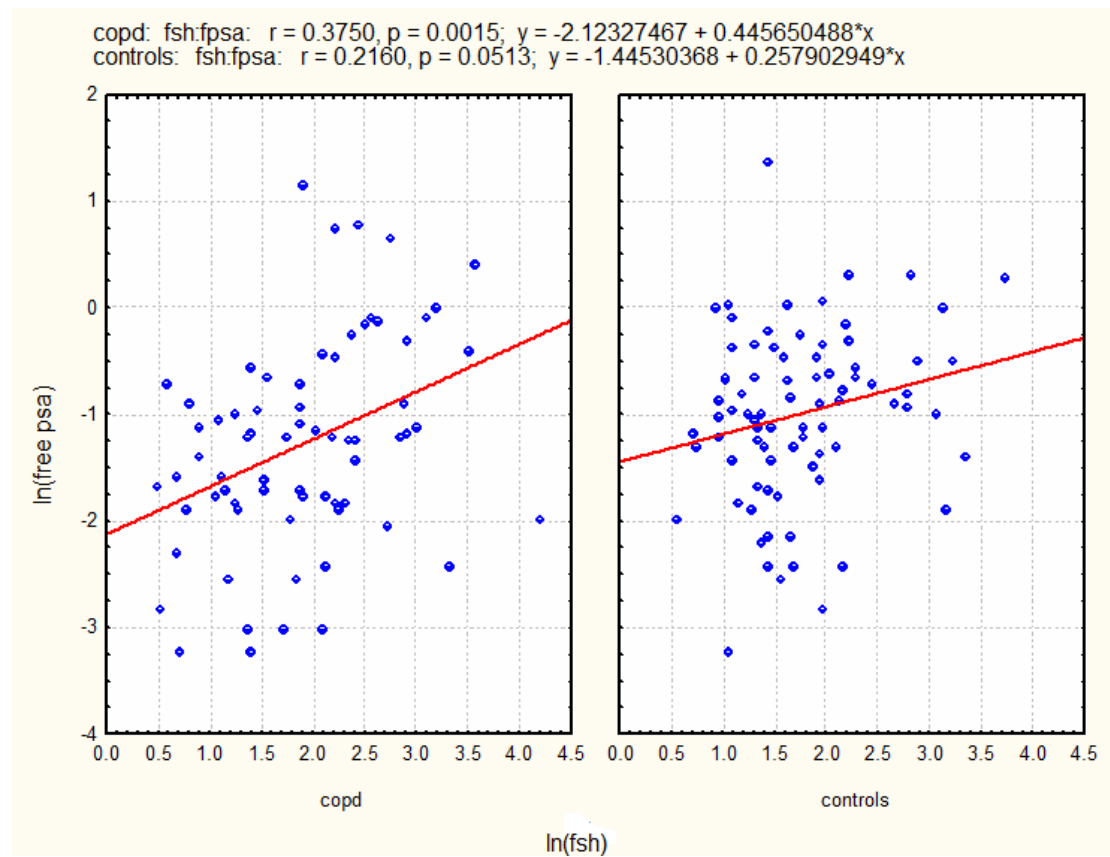
A.



Εικόνα 3Α: Συσχέτιση του ελεύθερου PSA (free-PSA) με τα επίπεδα της Θειϊκής Δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S), στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 3.

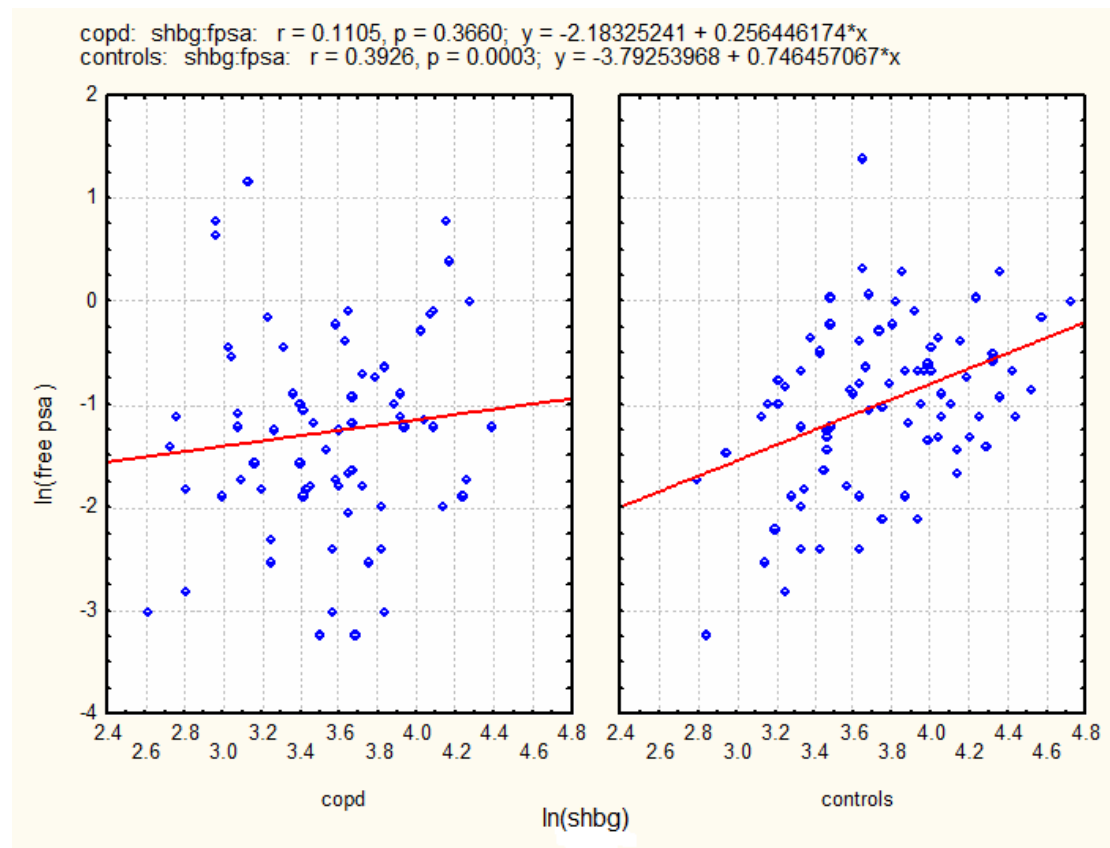
B.



Εικόνα 3B: Συσχέτιση του ελεύθερου PSA (free-PSA) με τα επίπεδα της Ωοθυλακιοτρόπου Ορμόνης (FSH), στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

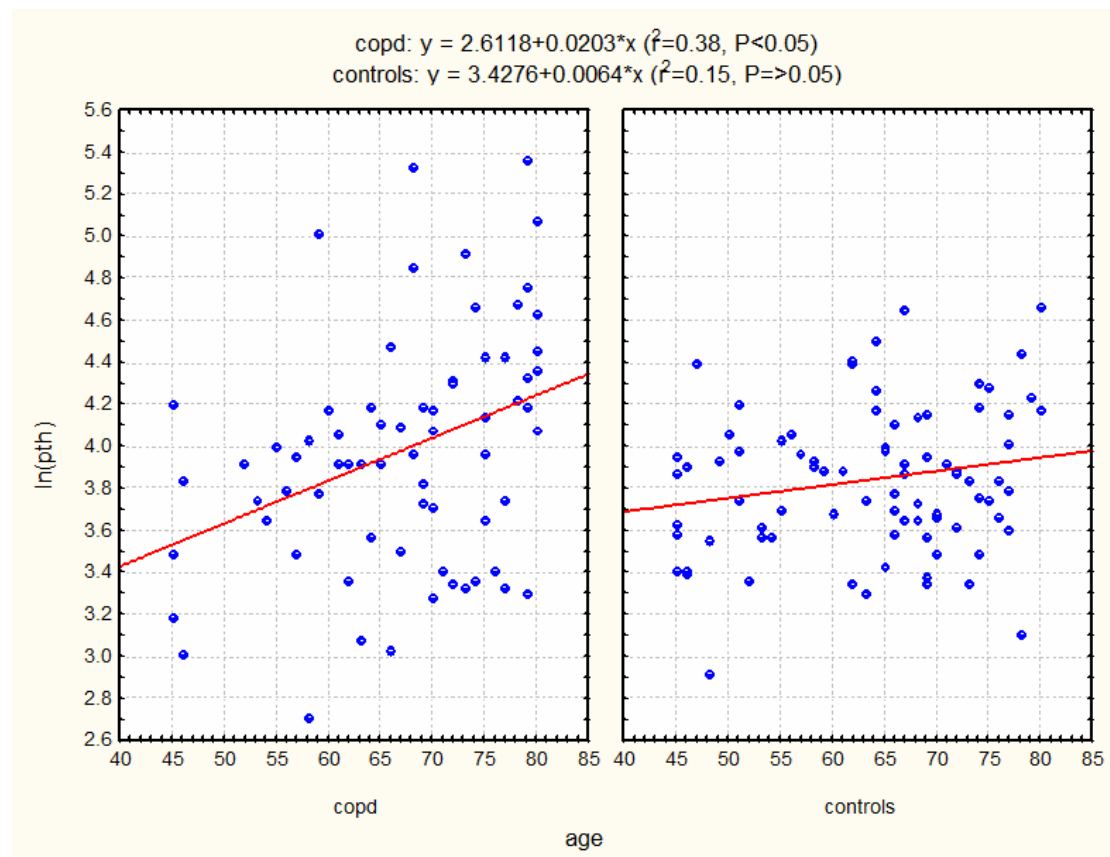
Εικόνα 3.

Γ.



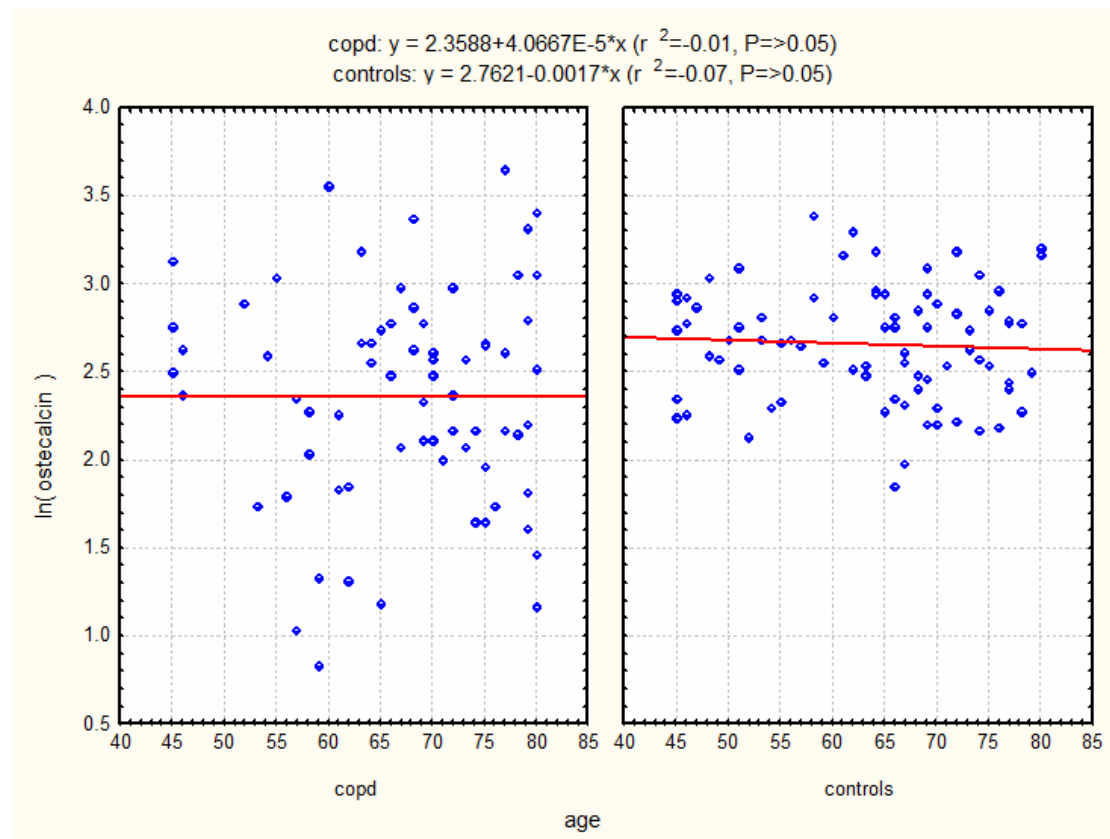
Εικόνα 3Γ: Συσχέτιση του ελεύθερου PSA (free-PSA) με τα επίπεδα της Δεσμευτικής Σφαιρίνης Ορμονών Φύλου (SHBG), στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 4.



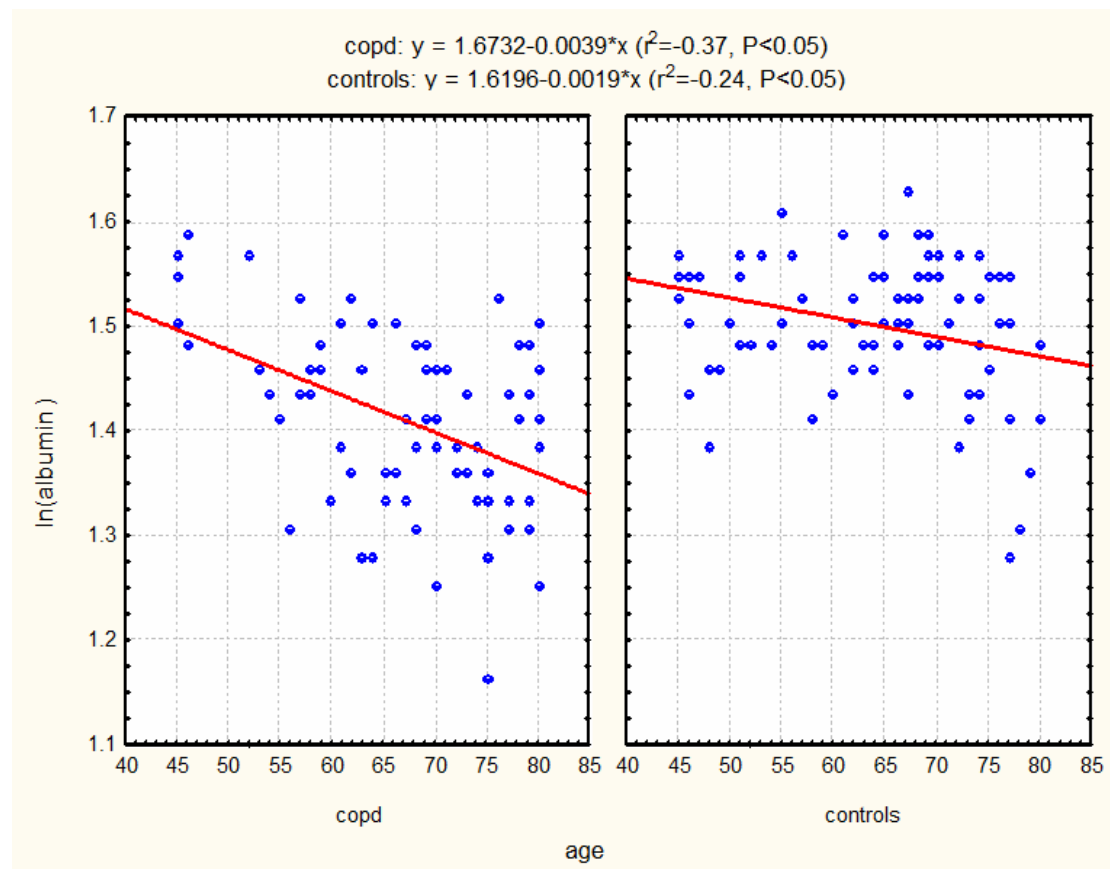
Εικόνα 4: Συσχέτιση της Παραθορμόνης (PTH) με την ηλικία, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 5.



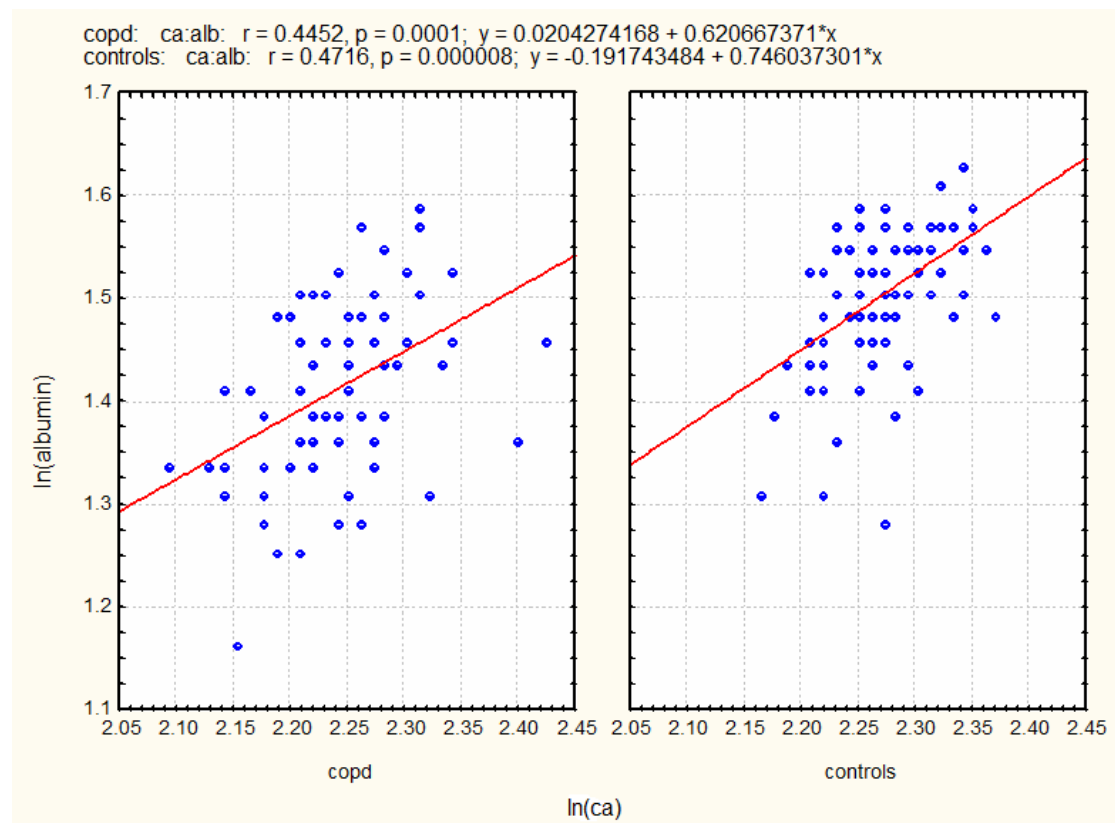
Εικόνα 5: Συσχέτιση των επιπέδων Οστεοκαλσίνης με την ηλικία, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 6.



Εικόνα 6: Συσχέτιση των επιπέδων Αλβουμίνης με την ηλικία, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

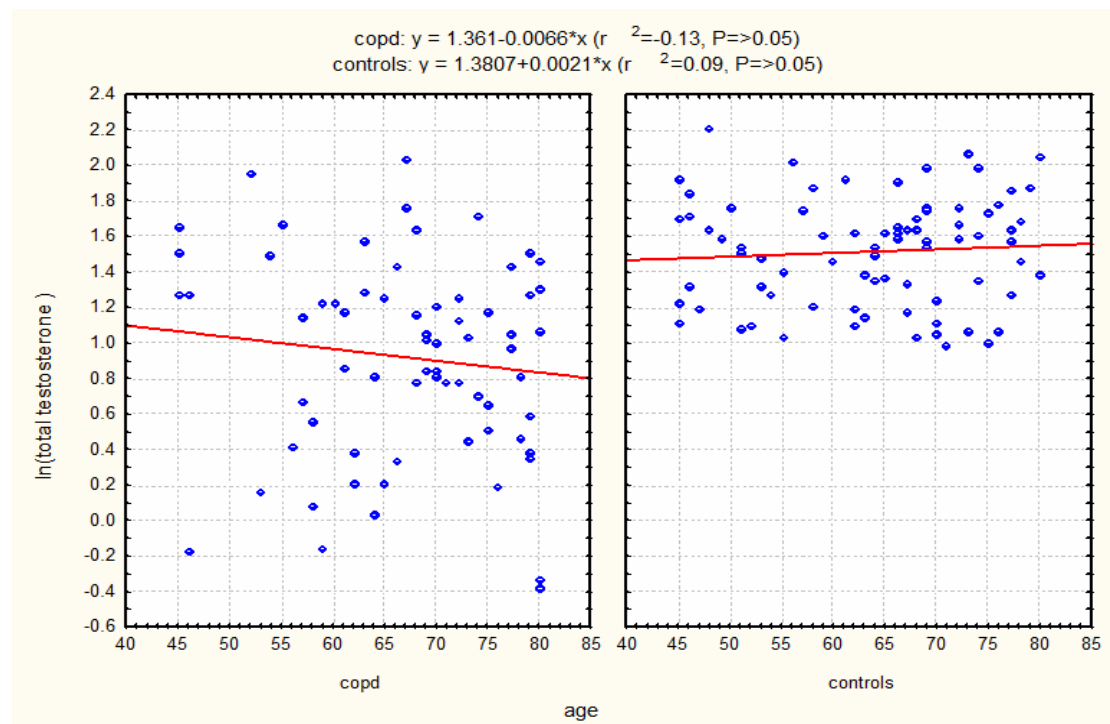
Εικόνα 7.



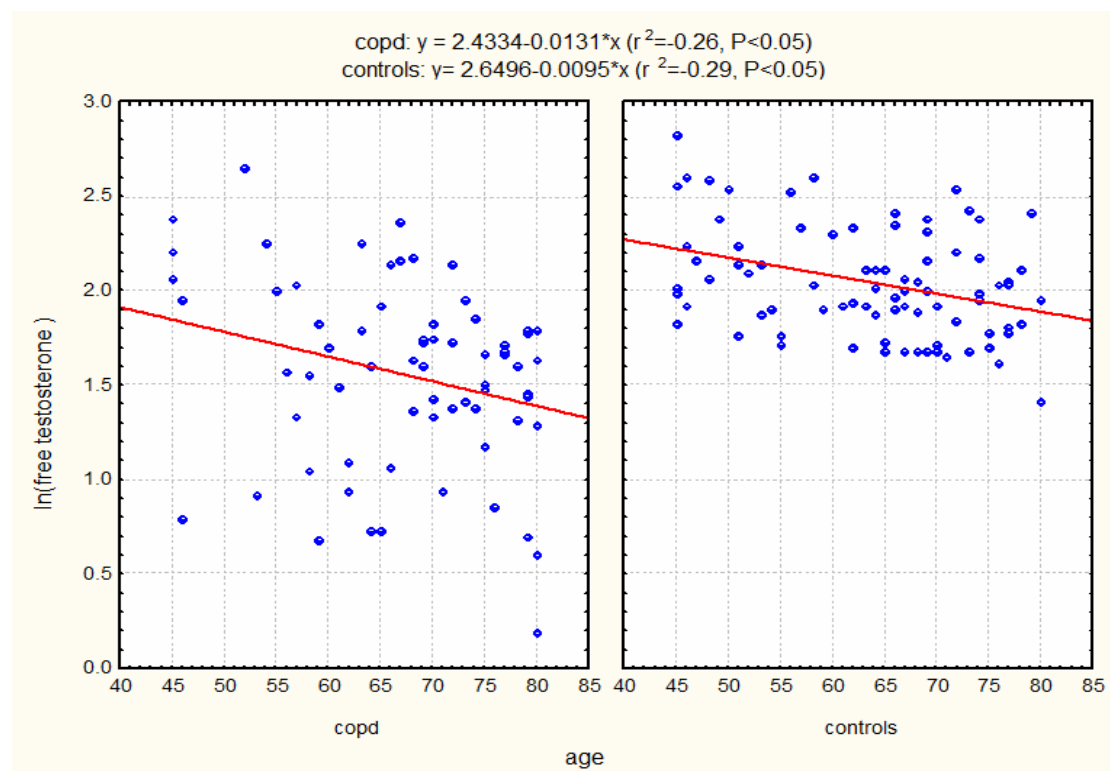
Εικόνα 7: Συσχέτιση της Αλβουμίνης με τα επίπεδα Ασβεστίου, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 8.

A.



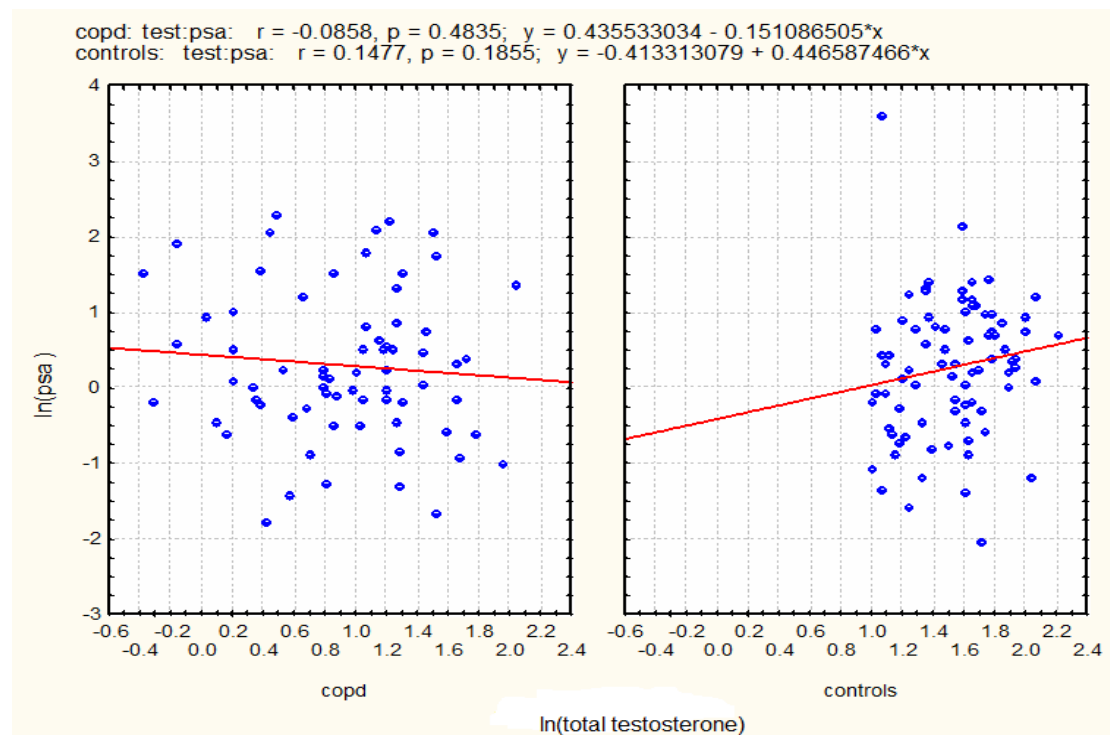
B.



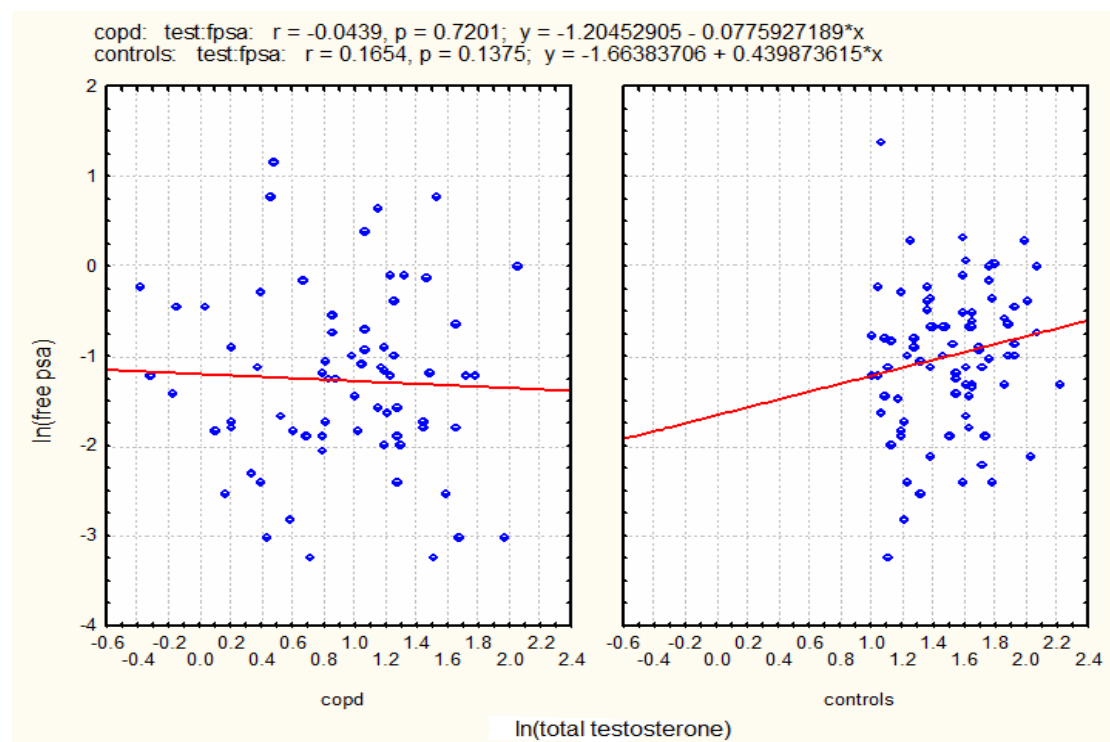
Εικόνα 8: Συσχέτιση των επιπέδων **A.** της ολικής τεστοστερόνης (T) και **B.** της ελεύθερης τεστοστερόνης (free-T), με την ηλικία, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 9.

A.

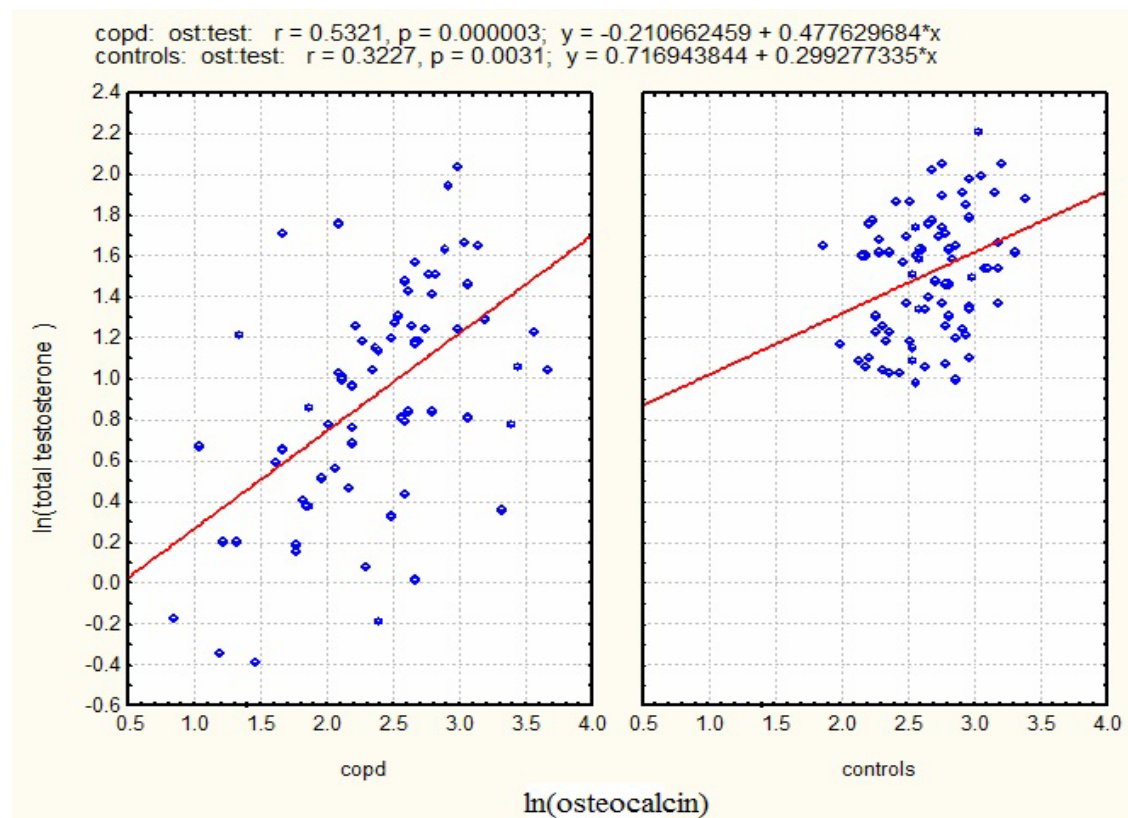


B.



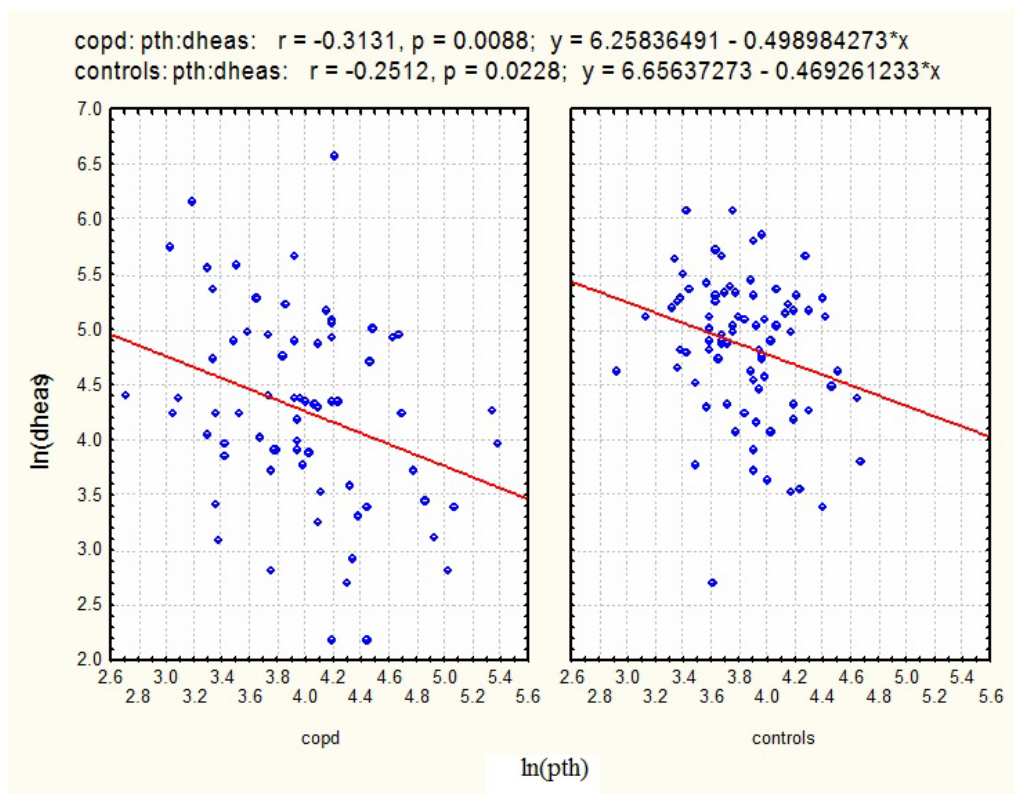
Εικόνα 9: Συσχέτιση των επιπέδων **A.** του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και **B.** του ελεύθερου PSA (free-PSA), με τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 10.



Εικόνα 10. Συσχέτιση της Ολικής Τεστοστερόνης (T) με τα επίπεδα Οστεοκαλσίνης, στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

Εικόνα 11.



Εικόνα 11. Συσχέτιση της Θεϊκής Δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) με τα επίπεδα Παραθορμόνης (PTH), στις δύο ομάδες: ομάδα ασθενών με ΧΑΠ - ομάδα ελέγχου

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής, διερευνήθηκε το ορμονικό προφίλ ανδρών ασθενών με ΧΑΠ (ομάδα ΧΑΠ) σε σύγκριση με εκείνο ανδρών εθελοντών με φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων, αντίστοιχης ηλικίας (ομάδα ελέγχου).

Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι:

(i) στατιστικά σημαντική διαφορά στο ανδρικό ορμονικό προφίλ του πληθυσμού της μελέτης, μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και της ομάδας ελέγχου, όπως αναδείχθηκε μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ηλικία ή τη σοβαρότητα της νόσου,

(ii) στους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ τα επίπεδα της Οστεοκαλσίνης και του Ασβεστίου στατιστικά σημαντικά μειώθηκαν, ενώ τα επίπεδα της Παραθορμόνης στατιστικά σημαντικά αυξήθηκαν, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου,

(iii) οι ασθενείς με ΧΑΠ μεγαλύτερης ηλικίας (ηλικίας > 60 ετών) παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ελεύθερου PSA (free-PSA) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η τέταρτη κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως (2), θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα “χρόνιο σύνδρομο” συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (301) που επηρεάζει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων.

Ως ένα χρόνιο σύνδρομο, η ΧΑΠ συνδέεται με την πρόωρη γήρανση και την ενδοκρινική δυσλειτουργία (251).

Συγκεκριμένα, η ΧΑΠ στους άνδρες έχει συσχετιστεί με έλλειψη Τεστοστερόνης (T), αλλιώς γνωστή ως Όψιμης Εμφάνισης Υπογοναδισμός (Late Onset Hypogonadism: LOH) (256, 212).

Αν και η συσχέτιση δεν σημαίνει την αιτιώδη συνάφεια, η υποξαιμία, η υπερκαπνία, τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και η θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή, που αποτελούν χαρακτηριστικά γνωρίσματα στην κλινική εικόνα και την παθοφυσιολογία της ΧΑΠ, μπορεί να οδηγήσουν σε υπογοναδισμό και να επιδεινώσουν την ποιότητα της ζωής του ασθενούς (299). Μολοταύτα, η απώλεια μυϊκής μάζας, η οστεοπόρωση, οι ανοσολογικές μεταβολές, η μειωμένη ενέργεια και ζωτικότητα, η καρκινογένεση, αποτελούν συνέπειες του ίδιου του υπογοναδισμού (300,246) ο Όψιμης Εμφάνισης Υπογοναδισμός (LOH) μπορεί να επιδεινώσει τις συστηματικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ καθιστώντας πιο δύσχερής τη σωματική άσκηση και την ποιότητα ζωής (299). Ως εκ τούτου τα κλινικά συμπτώματα των ασθενών με ΧΑΠ ταιριάζουν στο προφίλ του υπογοναδισμού. Το γεγονός αυτό προκάλεσε το ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης, τη λειτουργική επίδραση και πιθανή θεραπεία αυτής της ορμονικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, λίγα δεδομένα είναι γνωστά για τη σχέση της μείωσης των επιπέδων των ορμονών του φύλου και της ΧΑΠ.

Στην μελέτη αυτή επιδιώξαμε να εκτιμήσουμε τις μεταβολές της ορμονικής κατάστασης, ανάλογα με την ηλικία και τη σοβαρότητα της ΧΑΠ, μεταξύ των δύο ομάδων.

Στη συνολική στατιστική ανάλυση, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση της Ολικής Τεστοστερόνης (T), της ελεύθερης Τεστοστερόνης (free-T), της Δεσμευτικής Σφαιρίνης Ορμονών Φύλου (SHBG) και της Θεϊκής

Δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) των ασθενών με ΧΑΠ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτής της ενδοκρινολογικής διαταραχής σε ασθενείς με ΧΑΠ, από τα μέχρι τώρα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι κατά μέρη ελλιπής και ασαφής.

Στους άνδρες, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τη γήρανση μπορεί να είναι υπεύθυνοι για τη μείωση των επιπέδων της Ολικής Τεστοστερόνης (T). Συγκεκριμένα, ο εμφανιζόμενος υπογοναδισμός στη ΧΑΠ εξαιτίας της γήρανσης, μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη ανταπόκριση των όρχεων στην Ωχρινοτρόπο Ορμόνη (LH) ή σε μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης της υπόφυσης στην ορμόνη GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) (297). Άλλωστε, η ίδια η ΧΑΠ, που θεωρείται ασθένεια “επιταχυνόμενης γήρανσης” (302), μπορεί να προκαλέσει υπογοναδισμό. Μολοταύτα, αξίζει να σημειωθεί ότι στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα της Ολικής Τεστοστερόνης (T) και της ελεύθερης Τεστοστερόνης (free-T) μειώνονται ακόμα και στην ομάδα των νεώτερων ασθενών με ΧΑΠ (ηλικίας $\leq$ 60 ετών), γεγονός που αναδεικνύει πιθανώς και άλλους ανοσολογικούς μηχανισμούς εκτός από εκείνους που σχετίζονται με την ηλικία.

Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει τη σημαντική μείωση της ενδογενούς απελευθέρωσης τεστοστερόνης (T) σε ασθενείς με ΧΑΠ και σοβαρά μειωμένη πνευμονική λειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ κατά GOLD, η συνεχής θεραπεία με οξυγόνο μπορεί να αναστρέψει και να επαναφέρει στα φυσιολογικά επίπεδα τις τιμές της τεστοστερόνης (T) (303). Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι ασθενείς με ΧΑΠ και υπογοναδισμό έχουν σημαντική ατροφία των κυττάρων Leydig, λόγω υποξικής αναστολής της έκκρισης της

υποφυσιακής γοναδοτροπίνης (255). Μολοταύτα, στην παρούσα ερευνητική μελέτη, τα επίπεδα της Ωχρινοτρόπου Ορμόνης (LH) στους ασθενείς με ΧΑΠ προχωρημένης ηλικίας (ηλικίας > 60 ετών) ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε ένα πιθανό μηχανισμό ανάδρομης ρύθμισης της έκκρισης γοναδοτροπίνης (feedback regulation). Ωστόσο, στη μελέτη Tromsø, ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα ή εμφύσημα δεν είχαν χαμηλά επίπεδα Ολικής Τεστοστερόνης (T) (287). Σύμφωνα με τη μελέτη Tromsø υποστηρίζεται η υπόθεση ότι δεν είναι η ασθένεια (ΧΑΠ) αυτή καθ'αυτή (*per se*), αλλά η μειωμένη πνευμονική λειτουργία (υποξυγοναιμία, υπερκαπνία, απόφραξη των αεραγωγών) που επηρεάζει τα επίπεδα της ορμόνης (251). Στους ασθενείς με ΧΑΠ της παρούσας μελέτης μετά την προσαρμογή των δεδομένων του πληθυσμού της μελέτης σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ενδογενούς απελευθέρωσης τεστοστερόνης (T). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα της Ωχρινοτρόπου Ορμόνης (LH) ήταν αυξημένα στους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ ($FEV_1 < 50\%$ της προβλεπόμενης) σε σύγκριση με τους ασθενείς με μέτρια απόφραξη των αεραγωγών ($FEV_1 \geq 50\%$ της προβλεπόμενης). Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνει την υπόθεση της μελέτης Tromsø αναδεικνύοντας την απόφραξη των αεραγωγών και τη σοβαρότητα της ίδιας της νόσου ως σημαντικό παράγοντα ρύθμισης των ορμονικών επιπέδων στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Δεδομένου ότι η οστεοπόρωση είναι πολύ συχνή στη ΧΑΠ (301) αξιολογήσαμε επίσης τις παραμέτρους που εμπλέκονται στο μεταβολικό κύκλο του οστίτη ιστού και διερευνήσαμε τη σχέση με τη βαρύτητα της νόσου, το ορμονικό προφίλ και την ηλικία των ασθενών με ΧΑΠ. Ωστόσο,

προηγούμενες μελέτες δεν αναφέρουν καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση της μειωμένης οστικής πυκνότητας (BMD) με χαμηλά επίπεδα Ολικής Τεστοστερόνης (T) σε ασθενείς με ΧΑΠ (251). Στην παρούσα μελέτη, μετρήθηκαν τα επίπεδα των παραμέτρων του οστικού μεταβολισμού στους ασθενείς με ΧΑΠ και στους εθελοντές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία και οι μετρήσεις προσαρμόστηκαν σύμφωνα με την ηλικία και τη σοβαρότητα της νόσου: τα επίπεδα της Οστεοκαλσίνης ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ τα επίπεδα της Παραθορμόνης (PTH) ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ΧΑΠ, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα της Παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν περαιτέρω στους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ ($FEV1 < 50\%$ της προβλεπόμενης), γεγονός που υποδηλώνει ότι η βαρύτητα της ίδιας της ασθένειας αποτελεί πιθανώς τον αιτιολογικό παράγοντα για την μεταβολή των ορμονικών επιπέδων.

Έχει αναγνωριστεί ότι μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων, η ηλικία και το κάπνισμα μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) και του ελεύθερου PSA (free-PSA) (304). Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα επίπεδα του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) και του ελεύθερου PSA (free-PSA) ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους νυν και πρώην καπνιστές, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές που δεν είχαν καπνίσει ποτέ (305-307). Μια αντίστροφη συσχέτιση έχει αναφερθεί μεταξύ του καπνίσματος και του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA), η οποία αναδείχθηκε οριακά σημαντική στη στατιστική ανάλυση (308). Ο Gray MA και οι συνεργατές του, στη μελέτη τους, συμπέραναν ότι αυτή η αντίστροφη συσχέτιση ίσχυε μόνο για το ελεύθερο PSA (free-PSA) αλλά όχι για το Ειδικό

Προστατικό Αντιγόνο (PSA) (309). Ως συνεπακόλουθο αυτών των μελετών, ο Watters JL και οι συνεργάτες του συμπέραναν ότι οι καπνιστές ή πρώην καπνιστές έχουν χαμηλό κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη (310).

Στην παρούσα μελέτη, είναι η πρώτη φορά όπου έγινε συσχέτιση των τιμών του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) και του ελεύθερου PSA (free-PSA) των ασθενών με ΧΑΠ με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου, μετά την προσαρμογή των αποτελεσμάτων με την ηλικία και τη σοβαρότητα της νόσου. Είναι αξιοσημείωτο στη μελέτη μας, ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ μεγαλύτερης ηλικίας (ηλικίας > 60 ετών) παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ελεύθερου PSA (free-PSA) σε σύγκριση με την αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα των υγιών εθελοντών (Ομάδα ελέγχου). Ωστόσο, δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά για τις τιμές του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) ή του ελεύθερου PSA (free-PSA) μεταξύ των ομάδων μετά την προσαρμογή των δεδομένων σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου. Τα επίπεδα του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) ή του ελεύθερου PSA (free-PSA) παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τη Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου (SHBG). Θα πρέπει να επισημανθεί, ότι έχει αναφερθεί άνδρες καπνιστές να έχουν αυξημένα επίπεδα της Δεσμευτικής Σφαιρίνης Ορμονών Φύλου (SHBG) (311). Εντούτοις, τα αίτια για τη σχέση του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) με το κάπνισμα παραμένουν ασαφή και τα ευρήματά μας σε ασθενείς με ΧΑΠ αναφέρονται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία. Εφόσον το κάπνισμα μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του ελεύθερου PSA (free-PSA), θα μπορούσε να προταθεί μια τροποποίηση των τιμών αναφοράς (cut-off τιμές) του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA), ανάλογα με τον αριθμό τσιγάρων και τη συχνότητα της καπνιστικής συνήθειας

(smoking status), ώστε να ενισχυθεί η ακρίβεια της εξέτασης (306). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αλλά και με τα μέχρι τώρα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία, σε άνδρες ασθενείς με ΧΑΠ ηλικίας > 60 ετών θα μπορούσε να προταθεί ένα χαμηλότερο όριο (cut-off) τιμών του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) που επιβάλλουν βιοψία του προστάτη, όταν το PSA αυξάνεται σημαντικά. Για το σκοπό αυτό, η ηλικία των αρρένων ασθενών με ΧΑΠ μπορεί να βοηθήσει στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του προστάτη (PSA-based screening test) με μεγαλύτερη ακρίβεια.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δείχνει ότι σε άνδρες ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) παρατηρούνται μεταβολές στην ορμονική τους κατάσταση και οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία (ηλικία > 60 ετών) και τη μειωμένη πνευμονική λειτουργία ($FEV_1 < 50\%$ της προβλεπόμενης).

Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να έχουν πιθανές επιπτώσεις στη χρήση των δοκιμασιών προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του προστάτη (PSA-based screening tests) στον ανδρικό πληθυσμό ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), προχωρημένης ηλικίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Επίκεντρο στην παθοφυσιολογία και θεραπεία στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελούν οι πνεύμονες. Ωστόσο, η ΧΑΠ συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονή που εντείνεται κατά τη διάρκεια της προόδου της νόσου ή στις παροξύνσεις. Η συστηματική φλεγμονή της ΧΑΠ εμπλέκεται με τις ορμονικές διαταραχές του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων, σε πολλαπλά επίπεδα, που επιβαρύνουν την πρόγνωση της νόσου.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Ένα σύνολο από 69 άνδρες ασθενείς με ΧΑΠ (ομάδα ΧΑΠ) και 82 άνδρες εθελοντές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία (ομάδα ελέγχου), εισήχθησαν στη μελέτη. Αμφότερες οι ομάδες χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες ανάλογα με την ηλικία ≤ 60 ετών και > 60 ετών. Η σοβαρότητα της νόσου διερευνήθηκε επίσης χωρίζοντας τους ασθενείς με ΧΑΠ σε δύο υποομάδες: i) εκείνους που παρουσιάζουν $FEV_1 < 50\%$ της προβλεπόμενης και ii) εκείνους με $FEV_1 \geq 50\%$ της προβλεπόμενης. Διερευνήσαμε την ορμονική κατάσταση των ανδρών ασθενών με ΧΑΠ (ομάδα ΧΑΠ) σε σύγκριση με εκείνη των ανδρών εθελοντών με φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων, αντίστοιχης ηλικίας (ομάδα ελέγχου) και τη σχέση μεταξύ υπογοναδισμού και σοβαρότητας της νόσου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στη συνολική ανάλυση, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση στην Ολική Τεστοστερόνη (T) ($p < 0.001$) και την ελεύθερη Τεστοστερόνη (free-T) ($p < 0.001$), στη Δεσμευτική Σφαιρίνη Ορμονών Φύλου (SHBG) ($p = 0.004$), στη Θεϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) ($p < 0.001$), στην Οστεοκαλσίνη ($p < 0.001$) των ασθενών με ΧΑΠ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ τα επίπεδα της Ωχρινοτρόπου Ορμόνης (LH) αυξήθηκαν

στατιστικά σημαντικά ($p=0.012$). Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση στους δείκτες (ορού) του ορμονικού προφίλ και του οστικού μεταβολισμού των ασθενών με ΧΑΠ, ανάλογα με την ηλικία ή τη σοβαρότητα της νόσου. Οι ασθενείς με ΧΑΠ ηλικίας > 60 ετών παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ελεύθερου PSA (free-PSA), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Σε άνδρες ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρούνται μεταβολές στην ορμονική τους κατάσταση και οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία (ηλικία > 60 ετών) και τη μειωμένη πνευμονική λειτουργία ($FEV1 < 50\%$ της προβλεπόμενης). Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να έχουν επιπτώσεις στη χρήση των δοκιμασιών (μέτρηση PSA) προληπτικού ελέγχου για καρκίνο του προστάτη, στον ανδρικό πληθυσμό ασθενών με ΧΑΠ, προχωρημένης ηλικίας.

ABSTRACT

The current pathophysiology and medical treatment in COPD are predominantly focused on the lung. However, COPD is accompanied by systemic inflammation that intensifies during disease progress or exacerbations. The systemic inflammation of COPD has been implicated in the hypothalamic–pituitary–testicular axis hormonal manifestations at multiple levels, associated with poor clinical outcomes.

METHODS: A total of 69 male COPD patients (COPD group) and 82 male volunteers with normal pulmonary function tests (control group), were enrolled to the study. Both groups were divided into two subgroups according to their age: ≤ 60 years and > 60 years. The disease severity was also investigated by dividing the COPD patients into two subgroups: i) those exhibiting $FEV_1 < 50\%$ predicted and ii) those with $FEV_1 \geq 50\%$ predicted. We compared the hormonal status between male COPD patients and age-matched control subjects and the relationship between hypogonadism and disease severity.

RESULTS: In the overall analysis, there was a significant reduction in total Testosterone ($p < 0.001$) and free Testosterone ($p < 0.001$), SHBG ($p = 0.004$), DHEAS ($p < 0.001$), Osteocalcin ($p < 0.001$) of COPD patients compared to the control group, whereas LH was significantly increased ($p = 0.012$). There was a significant decline in the hormonal profile and bone turnover serum markers in the COPD patients of our study population, stratified by the age or disease severity. COPD patients with age > 60 years have shown significant lower free PSA, compared to the control group.

CONCLUSION: Male hormonal status alterations are present in COPD and they are related with older age (>60 years) and poorer lung function ($FEV_1 < 50\%$ predicted). This may have implications for the use of the PSA-based screening tests in the elderly male population with COPD.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Revised 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org>
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006;27(2):397-412.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.
4. World Health Organization (WHO). Available from: <http://www.who.int>
5. World Bank/WHO Global Burden of Disease Study. Available from: http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease
6. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006;28:523-32.
7. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology 2004;9:458-65.
8. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005;366:1875-81.
9. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chest 2007;131:29-36.
10. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370:741-50.
11. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
12. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009.

13. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498- 504.
14. Murray CJL, Lopez AD, editors. In: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
15. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43:167-88.
16. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.
17. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
18. Hill AT, Bayley D., Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:893-8.
19. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(2):530-534.
20. Pesci A, Balbi B, Majori M, Cacciani G, Bertacco S, Alciato P et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12(2):380-386.
21. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112(2):505-510.
22. Mueller R, Chanez P., Campbell AM, Bousquet J., Heusser C., Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996; 90:79-85.
23. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.

24. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007;4:225-36.
25. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009;64:216-23.
26. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106:1902-8.
27. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD. ATS-ERS 2004.
28. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
29. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
30. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
31. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
32. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
33. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
34. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.
35. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221-8.

36. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
37. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
38. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65:161-71.
39. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
40. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42:241-9.
41. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
42. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
43. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-51.
44. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-35.
45. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
46. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.

47. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27:446-7.
48. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
49. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14:740-7.
50. Oroczo-Levi M, Garcia -Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
51. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
52. Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor airpollution from household solid fuel use. In: Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, M., Murray, C. J., eds. *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. Geneva: World Health Organization; 2004.
53. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row, London WC1B HLD, UK 2004:URL: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.
54. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilmann A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:649-56.
55. Liu S, Zhou Y, Wang X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889-97.
56. Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, Ezzati M, Viegli G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:577-90.
57. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:289-98.

58. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.
59. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
60. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
61. De Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
62. Crothers K HL, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:388-95.
63. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.
64. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993;152:55-8.
65. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
66. Svanes C, Sunyer J, Plana E. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.
67. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
68. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1419-24.
69. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1009-14.

70. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. Chronic obstructive pulmonary disease. Toronto: WB Saunders Co; 1991:357-63.
71. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:665-78.
72. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.
73. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:893-8.
74. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
75. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.
76. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
77. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:930-4.
78. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
79. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
80. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
81. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.

82. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
83. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
84. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995:419-45.
85. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
86. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.
87. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105:1411-9.
88. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:747-51.
89. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
90. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008;102:1511-20.
91. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-21.
92. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive

- pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65:354-62.
93. Bellia V, Foresi A, Bianco S, et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002;96:881-9.
94. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008;134:255-62.
95. Van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15:878-85.
96. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.
97. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
98. Van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991;46:355-9.
99. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
100. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [published erratum appears in *Eur Respir J* 1997 Jul;10(7):1696]. *Eur Respir J* 1997;10:815-21.
101. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357-62.

102. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-69.
103. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-4.
104. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010;11:149.
105. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55:289-94.
106. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
107. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
108. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD002876.
109. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
110. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1084-91.
111. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.

112. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
113. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
114. Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
115. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113:263S-8S.
116. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
117. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone/salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
118. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
119. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
120. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:497-508.
121. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58 (RR08):1-52.

122. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
123. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
124. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
125. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (RR-08):1-24 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>.
126. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule. United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-4.
127. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
128. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994:621-33.
129. Siafakas NM, Celli BR. Overall management of stable chronic obstructive Pulmonary disease. In: *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Edited by N.M. Siafakas. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 258-265.
130. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;28:3244-54.
131. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington DC: American Medical Association; 1994.
132. Glynn TJ, Manley MW. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1990.

133. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990;339:11-25.
134. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W, Webster P. Meta-analytic review of the efficacy of smoking cessation interventions. *Drug and Alcohol Review* 1994;13:157-70.
135. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152:518-21.
136. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321:355-8.
137. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006;130:334-42.
138. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-9.
139. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
140. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
141. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
142. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003793.
143. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of homebased pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:869-78

144. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
145. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
146. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005305.
147. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003793.
148. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.
149. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
150. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
151. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-18.
152. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
153. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.
154. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
155. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.

156. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:262-7.
157. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
158. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
159. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2009;4:233-43.
160. Sint T, Donohue JF, Ghio AJ. Ambient air pollution particles and the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Inhalation toxicology* 2008;20:25-9.
161. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011;66:591-6.
162. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:101-24.
163. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
164. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
165. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990;8:289-92.
166. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, et al. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1:536-9.

167. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
168. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:698-703.
169. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
170. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004403.
171. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;133:756-66.
172. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5462.
173. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
174. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003;326:185.
175. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1701-7.

176. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
177. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
178. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
179. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
180. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234-41.
181. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797-99.
182. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
183. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
184. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
185. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
186. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
187. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
188. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
189. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22-9.

190. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008;102:651-7.
191. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-93.
192. Jorgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 122–127.
193. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167:60-7.
194. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S.
195. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010;65:229-34.
196. L. J. Gooren. Late-onset hypogonadism. *Frontiers of Hormone Research* 2009;37:62–73.
197. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009;55:121–30.
198. A.Morales and J. L. Tenover. Androgen deficiency in the aging male: when, who, and how to investigate and treat. *Urologic Clinics of North America* 2002;29:975–982.
199. G. V. Frajese, M. U. deMartino, E. Calcagni et al. The epidemiology of partial androgen deficiency in aging men (PADAM). *Journal of Endocrinological Investigation* 2005;28:3-7.
200. A.Morales, C. C. Schulman, J. Tostain, and F. C. W. Wu. Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) needs to be named appropriately—the importance of accurate terminology. *European Urology* 2006;50:407–409.
201. M. Matsumoto. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *The Journals of Gerontology A* 2002;57:M76–M99.

202. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762–9.
203. S. M. Harman, E. J. Metter, J. D. Tobin, J. Pearson, and M. R. Blackman. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:724–731.
204. F. C. W. Wu, A. Tajar, J. M. Beynon et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:123–135.
205. A. B. Araujo, A. B. O'Donnell, D. J. Brambilla et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts male aging study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89:5920–5926.
206. A. B. Araujo, G. R. Esche, V. Kupelian et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:4241–4247.
207. S. Y. S. Wong, D. C. C. Chan, A. Hong, and J. Woo. Prevalence of and risk factors for androgen deficiency in middle aged men in Hong Kong. *Metabolism* 2006;55:1488–1494.
208. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:589–598.
209. Kaufman JM & Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2005;26:833–876.
210. Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE & van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years. *European Journal of Endocrinology* 2003;149:583–589.
211. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D. Hypothalamic-pituitary-testicular axis

- disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737–2745.
212. S. Bhasin, G. R. Cunningham, F. J. Hayes et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95(6):2536–2559.
 213. J. E. Morley, H. M. Perry III, R. T. Kevorkian, and P. Patrick. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424–429.
 214. J. A. Resko and K. B. Eik-nes. Diurnal testosterone levels in peripheral plasma of human male subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1966;26:573–576.
 215. N. Goncharov, G. Katsya, A. Dobracheva et al. Serum testosterone measurement in men: evaluation of modern immunoassay technologies. *Aging Male* 2005;8:194–202.
 216. C. Wang, D. H. Catlin, L. M. Demers, B. Starcevic, and R. S. Swerdloff. Measurement of total serum testosterone in adultmen: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89:534–543.
 217. A. Vermeulen, L. Verdonck, and J. M. Kaufman. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84(10):3666–3672.
 218. C. Wang, E. Nieschlag, R. Swerdloff et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Journal of Andrology* 2009;30:1–9.
 219. C. Wang, E. Nieschlag, R. S. Swerdloff et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009;12:5–12.
 220. B. Lunenfeld and E. Nieschlag. Testosterone therapy in the aging male. *Aging Male* 2007;10:139–153.
 221. L. J. Gooren. Advances in testosterone replacement therapy. *Frontiers of Hormone Research* 2009;37:32–51.

222. E. Nieschlag, H. M. Behre, P. Bouchard et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Human Reproduction Update* 2004;10:409-419.
223. E. Nieschlag, H. M. Behre, and S. Nieschlag. *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 3rd edition, 2004.
224. C.Wang, M. Harnett, A. S. Dobs, and R. S. Swerdloff. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *Journal of Andrology* 2010;31:457-465.
225. L. J. Gooren and M. C. M. Bunck. Transdermal testosterone delivery: testosterone patch and gel. *World Journal of Urology* 2003;21:316–319.
226. S. Arver, A. S. Dobs, A. W. Meikle et al. Long-term efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men. *Clinical Endocrinology* 1997;47:727–737.
227. A. S. Dobs, A. W. Meikle, S. Arver, S. W. Sanders, K. E. Caramelli, and N. A. Mazer. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84:3469–3478.
228. E. Pfeil and A. S. Dobs. Current and future testosterone delivery systems for treatment of the hypogonadal male. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2008;5:471–481.
229. A. A. Yassin and F. Saad. Improvement of sexual function in Men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *The Journal of Sexual Medicine* 2007;4:497-501.
230. A. M. Isidori, E. Giannetta, D. Gianfrilli et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a metaanalysis. *Clinical Endocrinology* 2005;63:381–394.
231. H. A. Fink, S. K. Ewing, K. E. Ensrud et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91:3908–3915.

232. J. Svartberg, I. Agledahl, Y. Figenschau, T. Sildnes, K. Waterloo, and R. Jorde. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. *International Journal of Impotence Research* 2008;20:378–387.
233. J. K. Amory, N. B. Watts, K. A. Easley et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89:503–510.
234. U. Srinivas-Shankar, S. A. Roberts, M. J. Connolly et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95:639–650.
235. S. T. Page, J. K. Amory, F. D. Bowman et al. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90:1502–1510.
236. A. M. Isidori, E. Giannetta, E. A. Greco et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 2005;63:280–293.
237. M. M. Shores, V. M. Moceris, K. L. Sloan, A. M. Matsumoto, and D. R. Kivlahan. Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:7–14.
238. S. N. Seidman, E. Spatz, C. Rizzo, and S. P. Roose. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:406–412.
239. A. M. Kenny, S. Bellantonio, C. A. Gruman, R. D. Acosta, and K. M. Prestwood. Effects of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. *The Journals of Gerontology A* 2002;57:M321–M325.
240. S. Y. Kalinchenko, Y. A. Tishova, G. J. Mskhalaya, L. J. Gooren, E. J. Giltay, and F. Saad. Effects of testosterone supplementation on markers of

- the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clinical Endocrinology* 2010;73:602–612.
241. T. H. Jones, S. Arver, H. M. Behre et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with Type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34:828–837.
 242. D. Kapoor, E. Goodwin, K. S. Channer, and T. H. Jones. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2006;154:899–906.
 243. A. Aversa, R. Bruzziches, D. Francomano et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Sexual Medicine* 2010;7:3495–3503.
 244. Nieschlag E. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. Berlin: Springer, 2001.
 245. Griffin JE, Ojeda SR. *Textbook of Endocrine Physiology*, 5 ed. New York, Oxford University Press, 2004.
 246. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350(5):482–492.
 247. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73: 1016–1025.
 248. Haren MT, Banks WA, Perry lii HM, et al. Predictors of serum testosterone and DHEAS in African-American men. *Int J Androl* 2008; 31: 50–59.
 249. Snyder PJ. Hypogonadism in elderly men —what to do until the evidence comes. *N Engl J Med* 2004; 350: 440–442.
 250. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3007–3019.
 251. Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J*. 2009;34(4):975-96.

252. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002; 121: 609–620.
253. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle crosssectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:809–813.
254. Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E, et al. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 728–733.
255. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Luthke M, Rolf C, Behre HM, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998;11(1):41–45.
256. Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1105–1111.
257. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 870–878.
258. Debigare R, Marquis K, Cote CH, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003;124: 83–89.
259. Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:333–348.
260. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:501–513.
261. Balasubramanian V, Naing S. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects. *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18:112-7.
262. Leifke E, Gorenoi V, Wichers C, et al. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 689–695.
263. English KM, Pugh PJ, Parry H, et al. Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 661–665.

264. Kirbas G, Abakay A, Topcu F, et al. Obstructive sleep apnoea, cigarette smoking and serum testosterone levels in a male sleep clinic cohort. *J Int Med Res* 2007; 35:38–45.
265. Mealy K, Robinson B, Millette CF, et al. The testicular effects of tumor necrosis factor. *Ann Surg* 1990; 211: 470–475.
266. van der PT, Romijn JA, Endert E, et al. Effects of tumor necrosis factor on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in healthy men. *Metabolism* 1993; 42:303–307.
267. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, et al. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2009;63:275–281.
268. Isidori AM, Lenzi A. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 14–22.
269. Gosney JR. Effects of hypobaric hypoxia on the Leydig cell population of the testis of the rat. *J Endocrinol* 1984; 103: 59–62.
270. Gosney JR. Atrophy of Leydig cells in the testes of men with longstanding chronic bronchitis and emphysema. *Thorax* 1987; 42:615–9.
271. Semple PD, Beastall GH, Brown TM, et al. Sex hormone suppression and sexual impotence in hypoxic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1984; 39:46–51.
272. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. *Clin Sci (Lond)* 1980;58:105–106.
273. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003; 46:76s–80s.
274. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, et al. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3167–3176.
275. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Hypothalamic-pituitary dysfunction in respiratory Hypoxia. *Thorax* 1981 ;36:605-609.
276. Svartberg J. Androgens and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17:257–261.

277. Nowinski A, Kaminski D, Korzybski D, et al. COPD patients with hypogonadism are more hypoxic and hypercapnic during exacerbation than patients with normal testosterone level. In: Proceedings of the European Respiratory Society Conference; 8 October 2008; London, UK. E4504.
278. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986;104:648–651.
279. Creutzberg EC, Schols AM. Anabolic steroids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2:243–253.
280. Griggs RC, Kingston W, Jozefowicz RF, et al. Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol* 1989; 66:498–503.
281. Li J, Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action. *Maturitas* 2009;63:142–148.
282. Balasubramanian VP, Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:106–112.
283. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev* 1987; 8:1–28.
284. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, et al. Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E601–E607.
285. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:S1–S40.
286. Laghi F, Langbein WE, Antonescu-Turcu A, et al. Respiratory and skeletal muscles in hypogonadal men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171: 598–605.
287. Svartberg J, Schirmer H, Medbo A, et al. Reduced pulmonary function is associated with lower levels of endogenous total and free testosterone. The Tromso study. *Eur J Epidemiol* 2007;22(2):107–112.

288. Halabi S, Collins EG, Thorevska N, et al. Relationship between depressive symptoms and hypogonadism in men with COPD. *COPD* 2011; 8:346–353.
289. Vanderschueren D, Gaytant J, Boonen S, Venken K. Androgens and bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:250–254.
290. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, et al. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999;116: 1616–1624.
291. Thorevska N, Antonescu-Turcu A, Collins E, et al. Does hypogonadism in men with COPD affect sexual function, depression and bone mineral density? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: A64.
292. Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114:19–28.
293. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, et al. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1268–1274.
294. Svartberg J, Aasebo U, Hjalmarssen A, et al. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med* 2004; 98:906–913.
295. Arianayagam R, Arianayagam M, McGrath S, Rashid P. Androgen deficiency in the aging man. *Aust Fam Physician*. 2010;39:752-5.
296. The Medical Biochemistry Page. <http://themedicalbiochemistrypage.org>
297. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256-1276.
298. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (Updated 2007). <http://www.goldcopd.org>

299. Arver S, Lehtihet M. Current guidelines for the diagnosis of testosterone deficiency. *Front Horm Res* 2009;37:5-20.
300. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract* 2002;8(6):440-456.
301. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011;139(1):165-173.
302. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009;135(1):173-180.
303. Aasebo U, Gyltnes A, Bremnes RM, Aakvaag A, Slordal L. Reversal of sexual impotence in male patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypoxemia with long-term oxygen therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;46(6):799-803.
304. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270(7):860-864.
305. Gelmann EP, Chia D, Pinsky PF et al. Relationship of demographic and clinical factors to free and total prostate-specific antigen. *Urology* 2001;58(4):561-566.
306. Li J, Thompson T, Joseph D, Master V. Association Between Smoking Status and Free, Total, and Percent Free Prostate-Specific Antigen. *Journal of Urology* 2012;187(4):E894.
307. Singer EA, Palapattu GS, van WE. Prostate-specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen: results from the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer* 2008;113(8):2053-2057.

308. Kristal AR, Chi C, Tangen CM, Goodman PJ, Etzioni R, Thompson IM. Associations of demographic and lifestyle characteristics with prostate-specific antigen (PSA) concentration and rate of PSA increase. *Cancer* 2006;106(2):320-328.
309. Gray MA, Delahunt B, Fowles JR, Weinstein P, Cookes RR, Nacey JN. Demographic and clinical factors as determinants of serum levels of prostate specific antigen and its derivatives. *Anticancer Res* 2004;24(3b):2069-2072.
310. Watters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. Cigarette smoking and prostate cancer in a prospective US cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(9):2427-2435.
311. Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1310-1316.
312. Karamanolakis D, Lambou T, Bogdanos J, Milathianakis C, Sourla A, Lembessis P, Halapas A, Pissimissis N, Dessypris N, Petridou ET, Koutsilieris M. Serum testosteroneQ A potential adjunct screening test for the assessment of the risk of prostate cancer among men with modestly elevated PSA values (≥ 3.0 and <10.0 ng/ml). *Anticancer Res* 2006; 26:3159-66.

