
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»



Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

Διευθυντής:

Καθηγήτρια Μαρία Αναστασίου- Νανά (2011- 2014)

Καθηγητής Ιωάννης Λεκάκης (2014- 2016)

Καθηγητής Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης (2016- 2018)

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ
ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ**

ΧΡΗΣΤΟΣ ΣΤ. ΚΩΤΑΚΟΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2018

Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΩΤΑΚΟΣ

Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 28/01/2011

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 30/06/2011

Ημερομηνία έγκρισης θέματος από τη Γενική Συνέλευση Τμήματος Ιατρικής: 27/11/2012

Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης έκθεσης προόδου: 28/02/2014

Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης έκθεσης προόδου: 08/05/2015

Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης έκθεσης προόδου: 13/05/2016

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 17/09/2018

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ

Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Λουκιανός Ραλλίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων Διατριβής

Μαρία Αναστασίου- Νανά, Ομότιμη Καθηγήτρια Καρδιολογίας με αντικατάσταση της λόγω αφυπηρέτησης, από τον Καθηγητή Καρδιολογίας Ευστάθιο Ηλιοδρομίτη.

Ιωάννης Λεκάκης, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας με αντικατάστασή του λόγω αφυπηρέτησης, από τον Καθηγητή Καρδιολογίας Δημήτριο Αλεξόπουλο.

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Γεράσιμος Φιλιππάτος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Δημήτριος Αλεξόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Λουκιανός Ραλλίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Χαράλαμπος Βλαχόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Σπυρίδων Δευτεραίος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιωάννης Παρίσης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΑΡΙΣΤΑ

Ω Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΩΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.

Στην συζυγό μου Ελένη, για την υπομονή και τη βοήθεια της στον αγώνα μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I) ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	Σελίδες 8-11
II) ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	Σελίδα 12
III) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	Σελίδες 13
1) ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	Σελίδες 14-17
2) ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ.....	Σελίδες 17-19
3) ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ.....	Σελίδες 19-21
4) ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ.....	Σελίδες 21-24
5) ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ.....	Σελίδες 25-27
6) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ.....	Σελίδες 27-30
7) ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ.....	Σελίδες 30-35
8) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ.....	Σελίδες 35-37
9) ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	Σελίδες 38-44
10) ΣΧΕΣΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΗΝ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΚΛΑΣΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ.....	Σελίδες 45
α. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ II.....	Σελίδες 45-47
β. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....	Σελίδες 47-49
γ. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ.....	Σελίδες 49-50
δ. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	Σελίδες 50-51
ε. ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ.....	Σελίδες 51-52
στ. ΠΑΧΟΣ ΕΣΩ ΜΕΣΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΧΙΤΩΝΑ.....	Σελίδες 52-53
11) Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΕΞΩΓΕΝΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	Σελίδες 53-57

IV) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....Σελίδα 58

1) ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....Σελίδες 59-62

2) ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΙ, ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....Σελίδες 63-65

3) ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ.....Σελίδες 66-67

4) ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ.....Σελίδα 68

5) ΕΝΤΥΠΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ.....Σελίδες 69-70

6) ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ.....Σελίδα 71

7) ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ.....Σελίδα 72

8) ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ.....Σελίδα 73-74

9) ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ.....Σελίδες 75-76

10) ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ- ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ.....Σελίδες 77-78

11) ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ (FOLLOW- UP).....Σελίδες 78-79

12) ΕΝΤΥΠΟ FOLLOW- UP ΑΣΘΕΝΩΝ.....Σελίδα 80

13) ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....Σελίδα 81

14) ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ.....Σελίδες 82-83

15) ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗΣ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....Σελίδα 84

16) ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΟΡΟΥ.....Σελίδες 84-85

17) ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΩΝ

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗΣ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....Σελίδες 86-87

V) ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....Σελίδα 88

1) ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΝΟΣΟΙ.....Σελίδες 88-92

2) ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ.....Σελίδες 92-97

3) ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....Σελίδα 98

4) ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....Σελίδα 99

5) ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	Σελίδες 100-101
6) ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....	Σελίδες 102-103
VI) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	Σελίδες 104-133

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Χρήστος Κωτάκος

Όνομα πατρός: Στέφανος

Όνομα μητρός: Δέσποινα

Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος

Ημερομηνία γέννησης: 07 Σεπτεμβρίου 1975

Τόπος Γέννησης: Λάρισα

Τόπος Διαμονής: Βασιλείου Μελά 10, Χολαργός, ΤΚ 15562

Τηλέφωνο: 6973705628

E-mail: meddocck@yahoo.com

A. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Σεπτέμβριος 1994- Ιούλιος 2000: Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Σεπτέμβριος 1994- Οκτώβριος 2000: Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων
(ΣΣΑΣ), Θεσσαλονίκη

B. ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

Δεκέμβριος 2000- Μάρτιος 2001: Σχολείο Αεροπορικής Ιατρικής του Γενικού
Επιτελείου Αεροπορίας

Οκτώβριος 2004- Νοέμβριος 2006: Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στην Α΄ Παθολογική
Κλινική του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας

Ιανουάριος 2007- Ιανουάριος 2011: Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στην Β΄
Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
«ΑΤΤΙΚΟΝ»

Εξεταστική περίοδος Ιουνίου 2011: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Καρδιολογίας

Γ. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Ιούνιος 1990: First Certificate in English of the University of Cambridge

Φεβρουάριος 1992: Certificate of Proficiency in English of the University of Michigan

(Άριστη γνώση της Αγγλικής Γλώσσας)

Δ. ΛΟΙΠΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Σεπτέμβριος 2011- Νοέμβριος 2013: Επιμελητής Καρδιολογίας Ναυτικού Νοσοκομείου Κρήτης (NNK) καθώς και συνεργάτης του Ιδιωτικού Θεραπευτηρίου Χανίων «Ίασις Κλινική Γαβριλάκη»

Δεκέμβριος 2013- Σήμερα: Επιμελητής Καρδιολογικής κλινικής 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας (251 ΓΝΑ) καθώς και επιστημονικά υπεύθυνος του καρδιολογικού τμήματος του Ιδιωτικού Πολυιατρείου Δάφνης «Ιατρική Επίβλεψη»

Ιούνιος 2018- Σήμερα: Αναπληρωτής επιστημονικά υπεύθυνος του καρδιολογικού τμήματος του Ιδιωτικού Πολυιατρείου Ν. Σμύρνης «Βενιζέλειο»

Ε. ΛΟΙΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Οκτώβριος 2000: Ονομασία σε μόνιμο Αξιωματικό της Πολεμικής Αεροπορίας

Ιανουάριος 2002- Οκτώβριος 2004: Προϊστάμενος Υγειονομικής Υπηρεσίας Αεροπορικής Βάσης Θήρας

ΣΤ. ΕΓΓΡΑΦΕΣ

Ιανουάριος 2001- Σήμερα: Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών

Οκτώβριος 2014- Σήμερα: Μέλος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

Z. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- 1) Low serum free testosterone is associated with increased cardiovascular mortality in men with stable coronary disease Rallidis LS, **Kotakos C**, Tsalavoutas S, Katsimardos A, Drosatos A, Rallidi M, Moustaka E, Zolindaki M. J Am Coll Cardiol 2018, article in press.
- 2) Extreme risk category: High prevalence among stable coronary patients and an emerging widening treatment gap in achieving LCL-cholesterol less than 55 mg/dl. Rallidis LS, Kiouri E, Katsimardos A, **Kotakos C**. Atherosclerosis 2018;275:262-264.
- 3) High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome. Rallidis LS, Pavlakis G, Foscolou A, **Kotakos C**, Katsimardos A, Drosatos A, Zolindaki M, Panagiotakos DB. Atherosclerosis 2018;269:29-34.
- 4) Depressive symptomatology in patients with metabolic syndrome: A cross-sectional study of stable coronary artery disease patients. Varounis C, Rallidis LS, Franco OH, **Kotakos C**, Lekakis J. Eur J Intern Med 2015;26:e54-5.
- 5) Amyloid-beta (1-40) and the risk of death from cardiovascular causes in patients with coronary heart disease. Stamatelopoulos K, Sibbing D, Rallidis LS, Georgiopoulos G, Stakos D, Braun S, Gatsiou A, Sopova K, **Kotakos C**, Varounis C, Tellis CC, Kastritis E, Alevizaki M, Tselepis AD, Alexopoulos P, Laske C, Keller T, Kastrati A, Dimmeler S, Zeiher AM, Stellos K. J Am Coll Cardiol 2015;65:904-16.
- 6) Attainment of optional low-density lipoprotein cholesterol goal of less than 70 mg/dl and impact on prognosis of very high risk stable coronary patients: a 3-year follow-up. Rallidis LS, **Kotakos C**, Sourides V, Varounis C, Charalampopoulos A, Zolindaki

M, Dagres N, Papadopoulos C, Anastasiou-Nana M. Expert Opin Pharmacother. 2011;12:1481-9.

7) Mild depression versus C-reactive protein as a predictor of cardiovascular death: a three year follow-up of patients with stable coronary artery disease. Rallidis LS, Varounis C, Sourides V, Charalampopoulos A, **Kotakos C**, Liakos G, Dagres N, Apostolou T, Anastasiou-Nana M. Curr Med Res Opin 2011;27:1407-13.

8) Lack of association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction at very young ages. Rallidis LS, Gialeraki A, Varounis C, Dagres N, **Kotakos C**, Travlou A, Lekakis J, Kremastinos DT. Biomarkers. 2009;14:401-5.

H. ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ- ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ

Νοέμβριος 2008: 2^ο Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης στο 29^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο «Η επίδραση της μεσογειακού τύπου διαίτας στην Ενδοθηλιακή Λειτουργία σε άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία»

Λ. Ραλλίδης, **X. Κωτάκος**, Α. Ζάμπελας, Ι. Λεκάκης, Δ. Κρεμαστινός

Οκτώβριος 2010: Έπαινος Ερευνητικής εργασίας από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία στο 31^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο «Η προγνωστική αξία της λιποπρωτεϊνικής φωσφολιπάσης A2 και της εκκρινόμενης φωσφολιπιπάσης A2 στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο: μελέτη παρακολούθησης τριών ετών»

Λ. Ραλλίδης, Α. Τσελέπης, Χ. Βαρούνης, **X. Κωτάκος**, Μ. Αναστασίου Νανά

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή που ακολουθεί αποτελεί μια προσπάθεια μελέτης της προγνωστικής αξίας της τεστοστερόνης και ιδιαίτερα της ελεύθερης μορφής της στη χρόνια στεφανιαία νόσο του ανδρικού πληθυσμού. Η ερευνητική εργασία της διατριβής διενεργήθηκε στην Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική για χρονικό διάστημα πέραν των 10 ετών, χρησιμοποιώντας ως δεξαμενή ασθενείς που είχαν στρατολογηθεί από τουλάχιστον 3 μεγάλα νοσοκομεία της Αττικής. Υπήρξε σε όλο το μεγάλο αυτό χρονικό διάστημα αμέριστη η βοήθεια προς το πρόσωπο μου από τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας, κύριο Λουκιανό Παλλίδη.

Ο κύριος Παλλίδης με εισήγαγε και μου έδειξε ανεξάντλητη συμπαράσταση στα πρώτα μου βήματα στο χώρο της επιστημονικής έρευνας. Με τις ειλικρινείς συμβουλές και εύστοχες παρατηρήσεις του, συνέβαλε σε μεγάλο βαθμό στην πραγματοποίηση και επιτυχή ολοκλήρωση της μελέτης. Σημαντική ήταν και η συμβολή του στη συγγραφή του κειμένου αυτής της διατριβής. Είναι βέβαιο ότι χωρίς την συνεχή ηθική και επιστημονική του στήριξη, η παρούσα μελέτη θα ήταν αδύνατο να ολοκληρωθεί.

Θα ήταν παράλειψη από την πλευρά μου να μην εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην ομότιμη Καθηγήτρια Καρδιολογίας κυρία Μαρία Αναστασίου-Νανά για την στήριξή της σε όλη τη διάρκεια αυτής της δύσκολης ερευνητικής προσπάθειας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας κύριο Ιωάννη Λεκάκη για την συμπαράστασή του σε όλη τη διάρκεια της προσπάθειας εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής.

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2018

Χρήστος Κωτάκος

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος, αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου, αντιπροσωπεύοντας σε παγκόσμια κλίμακα ποσοστό μεγαλύτερο του 31% της συνολικής θνησιμότητας, αφού ενδεικτικά μόνο για ένα έτος και πιο συγκεκριμένα το 2012 ενοχοποιήθηκε για 17,5 εκατομμύρια θανάτους ¹. Ως καρδιαγγειακή νόσος μπορεί να ορισθεί το σύνολο των παθήσεων που προσβάλλουν την καρδιά και τις αρτηρίες και εκδηλώνονται ως δυσάρεστα κλινικά συμβάματα, όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Αυτά τα συμβάματα μπορούν να οδηγήσουν σε επαναλαμβανόμενες νοσηλείες, επιδείνωση της υγείας ή και τον θάνατο των ασθενών. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα πρωταρχικώς επιδρούν αρνητικά είτε στο μυοκαρδιακό παρέγχυμα είτε στο καρδιακό αγγειακό δίκτυο. Στην παθογένεση τους συμμετέχουν τόσο μη τροποποιήσιμοι όσο και τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου. Αναδυόμενοι παράγοντες κινδύνου, όπως τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό του αίματος έχουν προσφάτως ενοχοποιηθεί ότι συμμετέχουν στην παθογένεση των παραπάνω νοσημάτων ^{2 3}.

Η πλειονότητα των καρδιαγγειακών παθήσεων αποδίδεται στην αθηροσκλήρωση, μία πολυσύνθετη νόσο των αγγείων η οποία χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση των λιπιδίων και την διήθηση των μονοπύρηνων λευκοκυττάρων στον έσω χιτώνα των αγγείων, διαδικασία η οποία καταλήγει στην υπερπλασία του αγγειακού τοιχώματος ⁴. Μολονότι ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, στην πλειονότητα των περιπτώσεων η οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη θεωρείται ότι είναι το ένοχο μόριο, αφού πυροδοτεί μια χρόνια φλεγμονώδη διεργασία ^{5 6}. Το άμεσο επακόλουθο είναι η προσκόλληση των μονοκυττάρων και των Τ-λεμφοκυττάρων στο σημείο της βλάβης όπου τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε λιπώδη μακροφάγα αφρώδη κύτταρα, τα οποία και αλληλεπιδρούν με τα λεία μυϊκά κύτταρα και τους ινοβλάστες. Σταδιακά επιτελείται ο σχηματισμός της

αθηρωματικής πλάκας, η οποία αργότερα αναπτύσσει έναν νεκρωτικό πυρήνα και μια ινώδη κάψα ⁷.

Η στένωση του αγγειακού αυλού προκαλεί βαθμιαία τον περιορισμό της αιμάτωσης. Επιπλοκές του αθηρώματος αποτελούν η ρήξη της πλάκας και ο επακόλουθος θρομβοεμβολισμός, η διάβρωση και η εξέλκωση της πλάκας ^{8 9}. Κλινικό αποτέλεσμα όλων αυτών των διεργασιών αποτελούν τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, δηλαδή η ασταθής στηθάγχη και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ^{10 11 12}. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν φλέγον ζήτημα για τη δημόσια υγεία, καθώς τα τελευταία χρόνια απομυζούν όλο και μεγαλύτερο μερίδιο της συνολικής υγειονομικής δαπάνης, σε όλες τις χώρες- μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης ¹³.

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μία πολύ συχνή αιτία πρώιμου θανάτου στους άνδρες. Είναι γνωστό ότι οι άνδρες εμφανίζουν υπερδιπλάσιο κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο, σε σχέση με τις γυναίκες, ανεξάρτητα από τις περιοχικές ανά τον κόσμο διαφοροποιήσεις στον επιπολασμό της στεφανιαίας νόσου. Επιπρόσθετα οι άνδρες προσβάλλονται από στεφανιαία νόσο περίπου δέκα χρόνια νωρίτερα από ότι οι γυναίκες. Η παραπάνω συσχέτιση παραμένει και μετά τον έλεγχο και την προσαρμογή των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου ¹⁴.

Υπάρχει η γενική πεποίθηση ότι η τεστοστερόνη είναι επιβλαβής για το ανδρικό καρδιαγγειακό σύστημα. Στην πραγματικότητα όμως δεν υπάρχουν ουσιαστικές αποδείξεις για τον αρνητικό ρόλο της ενδογενούς τεστοστερόνης ¹⁵. Υψηλές δόσεις εξωγενώς χορηγούμενων αναβολικών στεροειδών αναμφίβολα ενοχοποιούνται για στεφανιαία συμβάματα, ιδίως σε άνδρες αθλητές που λαμβάνουν καταχρηστικά αναβολικά στεροειδή, οπότε και εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου ¹⁶.

Αντιθέτως, χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες συσχετίζονται με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και την

προθρομβωτική φλεγμονώδη κατάσταση^{17 18}. Μελέτες σε αρσενικά πειραματόζωα έχουν δείξει ότι ο προκλητός υπογοναδισμός επάγει την αθηροσκλήρωση και ότι η υποκατάσταση με εξωγενή τεστοστερόνη ανατρέπει αυτήν την επίδραση^{19 20}.

Η τεστοστερόνη αποτελεί ενεργό αγγειοδιασταλτική ουσία πιθανόν μέσω αποκλεισμού διαύλων ασβεστίου οπότε και επιδρά ευνοϊκά στον στηθαγχικό ουδό, ιδίως όταν χορηγείται εξωγενώς σε άρρενες με χαμηλά ενδογενή επίπεδα αυτής^{21 22}. Η θεραπεία με τεστοστερόνη μειώνει την ολική χοληστερόλη, το ολικό σωματικό λίπος, την περιφέρεια μέσης και τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που συσχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, τον σακχαρώδη διαβήτη και το μεταβολικό σύνδρομο^{23 24}.²⁵ Η τεστοστερόνη επίσης βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε άνδρες με καρδιακή ανεπάρκεια, στην αιτιολογία της οποίας, όπως είναι ήδη γνωστό, τη μερίδα του λέοντος κατέχει η χρόνια στεφανιαία νόσος^{26 27}.

Σε έναν γηράσκοντα ανδρικό πληθυσμό, η ύπαρξη χαμηλής τεστοστερόνης ορού είναι συχνή, αφού εμφανίζεται σε ποσοστό 30% σε άνδρες ηλικίας άνω των 60 ετών²⁸. Η ανεπάρκεια τεστοστερόνης μπορεί να προκαλέσει απώλεια οστικής και μυϊκής μάζας, κοιλιακή παχυσαρκία, χαμηλή ενέργεια και μειωμένη φυσική και σεξουαλική δραστηριότητα. Μέχρι πρόσφατα, αυτές οι επιδράσεις θεωρούνταν ως φυσικό επακόλουθο της γήρανσης, ωστόσο μείζονες πληθυσμιακές μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας απέδειξαν ότι η χαμηλή τεστοστερόνη συσχετίζεται με αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα, συνυπολογιζομένων της ηλικίας αλλά και της βασικής νοσηρότητας^{29 30 31 32}.

Υπάρχει όμως ένδεια γνώσης σε παγκόσμιο επίπεδο για την επίδραση των επιπέδων τεστοστερόνης ορού σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε την παραπάνω επίδραση, αφού οι ασθενείς αυτοί αντιπροσωπεύουν πληθυσμό με υψηλή καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Επιπρόσθετα, τίθεται το ερώτημα αν οι παραπάνω άνδρες με σταθερή στεφανιαία νόσο με ή χωρίς συμπτώματα στηθάγχης, ιδίως εάν πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, ή ακόμη και εάν

εμφανίζουν εκδηλώσεις χρόνιας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας μπορούν να ωφεληθούν από ενδεχόμενη θεραπεία υποκατάστασης με ανδρογόνα^{33 34}.

ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

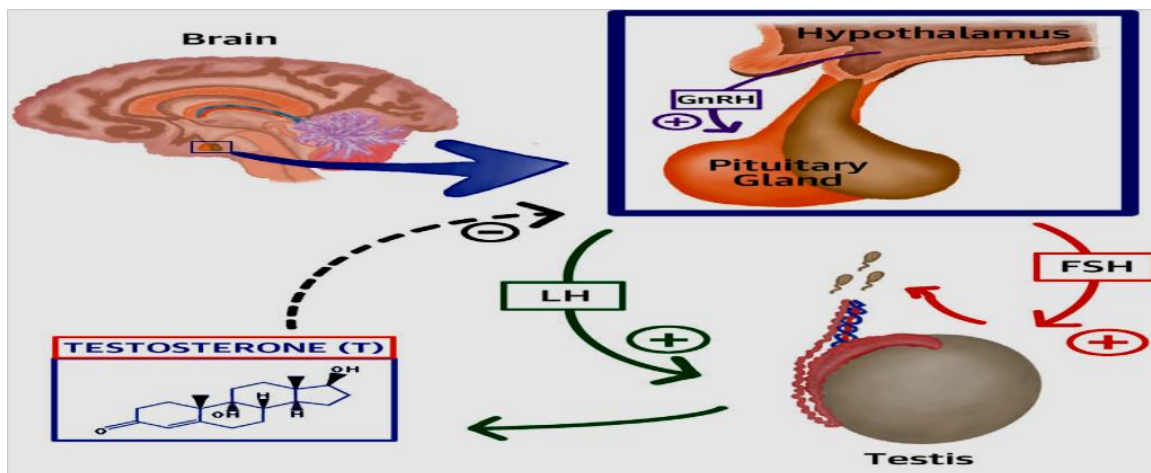
Η τεστοστερόνη είναι η πρωτεύουσα ορμόνη του ανδρικού φύλου, η οποία απεκκρίνεται από τους όρχεις και, σε μικρότερο βαθμό, από τα επινεφρίδια. Η παραγωγή τεστοστερόνης εμφανίζει ημερήσια και εποχιακή διακύμανση, με την κορύφωση αυτής νωρίς το πρωί και αντίστοιχα τους φθινοπωρινούς μήνες.

Οι ανδρογενετικές επιδράσεις της ορμόνης αυτής είναι υπεύθυνες για την ωρίμανση των ανδρικών σεξουαλικών οργάνων, όπως επίσης και για τα δευτερογενή φυλετικά χαρακτηριστικά (αύξηση της τρίχωσης στη γενειακή χώρα, στον κορμό και στην ηβική χώρα όπως και την εμβάθυνση της φωνής). Η τεστοστερόνη είναι αναγκαία για την ανάπτυξη της φυσιολογικής παραγωγής σπέρματος και συνεισφέρει στη διαμόρφωση και την έκφραση του σεξουαλικού ενστίκτου. Έχει επίσης αναβολικές δράσεις, οι οποίες προάγουν την αύξηση της μυϊκής μάζας και της ισχύος, την πυκνότητα των οστών και την ωρίμανση. Η τεστοστερόνη επίσης παράγεται σε μικρές ποσότητες στις ωοθήκες, οπότε και οι γυναίκες εμφανίζουν πολύ μικρότερα επίπεδα της ορμόνης από ότι οι άνδρες.

Τα επίπεδα τεστοστερόνης φθίνουν με την αύξηση της ηλικίας και αυτή η μείωση συσχετίζεται με την επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης και την άνοδο του καρδιαγγειακού κινδύνου. Θα μπορούσε κάποιος να συμπεράνει εύκολα ότι η αναπλήρωση με εξωγενή τεστοστερόνη θα μείωνε τον παραπάνω κίνδυνο. Όμως σχετικές κλινικές μελέτες, οι οποίες και θα αναλυθούν στη συνέχεια, έχουν καταδείξει διφορούμενα και σε κάποιες περιπτώσεις, αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα.

Ο εναρκτήριος παράγων του γοναδικού άξονα είναι η ορμόνη

απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών (GnRH) η οποία απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο με παλμικό- σφυγμικό μοντέλο, δηλαδή κατά ώσεις, κάθε 60- 120 λεπτά.



Εικόνα 1. Απεικόνιση του φυσιολογικού υποθαλαμο-υποφυσιακο-γοναδικού άξονα στους άνδρες (από βιβλιογραφική αναφορά 38)

Η GnRH δρα στην πρόσθια υπόφυση (αδενοϋπόφυση) διεγείροντας την απελευθέρωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και σε μικρότερο βαθμό της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Στους ανδρικούς όρχεις η LH διεγείρει την σύνθεση της τεστοστερόνης από τα κύτταρα του Leydig, (τα οποία παράγουν 5- 10 mg τεστοστερόνης ημερησίως) και η FSH επάγει την σπερματογένεση από τα κύτταρα του Sertoli. Μόνο ένα μικρό κλάσμα της ολικής κυκλοφορούσας τεστοστερόνης είναι σε ελεύθερη μορφή, με τη μεγάλη πλειοψηφία να είναι συνδεδεμένη είτε με την σφαιρίνη πρόσδεσης της φυλετικής ορμόνης (Sex Hormone Binding Globulin-SHBG), είτε με την αλβουμίνη (λευκωματίνη). Η βιολογικά ενεργή, ελεύθερη τεστοστερόνη προσκολλάται στον υποδοχέα ανδρογόνων (Androgen Receptor-AR) ο οποίος είναι παρών στο κυτταρόπλασμα των περισσότερων ιστών³⁵. Το σύμπλεγμα τεστοστερόνης- υποδοχέα ανδρογόνων κατόπιν μετακινείται στον πυρήνα, όπου και επάγει τη βιολογική μετάφραση πληθώρας γονιδίων.

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η τεστοστερόνη δρα ως πρόδρομη ορμόνη για την οιστραδιόλη διαμέσου της δράσης του ενζύμου αρωματάση (παρόν σε πολλά

καρδιαγγειακά κύτταρα) καθώς και ως προορμόνη για την διυδρο-τεστοστερόνη (DHT), μέσω της δράσης του ενζύμου 5α-ρεδουκτάση. Η DHT είναι πολύ πιο ισχυρό ανδρογόνο από την τεστοστερόνη, στη βάση της μεγαλύτερης της συγγένειας με τον υποδοχέα ανδρογόνων, καθώς και λόγω της μεγάλης της ανθεκτικότητας στο χρόνο. Ωστόσο τα επίπεδα της κυκλοφορούσας DHT στο αίμα είναι γενικά στο 1/10 των επιπέδων της τεστοστερόνης (και σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμη λιγότερο αυτών).

Η τεστοστερόνη, η DHT και η οιστραδιόλη συμπληρώνουν έναν μηχανισμό-κύκλωμα αρνητικής ανατροφοδότησης (negative feedback) ως προς τον υποθάλαμο και την αδενουπόφυση. Πολλές κλινικές παθολογικές καταστάσεις, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και το νεφρωσικό σύνδρομο ελαττώνουν τα επίπεδα της SHBG, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των σχετικών επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης ³⁶. Από την άλλη πλευρά, η γήρανση, ο υπερθυρεοειδισμός και η κίρρωση του ήπατος αυξάνουν τα επίπεδα της SHBG καταλήγοντας σε συγκέντρωση της ελεύθερης τεστοστερόνης σε υπογοναδικά επίπεδα, ενώ η ολική τεστοστερόνη παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΗΓΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

Ο υπογοναδισμός ορίζεται είτε ως η ανεπάρκεια τεστοστερόνης με επακόλουθα συμπτώματα και σημεία, είτε ως η ανεπαρκής παραγωγή στερματοζωαρίων, ή και τα δυο μαζί. Μπορεί να προέρχεται είτε από βλάβη των όρχεων (πρωτοπαθής υπογοναδισμός), ή του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα (δευτεροπαθής υπογοναδισμός) ³⁷. Και οι δυο παραπάνω μορφές μπορεί να είναι συγγενείς ή επίκτητες ως αποτέλεσμα της γήρανσης, διάφορων νόσων, φαρμάκων ή άλλων παραγόντων. Επιπρόσθετα, ένας αριθμός συγγενών ενζυμικών ελλείψεων προκαλεί αντίσταση ποικίλου βαθμού στην τεστοστερόνη από διαφορετικά όργανα στόχους. Η διάγνωση επιτυγχάνεται με τη μέτρηση των επιπέδων της τεστοστερόνης.

Η θεραπεία μεταβάλλεται ανάλογα με την αιτιολογία, αλλά τυπικά περιλαμβάνει την υποκατάσταση με τη χορήγηση εξωγενώς σκευασμάτων τεστοστερόνης.

Όπως προαναφέρθηκε, ο ανδρικός υπογοναδισμός προέρχεται από την ανεπαρκή έκκριση τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig³⁸. Ανάλογα με την παθοφυσιολογική διεργασία μπορεί ή όχι να συσχετίζεται με ελαττωμένη σπερματογένεση στα σπερματοφόρα σωληνάκια των όρχεων. Παρομοίως, η υπογονιμότητα μπορεί ή όχι να συσχετίζεται με τον υπογοναδισμό. Ως παράδειγμα υπάρχουν συχνά μικρομεταλλάξεις του Y χρωμοσώματος που συνοδεύονται με ανδρική υπογονιμότητα, αλλά επαρκή σύνθεση τεστοστερόνης. Οι αιτίες του πρωτοπαθούς υπογοναδισμού συμπεριλαμβάνουν την τραυματική βλάβη των όρχεων, την τοπική ακτινοβολή στα πλαίσια ακτινοθεραπείας, την ιογενή λοίμωξη (παρωτίτιδα) και την ισχαιμία στα πλαίσια συστροφής του όρχεως.

Συνηθισμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες όπως τα οπιοειδή, τα οποία καταστέλλουν την απελευθέρωση της GnRH από τον υποθάλαμο, καθώς και τα γλυκοκορτικοειδή, τα οποία συνδέονται στους κυτταρικούς γοναδοτροπινικούς υποδοχείς, καταλήγουν στην κεντρική καταστολή του υποθαλάμου και της υπόφυσης. Ηπιότερες μορφές υπογοναδισμού υπάρχουν και συσχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας και τα χρόνια συστηματικά νοσήματα.

Ο πρωτοπαθής υπογοναδισμός αφορά την αδυναμία των όρχεων να ανταποκριθούν στην FSH και στην LH, οπότε η ανεπαρκής τεστοστερόνη δεν μπορεί να αναστείλει την παραγωγή τους, με αποτέλεσμα η FSH και LH να αυξάνονται. Η πιο συνηθισμένη αιτία του πρωτοπαθούς συγγενούς υπογοναδισμού είναι το σύνδρομο Klinefelter (αφορά τη δυσγενεσία των σπερματοφόρων σωληναρίων και τον καρυότυπο 47, XXY).

Από την πλευρά του ο δευτεροπαθής υπογοναδισμός αφορά την αδυναμία του υποθαλάμου ή της υπόφυσης να παράγουν επαρκείς ποσότητες FSH και LH, οπότε ενώ τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι χαμηλά, τα επίπεδα των FSH και LH είναι εξίσου χαμηλά ή και παραδόξως φυσιολογικά. Οποιαδήποτε οξεία συστηματική

νόσος μπορεί να προκαλέσει παροδικό δευτεροπαθή υπογοναδισμό. Μερικές μορφές υπογοναδισμού εμφανίζουν τόσο πρωτοπαθή, όσο και δευτεροπαθή αίτια (μεικτός υπογοναδισμός) και τέτοια συναντώνται στην γήρανση, τον αλκοολισμό, την ουραιμία, την ηπατική ανεπάρκεια, την λοίμωξη HIV και τη δρεπανοκυτταρική νόσο.

Η εργαστηριακή διάγνωση του υπογοναδισμού επιτυγχάνεται με την καταμέτρηση χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης ορού σε τουλάχιστον δυο πρωινά δείγματα, τα οποία λαμβάνονται πριν τις 10 πμ και αυτό διότι τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι αυξημένα τις πρώτες πρωινές ώρες, εκτός από τους ηλικιωμένους που μπορεί να έχουν χάσει τον φυσιολογικό κιρκάδιο ρυθμό. Η ελεύθερη τεστοστερόνη θεωρείται πιο αξιόπιστος δείκτης από την ολική τεστοστερόνη, η οποία όπως έχει ήδη προαναφερθεί, μπορεί να είναι αυξημένη σε καταστάσεις αυξημένης SHBG (γήρανση), ή να είναι χαμηλή σε περιπτώσεις μείωσης της SHBG (διαβήτης, παχυσαρκία).

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Η τεστοστερόνη είναι μια ανδρογόνος στεροειδής ορμόνη, η οποία προέρχεται από την χοληστερόλη ³⁹. Η διαδικασία σχηματισμού της γίνεται μέσω αρκετών ενδιάμεσων προϊόντων, ανάμεσα στα οποία κυριαρχούν δυο μείζονα κυκλοφορούντα μόρια: η σουλφυλική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) και η ανδροστενεδιόνη (AS) ⁴⁰. Η σύνθεση της τεστοστερόνης και της 5α-διυδροτεστοστερόνης (5α-DHT) συμβαίνει πρωταρχικά στα κύτταρα του Leydig. Περιφερικά σημεία σύνθεσης αποτελούν η δικτυωτή ζώνη του επινεφριδικού φλοιού (DHEA-S και AS) και στα δυο φύλα, καθώς και το δέρμα (τεστοστερόνη και 5α-DHT) σε μικρότερο βαθμό ⁴¹. Η παραγωγή τεστοστερόνης επίσης γίνεται στις γυναίκες από τα εσωτερικά κύτταρα των ώριμων ωοθυλακίων, οπότε σχηματίζεται η AS, η οποία

με τη σειρά της μετατρέπεται κατά μεγάλο μέρος σε 17β-οιστραδιόλη από το ένζυμο αρωματάση ^{42 43}. Η περιφερική παραγωγή τεστοστερόνης ρυθμίζεται από την υποθαλαμική GnRH και από την αδενούποφυσιακή αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH) ⁴⁴. Από την άλλη πλευρά, η γοναδική σύνθεση τεστοστερόνης καθορίζεται από την GnRH και την LH ⁴⁵. Και στις δυο περιπτώσεις, τα κυκλώματα αρνητικής ανατροφοδότησης αναλαμβάνουν και εξασφαλίζουν την επαρκή ρύθμιση αντίστοιχα του υποθαλαμο-υποφυσιακο-επινεφριδικού άξονα, όπως επίσης και του υποθαλαμο-υποφυσιακο-γοναδικού άξονα ^{46 47}.

Όπως έχει προαναφερθεί, η τεστοστερόνη αλληλεπιδρά με τον ιστικό υποδοχέα ανδρογόνων (AR) για τη διενέργεια πολυποίκιλων φυσιολογικών διεργασιών ⁴⁸. Πρωταρχικά, είναι φυλετική ορμόνη που καθορίζει και ρυθμίζει την ανάπτυξη δευτερογενών ανδρικών χαρακτηριστικών ⁴⁹. Αυξάνει την σεξουαλική διάθεση (libido) και βελτιώνει την στυτική λειτουργία, αλλά επίσης εμφανίζει και αναβολικές δράσεις. Διεγείρει την κατακράτηση αζώτου, αυξάνοντας την πρωτεϊνική σύνθεση και μειώνοντας τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, οπότε και καθίσταται υπεύθυνη για την αύξηση της μυϊκής μάζας ⁵⁰. Επιπρόσθετα, εμμέσως αναστέλλει την οστική απορρόφηση, μέσω της μετατροπής της σε οιστραδιόλη ⁵¹.

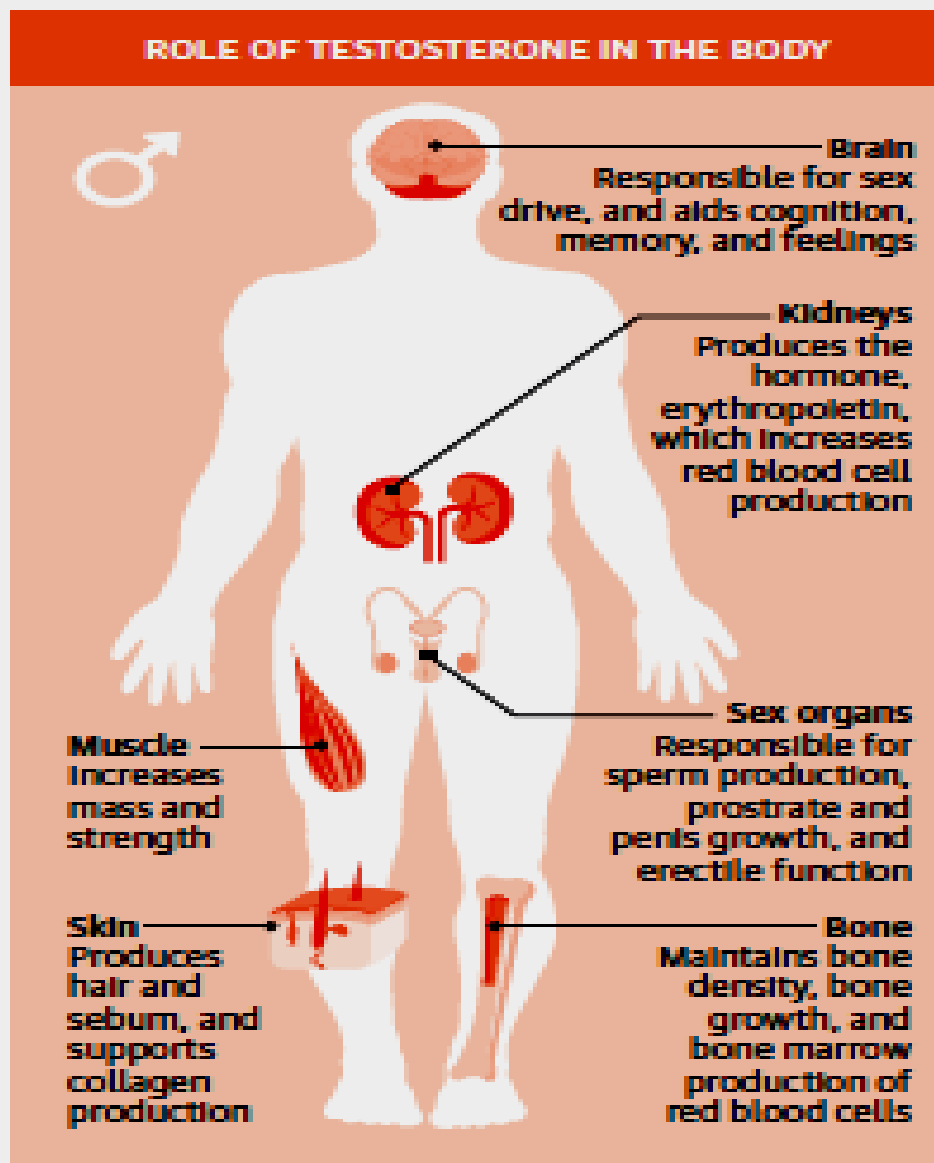
Η τεστοστερόνη, σε πολλά όργανα στόχους, κατά ποσοστό 4% έως 8% μετατρέπεται σε ένα πολύ πιο δραστικό μεταβολίτη, την διύδροτεστοστερόνη (DHT), η οποία με τη σειρά της έχει αξιόλογες τροφικές δράσεις στον προστάτη αδένα και μεσολαβεί στην ανδρικού τύπου αλωπεκία, ενώ έχει ασαφή ρόλο στην σπερματογένεση. Ο πιο σημαντικός όμως ρόλος της DHT είναι η άμεση διέγερση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, της αύξησης των οστών και της μυϊκής μάζας ⁵².

Στις μη κλασσικές δράσεις της τεστοστερόνης, μπορεί να θεωρηθεί και η προαγωγή της ερυθροποίησης, η οποία υποστηρίζεται από μερίδα ερευνητών ⁵³, αν και στην πραγματικότητα, ο αυξημένος αιματοκρίτης εμφανίζεται ως δευτερογενές παράπλευρο επακόλουθο σε περιπτώσεις παθολογικά αυξημένης τεστοστερόνης ορού, σε ασθενείς που τους έχει χορηγηθεί εξωγενώς η ορμόνη ως θεραπεία

υποκατάστασης ⁵⁴. Η τεστοστερόνη, επίσης εμπλέκεται, αν και με διχογνωμίες, και στην εγκεφαλική λειτουργία, αφού έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την εγκεφαλική διάχυση και επομένως και τη ψυχική διάθεση σε υπογοναδικούς άνδρες στους οποίους χορηγείται ^{55 56}. Πολλοί ερευνητές επίσης, ισχυρίζονται ότι η τεστοστερόνη διαδραματίζει και σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση της μνήμης, στον στρατηγικό σχεδιασμό, στις κινητικές δράσεις υψηλής ακριβείας, ακόμη και σε νοητικές λειτουργίες αλλά και σε συναισθηματικές συμπεριφορές ⁴⁸.

Επιγραμματικά, η τεστοστερόνη επιδρά στον εγκέφαλο με τη διέγερση της γενετήσιας επιθυμίας και της επιθετικής σεξουαλικής συμπεριφοράς απέναντι στο αντίθετο φύλο, στους μύες με την αύξηση της μυϊκής μάζας και ισχύος, στα οστά με την επιτάχυνση της αύξησης του μήκους και της πυκνότητας τους, στα γεννητικά όργανα με την ωρίμανση τους παράλληλα με την σπερματογένεση και την επαρκή στυτική λειτουργία, στο ήπαρ με την παραγωγή ερυθροποιητίνης ενώ τελικά επιδρά ακόμη και στο δέρμα με την αύξηση της τρίχωσης της κεφαλής καθώς και άλλων περιοχών του ανδρικού σώματος.

CENTRAL ILLUSTRATION Testosterone Has Multiple Effects on the Body



Kloner, R.A. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(5):545-57.

Εικόνα 2. Απεικόνιση των φυσιολογικών επιδράσεων της τεστοστερόνης στον ανθρώπινο οργανισμό (από βιβλιογραφική αναφορά 38)

ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

Έχει αναφερθεί προηγουμένως ότι ο υπογοναδισμός ορίζεται ως «ένα κλινικό σύνδρομο, το οποίο προκύπτει από την αδυναμία των όρχεων να παράγουν φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης και φυσιολογικό αριθμό σπερματοζωαρίων, η οποία και οφείλεται σε διαταραχή σε ένα ή και περισσότερα φυσιολογικά επίπεδα του υποθαλαμο-υποφυσιακο-γοναδικού άξονα»⁵⁷. Οι φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αναφοράς της τεστοστερόνης είναι 10,4 - 34,7 nmol/l (300 -1000 ng/dL).

Τα σημεία και συμπτώματα του υπογοναδισμού σχετίζονται με την ηλικία του ασθενούς. Για παράδειγμα, η καθυστερημένη ήβη συναντάται στον συγγενή υπογοναδισμό καθώς και στον υπογοναδισμό τον σχετιζόμενο με την παιδική ηλικία. Ωστόσο, οι μεταβολές σε έναν ασθενή, μετά την εφηβεία μπορεί να είναι πολύ πιο αμβλείες και δυσδιάκριτες.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της Ενδοκρινολογικής Κοινότητας για τον υπογοναδισμό απαιτούν και την καταγραφή χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης ορού (τουλάχιστον δύο πρωινά δείγματα) και την παρουσία συμπτωμάτων⁵⁸. Τα ειδικά σημεία και συμπτώματα του υπογοναδισμού περιλαμβάνουν την αγγειοκινητική αστάθεια (εξάψεις), ελαττωμένη γενετήσια επιθυμία (libido)⁵⁹ και μειωμένη οστική πυκνότητα⁶⁰. Υπάρχουν σαφή στοιχεία ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη ανακουφίζει τις ανδρικές εξάψεις, βελτιώνει την libido και αυξάνει την οστική μάζα⁶¹. Παρομοίως, επαρκώς τεκμηριωμένα στοιχεία, τόσο από την βιβλιογραφία⁶², όσο και από μελέτες σε εξασθενημένους ηλικιωμένους άνδρες⁶³, δείχνουν ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη αυξάνει την καθαρή οστική μάζα. Στην προσφάτως δημοσιευμένη μελέτη TOM (Testosterone in Older men with Mobility limitations), η αύξηση αυτή στη μυϊκή μάζα μεταφράστηκε σε αυξημένη σωματική ισχύ και ευεξία⁶³. Τα στοιχεία για την στυτική δυσλειτουργία, δείχνουν βελτίωση αυτής με τη φαρμακευτική λήψη τεστοστερόνης, αν και το θεραπευτικό όφελος είναι πολύ πιο εμφανές σε άνδρες με

αρκετά χαμηλά αρχικά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης, αλλά και σε νεαρούς άνδρες με μικρής έκτασης αγγειακή νόσο.

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει μια ηλικιοεξαρτώμενη πτώση των επιπέδων τόσο της ολικής τεστοστερόνης, όσο και της ελεύθερης τεστοστερόνης, ακόμη και επί παρουσίας της αυξημένης με την πάροδο της ηλικίας SHBG, η οποία φαινομενικά δεν θα επηρέαζε την ολική τεστοστερόνη, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Χαρακτηριστικά στη μελέτη EMAS (European Male Aging Study) ⁶⁴ στην οποία συμπεριλήφθησαν 3369 άνδρες, δόθηκε ο ορισμός του υπογοναδισμού της προχωρημένης ηλικίας (Late-Onset Hypogonadism- LOH) ως την παρουσία τουλάχιστον τριών σεξουαλικών συμπτωμάτων (απώλεια πρωινών στύσεων, χαμηλή σεξουαλική επιθυμία και στυτική δυσλειτουργία) μαζί με επίπεδα ολικής τεστοστερόνης ορού <320 ng/dl (11 nmol/l) και ελεύθερης τεστοστερόνης ορού <64 pg/ml (220 pmol/l). Χρησιμοποιώντας αυτά τα κριτήρια, η ολική συχνότητα του υπογοναδισμού στον πληθυσμό της μελέτης EMAS ήταν 2,1% με μία σημαντική ηλικιοεξαρτώμενη αύξηση από την ηλικία 40-49 ετών όπου αντιστοιχούσε στο 0,1% έως το 5,1% στην ηλικία 70-79 ετών. Το έλλειμμα αυτό στα επίπεδα της τεστοστερόνης των ηλικιωμένων ανδρών, πιστεύεται ότι οφείλεται στην αμβλεία απάντηση της υπόφυσης τους στη διέγερση της από την υποθαλαμική GnRH. Κατά προσέγγιση, περίπου το 25% των ανδρών ηλικίας άνω των 65 ετών έχουν χαμηλά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης και τουλάχιστον 50% του ίδιου πληθυσμού έχει χαμηλά επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης ορού. Παρομοίως, πολλές συστηματικές χρόνιες παθήσεις συνοδεύονται από μείωση της τεστοστερόνης, γεγονός που αποδίδεται στις αυξημένες κυτοκίνες της χρόνιας φλεγμονής. Η συχνότητα του ανδρικού υπογοναδισμού ποικίλει ανάλογα με τον πληθυσμό που εξετάζεται. Δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι ακόμη και οι πιο ασθενείς άνδρες εμφανίζουν μια πτώση στην τεστοστερόνη, ανάλογα με την ηλικία τους. Σε πληθυσμιακές μελέτες, έχει βρεθεί ότι η συχνότητα του υπογοναδισμού είναι 54% σε νοσηλευόμενους ασθενείς ^{65 66} και 50% σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ⁶⁷.

Τα λιγότερα ειδικά ευρήματα των ελαττωμένων επιπέδων τεστοστερόνης είναι η κατάθλιψη, η εύκολη κόπωση, η στυτική δυσλειτουργία και η μειωμένη μυϊκή μάζα. Τα παραπάνω ευρήματα δύσκολα μπορούν να προσδιοριστούν στις κλινικές μελέτες. Υπάρχει μια μερική βελτίωση στη γενική αίσθηση ευεξίας με την φαρμακευτική λήψη τεστοστερόνης ⁶⁸, αλλά τα στοιχεία είναι σχετικά ανεπαρκή, όταν αυτή παρατηρείται σε μεμονωμένες ελεγχόμενες μελέτες, κυρίως λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας στην ηλικία, στα συμπτώματα και στα επίπεδα τεστοστερόνης ορού στους μελετούμενους πληθυσμούς.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Για δεκαετίες έχει αναγνωριστεί ότι οι άνδρες έχουν έναν υψηλότερο ηλικιοεξαρτώμενο κίνδυνο για ισχαιμικά καρδιαγγειακά συμβάματα, συγκρινόμενοι με τις γυναίκες ^{69 70 71 72}. Από αυτό και μόνο το γεγονός, μπορεί να υποθεθεί ότι οι φυλετικές στεροειδείς ορμόνες συμβάλουν στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Όπως έχει προαναφερθεί, τα επίπεδα τεστοστερόνης ορού σταδιακά φθίνουν με την πάροδο της ηλικίας στους περισσότερους άνδρες ⁷³. Πρόσφατα στοιχεία από την μακροχρόνια προοπτική μελέτη MMAS (Massachusetts Male Aging Study) έχουν αποκαλύψει μια αυξανόμενη συχνότητα του υπογοναδισμού στον γηράσκοντα ανδρικό πληθυσμό στις ΗΠΑ ⁷⁴. Η παραπάνω μελέτη εκτιμά ότι περίπου 2,4 εκατομμύρια άνδρες ηλικίας μεταξύ 40 και 69 ετών υποφέρουν από υπογοναδισμό στις ΗΠΑ, υπολογίζοντας ταυτόχρονα ότι προστίθενται περίπου 481.000 νέες περιπτώσεις της νόσου στον ίδιο ηλικιακό πληθυσμό. Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι στη μελέτη MMAS η συχνότητα της συμπτωματικής ανεπάρκειας τεστοστερόνης ήταν παρόμοια σε άνδρες ηλικίας 40-49 ετών (4,1%) και σε άνδρες ηλικίας 50-59 ετών (4,5)% αλλά αυξήθηκε σημαντικά στους άνδρες ηλικίας 60-70 ετών (9,4%).

Η τεστοστερόνη στους άνδρες φτάνει στα μέγιστα επίπεδα κατά προσέγγιση στην ηλικία των 30 ετών, μετά την οποία τα επίπεδά της μειώνονται σταδιακά κατά 1%- 2% ετησίως. Διχογνωμία υπάρχει στη θεώρηση ότι η πτώση της τεστοστερόνης στους άνδρες με την γήρανση αποτελεί μια φυσιολογική διαδικασία, καθώς πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι αυτή είναι το αποτέλεσμα χρόνιων συννοσηροτήτων ή και του τρόπου ζωής τους. Ο υπογοναδισμός συναντάται συχνότερα σε ασθενείς με χρόνιες νόσους, όπως η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, η HIV λοίμωξη, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η παχυσαρκία και σοβαρές γονιδιακές νόσοι όπως το σύνδρομο Klinefelter ^{75 76}. Οι τραυματικές βλάβες των όρχεων, η τοπική ακτινοβολία, η χημειοθεραπεία, πολλές οξείες παθήσεις και οι όγκοι της υπόφυσης, είναι άλλες γνωστές αιτίες υποτεστοστεροναιμίας ⁷⁷. Τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό ελαττώνονται κατά προσέγγιση έως 90% μετά την έναρξη της οξείας νόσου ³¹, όπως είναι μία χειρουργική επέμβαση, τα μείζονα εγκαύματα, οι πολλαπλές τραυματικές κακώσεις και οι κρίσιμες καταστάσεις υγείας, όπως η εξάρτηση από την μηχανική υποστήριξη του αναπνευστήρα. Σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης συσχετίζονται με το μέγεθος και τη βαρύτητα του επεισοδίου και προβλέπουν τη εξάμηνη θνητότητα ⁶⁹. Συναφής είναι και η παρατήρηση ότι τα χαμηλά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης συσχετίστηκαν και με την οξεία νόσο ασθενών που εισήλθαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας και ότι οι επιζώντες μεταξύ αυτών παρουσίασαν τελικά αύξηση στα επίπεδα τεστοστερόνης στην έξοδο τους από την μονάδα εντατικής φροντίδας συγκρινόμενοι με τα επίμονα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης των μη επιβιωσάντων της ίδιας σχετικά ηλικίας και παρόμοιας σοβαρότητας της οξείας νόσου. Είναι άγνωστο το εάν η χαμηλή τεστοστερόνη στους παραπάνω ασθενείς είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της νόσου τους.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης που οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης ορού στη γήρανση, δεν έχει ακόμη ανακαλυφθεί. Καινούργια στοιχεία από πειραματόζωα καταδεικνύουν ότι η σύνθεση τεστοστερόνης από τα κύτταρα

Leydig των όρχεων, ως απάντηση στη διέγερση τους από την υποφυσιική LH, φθίνει με την ηλικία. Οι αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου που παράγονται από τα μιτοχόνδρια των κυττάρων Leydig είναι ένα φυσιολογικό υποπροϊόν της σύνθεσης τεστοστερόνης. Η υπερβολική συσσώρευση των ριζών αυτών με την πάροδο του χρόνου μπορεί να βλάψει το γονιδίωμα των κυττάρων Leydig, καθιστώντας τα ανεπαρκή στην παραγωγή της τεστοστερόνης ⁷⁸.

Τις τελευταίες δυο δεκαετίες, στις ΗΠΑ και γενικά στις ανεπτυγμένες χώρες έχει σημειωθεί μια σημαντική αύξηση στον αριθμό των συνταγογραφούμενων σκευασμάτων για θεραπεία υποκατάστασης με εξωγενή τεστοστερόνη. Υπολογισμοί δείχνουν ότι από το 1993 οι συνταγές για χορήγηση τεστοστερόνης έχουν αυξηθεί κατά 500% ⁷⁹. Οι λόγοι για αυτή τη δραματική αύξηση της χρήσης εξωγενούς τεστοστερόνης συμπεριλαμβάνουν τη φυσιολογική μείωση της ενδογενούς τεστοστερόνης στον συνεχώς αυξανόμενο, γηράσκοντα ανδρικό πληθυσμό, την αυξημένη προβολή από τα μέσα ενημέρωσης για τις θεραπείες αυτές και κατά επέκταση την ευρεία προώθηση νέων δημοφιλών σκευασμάτων, όπως των διαδερμικών μορφών τεστοστερόνης. Από την άλλη πλευρά η σχέση ανάμεσα στην ενδογενή τεστοστερόνη και στις διάφορες καρδιαγγειακές νόσους δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Επιπροσθέτως, οι επιδράσεις της θεραπείας υποκατάστασης με εξωγενή τεστοστερόνη στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και τα μείζονα καρδιακά νοσήματα, αποτελούν θέμα διαμάχης στη διεθνή βιβλιογραφία.

Επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και καταγραφές παρατήρησης πληθυσμών έχουν αποδείξει ότι η χαμηλή τεστοστερόνη συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ^{80 81 82 83}. Μια μετα-ανάλυση 70 μελετών κατέδειξε ότι οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης και υψηλότερα επίπεδα 17β-οιστραδιόλης σε σχέση με τους μη ασθενείς, ανεξαρτήτως ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος ⁸⁰. Σε άλλες μακροχρόνιες μελέτες, τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης είχαν αντίστροφη συσχέτιση με την καρδιαγγειακή θνητότητα ⁸¹. Αξίζει να αναφερθεί η ευρείας κλίμακας πληθυσμιακή μελέτη

παρατήρησης EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation Cancer Norfolk study), διάρκειας 7 ετών η οποία συμπεριέλαβε 11606 άνδρες ηλικίας 40 - 79 ετών, η οποία κατέδειξε ότι αύξηση της ολικής τεστοστερόνης ορού κατά 173 ng/dl αντιστοιχούσε σε πτώση του κινδύνου ολικής θνησιμότητας κατά 21% (μεταβλητές που είχαν συμπεριληφθεί ήταν η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, η συστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, ο διαβήτης, η λήψη αλκοόλ, η φυσική δραστηριότητα, η κοινωνική τάξη, η εκπαίδευση και η SHBG) ⁸⁴.

Δεν πρέπει όμως να παραλειφθεί το γεγονός ότι, ενώ πολλοί ερευνητές έχουν συνδέσει τον υπογοναδισμό με τον αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, άλλοι δεν επιβεβαιώνουν αυτή τη συσχέτιση ^{4 85}. Αυτή η διάσταση απόψεων ενίοτε οφείλεται στον διαφορετικό σχεδιασμό της κάθε μελέτης και κυρίως στα διαφορετικά κλάσματα της τεστοστερόνης (ολική, βιοδιαθέσιμη, ελεύθερη) που επιλέχθηκαν ως μετρήσιμο και αξιολογούμενο μέγεθος σε κάθε μελέτη ⁴.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Ο υπογοναδισμός δεν θεωρείται ως παραδοσιακός παράγων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι άνδρες εμφανίζουν μια βαθμιαία πτώση των επιπέδων της τεστοστερόνης με την πάροδο της ηλικίας ^{86 87 88 89 90 91}, και το ανδρικό φύλο έχει προ πολλού θεωρηθεί ως ένας ισχυρός, μη αναστρέψιμος παράγων κινδύνου για την στεφανιαία νόσο. Αυτά τα δυο στοιχεία έχουν ωθήσει πολυάριθμους ερευνητές στην διερεύνηση μιας πιθανής σχέσης ανάμεσα στα επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης και στην στεφανιαία νόσο. Ο όγκος των αποδείξεων που συνδέει τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης με την στεφανιαία νόσο έχει σταθερά αυξηθεί κατά τη διάρκεια της περασμένης δεκαετίας.

Υπάρχουν αυξανόμενα και ισχυρά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι οι άνδρες με χαμηλότερα επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης είναι περισσότερο επιρρεπείς να

αναπτύξουν στεφανιαία νόσο κατά τη διάρκεια της ζωής τους^{92 93 94 95 96 97}. Βέβαια αυτό έρχεται σε ευθεία αντίθεση με τα ευρήματα από προγενέστερες μελέτες, οι οποίες είχαν αποτύχει να αποκαλύψουν οποιαδήποτε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα ενδογενή επίπεδα της τεστοστερόνης και στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου^{98 99}^{100 101}. Υπάρχουν δυο μείζονες πιθανές παράμετροι που μπορούν να εξηγήσουν τους λόγους για τους οποίους οι παλαιότερες μελέτες είχαν γενικά αποτύχει να συσχετίσουν τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης με τη στεφανιαία νόσο. Αυτές οι παράμετροι είναι το κλάσμα της τεστοστερόνης που χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση αλλά και η μέθοδος που εφαρμόστηκε για την ανίχνευση της υποκλινικής στεφανιαίας νόσου.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, η τεστοστερόνη υπάρχει με την μορφή δυο διαφορετικών υποκλασμάτων στον ανθρώπινο ορό^{4 102 103}. Η βιολογικά ανενεργής μορφή της ορμόνης είναι σταθερά συνδεδεμένη με την SHBG και γι' αυτό δεν δύναται να συνδεθεί με τους υποδοχείς ανδρογόνων. Το βιολογικά αδρανές κλάσμα της τεστοστερόνης αντιστοιχεί σχεδόν στο 68% της ολικής τεστοστερόνης στον ανθρώπινο ορό. Το βιολογικά δραστικό κλάσμα, το οποίο αναφέρεται ως η βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη, είναι είτε χαλαρά συνδεδεμένο με την αλβουμίνη, είτε κυκλοφορεί ελεύθερα στο αίμα και χαρακτηρίζεται ως η ελεύθερη τεστοστερόνη¹⁰²¹⁰³. Εκτιμάται ότι 30% της ολικής τεστοστερόνης ορού συνδέεται ασθενώς με την αλβουμίνη, ενώ το υπόλοιπο 1-3% κυκλοφορεί ως ελεύθερη τεστοστερόνη. Η ολική τεστοστερόνη αποτελεί το άθροισμα όλων των παραπάνω υπομορφών. Επομένως, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η χρήση του βιολογικά δραστικού κλάσματος της τεστοστερόνης για την εκτίμηση της συσχέτισης με τη στεφανιαία νόσο, θα αναπαράγει τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Ωστόσο, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να αποδειχθεί οριστικά, αν η βιοδιαθέσιμη και κυρίως η ελεύθερη τεστοστερόνη είναι ανώτερες της ολικής τεστοστερόνης, ως δείκτες ορμονικής δραστηριότητας.

Όσον αφορά τη σχέση της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης και της υποκλινικής στεφανιαίας νόσου, ο English και οι συνεργάτες του το 2000 ⁹³, βρήκαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βιοδιαθέσιμης και ελεύθερης τεστοστερόνης σε ασθενείς με τεκμηριωμένη αγγειογραφικά στεφανιαία νόσο σε σχέση με υγιείς μάρτυρες με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία.

Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από τον Rosano και τους συνεργάτες του το 2007 ⁹⁶, οι οποίοι κατέδειξαν ότι οι ασθενείς με τεκμηριωμένη στεφανιογραφικά σημαντική νόσο, είχαν στατιστικώς αξιολογήσιμα, χαμηλότερα επίπεδα βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης. Τέσσερις μικρής έκτασης μελέτες έχουν επιβεβαιώσει αυτά τα αποτελέσματα ^{92 94 95 97}, δηλαδή ότι οι μεσήλικες άνδρες με στεφανιαία νόσο έχουν χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης σε σχέση με τους υγιείς συνομηλίκους τους, σύμφωνα με τη μελέτη του Zhao και των συνεργατών του το 1998 ⁹², τα επίπεδα της ολικής αλλά και της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με την βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας στη μελέτη του Dobrzycki και των συνεργατών του το 2003 ⁹⁴, ενώ στη μελέτη του Akishita και των συνεργατών του το 2010 σε άνδρες με παράγοντες κινδύνου για νόσηση από στεφανιαία νόσο, όσοι είχαν επίπεδα τεστοστερόνης ορού στο χαμηλότερο τριτημόριο εμφάνιζαν τετραπλάσιο κίνδυνο για εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβάντων σε σχέση με τους άνδρες με τα επίπεδα τεστοστερόνης στο υψηλότερο τριτημόριο ⁹⁵. Τέλος, στη μελέτη των Hu και των συνεργατών του το 2011 σε μεσήλικες άνδρες με γνωστή στεφανιαία νόσο, που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία, διαπιστώθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης ορού συσχετίστηκαν αρνητικά με την κλινική βαρύτητα της νόσου αλλά και τη σοβαρότητα των στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων ⁹⁷.

Από την άλλη πλευρά, ο Kabakci και οι συνεργάτες του σε παλαιότερη μελέτη το 1999 ¹⁰⁰, ενώ εφάρμοσαν και αυτοί την ίδια μεθοδολογία, συσχετίζοντας τα αποτελέσματα του καρδιακού καθετηριασμού ασθενών και υγιών μαρτύρων με τα επίπεδα τεστοστερόνης, πραγματοποίησαν την ανάλυσή τους χρησιμοποιώντας τα

επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης, χωρίς να λάβουν υπ' όψιν την βιολογικά δραστική ορμόνη, που συμπεριλαμβάνει βέβαια την ελεύθερη τεστοστερόνη, αλλά και την τεστοστερόνη που συνδέεται με την αλβουμίνη. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα οι παραπάνω ερευνητές να μην βρουν κάποια αξιόλογη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ενδογενούς τεστοστερόνης και στη στεφανιαία νόσο.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, ο Alkamel και οι συνεργάτες του το 2014 ¹⁰⁴ περιέγραψαν την σχέση μεταξύ χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης και πρώιμης στεφανιαίας νόσου σε άνδρες ηλικίας 45 ετών ή και νεότερους, δείχνοντας παράλληλα και μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της αγγειογραφικά απεικονιζόμενης στεφανιαίας νόσου και στα επίπεδα τεστοστερόνης.

Συμπερασματικά, υπάρχουν επαρκή στοιχεία που δείχνουν ότι οι στεφανιαίοι άνδρες έχουν χαμηλότερα επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης και πιο συγκεκριμένα χαμηλότερα επίπεδα βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης ^{93 97}. Αυτό το εύρημα έρχεται σε συμφωνία με τις αναφορές που αποδεικνύουν ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης συσχετίζονται με καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου, όπως το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ^{105 106} και την παχυσαρκία ^{107 108}. Ο Farias και οι συνεργάτες του το 2014 ¹⁰⁹ βρήκαν αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο πάχος του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων και στην συγκέντρωση τεστοστερόνης στον ορό σε μεσήλικες διαβητικούς άνδρες. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, στην πρόσφατη αυτή μελέτη, βρέθηκε επίσης ότι εμφάνιζαν πιο συχνά αξιόλογες αθηρωματικές πλάκες, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και υψηλότερα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (HsCRP). Επίσης το 2014, ο Lee και οι συνεργάτες του παρατήρησαν μια αξιοσημείωτα σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης και το δείκτη καρδιαγγειακής θνησιμότητας Framingham Risk Score σε ενήλικες άνδρες με σεξουαλική δυσλειτουργία ¹¹⁰. Όλες οι ανωτέρω μελέτες παρατήρησης διαφορετικών πληθυσμών υποδεικνύουν την σχέση ανάμεσα στα χαμηλά επίπεδα της τεστοστερόνης και την αθηρωμάτωση, την στεφανιαία νόσο και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Στην

παρούσα φάση, είναι ακόμη άγνωστο εάν τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης προκαλούν ή είναι αποτέλεσμα της στεφανιαίας νόσου. Όπως πρόσφατα ειπώθηκε από τους Shores και Matsumoto το 2014 ¹¹¹, «είναι ασαφές αν πρόκειται για μια απλή αιτιολογική συσχέτιση ή εάν η χαμηλή τεστοστερόνη αποτελεί γενικό δείκτη της κακής υγείας».

Επιπροσθέτως, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία στην βιβλιογραφία που υποδεικνύουν μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της έλλειψης τεστοστερόνης και της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου. Τέσσερις ανεξάρτητες ερευνητικές εργασίες σε διαφορετικά χρονικά σημεία έχουν αποδείξει ότι τα χαμηλότερα επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης συσχετίζονται με περισσότερο σοβαρή στεφανιαία νόσο ^{94 95 112 113}. Τα ευρήματα των τεσσάρων ανωτέρω μελετών, θα πρέπει να ερμηνευθούν με μεγάλη προσοχή, λόγω του σχετικά μικρού δείγματος ασθενών που συμπεριλήφθηκε σε καθεμία από αυτές και του διαφορετικού σχεδιασμού της κάθε μελέτης. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η ανεπάρκεια τεστοστερόνης οδηγεί στην επιδείνωση της στεφανιαίας νόσου είναι άγνωστος. Πιθανολογείται όμως ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, εφόσον επιδρούν αρνητικά στα βασικά συστατικά στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου (ινσουλινοαντοχή, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, παχυσαρκία), οδηγούν στην επιδείνωση αυτή. Η σχέση ανάμεσα στον υπογοναδισμό και στον σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία έχει επαρκώς τεκμηριωθεί ¹⁰⁷. Τα στοιχεία όμως, για την αλληλεπίδραση των επιπέδων τεστοστερόνης με τα διάφορα κλάσματα λιποπρωτεϊνών, είναι λιγότερο πειστικά ¹¹⁴.

Σε πρόσφατη μελέτη ¹¹⁵, η έλλειψη τεστοστερόνης φαίνεται επίσης ότι αυξάνει το πάχος του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων. Αβίαστα κάποιος θα μπορούσε να θεωρήσει ότι ο υπογοναδισμός επιδρά με τον ίδιο ή παρόμοιο τρόπο και στα στεφανιαία αγγεία, χωρίς βέβαια να υπάρχει στη διεθνή βιβλιογραφία μελέτη που να τον έχει συσχετίσει με την πάχυνση του έσω μέσου χιτώνα των στεφανιαίων αγγείων. Σε βιοχημικό επίπεδο, πιθανολογείται ότι ο υπογοναδισμός επιδρά αρνητικά στους

μεσολαβητές της φλεγμονώδους διεργασίας που επιτελείται στα παθολογικά στεφανιαία αγγεία (υψηλής ευαισθησίας CRP, ιντερλευκίνη-6, παράγων νέκρωσης όγκου-α), οπότε οδηγεί και κατά αυτόν τον τρόπο στην αύξηση της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

Εξετάζοντας και πάλι τη μελέτη MMAS, προκύπτουν στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν ότι η τεστοστερόνη στους υγιείς άνδρες φθάνει στα υψηλότερά της επίπεδα στην ηλικία των 30 ετών ¹¹⁶, μετά την οποία αρχίζει να μειώνεται σταδιακά με ετήσιο ρυθμό 1-2% ¹¹⁷. Έχει επίσης αποδειχθεί, ότι ο υπογοναδισμός είναι αλληλένδετος με νοσήματα που αυξάνουν την θνησιμότητα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η παχυσαρκία ¹⁰⁷. Οι παραπάνω αυτές παρατηρήσεις, οδήγησαν πολλούς ερευνητές στην αναζήτηση της σχέσης τεστοστερόνης και θνησιμότητας.

Συνολικά επτά πληθυσμιακές μελέτες διερεύνησαν τη συσχέτιση της θνησιμότητας οφειλόμενης σε καρδιαγγειακές νόσους με τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης. Από αυτές τις μελέτες, τρεις ανέδειξαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη καρδιακή θνησιμότητα σε υπογοναδικούς άνδρες ^{118 119 120}, αλλά οι υπόλοιπες τέσσερις μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα ^{99 121 122 123}. Σε μια μετα-ανάλυση των προαναφερθέντων επτά μελετών, ο Arai και οι συνεργάτες του ¹²⁴, κατέδειξαν στατιστικά μη σημαντική τάση αυξημένης καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε συνάρτηση με τα ελαττωμένα επίπεδα τεστοστερόνης, αλλά βέβαια οι ίδιοι ερευνητές υπογράμμισαν την αξιοσημείωτη ετερογένεια των μελετών, όσον αφορά τη διαφορετική μέση ηλικία του πληθυσμιακού δείγματος, τα διαφορετικά φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, τα διαφορετικά αντιδραστήρια, τα κυμαινόμενα

χρονικά διαστήματα επαναξιολόγησης των συμμετεχόντων στη μελέτη (follow- up) και τέλος τη διαφορετική ημερήσια ώρα λήψης των δειγμάτων αίματος.

Στην Σουηδική μελέτη MrOS (Mr Osteoporotic fractures Study) που δημοσιεύθηκε το 2011 και στην οποία συμπεριλήφθησαν 2416 άνδρες, ο Ohlsson και οι συνεργάτες του ¹⁰⁷, απέδειξαν ότι τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης ορού είχαν σημαντική ανάστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο για μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα. Διαχωρίζοντας τους παραπάνω άνδρες σε 4 τεταρτημόρια ανάλογα με τα επίπεδα τεστοστερόνης, ο Ohlsson και οι συνεργάτες του, απέδειξαν ότι οι ασθενείς στο τέταρτο τεταρτημόριο ολικής τεστοστερόνης είχαν σημαντικά αυξημένη επιβίωση, ελεύθερη από μείζονα καρδιαγγειακά και στεφανιαία συμβάματα, από ότι οι ασθενείς στα πρώτα τρία σχετικά τεταρτημόρια. Από την άλλη πλευρά, συνδυασμένα αποτελέσματα από έντεκα μελέτες συσχέτισης ολικής τεστοστερόνης και ολικής θνησιμότητας απέδειξαν ότι υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερη συνολική θνησιμότητα σε υπογοναδικούς άνδρες ^{119 – 124 125 126 127 128 129}. Στην μετα-ανάλυση του Araujo και των συνεργατών του, ο σχετικός κίνδυνος ολικής θνησιμότητας σε υπογοναδικούς άνδρες προσδιορίστηκε και ήταν 1,35 ¹²⁴.

Τρεις μελέτες εξέτασαν τη συσχέτιση της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ^{122 129 130}. Ο Barret- Connor και οι συνεργάτες του σε επιδημιολογική μελέτη του 1988 διαπίστωσαν ότι, άνδρες με χαμηλότερα επίπεδα βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης εμφανίζουν αυξημένο δείκτη καρδιαγγειακής θνησιμότητας ανεξάρτητα από την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, την αναλογία μέσης- ισχίων, το κάπνισμα, το επίπεδο της σωματικής άσκησης και την πρόσληψη αλκοόλ ⁹². Οι συγγραφείς κατέληξαν στα ίδια συμπεράσματα και μετά τον αποκλεισμό από τη μελέτη των θανάτων της πρώτης πενταετίας. Παρομοίως, ο Laughlin και οι συνεργάτες του το 2008 ¹²⁹ διαπίστωσαν ότι τα ελαττωμένα επίπεδα ολικής και βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα θανάτου από όλα τα αίτια. Ο Menke και οι συνεργάτες του το 2010 ¹²² στην Αμερικανική πληθυσμιακή μελέτη NHANES III (THIRD National Health and Nutrition

Examination Survey) ανακοίνωσαν ότι τα μειωμένα επίπεδα είτε της ελεύθερης είτε της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης, συνδέθηκαν άμεσα με αυξημένη καρδιαγγειακή αλλά και ολική θνησιμότητα. Τελικώς, στην Αγγλική μελέτη 930 ανδρών πασχόντων από στεφανιαία νόσο οι οποίοι υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία, ο Malkin και οι συνεργάτες του επίσης το 2010 ¹³⁰, διαπίστωσαν αυξημένη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης. Οι ίδιοι συγγραφείς απέδειξαν και αυξημένη επιβίωση από καρδιαγγειακή θνησιμότητα (η οποία προσδιορίστηκε ως θάνατος από αθηροσκλήρωση, καρδιακή ανεπάρκεια ή και καρδιακή ανακοπή) σε άνδρες με αυξημένα επίπεδα βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης.

Από όλες τις προαναφερθείσες μελέτες προκύπτουν ισχυρά στοιχεία ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης συσχετίζονται με υψηλότερη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα ¹²⁴. Βέβαια, όταν χρησιμοποιείται η ολική τεστοστερόνη, στην ανάλυση της παραπάνω συσχέτισης, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται διφορούμενα. Αλλά, όταν χρησιμοποιείται είτε η ελεύθερη, είτε η βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη τα στοιχεία γίνονται πιο πειστικά ^{122 129 130}. Με άλλα λόγια, στη διεθνή βιβλιογραφία, οι μελέτες δείχνουν ότι τα χαμηλότερα επίπεδα ενδογενούς βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης συνδέονται με αυξημένη ολική αλλά και καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η πιο πιθανή εξήγηση για την χρησιμότητα της βιοδιαθέσιμης μορφής στην παραγωγή αξιόπιστων ευρημάτων, είναι ακριβώς ότι αυτή είναι η βιολογικά ενεργή μορφή, ενώ η ολική τεστοστερόνη εμπεριέχει και το αδρανές κλάσμα που ενδεχομένως αλλοιώνει το αποτέλεσμα της ανάλυσης.

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η χαμηλή τεστοστερόνη αυξάνει τη θνησιμότητα είναι προς το παρόν άγνωστοι. Η ορμόνη πιθανόν να δρα άμεσα στο καρδιαγγειακό σύστημα με κάποιον μη ακόμη αποκρυπτογραφημένο μηχανισμό. Από την άλλη πλευρά η τεστοστερόνη μπορεί να λειτουργεί ως δείκτης μιας υποκείμενης νοσολογικής οντότητας που οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα.

ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η θεραπεία υποκατάστασης με εξωγενή τεστοστερόνη ουσιαστικά έρχεται να υπογραμμίσει την εξέχουσα σημασία της ορμόνης για το καρδιαγγειακό σύστημα. Η παραπάνω θεραπεία είναι επιγραμματικά η χορήγηση τεστοστερόνης είτε ως εφαρμογή επιδερμικής γέλης ή υγρού, είτε με τη μορφή ενδομυϊκών ενέσεων σε άνδρες που πάσχουν από νόσους της υπόφυσης ή των όρχεων και έχουν ως εκ τούτου χαμηλά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης. Η χορήγηση τεστοστερόνης για την θεραπεία της στηθάγχης δεν αποτελεί σύγχρονο θεώρημα. Οι παλαιότερες δημοσιευμένες σχετικές αναφορές έρχονται από τα τέλη της δεκαετίας του 1930. Ο Lesser το 1942 δημοσίευσε τα αποτελέσματα της πειραματικής του εργασίας σε 92 άνδρες και 8 γυναίκες που υπέφεραν από στηθάγχη προσπαθείας¹³¹, στους οποίους χορήγησε ποικίλες δόσεις ενδομυϊκής προπιονικής τεστοστερόνης για 4 με 5 μήνες. Η συντριπτική πλειοψηφία των ανωτέρω ασθενών εμφάνισε αξιοσημείωτη ή μέτρια βελτίωση των συμπτωμάτων τους. Βέβαια η παραπάνω εργασία στερείτο στατιστικής ανάλυσης και δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν τα ευρήματά της. Άλλες μελέτες της ίδιας περιόδου παρήγαγαν παρόμοια ευρήματα¹³².

Στη σύγχρονη εποχή, τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες απέδειξαν ότι η χορήγηση τεστοστερόνης βελτιώνει τη μυοκαρδιακή ισχαιμία σε άνδρες με στεφανιαία νόσο. Ο English¹³³, ο Rosano¹³⁴, ο Webb¹³⁵ και οι συνεργάτες τους απέδειξαν ότι σε στεφανιαίους άνδρες η εξωγενής τεστοστερόνη παρατείνει το χρόνο ως την εκδήλωση της κατάσπασης του ST- διαστήματος κατά τη διάρκεια κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα. Η παραπάνω βελτίωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας συνέβαινε ως απάντηση στην οξεία, αλλά και στη χρόνια χορήγηση τεστοστερόνης και φαινόταν ότι ήταν ανεξάρτητη από τη μορφή της χορηγούμενης ορμόνης. Στις δυο πρώτες μελέτες, φάνηκε ότι οι άνδρες με χαμηλότερα επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης εμφάνισαν θεαματικότερη βελτίωση στο χρόνο εκδήλωσης ηλεκτροκαρδιογραφικής ισχαιμίας. Στην πρώτη μελέτη, ο English τυχαιοποίησε μη υπογοναδικούς άνδρες με

σταθερή στηθάγχη, χορηγώντας τους καθημερινά για 2 εβδομάδες, είτε 5 mg τεστοστερόνης σε διαδερμικό αυτοκόλλητο, είτε εικονικό φάρμακο και διαπίστωσε ότι η χορήγηση τεστοστερόνης παρέτεινε το χρόνο για την εκδήλωση ισχαιμίας ως και 69 δευτερόλεπτα. Ο Rosano από την άλλη, χορήγησε 2,5 mg τεστοστερόνης ενδοφλεβίως 30 λεπτά πριν την έναρξη της δοκιμασίας κόπωσης και παρατήρησε ότι η ορμόνη αύξησε το χρόνο ως την εκδήλωση κατάσπασης του ST- διαστήματος κατά 108 δευτερόλεπτα και επίσης παρέτεινε το συνολικό χρόνο βάδισης κατά 90 δευτερόλεπτα.

Τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν ότι η τεστοστερόνη αυξάνει τον ουδό της στηθάγχης προκαλώντας διαστολή των στεφανιαίων αγγείων. Ο Webb και οι συνεργάτες του στη μελέτη του το 1999 ¹³⁶, απέδειξε την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων ως απάντηση στην ενδοστεφανιαία έγχυση τεστοστερόνης. Τρεις άλλοι ερευνητές ^{137 138 139} απέδειξαν διαστολή της βραχιονίου αρτηρίας ύστερα από την έγχυση τεστοστερόνης, ενώ άλλοι ερευνητές έχουν επίσης δείξει διαστολή της στεφανιαίας αρτηρίας ύστερα από την ενδοφλέβια χορήγηση τεστοστερόνης σε πειραματόζωα ^{140 141 142}.

Η παρουσία της τεστοστερόνης είναι θεμελιώδης για την φυσιολογική λειτουργία των αγγείων. Πειραματικές μελέτες σε ζώα υπογραμμίζουν το ρόλο της στην αγγειοδιαστολή ^{143 144}. Ο Deenadayalu ¹⁴⁵ και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια μελέτη σε ινδικά χοιρίδια στα οποία ο αριστερός πρόσθιος κατιών στεφανιαίος αρτηριακός κλάδος (LAD) είχε προηγουμένως συσταλεί με προσταγλανδίνη, οπότε και χορηγήθηκε τεστοστερόνη. Παρατηρήθηκε λοιπόν δοσοεξαρτώμενη σημαντική αγγειοδιαστολή μετά την χορήγηση τεστοστερόνης. Αυτή η επίδραση δεν αμβλύνθηκε ύστερα από την πειραματική ενδοθηλιακή απογύμνωση του αγγείου ή τη χορήγηση ρυθμιστικών διαλυμάτων που είχαν ως σκοπό να ελαττώσουν την σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου (NO). Υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις στην επιστημονική βιβλιογραφία για τις αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις της τεστοστερόνης στο αγγειακό σύστημα, αν και λίγα είναι γνωστά σχετικά με τους

μηχανισμούς με τους οποίους η ορμόνη επιτυγχάνει αυτήν την επίδραση. Έχει προταθεί ότι η τεστοστερόνη μπορεί να επάγει την αγγειοδιαστολή μέσω μηχανισμών μη γονιδιωματικών και ανεξαρτήτων του ενδοθηλίου, κυρίως λόγω της ταχείας έναρξης της παραπάνω επίδρασης. Βέβαια η επίδραση με γονιδιωματικούς μηχανισμούς μέσω του κλασικού υποδοχέα ανδρογόνων (AR) δεν μπορεί να αποκλειστεί^{143 144 146}.

Η αναστολή διαύλων ασβεστίου και η ενεργοποίηση διαύλων καλίου στα λεία μυϊκά κύτταρα πιστεύεται ότι είναι καθοριστική. Η τεστοστερόνη συνδέεται με τον ίδιο βιοχημικό υποδοχέα στους διαύλους ασβεστίου με την νιφεδιπίνη και με αυτό τον τρόπο προάγει την αγγειοδιαστολή αδρανοποιώντας τους διαύλους ασβεστίου. Μια εναλλακτική πιθανή θεωρία είναι η ενεργοποίηση των διαύλων καλίου από την τεστοστερόνη, οπότε επιτυγχάνεται υπερπόλωση λόγω της εκροής καλίου. Επίσης έχει προταθεί ότι η τεστοστερόνη μπορεί να αναστείλει την εισροή ασβεστίου μέσω ειδικών διαύλων ασβεστίου αμβλύνοντας την απάντηση στην προσταγλανδίνη F_{2α}. Όσον αφορά τους πιθανούς γονιδιωματικούς μηχανισμούς αγγειοδιαστολής, έχει εκφραστεί η υπόθεση ότι η τεστοστερόνη μεγενθύνει την έκφραση της ενδοθηλιακής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου (NO). Το μονοξείδιο του αζώτου στη συνέχεια προκαλεί χαλάρση στα λεία μυϊκά κύτταρα και επακόλουθη αγγειοδιαστολή ενεργοποιώντας την γουανυλική κλάση που παράγει το μόριο cGMP, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση. Η κινάση αυτή φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί την ATP-άση του σαρκοπλασματικού δικτύου (SERCA), η δράση της οποίας οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο¹⁴³.

Ο Webb¹³⁶ και οι συνεργάτες του το 1999 απέδειξαν ότι η σταδιακή ενδοστεφανιαία χορήγηση αυξανόμενων δόσεων τεστοστερόνης σε μη υπογοναδικούς άνδρες προκάλεσε στεφανιαία αγγειοδιαστολή αλλά και ακόμα μεγαλύτερη αύξηση στη στεφανιαία αιματική ροή, όπως αυτή μετρήθηκε με ενδοστεφανιαίο Doppler. Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι οι συγγραφείς επίσης

παρατήρησαν ότι ύστερα από την ενδοστεφανιαία έγχυση ακετυλοχολίνης, η τεστοστερόνη δεν είχε καμία επίδραση τόσο στην αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής όσο στη διάταση του αγγείου. Αυτό το εύρημα είναι σημαντικό, διότι αποδεικνύει ότι η επίδραση της τεστοστερόνης στις στεφανιαίες αρτηρίες είναι ανεξάρτητη του αγγειακού ενδοθηλίου.

Η παραπάνω παρατήρηση είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα που δημοσιεύθηκαν από τον Yue ¹⁴⁰ και τους συνεργάτες του το 1995 οι οποίοι απέδειξαν ότι η τεστοστερόνη δεν είχε καμία επίδραση στην δραστικότητα του ενδοθηλιακού παράγοντα χάλασης, δηλαδή του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Έχει προηγουμένως τονιστεί ότι υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία από in vivo μελέτες σε ζώα, αλλά και από in vitro μοντέλα, ότι η τεστοστερόνη επάγει την στεφανιαία αγγειοδιαστολή, παρεμβαίνοντας στην ενεργοποίηση ιοντικών διαύλων όπως διαύλων ασβεστίου και καλίου στην επιφάνεια των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Πειραματικές εργασίες αποδεικνύουν ότι ο πιο πιθανός μηχανισμός δράσης της τεστοστερόνης στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα είναι μέσω της τροποποίησης της δράσης, τόσο των διαύλων καλίου που δεν είναι ευαίσθητοι στο ATP, όσο και των διαύλων καλίου που ενεργοποιούνται από το ασβέστιο, των διαύλων καλίου που είναι ευαίσθητοι στις διαφορές δυναμικού και τέλος των διαύλων ασβεστίου μακράς διάρκειας (L-type) ¹³⁶
^{140- 142 147 148}. Είναι πολύ πιθανό, ότι η τεστοστερόνη προκαλεί αγγειοδιαστολή επιδρώντας ταυτόχρονα και στους διαύλους ασβεστίου μακράς διάρκειας (L-type), αλλά και σε διάφορους διαύλους καλίου, στους οποίους υπήρξε σχετική αναφορά ανωτέρω.

Πέρα από τον προτεινόμενο της ρόλο στην αγγειοδιαστολή υπάρχουν ορισμένες βασικές μελέτες που φαίνεται να εμπλέκουν την τεστοστερόνη με την αγγειοσύσπαση. Ο Ammar ¹⁴⁹ και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν αρσενικούς κονίκλους στους οποίους είτε χορηγήθηκε ενδομυϊκή τεστοστερόνη εβδομαδιαίως, είτε δεν έλαβαν καμία θεραπεία. Κατόπιν έγινε η αφαίρεση της κατιούσης θωρακικής αορτής η οποία είτε υποβλήθηκε σε σύσπαση με 5- υδροξυτρυπταμίνη, είτε

υποβλήθηκε σε διαστολή με νιτροπρωσσικό νάτριο. Η εν λόγω μελέτη απέδειξε ότι οι αρτηρίες των ζώων στα οποία είχε χορηγηθεί τεστοστερόνη παρουσίασαν μεγαλύτερη συσπαστικότητα όταν εκτέθηκαν στην 5- υδροξυτρυπταμίνη και μικρότερη διατασιμότητα όταν εκτέθηκαν στο νιτροπρωσσικό νάτριο, υποδηλώνοντας ότι η τεστοστερόνη περιορίζει την αγγειοδιαστολή και αυξάνει την αγγειοσύσπαση. Οι προαναφερόμενες διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές.

Μια άλλη προηγούμενη πειραματική μελέτη η οποία διενεργήθηκε από τον Ceballos ¹⁵⁰ και τους συνεργάτες του, διερεύνησε τις επιδράσεις της τεστοστερόνης σε απομονωμένες αλλά και σε αιματούμενες στεφανιαίες αρτηρίες. Οι αγγειοσυσπαστικές δράσεις της ορμόνης ήταν προφανείς. Εικάζεται ότι η τεστοστερόνη ανταγωνίζεται τις αγγειοδιασταλτικές δράσεις της αδενosίνης, μέσω αυξανόμενων αγγειακών αντιστάσεων και αντιμάχεται τις δράσεις άλλων αγγειοδιασταλτικών ουσιών, μολονότι δεν έχει προταθεί ένας πειστικός μηχανισμός.

Ο Tsang και οι συνεργάτες του το 2008 ¹⁵¹ σε εργασία τους σε καρδιές ποντικών, διαχώρισαν το εξεταζόμενο δείγμα σε τρεις κατηγορίες, την ομάδα ελέγχου, την ομάδα των ορχεοεκτομημένων ποντικών και την ομάδα των ορχεοεκτομημένων ποντικών στους οποίους χορηγήθηκε τεστοστερόνη ημερησίως για οκτώ εβδομάδες. Οι στεφανιαίες τους αρτηρίες αποφράχθηκαν για 30 λεπτά και κατόπιν επαναιματώθηκαν με φυσιολογικό διάλυμα για 120 λεπτά. Ύστερα από την απομόνωσή των στεφανιαίων αρτηριών τους παρατηρήθηκε ότι το μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου ήταν μεγαλύτερο στους ορχεοεκτομημένους ποντικούς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά και σε σχέση με τους ορχεοεκτομημένους ποντικούς στους οποίους είχε χορηγηθεί τεστοστερόνη. Το παραπάνω εύρημα υποδηλώνει ότι η τεστοστερόνη ίσως διαδραματίζει κάποιο αξιοσημείωτο ρόλο στην αγγειακή επαναιμάτωση και με αυτόν τον τρόπο συντελεί στην καρδιοπροστασία.

Το πάχος του αγγειακού έσω μέσου χιτώνα (IMT) αποτελεί χαρακτηριστικό της αθηροσκλήρωσης ¹⁵². Ο Demirbag και οι συνεργάτες του το 2005 ¹⁵³, μελέτησαν 42 άνδρες χωρίς ιστορικό αθηροσκλήρωσης οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διοισοφάγειο

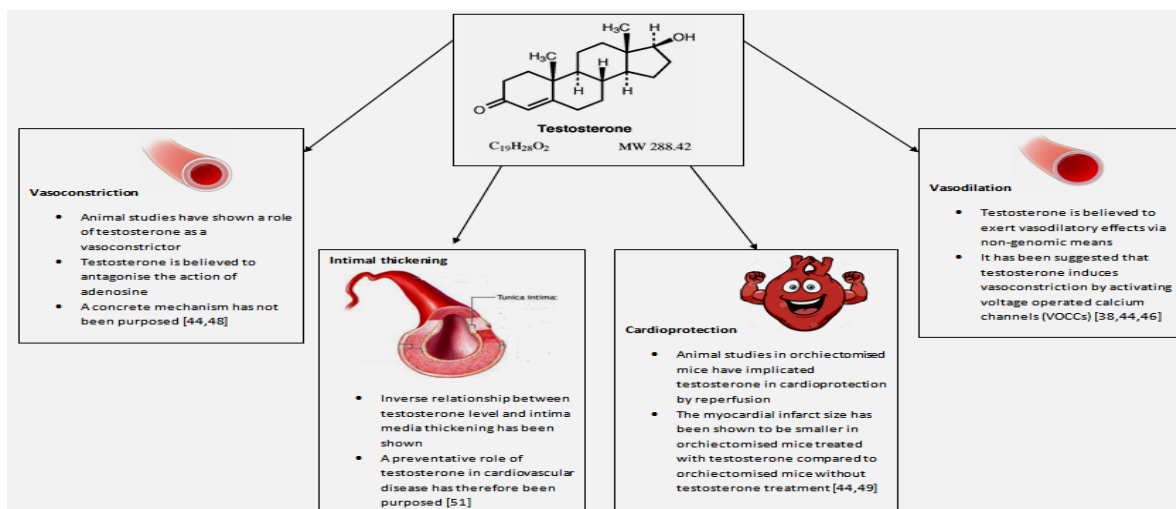
ηχωκαρδιογράφημα. Το πάχος του έσω μέσου χιτώνα εκτιμήθηκε με το διοισοφάγειο ηχωκαρδιογράφημα, ενώ ταυτόχρονα προσδιορίστηκαν και τα επίπεδα τεστοστερόνης. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ολική τεστοστερόνη και στο πάχος του έσω μέσου χιτώνα στην θωρακική αορτή, ανεξάρτητα από την ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν κάποιον ανασταλτικό ρόλο της ενδογενούς τεστοστερόνης στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

Οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα, όσον αφορά στη συγκέντρωση στον ορό και τη φυσιολογία της τεστοστερόνης, δεν μπορούν να αγνοηθούν. Σύμφωνα με τα εργαστήρια της Mayo Clinic ³⁸, υπάρχει μια μεγαλύτερη εκατοστιαία αναλογία της βιολογικά αδρανούς τεστοστερόνης που συνδέεται με την SHBG στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Η φυσιολογική ερμηνεία αυτής της διαφοράς, ακόμη δεν έχει αποσαφηνιστεί, αν και πιστεύεται ότι η βιολογικά αδρανής ορμόνη λειτουργεί ως εφεδρεία για την δυνητική αναπλήρωση της κυκλοφορούμενης οιστραδιόλης στις γυναίκες μέσω της δράσης της αρωματάσης. Ορισμένοι άλλοι ερευνητές πιστεύουν ότι η τεστοστερόνη είναι σημαντικά πιο επιβλαβής στις γυναίκες από ότι στους άνδρες ^{154 155 156 157}. Η άποψη αυτή τροφοδοτήθηκε από μια μελέτη σε πειραματόζωα στην οποία οι αορτές θηλυκών ποντικών ύστερα από τη χορήγηση τεστοστερόνης εμφάνισαν σημαντική μείωση στην σύνθεση προστακυκλίνης ενώ οι αορτές των αρσενικών ποντικών δεν εμφάνισαν παρόμοια μεταβολή. Προτάθηκε επομένως ότι η τεστοστερόνη μπορεί να προάγει αθηρογενετικές μεταβολές στις γυναίκες, μέσω της τροποποίησης της σύνθεσης προστακυκλίνης ¹⁵⁸.

Οι ωφέλιμες δράσεις της τεστοστερόνης, υπογραμμίσθηκαν και σε μια άλλη μελέτη του Nettleship και των συνεργατών του που δημοσιεύθηκε το 2007 ¹⁵⁹, στην οποία θηλεοποιημένοι ποντικοί με όρχεις, που είχαν τραφεί με πλούσια σε χοληστερόλη δίαιτα για 28 εβδομάδες, έλαβαν είτε μόνο τεστοστερόνη, είτε τεστοστερόνη και έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα των οιστρογόνων, είτε τεστοστερόνη και έναν αναστολέα της αρωματάσης. Βρέθηκε ότι η θεραπεία με

εξωγενή τεστοστερόνη ανέστειλε την δημιουργία λιπωδών γραμμώσεων ιστού στους ποντικούς ανεξάρτητα από τον υποδοχέα ανδρογόνων. Περαιτέρω προτάθηκε ότι η παρατηρούμενη αύξηση της HDL χοληστερόλης αποδόθηκε στην μετατροπή της τεστοστερόνης σε 17β- οιστραδιόλη.

Είναι επίσης σημαντικό να διερευνηθεί πως η τεστοστερόνη μπορεί να διαφοροποιήσει τις επιδράσεις των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στους άνδρες. Βρέθηκε ότι οι παχύσαρκοι άνδρες είχαν χαμηλότερα επίπεδα ολικής, ελεύθερης αλλά και βιολογικά αδρανούς τεστοστερόνης συνδεδεμένης με την SHBG, πιθανώς λόγω της αυξημένης δραστηριότητας της αρωματάσης που μετατρέπει την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη ¹⁶⁰. Αυτά τα άτομα εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και αναπηρίας, συγκρινόμενα με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Εφόσον τα επίπεδα αδρανούς τεστοστερόνης ήταν χαμηλά, κάποιος θα μπορούσε να υποθέσει ότι αυξάνοντας τα επίπεδα αυτά και επιπρόσθετα αναστέλλοντας την αρωματάση θα μπορούσε να αυξήσει τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης στην κυκλοφορία, γεγονός που θα μείωνε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μελετώντας επομένως την φυσιολογία της τεστοστερόνης σε άνδρες και γυναίκες μπορεί να αναδυθούν επιπρόσθετοι μηχανισμοί (ειδικοί ή όχι για το κάθε φύλο) με τους οποίους ασκεί τις επιδράσεις της η τεστοστερόνη στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου.



Εικόνα 3. Δράσεις της τεστοστερόνης στο καρδιαγγειακό σύστημα (από βιβλιογραφική αναφορά 114)

ΣΧΕΣΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΗΝ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΚΛΑΣΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

A. ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ II

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία συνεχώς εξαπλούμενη επιδημία σε παγκόσμιο επίπεδο και τα καρδιαγγειακά συμβάντα αποτελούν μακράν την πιο σημαντική πηγή νοσηρότητας στους διαβητικούς ασθενείς. Αποτελεί καθιερωμένη γνώση ότι οι άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II έχουν χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης σε σχέση με τους μη διαβητικούς άνδρες. Αυτή η σχέση πρώτα αναφέρθηκε από δυο ερευνητές Daubresse και Shahwan το 1978^{161 162}, και από τότε έχει επιβεβαιωθεί σε περισσότερες από είκοσι μεταγενέστερες μελέτες. Ο Ding το 2006 στη μετανάλυση όλων των προγενέστερων σχετικών μελετών¹⁰⁵ απέδειξε ότι οι διαβητικοί άνδρες είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Ο Corona και οι συνεργάτες του το 2010 σε παρόμοια μετανάλυση επέκτεινε τα ευρήματα του, επιβεβαιώνοντας ότι όχι μόνο τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης, αλλά και τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης και της SHBG είναι χαμηλότερες στους διαβητικούς άνδρες. Επομένως, αποδεικνύοντας ότι οι διαβητικοί έχουν μειωμένα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης, οι τελευταίοι ερευνητές σωστά οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η παρατηρούμενη μείωση της τεστοστερόνης στους διαβητικούς δεν οφείλεται αποκλειστικά στην ελάττωση των επιπέδων της SHBG.

Ο Colangelo¹⁶³ και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης είχαν μειωμένο κίνδυνο για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Ο Laaksonen και οι συνεργάτες του¹⁶⁴ παρακολούθησαν 702 Φιλανδούς άνδρες για 11 χρόνια και ανακοίνωσαν ότι οι άνδρες με τα χαμηλότερα επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης και SHBG ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και μεταβολικό

σύνδρομο. Παρομοίως, ο Vikan και οι συνεργάτες του ¹⁶⁵ παρακολούθησαν 1454 Σουηδούς άνδρες για 11 χρόνια και ανακάλυψαν ότι οι άνδρες με τα υψηλότερα επίπεδα ολικής αλλά και ελεύθερης τεστοστερόνης ήταν πολύ λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Από την άλλη πλευρά, ο Keating και οι συνεργάτες του διερεύνησαν τη σχέση ανάμεσα στον νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και την καρδιαγγειακή νόσο σε 14597 άνδρες με καρκίνο προστάτη που ακολούθησαν αντιανδρογόνο θεραπεία ¹⁶⁶. Οι παραπάνω συγγραφείς διαπίστωσαν μια αξιόλογη αύξηση στην εμφάνιση διαβήτη σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ανταγωνιστή της υποθαλαμικής GnRH. Επιπροσθέτως, μια σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αιφνιδίου καρδιακού θανάτου και ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν λάβει αντιανδρογόνα.

Η θεραπεία αποκατάστασης με τεστοστερόνη έχει βρεθεί από πολλούς ερευνητές ότι βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος στους διαβητικούς άνδρες ^{106 167 168 169 170 171}.

Επομένως, οι υπάρχουσες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα της ολικής και της ελεύθερης τεστοστερόνης είναι χαμηλότερα στους διαβητικούς άνδρες, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ^{105 106}. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης αυξάνουν τον μελλοντικό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη ^{105 163}, ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι ο διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον υπογοναδισμό ¹⁷². Το εύρημα, ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη βελτιώνει την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και την μεταγευματική γλυκόζη, έχει επιβεβαιωθεί και από μελέτη σε ζωικά μοντέλα ¹⁷³. Πιστεύεται ότι η σχέση ανάμεσα στον υπογοναδισμό και το διαβήτη είναι αμφίδρομη και αφορά πολλά διαφορετικά όργανα. Η τεστοστερόνη μερικώς επηρεάζει αυτήν την αμοιβαία σχέση, μέσω της δράσης της στη σπλαχνική παχυσαρκία.

Οι παραπάνω επιδράσεις έχουν αποδειχτεί in vitro και περιλαμβάνουν την αυξημένη λιπόλυση και την μειωμένη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους^{105 107 163 172 173 174 175}. Από την άλλη πλευρά, η ινσουλίνη φαίνεται ότι ενεργεί ως διεγέρτης του υποθαλάμου για την έκκριση της GnRH που ακολούθως οδηγεί στην αυξημένη σύνθεση τεστοστερόνης. Μπορεί να διατυπωθεί η άποψη, ότι η ελαττωμένη διέγερση του υποθαλάμου στους διαβητικούς, λόγω της έλλειψης ινσουλίνης, μπορεί να οδηγήσει σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό^{108 176 177 178}.

Σε μια πρόσφατη ανακοίνωση του 2015 από τις ΗΠΑ¹⁷⁹, ο υπογοναδισμός συναντάται στο 50% των διαβητικών ανδρών. Σε μια εξίσου πρόσφατη μετανάλυση πέντε μελετών υπογοναδικών διαβητικών ανδρών ο Cai και οι συνεργάτες του¹⁸⁰, απέδειξαν ότι η θεραπεία με εξωγενή τεστοστερόνη επέφερε βελτίωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης.

B. ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το μεταβολικό σύνδρομο, θεωρούμενο στις μέρες μας ως απειλή για την δημόσια υγεία, αποτελεί μια συσσώρευση πολλών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και συσχετίζεται με διπλάσια αύξηση στον δεκαετή κίνδυνο για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία ή τη θεραπεία τριών παραμέτρων από τις ακόλουθες¹⁸¹ :

- κοιλιακή παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης > 102 cm για τους άνδρες και > 90 cm για τις γυναίκες)
- τριγλυκερίδια >150 mg/dl
- αρτηριακή πίεση >130/ 85 mm Hg
- γλυκόζη νηστείας >100 mg/dl
- HDL χοληστερόλη <40 mg/dl.

Τα χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων έχουν ισχυρώς συσχετιστεί με το μεταβολικό σύνδρομο και τα συστατικά του ¹⁸². Σε μια πρόσφατη μελέτη ανδρών με υπογοναδισμό το 2013 ¹⁸³, το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίστηκε τόσο με τον υπογοναδισμό, όσο και με τη στυτική δυσλειτουργία.

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος- ΔΜΣ (Body Mass Index-BMI), υπολογιζόμενος ως ο λόγος του βάρους σε χιλιόγραμμα προς την τετραγωνική δύναμη του ύψους σε μέτρα (kg/m^2), έχει φανεί ότι συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα τεστοστερόνης. Στη Σουηδική μελέτη MrOS που συμπεριέλαβε 2416 άνδρες φάνηκε μια στατιστική σημαντική μείωση στο ΔΜΣ στα τεταρτημόρια της αυξημένης ολικής τεστοστερόνης ¹⁰⁷. Μια παρόμοια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης και στο ΔΜΣ παρατηρήθηκε στην πολυπληθή μελέτη HIM (Hypogonadism In Males) ¹⁰⁸. Η μελέτη HIM συνέκρινε 836 υπογοναδικούς άνδρες με 1.326 ευγοναδικούς άνδρες. Ο μέσος ΔΜΣ για τους υπογοναδικούς άνδρες βρέθηκε ότι ήταν 31,5 ενώ για τους ευγοναδικούς άνδρες ήταν 28,5.

Ο Kalinchenko και οι συνεργάτες του ¹⁷⁰ μελέτησαν 113 άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδομυϊκή τεστοστερόνη. Οι παραπάνω ασθενείς φάνηκε να έχουν σημαντική βελτίωση στο ΔΜΣ τους, το οποίο μειώθηκε κατά 1,3 στις 30 εβδομάδες. Ο Corona και οι συνεργάτες του στη μεταανάλυσή τους ¹⁰⁶ διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη κατέληξε σε μείωση του σωματικού λίπους κατά 2,19%.

Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στην έλλειψη τεστοστερόνης και στην παχυσαρκία μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι αποτέλεσμα της λιπόλυσης του σπλαχνικού λιπώδους ιστού από την τεστοστερόνη. Από την άλλη πλευρά, ο λιπώδης ιστός έχει μεγαλύτερη συγκέντρωση του ενζύμου της αρωματάσης, οπότε μπορεί να υποθεθεί ότι ο αυξημένος λιπώδης ιστός οδηγεί στην μεγαλύτερη μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη και με αυτόν τον τρόπο προκαλεί τον ανδρικό υπογοναδισμό, ο οποίος και χαρακτηρίζεται από γυναικομαστία και άμβλυση των δευτερογενών φυλετικών χαρακτηριστικών. Επιπροσθέτως, το αυξημένο κοιλιακό λίπος μπορεί να προκαλέσει

μειωμένη σύνθεση τεστοστερόνης επιδρώντας αρνητικά στον άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- όρχεων. Τελικώς, η τεστοστερόνη μπορεί να είναι ο παράγων κλειδί στην ενεργοποίηση του ενζύμου 11- υδροξυστεροειδή δεϋδρογενάση στον λιπώδη ιστό που μετατρέπει τα γλυκοκορτικοειδή στην ανενεργή τους μορφή.

Γ. ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης έχουν αποδειχθεί αδιαφιλονίκητα ότι είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Επιπρόσθετα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι άνδρες είναι πιο πιθανόν να εμφανίσουν παθολογικό λιπιδαιμικό προφίλ ¹⁸⁴, όπως και αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, συγκρινόμενοι με τις γυναίκες ^{185 186}. Οι παραπάνω παρατηρήσεις ώθησαν πολλούς ερευνητές στην υπόθεση ότι η διαφορά στην εμφανιζόμενη δυσλιπιδαιμία και την καρδιαγγειακή νόσο, ανάμεσα στα δυο φύλα, οφείλεται στα διαφορετικά επίπεδα των κυκλοφορούντων φυλετικών ορμονών. Το λιπιδαιμικό προφίλ στους άνδρες είναι αντικειμενικά περισσότερο αθηρογόνο σε σχέση με τις γυναίκες, μία διαφορά που είχε παραδοσιακά στο παρελθόν αποδοθεί στα υψηλότερα επίπεδα της κυκλοφορούσης στον ορό τεστοστερόνης.

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν τα επίπεδα της τεστοστερόνης με τα διάφορα λιποπρωτεϊνικά μόρια. Δυστυχώς, τα διαθέσιμα σχετικά στοιχεία προέρχονται σχεδόν αποκλειστικά από διασταυρούμενες μικρές σε εύρος μελέτες, στις οποίες τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης συσχετίστηκαν θετικά με την καρδιοπροστατευτική HDL-χοληστερόλη και αρνητικά με την αθηρογόνο LDL-χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια ^{187 188 189 190 191}.

Από την άλλη πλευρά, τρεις μεταanalύσεις έχουν συνοψίσει το πλήθος των επιδράσεων της θεραπείας με τεστοστερόνη στα επίπεδα χοληστερόλης. Ο Whitsel και οι συνεργάτες του το 2011 ¹⁹², ανακοίνωσαν ότι η θεραπεία με ενδομυϊκή

τεστοστερόνη επέφερε μικρή μείωση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης. Η μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε από τον Isidori και τους συνεργάτες του το 2005 ¹⁹³, αποκάλυψε ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη βελτιώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, μόνο εάν τα αρχικά επίπεδα τεστοστερόνης είναι χαμηλά. Απεναντίας, ο Haddad και οι συνεργάτες του το 2007 ¹¹⁴, διαπίστωσε ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη δεν επιδρά ευεργετικά στην ολική χοληστερόλη. Στη μετα-ανάλυση του Whitsel η ενδομυϊκή τεστοστερόνη μείωσε τα επίπεδα της HDL και της LDL χοληστερόλης, αλλά δεν επέδρασε στα τριγλυκερίδια. Αντιθέτως, οι άλλοι δυο προαναφερόμενοι ερευνητές με τις μετα-αναλύσεις τους κατέδειξαν ότι η εξωγενής τεστοστερόνη δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της HDL και της LDL χοληστερόλης.

Στην πιο πρόσφατη μελέτη το 2014 από τον Yassin και τους συνεργάτες του ¹⁹⁴, η θεραπεία με εξωγενή τεστοστερόνη για 4 χρόνια, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης, καθώς και τριγλυκεριδίων, σε υπογοναδικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Δ. ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Πολυάριθμες πληθυσμιακές μελέτες έχουν καταδείξει μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης και την αρτηριακή υπέρταση ^{195 196 197 198 199 200 201 202 203}. Μια παρόμοια αρνητική σχέση έχει επίσης αποδειχθεί ότι υπάρχει ανάμεσα στα επίπεδα της ορμόνης και την αρτηριακή σκληρία. Σε μια αναδρομική μελέτη γηραιότερων ανδρών η ελεύθερη τεστοστερόνη συσχετίστηκε αρνητικά με την αγγειακή δυσκαμψία ²⁰⁴. Στη μελέτη της Βαλτιμόρης το 2001 (the Baltimore Longitudinal Study of Ageing), σε έναν υποπληθυσμό 206 ανδρών βρέθηκε ότι η τεστοστερόνη ορού ήταν ανεξάρτητος αρνητικός παράγων για την ανάπτυξη αρτηριακής σκληρίας ²⁰⁵. Υπάρχουν ακόμη και μελέτες στη διεθνή

βιβλιογραφία που μιλούν για αύξηση της αρτηριακής σκληρίας μετά από 3 μήνες από την έναρξη αντιανδρογόνου θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη^{206 207}. Ο αυξημένος κίνδυνος της πρόκλησης αρτηριακής υπέρτασης από την τεστοστερόνη επιβεβαιώνεται και από άνδρες που είχαν προχωρήσει και σε κατάχρηση αναβολικών στεροειδών ουσιών^{208 209 210}.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα έχει προταθεί ότι η τεστοστερόνη ίσως προάγει την κατακράτηση ύδατος και νατρίου μέσω της υπερέκφρασης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια^{211 212 213}, οπότε και αυξάνεται η αρτηριακή πίεση.

Ε. ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η χρόνια φλεγμονή είναι παράγων κινδύνου για την αθηροσκλήρωση^{214 215}, οπότε πολλοί ερευνητές έχουν υποθέσει ότι η τεστοστερόνη ενδεχομένως ασκεί τις προστατευτικές της δράσεις έναντι των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καταστέλλοντας τη φλεγμονώδη απάντηση. Η πλειονότητα των σχετικών ερευνών αφορούν την αλληλεπίδραση της τεστοστερόνης και της υψηλής ευαισθησίας CRP, αλλά μερικοί συγγραφείς εμπλέκουν επίσης και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου- α (TNF-α) και την ιντερλευκίνη- 6 (IL-6) στην ανάλυση τους.

Τα στοιχεία που διερευνούν την συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ενδογενούς τεστοστερόνης και την hsCRP έχουν αναπαράγει αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα. Μολονότι πολλοί ερευνητές έχουν ανακαλύψει στατιστικά σημαντική αρνητική σχέση ανάμεσα στα επίπεδα τεστοστερόνης και της hsCRP^{128 216 217 218 219}²²⁰, άλλοι έχουν αποτύχει να αναδείξουν οποιαδήποτε σχετική αλληλεξάρτηση^{188 221}^{222 223}. Φαίνεται ότι η ηλικία παίζει καθοριστικό ρόλο στην παραπάνω συσχέτιση, αφού οι μελέτες που επέτυχαν να αναδείξουν την αρνητική σχέση ανάμεσα στην

τεστοστερόνη και την hsCRP διενεργήθηκαν σε πληθυσμό σχετικά νεαρό ηλικιακά, ενώ οι μελέτες που απέτυχαν χρησιμοποίησαν γηραιότερο πληθυσμό ²²². Κανείς βέβαια ερευνητής δεν κατάφερε να εξηγήσει σαφώς το μηχανισμό με τον οποίο η αυξανόμενη ηλικία αλλάζει τους χαρακτήρες της παραπάνω αλληλεπίδρασης.

Μια άλλη πιθανή ερμηνεία της σχέσης τεστοστερόνης και hsCRP είναι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία και η περιφέρεια μέσης. Ο Zhang και οι συνεργάτες του το 2013 ²¹⁹, εισηγήθηκαν ότι η παχυσαρκία, με τις αποδεδειγμένες προφλεγμονώδεις της ιδιότητες και με δεδομένη την σχέση της με τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης, ίσως είναι ο παράγοντας που τελικά επιδρά καίρια στην αλληλεπίδραση της τεστοστερόνης με την hsCRP. Ένα ακόμα ενδιαφέρον σημείο είναι ότι η παραπάνω συσχέτιση γινόταν πιο ισχυρή και με την προσθήκη της περιφέρειας μέσης (Waist Circumference-WC) ως επιπλέον παραμέτρου στην σχετική ανάλυση.

ΣΤ. ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΠΑΧΟΣ ΤΟΥ ΕΣΩ ΜΕΣΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΧΙΤΩΝΑ

Το πάχος του έσω μέσου χιτώνα (Intima Media Thickness- IMT) της καρωτίδας αρτηρίας θεωρείται δείκτης της προκλινικής αθηροσκλήρωσης ^{224 225}. Το αυξανόμενο IMT έχει συσχετιστεί με την γενικευμένη αθηροσκλήρωση ²²⁶, την αυξημένη επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου ²²⁷, καθώς και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ²²⁸ και γενικά θεωρείται φτωχός προγνωστικός παράγων για μελλοντικά ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Πλήθος μελετών έχουν διερευνήσει τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα τεστοστερόνης και το IMT των καρωτίδων, δείχνοντας όλες αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στις δυο παραμέτρους ^{115 229 230 231 232 233 234 235}. Από την άλλη, στη μελέτη Rotterdam ²³⁶ από τους Hak και τους συνεργάτες του, βρέθηκε μια ανάστροφη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της ενδογενούς τεστοστερόνης και της αθηρωμάτωσης της κοιλιακής αορτής στους άνδρες και όχι στις γυναίκες. Οι παραπάνω συγγραφείς

διαπίστωσαν ότι οι άνδρες με υψηλότερα επίπεδα ολικής αλλά και βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο βαθμό επιδείνωσης της αθηρωμάτωσης της κοιλιακής αορτής. Σε μια πολύ μικρότερη μελέτη από τους Demirbag και τους συνεργάτες του ²³⁷, βρέθηκε παρόμοια αρνητική σχέση ανάμεσα στην ολική τεστοστερόνη και το IMT της θωρακικής αορτής.

Δεν είναι σαφές αν η παραπάνω σχέση αποτελεί αιτία ή αποτέλεσμα. Τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να προκαλέσουν αυξημένο πάχος του έσω μέσου χιτώνα του αγγειακού αυλού. Από την άλλη μεριά, η εκτεταμένη αθηρωμάτωση μπορεί να ελαττώσει την αιματική ροή στους όρχεις ή στην υπόφυση και να προκαλέσει μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης και LH αντιστοίχως. Ο Van den Beld και οι συνεργάτες του ²²⁹, προσπάθησαν να ρίξουν φως στην παραπάνω αλληλοσυσχέτιση, δείχνοντας ότι η ανάστροφη αυτή σχέση είναι το ίδιο στατιστικά σημαντική σε υγιείς αλλά και σε πάσχοντες από καρδιαγγειακά νοσήματα, άρα είναι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης που προάγουν την αύξηση του IMT. Η τεστοστερόνη ίσως προκαλεί τη μείωση του IMT κατευνάζοντας τη φλεγμονώδη διεργασία, ρυθμίζοντας την απόπτωση ή και αυξάνοντας την σταθερότητα των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων.

Όλα τα βασικά ευρήματα των προαναφερθέντων μελετών δείχνουν ότι η συγκέντρωση της τεστοστερόνης σε φυσιολογικά επίπεδα, ενδεχομένως προστατεύει τους άνδρες από την ανεπιθύμητη ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, αφού η ελαττωμένη ενδογενής τεστοστερόνη προάγει την αύξηση του IMT τόσο στις καρωτίδες, όσο και στην κοιλιακή και στην θωρακική αορτή.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΕΞΩΓΕΝΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Έχει αναφερθεί προηγουμένως ότι οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν τα χαμηλά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής αθηροσκληρωτικής νόσου. Υπάρχει όμως μια αυξανόμενη διχογνωμία στη διεθνή βιβλιογραφία για τις επιδράσεις της θεραπείας υποκατάστασης με εξωγενή τεστοστερόνη στα καρδιαγγειακά συμβάματα και στη θνησιμότητα. Οι μετα-αναλύσεις, που είχαν δημοσιευτεί στο χρονικό διάστημα 2005-2010^{238 239 240}, έδειξαν ότι η παραπάνω θεραπεία είχε γενικά ουδέτερες επιδράσεις στη συχνότητα εμφάνισης μειζόνων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Βέβαια, η εξωγενής τεστοστερόνη οδηγούσε σε αξιοσημείωτη αύξηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης και είχε πολλαπλές μικρές, μη στατιστικά αξιόλογες επιδράσεις στα επίπεδα των λιπιδίων.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, που δεν συμπεριλήφθηκε στις προηγούμενες μετα-αναλύσεις, ο Shores και οι συνεργάτες του το 2012²⁴¹ απέδειξαν ότι η χορήγηση τεστοστερόνης σε μεσήλικες άνδρες με χαμηλά ενδογενή επίπεδα της ορμόνης συνοδεύθηκε από μειωμένη θνησιμότητα σε σχέση με τους υπογοναδικούς άνδρες που δεν έλαβαν θεραπεία. Ενδιαφέρον είναι να τονιστεί ότι οι παραπάνω ερευνητές συμπεριέλαβαν όλες τις μορφές τεστοστερόνης (ενδομυϊκές ενέσεις, διαδερμικά αυτοκόλλητα, αλλά και επαλειφόμενη γέλη) στην ανάλυσή τους.

Σε εντελώς διαφορετικό επίπεδο, κινήθηκε η προαναφερθείσα μελέτη TOM²⁴² που δημοσιεύτηκε το 2010 από τον Basaria και τους συνεργάτες του. Στη μελέτη αυτή διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της καθημερινής διαδερμικής εφαρμογής γέλης τεστοστερόνης σε 209 υπογοναδικούς άνδρες. Λόγω της σημαντικά αυξημένης συχνότητας ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τελικά η μελέτη διεκόπη πρόωρα. Ακόμη πιο πρόσφατα, ο Vigen και οι συνεργάτες

του το 2013 ²⁴³ ανακοίνωσαν μια σημαντικά αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακός θάνατος) αλλά και αυξημένη ολική θνησιμότητα, σε γηραιούς υπογοναδικούς άνδρες που είχαν υποβληθεί σε στεφανιογραφία και κατόπιν έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη. Την επόμενη χρονιά ο Finke και οι συνεργάτες του ²⁴⁴, αντλώντας στοιχεία από ένα ευρύ πλήθος ασθενών (55953 υπογοναδικοί άνδρες) που έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη, διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα μη θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων στους ασθενείς άνω των 65, καθώς και στους νεότερους άνδρες με ιστορικό προηγούμενης καρδιακής νόσου. Σε μια αντίστοιχη καταγραφή το 2014 από τους Baillargeon και τους συνεργάτες του ²⁴⁵, οι οποίοι παρακολούθησαν 6355 άνδρες που έλαβαν ενδομυϊκή τεστοστερόνη και τους αντιπαρέβαλαν με 19065 άνδρες που δεν είχαν λάβει τεστοστερόνη, δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου σχετιζόμενος με την χορήγηση της τεστοστερόνης.

Τα αποτελέσματα των δυο πρόσφατων μεταanalύσεων για τις μελέτες επιδράσεων της εξωγενούς τεστοστερόνης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι διφορούμενα, αφού η πρώτη του 2013 από τους Xu και τους συνεργάτες του, κατέδειξε περισσότερα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα στους θεραπευμένους ασθενείς με τεστοστερόνη ²⁴⁶, ενώ η δεύτερη μετά- ανάλυση του 2014 από τον Corona και τους συνεργάτες του ²⁴⁷, δεν κατέγραψε μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα και ουσιαστικά υποστήριξε ότι η εξωγενής τεστοστερόνη ήταν προστατευτική για τους άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο, μειώνοντας σε αυτούς τα ανεπιθύμητα στεφανιαία συμβάματα.

Ο Sharma και οι συνεργάτες του 2015 ²⁴⁸, μελέτησαν ηλικιωμένους άνδρες με χαμηλά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης και περιέγραψαν την αλληλεπίδραση μεταξύ της θεραπείας με τεστοστερόνη και της ολικής θνησιμότητας, του εμφράγματος μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε τρεις ομάδες ασθενών: αυτούς που έλαβαν τεστοστερόνη και πέτυχαν φυσιολογικά επίπεδα

τεστοστερόνης, αυτούς που έλαβαν την ορμόνη και δεν επέτυχαν φυσιολογικά επίπεδα και σε αυτούς που δεν έλαβαν την ορμόνη. Η πρώτη ομάδα είχε σημαντικά χαμηλότερη ολική θνησιμότητα και χαμηλότερο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου από τις άλλες δυο ομάδες. Ουσιαστικά, ήταν η πρώτη μελέτη που στοιχειοθέτησε ότι η επάνοδος της τεστοστερόνης σε φυσιολογικά επίπεδα στους υπογοναδικούς άνδρες είχε ως παράλληλο αποτέλεσμα τη μείωση των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων και της ολικής θνησιμότητας.

Η εξωγενής τεστοστερόνη έχει ουσιαστικό ρόλο στη θεραπεία του συμπτωματικού υπογοναδισμού τόσο στους νέους, όσο και στους πιο ηλικιωμένους άνδρες. Ενώ δεν υπάρχουν ουσιώδεις αμφιβολίες για την χρήση της σε νεαρούς υγιείς άνδρες ²⁴⁹, η χορήγηση της σε μεσήλικες, ηλικιωμένους άνδρες και σε άνδρες με γνωστή στεφανιαία νόσο είναι αμφιλεγόμενη. Εκτός από τα ζητήματα ασφαλείας της θεραπείας με τεστοστερόνη υπάρχει στη διεθνή βιβλιογραφία και ένα αξιόλογο ενδιαφέρον για την εφαρμογή της ως δυναμική θεραπεία για συγκεκριμένες καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια.

Το Μάρτιο του 2015 στις ΗΠΑ εκδόθηκαν οδηγίες από το FDA (Food and Drug Administration) ²⁵⁰ σχετικά με την χρήση της εξωγενούς τεστοστερόνης, ως θεραπεία αποκατάστασης, στις οποίες και τονίζεται ότι η παραπάνω θεραπεία εγκρίνεται μόνο για υπογοναδικούς άνδρες οι οποίοι πάσχουν από συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις. Σε αυτές τις οδηγίες τονίστηκε ότι τα οφέλη και η ασφάλεια της θεραπείας δεν είναι ξεκαθαρισμένα για τους ηλικιωμένους υπογοναδικούς άνδρες, ακόμα και αν εμφανίζουν συμπτώματα από την έλλειψη τεστοστερόνης.

Τον Ιούνιο του 2015 το FDA ²⁵¹ απαίτησε από τις φαρμακευτικές εταιρίες να αναγράφουν στα εμπορικά σκευάσματα τεστοστερόνης επιπρόσθετες προειδοποιητικές πληροφορίες, ότι δηλαδή η τεστοστερόνη ενδείκνυται ως θεραπεία αποκατάστασης μόνο σε άνδρες με πρωτοπαθή υπογοναδισμό (συγγενή ή επίκτητο) ή υπογοναδοτροπινικό υπογοναδισμό (συγγενή ή επίκτητο). Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ιατροί να επιβεβαιώνουν την διάγνωση τους, μετρώντας την

τεστοστερόνη ορού κατά τις πρωινές ώρες σε δυο διαφορετικές ημέρες και να επιβεβαιώνουν ότι τα επίπεδα της ενδογενούς ορμόνης είναι κάτω από τα φυσιολογικά. Επίσης θα πρέπει οι θεραπευτές να γνωστοποιούν στους ασθενείς τους τον ενδεχόμενο αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που ενέχει η θεραπεία με εξωγενή τεστοστερόνη. Οι προηγούμενες αναγραφόμενες συστάσεις στα φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν οδηγήσει πολλούς ασφαλιστικούς οργανισμούς να απαιτούν εξετάσεις πιστοποίησης της καρδιαγγειακής υγείας, πριν την αποζημίωση των ασθενών, για τη θεραπεία αποκατάστασης του υπογοναδισμού τους με εξωγενή τεστοστερόνη.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Είναι γνωστό ότι οι άνδρες παρουσιάζουν ένα αξιοσημείωτα υψηλότερο ηλικιοεξαρτώμενο κίνδυνο για την εμφάνιση ισχαιμικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων καθώς και υπερδιπλάσιο κίνδυνο καρδιακού θανάτου σε σχέση με τις γυναίκες^{14 252}. Η παραπάνω διαφορά στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα ανάμεσα στα δύο φύλα παραμένει σταθερή και μετά τον έλεγχο των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στις επιμέρους διαφορές της επίπτωσης αυτών των παραγόντων κινδύνου στα δύο φύλα. Ο αυξημένος επιπολασμός της ΣΝ στους άνδρες υποδηλώνει ένα πιθανό ρόλο των φυλετικών ορμονών και πιο εξειδικευμένα της πρωταρχικής ανδρικής ορμόνης, της τεστοστερόνης στην παθογένεση της νόσου²⁵³. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, όπως αναλύθηκε εκτενώς στις προηγούμενες σελίδες, έχουν δημοσιευθεί πολυάριθμες ερευνητικές εργασίες και μελέτες που επιχειρούν να συσχετίσουν την τεστοστερόνη, τόσο την ενδογενώς παραγόμενη όσο και την εξωγενώς χορηγούμενη (σκευάσματα συνθετικής τεστοστερόνης) με την καρδιαγγειακή νόσο και πιο στοχευμένα την ΣΝ^{4 38}.

Ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός ηλικιωμένων ανδρών λαμβάνει σκευάσματα εξωγενούς τεστοστερόνης για την θεραπεία του υπογοναδισμού, της μειωμένης σεξουαλικής επιθυμίας (libido) και της σωματικής τους αδυναμίας. Η επίδραση της τεστοστερόνης στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι αντικείμενο διχογνωμίας στην παγκόσμια βιβλιογραφία. Οι ηλικιωμένοι άνδρες εμφανίζουν τυπικά υψηλότερο κίνδυνο για ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα συγκρινόμενοι με τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας και η μελέτη TOM των Basaria και των συνεργατών του το 2010²⁴², διαπίστωσε ότι η εξωγενής τεστοστερόνη συνοδεύτηκε από αύξηση των ανεπιθυμητών καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον ανδρικό πληθυσμό της. Σε αντίθεση, άλλες παράλληλες κλινικές μελέτες πρότειναν ότι η εξωγενής

τεστοστερόνη είναι επωφελής για το καρδιαγγειακό σύστημα και ότι τα χαμηλά επίπεδα της ενδογενούς τεστοστερόνης επιδρούν αρνητικά σε αυτό ^{80 107}.

Αναφέρθηκε αναλυτικά στις παραπάνω σελίδες ότι η τεστοστερόνη είναι η πρωτεύουσα ανδρική ορμόνη που εκκρίνεται κατά μείζονα βαθμό από τους όρχεις. Στις γυναίκες πολύ μικρότερα ποσά της ορμόνης παράγονται από τις ωοθήκες. Πρόδρομα μόρια των ανδρογόνων επίσης παράγονται και εκκρίνονται από τα επινεφρίδια και στα δύο φύλα, οπότε και δευτερογενώς υφίστανται περιφερική μετρατροπή σε τεστοστερόνη. Η συγκέντρωση στο αίμα της κυκλοφορούσας ορμόνης είναι κατά προσέγγιση 15-25 φορές μεγαλύτερη στους ενήλικες άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας ^{42 43}. Η διατήρηση αυτών των επιπέδων είναι κριτικής σημασίας για ανάπτυξη και την συντήρηση των κυρίων και δευτερογενών φυλετικών χαρακτηριστικών, της σεξουαλικής επιθυμίας (libido), της σωματικής ισχύος και ευεξίας, της πρόληψης της οστεοπόρωσης και ιδίως στους άνδρες της σπερματογένεσης ^{50 51}.

Υπολογίζεται ότι 1-3% της ολικής τεστοστερόνης ορού κυκλοφορεί στο αίμα ως ασύνδετη “ελεύθερη” τεστοστερόνη ενώ το υπόλοιπο τμήμα της ορμόνης είναι είτε σταθερά προσκολλημένο στην SHBG, οπότε και είναι βιολογικά ανενεργό, είτε είναι χαλαρά συνδεδεμένο με την αλβουμίνη. Το άρθροισμα της ελεύθερης με την συνδεδεμένη με την λευκωματίνη τεστοστερόνης χαρακτηρίζεται διεθνώς ως βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη, καθώς είναι αυτή ακριβώς η μορφή της ορμόνης που έρχεται σε βιολογική σύνδεση και χημική αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς ανδρογόνων των ιστών ⁴. Η μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης είναι σημαντική για τη διάγνωση πολλών ασθενειών, ιδίως του ανδρικού υπογοναδισμού (έλλειψη αυτής) αλλά και του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και της γυναικείας υπερτρίχωσης (υπερβολική παραγωγή αυτής). Πολλές εργαστηριακές μέθοδοι είναι διαθέσιμες για τη μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης, συμπεριλαμβανομένων των μεθόδων αναφοράς όπως της μεθόδου διάλυσης ισορροπίας (equilibrium dialysis) και της υπερδιήθησης (ultrafiltration), αλλά και της αναλογικής ανοσολογικής μεθόδου

(analog immunoassay), και της υγρής χρωματογραφίας/ διαδοχικής φασματογραφίας μάζας (liquid chromatography/tandem mass spectrometry), όπως και της φόρμουλας Vermeulen όπου η ελεύθερη τεστοστερόνη υπολογίζεται εμμέσως μέσω της ολικής τεστοστερόνης, της SHBG και της αλβουμίνης¹⁰³.

Επιπρόσθετα στην ανάπτυξη των κύριων και δευτερευόντων φυλετικών ανδρικών χαρακτηριστικών, η ενδογενής ολική αλλά κυρίως η ελεύθερη τεστοστερόνη (Free Testosterone- FT) εμφανίζει και σημαντικές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Πράγματι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης συσχετίζονται στενά με πολυποίκιλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, την ανοχή στην ινσουλίνη, τον σακχαρώδη διαβήτη, το μεταβολικό σύνδρομο, την παχυσαρκία και τους παράγοντες- δείκτες φλεγμονής^{106 254 255 256}. Στους άνδρες, τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται μετά την ηλικία των 40 ετών και αυτή η πτωτική τάση έχει ενοχοποιηθεί ως συνεργός της αύξησης της ολικής θνησιμότητας σε πολυάριθμες μελέτες παρακολούθησης πληθυσμών^{31 80 83 122}. Ενδεικτικά, στη μελέτη των Shores και των συνεργατών του που ανακοινώθηκε το 2006³¹ και η οποία συμπεριέλαβε 858 άνδρες ηλικίας άνω των 40 ετών, διαπιστώθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα ενδογενούς ολικής αλλά και ελεύθερης τεστοστερόνης συσχετίζονταν αρνητικά με την ολική πρώιμη εντός διαιτίας, αλλά και με την όψιμη θνητότητα, δηλαδή μετά τη παρέλευση δύο ετών από την αρχική τους ένταξη. Η σχέση ανάμεσα στα χαμηλά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης και στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα είναι λιγότερο σαφής^{84 99 121}. Στην ευρεία μετα-ανάλυση που δημοσιολογήθηκε το 2011 από τους Araujo και τους συνεργάτες του⁸⁰, δώδεκα συνολικά προγενέστερες μελέτες συμπεριλήφθησαν με μέση ηλικία των ανδρών τα 61 έτη και μέση χρονική παρακολούθηση τα 10 έτη. Παρά την ετερογένεια των επιμέρους μελετών, διαπιστώθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης σχετίζονταν αρνητικά με αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Υπάρχει μόνο μία μελέτη σε παγκόσμιο επίπεδο που έχει εκτιμήσει την προγνωστική επίδραση της τεστοστερόνης σε άνδρες ασθενείς με σταθερή ΣΝ από την οποία και

ανακοινώθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης συσχετίστηκαν με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα¹³⁰.

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν ασχοληθεί με την ενδογενή τεστοστερόνη και τα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία, έχουν μετρήσει την ολική τεστοστερόνη. Σύμφωνα με την υπόθεση της ελεύθερης ορμόνης, αφού η ελεύθερη τεστοστερόνη είναι η βιολογικά περισσότερο δραστική μορφή, φαίνεται ορθή και ενδιαφέρουσα η θεώρηση ότι η χρήση της ελεύθερης τεστοστερόνης και η συσχέτισή της με τα καρδιαγγειακά συμβάματα θα αναπαράγει περισσότερο αξιόπιστα και ακριβή αποτελέσματα²⁵⁷. Εώς τώρα, καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει το προγνωστικό ρόλο της ελεύθερης τεστοστερόνης σε άνδρες ασθενείς με σταθερή ΣΝ.

Σκοπός της ερευνητικής εργασίας- μελέτης που θα αναλυθεί στα επόμενα κεφάλαια της παρούσας διδακτορικής διατριβής, ήταν να διερευνηθεί:

1) ο βαθμός έλλειψης της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού σε ασθενείς με εγκατεστημένη και σταθερή ΣΝ.

2) η συσχέτιση των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [ΟΣΣ], ΑΕΕ, καρδιακός θάνατος) και τη συνολική θνητότητα κατά την παρακολούθηση, τουλάχιστον τριετή, των ασθενών αυτών

3) η παρουσία πιθανών σχέσεων της ελεύθερης τεστοστερόνης με τους καθιερωμένους κλινικούς και βιοχημικούς προγνωστικούς δείκτες της χρόνιας ΣΝ.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Συνολικά 816 ασθενείς με σταθερή ΣΝ διαδοχικά στρατολογήθηκαν από 3 μεγάλα γενικά νοσοκομεία της Αττικής, δηλαδή το Πανεπιστημιακό νοσοκομείο «Αττικό», το Γενικό Κρατικό νοσοκομείο Νίκαιας και το Γενικό Κρατικό νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς». Όλοι οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη **LAERTES** (Lipoprotein-Associated phospholipase A2 in stable coronary artery disease). Η παραπάνω μελέτη αποτελεί μια συνεχιζόμενη προοπτική νοσοκομειακή καταγραφή και διερεύνηση των αλληλοεμπλεκόμενων παραγόντων κινδύνου και της πρόγνωσης ασθενών με σταθερή ΣΝ (Rallidis 2012)²⁵⁸. Για τη διενέργεια της παραπάνω μελέτης αρχικό όνομα της οποίας ήταν «Επιπολασμός και αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε στεφανιαίους ασθενείς» δόθηκε η έγκριση από την επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας και το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου «Αττικό» στις 20 Ιουνίου 2006.

Η δεξαμενή των παραπάνω ασθενών προήλθε από όλους εκείνους που είτε νοσηλεύθηκαν σε παρελθόντα χρόνο στα εν λόγω νοσοκομεία και εκλήθησαν κατόπιν να συμμετέχουν είτε προσήλθαν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία για επανεκτίμηση της κλινικής τους κατάστασης ή την υποβολή τους σε διαθωρακικό ηχωκαρδιογράφημα και τη διενέργεια δοκιμασιών ισχαιμίας (δοκιμασία κόπωσης, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, stress echo), ή και την υποβολή τους σε αρρυθμιολογικές επεμβάσεις (προγραμματισμένη ηλεκτρική ανάταξη εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής, ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, εμφύτευση βηματοδότη ή απινιδωτή) οπότε και τους ζητήθηκε να συμμετάσχουν στη προοπτική αυτή μελέτη.

Οι ασθενείς συμπεριλήφθησαν στη μελέτη εφόσον είχαν προηγουμένως νοσηλευθεί για ΟΣΣ, είχαν υποβληθεί σε επέμβαση χειρουργική (CABG-Coronary Artery Bypass Grafting) ή διαδερμική (PCI-Percutaneous Coronary Intervention) μυοκαρδιακής επαναιμάτωσης, ή είχαν υποβληθεί σε διαγνωστική στεφανιογραφία

λόγω στηθαγχικής συνδρομής και υπήρχε αγγειογραφική τεκμηρίωση ΣΝ. Η στένωση των στεφανιαίων αγγείων προσδιορίστηκε ως ίση ή μεγαλύτερη του 50% ελάττωση της διαμέτρου του αυλού σε ένα τουλάχιστον από τα 3 κύρια στεφανιαία αγγεία ή τους πρωτεύοντες τους κλάδους.

Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν η ηλικία του ασθενή >75 έτη κατά την αρχική ένταξη, καταγεγραμμένη νοσηλεία για ΟΣΣ ή διενέργεια PCI ή CABG τους προηγούμενους 6 μήνες, κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας λειτουργικού σταδίου κατά III– IV κατά NYHA, χρόνια νεφρική νόσος με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (επίπεδα κρεατινίνης ορού > 2 mg/dL), συνυπάρχουσα νεοπλασματική νόσος συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του προστάτη, οξεία και χρόνια φλεγμονώδης πάθηση (οξεία λοίμωξη ή χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα). Είναι σημαντικό επίσης να τονισθεί ότι κανένας από τους συμμετέχοντες στη μελέτη δεν ακολουθούσε θεραπεία υποκατάστασης με εξωγενή τεστοστερόνη.

Οι επιλεχθέντες ασθενείς υπεβλήθηκαν σε κλινική εξέταση με τη ταυτόχρονη λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος και τους έγινε και διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα στο οποίο και προσδιορίστηκε το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας με τη χρήση της τροποποιημένης μεθόδου των δίσκων σε δύο προβολές κατά Simpson. Κατόπιν, κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα προκαθορισμένο ερωτηματολόγιο (το οποίο και παρατίθεται στις επόμενες σελίδες), αφού υπέγραψαν λεπτομερές έντυπο συγκατάθεσης τους για την ένταξη τους στη μελέτη. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στη λήψη του ατομικού αναμνηστικού ιστορικού και την καταγραφή των παραγόντων κινδύνου της ΣΝ και της φαρμακευτικής τους αγωγής.

Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι ορισμοί:

1) Αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ): αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg άνευ αγωγής ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής ανεξάρτητα επίτευξης του παραπάνω στόχου.

2) Υπερχοληστερολαιμία: ολική χοληστερόλη >200 mg/dL (5,2 mmol/L).

3) Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ): τιμή γλυκόζης νηστείας >125 mg/dL (6,94 mmol/L) άνευ αγωγής ή λήψη αντιδιαβητικής αγωγής.

- 4) Κάπνισμα: κατανάλωση ενός τουλάχιστον σιγαρέτου ημερησίως
- 5) Θετικό κληρονομικό ιστορικό: συγγενείς πρώτου ή δευτέρου βαθμού με εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάματος ή καρδιακού θανάτου.
- 6) ΔΜΣ: Σωματικό βάρος σε χιλιόγραμμα διαιρούμενο με τη τετραγωνική δύναμη του ύψους σε όρθια θέση σε μέτρα, δηλαδή $\Delta\text{Μ}\Sigma = B/Y^2$.
- 7) Περιφέρεια μέσης (WC-Waist Circumference): μετρούμενη με τον ασθενή σε όρθια θέση, μετά από κανονική εκπνοή, στο μέσο της απόστασης ανάμεσα στο κατώτερο πλευρό και την ηβική σύμφυση.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Code:

Όνομα= τηλ= ημερ/νία=

Ηλικία= Ηλικία στο OEM=

B= Ύψος= ΔΜΣ= μέση=

Έμφραγμα μυοκαρδίου

- 1) πότε: 2) τύπος:
- 3) εκλυτικός παράγων:
- 4) τυπική ή άτυπη κλινική εικόνα ΕΜ:
- 5) χαρακτήρες πόνου:
- 6) προηγήθηκε προεμφραγματική στηθάγχη (χρονική διάρκεια) ή επήλθε εν αιθρία?

Αιτία προσέλευσης:

Αποκλεισμός: ηλικία >75 ετών
οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή CABG ή PCI (<6 μηνών)
ΧΝΝ (cr >2 mg/dl), κακοήθεια ή φλεγμονώδης νόσος
καρδιακή ανεπάρκεια (class III, IV), λήψη οιστρογόνων

Ατομικό αναμνηστικό:

Επέμβαση επαναιμάτωσης (date): PCI

CABG

Παράγοντες κινδύνου:

- 1) ΥΠΕΡΤΑΣΗ Ναι ή όχι Μέτρηση ΑΠ (μέσος όρος 2 μετρήσεων)=
- 2) ΣΔ Ναι ή όχι
- 3) ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ναι ή όχι
- 4) ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ Ναι ή όχι

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

- 1) εξακολουθεί να καπνίζει? ΝΑΙ ή ΟΧΙ 2) πόσα σιγ/ημέρα=
- 3) πόσα έτη καπνίζει= 4) ηλικία έναρξης=
- 5) πακέτα-έτη=
- 6) αν το διέκοψε **μόνιμα** πότε το διέκοψε (δηλ το διέκοψε >ΕΜ ή επέμβαση?)
- 7) αν το διέκοψε **παροδικά** πότε και για πόσο διάστημα?
- 8) αν καπνίζει, επιθυμεί να το κόψει?
- 9) το κάπνισμα κατά τη γνώμη του βλάπτει την υγεία?
- 10) καπνίζει εντός 30 min από την πρωινή αφύπνιση?

Επί μη καπνιστών ώρες έκθεσης σε **παθητικό κάπνισμα** την ημέρα:

Ο (η) σύζυγος καπνίζει? Ναι ή όχι

Παρούσα αγωγή

- | | | |
|--------------------|-----------|----------------------------|
| 1) ASA? | Ναι ή όχι | Αν όχι υπάρχει αντένδειξη? |
| 2) α-MEA? | Ναι ή όχι | Αν όχι υπάρχει αντένδειξη? |
| 3) b-blockers? | Ναι ή όχι | Αν όχι υπάρχει αντένδειξη? |
| 4) υπολιπιδαιμικό? | Ναι ή όχι | Ποιο υπολιπιδαιμικό? |
| 5) AT1 αποκλειστής | Ναι ή όχι | |
| 6) λοιπή αγωγή: | | |

Πόρισμα**στεφανιογραφίας:****ΚΕ:****ΗΚΓ:****Μορφωτικό επίπεδο:****Έτη φοίτησης:****1) Παντρεμένος****2) Ανύπανδρος****3) Διαζευγμένος****Επίπεδα χοληστερόλης που θεωρεί φυσιολογικά****1) <200 mg/dl****2) 200-250 mg/dl****3) >250 mg/dl****4) άγνοια**

Chol=

LDLχ=

ινσουλίνη=

Trigl=

HDLχ=

σάκχαρο=

CRP=

ινωδογόνο=

ομοκυστεΐνη=

gl Hb (μόνο στους διαβητικούς)=

Όνομα ιατρού που έλαβε το ιστορικό:

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ

Οι διαιτητικές εβδομαδιαίες συνήθειες εκτιμήθηκαν μέσω ενός σταθμισμένου ερωτηματολογίου το οποίο μελέτησε την προσκόλληση των συμμετεχόντων ανδρών στο Μεσογειακό τρόπο διατροφής, όπως αυτό αναπτύχθηκε και προτάθηκε από τον Παναγιωτάκο και τους συνεργατές του τη προηγούμενη δεκαετία²⁵⁹.

Το βαθμονομημένο αυτό ερωτηματολόγιο πραγματεύθηκε την κατανάλωση 11 διαφορετικών χαρακτηριστικών διατροφικών στοιχείων και χρησιμοποίησε την κλίμακα 0-55 με τις υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα.

Το περιγραφέν ερωτηματολόγιο καθώς και ο τρόπος υπολογισμού της συνολικής βαθμολογίας (Mediterranean diet score) παρουσιάζονται στις επόμενες σελίδες. Για τη μέτρηση της κατανάλωσης καθενός διατροφικού στοιχείου χρησιμοποιήθηκαν επιμέρους κλίμακες 0-5 και κατόπιν έγινε η άρθρωση αυτών για την ανάδειξη της συνολικής βαθμολογίας 0-55.

Περιγράψτε τις εβδομαδιαίες διατροφικές σας συνήθειες

Ονοματεπώνυμο:

Βασικές τροφές	
Πόσες μερίδες την εβδομάδα τρώτε	
Μη επεξεργασμένα δημητριακά (ψωμί ολικής αλέσεως), ζυμαρικά, ρύζι, κ.λπ.	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Πατάτες	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Φρούτα	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Λαχανικά (ωμά ή βραστά, δηλαδή σαλάτες, λάχανο, κουνουπίδι, χόρτα, μπρόκολο, κολοκυθάκια, παντζάρια, φασολάκια, αγκινάρες, κ.λπ)	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Όσπρια (φακές, φασόλια, ρεβίθια, φάβα, κ.λπ)	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Ψάρι	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Χρήση ελαιολάδου στο μαγείρεμα	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Κόκκινο κρέας και προϊόντα αυτού (μοσχάρι, αρνάκι, χοιρινό, λουκάνικο, κ.λπ)	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Πουλερικά (κοτόπουλο, γαλοπούλα)	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρη σε λιπαρά (τυρί, γιαούρτι, γάλα)	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Αλκοολούχα ποτά (αριθμός ποτηριών κρασιού ή μπύρας που πίνετε την εβδομάδα)	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά
Πίνετε αναψυκτικά ...	Coca-cola ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Sprite ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Ανθρακούχοι χυμοί ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Χωρίς ζάχαρη; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Πόσα ποτήρια αναψυκτικού την ημέρα (250 ml)	

Πόσα φορές τρώτε έτοιμο φαγητό την εβδομάδα, είτε ως πρόγευμα, είτε ως γεύμα ή ως δείπνο (π.χ. από fast food)		
Καταναλώνετε στο καθημερινό φαγητό σας...	Ελαιόλαδο	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
	Σπορέλαιο	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
	Βούτυρο	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
	Μαργαρίνη	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Το γάλα ή το γιαούρτι προτιμάτε να είναι:	☐ Πλήρες ☐ Χαμηλά λιπαρά ☐ Χωρίς λιπαρά	
Το τυρί που προτιμάτε είναι:	Άσπρο: ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Κίτρινο: ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Χαμηλά λιπαρά: ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ	
Τρώτε ψωμί;	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ	
Αν απαντήσατε ΝΑΙ στο προηγούμενο ερώτημα τότε...	Λευκό ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Ολικής αλέσεως ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ	

Πίνετε συστηματικά οινοπνευματώδη ποτά;	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
---	---

Πίνετε <u>καθημερινά</u> καφέ;	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Τύπος καφέ:	☐ Ελληνικός ☐ Νες / cappuccino ☐ Φίλτρου
Αν απαντήσατε ΝΑΙ, τότε πόσα φλιτζάνια πίνετε την ημέρα;	☐ 0-1 (60 gr καφεΐνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+
Πίνετε <u>καθημερινά</u> τσάι;	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Αν απαντήσατε ΝΑΙ, τότε πόσα φλιτζάνια πίνετε την ημέρα;	☐ 0-1 (60 gr τείνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+

ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΗΜΕΡ/ΝΙΑ:

<i>Μη επεξεργασμένα δημητριακά (ψωμί ολικής αλέσεως), ζυμαρικά, ρύζι, κ.λπ)</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Πατάτες</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Φρούτα</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Λαχανικά (ωμά ή βραστά, δηλαδή σαλάτες, λάχανο, κουνουπίδι, χόρτα, μπρόκολο, κολοκυθάκια, παντζάρια, φασολάκια, αγκινάρες, κ.λπ)</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Όσπρια (φακές, φασόλια, ρεβίθια, φάβα, κ.λπ)</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Ψάρι</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Χρήση ελαιολάδου στο μαγείρεμα</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Κόκκινο κρέας και προϊόντα (μοσχάρι, αρνάκι, χοιρινό, λουκάνικο, κ.λπ)</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά 5 4 3 2 1 0
<i>Πουλερικά (κοτόπουλο, γαλοπούλα)</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ καθημερινά 5 4 3 2 1 0
<i>Γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρη σε λιπαρά (τυρί, γιαούρτι, γάλα)</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά 5 4 3 2 1 0
<i>Αλκοολούχα ποτά (αριθμός ποτηριών κρασιού ή μπύρας την εβδομάδα)</i>	☐ 0 ☐ 0-1 ☐ 1-2 ☐ 2-3 ☐ 3-5 ☐ καθημερινά 5 4 3 2 1 0

Συνολική βαθμολογία =

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Η σωματική δραστηριότητα εκτιμήθηκε με τη χρήση μιας μεταφρασμένης και κατάλληλα επεξεργασμένης και σύντομης μορφής (short form) του διεθνώς χρησιμοποιημένου και καθιερωμένου ερωτηματολογίου καταγραφής της φυσικής δραστηριότητας IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) ²⁶⁰. Το IPAQ αναπτύχθηκε προ 20 ετών από το Craig και τους συνεργάτες του και επιχείρησε να αποτελέσει ένα αναγνωρισμένο εργαλείο για τη μέτρηση του βαθμού φυσικής άσκησης των ανθρώπων ηλικίας 18-65 ετών ανεξάρτητα από τη χώρα στην οποία ζουν. Αξιολογήθηκε η εγκυρότητα και επαναληψιμότητα των επιμέρους μακρών και συντόμων μορφών του (long- short forms) από πλήθος διαφορετικών κέντρων σε 12 χώρες για την αντικειμενικό προσδιορισμό του βαθμού της φυσικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων ενηλίκων.

Το IPAQ θεωρείται ότι παρέχει αξιόπιστα αποτελέσματα ως ερωτηματολόγιο το οποίο συμπληρώνεται από τον ίδιο τον συμμετέχοντα και καταγράφει στοιχεία της σωματικής του δραστηριότητας τις τελευταίες 7 ημέρες προ της ένταξης του στη μελέτη. Αποτελεί αντικειμενικό δείκτη της εβδομαδιαίας κατανάλωσης ενέργειας μέσω της συχνότητας (φορές ανά βδομάδα), της διάρκειας (λεπτών ανά φορά) και της έντασης της σωματικής δραστηριότητας. Οι μετρήσεις του IPAQ εκφράσθηκαν σε μεταβολικά ισοδύναμα (MET/λεπτά/εβδομάδα). Το ερωτηματολόγιο αυτό που χρησιμοποιήθηκε καθώς και ο αλγόριθμος του υπολογισμού της δαπανώμενης ενέργειας παρατίθενται στις επόμενες σελίδες.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Ονοματεπώνυμο:

Θυμήσου όλες τις **έντονες δραστηριότητες** που έκανες τις τελευταίες 7 ημέρες. Έντονες δραστηριότητες θεωρούνται εκείνες που χρειάζονται μεγάλη φυσική προσπάθεια και σε κάνουν να αναπνέεις πολύ δυσκολότερα/γρηγορότερα απ' ότι φυσιολογικά. Σκέψου μόνο τις φυσικές εκείνες δραστηριότητες που διήρκησαν πάνω από 10 λεπτά.

1. Κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 7 ημερών**, πόσες ημέρες ασχολήθηκες με έντονες φυσικές δραστηριότητες όπως άρση βαρών, σκάψιμο, αεροβική γυμναστική ή ποδηλασία με γρήγορο ρυθμό?

_____ ημέρες ανά εβδομάδα

☐ Όχι έντονες φυσικές δραστηριότητες $\Rightarrow$ Πήγαινε στην ερώτηση 3

2. Πόσο περίπου χρόνο καταναλώνεις συνήθως στις **έντονες** φυσικές δραστηριότητες τις ημέρες που ασχολείσαι με αυτές?

_____ ώρες ανά ημέρα

_____ λεπτά ανά ημέρα

☐ Δεν ξέρω/ δεν είμαι σίγουρος

Θυμήσου όλες τις δραστηριότητες **μέτριας έντασης** που έκανες τις τελευταίες 7 ημέρες. Μέτριας έντασης δραστηριότητες θεωρούνται εκείνες που χρειάζονται μέτρια φυσική προσπάθεια και σε κάνουν να αναπνέεις λίγο δυσκολότερα απ' ότι φυσιολογικά. Σκέψου μόνο τις φυσικές εκείνες δραστηριότητες που διήρκησαν πάνω από 10 λεπτά.

3. Κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 7 ημερών**, πόσες ημέρες ασχολήθηκες με φυσικές δραστηριότητες **μέτριας έντασης** όπως μεταφορά ελαφρών φορτίων ή ποδηλασία με κανονικό ρυθμό?

_____ ημέρες ανά εβδομάδα

☐ Όχι μέτριας έντασης φυσικές δραστηριότητες $\Rightarrow$ Πήγαινε στην ερώτηση 5

4. Πόσο περίπου χρόνο καταναλώνεις σε δραστηριότητες **μέτριας έντασης** τις ημέρες που ασχολείσαι με αυτές?

_____ ώρες ανά ημέρα

_____ λεπτά ανά μέρα

☐

Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρος

Θυμήσου την ώρα που κατανάλωσες στο περπάτημα τις **τελευταίες 7 ημέρες**, πηγαίνοντας για παράδειγμα στη δουλειά, ή το σπίτι, ή από ένα μέρος στο άλλο, ή περπατώντας για διασκέδαση, άσκηση, αθλητισμό.

5. Κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 7 ημερών**, πόσες ημέρες περπάτησες για τουλάχιστον 10 λεπτά?

_____ ημέρες ανά εβδομάδα

☐

Όχι περπάτημα ⇒ Πήγαινε στην ερώτηση 7

6. Πόσο περίπου χρόνο καταναλώνεις στο περπάτημα τις ημέρες αυτές?

_____ ώρες ανά ημέρα

_____ λεπτά ανά ημέρα

☐

Δεν ξέρω/ δεν είμαι σίγουρος

Θυμήσου το χρόνο που κάθεσαι κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 7 ημερών**. Περιλαμβάνεται η ώρα στη δουλειά, στο σπίτι και κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου. Μπορεί να αφορά το χρόνο που κάθεσαι σε ένα γραφείο, επισκέπτεσαι φίλους, διαβάζεις, ή παρακολουθείς τηλεόραση.

7. Κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 7 ημερών** πόση ώρα κατανάλωσες στο να **κάθεσαι** κάθε ημέρα?

_____ ώρες ανά ημέρα

_____ λεπτά ανά ημέρα

☐

Δεν ξέρω/ δεν είμαι σίγουρος

Αυτό είναι το τέλος του ερωτηματολογίου. Ευχαριστώ για τη συμμετοχή σου.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ (ΙΡΑQ).

Το έντυπο καταγραφής του επιπέδου δραστηριότητας διακρίνει τις εξής κατηγορίες δραστηριότητας:

- 1) έντονη δραστηριότητα (που απαιτεί μεγάλη φυσική προσπάθεια και αναγκάζει τον εξεταζόμενο σε εργώδη αναπνοή π.χ. άρση βαρών, σκάψιμο, αεροβική γυμναστική, ποδήλατο με γρήγορο ρυθμό),
- 2) δραστηριότητα μέτριας έντασης (που απαιτεί μέτρια φυσική προσπάθεια και αναγκάζει τον εξεταζόμενο σε λίγο δυσκολότερη αναπνοή από το φυσιολογικό π.χ. μεταφορά ελαφρών φορτίων ή ποδηλασία με κανονικό ρυθμό),
- 3) δραστηριότητα χαμηλής έντασης (που απαιτεί χαμηλής έντασης φυσική προσπάθεια π.χ. περπάτημα)
- 4) καθιστικός τρόπος ζωής (π.χ. καθιστική εργασία ή καθιστική συνήθεια στον ελεύθερο χρόνο)

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΠΟΣΟΥ ΔΑΠΑΝΩΜΕΝΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ (ΙΡΑQ).

Το ποσό της δαπανώμενης ενέργειας για την εκτέλεση άσκησης, όπως αποτιμάται με βάση το ερωτηματολόγιο εκφράζεται σε MET-min/week. Η μονάδα μέτρησης MET αντιστοιχεί στο πηλίκο του ποσού της δαπανώμενης ενέργειας για την εκτέλεση άσκησης προς το ποσό ενέργειας που δαπανάται σε κατάσταση ηρεμίας. Το 1 MET (μεταβολικό ισοδύναμο) αποτελεί τη μονάδα μέτρησης της ενέργειας που δαπανάται στην ηρεμία και αντιστοιχεί στην κατανάλωση 3,5 ml O₂/Kg/min ή 1 kcal/kg θερμίδων, για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του ατόμου.

Ο υπολογισμός του δαπανώμενου ποσού ενέργειας για την εκτέλεση της άσκησης ανάλογα με την ένταση της άσκησης έχει ως εξής:

Χαμηλής έντασης άσκηση MET-min/week = 3.3 X ώρες χαμηλής έντασης άσκηση X
ημέρες άσκησης την εβδομάδα

Μέτριας έντασης άσκηση MET-min/week = 4.0 X ώρες μέτριας έντασης άσκηση X
ημέρες άσκησης την εβδομάδα

Υψηλής έντασης άσκηση MET-min/week = 8.0 X ώρες υψηλής έντασης άσκηση X
ημέρες άσκησης την εβδομάδα

Για παράδειγμα εξεταζόμενος που εκτελεί 3 ώρες (60X3=180 min) βάρδιας
εβδομαδιαίως, 2 ώρες (60X2=120 min) μέτριας άσκησης εβδομαδιαίως και 1 ώρα
(60X1=60 min) έντονης άσκησης εβδομαδιαίως, δαπανά συνολικό ποσό ενέργειας
ίσο με : (3.3X60X3)+(4X60X2)+(8X60X1)=1674 MET-min/week.

Όπου 3.3 συντελεστής για εκτέλεση άσκησης χαμηλής έντασης, 4 συντελεστής για
εκτέλεση άσκησης μέτριας έντασης και 8 συντελεστής για εκτέλεση άσκησης υψηλής
έντασης.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ-ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ

Μετά τη συμπλήρωση του προαναφερθέντος ερωτηματολογίου, έγινε αιμοληψία στους επιλεγθέντες στεφανιαίους ασθενείς με τη συλλογή δειγμάτων φλεβικού αίματος τις πρωινές ώρες μεταξύ 08:00 και 09:00 π.μ. και προσδιορίσθηκαν την ίδια μέρα τα επίπεδα των λιπιδίων ορού και της hs-CRP ενώ ο υπόλοιπος ορός αποθηκεύθηκε σε φιαλίδια (cryovials) και διατηρήθηκε για έτη στη βαθιά κατάψυξη στους -80° C έως την ανάκτηση και τη χρήση του. Τα επίπεδα στον ορό της ολικής χοληστερόλης, της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης (HDL-C) και των τριγλυκεριδίων μετρήθηκαν με ενζυματική μέθοδο προσδιορισμού σε έναν αυτόματο αναλυτή (Dimension RXL, Dade Behring, Marburg, Germany). Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη (LDL-C) υπολογίσθηκε εμμέσως με τη χρήση της φόρμουλας Friedewald (εφόσον τριγλυκερίδια ορού <400 mg/dl) ως εξής:

$$\text{LDL-C (mg/dL)} = \text{χοληστ. (mg/dL)} - [(\text{HDL-C (mg/dL)} + \text{τριγλυκερίδια (mg/dL)} / 5)]$$

Τα επίπεδα στον ορό της απολιποπρωτεΐνης A-1 και της απολιποπρωτεΐνης B μετρήθηκαν με ανοσονεφελομετρία χρησιμοποιώντας αναλυτή BN ProSpec (Dade Behring). Η λιποπρωτεΐνη(α) [Lp(a)] προσδιορίσθηκε με υψηλής ευαισθησίας ανοσονεφελομετρική μέθοδο στον αναλυτή BN ProSpec της Siemens. Το ανοσοαντιδραστήριο που χρησιμοποιήθηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό της Lp(a) ήταν ένα ισομορφικό- μη ευαίσθητο αντιδραστήριο. Η hs-CRP μετρήθηκε με τη χρήση υψηλής ευαισθησίας ανοσονεφελομετρικής μεθόδου (N Latex, Dade Behring). Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) προσδιορίσθηκε με τη χρήση μιας υψηλής ευαισθησίας ποσοτικής κατατμηματικής ραδιοανοσομετρικής μεθόδου (ELISA, R&D Systems). Η ελεύθερη τεστοστερόνη ορού (FT) μετρήθηκε με την εφαρμογή μίας συναγωνιστικής ραδιοανοσομετρικής μεθόδου (Beckman Coulter DLS 4900, Prague, Czech Republic). Ο συντελεστής διακύμανσης ανάμεσα στο ίδιο ή στα διαφορετικά

δείγματα όλων των προσδιορισθέντων βιοχημικών δεικτών ήταν <7 %. Ειδικά για την FT ο συντελεστής διακύμανσης στο ίδιο ή σε διαφορετικά δείγματα ήταν αντίστοιχα 4,8% και 6,6% με μια ευαισθησία της τάξης 0,18 pg/ml

ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ (FOLLOW-UP)

Μετά την αρχική τους επαφή με την συνάντηση σε νοσοκομειακό περιβάλλον και την ένταξη τους στην μελέτη, οι λεπτομέρειες των οποίων παρατέθηκαν στις προηγούμενες σελίδες, όλοι οι επιλεγθέντες ασθενείς αναζητήθηκαν τηλεφωνικά ανά εξάμηνα διαστήματα. Σε όλους τους παραπάνω ασθενείς οι οποίοι δέχθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, είχε τονισθεί από την αρχή ότι θα υπήρχε στο μέλλον αυτή η τηλεφωνική επικοινωνία και από όλους είχαν ζητηθεί περισσότεροι του ενός προσωπικοί τηλεφωνικοί αριθμοί καθώς και τηλεφωνικοί αριθμοί μελών της οικογένειάς τους ή και φιλικών τους προσώπων. Επιπρόσθετα στο διάστημα ανάμεσα στο Μάιο και τον Ιούλιο του 2017 έγινε επαφή με όλους τους ασθενείς για να επιβεβαιώσουν την τρέχουσα κατάσταση της υγείας τους. Όταν δεν ήταν δυνατή η εύρεση των ασθενών, γινόταν η συλλογή πληροφοριών από την τηλεφωνική συνέντευξη μελών της οικογένειάς τους ή και σε ελάχιστες περιπτώσεις από τους θεράποντες ιατρούς.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν οι επανεισαγωγές για ΟΣΣ, αρρυθμολογικά συμβάντα (απειλητικές για τη ζωή, δηλαδή δυνητικά θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες) ή ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ). Όλες οι επεμβάσεις μυοκαρδιακής επαναιμάτωσης, δηλαδή οι διαδερμικές αγγειοπλαστικές των στεφανιαίων αγγείων (PCI) και οι χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), οι οποίες και πραγματοποιήθηκαν λόγω της επιδείνωσης της κλινικής τους κατάστασης δεν αναφέρθηκαν ως ξεχωριστές οντότητες αλλά ενσωματώθηκαν στην ομάδα των ΟΣΣ. Οι μη καρδιαγγειακοί θάνατοι δεν

συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Στη περίπτωση θανάτου, έγινε προσπάθεια για εύρεση των αποβιωτηρίων και όπου αυτό ήταν ανέφικτο, η αιτία θανάτου πιστοποιήθηκε από προφορική ή και γραπτή επαφή με τον θεράποντα ιατρό.

Στην τηλεφωνική παρακολούθηση με τους ασθενείς της μελέτης δόθηκε μεγάλη σημασία στην καταγραφή του χρονικού διαστήματος που μεσολάβησε ανάμεσα στην αρχική ένταξη και την εμφάνιση του καρδιαγγειακού συμβάματος ενώ ζητήθηκε από όλους τους παραπάνω να αναφέρουν την παρούσα φαρμακευτική τους αγωγή ονομαστικά και ιδίως το σκεύασμα και τη δόση της στατίνης που ελάμβαναν, την σχέση τους με το κάπνισμα και την σωματική άσκηση (διάρκεια και ένταση) στο μεσοδιάστημα από την αρχική τους ένταξη έως τη στιγμή της τηλεφωνικής τους συνέντευξης.

Η τηλεφωνική επαφή με τους ασθενείς έλαβε χώρα σε τακτά χρονικά διαστήματα μετά την αρχική τους ένταξη στη μελέτη χρησιμοποιώντας τους τηλεφωνικούς αριθμούς (κινητά και σταθερά τηλέφωνα) που είχαν αρχικώς δοθεί από τους συμμετέχοντες. Σε ορισμένες περιπτώσεις αφού διαπιστώθηκε ότι οι δοθέντες τηλεφωνικοί αριθμοί δεν ήταν πια σε ισχύ ή είχαν αρχικώς συμπληρωθεί λανθασμένα από τους ασθενείς, έγινε προσπάθεια για εύρεση αυτών μέσω μηχανών αναζήτησης τηλεφωνικών αριθμών στο διαδίκτυο και κυρίως μέσω των λευκών σελίδων του ΟΤΕ, διαδικασία που είχε σποραδικά ως αποτέλεσμα την ανεύρεση και την τηλεφωνική συνέντευξη κάποιων από τους ασθενείς αυτούς. Κατά την επαφή με τους συμμετέχοντες τους ζητήθηκε εκ νέου η παράθεση των ίδιων ή και επιπλέον τηλεφωνικών αριθμών που χρησιμοποιούσαν οι ίδιοι για τη μελλοντική μας επικοινωνία μαζί τους. Το έντυπο της τηλεφωνικής παρακολούθησης (follow-up) παρατίθεται στην επόμενη σελίδα.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (FU) ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Όνοματεπώνυμο: Πατρώνυμο: Code:
Ημερομηνία επικοινωνίας: Άτομο επικοινωνίας:
Ηλικία κατά την αρχική ένταξη (χρόνος 0): Τηλ:
Ηλικία κατά το τωρινό F/U: B= Y=
Ηλικία κατά την υποτροπή της νόσου (μετά την αρχική ένταξη):
Τωρινή κατάσταση:

Καρδιαγγειακά συμβάματα μετά αρχική ένταξη (χρόνος 0): **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**
1) Καρδιολογική επέμβαση >1° OEM: **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**
Ημερομηνία επέμβασης: Τύπος επέμβασης:
Λόγος επέμβασης:
2) Επανεισαγωγή για καρδιαγγειακό σύμβαμα >αρχική ένταξη: **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**
(OEM, ασταθής στηθάγχη, αρρυθμιολογικό πρόβλημα, ΑΕΕ)
Ημερομηνία επανεισαγωγής:
Αιτία επανεισαγωγής:
3) Καρδιαγγειακός θάνατος: **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**

Διάστημα μεταξύ αρχικής ένταξης (χρόνος 0) και επακόλουθης υποτροπής:

Καπνίζει τώρα? **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**
Αν ναι: πόσα τσιγάρα/ημέρα? Πακέτα έτη:
Αν το διέκοψε προσωρινά για πόσο χρονικό διάστημα?
Αν υπέστη καρδιακό σύμβαμα (>την αρχική ένταξη) τουλάχιστον το διέκοψε μετά?

Παρούσα αγωγή: αντιαρρυθμιακό **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**
στατίνη **ΝΑΙ ή ΟΧΙ** Ποια και δόση:
ACE-inhibitors ή AT1 απόκλ. **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**
β-blockers **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**
Λοιπά (άλλα υπολιπιδαιμικά?)

Άσκηση >αρχική ένταξη: 1) καθόλου 2) <30 min/ημέρα 3) >30 min/ημέρα
Κατά προσέγγιση εκτίμηση βαθμού άσκησης (κλίμακα 1-10):
Παντρεμένος?: **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**
Γενικά σχόλια:
Όνομα ιατρού:

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως οι μέσες τιμές αυτών $\pm$ τυπική απόκλιση (SD-Standard Deviation), ενώ οι μεταβλητές της μη κανονικής κατανομής παρουσιάζονται ως οι μέσες τιμές εντός του εύρους διακύμανσης αυτών. Χρησιμοποιήθηκε το t test για τα ανεξάρτητα δείγματα για τη σύγκριση των μέσων τιμών με τις μεταβλητές της κανονικής κατανομής ή η δοκιμασία Mann-Whitney για τις στρεβλωμένες-μονομερείς μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Η δοκιμασία Shapiro-Wilk για την κανονικότητα χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της υπολογιστικής διαδικασίας που διενεργήθηκε μέσω του t test.

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες και οι σχέσεις ανάμεσα στις παραπάνω μεταβλητές δοκιμάσθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας chi-square. Οι συσχετίσεις της FT με τις βιοχημικές μεταβλητές ελέγχθηκαν με το μερικό συντελεστή συσχέτισης όπως αυτός προσαρμόσθηκε σε συνάρτηση με την ηλικία. Οι δισδιάστατες συσχετίσεις ανάμεσα στη FT και τις κατηγορικές μεταβλητές διενεργήθηκαν με ανάλυση απλής γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression) με τη χρήση συντελεστή βήτα παλινδρόμησης και του αναδυσόμενου τυπικού κανονικοποιημένου σφάλματος (SE- Standard Error).

Οι σχετικοί κίνδυνοι (HR- Hazard Ratio) και τα ανταποκρινόμενα διαστήματα εμπιστοσύνης κατά 95% (CIs- Confidence Intervals) υπολογίσθηκαν με την εφαρμογή των μοντέλων Cox αναλογικού κινδύνου. Οι μη προσαρμοσμένες καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier απεικόνισαν τη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της FT και στην επίπτωση των καρδιαγγειακών θανάτων σε συνάρτηση με το χρόνο, ενώ τελικά η δοκιμασία λογαριθμικής τάξης εκτίμησε στατιστική σημαντικότητα. Ένα επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p value) $<0,05$ θεωρήθηκε ως αξιόλογο. Χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση το στατιστικό πακέτο SPSS version 21 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Συνολικά 843 διαδοχικοί ασθενείς με σταθερή ΣΝ συμπεριλήφθηκαν αρχικώς, από τους οποίους 690 (ποσοστό 81,9%) ήταν άνδρες και συγκρότησαν το δείγμα της παρούσας μελέτης. Τα στοιχεία της τηλεφωνικής παρακολούθησης δεν ανακτήθηκαν από 45 άνδρες, εξαιτίας μιας πληθώρας λόγων όπως την άρνηση τους να συμμετάσχουν στην τηλεφωνική συνέντευξη παρά την αρχική τους δέσμευση αλλά και εξαιτίας της αρχικής καταγραφής λανθασμένων τηλεφωνικών αριθμών ή και διευθύνσεων της οικίας τους, ενώ λόγω του σχετικά μακρού χρονικού διαστήματος που μεσολάβησε από την αρχική τους ένταξη έως και την τηλεφωνική τους αναζήτηση υπήρξαν και εύλογες περιπτώσεις κατάργησης εκ μέρους τους των τηλεφωνικών αριθμών που είχαν αρχικώς καταγραφεί. Επιπρόσθετα, 19 ασθενείς των οποίων οι θάνατοι δεν θεωρήθηκαν ως καρδιαγγειακής αιτιολογίας και 14 ασθενείς με επίπεδα CRP >10 mg/L αποκλείστηκαν από την περαιτέρω διαδικασία. Όλες αυτές οι διεργασίες είχαν ως αποτέλεσμα να παραμείνει μια δεξαμενή 612 ανδρών στους οποίους πραγματοποιήθηκαν οι τελικές στατιστικές αναλύσεις. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς σε σχέση με την συχνότητα του καρδιαγγειακού θανάτου εμφανίζονται στο πίνακα 1.

Οι ασθενείς που απεβίωσαν από καρδιαγγειακά αίτια είχαν χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, χαμηλότερη απολιποπρωτεΐνη A-1 και χαμηλότερα επίπεδα FT, υψηλότερα επίπεδα hsCRP και IL-6 συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που επιβίωσαν. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την τηρούμενη φαρμακευτική αγωγή κατά την αρχική ένταξη και τους καρδιαγγειακούς θανάτους ανάμεσα στις δύο παραπάνω κατηγορίες ασθενών.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά γνωρίσματα κατά την αρχική ένταξη του μελετώμενου πληθυσμού σύμφωνα με τη συχνότητα του καρδιαγγειακού θανάτου.

Παράμετρος	Συμβάντα (n=68)	Απουσία συμβάντων (n=544)	Επίπεδο Στατιστικής σημαντικότητας (p value)
Ηλικία (έτη)	66,4± 8,6	60,8±9,3	<0,001
Ενεργοί καπνιστές, n (%)	17 (25,0%)	158 (29,0%)	0,536
Αρτηριακή Υπέρταση, n (%)	47 (69,1 %)	357 (65,6%)	0,340
Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	24 (35,3%)	170 (31,2%)	0,632
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, n (%)	22 (32,3%)	200 (36,7%)	0,437
ΚΕ Αριστερής Κοιλίας (%)	40,3± 13,7	51,6± 10,4	<0,001
Προηγούμενο ΟΣΣ, n (%)	57 (83,8%)	446 (81,9%)	0,441
Δείκτης μάζας Σώματος (kg/m ²)	27,7± 4,1	28,7± 4,2	0,053
Περιφέρεια Μέσης (cm)	102,6± 14,2	103,1± 11,9	0,818
Διατροφικό βαθμολόγιο (score)	31,1± 5,1	32,0± 4,9	0,167
Σωματική άσκηση (METs·min·week ⁻¹)	2592,2± 5975,9	3445,3± 6086,4	0,286
Ολική Χοληστερόλη (mg/dL)	160,1± 50,7	165,7± 38,2	0,268
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	109,0 (82,0-164,0)	121,0 (90,0-175,5)	0,062
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	101,7± 42,4	99,8± 31,6	0,682
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	39,5± 9,7	41,7± 9,8	0,086
Απολιποπρωτεΐνη Α-1 (mg/dL)	122,1± 24,3	130,3± 21,2	0,008
Απολιποπρωτεΐνη Β (mg/dL)	87,9± 26,2	88,7± 22,3	0,805
Λιποπρωτεΐνη(α) (mg/dL)	20,6 (8,7-39,5)	15,3 (5,9-36,1)	0,070
Ελεύθερη Τεστοστερόνη (pg/mL)	6,8± 3,1	8,6± 3,2	<0,001
hsCRP (mg/L)	3,5 (1,2-7,8)	2,1 (1,0-4,8)	0,047
Ιντερλευκίνη-6 (pg/mL)	6,6± 5,9	4,2±4,0	<0,001
Φαρμακευτική αγωγή, n (%)			
Αντιαιμοπεταλιακά	61 (89,7%)	499 (91,7%)	0,655
Στατίνες	57 (83,8%)	467 (85,8%)	0,654
Β-αποκλειστές	51 (75,0%)	440 (80,9%)	0,272
ΑΜΕΑ ή ανταγωνιστές ΥΑΤ1	49 (72,1%)	393 (72,2%)	0,924

ΑΜΕΑ=Ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ΥΑΤ1=Υποδοχείς Αγγειοτενσίνης-1, ΟΣΣ=Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ΣΝ=Στεφανιαία Νόσος, HDL=Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, hsCRP=υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, LDL=Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, ΚΕ=Κλάσμα Εξωθήσεως

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ (FOLLOW-UP)

Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 5 έτη (εύρος διακύμανσης 3,4-6,2 έτη). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 243 άνδρες (39,7%) εμφάνισαν ένα τουλάχιστον καρδιαγγειακό σύμβαμα. Από αυτούς, 68 απεβίωσαν [καρδιαγγειακός θάνατος] (11%), 140 εμφάνισαν νέο ΟΣΣ (22,9%), 28 (4,6%) παρουσίασαν αρρυθμιολογικό συμβάν και 7 (1,1%) προσβλήθηκαν από ΑΕΕ. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις επαναιμάτωσης ως θεραπεία του ΟΣΣ κατά τη διάρκεια του follow up, ενσωματώθηκαν στην ομάδα των ΟΣΣ.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΟΡΟΥ

Ο πίνακας 2 δείχνει την ηλικιακά προσαρμοσμένη μερική σχέση της FT με το BMI, την περιφέρεια μέσης (WC) και τις βιοχημικές παραμέτρους. Τα επίπεδα της FT συσχετίσθηκαν αρνητικά με την ηλικία, την περιφέρεια μέσης, το ΔΜΣ, την hsCRP και την IL-6. Επιπρόσθετα, η FT εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη [$\beta = -0,686$, $SE = 0,292$, $p = 0,019$] ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική σχέση με το κάπνισμα και την ΑΥ.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά γνωρίσματα κατά την αρχική ένταξη του μελετώμενου πληθυσμού και οι ηλικιοεξαρτώμενες συσχετίσεις τους με την ελεύθερη τεστοστερόνη ορού

Παράμετρος	Μέση τιμή	R	p Value
Ηλικία (έτη)	61,6±9,3	-0,241	<0,001
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	28,5± 4,2	-0,093	0,026
Περιφέρεια μέσης (cm)	103,0± 12,3	-0,138	0,001
Ολική Χοληστερόλη(mg/dL)	166,8± 40,8	0,054	0,180
Τριγλυκερίδια* (mg/dL)	122,0(89,0- 173,0)	-0,013	0,740
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	100,2± 34,0	0,032	0,430
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	41,4± 9,9	0,044	0,276
Απολιποπρωτεΐνη A-1 (mg/dL)	129,3± 21,6	0,138	0,003
Απολιποπρωτεΐνη B (mg/dL)	88,5± 22,7	0,086	0,064
Λιποπρωτεΐνη(α)* (mg/dL)	15,7 (6,1- 36,6)	0,062	0,153
hsCRP* (mg/L)	2,3 (1,1- 5,2)	-0,101	0,016
Ιντερλευκίνη-6 (pg/mL)	4,4± 4,2	-0,219	<0,001

*Τα τριγλυκερίδια, η λιποπρωτεΐνη(α) και η hsCRP μορφοποιήθηκαν με τη χρήση φυσικού λογαρίθμου

HDL=Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, hsCRP=υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, LDL=Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

**ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΚΑΙ
ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ
ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**

Η μονοδύναμη ανάλυση παλινδρόμησης Cox των μεταβλητών απέδειξε ότι τα επίπεδα της FT συσχετίσθηκαν αρνητικά με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (HR:0,828, 95% CI:0,764-0,897, $p<0,001$). Η πολυδύναμη ανάλυση παλινδρόμησης Cox κατέδειξε ότι η FT ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας μετά από την προσαρμογή με τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου της ΣΝ [ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, ολική χοληστερόλη, υπέρταση, κάπνισμα και το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΣΝ (HR:0,853, 95% CI:0,782-0,930, $p<0,001$)]. Η περαιτέρω προσαρμογή σε σχέση με το ΚΕ της αριστερής κοιλίας και την hsCRP δεν διαφοροποίησε τα αποτελέσματα (HR:0,872, 95% CI:0,797-0,953, $p=0,003$ για το ΚΕ και HR:0,851, 95% CI:0,775-0,934, $p=0,001$ για την hsCRP). Η συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά τη διπλή προσαρμογή τόσο για το ΚΕ της αριστερής κοιλίας και την hsCRP (HR: 0,873, 95% CI:0,793-0,961, $p=0,006$). Τα επίπεδα της FT δεν μπορούσαν να προβλέψουν τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία, δηλαδή την εμφάνιση ΟΣΣ, ΑΕΕ και αρρυθμιολογικών συμβαμάτων (HR:0,965, 95% CI:0,920-1,013. $P=0,151$).

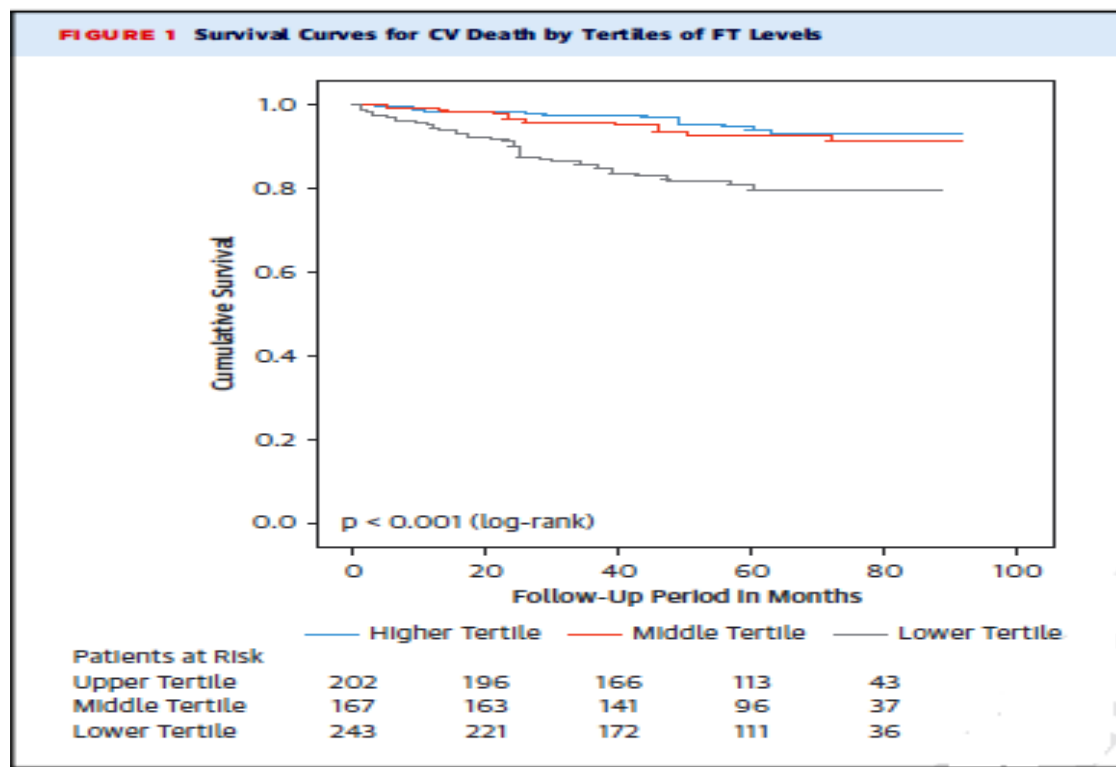
Ανάλογα με τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού (FT) οι 612 ασθενείς του ολικού δείγματος της μελέτης διαχωρίσθηκαν σε 3 ομάδες– τριτημόρια. Στο χαμηλότερο τριτημόριο με επίπεδα FT ≤ 7 pg/mL συμπεριλήφθηκαν 202 ασθενείς, στο μεσαίο τριτημόριο ενσωματώθηκαν 167 ασθενείς με επίπεδα FT >7 pg/mL και <10 pg/mL ενώ στο υψηλότερο τριτημόριο κατηγοριοποιήθηκαν 243 ασθενείς με επίπεδα FT ≥ 10 pg/mL.

Εφαρμόσθηκαν εν συνεχεία μοντέλα Cox αναλογικού κινδύνου για την εκτίμηση της συχνότητας του καρδιαγγειακού θανάτου σε συνάρτηση με τα τριτημόρια της επιπέδων της FT. Οι ασθενείς στο χαμηλότερο τριτημόριο των

επίπεδων της ελεύθερης τεστοστερόνης στον ορό (FT ≤ 7 pg/mL) παρουσίασαν κατά 2,8 φορές αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με τους ασθενείς των οποίων τα επίπεδα της FT ήταν υψηλότερα (>7 pg/mL), δηλαδή τους ασθενείς που είχαν ταξινομηθεί στο μεσαίο και ανώτερο τριτημόριο ανάλογα με τα επίπεδα της FT, μετά τον έλεγχο και τη στατιστική προσαρμογή για τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου (HR:2,815, 95% CI:1,428-5,550, $p=0,003$).

Η εικόνα 4 παρουσιάζει τις μη προσαρμοσμένες καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier οι οποίες σχεδιάστηκαν σε συνάρτηση με τα τριτημόρια της επιπέδων της FT.

Εικόνα 4



Καμπύλες επιβίωσης από καρδιαγγειακό θάνατο σε σχέση με τα τριτημόρια της FT.

Υψηλότερη καρδιαγγειακή θνητότητα παρατηρείται στο χαμηλότερο τριτημόριο επιπέδων FT.

Υψηλότερο τριτημόριο: επίπεδα FT ≥ 10 pg/mL (γαλάζια γραμμή), μεσαίο τριτημόριο: επίπεδα FT >7 και <10 pg/mL (πορτοκαλί γραμμή), χαμηλότερο τριτημόριο: επίπεδα FT ≤ 7 pg/mL (γκρίζα γραμμή) [Ραλλίδης, Κωτάκος και συνεργάτες, JACC 2018].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην προοπτική μελέτη που αναλύθηκε στις παραπάνω σελίδες, στην οποία συμμετείχαν άνδρες με σταθερή ΣΝ και οι οποίοι παρακολουθήθηκαν τηλεφωνικά για μέσο χρονικό διάστημα 5 ετών, τα χαμηλά επίπεδα FT συσχετίστηκαν με υψηλή καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Αυτή η στατιστικά σημαντική σχέση παρέμεινε σταθερή και μετά την προσαρμογή για καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου της ΣΝ, όπως την hsCRP και το ΚΕ της αριστερής κοιλίας. Τονίσθηκε προηγουμένως ότι ουσιαστικά πρόκειται για την πρώτη μελέτη σε παγκόσμιο επίπεδο η οποία καταδεικνύει μία ανάστροφη συσχέτιση της FT με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ.

ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Σε αντιδιαστολή με την γενική πεποίθηση ότι το βαρύτερο φορτίο σε συχνότητα, νοσηρότητα και θνησιμότητα της ΣΝ στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, ίσως εν μέρει να οφείλεται στα υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης, υπάρχει μια αυξανόμενη αίσθηση ότι οι άνδρες με ΣΝ έχουν χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης και ότι υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα τεστοστερόνης και στη σοβαρότητα της ΣΝ ^{4 253}. Σε ηλικιωμένους και μεσήλικες άνδρες με ΣΝ, περίπου το ένα τέταρτο εξ αυτών θα έχουν έλλειψη τεστοστερόνης και συμπτωματικό υπογοναδισμό ^{130 253}. Σε αυτούς τους άνδρες παραμένει ασαφές ποιο ρόλο μπορεί να διαδραματίζει η έλλειψη τεστοστερόνης στη γένεση και την επιδείνωση της αθηροσκλήρωσης των αγγείων τους ή εάν η υποτεστοστεροναιμία απλώς αντανakλά τη χρόνια νόσο και την κακή κατάσταση της υγείας τους. Πολλές μελέτες παρακολούθησης πληθυσμών έχουν διερευνήσει τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης και τη συχνότητα των καρδιαγγειακών

συμβαμάτων. Ορισμένες από αυτές ανέφεραν μία αντίστροφη σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ολική τεστοστερόνη και τα καρδιαγγειακά συμβάματα^{32 83 84 107} με ιδιαίτερος ενδιαφέρουσα τη διαπίστωση ότι τα χαμηλά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης αποτελούν έναν αξιόλογο δείκτη της αυξημένης ολικής αλλά και της καρδιαγγειακής θνητότητας, ενώ άλλες εξ αυτών δεν ανακάλυψαν κάποια αξιοσημείωτη σχέση^{99 122}. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Laughlin και των συνεργατών του που δημοσιεύθηκε το 2008³² και η οποία συμπεριέλαβε 794 ηλικιωμένους άνδρες η ολική αλλά και η βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη συσχετίστηκαν αρνητικά με την ολική θνητότητα. Στην πληθυσμιακή μελέτη SHIP (Study of Health In Pomerania)⁸³ στην οποία συμμετείχαν 1954 άνδρες η ολική τεστοστερόνη συσχετίστηκε αρνητικά τόσο με την ολική όσο και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα όπως και στην πληθυσμιακή μελέτη EPIC-Norfolk⁸⁴ που δημοσιεύθηκε από τους Khaw και τους συνεργάτες του το 2007 στην οποία επίσης η ολική τεστοστερόνη εμφάνισε σημαντική στατιστικά αντίστροφη συσχέτιση με την ολική αλλά και την καρδιαγγειακή θνητότητα. Απεναντίας, στην παλαιά πληθυσμιακή μελέτη Rancho Bernardo η οποία συμπεριέλαβε 1009 άνδρες και ανακοινώθηκε το 1988 από τους Barret-Connor και τους συνεργάτες τους⁹⁹ η ολική τεστοστερόνη δεν παρουσίασε καμιά συσχέτιση με την θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια, όπως και στη μελέτη πληθυσμού κοινότητας NHANES III που ανακοινώθηκε το 2010 από τους Menke και τους συνεργάτες του¹²² στην οποία παρακολουθήθηκαν 1114 άνδρες χωρίς να καταδειχθεί τελικώς κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην ολική τεστοστερόνη και την ολική θνησιμότητα.

Στην παρούσα μελέτη, οι άνδρες των οποίων τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης ήταν στο χαμηλότερο τριτημόριο ($FT \leq 7 \text{ pg/mL}$) είχαν κατά σχεδόν τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου συγκρινόμενοι με εκείνους των οποίων τα επίπεδα FT ήταν στο μεσαίο και ανώτερο τριτημόριο ($FT > 7 \text{ pg/mL}$), ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Καμία προγενέστερη μελέτη δεν έχει διερευνήσει την προγνωστική επίδραση της FT σε ασθενείς με

σταθερή ΣΝ. Υπάρχει στη διεθνή βιβλιογραφία μία μόνο μελέτη η οποία και δημοσιεύθηκε από τους Menke και τους συνεργάτες του το 2010 και η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΝ αλλά αυτή η μελέτη δεν μέτρησε την FT αλλά την ολική τεστοστερόνη και τη βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη ¹³⁰. Πιο συγκεκριμένα, 930 άνδρες με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη ΣΝ, παρακολουθήθηκαν για ένα μέσο χρονικό διάστημα 6,9 ετών και αναφέρθηκε από τους συγγραφείς της μελέτης ότι η ανεπάρκεια τεστοστερόνης (βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη < 2,6 nmol/L) ήταν σύνηθες φαινόμενο στους συμμετέχοντες και σχετιζόταν με αυξημένη ολική και αγγειακή θνησιμότητα. Αν και η συσχέτιση της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν στην ίδια κατεύθυνση με τα ευρήματά μας, αυτά τα στοιχεία δεν μπορούν ευθέως να συγκριθούν με τα δικά μας, αφού εμείς μετρήσαμε την ελεύθερη μορφή και όχι τη βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη, η οποία είναι το άθροισμα της ελεύθερης μορφής και του κλάσματος της ολικής τεστοστερόνης το οποίο είναι ασθενώς συνδεδεμένο με την αλβουμίνη. Είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι η FT, ως η περισσότερο βιολογικά δραστική μορφή της τεστοστερόνης, είναι περισσότερο πιθανό να αντανάκλα την επίδραση της τεστοστερόνης στα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Ωστόσο σε προοπτικές μελέτες στις οποίες προσδιορίστηκαν τόσο η ολική τεστοστερόνη όσο και η ελεύθερη μορφή αυτής, η FT δεν ήταν πάντοτε καλύτερος προγνωστικός δείκτης μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σύγκριση με την ολική τεστοστερόνη.

Σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη 2416 ηλικιωμένων ανδρών 69 έως 81 ετών από τη Σουηδία ¹⁰⁷, την πληθυσμιακή μελέτη MrOS, τα χαμηλά επίπεδα της ολικής και όχι της ελεύθερης μορφής της τεστοστερόνης ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας των μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ στη Νορβηγική πληθυσμιακή μελέτη Tromso που δημοσιεύθηκε από τους Vikari και τους συνεργάτες του το 2007 ¹⁶⁵ η FT συσχετίστηκε αρνητικά με την ολική θνησιμότητα και τέλος, στην μελέτη NHANES III η FT συσχετίστηκε αρνητικά και με τη θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια για τα πρώτα 9 έτη της παρακολούθησης ¹²². Παραδόξως τα

στοιχεία που προήλθαν από τη μελέτη MMAS, μιά πληθυσμιακή καταγραφή 1686 ανδρών ηλικίας 40 έως 70 ετών στην πολιτεία της Μασσαχουσέτης ¹²¹, έδειξαν ότι τα χαμηλότερα επίπεδα FT σχετίζονταν ασθενώς με χαμηλότερη ισχαιμική καρδιακή θνησιμότητα ενώ δεν υπήρχε καμία συσχέτιση της ολικής τεστοστερόνης με την θνησιμότητα. Αξίζει και πάλι να σημειωθεί ότι η FT υπολογίσθηκε εμμέσως από την ολική τεστοστερόνη μέσω της μεθόδου του Vermeulen.

Η ετερογένεια στα ευρήματα των προαναφερθεισών μελετών ίσως να προέρχεται από τα διαφορετικά επιμέρους χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πληθυσμών, όπως για παράδειγμα διαφορετική ηλικιακή κατανομή, γενική κατάσταση υγείας αλλά και κοινωνική θέση των ανδρών αλλά και από τις διαφορές στις μεθόδους προσδιορισμού της FT. Ωστόσο οι νεότερες εργαστηριακές μέθοδοι είναι περισσότερο ευαίσθητες και για αυτό το λόγο οι πιο πρόσφατες μελέτες είναι περισσότερο πιθανό να ανιχνεύουν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στην τεστοστερόνη και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ²⁶¹.

Αναφορικά με τα επίπεδα της FT στον ορό, αυτά στις περισσότερες μελέτες έχουν προσδιορισθεί εμμέσως σύμφωνα με τη μέθοδο του Vermeulen η οποία μπορεί και να υπερεκτιμά όπως στη μελέτη MMAS ¹²¹ ή και να υποεκτιμά τα επίπεδα της FT σε σύγκριση με τις άμεσες μετρήσεις, όπως στην ευρείας κλίμακας μελέτη HIM (Health In Men study) ²⁶². Στην πληθυσμιακή μελέτη HIM συμμετείχαν 4249 άνδρες ηλικίας άνω των 65 ετών από το Περθ της δυτικής Αυστραλίας και η εμμέσως προσδιορισθείσα FT συσχετίσθηκε αρνητικά με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Στη δική μας μελέτη, η FT μετρήθηκε με τη χρήση της συναγωνιστικής ραδιοανοσομετρικής μεθόδου (RIA) που δείχνει καλή συσχέτιση με τη μέθοδο της ισορροπίας διάλυσης (equilibrium dialysis) η οποία και θεωρείται ως ο χρυσός κανόνας των μετρήσεων της FT όπως ανακοινώθηκε από τον Kacker και τους συνεργάτες του το 2013 ²⁶³. Οι εν λόγω ερευνητές μέτρησαν την FT 60 ανδρών ηλικίας 26-77 ετών και με τη μέθοδο RIA και με τη μέθοδο αναφοράς αλλά και στους ίδιους τους συμμετέχοντες υπολόγισαν εμμέσως την FT με τη φόρμουλα που

προτάθηκε από τον Vermeulen. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η μέτρηση της FT με τη ραδιοανοσομετρική μέθοδο εμφανίζει ασήμαντη απόκλιση με τη μέθοδο αναφοράς της διάλυσης ισορροπίας (equilibrium dialysis) και εξαιρετική συσχέτιση με τον έμμεσο τρόπο υπολογισμού της FT.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης αυξάνουν την καρδιαγγειακή θνησιμότητα στους άνδρες είναι κατά μεγάλο μέρος άγνωστος. Έχει προταθεί ότι η τεστοστερόνη επιδρά στην αθηροσκλήρωση μέσω της τροποποίησης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης επιδρούν αρνητικά στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στην ενδοθηλιακή λειτουργία και συσχετίζονται με την υπεργλυκαιμία, την παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη και τους δείκτες φλεγμονής ^{264 265}. Επιπροσθέτως, μελέτες σε ζώα ^{19 20} έχουν επίσης καταδείξει ότι η έλλειψη τεστοστερόνης προάγει τα πρώιμα στάδια της αθηροσκλήρωσης ως επί μίας χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας, ενώ στους άνδρες συσχετίζεται με την προοδευτική εξέλιξη της αθηρωμάτωσης των αρτηριδίων μέσω και της αύξησης του πάχους του έσω μέσου χιτώνα ¹⁴³.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Στην παρούσα μελέτη η FT συσχετίσθηκε αρνητικά με την περιφέρεια μέσης η οποία και αποτελεί αξιόλογο δείκτη της σπλαγχνικής παχυσαρκίας. Μία παρόμοια συσχέτιση ανάμεσα στην FT (που είχε προσδιορισθεί εμμέσως με τη φόρμουλα του Vermeulen) και την περιφέρεια μέσης αναφέρθηκε σε μία προηγούμενη πληθυσμιακή μελέτη 1548 ανδρών ηλικίας 25 έως 84 ετών, την τέταρτη Νορβηγική μελέτη του Tromsø. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή η FT εμφάνιζε πιο ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την περιφέρεια μέσης παρά με το ΔΜΣ ²⁶⁶. Αντιθέτως στην πιο πρόσφατη μελέτη του Jaworski και των συνεργατών που δημοσιεύθηκε το 2017, στην οποία μετείχαν

159 άνδρες, ηλικίας άνω των 40 ετών, η FT (που επίσης είχε προσδιορισθεί εμμέσως μέσω της φόρμουλας του Vermeulen) δεν συσχετίσθηκε σημαντικά με την περιφέρεια μέσης και το ΔΜΣ, ενώ τόσο η ολική τεστοστερόνη και ιδίως η SHBG εμφάνισαν αρνητική συσχέτιση με την περιφέρεια μέσης αλλά και το ΔΜΣ ²⁶⁷.

Από την παθοφυσιολογική πλευρά, έχει προταθεί ότι η αυξημένη σύνθεση προφλεγμονώδων κυτοκινών και πιο συγκεκριμένα του άλφα παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α) και της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) εντός του σπλαγχνικού λίπους αναστέλλει την παραγωγή τεστοστερόνης στα κύτταρα του Leydig των όρχεων μέσω ποικίλων ενδοκυτταρικών μηχανισμών. Επιπλέον, το αυξανόμενο σπλαγχνικό λίπος στους υπογοναδικούς άνδρες οδηγεί στην περαιτέρω μείωση των συγκεντρώσεων της τεστοστερόνης μέσω της αυξημένης της μετατροπής σε οιστραδιόλη από την αρωματάση που βρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο σπλαγχνικό λιπώδη ιστό ²⁶⁸. Η αυξημένη οιστραδιόλη επίσης έχει ευθεία ανασταλτική επίδραση στο άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων που ρυθμίζει κυρίως την παραγωγή τεστοστερόνης στους άνδρες. Επιπρόσθετα, το σπλαγχνικό λίπος συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα SHBG οπότε αρχικώς αυξάνονται τα σχετικά επίπεδα της FT τα οποία όμως διαμέσου της δράσης του φυσιολογικού κυκλώματος αρνητικής ανατροφοδότησης στην υπόφυση, τελικά ελαττώνονται αφού η υπόφυση δευτερογενώς αναστέλλει την παραγωγή της LH ²⁶⁷.

Η FT επίσης συσχετίσθηκε αρνητικά με τον σακχαρώδη διαβήτη. Μία παρεμφερής συσχέτιση ανάμεσα στην ελεύθερη και όχι στην ολική τεστοστερόνη και τον σακχαρώδη διαβήτη ανευρέθηκε και στη Νορβηγική πληθυσμιακή μελέτη Tromso ¹⁶⁵. Επίσης, ο Olhsson και οι συνεργάτες του έχουν καταδείξει μια στατιστικά σημαντική αύξηση στον επιπολασμό του σακχαρώδη διαβήτη στα τεταρτημόρια χαμηλότερων επιπέδων τεστοστερόνης στη Σουηδική μελέτη MrOS που αναφέρθηκε προηγουμένως και αποτελεί πληθυσμιακή καταγραφή ηλικιωμένων ανδρών ¹⁰⁷. Επιπρόσθετα, διάφορες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα χαμηλά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης έχουν συσχετισθεί με τον επακόλουθο μελλοντικό κίνδυνο για

την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη ^{269 270}. Πιο συγκεκριμένα, στοιχεία από την πληθυσμιακή προοπτική μελέτη Rancho Bernardo συσχέτισαν τα χαμηλά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης στους μεσήλικες άνδρες άνω των 55 ετών με την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και τα αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης. Οι υπογοναδικοί άνδρες ήταν περισσότερο πιθανό να νοσήσουν από νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σε χρονικό διάστημα μικρότερο της δεκαετίας από την αρχική τους ένταξη στη μελέτη ²⁶⁹. Εξάλλου στη μεταγενέστερη Ισπανική μελέτη Pizarra, τα μειωμένα επίπεδα ολικής αλλά και βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης στους άνδρες συσχετίστηκαν θετικά με τον κίνδυνο παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου και κυρίως εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II σε χρονικό διάστημα 6 αλλά ακόμη πιο σημαντικά 11 ετών μετά από την αρχική τους ένταξη ²⁷⁰.

Τελικά, διαπιστώσαμε στη μελέτη μας ότι η FT συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα hsCRP και IL-6 υποδηλώνοντας ότι ο προστατευτικός ρόλος της FT έναντι των καρδιαγγειακών επεισοδίων ίσως και να προέρχεται και από την καταστολή της φλεγμονώδους απόκρισης ³⁸. Ωστόσο, προγενέστερες μελέτες παρακολούθησης πληθυσμών κατέληξαν σε αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με τη σχέση των παραγόντων φλεγμονής με την τεστοστερόνη. Στοιχεία από μια ερευνητική τμηματική μελέτη της καταγραφής NHANES η οποία δημοσιεύθηκε από τον Τσιλίδη και τους συνεργάτες του το 2013 και στην οποία συμμετείχαν 809 άνδρες στις ΗΠΑ ηλικίας άνω των 20 ετών, κατέδειξαν μια αξιόλογη αρνητική συσχέτιση τόσο της ολικής τεστοστερόνης όσο και της FT με την hsCRP αλλά όχι με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων ²⁷¹. Σημαντικό είναι να τονισθεί ότι και στην παραπάνω όπως και στην αμέσως επόμενη πληθυσμιακή μελέτη η FT προσδιορίστηκε εμμέσως με τη βοήθεια της φόρμουλας Vermeulen. Παρομοίως, η πληθυσμιακή μελέτη BACH (Boston Area Community Health) στην οποία συμμετείχαν 2301 άνδρες ηλικίας 30 έως 79 ετών, απέδειξε την ίδια αρνητική σημαντική σχέση ανάμεσα στην ελεύθερη και ολική τεστοστερόνη με την hsCRP ²¹⁸. Επιπροσθέτως, ο Pastuszak και οι συνεργάτες του το 2017 ²⁵⁴ ανέφεραν ότι η ολική

τεστοστερόνη εμφάνισε αξιόλογη αρνητική συσχέτιση με την hsCRP και την IL-6 αλλά και αρκετούς άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες σε 10041 άνδρες της ευρείας σε μέγεθος συμμετεχόντων μελέτης τους, η οποία βέβαια δεν είχε κλινικά στοιχεία και δεν υπήρξαν πληροφορίες για το εάν οι συμμετέχοντες έπασχαν από καρδιαγγειακή νόσο ή εμφάνιζαν άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, στοιχεία από τη μελέτη InCHIANTI του 2006, μία διασταυρούμενη πληθυσμιακή μελέτη 497 ανδρών ηλικίας άνω των 65 ετών που ζούσαν στην Ιταλική περιφέρεια Chianti, απέτυχαν να καταδείξουν κάποια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην τεστοστερόνη και την hsCRP ²⁵⁶. Σε συμφωνία με την προηγούμενη μελέτη, σε μία διασταυρούμενη τμηματοποιημένη καταγραφική έρευνα από τον van Pottelbergh και τους συνεργάτες του που δημοσιοποιήθηκε το 2003 και η οποία συμπεριέλαβε 715 υγιείς μεσήλικες άνδρες, δεν υπήρξε στατιστικά αξιόλογη σχέση ανάμεσα στην ολική και την ελεύθερη τεστοστερόνη και την hsCRP ¹⁸⁸.

Στις επόμενες 2 σελίδες παρατίθεται ένας συνοπτικός πίνακας των κυριότερων μελετών που πραγματοποιήθηκαν τα προηγούμενα 40 έτη και διερεύννησαν τη σχέση των χαμηλών επιπέδων τόσο της ολικής, όσο και της βιοδιαθέσιμης και της ελεύθερης μορφής της τεστοστερόνης με την ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Θα πρέπει να σημειωθεί η μεγάλη ετερογένεια των μελετών που προέρχεται κυρίως από τις διαφορετικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της ολικής και της ελεύθερης τεστοστερόνης, το διαφορετικό μέσο χρόνο παρακολούθησης των συμμετεχόντων, αλλά και τις διαφορετικές ώρες που ελήφθησαν τα φλεβικά δείγματα αίματος, καθώς είναι γνωστή η ημερήσια διακύμανση των τιμών της τεστοστερόνης.

Όνομα μελέτης- συγγραφείς	Αριθμός συμμετε- χόντων (n)	Εργαστηριακή μέθοδος προσδιορισμού	Ωρα λήψης Αίματος	Μέσο χρονικό διάστημα παρακο- λούθησης σε έτη.	Μελετώμενος πληθυσμός	Συσχέτιση με γεγονότα.	Αναφορές
Μελέτη NHANES III (Menke και συνεργάτες, 2010)	1114	- Ολική τεστοστερόνη μέσω συναγωνιστικής ηλεκτροχημικής ανοσοεργαστηριακής μεθόδου -Ελεύθερη τεστοστερόνη μέσω της φόρμουλας Vermeulen	08:00- 10:00	18	Μελέτη πληθυσμού κοινότητας	-Ολική Τεστοστερόνη: καμιά συσχέτιση -Ελεύθερη/Βιοδιαθέσιμη Τεστοστερόνη: Αρνητική συσχέτιση με την ολική ή την καρδιαγγειακή θνητότητα για τα πρώτα 9 έτη	Menke και συνεργάτες Am J Epidemiol 2010
Μελέτη SHIP (Haring και συνεργάτες, 2010)	1954	Ολική Τεστοστερόνη μέσω συναγωνιστικής χημικής ενζυμικής ανοσολογικής μεθόδου	07:00- 16:00	7,2	Πληθυσμιακή Μελέτη	Ολική Τεστοστερόνη: αρνητική συσχέτιση με την ολική ή την καρδιαγγειακή θνητότητα	Haring R και συνεργάτες Eur Heart J 2010
Μελέτη EPIC NORFOLK (Khaw και συνεργάτες, 2007)	2314	Ολική Τεστοστερόνη μέσω ανοσολογικής μεθόδου χημειοφωταύγειας (Immulite System)	09:00- 16:00	7	Πληθυσμιακή Μελέτη	Ολική Τεστοστερόνη: αρνητική συσχέτιση με την ολική ή την καρδιαγγειακή θνητότητα	Khaw KT και συνεργάτες Circulation 2007
Μελέτη Rancho Bernardo (Barrett- Connor και συνεργάτες, 1988)	1009	Ολική Τεστοστερόνη μέσω ραδιοανοσολογικής μεθόδου	07:30- 11:00	12	Πληθυσμιακή Μελέτη	Ολική Τεστοστερόνη: καμιά συσχέτιση με την καρδιαγγειακή θνητότητα.	Barrett- Connor και συνεργάτες Circulation 1988
Malkin και συνεργάτες, 2010	930	-Ολική Τεστοστερόνη μέσω μεθόδου ELISA -Βιοδιαθέσιμη Τεστοστερόνη μέσω μεθόδου Tremblay και Dude	08:00- 09:30	6,9	Άνδρες με Στεφανιαία Νόσο αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη	Ολική Τεστοστερόνη: αρνητική ασθενής συσχέτιση Βιοδιαθέσιμη Τεστοστερόνη: αρνητική συσχέτιση με την ολική και την αγγειακής απολογίας θνητότητα	Malikin CJ και συνεργάτες Heart 2010

Όνομα μελέτης-συγγραφείς	Αριθμός συμμετεχόντων (n)	Εργαστηριακή μέθοδος προσδιορισμού	Ωρα λήψης Αίματος	Μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης σε έτη.	Μελετώμενος πληθυσμός	Συσχέτιση με γεγονότα.	Αναφορές
Μελέτη MrOS (Ohlsson και συνεργάτες, 2011)	2416	Ολική Τεστοστερόνη μέσω μεθόδου αεριοχρωματογραφίας/φασματογραφίας μάζας Ελεύθερη Τεστοστερόνη με τη φόρμουλα Vermeulen	08:00-13:00	5	Μελέτη πληθυσμού ηλικιωμένων ανδρών	Ολική Τεστοστερόνη: αρνητική συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Ελεύθερη Τεστοστερόνη: καμιά συσχέτιση	Ohlsson και συνεργάτες J Am Coll Cardiol 2011
Laughlin και συνεργάτες, 2008	794	Ολική Τεστοστερόνη μέσω της ραδιοαναστολογικής μεθόδου (RIA) Βιοδιαθέσιμη Τεστοστερόνη με την μέθοδο των Tremblay και Dude	07:30-11:00	11,8	Μελέτη πληθυσμού ηλικιωμένων ανδρών	Ολική Τεστοστερόνη: αρνητική συσχέτιση με την ολική θνητότητα. Βιοδιαθέσιμη Τεστοστερόνη: αρνητική συσχέτιση με την ολική θνητότητα	Laughlin GA και συνεργάτες J Clin Endocrinol 2008
Μελέτη του Tromso (Vikan και συνεργάτες, 2009)	1568	Ολική Τεστοστερόνη μέσω συναγωνιστικής ανοσολογικής μεθόδου Ελεύθερη Τεστοστερόνη εμμέσως μέσω της φόρμουλας Vermeulen	08:00-16:00	11,2	Πληθυσμιακή μελέτη	-Ολική Τεστοστερόνη: καμιά συσχέτιση -Ελεύθερη τεστοστερόνη: αρνητική συσχέτιση με την ολική θνητότητα	Vikan και συνεργάτες Eur J Endocrinol 2010
Μελέτη HIM (Hyde και συνεργάτες, 2012)	4249	Ολική Τεστοστερόνη μέσω ανοσολογικής μεθόδου χημειοφωταύγειας Ελεύθερη Τεστοστερόνη εμμέσως μέσω της φόρμουλας Vermeulen.	08:00-10:30	5,1	Πληθυσμιακή Μελέτη	Ολική Τεστοστερόνη: καμιά συσχέτιση με την ολική ή την καρδιαγγειακή θνητότητα Ελεύθερη Τεστοστερόνη: αρνητική συσχέτιση με την ολική ή την καρδιαγγειακή θνητότητα	Hyde Z και συνεργάτες Clin Endocrinol Metab 2012

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή ημερήσια και εποχιακή μεταβλητότητα στην σύνθεση της ενδογενούς τεστοστερόνης, ο κύριος περιορισμός της μελέτης μας ήταν ο προσδιορισμός της FT από ένα και μοναδικό δείγμα φλεβικού αίματος. Με σκοπό να περιορίσουμε την ημερήσια κιρκάδια μεταβλητότητα των επιπέδων της τεστοστερόνης, όλα τα δείγματα αίματος λήφθηκαν τις πρωινές ώρες μεταξύ 08:00-09:00πμ. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η μοναδική άπαξ εργαστηριακή μέτρηση της τεστοστερόνης είναι επαρκώς αξιόπιστη ως βιοχημική παράμετρος αναφοράς στις πληθυσμιακές μελέτες ²⁷². Έχει αποδειχθεί ότι σε υγιείς μεσήλικες αλλά και σε ηλικιωμένους άνδρες η μέτρηση μιας μόνο τιμής της ορμόνης αντανακλά αξιόπιστα και με ακρίβεια, δηλαδή με ασήμαντη απόκλιση, τη μέση ετήσια τιμή της τεστοστερόνης.

Ένας άλλος περιορισμός ήταν και η αξιοπιστία του πιστοποιητικού θανάτου για τον προσδιορισμό της ακριβούς αιτίας θανάτου, το οποίο δεν είναι πάντοτε αξιόπιστο ενώ στις περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν ήταν διαθέσιμο, υπήρξε τηλεφωνική επαφή με τους θεράποντες ιατρούς ή και τους οικείους των αποβιωσάντων για την όσον δυνατόν πιο έγκυρη διαπίστωση της αιτιολογίας του θανάτου αυτών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας τα επίπεδα της FT συσχετίσθηκαν αντίστροφα σε σημαντικό στατιστικά βαθμό με την πενταετή καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε άνδρες με σταθερή ΣΝ, ανεξάρτητα από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου της ΣΝ ενώ οι συμμετέχοντες των οποίων τα επίπεδα της FT ήταν στο χαμηλότερο τριτημόριο εμφάνιζαν 2,8 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου, συγκρινόμενοι με τους άνδρες των οποίων τα επίπεδα της FT ήταν στο μεσαίο και ανώτερο τριτημόριο.

Μολονότι τα στοιχεία μας προτείνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης ίσως να αποτελούν τμήμα της υποκείμενης παθοφυσιολογίας της ΣΝ, η πιθανότητα να υφίσταται η υπόθεση και η συσχέτιση μας ως τυχαίο υποσημαινόμενο γεγονός δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Περισσότερο σταθμισμένες και τυχαιοποιημένες με τη χρήση εικονικών φαρμάκων μελέτες είναι απαραίτητες μελλοντικά για να διερευνήσουν εάν η αναπλήρωση της τεστοστερόνης σε φυσιολογικά επίπεδα στους άνδρες με σταθερή ΣΝ μπορεί να επιδράσει θετικά στην πρόγνωση της νόσου τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα χαμηλά επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης συσχετίζονται με αυξημένη ολική θνησιμότητα σε πληθυσμιακές μελέτες. Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την προγνωστική αξία της ολικής τεστοστερόνης ορού όσον αφορά τους καρδιαγγειακούς θανάτους. Μέχρι τώρα δεν έχει μελετηθεί η προγνωστική αξία της ελεύθερης τεστοστερόνης, του περισσότερο δραστικού κλάσματος της ολικής τεστοστερόνης, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ).

Σκοπός: Εξετάσαμε κατά πόσο τα επίπεδα της ενδογενούς ελεύθερης τεστοστερόνης αποτελούν προγνωστικό δείκτη της καρδιαγγειακής θνητότητας σε άνδρες με σταθερή ΣΝ.

Μέθοδοι: Τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού, των λιπιδίων, της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) και της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) μετρήθηκαν σε 612 άνδρες με σταθερή ΣΝ. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια και δευτερογενή καταληκτικά σημεία, οι νοσηλείες λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), η εμφάνιση νέων μειζόνων αρρυθμιών καθώς και τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ).

Αποτελέσματα: Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (διάμεση περίοδος 5 ετών) καταγράφηκαν 243 καρδιαγγειακά συμβάντα (39,7%), από τα οποία 68 ήταν καρδιαγγειακής αιτιολογίας θάνατοι (11%), 140 ΟΣΣ (22,9%), 7 ΑΕΕ (1,1%) και 28 μείζονα αρρυθμολογικά συμβάντα (4,6%). Η ελεύθερη τεστοστερόνη συσχετίστηκε αρνητικά με την καρδιαγγειακή θνητότητα ύστερα από προσαρμογή ως προς τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου της ΣΝ [σχετικός δείκτης κινδύνου (HR): 0,853, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,782 έως 0,930, $p < 0,001$]. Επιπλέον προσαρμογή ως προς το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ή την CRP δεν διαφοροποίησαν την παραπάνω συσχέτιση. Οι ασθενείς με επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης στο χαμηλότερο τριτημόριο (≤ 7 pg/mL) είχαν σχεδόν 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με

επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης στο μεσαίο και το υψηλότερο τριτημόριο (FT>7pg/mL) μετά από προσαρμογή ως προς τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου της ΣΝ (HR: 2,815, 95% CI: 1,428 έως 5,550, $p=0,003$). Τα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης ορού δεν προέβλεπαν τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία (HR: 0,965, 95% CI: 0,920 έως 1,013, $p=0,151$).

Συμπεράσματα: Τα χαμηλά επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού συσχετίζονται με υψηλή πενταετή καρδιαγγειακή θνητότητα σε άνδρες με σταθερή ΣΝ, ανεξάρτητα από τους άλλους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Abstract

Background: Low serum testosterone (T) levels are associated with increased all-cause mortality in community-based studies while there are no data on the prognostic role of free T (FT), the most active fraction of total T, in patients with coronary artery disease (CAD).

Objectives: We tested the hypothesis that endogenous FT predicts cardiovascular (CV) mortality in men with stable CAD.

Methods: Serum FT, lipids, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and interleukin-6 levels were measured in 612 consecutive men with stable CAD. Primary endpoint was CV death, and secondary endpoint hospitalizations for acute coronary syndrome, ventricular arrhythmias, or ischemic stroke.

Results: During a median follow-up of 5 years, 243 CV events (39.7%) occurred. Of these, 68 were CV deaths (11%), 140 acute coronary syndromes (22.9%), 7 strokes (1.1%), and 28 (4.6%) arrhythmic events. FT was inversely associated with CV death after adjustment for conventional risk factors for CAD (hazard ratio [HR]: 0.853; 95% confidence interval [CI]: 0.782 to 0.930; $p < 0.001$). Further adjustment for ejection fraction of left ventricle or hsCRP did not change the association. Patients in the lowest tertile of FT (≤ 7 pg/mL) had 2.8 times higher risk of CV death compared to patients in the middle and highest tertile of FT (> 7 pg/mL) after adjustment for traditional risk factors for CAD (HR: 2.815; 95% CI: 1.428 to 5.550; $p = 0.003$). FT levels could not predict secondary endpoints (HR: 0.965; 95% CI: 0.920 to 1.013; $p = 0.151$).

Conclusions: In order to explore whether endogenous free testosterone (FT) predicts cardiovascular (CV) mortality in men with stable coronary artery disease (CAD) we recruited 612 coronary men. During a 5 years follow-up, 68 CV deaths occurred. FT

was inversely associated with CV death after adjustment for classical risk factors ($p<0.001$). Patients in the lowest tertile of FT had 2.8 times higher risk of CV death compared to patients in the middle and highest tertile of FT, after adjustment for traditional risk factors. In conclusion, low FT levels are associated with high 5-year CV mortality in men with stable CAD, independently of other traditional CV risk factors.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014. 2014; 1-302.
2. Celermajer DS, Ayer JG. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood. *Heart* 2006; 92(11):1701-06.
3. Fairweather D, Petri MA, Coronado MJ, Cooper LT. Autoimmune heart disease: role of sex hormones and autoantibodies in disease pathogenesis. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(3): 269-84.
4. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(6): e000272.
5. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res* 2008; 79(1): 14-23.
6. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9(5): 471-4.
7. Hevonoja T, Pentikäinen MO, Hyvönen MT, Kovanen PT, Ala-Korpela M. Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: basis for understanding molecular changes in modified LDL. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1488(3): 189-210.
8. Samson S, Mundkur L, Kakkar VV. Immune response to lipoproteins in atherosclerosis. *Cholesterol* 2012; 2012: 571846.
9. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93(7): 1354-63.
10. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90(2): 775-8.

11. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1685-95.
12. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011; 40(1): 139-46.
13. Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, et al. Coronary heart disease statistics. London, England: British Heart Foundation 2012.
14. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996;93:450-6.
15. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:29-39.
16. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men, uses and abuses. *N Engl J Med* 1996;334:707-14.
17. Jones RD, Nettleship JE, Kapoor D, et al. Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:141-54.
18. Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30:911-17.
19. Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, et al. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1999;84:813-19.
20. Nettleship JE, Jones TH, Channer KS, et al. Physiological testosterone replacement therapy attenuates fatty streak formation and improves high-density lipoprotein cholesterol in the Tfm mouse: an effect that is independent of the classic androgen receptor. *Circulation* 2007;116:2427-34.

21. Scragg JL, Jones RD, Channer KS, et al. Testosterone is a potent inhibitor of L-type Ca(2+) channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318:503-6.
22. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart* 2004;90:871-6.
23. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154:899-906.
24. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3313-18.
25. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, et al. 52-Week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycaemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009;30:726-33.
26. Malkin CJ, Jones RD, Jones TH, et al. Effect of testosterone on ex vivo vascular reactivity in man. *Clin Sci (Lond)* 2006;111:265-74.
27. Malkin CJ, Jones TH, Channer KS. The effect of testosterone on insulin sensitivity in men with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:44-50.
28. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
29. Shores MM, Mocer VM, Gruenewald DA, et al. Low testosterone is associated with decreased function and increased mortality risk: a preliminary study of men in a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:2077-81.

30. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116:2694-701.
31. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006;166:1660-5.
32. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:68-75.
33. English KM, Mandour O, Steeds RP, et al. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 2000;21:8904.7.
34. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J* 2006;27:57-64.
35. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev* 1987;8:1–28.
36. Walsh JP, Kitchens AC. Testosterone therapy and cardiovascular risk. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:250–7.
37. Anawalt Bradley D. Male Hypogonadism. Merck Sharp & Dohme Corp. 2010:1-4
38. Robert A. Kloner, Culley Carson III, Adrian Dobs, Stephen Kopecky, Emile R. Mohler III. Testosterone and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(5):545-57
39. Hou JW, Collins DC, Schleicher RL. Sources of cholesterol for testosterone biosynthesis in murine Leydig cells. *Endocrinology* 1990; 127(5):2047-55.
40. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin - from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol* 2004; 13(Suppl. 4):5-10.
41. Xing Y, Edwards MA, Ahlem C, et al. The effects of ACTH on steroid metabolomic profiles in human adrenal cells. *J Endocrinol* 2011;209(3): 327-35.

42. Finkelstein JS, Yu EW, Burnett-Bowie SA. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med* 2013; 369(25): 2457.
43. Young JM, McNeilly AS. Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. *Reproduction* 2010; 140(4): 489-504.
44. Jin JM, Yang WX. Molecular regulation of hypothalamus-pituitary-gonads axis in males. *Gene* 2014; 551(1): 15-25.
45. Keenan DM, Veldhuis JD. Divergent gonadotropin-gonadal dose-responsive coupling in healthy young and aging men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(2): 381-9.
46. Veldhuis JD, Keenan DM, Liu PY, Iranmanesh A, Takahashi PY, Nehra AX. The aging male hypothalamic-pituitary-gonadal axis: pulsatility and feedback. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 299(1): 14-22.
47. Pasquali R. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1264: 20-35.
48. Matsumoto T, Sakari M, Okada M, et al. The androgen receptor in health and disease. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 201-24.
49. Bain J. Testosterone and the aging male: to treat or not to treat? *Maturitas* 2010; 66(1): 16-22.
50. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, Lee ML, Bhasin S. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 3024-33.
51. Tivesten A, Movérare-Skrtic S, Chagin A, et al. Additive protective effects of estrogen and androgen treatment on trabecular bone in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19(11): 1833-9.

52. Davey RA, Morris HA. Effects of estradiol and dihydrotestosterone on osteoblast gene expression in osteopenic ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab* 2005; 23(3): 212-8.
53. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 2006;166(13): 1380-8.
54. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60(11): 1451-7.
55. Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 105-11.
56. Azad N, Pitale S, Barnes WE, Friedman N. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3064-8.
57. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2536-59.
58. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med* 2011; 124(7): 578-87.
59. Khera M, Bhattacharya RK, Blick G, et al. Improved sexual function with testosterone replacement therapy in hypogonadal men: realworld data from the Testim Registry in the United States (TRiUS). *J Sex Med* 2011;8:3204–13.
60. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, et al. Association of sex hormones with sexual function, vitality, and physical function of symptomatic older men with low testosterone levels at baseline in the testosterone trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 1146–55.

61. Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J, et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med* 2013;10:579–88.
62. Knapp PE, Storer TW, Herbst KL, et al. Effects of a supraphysiological dose of testosterone on physical function, muscle performance, mood, and fatigue in men with HIV-associated weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294: 1135–43.
63. Travison TG, Basaria S, Storer TW, et al. Clinical meaningfulness of the changes in muscle performance and physical function associated with testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:1090–9.
64. Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al., for the European Male Aging Study Group. 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;93:2737–45.
65. Iglesias P, Prado F, Macías MC, et al. Hypogonadism in aged hospitalized male patients: prevalence and clinical outcome. *J Endocrinol Invest* 2014;37:135–41.
66. Langouche L, Van den Berghe G. Hypothalamic pituitary hormones during critical illness: a dynamic neuroendocrine response. *Handb Clin Neurol* 2014;124:115–26.
67. Dhindsa S, Reddy A, Karam JS, et al. Prevalence of subnormal testosterone concentrations in men with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2015;173:359–66.
68. Sumii K, Miyake H, Enatsu N, Matsushita K, Fujisawa M. Prospective assessment of health related quality of life in men with late-onset hypogonadism who received testosterone replacement therapy. *Andrologia* 2015 May 18 [E-pub ahead of print].
69. Appellos P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082–1090.

70. Barrett-Connor E. The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection. *Glob. Heart*. 2013;8(2):95–104.
71. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):399–410.
72. Bushnell C., McCullough L.D., Awad I.A., et al. American Heart Association Stroke Council. Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Council on Clinical Cardiology. Council on Epidemiology and Prevention. Council for High Blood Pressure Research Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545–1588.
73. Goodale T., Sadhu A., Petak St., Robbins R. Testosterone and the Heart. *Methodis De Bakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):68-72
74. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, McKinlay JB. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5920–5926.
75. Cunningham GR, Matsumoto AM, Swerdloff R. Low testosterone and men's health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89.
76. Kalyani RR, Gavini S, Dobs A. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:333–348.
77. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1548–1554.

78. Beattie MC, Chen H, Fan J, Papadopoulos V, Miller P, Zirkin BR. Aging and luteinizing hormone effects on reactive oxygen species (ROS) production and DNA damage in rat Leydig cells. *Biol Reprod.* 2013;88:100.
79. Bassil N, Alkaade S, Morley J. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:427–448.
80. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Clinical review: endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3007–19.
81. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:687–701.
82. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, et al. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart* 2011;97:870–5.
83. Haring R, Völzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J* 2010; 31(12): 1494-501.
84. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116:2694-701.
85. Arnlöv J, Pencina MJ, Amin S, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med* 2006; 145(3):176-84.
86. Tyagi V, Scordo R, Yoon R, Liporace F, Revisiting the role of Testosterone: Are we missing something? *Rev. Urol.* 2017;19(1): 16-24
87. Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community dwelling men. *Am J Epidemiol.* 1998;147:750–754.

88. Tenover JS, Matsumoto AM, Plymate SR, Bremner WJ. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:1118–1126.
89. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:1278–1281.
90. Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol.* 1981;53:499–511.
91. Pirke KM, Doerr P. Ages related changes in free plasma testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol. *Acta Endocrinol.* 1975;80:171–178.
92. Zhao SP, Li XP. The association of low plasma testosterone level with coronary artery disease in Chinese men. *Int J Cardiol.* 1998;63:161–164.
93. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J.* 2000;21:890–894.
94. Dobrzycki S, Serwatka W, Nadlewski S, Korecki J, Jackowski R, Paruk J, Ladny J, Hirnle T. An assessment of correlations between endogenous sex hormone levels and the extensiveness of coronary heart disease and the ejection fraction of the left ventricle in males. *J Med Invest.* 2003;50:162–169.
95. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis.* 2010;210:232–236.
96. Rosano G, Sheiban I, Massaro R, Pgnotta P, Marazzi G, Vitale C, Mercurio G, Volterrani M, Aversa A, Fini M. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res.* 2007;19:176–182.

97. Hu X, Rui L, Zhu T, Xia H, Yang X, Wang X, Liu H, Lu Z, Jiang H. Low testosterone level in middle-aged male patients with coronary artery disease. *Eur J Intern Med.* 2011;22:133–136.
98. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, Dai WS. Usefulness of sex steroid hormones levels in predicting coronary artery disease in men. *Am J Cardiol.* 1987;60:771–777.
99. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation.* 1988;78:539–545.
100. Kabakci G, Yildirim A, Can I, Unsal I, Erbas B. Relationship between endogenous sex hormones levels, lipoproteins, and coronary atherosclerosis in men undergoing coronary angiography. *Cardiology.* 1999;92:221–225.
101. Yeap B. Plasma Testosterone and Dihydrotestosterone as Markers of Heart Disease and Mortality in Older Men. *Biomarkers in Cardiovasc Dis* 2016:425-447.
102. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:58–68.
103. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3666–3672.
104. Alkamel A, Shafiee A, Jalali A, et al. The association between premature coronary artery disease and level of testosterone in young adult males. *Arch Iran Med* 2014;17:545–50.
105. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. *JAMA.* 2006;295:1288–1299.
106. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a metaanalysis study. *Int J Androl.* 2010;34:528–540.

107. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson M, Ljunggren O, Vandenput L, Mellstrom D, Tivesten A. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic fractures in men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiology*. 2011;58:1674–1682.
108. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006;60:762–769.
109. Farias JM, Tinetti M, Khoury M, et al. Low testosterone concentration and atherosclerosis disease markers in male patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4698–703.
110. Lee WC, Kim MT, Ko KT, et al. Relationship between serum testosterone and cardiovascular disease risk determined using the Framingham Risk Score in male patients with sexual dysfunction. *World J Mens Health* 2014;32:139–44.
111. Shores MM, Matsumoto AM. Testosterone, aging, and survival: biomarker or deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:209–16.
112. Li L, Guo CY, Jia EZ, Zhu TB, Wang LS, Cao KJ, Ma WZ, Yang ZJ. Testosterone is negatively associated with the severity of coronary atherosclerosis in men. *Asian J Androl*. 2012;14:875–878.
113. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1994;14:701–06.
114. Tambo A, Roshan M, Pace N. Testosterone and Cardiovascular Disease. *The Open Cardiovasc Med J*. 2016;10:1-10
115. Makinen J, Jarvisalo M, Pollanen P, Perheentupa A, Irjala K, Koskenvuo M, Makinen J, Huhtaniemi I, Raitakari O. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1603–1608.
116. Gray A, Feldman HA, McKinley JB, Longscope C. 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.

117. Feldman HA, Longscope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:589–598.

118. Haring R, Volzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schofl C, Dorr M, Nauck M, Wallaschofski H. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J.* 2010;31:1494–1501.

119. Morgentaler Abr. Testosterone deficiency and cardiovascular mortality. *Asian J Androl* 2015;17(1):26-31

120. Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, Yarnell J, Lightman S, Elwood P. Cortisol, testosterone and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation.* 2005;112:332–340.

121. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med.* 2007;167:1252–1260.

122. Menke A, Guallar E, Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, Kanarek N, Feinleib M, Michos ED, Dobs A, Platz EA. Sex steroid hormone concentrations and risk of death in US men. *Am J Epidemiol.* 2010;171:583–592.

123. Vikan T, Schirmer H, Njolstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:435–442.

124. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Endogenous testosterone and mortality in men: a systemic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3007–3019.

125. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren O, Mellstrom D, Ohlsson C. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2482–2488.
126. Szulc P, Claustrat B, Delmas PD. Serum concentrations of 17b-E2 and 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) in relation to all-cause mortality in older men: the MINOS study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:594–602.
127. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med.* 2006;166:1660–1665.
128. Lehtonen A, Huupponen R, Tuomilehto J, Lavonius S, Arve S, Isoaho H, Huhtaniemi I, Tilvis R. Serum testosterone but not leptin predicts mortality in elderly men. *Age Ageing.* 2008;37:461–464.
129. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:68–75.
130. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart.* 2010;96:1821–1825.
131. Lesser MA. Testosterone propionate therapy in one hundred cases of angina pectoris. *J Clin Endocrinol Metab.* 1946;6:549–557.
132. Levine SA, Likoff WB. The therapeutic value of testosterone propionate in angina pectoris. *N Engl J Med.* 1943;229:770–772.
133. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation.* 2000;102:1906–1911.
134. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, della Monica PL, Bonfigli B, Volpe M, Chierchia SL. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation.* 1999;99:1666–1670.

135. Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Collins P. Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1999;83:437–439.
136. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation.* 1999;100:1690–1696.
137. Ong PJ, Patrizi G, Chong WC, Webb CM, Hayward CS, Collins P. Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2000;85:269–272.
138. Kang SM, Jang Y, Kim JY, Chung N, Cho SY, Chae JS, Lee JH. Effect of oral administration of testosterone on brachial arterial vasoreactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;89:862–864.
139. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath B, Davis SR. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and-independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:158–161.
140. Yue P, Chatterjee K, Beale C, Poole-Wilson PA, Collins P. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta. *Circulation.* 1995;91:1154–1160.
141. Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, Ko E, Amidon TM, Collins P, Chatterjee K. Testosterone induces dilation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo. *Circulation.* 1996;94:2614–2619.
142. O'Connor EK, Ivey JR, Bowles DK. Differential effects of androgens on coronary blood flow regulation and arteriolar diameter in intact and castrated swine. *Biol Sex Differ.* 2012;3:10.
143. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2013; 217(3): 47-71.

144. Herring MJ, Oskui PM, Hale SL, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the basic science literature. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(4): 000271.
145. Deenadayalu VP, White RE, Stallone JN, Gao X, Garcia AJ. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance,calcium-activated potassium channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281(4): 1720-7.
- 146 Jones RD, English KM, Jones TH, Channer KS. Testosterone-induced coronary vasodilatation occurs *via* a non-genomic mechanism:evidence of a direct calcium antagonism action. *Clin Sci* 2004; 107(2): 149-58.
147. Scragg JL, Jones RD, Channer KS, Jones TH, Peers C. Testosterone is a potent inhibitor of L-type Ca²⁺ channels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;318:503–506.
148. Cairrao E, Santos-Silva AJ, Verde I. PKG is involved in testosterone-induced vasorelaxation of human umbilical artery. *Eur J Pharmacol.* 2010;640:94–101.
149. Ammar EM, Said SA, Hassan MS. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmacol Res* 2004; 50(3): 253-9.
150. Ceballos G, Figueroa L, Rubio I, et al. Acute and nongenomic effects of testosterone on isolated and perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(5): 691-7.
151. Tsang S, Wu S, Liu J, Wong TM. Testosterone protects rat hearts against ischaemic insults by enhancing the effects of $\alpha(1)$ -adrenoceptor stimulation. *Br J Pharmacol* 2008; 153(4): 693-709.
152. Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92(5): 1141-7.

153. Demirbag R, Yilmaz R, Ulucay A, Unlu D. The inverse relationship between thoracic aortic intima media thickness and testosterone level. *Endocr Res* 2005; 31(4): 335-44.
154. Maturana MA, Breda V, Lhullier F, Spritzer PM. Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women. *Metabolism* 2008; 57(7): 961-5.
155. Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP, et al. Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4776-84.
156. Rohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas* 2002; 41(Suppl. 1): S25-46.
157. Yasui T, Matsui S, Tani A, Kunimi K, Yamamoto S, Irahara M. Androgen in postmenopausal women. *J Med Invest* 2012; 59(1-2): 12-27.
158. Wakasugi M, Noguchi T, Kazama YI, Kanemaru Y, Onaya T. The effects of sex hormones on the synthesis of prostacyclin (PGI₂) by vascular tissues. *Prostaglandins* 1989; 37(4): 401-10.
159. Jones TH, Channer KS, Nettleship JE, Jones RD. Physiological testosterone replacement therapy attenuates fatty streak formation and improves high-density lipoprotein cholesterol in the Tfm mouse: an effect that is independent of the classic androgen receptor. *Circulation* 2007; 116(21): 2427-34.
160. Wang C, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(7): 1669-75.
161. Daubresse JC, Meunier JC, Wilmotte J, Luyckx AS, Lefebvre PJ. Pituitary testicular axis in diabetic men with and without sexual impotence. *Diabetes Metab.* 1978;4:233-237.

162. Shahwan MM, Spathis GS, Fry DE, Wood PJ, Marks V. Differences in pituitary and testicular function between diabetic patients on insulin and oral antidiabetic agents. *Diabetologia*. 1978;15:13–17.
163. Colangelo LA, Ouyang P, Liu K, Kopp P, Golden SH, Dobs A, Szklo M, Vaidya D, Cushman M, Gapstur SM. Association of endogenous sex hormones with diabetes and impaired fasting glucose in men. *Diabetes Care*. 2009;32:1049–1051.
164. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004;27:1036–1041.
165. Vikan T, Schirmer H, Njolstad I, Svartberg J. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:747–754.
166. Keating NL, O'Malley AJ, Freeland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:39–46.
167. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, Morales AM, Volterrani M, Yellowlees A, Howell JD, Channer KS; TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care*. 2011;34:828–837.
168. Channer KS, Goodwin E, Kapoor D, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:899–906.
169. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl*. 2009;30:726–733.

170. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJG, Giltay EJ, Saad F. 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. *Clin Endocrinol*. 2010;73:602–612.
171. Malkin CJ, Jones TH, Channer KS. The effect of testosterone on insulin sensitivity in men with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:44–50.
172. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? *Int J Androl*. 2009;32:431–441.
173. Filippi S, Vignozzi L, Morelli A, Chavalmane AK, Sarchielli E, Fibbi B. Testosterone partially ameliorates metabolic profile and erectile responsiveness to PDE5 inhibitors in an animal model of male metabolic syndrome. *J Sex Med*. 2009;6:3274–3288.
174. Gupta V, Bhasin S, Guo W, Singh R, Miki R, Chauhan P. Effects of dihydrotestosterone on differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells and preadipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;296:32–40.
175. Lin HY, Xu Q, Yeh S, Wang RS, Sparks JD, Chang C. Insulin and leptin resistance with hyperleptinemia in mice lacking androgen receptor. *Diabetes*. 2005;54:1717–1725.
176. Ballester J, Munoz MC, Dominguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodriguez-Gil JE. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms. *J Androl*. 2004;25:706–719.
177. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5462–5468.
178. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000;289:2122–2125.

179. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4358–65.
180. Cai X, Tian Y, Wu T, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 2014;16:146–5.
181. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
182. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:601-8.
183. García-Cruz E, Leibar-Tamayo A, Romero J, et al. Metabolic syndrome in men with low testosterone levels: relationship with cardiovascular risk factors and comorbidities and with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:2529-38.
184. Godsland IF, Wynn V, Crook D, Miller NE. Sex, plasma lipoproteins, and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J*. 1987;114:1467–1503.
185. Nettleship JE, Jones RD, Channer KS, Jones TH. Testosterone and coronary artery disease. *Front Horm Res*. 2009;37:91–107.
186. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani

- SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:2–220.
187. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*.1993;77:1610–1615.
188. Van Pottelbergh I, Braeckman L, Bacquer DD, De Backer G, Kaufman JM. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2003;166:95–102.
189. Wranicz JK, Cyganjiewicz I, Rosiak M, Kula P, Kula K, Zareba W. The relationship between sex hormones and lipid profile in men with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2005;101:105–110.
190. Agledahl I, Skjaerpe PA, Hansen JB, Svartberg J. Low serum testosterone in men is inversely associated with non-fasting serum triglycerides:the Tromso Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:256–262.
191. Vaidya D, Dobs A, Gapstur SM, Golden SH, Hankinson A, Liu K, Ouyang P. The association of endogenous sex hormones with lipoprotein subfraction profile in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metabolism*. 2008;57:782–790.
192. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men:a meta-analysis. *Am J Med*. 2001;111:261–269.
193. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzi A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol*.2005;63:280–293.
194. Yassin DJ, Doros G, Hammerer PG, et al. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. *J Sex Med* 2014;11:1567-76.

195. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 1988; 78:539-545
196. Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, Sundgaard-Riise K, Nunez BD, Amodeo C. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1987; 107:158-161.
197. Khaw KT, Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship. *Journal of hypertension* 1988; 6:329-332.
198. Hughes GS, Mathur RS, Margolius HS. Sex steroid hormones are altered in essential hypertension. *Journal of hypertension* 1989; 7:181-187.
199. Phillips GB, Jing TY, Resnick LM, Barbagallo M, Laragh JH, Sealey JE. Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *Journal of hypertension* 1993; 11:699-702.
200. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, Joubert E, Papoz L, Eschwege E. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:682-685.
201. Svartberg J, von Muhlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:65-71
202. Kapoor D, Clarke S, Channer KS, Jones TH. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. *International journal of andrology* 2007; 30:500-507.
203. Bocchi EA, Carvalho VO, Guimaraes GV. Inverse correlation between testosterone and ventricle ejection fraction, hemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with erectile dysfunction. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 2008; 34:302-310; discussion 310-302.

204. Dockery F, Bulpitt CJ, Donaldson M, Fernandez S, Rajkumar C. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1627-1632.
205. Hougaku H, Fleg JL, Najjar SS, Lakatta EG, Harman SM, Blackman MR, MetterEJ. Relationship between androgenic hormones and arterial stiffness, based on longitudinal hormone measurements. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:234-242.
206. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104:195-201
207. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4261-4267.
208. Reckelhoff JF, Yanes LL, Iliescu R, Fortepiani LA, Granger JP. Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease. *American journal of physiology Renal physiology* 2005; 289: 941-948
209. Quan A, Chakravarty S, Chen JK, Chen JC, Loleh S, Saini N, Harris RC, Capdevila J, Quigley R. Androgens augment proximal tubule transport. *American journal of physiology Renal physiology* 2004; 287:452-459
210. Quigley R. Androgens stimulate proximal tubule transport. *Gend Med* 2008;5 Suppl A:114-120.
211. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41:1-15
212. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. *Toxicology letters* 2005; 158:167-175
213. Mottram DR, George AJ. Anabolic steroids. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14:55-69

214. Ridker PM, Cushman M, Stempfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1999;336:973–979.
215. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
216. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:601–608.
217. Kapoor D, Clarke S, Stanworth R, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:595–602.
218. Kupelian V, Chiu GR, Araujo AB, Williams RE, Clark RV, McKinley JB. Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. *Clin Endocrinol*. 2010;72:527–533.
219. Zhang Y, Gao Y, Tan A, Yang X, Zhang H, Zhang S, Wu C, Lu Z, Wang M, Liao M, Qin X, Li L, Hu Y, Mo Z. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy Chinese men. *Clin Endocrinol*. 2013;78:60–66.
220. Bhatia V, Chauhuri A, Tomar R, Dhindsa S, Ghanim H, Dandona P. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetics. *Diabetes Care*. 2006;29:2289–2294.
221. Maggio M, Basaria S, Ble A, Lauretani F, Bandinelli S, Ceda GP, Valenti G, Ling SM, Ferrucci L. Correlation between testosterone and inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:345–347.
222. Nakhai Pour HR, Grobbee DE, Muller M, van der Schouw YT. Association of endogenous sex hormone with C-reactive protein levels in middle-aged and elderly men. *Clin Endocrinol*. 2007;66:394–398.

223. Haring R, Baumeister SE, Volzke H, Dorr M, Kocher T, Nauck M, Wallaschofski H. Prospective inverse association of sex hormone concentrations in men with biomarkers of inflammation and oxidative stress. *J Androl.* 2012;33:944–950.
224. Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation.* 1995;92:1141–1147.
225. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399–1406.
226. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1991;11:1245–1249.
227. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C-R, Liu C-H, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128:262–269.
228. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999;340:14–22.
229. van den Beld AW, Bots ML, Janssen JAMLL, Pols HAP, Lamberts SWJ, Grobbee DE. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol.* 2003;157:25–31.
230. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Mogami S, Hirata C, Ichio N, Wada K, Hasegawa G, Yoshikawa T. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:1869–1873.
231. De Pergola G, Pannacciulli N, Ciccone M, Tartagni M, Rizzon P, Giorgino R. Free testosterone plasma levels are negatively associated with the intima-media thickness of the common carotid artery in overweight and obese glucose-tolerant young adult men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:803–807.

232. Svartberg J, Von Muhlen D, Mathiesen E, Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med.* 2006;259:576–582.
233. Fu L, Gao QP, Shen JX. Relationship between testosterone and indexes indicating endothelial function in male coronary heart disease patients. *Asian J Androl.* 2008;10:214–218.
234. Vikan T, Johnsen SH, Schirmer H, Njolstad I, Svartberg J. Endogenous testosterone and the prospective association with carotid atherosclerosis in men: the Tromso study. *Eur J Epidemiol.* 2009;24:289–295.
235. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation.* 2004;109:2074–2079.
236. Hak AE, Witteman JCM, De Jong FH, Geerkings MI, Hofman A, Pols HAP. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3623–3639.
237. Demirbag R, Yilmaz R, Ulucay A, Unlu D. The inverse relationship between thoracic aortic intima media thickness and testosterone level. *Endocr Res.* 2005;31:335–344.
238. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1451–7.
239. Shoskes D, Tucky B, Polackwich Allan. Improvement of endothelial function following initiation of testosterone replacement therapy. *Trans Androl Urol* 2016; 5(6):819-823
240. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systemic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2560–75.

241. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2050–2058.
242. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109–122.
243. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, Barqawi A, Woning G, Wierman ME, Plomondon ME, Rumsfeld JS, Ho M. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310:1829–1836.
244. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014;9: 85805.
245. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014;48:1138–44.
246. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systemic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013;11:108.
247. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systemic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1327–51.
248. Sharma R, Oni OA, Gupta K, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015;36:2706–15.
249. Surampudi P, Swerdloff RS, Wang C. An update on male hypogonadism therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1247–64.

250. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. U.S. Food and Drug Administration, 2015. Available at:http://www.fda.gov/Drugs/Drug_Safety/ucm43659.htm.
251. Bhatt K, Johnson J. Summary Minutes of the Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, September 18, 2014. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM424069.pdf>.
252. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-72.
253. Morris PD, Channer KS. Testosterone and cardiovascular disease in men. *Asian J Androl* 2012;14:428-35.
254. Pastuszak AW, Kohn TP, Estis J, Lipshultz LI. Low Plasma Testosterone Is Associated With Elevated Cardiovascular Disease Biomarkers. *J Sex Med* 2017;14:1095-103.
255. Cheng J, Han B, Li Q, et al. Testosterone: Relationships with Metabolic Disorders in Men-An Observational Study from SPECT-China. *Int J Endocrinol* 2017; 2017:4547658.
256. Maggio M, Basaria S, Ble A, et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:345-7.
257. Mendel CM. The free hormone hypothesis. Distinction from the free hormone transport hypothesis. *J Androl* 1992;13:107-16.

258. Rallidis LS, Tellis CC, Lekakis J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) bound on high density lipoprotein is associated with lower risk of cardiac death in stable coronary artery disease patients: a three year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2053-60.
259. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:559-68.
260. Craig CL, Marshall Aet al. L, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-95.
261. Kim C, Cushman M, Kleindorfer D, Lisabeth L, Redberg RF, Safford MM. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rev* 2015;11:252-60.
262. Hyde Z, Norman PE, Flicker L, at al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:179-89.
263. Kacker R, Hornstein A, Morgentaler A. Free testosterone by direct and calculated measurement versus equilibrium dialysis in a clinical population. *Aging Male* 2013;16:164-8.
264. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:496-503.
265. Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:477-87.
266. Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol* 2004;19:657-63.

267. Jaworski PE, Ramos A, Nicoleit AR, Bacarin LF, Olivo P Neto. Importance of abdominal circumference and body mass index values in predicting male hypogonadism - A practical approach. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:76-80.
268. Beatrice AM, Dutta D, Kumar M, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:481-486.
269. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL; Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 2002;25:55-60.
270. Soriguer F, Rubio-Martín E, Fernández D, et al. Testosterone, SHBG and risk of type 2 diabetes in the second evaluation of the Pizarra cohort study. *Eur J Clin Invest* 2012;42:79-85.
271. Tsilidis KK, Rohrmann S, McGlynn KA, et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men. *Andrology* 2013;1:919-28.
272. Vermeulen A, Verdonck G. Representativeness of a single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:939-42.

.
