



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دانشکده بهداشت

پایان نامه دوره های عالی بهداشت عمومی (MPH)

موضوع:

بررسی اثر هورمون تستوسترون بر بروز بیماری های قلبی-عروقی در مردان:

مطالعه قند و لیپید تهران

استاد راهنما:

دکتر حسین حاتمی

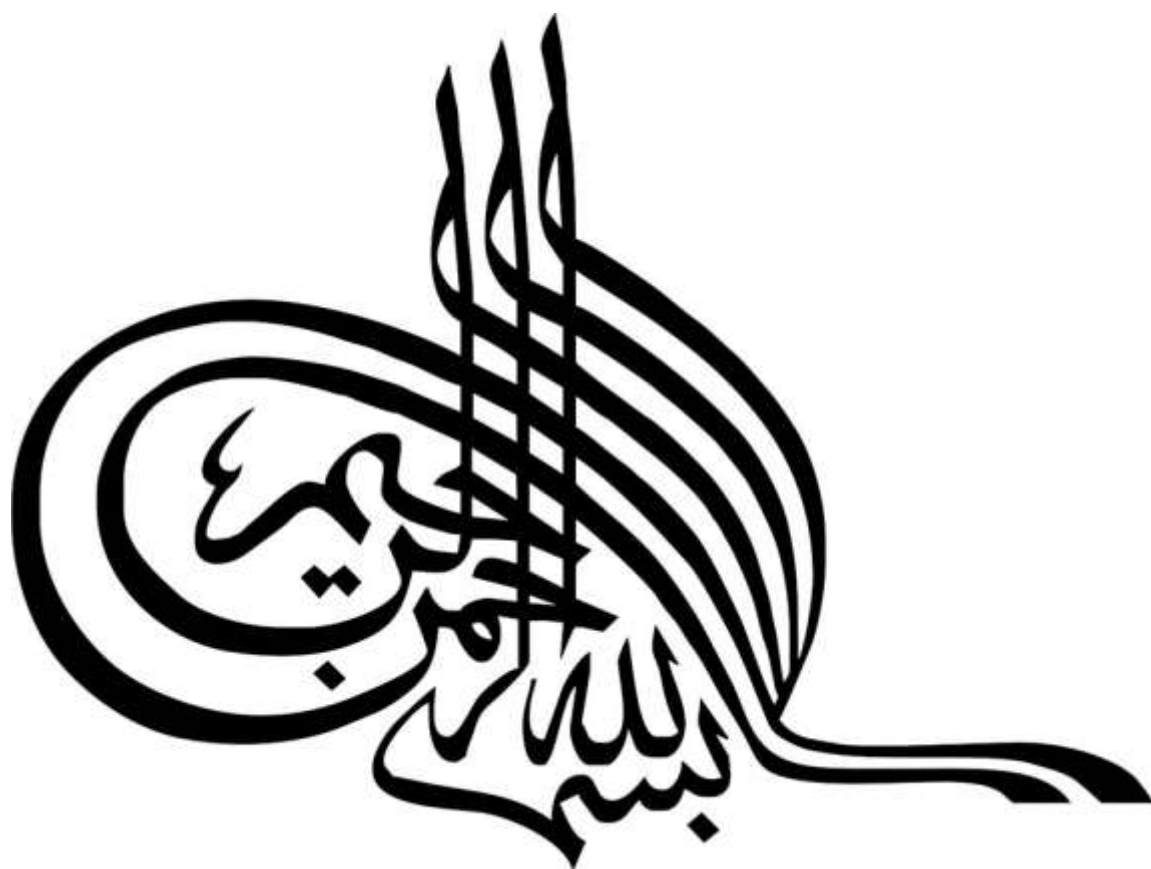
استاد مشاور:

دکتر فهیمه رضانی تهرانی

نگارش:

دونا پری زاده

محل اجرای پایان نامه: دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
با همکاری: مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی و تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم
پزشکی شهید بهشتی





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دانشکده بهداشت

پایان نامه دوره های عالی بهداشت عمومی (MPH)

موضوع:

بررسی اثر هورمون تستوسترون بر بروز بیماری های قلبی-عروقی در مردان:

مطالعه قند و لیپید تهران

استاد راهنما:

دکتر حسین حاتمی

استاد مشاور:

دکتر فهیمه رضانی تهرانی

نگارش:

دونا پری زاده

محل اجرای پایان نامه: دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
با همکاری: مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی و تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم
پزشکی شهید بهشتی

شماره پایان نامه: ۲/چ

زمان ارائه: فروردین ماه ۱۳۹۷

سپاسگزاری

سپاس از اساتید گرانقدر، جناب آقای دکتر حسین حاتمی و سرکار خانم دکتر فهیمه رضانی تهرانی که با

زحمات بی دریغشان روشنگر راهم بودند.

تقدیم به

پدرم، که به من تلاش را آموخت

و

مادرم، که به من صبر را آموخت.

بسمه تعالی

تاییدیه ی صحت و اصالت نتایج

اینجانب دونا پری زاده دانشجوی رشته آموزش و ارتقاء سلامت دوره MPH به شماره ی دانشجویی ۸۸۱۳۱۵۰۱۵ تایید می نمایم که کلیه ی نتایج این پایان نامه حاصل کار اینجانب و بدون هر گونه دخل و تصرف است و موارد نسخه برداری شده از آثار دیگران را با ذکر کامل مشخصات منبع ذکر کرده ام در صورت اثبات خلاف مندرجات فوق، به تشخیص دانشگاه مطابق با ضوابط و مقررات حاکم) قانون حمایت از حقوق موافان، مصنفان و قانون ترجمه و تکثیر کتب نشریات و آثار صوتی، ضوابط و مقررات آموزشی، پژوهشی و انضباطی ... (با اینجانب رفتار خواهد شد و حق هر گونه اعتراض در خصوص احقاق، حقوق مکتسب و تشخیص و تعیین تخلف و مجازات را از خویش سلب میکنم.

در ضمن مسئولیت هر گونه پاسخگویی به اشخاص اعم از حقیقی و حقوقی و مراجع ذی صلاح (اعم از اداری و قضایی) بر عهده ی خودم خواهد بود و دانشگاه هیچ گونه مسئولیتی در این باره نخواهد داشت .

دونا پری زاده

فروردین ماه ۱۳۹۷

حق مالکیت مادی و معنوی و مجوز بهره برداری از پایان نامه

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه های تحصیلی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مبین بخشی از فعالیتهای علمی و پژوهشی دانشگاه است بنابراین حقوق مادی و معنوی پایان نامه های مصوب دانشگاه متعلق به دانشگاه است و هر گونه بهره برداری از آن باید با ذکر نام دانشگاه و رعایت آیین نامه ها و دستورالعمل های مصوب دانشگاه باشد نسخه برداری (به هر روش) چه از متن کامل یا از استخراج تنها با هماهنگی استاد راهنما و نویسنده ثبت شده و بر اساس دستور العمل کتابخانه ی مرکزی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی امکان پذیر است تکثیر نسخه های بیشتر به هر شکل از کپی های موجود، بر اساس این دستورالعمل بدون اجازه کتبی امکان پذیر نیست.

انتشار مقاله یا مقاله های مستخرج از پایان نامه بصورت چاپ در نشریات علمی یا ارایه آرم مجامع علمی باید با نام دانشگاه بوده و استاد راهنما نویسنده مسئول (ترجیحاً) یا اول مقاله باشند در مقاله هایی که پس از دانش آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان نامه نیز منتشر می شود نیز باید نام دانشگاه درج شود لازم است اساتید محترم راهنما و مشاور قبل از ارسال، پذیرش یا چاپ مقاله کلیه ی محتوای آن را تأیید و در صورت وجود هر گونه مشکل نسبت به توقف روند اقدام نمایند.

ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارایه ی یافته ها در جشنواره های ملی، منطقه ای و بین المللی حاصل نتایج مستخرج از پایان نامه باید با هماهنگی استاد راهنما انجام گیرد.

استفاده از پایان نامه در مقاله ها و یا هر نوشته علمی منوط به ذکر منبع می باشد.

دونا پری زاده

اردیبهشت ماه ۱۳۹۷

چکیده

مقدمه و اهداف: بیماری های قلبی عروقی از مهم ترین علل مرگ و میر در جهان هستند. ارتباط هورمون تستوسترون با خطر بروز این بیماری ها هنوز روشن نیست. این پژوهش به بررسی ارزش پیشگویی تستوسترون در کنار مدل شناخته شده فرامینگهام برای تعیین خطر بیماری های قلبی عروقی در مردان پرداخته است.

مواد و روش ها: برای انجام این مطالعه که در قالب بخشی از مطالعه گسترده و مبتنی بر جمعیت فند و لیپید تهران انجام شده است، ۸۱۶ مرد در بازه سنی ۳۰ تا ۷۰ سال، که سابقه بیماری قلبی نداشته اند، انتخاب شدند. جهت بررسی ارزش پیشگویی تستوسترون و روابط متقابل آن با عوامل خطر شایع بیماری قلبی عروقی، سه مدل خطر متناسب کاکس چند متغیره ساخته شد. مدل یک از متغیر های سازنده مدل خطر فرامینگهام تشکیل شد که شامل سن، فشار خون سیستولیک با یا بدون درمان دارویی ضد فشار خون، کلسترول تام، لیپوپروتئین های با چگالی بالا، سیگار، و دیابت می باشد. در مدل دو، تستوسترون تام به متغیر های مدل یک اضافه شد. برای ساخت مدل سه روابط متقابل تستوسترون و متغیر های مدل فرامینگهام تک تک به مدل دو اضافه شدند و با توجه به انطباق مدل، متغیر تستوسترون*فشار خون سیستولیک انتخاب شده و در مدل سه قرار گرفت. در تمامی مدل ها، برای متغیر های پیوسته تبدیل لگاریتمی صورت گرفت. توان تشخیص و میزان انطباق مدل ها به ترتیب با آماره سی و روش گرونزبی و بورگن بررسی شد. سطح معنی داری آماری کم تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: پس از حدود ۱۲ سال پیگیری (میان: ۱۲، دامنه بین چارکی: ۰/۷)، ۱۲۱ مورد حادثه قلبی عروقی اتفاق افتاد. در همه مدل ها، سن، فشار خون سیستولیک با درمان دارویی، سیگار و دیابت به طور معنادار با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی ارتباط داشتند. اما ارتباط معنا داری میان تستوسترون و بیماری قلبی عروقی در مدل دو (نسبت خطر: ۰/۴۰، فاصله اطمینان ۰/۹۵٪: ۰/۱۷-۰/۴۱) و مدل سه (نسبت خطر: ۰/۵۸، فاصله اطمینان ۰/۹۵٪: ۰/۱۸-۰/۱۹) پیدا نشد. هم چنین در مدل سه ارتباطی میان تستوسترون*فشار خون سیستولیک و بیماری قلبی عروقی وجود نداشت (نسبت خطر: ۰/۴۶، فاصله اطمینان ۰/۹۵٪: ۰/۴۷-۰/۶۰). آماره سی محاسبه شده برای مدل های یک، دو و سه به ترتیب ۰/۸۱۹، ۰/۸۲۰، و ۰/۸۲۱ بود که نشان می دهد توان تمایز مدل ها بهبود نیافته است. هم چنین تغییری در میزان انطباق این مدل ها در مقایسه با مطالعات همگروهی فرامینگهام مشاهده نشد.

نتیجه گیری: سطح هورمون تستوسترون نمی تواند چه به صورت مستقیم و چه غیر مستقیم و از طریق رابطه متقابل با عوامل خطر دیگر، بر ارزش پیشگویی مدل شناخته شده فرامینگهام برای پیش بینی خطر بیماری قلبی عروقی در مردان میانسال بیافزاید.

کلید واژه ها: تستوسترون، بیماری قلبی عروقی، خطر سنجی، مدل خطر سنجی فرامینگهام

Abstract

Background and objectives: Cardiovascular diseases (CVD) are a global leading cause of mortality. It is yet unclear whether testosterone is associated with the risk of incident CVD. Here, we aimed to explore the predictive value of testosterone added to the well-known Framingham Risk Model (FRM) for cardiovascular disease (CVD) in men

Methods: For this study, a subgroup of 816 men aged 30-60 years, without prevalent CVD, selected from the participants of a large community-based cohort, the Tehran Lipid and Glucose Study, were enrolled. To assess the predictive value of testosterone and its interactions with common risk factors of CVD, three multivariate Cox proportional-hazards models were used. Model I consisted of the FRM variables, including age, systolic blood pressure (SBP) with or without anti-hypertensive treatment, total cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, smoking, and diabetes; model II consisted of model I plus total testosterone and for model III, interactions between testosterone and the FRM variables were added and the best fit was chosen; i.e., it consisted of model II plus SBP*total testosterone. In all models, continuous variables were logarithmically transformed. Discriminations and goodness-of-fit of models were assessed by the C-statistic and the approach of Grønnesby and Borgan, respectively. P-values <0.05 were considered significant.

Results: After a median 12 (interquartile range 0.7) years of follow-up, 121 CVD events occurred. In all models, age, SBP with treatment, smoking and diabetes were significantly associated with increased CVD risk. We found no significant associations between testosterone and CVD in models II (hazard ratio (HR) 0.49; confidence interval (CI) 95% 0.17-1.41) and III (HR 0.58; CI95% 0.19-1.8) and no associations between SBP*testosterone and CVD in model III (HR 0.46; CI95% 0.60-3.47). The corresponding C-statistics for models I, II, and III were 0.819, 0.820, and 0.821, respectively, indicating no significant improvement in the discrimination power; moreover, no improvements were observed in the goodness of fit of these models, compared with the Framingham cohorts.

Conclusion: Serum testosterone does not add any significant predictive value to the FRM for CVD among adult men, either directly, or through interactions with the FRM variables.

Keywords: Testosterone, cardiovascular disease, Framingham Risk Model, risk assessment

فهرست مطالب

شماره صفحه

عنوان

فهرست بخش اول

iv	سپاسگزاری
v	تقدیم به
viii.....	چکیده
ix	Abstract

فهرست بخش دوم

فصل اول: مقدمه

۱	بیان مسئله
۱	الف) کلیات موضوع و آمار شیوع مشکل
۳	ب) تعاریف عملیاتی مفاهیم اصلی
۵	اهداف و فرضیات پژوهش
۵	الف) هدف کلی
۵	ب) اهداف اختصاصی
۵	ج) اهداف کاربردی

۶(د)فرضیات

۶(ه)سوالات

۷متغیرها و مقیاس سنجش آن ها

فصل دوم : مروری بر مطالعات انجام یافته

۹بررسی متون

فصل سوم : مواد و روش و نحوه اجرای مطالعه

۱۷نوع مطالعه

۱۷جامعه مورد بررسی

۱۷تعداد نمونه

۱۸نحوه اجرای تحقیق

۱۹تجزیه و تحلیل داده ها

۲۲ملاحظات اخلاقی و انسانی

فصل چهارم: نتایج تحقیق

۲۵نتایج

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۳۲بحث و نتیجه گیری

۳۲بحث

نقاط قوت ۳۵

محدودیت ها ۳۵

نتیجه گیری ۳۷

منابع

منابع و مآخذ ۳۸

فهرست اشکال و جداول

شکل ۱. مقایسه توان تمایز مدل های یک، دو و سه ۳۰

جدول ۱. مقایسه مشخصات پایه میان شرکت کنندگانی که به حادثه قلبی عروقی دچار شدند و افراد سالم ۲۶

جدول ۲. نتایج آنالیز های مخاطرات متناسب کاکس در مدل های چند متغیره یک، دو و سه برای بروز بیماری قلبی -

عروقی ۲۸

جدول ۳. مقایسه عملکرد مدل های یک، دو و سه و نمره خطر فرامینگهام برای پیش بینی بیماری قلبی عروقی ۲۹

فصل اول

مقدمه

الف) کلیات موضوع و آمار شیوع مشکل

بیماری های قلبی عروقی از شایع ترین علل مرگ و میر در سراسر دنیا می باشند که بیش تر بار این بیماری ها به کشور های با درآمد متوسط و پایین تحمیل می شود(۱). از طرفی منطقه مدیترانه شرقی^۱ که شامل ۲۲ کشور از جمله ایران می باشد، منطقه ای پرخطر از لحاظ بروز این بیماری ها و عوامل خطر مر بوط به آن هاست. در ایران، شیوع بیماری های عروق کرونر به حدود ۶ درصد و شیوع سکته مغزی به ۳ درصد می رسد(۲). هم چنین میزان بروز انفارکتوس قلبی و سکته مغزی، به ترتیب ۳۵۲ و ۲۶۵ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر-سال برای مردان و ۱۸۶ و ۲۹۷ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر-سال برای زنان تخمین زده شده است(۳، ۴). شیوع بیماری های قلبی عروقی به طور کلی در جنس مذکر بیش تر می باشد و این امر به خصوص تا سنین یائسگی زنان صحت دارد(۵). به همین دلیل نقش هورمون های جنسی مردانه در بروز بیماری های قلبی عروقی همواره در مطالعات مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به شیوع روزافزون هایپوگنادیسم در میان مردان و نیز اختلاف نظر های موجود در مورد استفاده از تستوسترون مکمل در موارد کاهش این هورمون،

^۱ Eastern Mediteranean Region

که می تواند به عللی از جمله افزایش سن یا چاقی رخ دهد، تعیین نقش و میزان اثر احتمالی

تستوسترون در بروز عوارض قلبی عروقی از اهمیت ویژه برخوردار است (۶).

تا کنون مطالعات مختلفی به مکانیسم های احتمالی که از طریق آن تستوسترون می تواند از سیستم

قلبی عروقی محافظت کند، اشاره کرده اند. از جمله این موارد می توان به خواص ضد التهاب، حفظ

عملکرد اندوتلیوم عروق، کاهش واسطه های انعقادی، و اتساع عروق اشاره کرد (۷). در پی این یافته

های فیزیولوژیک، چند مطالعه بالینی به بررسی رابطه سطح تستوسترون با بروز حوادث قلبی عروقی

در مردان پرداخته اند اما نتایج این مطالعات به طور کلی همگن نبوده است (۶). در برخی موارد

رابطه معنی دار میان تستوسترون و بیماری های قلبی عروقی مشاهده نشده است (۸) در حالی که

مطالعات دیگر نشان داده اند که با کاهش سطح تستوسترون، بروز حوادث قلبی عروقی افزایش می

یابد (۹، ۱۰). از طرفی چند مطالعه به افزایش عوامل خطر بیماری های قلبی عروقی در سطوح پایین

تستوسترون اشاره کرده اند (۸، ۱۱).

با توجه به عدم هماهنگی در نتایج مطالعات موجود، در پژوهش حاضر به بررسی رابطه میان

تستوسترون و خطر بروز بیماری های قلبی عروقی و مقایسه عملکرد مدل فرامینگهام که یک مدل

پرکاربرد برای پیش بینی خطر بیماری قلبی عروقی می باشد (۱۲) در حضور و عدم حضور

تستوسترون خواهیم پرداخت.

ب) تعاریف عملیاتی مفاهیم اصلی

بیماری قلبی-عروقی: بیماری قلبی عروقی به بیماری هایی اطلاق می شود که سیستم قلبی عروقی را درگیر می کنند که شامل اختلالات قلب، عروق و پریکارد می باشند(۱۳). جهت انجام این پژوهش از معیار های نسخه دهم طبقه بندی بین المللی آماری بیماری ها و مسائل مربوط به سلامت^۲ و طبقه بندی انجمن قلب امریکا^۳ استفاده شده است. بر این اساس، بیماری های عروق کرونر شامل موارد انفارکتوس قلبی قطعی (تغییرات نوار قلب و شاخص های زیستی)، انفارکتوس قلبی احتمالی (تغییرات نوار قلبی همراه با شاخص های زیستی طبیعی یا مرزی)، آنژین صدری ناپایدار (علائم قلبی جدید و یا تغییرات جدید در علائم و اختلال در نوار قلب همراه با شاخص های زیستی طبیعی)، درگیری عروق کرونر تأیید شده با آنژیوگرافی و مرگ به علت بیماری عروق کرونر می باشند. و بیماری قلبی عروقی شامل بیماری عروق کرونر، سکته مغزی و مرگ به علل بیماری های عروقی مغز می باشد(۱۴).

هورمون تستوسترون: استروئید قوی اندروژنی می باشد که تولید عمده آن در بدن توسط سلول های لایدیگ واقع در بیضه و به تحریک هورمون لوتئینی کننده مترشحه از غده هیپوفیز صورت می گیرد.

^۳The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

^۲ American Heart Association

سنجش خطر: تخمین کمی یا کیفی احتمال وقوع یک حادثه یا بیماری که ممکن است در نتیجه

قرار گرفتن در معرض عوامل خطر مشخص و یا عدم حضور عوامل محافظ رخ دهد.

رگرسیون مخاطرات نسبی کاکس: این روش نیمه پارامتریک، برآوردی از اثر همزمان متغیرهای

توضیحی بر روی بقا را ارائه می دهد(۱۵). مزیت این روش در آنست که می تواند تفسیر ساده ای

از اثر متغیرها بر متغیر پیامد ارائه دهد و نتایج آن برای امتحان فرضیات از پیش تعیین شده قابل

استفاده اند. اما برای بررسی روابط متغیرها با استفاده از این مدل، نیاز است که روابط احتمالی از

پیش توسط محقق تعیین شود و سپس صحت این روابط بررسی گردد(۱۶).

اهداف و فرضیات پژوهش

الف) هدف کلی

- بررسی اثر هورمون تستوسترون بر بروز بیماری های قلبی-عروقی در مردان میانسال

ب) اهداف اختصاصی

- بررسی عملکرد مدل فرامینگهام برای تعیین خطر ۵ ساله حوادث قلبی عروقی در مردان ۳۰ تا ۷۰ ساله ایرانی
- بررسی عملکرد مدل تعیین خطر ۵ ساله بیماری های قلبی عروقی با در نظر گرفتن سطح تستوسترون
- بررسی عملکرد مدل تعیین خطر ۵ ساله بیماری های قلبی عروقی با در نظر گرفتن روابط متقابل سطح تستوسترون وعوامل خطر قلبی عروقی شناخته شده

ج) اهداف کاربردی

- ساخت مدل پیش بینی خطر ۵ ساله بیماری های قلبی عروقی برای مردان ۳۰-۷۰ ساله

- تعیین رابطه تستوسترون و بروز بیماری قلبی عروقی در مردان

د) فرضیات

- فرضیه صفر: سطح هورمون تستوسترون در مردان بزرگسال ایرانی ارتباطی با خطر بروز بیماری قلبی عروقی ندارد.

ه) سوالات:

- آیا سطح هورمون تستوسترون پس از تعدیل برای عوامل خطر شناخته شده بیماری قلبی عروقی، با بروز این بیماری مرتبط است؟
- آیا عملکرد مدل فرامینگهام با در نظر گرفتن سطح تستوسترون مرد ها برای تعیین خطر حوادث قلبی عروقی بهبود می یابد؟
- آیا عملکرد مدل فرامینگهام با در نظر گرفتن رابطه متقابل سطح تستوسترون مرد ها با عوامل خطر شایع بیماری قلبی عروقی برای تعیین خطر بروز این بیماری بهبود می یابد؟

متغیرها و مقیاس سنجش آن‌ها

ردیف	نام متغیر	نوع متغیر	نقش متغیر (وابسته-مستقل-مخدوش کننده...)	تعریف عملی متغیر	نحوه و واحد اندازه‌گیری
۱	سن	کمی پیوسته	مستقل	سال‌های سپری شده از عمر فرد	پرسش از فرد
۲	بیماری قلبی-عروقی	کیفی اسمی	پیامد (وابسته)	ابتلا به سکته مغزی، حمله ایسکمیک گذرا، بیماری‌های ایسکمیک قلبی و یا نارسایی قلبی	تشخیص بر اساس بررسی مدارک پزشکی در صورت بستری یا فوت
۳	سیگار	کیفی اسمی	مستقل	استعمال روزانه حداقل یک نخ سیگار و به طور معمول در هفت روز هفته در زمان شروع مطالعه	پرسش از فرد
۴	فشار خون سیستولیک	کمی پیوسته	مستقل	زمان ناپدید شدن صدای شنیده شده در فشار سیستولیک (فاز پنجم کورتکوف)	اندازه‌گیری به وسیله اسفیگمومتر بر حسب میلی‌متر جیوه
۵	مصرف داروهای ضد فشار خون	کیفی اسمی	مستقل	اگر بیمار داروهای کاهنده فشار خون مصرف کند	پرسش از فرد
۶	دیابت	کیفی اسمی	مستقل	اگر فرد گلوکز پلاسمای ناشتا <= ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا گلوکز دو ساعت پس از چالش <= ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا مصرف داروهای ضد دیابت یا گزارش تشخیص قبلی دیابت در سابقه بیماری داشته باشد.	تشخیص بر اساس تعریف
۷	کلسترول تام	کمی پیوسته	مستقل	میزان کل کلسترول خون پس از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی	کیت اتوانالایزر (میلی مول بر لیتر)
۸	کلسترول موجود در ذرات لیپوپروتئین با چگالی بالا	کمی پیوسته	مستقل	میزان کلسترول خون موجود در ذرات لیپوپروتئین با دانسیته بالا پس از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی	کیت اتوانالایزر (میلی مول بر لیتر)
۹	تستوسترون	کمی پیوسته	مستقل	سطح تستوسترون پلاسما	سنجش ایمنی آنزیمی

فصل دوم

مروری بر مطالعات

انجام یافته

بررسی متون

بیماری های قلبی عروقی در اکثر کشورهای توسعه یافته به عنوان علت اول مرگ و میر شناخته می شوند و بیش از نیمی از بیماری های غیر واگیر را تشکیل می دهند(۱۷). اگرچه در برخی مناطق میزان مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی در سال های اخیر رو به کاهش بوده است، اما این دسته بیماری ها و عوارض ناشی از آن ها هم چنان در سراسر جهان بار قابل توجهی را بر دوش نظام سلامت می گذارند به طوری که به تخمین انجمن قلب امریکا، هزینه مربوط به مراقبت از بیماران قلبی عروقی در این کشور تا سال ۲۰۳۰ به حدود ۸۱۸ میلیارد دلار خواهد رسید که سه برابر هزینه در سال ۲۰۱۰ می باشد(۱۸). متأسفانه بیش از ۸۰ درصد موارد مرگ و میر ناشی از حوادث قلبی عروقی به کشورهای با درآمد پایین تا متوسط بر می گردد(۱). علاوه بر این بیماری های قلبی عروقی از علل عمده ناتوانی در سراسر دنیا می باشند به طوری که در کشورهای با درآمد کم تا متوسط و کشورهای پردرآمد به ترتیب ۱۰ و ۱۸ درصد شاخص دالی (سال های زندگی تعدیل شده با ناتوانی) در زمینه این بیماری ها از دست می رود (۱۹). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، بی توجهی به پیش گیری از بیماری های قلبی عروقی می تواند باعث ۴۷ تریلیون دلار خسارت مالی طی ۲۵ سال آتی شود(۱۷).

تا کنون عوامل خطر متعددی برای بیماری های قلبی عروقی معرفی شده اند. بسیاری از این عوامل قابل اصلاح می باشند که از این دسته می توان به مصرف سیگار، بیماری فشار خون، اختلال چربی خون، دیابت، چاقی شکمی و مصرف الکل اشاره کرد (۲۰). هم چنین برخی از عوامل خطر شناخته شده غیر قابل تغییر می باشند مانند سن، سابقه خانوادگی بیماری های قلبی عروقی زودرس (۲۱) و جنسیت (۲۲). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که در سنین قبل از یائسگی، خطر بروز عوارض قلبی عروقی در مرد ها بیش تر از زن هاست (۵)، اما پس از یائسگی خطر بیماری قلبی عروقی در هر دو جنس یکسان است (۲۳). بر این اساس در گذشته چنین فرض می شد که احتمال دارد هورمون تستوسترون با بیماری های قلبی عروقی مرتبط باشد و این امر منجر به مطالعات متعدد در این زمینه شده است؛ اگرچه نتایج این مطالعات هم چنان بحث بر انگیز است (۷).

از لحاظ فیزیولوژیک نیز هورمون های اندروژن از طرق مختلف بر سیستم قلبی عروقی تأثیر گذارند؛ لذا انتظار می رود سطح این هورمون ها در بدن، با بیماری های قلبی عروقی مرتبط باشد. چنان چه از مطالعات تجربی بر می آید، تستوسترون می تواند به طرق مختلف از سیستم قلبی عروقی محافظت کند. به طور مثال، مطالعات مختلفی نشان داده اند که تستوسترون می تواند از طریق تعدیل سیستم ایمنی و کاهش التهاب، اثر بر سختی دیواره شریانی، و بهبود عملکرد اندوتلیوم باعث محافظت از عملکرد سیستم قلبی عروقی شود (۶).

التهاب یکی از پدیده های آغاز کننده فرآیند آترواسکلروز است. مشاهده ای در مردان جوان حاکی از آنست که سطح تستوسترون توتال با سطح فاکتورهای التهابی مختلف از جمله پروتئین های التهابی ماکروفاژ و فاکتور نکروز کننده تومور ارتباط معکوس دارد(۲۴). مطالعات بالینی در همین راستا نشان داده اند که استفاده از مکمل تستوسترون در افراد مبتلا به هایپوگنادیسم، میزان فاکتورهای التهابی را کاهش می دهد(۲۵, ۲۶). بنابراین به نظر می رسد تستوسترون به واسطه خواص تعدیل کننده ایمنی در پدیده آترواسکلروز و حوادث قلبی عروقی دخیل باشد.

یافته های مطالعات مشاهده ای و بالینی انجام شده حاکی از آن است که سطح تستوسترون می تواند با اختلال عملکرد اندوتلیوم که به عنوان اولین گام در پروسه آترواسکلروز شناخته شده است، در ارتباط باشد(۶). از این جمله می توان به مطالعه فو و همکاران^۴ اشاره کرد که نشان داده اند سطح تستوسترون با مولکول اتصال شماره یک سلول های عروقی^۵ که در شرایط التهاب به میزان بیش از حد تولید می شود و از شاخص های اختلال عملکرد اندوتلیوم می باشد، ارتباط معکوس دارد(۲۷). هم چنین مشاهده فورستا و همکاران^۶ حاکی از آن است که در مرد های هایپوگناد سطح سلول های پیش ساز اندوتلیوم پایین تر از مرد های یوگناد است(۲۸).

^۴ Fu et al.

^۵ Vascular cell adhesion molecule 1

^۶ Foresta et al.

از طرفی نقش متسع کننده عروق نیز برای تستوسترون مطرح شده است؛ وب و همکاران^۷ با مطالعه بر روی مردانی که به بیماری عروق کرونری مبتلا بودند نشان دادند که تزریق داخل شریانی تستوسترون با اتساع و افزایش جریان خون کرونری همراه است (۲۹). اگرچه مکانیسم این اثر هنوز مشخص نیست (۶).

با وجود آثار فیزیولوژیک اندروژن ها بر سیستم قلبی عروقی انتظار می رود سطح این هورمون و اختلالات آن در بروز بیماری های قلبی عروقی مؤثر باشد. با این حال نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه بحث بر انگیز است. از اولین مطالعات بالینی که در این زمینه انجام شد، می توان به مطالعه مورد- شاهد کالی و همکاران^۸ در سال ۱۹۸۷ اشاره کرد که به بررسی سطح اندروژن ها در مردان مبتلا به بیماری عروق کرونر پرداختند اما بر خلاف فرضیه این مطالعه، تفاوت معناداری در سطح تستوسترون توتال، تستوسترون آزاد، استرادیول آزاد، استرون و یا اندروستندیون بین گروه بیمار و شاهد مشاهده نشد (۳۰). اما مطالعه دیگر با روش مشابه بر روی مردان مبتلا به بیماری های قلبی نشان داد که سطح دی هیدرواپی اندروسترون، استروئیدی که پیش ساز تستوسترون می باشد، در بیماران، بالاتر از گروه شاهد است (۳۱). پس از آن مطالعه مقطعی بر روی مردانی انجام شد که سابقه سکته قلبی نداشتند اما تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند؛ مطالعه همبستگی

^۷ Webb et al.

^۸ Cauley et al.

منفی میان تستوسترون توتال و آزاد و درجه گرفتگی عروق کرونر گزارش کرد(۱۰). مطالعات آینده نگر نیز در این زمینه انجام شده است که به بررسی رابطه اندروژن ها با بیماری های قلبی عروقی مختلف و نیز عوامل خطر این بیماری ها پرداخته اند که نتایج متفاوتی داشته اند. در مطالعه هم گروهی آینده نگر کرفیلی^۹، پس از ۵ سال پیگیری، رابطه ای میان تستوسترون و استرادیول سرم مردان با بروز بیماری های ایسکمی قلبی وجود نداشت. اما در همان مطالعه، تستوسترون با برخی عوامل خطر متابولیک مانند تری گلیسرید، انسولین و شاخص توده بدنی مرتبط بود(۸). مطالعه ای دیگر نیز در مردان میانسال نشان داد تستوسترون توتال پس از ۱۳ سال پیگیری، از میان عوامل خطر بیماری های قلبی عروقی، با میزان تری گلیسرید رابطه منفی و با لیپوپروتئین با چگالی بالا رابطه مثبت دارد(۱۱). بیپ و همکاران^{۱۰} نشان دادند در مردان بالای ۷۰ سال، پس از ۳ سال پیگیری، خطر بروز سکته مغزی و حمله گذرای ایسکمیک در سطوح تستوسترون کم تر از ۱۱/۷ نانومول بر لیتر، معادل چارک پایین سطح سرمی این هورمون، حدود دو برابر افزایش می باید(۹). هم چنین در مطالعه دیگری که بر روی مردان سالمند با میانگین سنی ۷۶ سال انجام شد، شیوع بیماری عروق کرونر در افرادی که سطح دی هیدرواپی اندروستندیون سولفات پایین تر داشتند، بیش تر بود (۳۲). در حالی که در مطالعه اخیر شان و همکاران با پیگیری طولانی حدود ۱۵ سال،

^۹ The Caerphilly prospective study

^{۱۰} Yeap et al.

رابطه ای میان تستوسترون، دی هیدروتستوسترون و استرادیول با بروز بیماری های قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آن وجود نداشت و این نتیجه پس از تفکیک شرکت کنندگان بر اساس سن، در سنین بالای ۶۰ سال نیز تغییری نکرد (۳۳). در نهایت مطالعه متاآنالیز که با هدف بررسی ارزش تستوسترون به عنوان پیش بینی کننده بیماری قلبی عروقی در مردان انجام شد، با در نظر گرفتن گزارشات ۱۹ مطالعه، چنین نتیجه می گیرد که تستوسترون می تواند یک عامل محافظت کننده ضعیف در برابر بیماری های قلبی عروقی در سنین بالای ۷۰ سال باشد؛ اما چنین رابطه ای در سنین پایین تر وجود ندارد؛ اگرچه مطالعات با حجم نمونه و طول دوره پیگیری مناسب هم چنان در این زمینه محدودند (۷) در نهایت مشخص شدن نحوه ارتباط تستوسترون با بیماری های قلبی عروقی، زمینه ساز پاسخ به سؤالات بالینی و کاربردی می باشد؛ آیا با استفاده از مکمل های هورمون برای موارد کاهش سطح تستوسترون به علت افزایش سن و چاقی، می توان به پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی در مردان کمک کرد؟ (۶، ۷)

همان طور که از مطالعات بالینی مذکور بر می آید، نقش تستوسترون در بروز بیماری های قلبی عروقی هم چنان مورد بحث است. با توجه به رابطه تستوسترون با برخی عوامل خطر، ممکن است این نقش از طریق ارتباط متقابل با عوامل خطر بیماری های قلبی عروقی اعمال شود. لذا در این مطالعه بر آنیم تا با بررسی عملکرد مدل های پیش بینی خطر بیماری های قلبی عروقی در حضور

و عدم حضور تستوسترون، به این سؤال پاسخ دهیم که آیا در نظر گرفتن سطح این هورمون می

تواند به پیش بینی خطر بروز حوادث قلبی عروقی در مردان کمک کند؟

فصل سوم

مواد و روش ها و

نحوه ی اجرای

مطالعه

نوع مطالعه

این پژوهش در قالب یک مطالعه مشاهده ای آینده نگر انجام شده است.

جامعه مورد بررسی

این مطالعه بر روی مردان ۷۰-۳۰ سال از جمعیت مطالعه قند و لیپید تهران انجام شد. بدین منظور، مردانی که در بدو ورود به مطالعه سابقه حوادث قلبی عروقی نداشته و سطح تستوسترون پلاسمای آن‌ها مشخص بود انتخاب شدند. مطالعه قند و لیپید تهران یک پژوهش آینده نگر هم گروهی می باشد که در سال ۱۳۷۷ با هدف بررسی شیوع و بروز بیماری های غیر واگیر و شناسایی عوامل خطر آن‌ها، بر روی حدود ۱۵۰۰۰ تن از افراد بالای ۳ سال در منطقه ۱۳ تهران آغاز شد و تا کنون در حال اجرا می باشد.

تعداد نمونه

حجم نمونه با فرض قدرت مطالعه = ۸۰٪، فاصله اطمینان دو طرفه = ۹۵٪، نسبت موارد در معرض قرار نگرفته به موارد در معرض خطر = ۱، درصد در معرض خطر قرار نگرفته که دچار پیامد شود = ۰.۸٪، نسبت شانس = ۲ و با استفاده از محاسبه گر حجم نمونه اپن اپی^{۱۱}، ۷۴۰ مورد محاسبه شد.

^{۱۱} OpenEpi

تعداد مردان ۷۰-۳۰ ساله که در مشخصات پایه آن ها داده های مربوط به وزن، قد، فشار خون سیستولیک، تاریخچه دارویی مربوط به داروهای ضد دیابت و فشار خون، استفاده از دخانیات، سطح سرمی تستوسترون، گلوکز پلاسمای ناشتا و ۲ ساعت پس از چالش گلوکز، کلسترول تام، تریگلیسرید، و لیپوپروتئین با چگالی بالا موجود بود به ۸۳۱ نفر رسید که پس از حذف ۱۵ مورد به علت سابقه بیماری قلبی عروقی، در نهایت ۸۱۶ نفر برای انجام تجزیه و تحلیل آماری باقی ماندند.

نحوه اجرای تحقیق

در این پژوهش رابطه هورمون تستوسترون با بیماری قلبی عروقی در مردان بزرگسال ایرانی در کنار مدل خطر قلبی عروقی فرامینگهام بررسی شد. جمع آوری داده ها طبق روال مطالعه قند و لیپید تهران انجام شد. بدین منظور، تمامی شرکت کنندگان توسط پرستاران آموزش دیده و بر اساس یک پرسشنامه مشخص مصاحبه شده و اطلاعات مربوط به تاریخچه بیماری، مصرف دارو، و استفاده از دخانیات ثبت شده است. سپس طی یک معاینه فیزیکی مختصر شاخص های قد، وزن و فشار خون اندازه گیری شده است. نمونه خون پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی تهیه شده و از لحاظ گلوکز پلاسمای، کلسترول تام، HDL، تری گلیسرید و سایر شاخص های بیوشیمیایی مانند تستوسترون بررسی شده است. تستوسترون تام با استفاده از ایمونوآنزیمی از شرکت روشه آلمان (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) اندازه گیری شده است. تمامی بررسی

های آزمایشگاهی در آزمایشگاه پژوهشی مطالعه قند و لیپید تهران انجام گرفته اند. پس از جمع آوری اطلاعات پایه، ارزیابی مجدد شرکت کنندگان با فاصله تقریبی هر سه سال انجام گرفته است. هم چنین، برای بررسی از وقوع پیامد قلبی عروقی، طی تماس های تلفنی سالانه توسط یک پرستار آموزش دیده، همه ی شرکت کنندگان از لحاظ فوت و یا وقوع حادثه ی منجر به بستری مورد پرسش قرار گرفته اند. در موارد بستری، مدارک پزشکی از بیمارستان مربوطه و در موارد فوت، گواهی فوت فرد توسط یک پزشک مورد بررسی قرار گرفته است. جهت تشخیص نهایی اطلاعات جمع آوری شده توسط کمیته ی پیامد شامل متخصص داخلی، فوق تخصص های غدد و قلب، اپیدمیولوژیست و پزشک عمومی که اطلاعات را جمع آوری کرده مورد ارزیابی قرار گرفت (14)

34)

تجزیه و تحلیل داده ها

جهت ارائه اطلاعات توصیفی، برای متغیر های طبیعی پیوسته میانگین و انحراف از معیار، جعت متغیر های طبقه بندی شده از درصد شیوع، و جهت متغیر های پیوسته با توزیع نامتقارن میانه و بازه بین چارکی گزارش شد. سپس مقایسه مشخصات پایه بین گروه بیماری قلبی عروقی و گروه سالم توسط آزمون های تی (برای متغیر های پیوسته طبیعی) و آزمون غیر پارامتری من ویتنی یو

و آزمون کای دو (برای متغیر های طبقه بندی شده) انجام شد. برای بررسی رابطه تستوسترون با بیماری قلبی عروقی و ارزش آن در پیش بینی خطر ۵ ساله این بیماری ها از سه مدل چند متغیره مخاطرات نسبی کاکس استفاده شد. مدل یک، شامل متغیر های مدل قلبی عروقی فرامینگهام یعنی، سن، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی بالا، فشار خون سیستولیک، استفاده از داروی کاهنده فشار خون، مصرف سیگار، و ابتلا به دیابت بود. در مدل دوم، متغیر تستوسترون تام به مدل یک اضافه شد. سپس چندین مدل برای بررسی اثر متقابل تستوسترون با متغیر های فرامینگهام ساخته شدند که از این میان، مدل رابطه متقابل تستوسترون و فشار خون سیستولیک از بالاترین تناسب برخوردار بود. لذا، برای ساخت مدل سه، رابطه متقابل تستوسترون و فشار خون سیستولیک به مدل دو اضافه شد. هم چنین برای بهبود توان تمایز و کالیبراسیون مدل ها، تمامی متغیر های پیوسته به لگاریتم طبیعی تبدیل شدند. نسبت های خطر برای متغیر های سن و فشار خون سیستولیک به ازای هر ۰/۱ واحد افزایش در لگاریتم طبیعی و برای سایر متغیر های پیوسته به ازای هر یک واحد افزایش در لگاریتم طبیعی محاسبه شد. فرضیات مخاطرات نسبی کاکس توسط آزمون شونفلد^{۱۲} تایید شد. هم چنین برای تعیین خطر ۵ ساله بیماری قلبی عروقی، معادله ی زیر از مقاله ی داگوستینو^{۱۳} و همکاران (۱۲) اقتباس شد:

^{۱۲} Schoenfeld

^{۱۳} D'Agostino

$$\hat{p} = 1 - S_0(t) \exp\left(\sum_{i=0}^p \beta_i x_i - \sum_{i=0}^p \beta_i \bar{x}_i\right)$$

در این معادله، $S_0(t=5)$ مقدار پایه بقا برای تخمین خطر ۵ ساله است، β_i ضریب همبستگی رگرسیون تخمین زده شده، \bar{x}_i مقدار تبدیل شده ی لگاریتم طبیعی برای i آمین عامل خطر پیوسته ی ، میانگین مربوطه، و \hat{p} شماره ی عامل خطر مورد نظر است. مقدار بقای پایه ی ۵ ساله از یک منحنی کاپلان-مایر^{۱۴} تخمین زده شد.

برای ارزیابی عملکرد مدل ها، توان تمایز و کالیبراسیون مدل ها بررسی کردیم. توان تمایز بیانگر توانایی مدل پیش بینی برای تمییز دادن گروه بیماری قلبی عروقی از گروه سالم است و برای کمی کردن آن از آماره مطابقت هرل^{۱۵} ، یا به اختصار آماره سی، استفاده کردیم. این آماره معادل سطح زیر منحنی مشخصه عملکرد گیرنده^{۱۶} است (۳۵). مقدار آماره سی بیش تر از ۰/۷ نشان دهنده توان تمایز مناسب است و مقدار آماره سی معادل ۰/۵ به معنای آنست که که توان پیش بینی مدل نسبت به انتخاب رندوم و از روی شانس برتری ندارد. کالیبراسیون مدل از آن جهت انجام می شود که میزان نزدیکی احتمالات پیش بینی شده توسط مدل، تا به واقعیت را ارزیابی کند. برای کالیبراسیون مدل ها، از روش گرونزبی و بورگن^{۱۷} استفاده شد که فرض مخاطرات

^{۱۴} Kaplan-Meier

^{۱۵} Harrel's concordance statistic

^{۱۶} Receiver Operating Characteristic curve

^{۱۷} Grønnesby and Borgan

نسبی را نیز در نظر گرفته است. در این آزمون، غیر معنادار بودن نتایج به معنای تناسب مدل است و در صورت معنادار بودن نتایج، باید کالیبراسیون مجدد انجام شود (۳۶).

تمامی تجزیه و تحلیل های آماری در این مطالعه با استفاده از نسخه 12SE نرم افزار Stata انجام شدند و p-value کم تر از ۰/۰۵ در دو طرف معنادار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی و انسانی

کلیه ی شرکت کنندگان در مطالعه قند و لیپید تهران، از نحوه ی انجام مطالعه و استفاده از اطلاعات به دست آمده آگاه شده و به میل خود و پس از اخذ رضایت نامه ی کتبی، وارد مطالعه شده اند. اطلاعاتی که از شرکت کنندگان به دست آمده است به صورت محرمانه می ماند و حریم خصوصی شرکت کنندگان حفظ می شود.

جهت انجام پژوهش از منابع موثق استفاده شده است و ذکر منبع طبق اصول پژوهش صورت گرفته است.

فصل چہارم

نتائج تحقیق

نتایج

میانگین سنی ۸۱۶ نفر شرکت کننده در این مطالعه ۴۶/۱ سال با انحراف معیار ۱۱/۷ سال بود. میانه تستوسترون تام ۴/۷۸ نانوگرم/ میلی لیتر بود و صدک ۲۵ و ۷۵ به ترتیب ۳/۹۵ و ۵/۵۴ نانوگرم/ میلی لیتر بودند. در **جدول ۱** مقایسه ای بین مشخصات اولیه گروهی که به بیماری قلبی عروقی دچار شدند و گروهی که تا پایان حضور در مطالعه به بیماری قلبی عروقی دچار نشدند ارائه شده است. همان طور که انتظار می رود، بیماران قلبی عروقی در ابتدای مطالعه در مجموع عوامل خطر بیش تری داشته اند به طوریکه گروه اول مسن تر بودند، اندازه دور کمر، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، لیپوپروتئین با چگالی پایین، تریگلیسرید بالاتری داشتند و درصد بالاتری از آن ها به دیابت مبتلا بودند یا داروهای ضد فشار خون استفاده می کردند. با این حال در مورد میزان کلسترول تام و لیپوپروتئین با چگالی بالا ، تستوسترون تام، و استفاده از سیگار اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد.

جدول ۱. مقایسه مشخصات پایه میان شرکت کنندگانی که به حادثه قلبی عروقی دچار شدند و افراد سالم.

p-value *	کل جمعیت (۸۱۶ نفر)	سالم (۶۹۵ نفر)	بیمار قلبی-عروقی (۱۲۱ نفر)	
	متغیر های پیوسته			
۰/۰۰۶	۴۶ (۱۲)	(۱۱/۳۳) ۴۴/۶۶	۵۶ (۹/۹)	سن (سال)
۰/۰۰۰	۹۱ (۱۰)	۸۹ (۱۱)	۹۳ (۱۰)	دور کمر (سانتی متر)
۰/۰۹۴	۲۶/۴ (۴)	۲۵/۹ (۴/۱)	۲۶/۶ (۳/۹)	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۰۰۰	۱۲۱ (۲۰)	۱۱۹ (۱۷/۸)	۱۳۳ (۲۴/۴۰)	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۰	۷۹ (۱۱)	(۱۰/۸۷) ۷۸/۱۶	۸۲/۳۱ (۱۲/۲۴)	فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۰	۵/۴۹ (۱/۷۸)	۵/۳۰ (۱/۳۸)	۶/۶۹ (۲/۸۴)	گلوکز ناشتای پلاسما (میلی مول بر لیتر)
۰/۵۸۷	۵/۴۰ (۱/۰۱)	۵/۰۹ (۲/۴۷)	۷/۸۴ (۵/۰۹)	گلوکز دوساعته (میلی مول بر لیتر)
۰/۵۸۷	۵/۴۰ (۱/۰۱)	۵/۴ (۱/۰)	۵/۶ (۱/۱)	کلسترول تام (میلی مول بر لیتر)
۰/۰۰۵	۲/۰۳ (۱/۱۵)	۱/۵۰ (۰/۳۷)	۲/۰۱ (۰/۹۷)	تری گلیسرید (میلی مول بر لیتر)
۰/۰۵۴	۱/۰۱ (۰/۲۶)	۱/۰ (۰/۲۵)	۰/۹۹ (۰/۲۰)	لیپوپروتئین با چگالی بالا (میلی مول بر لیتر)
۰/۰۰۵	۳/۵۰ (۰/۸۸)	۳/۴۴ (۰/۸۵)	۳/۶۹ (۰/۹۴)	لیپوپروتئین با چگالی پایین (میلی مول بر لیتر)
۰/۲۵۵	۴/۸ (۱/۵)	۴/۸ (۱/۶)	۴/۷ (۱/۷)	تستوسترون تام (نانوگرم بر میلی لیتر)
	متغیر های گسسته			
۰/۸۲۴	۲۲۱ (۲۷)	۱۸۷ (۲۷)	۳۴ (۲۹)	سیگاری، تعداد(درصد)
۰/۰۰۱	۵۳ (۶)	۲۸ (۴)	۲۵ (۲۰)	مصرف داروی کاهنده فشارخون تعداد(درصد)
۰/۰۰۱	۵۳ (۱۶)	۸۰ (۱۲)	۴۷ (۳۹)	دیابت تعداد(درصد)
۰/۸۵۰	۳۶ (۴)	۲۹ (۴)	۷ (۸)	سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی

برای متغیر های پیوسته میانگین (انحراف از معیار) گزارش شده و p-value بر اساس آزمون تی محاسبه شده است.
برای متغیر های گسسته تعداد (درصد) گزارش شده و p-value بر اساس آزمون مربع کای و یا تست دقیق فیشر به تناسب شرایط محاسبه شده است.

برای متغیر تستوسترون تام، میانه (دامنه بین چارکی) گزارش شده و p-value بر اساس آزمون مان-ویتنی محاسبه شده است.
*سطح معناداری پایین تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

در این مطالعه طی دوره پیگیری به میانه ۱۲ سال (IQR 0.7)، ۱۲۱ تن از مردان به بیماری قلبی عروقی دچار شدند و میزان بروز این بیماری ۱۲۹۷ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر-سال، با فاصله اطمینان ۹۵ درصد ۱۱۰۷-۱۴۸۷ تخمین زده شد.

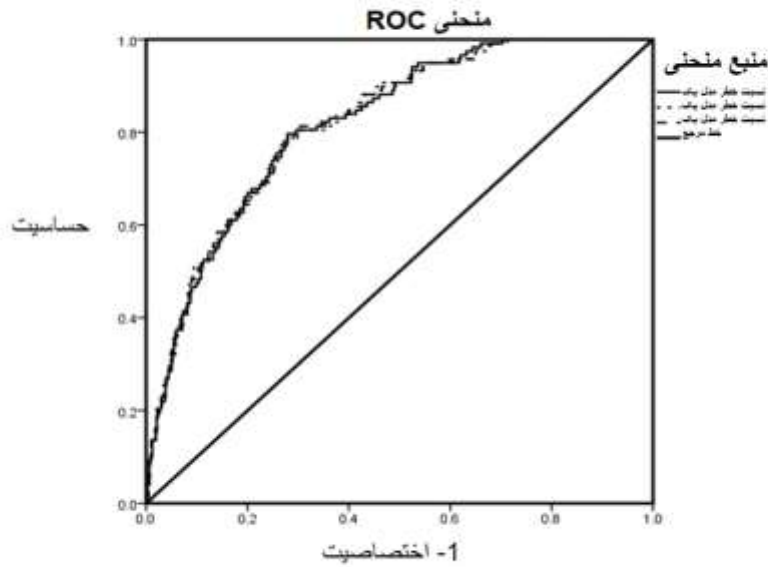
در **جدول ۲** نتایج آنالیزهای مخاطرات متناسب کاکس برای سه مدل ارائه شده است. در هر سه مدل، سن، فشار خون سیستولیک درمان شده، مصرف سیگار و ابتلا به دیابت به طور معنادار با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی ارتباط داشتند. همان طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، در مدل یک که از متغیرهای خطرسنجی فرامینگهام تشکیل شده است، سن، فشار خون درمان شده، سیگار و دیابت با نسبت خطر (فاصله اطمینان ۹۵ درصد) ۲/۱۰ (۱/۷۰-۲/۶۰)، ۴/۳۰ (۳/۹۰-۴/۷۰)، و ۲/۲۰ (۳/۲۰-۱/۵۰) با بروز بیماری قلبی عروقی ارتباط داشتند. پس از تعدیل مدل برای تستوسترون تام در مدل دو، نسبت خطر سیگار و دیابت تغییر مختصری به ۱/۶۱ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد ۲/۴۴-۱/۰۶) و ۲/۱۱ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد ۳/۱۳-۱/۴۲) نشان داد و نسبت خطر فشار خون سیستولیک تحت درمان به ۲/۷۲ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد ۶/۴۰-۱/۲۱) کاهش یافت. اما ارتباط معناداری میان تستوسترون و بیماری قلبی عروقی دیده نشد (نسبت خطر ۰/۴۹، فاصله اطمینان ۹۵ درصد ۱/۴۰-۰/۱۷). در مدل سه نیز پس از اضافه کردن اثر متقابل فشار خون سیستولیک و تستوسترون، رابطه معناداری میان تستوسترون و یا اثر متقابل آن با فشار خون سیستولیک با بروز بیماری دیده نشد.

مقادیر آماره سی برای مدل های اول، دوم و سوم به ترتیب ۰/۸۱۹، ۰/۸۲۰ و ۰/۸۲۱ محاسبه شد که به معنای عدم بهبود توان تمایز مدل ها می باشد. هم چنین بر اساس روش گرونزی و بورگن (**جدول ۳**) و **شکل ۱**، تفاوت معناداری در بین مدل ها مشاهده نشد.

جدول ۲. نتایج آنالیزهای مخاطرات متناسب کاکس در مدل های چند متغیره یک، دو و سه برای بروز بیماری قلبی عروقی			
نسبت خطر (فاصله اطمینان ۹۵ درصد) #			
متغیرها	مدل یک	مدل دو	مدل سه
سن*	(۱/۲-۷۰/۶۰) ۲/۱۰	۲/۰۸ (۱/۲-۶۵/۶۳)	۲/۱۰ (۱/۲-۶۵/۶۶)
کلسترول تام (میلی مول بر لیتر)	(۰/۲۰-۲۳/۴۰) ۲/۰۰	۱/۶۹ (۰/۱۶-۱۸/۲۸)	۱/۸ (۰/۱۷-۱۹/۷۶)
لیپوپروتئین با چگالی بالا (میلی مول بر لیتر)	(۰/۰۴-۱/۷۰) ۰/۲۶	۰/۲۵ (۰/۰۴-۱/۶۲)	۲/۷۴ (۱/۴-۷۷/۲۳)
مصرف سیگار			
غیر سیگاری/ سیگاری سابق	مرجع	مرجع	مرجع
سیگاری	(۱/۲-۱۰/۵۰) ۱/۷۰	۱/۶۱ (۱/۲-۰۶/۴۴)	۱/۹۲ (۱/۲-۰۵/۴۱)
دیابت	(۱/۳-۵۰/۲۰) ۲/۲۰	۲/۱۱ (۱/۳-۴۲/۱۳)	۲/۱۰ (۱/۳-۴۰/۱۱)
تستوسترون تام (نانوگرم بر میلی لیتر)	-	۰/۴۹ (۰/۱-۱۷/۴۱)	۰/۵۸ (۰/۱-۱۹/۸۰)
فشارخون سیستولسک*تستوسترون	-	-	۰/۴۶ (۰/۳-۶۰/۴۷)
<p>میزان بقای پنج ساله پایه: ۰/۹۷۳۴</p> <p>مدل یک: مدل مخاطرات متناسب کاکس شامل متغیرهای سازنده نمره خطر فرامینگهام برای بیماری قلبی عروقی (سن، فشار خون سیستولیک یا بدون درمان دارویی ضد فشار خون، کلسترول تام، لیپوپروتئین های متراکم کلسترول، سیگار، و دیابت).</p> <p>مدل دو: مدل یک به اضافه تستوسترون تام.</p> <p>مدل سه: مدل دو به اضافه متغیر تستوسترون*فشار خون سیستولیک.</p> <p>*تمامی متغیرهای کمی پیوسته به لگاریتم طبیعی تبدیل شدند.</p> <p># ضریب هم بستگی بتا و نسبت خطر برای متغیرهای سن و فشار خون سیستولیک به ازای هر ۰/۱ واحد افزایش در لگاریتم طبیعی و برای سایر متغیرهای پیوسته به ازای هر یک واحد افزایش در لگاریتم طبیعی محاسبه شده است.</p>			

جدول ۳. مقایسه عملکرد مدل های یک، دو و سه و نمره خطر فرامینگهام برای پیش بینی بیماری قلبی عروقی.				
روش سنجش	نمره خطر فرامینگهام	مدل یک	مدل دو	مدل سه
آماره سی* (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	(۰/۷۴-۰/۸۱) ۰/۷۷	(۰/۷۸-۰/۸۶) ۰/۸۱۹	(۰/۷۸-۰/۸۶) ۰/۸۲۰	(۰/۷۸-۰/۸۶) ۰/۸۲۱
آزمون گروئزبی و بورگن#	۰/۰۵<	۰/۰۵<	۰/۰۵<	۰/۰۵<
حساسیت پنجگانه بالا (درصد)	۶۲	۶۲	۶۴	۶۳
اختصاصیت پنجگانه بالا (درصد)	۸۲	۸۲	۸۲	۸۲
<p>*آماره سی توان تمایز مدل را بر اساس تحلیل منحنی مشخصه عملکرد گیرنده (ROC) نشان میدهد.</p> <p>#گروئزبی و بورگن آزمونی برای سنجش تناسب مدل تحت فرضیه مخاطرات متناسب طراحی کردند که نتایج غیر معنادار در آن، نشان دهنده تناسب مدل است.</p> <p>مدل یک: مدل مخاطرات متناسب کاکس شامل متغیر های سازنده نمره خطر فرامینگهام برای بیماری قلبی عروقی (سن، فشار خون سیستولیک با یا بدون درمان دارویی ضد فشار خون، کلسترول تام، لیپوپروتئین های متراکم کلسترول، سیگار، و دیابت).</p> <p>مدل دو: مدل یک به اضافه تستوسترون تام.</p> <p>مدل سه: مدل دو به اضافه متغیر تستوسترون*فشار خون سیستولیک.</p>				

شکل ۱. مقایسه توان تمایز مدل های یک، دو و سه.



در این شکل توان تمایز مدل ها بر اساس منحنی مشخصه عملکرد گیرنده (ROC) نشان داده شده است.

مدل یک: مدل مخاطرات متناسب کاکس شامل متغیرهای سازنده نمره خطر فرامینگهام برای بیماری قلبی عروقی (سن، فشار خون سیستولیک با یا بدون درمان دارویی ضد فشار خون، کلسترول تام، لیپوپروتئین های متراکم کلسترول، سیگار، و دیابت).

مدل دو: مدل یک به اضافه تستوسترون تام.

مدل سه: مدل دو به اضافه متغیر تستوسترون*فشار خون سیستولیک.

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

بحث و نتیجه گیری

بحث

بر اساس نتایج این پژوهش، در یک مطالعه آینده نگر مبتنی بر جامعه، سطح سرمی هورمون تستوسترون، به تنهایی و یا به طور غیر مستقیم و از طریق رابطه متقابل با عوامل تعیین کننده خطر قلبی عروقی، نتوانست بر ارزش نمره خطر فرامینگهام در پیش بینی بروز بیماری قلبی عروقی در میان مردان بزرگسال ایرانی بیافزاید.

مطالعات موجود در رابطه با ارتباط تستوسترون و بیماری قلبی عروقی نتایج متفاوتی ارائه داده اند. پیش از این، لی و همکاران^{۱۸} در مطالعه ای در بر روی مردان میانسال از آسیای شرقی، ارتباط منفی میان سطح تستوسترون و نمره خطر فرامینگهام برای بروز بیماری قلبی عروقی نشان دادند (۳۷). اما باید در نظر داشت که در آن مطالعه جمعیت مورد نظر به اختلال عملکرد جنسی مبتلا بودند و میانگین تستوسترون ۳/۲ نانوگرم بر میلی لیتر داشتند. علاوه بر این، مطالعه دیگر در میان سربازان مرد آمریکایی، با روش گذشته نگر نشان داد که تستوسترون تام و آزاد، هر دو با نمره خطر فرامینگهام و برخی از اجزاء آن شامل شاخص توده بدنی، کلسترول تام، تریگلیسرید و درمان فشار خون، ارتباط منفی، و با لیپوپروتئین با چگالی بالا ارتباط مثبت داشتند (۳۸). اگرچه به طور کلی

^{۱۸} Lee et al

مطالعات پیشین به وجود ارتباط منفی بین تستوسترون اندوژن و بروز بیماری های قلبی عروقی در مردان اشاره کرده اند، این مطالعات از جهات مختلف غیر یکنواخت بوده اند (۷، ۳۹، ۴۰). در سال ۲۰۱۱، نتایج متآنالیز رویگ و همکاران^{۱۹} از ۱۹ مطالعه آینده نگر نشان داد که با هر انحراف معیار کاهش از تستوسترون تام، خطر بروز بیماری قلبی عروقی در مردان ۱۱ درصد افزایش می یابد؛ با این حال، پس از دسته بندی مطالعات بر اساس سن شرکت کنندگان، ارتباط مذکور تنها در مردان بالای ۷۰ سال باقی ماند و در میان مردان میانسال از بین رفت (۷). هم چنین، در متآنالیز دیگر از نتایج ۱۲ مطالعه طولی با بیش از ۱۱۰۰۰ نفر شرکت کننده با میانگین سنی ۶۰ سال و میانگین دوره پیگیری ۱۰ سال، به ازای هر ۲/۸ واحد انحراف معیار کاهش تستوسترون تام، ۲۵ درصد افزایش مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی عروقی مشاهده شد. نتایج این مطالعه نیز حاکی از ارتباط قوی تر در افراد مسن بود. در این متآنالیز نیز پراکندگی زیاد در نتایج مشهود بود که مهم ترین علل آن تفاوت در سن، سطح پایه تستوسترون، و طول دوره پیگیری شناخته شد (۴۰). ضعیف بودن ارتباط مشاهده شده در مردان میانسال و تقویت آن در گروه مسن چنان که از مطالعات موجود بر می آید، منجر به مطرح شدن فرضیه ای شده است که تستوسترون پایین را نشانه ای از کیفیت پایین سلامت عمومی می داند، نه عاملی مؤثر بر سلامت قلبی عروقی (۷). این فرضیه می تواند توضیحی برای عدم مشاهده ارتباط در مطالعات با جمعیت نسبتاً سالم باشد که از آن جمله می

^{۱۹} Ruige et al.

توان به مطالعات قلب فرامینگهام در هر دو گروه سنی میانسال و مسن اشاره کرد (۴۱، ۴۲). در این راستا، یافته های مطالعه فعلی در جمعیتی از خاور میانه با ریشه قفقازی نشان داد که تستوسترون اندوژن نمی تواند به ارزش نمره خطر فرامینگهام بیافزاید. لذا، تستوسترون اندوژن نشانه مناسبی برای سلامت قلبی عروقی مردان نیست.

همان طور که گفته شد، در مطالعات موجود ارتباط تستوسترون با بیماری قلبی عروقی در افراد مسن قوی تر بود؛ با این وجود برخی مطالعات که عوامل خطر یا مراحل اولیه بیماری قلبی عروقی را به عنوان پیامد انتخاب کرده اند، در افراد میانسال نیز ارتباط معناداری با سطح تستوسترون مشاهده کرده اند؛ از این جمله، نتایج چندین مطالعه طولی با میانگین سنی در بازه میانسالی، حاکی از افزایش خطر بروز پرفشارخونی و تغییرات فشار خون (43, 8) ، اختلال چربی خون (۴۲)، و بروز دیابت (۴۴) با کاهش سطح تستوسترون بوده است. هم چنین تستوسترون در مردان میانسال مبتلا به دیابت، با ضخامت لایه اینتیمای کاروتید (به عنوان نشانه آترواسکلروز پیش بالینی)، پلاک های آترواسکلروتیک، و اختلال عملکرد اندوتلیوم تست پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا (به عنوان نشاندهنده وضعیت التهابی)، ارتباط منفی داشته است (۴۵). با این حال، در مطالعه حاضر، روابط متقابل تستوسترون با عوامل خطر بیماری قلبی عروقی، نتوانست بر عملکرد مدل پیش بینی خطر ۵ ساله بیافزاید. با توجه به عدم ثبات در نتایج موجود، احتمال دارد رابطه مورد مطالعه از پیچیدگی بالا برخوردار باشد (۴۶). به همین دلیل، استفاده از روش های آنالیز بقای غیر پارامتری مانند

درخت بقا در مطالعات آتی می تواند کمک کننده باشد، چرا که این الگوریتم ها می توانند بدون نیاز به پیش فرض و به طور خودکار به بررسی روابط متقابل میان متغیرها و رابطه آن ها با پیامد بپردازند(۴۷).

نقاط قوت

در خصوص نقاط قوت این مطالعه می توان به طراحی آینده نگر و مبتنی بر جامعه اشاره کرد. علاوه بر این دوره پیگیری طولانی و استفاده از نمره خطر فرامینگهام که پیش از این در ایران اعتبار سنجی شده و کفایت آن ثابت شده است(۴۸)، بر اعتبار نتایج به دست آمده می افزاید. در خصوص جمع آوری اطلاعات نیز مطالعه قند و لیپید تهران از یک پروتکل استاندارد پیروی می کند به طوری که کلیه معاینات در شرایط مشابه و آزمایشات در آزمایشگاه مشابه انجام شده اند. هم چنین تشخیص پیامد های قلبی عروقی در یک کمیته علمی متشکل از متخصصین مربوطه بررسی و تأیید شده است.

محدودیت ها

هنگام تفسیر نتایج این پژوهش باید محدودیت های آن را در نظر گرفت. اولاً، به علت عدم دسترسی به سطح تستوسترون آزاد، تجزیه و تحلیل تنها بر اساس تستوسترون تام صورت گرفت. اگرچه

بسیاری از مطالعات مشابه تنها تستوسترون تام را گزارش کرده اند (۷, ۴۴)، استفاده از فرم فعال هورمون بر اعتبار نتایج می افزاید و مطالعاتی که تجزیه و تحلیل را بر اساس تستوسترون آزاد انجام داده اند، به طور کلی نتایج همگن تری داشته اند (۴۶). با این حال، باید در نظر گرفت که تستوسترون تام به علت سهولت اندازه گیری در شرایط کنونی کار بالینی، کاندید مناسب تری برای استفاده در مدل های خطر سنجی می باشد. دوم آن که در این مطالعه اندازه گیری سطح هورمون تنها یک مرتبه انجام شده است. البته پیش از این نشان داده شده که برای مطالعات اپیدمیولوژیک یک بار اندازه گیری سطح هورمون نیز کفایت می کند (۴۹). علاوه بر این، برای به حداقل رساندن اثر نوسانات سیرکاردین در سطح هورمون، تمامی نمونه گیری ها جهت این مطالعه در ساعات اولیه صبح انجام شد (۱۴). سوماً، مانند بسیاری از مطالعات دیگر پیرامون پیامد های سلامت تغییرات تستوسترون، در این مطالعه نیز برای اندازه گیری هورمون از روش ایمونواسی^{۲۰} استفاده شده است (۵۰, ۵۱). با توجه به اهمیت بالای روش اندازه گیری هورمون برای اعتبار این گونه مطالعات، استفاده از روش های دقیق تر مانند کروماتوگرافی مایع-طیف سنجی جرمی tandem^{۲۱} ارجحیت دارد و ممکن است نتایج نهایی را تغییر دهد (۵۲). علاوه بر این موارد، علی رغم دوره پیگیری نسبتاً طولانی در این مطالعه، با توجه به زمان بر بودن مکانسیم های احتمالی برای نقش تستوسترون در

^{۲۰} Immunoassy

^{۲۱} Liquid chromatograpy-tandem mass spectrometry

سیستم قلبی عروقی، مانند فرآیند آتروژنز، پیگیری طولانی تر می تواند بر اعتبار نتایج بیافزاید. البته در متآنالیز رویگ و همکاران ، هیچ یک از دو مورد آخر، یعنی نوع روش اندازه گیری هورمون و طول دوره پیگیری، باعث تغییر در ارتباط تستوسترون و بیماری قلبی عروقی نشد (۷).

نتیجه گیری

یافته های ما در این مطالعه آینده نگر نشان داد که سطح سرمی تستوسترون اطلاعات معناداری برای پیش بینی بیماری قلبی عروقی به عوامل خطر شایع و شناخته شده این بیماری نمی افزاید و نمی توان از آن به عنوان شاخصی جهت سنجش خطر قلبی عروقی در مردان سالم استفاده کرد. مطالعات آتی علاوه بر اعتبار سنجی نتایج فوق در جمعیت های مشابه، می توانند بر گروه سنی بالاتر تمرکز کنند، چرا که انتظار می رود نتایج در افراد مسن متفاوت باشد.

منابع

1. Smith SC, Collins A, Ferrari R, Holmes DR, Logstrup S, McGhie DV, et al. Our Time: A Call to Save Preventable Death From Cardiovascular Disease (Heart Disease and Stroke). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(22):2343-8.
2. Turk-Adawi K, Sarrafzadegan N, Fadhil I, Taubert K, Sadeghi M, Wenger NK, et al. Cardiovascular disease in the Eastern Mediterranean region: epidemiology and risk factor burden. *Nat Rev Cardiol.* 2017.
3. Khalili D, Haj Sheikholeslami F, Bakhtiyari M, Azizi F, Momenan AA, Hadaegh F. The Incidence of Coronary Heart Disease and the Population Attributable Fraction of Its Risk Factors in Tehran: A 10-Year Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2014;9(8):e105804.
4. Talaei M, Sarrafzadegan N, Sadeghi M, Oveisgharan S, Marshall T, Thomas GN, et al. Incidence of cardiovascular diseases in an Iranian population: the Isfahan Cohort Study. *Arch Iran Med.* 2013;16(3):138-44.
5. Yang X-P, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(2):133.
6. Su JJ, Park SK, Hsieh TM. The effect of testosterone on cardiovascular disease: a critical review of the literature. *Am J Mens Health.* 2014;8(6):470-91.
7. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011;97(11):870-5.
8. Yarnell J, Beswick A, Sweetnam P, Riad-Fahmy D. Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1993;13(4):517-20.
9. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2353-9.
10. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing T-Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1994;14(5):701-6.
11. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men a 13-year follow-up of former multiple risk factor intervention trial participants. *Am J Epidemiol.* 1997;146(8):609-17.
12. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
13. Cardiovascular Diseases [Internet]. 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68002318>.
14. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan A, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials.* 2009;10(1):5.
15. Singh R, Mukhopadhyay K. Survival analysis in clinical trials: Basics and must know areas. *Perspect Clin Res.* 2011;2(4):145.
16. Bou-Hamad I, Larocque D, Ben-Ameur H. A review of survival trees. *Statistics surveys.* 2011;5:44-71.
17. World Health Organization. Cardiovascular Disease: Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva, Switzerland: WHO. 2012.

18. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR, et al. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues A Report From the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25_S):S1-S49.
19. World Heart Federation. *Urbanization and Cardiovascular Disease: Raising Heart-Healthy Children in Today's Cities.* Geneva, Switzerland: WHO. 2012.
20. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
21. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(12):3754-832.
22. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al. Impact of gender on cardiovascular outcome in patients at cardiovascular high risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation.* 2012;CIRCULATIONAHA.111.086660.
23. Yang X-C, Jing T-Y, Resnick LM, Phillips GB. Relation of hemostatic risk factors to other risk factors for coronary heart disease and to sex hormones in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1993;13(4):467-71.
24. Bobjer J, Katrinaki M, Tsatsanis C, Giwercman YL, Giwercman A. Negative association between testosterone concentration and inflammatory markers in young men: a nested cross-sectional study. *PLoS One.* 2013;8(4):e61466.
25. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(7):3313-8.
26. Corcoran MP, Meydani M, Lichtenstein AH, Schaefer EJ, Dillard A, Lamon-Fava S. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women. *J Endocrinol.* 2010;206(2):217-24.
27. Fu L, Gao QP, Shen JX. Relationship between testosterone and indexes indicating endothelial function in male coronary heart disease patients. *Asian journal of andrology.* 2008;10(2):214-8.
28. Foresta C, Zuccarello D, De Toni L, Garolla A, Caretta N, Ferlin A. Androgens stimulate endothelial progenitor cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(2):284-9.
29. 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(16):1690-6.
30. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, Dai WS, Groupabc MR. Usefulness of sex steroid hormone levels in predicting coronary artery disease in men. *The American journal of cardiology.* 1987;60(10):771-7.
31. Hautanen A, Mänttari M, Manninen V, Tenkanen L, Huttunen JK, Frick MH, et al. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study. *Atherosclerosis.* 1994;105(2):191-200.
32. Ponholzer A, Gutjahr G, Temml C, Madersbacher S. Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? A prospective study using a validated questionnaire. *Int J Impot Res.* 2010;22(1):25-9.

33. Chan YX, Knuiman MW, Hung J, Divitini ML, Beilby JP, Handelsman DJ, et al. Neutral associations of testosterone, dihydrotestosterone and estradiol with fatal and non-fatal cardiovascular events, and mortality in men aged 17–97 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016.
34. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Madjid M. Tehran Lipid and Glucose Study: Rationale and Design. *CVD prevention*. 2000;3:242 - 47.
35. Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med*. 2004;23(13):2109-23.
36. Grønnesby JK, Borgan Ø. A method for checking regression models in survival analysis based on the risk score. *Lifetime Data Anal*. 1996;2(4):315-28.
37. Lee WC, Kim MT, Ko KT, Lee WK, Kim SY, Kim HY, et al. Relationship between Serum Testosterone and Cardiovascular Disease Risk Determined Using the Framingham Risk Score in Male Patients with Sexual Dysfunction. *The World Journal of Men's Health*. 2014;32(3):139-44.
38. Chock B, Lin T-C, Li C-S, Swislocki A. Plasma testosterone is associated with Framingham risk score. *The Aging Male*. 2012;15(3):134-9.
39. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):687-701.
40. Shores MM, Biggs ML, Arnold AM, Smith NL, Longstreth WT, Jr., Kizer JR, et al. Testosterone, dihydrotestosterone, and incident cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2061-8.
41. Ärnlöv J, Pencina MJ, Amin S, Nam B-H, Benjamin EJ, Murabito JM, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med*. 2006;145(3):176-84.
42. Haring R, Teng Z, Xanthakis V, Coviello A, Sullivan L, Bhasin S, et al. Association of sex steroids, gonadotropins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(4):629-34.
43. Torkler S, Wallaschofski H, Baumeister SE, Volzke H, Dorr M, Felix S, et al. Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2011;14(3):176-82.
44. Kim C, Halter JB. Endogenous sex hormones, metabolic syndrome, and diabetes in men and women. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(4):467.
45. Farias JM, Tinetti M, Khoury M, Umpierrez GE. Low Testosterone Concentration and Atherosclerotic Disease Markers in Male Patients With Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):4698-703.
46. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the Cardiovascular System: A Comprehensive Review of the Clinical Literature. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6).
47. Segal MR, Bloch DA. A comparison of estimated proportional hazards models and regression trees. *Stat Med*. 1989;8(5):539-50.
48. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive accuracy of the 'Framingham's general CVD algorithm' in a Middle Eastern population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):264-73.

49. Muller M, Schouw YTvd, Thijssen JHH, Grobbee DE. Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5076-86.
50. 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(3):252-60.
51. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):3007-19.
52. Shackleton C. Clinical steroid mass spectrometry: a 45-year history culminating in HPLC-MS/MS becoming an essential tool for patient diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(3-5):481-90.



Shahid Beheshti University of Medical Sciences
School of Public Health

**Thesis submitted for the degree of MPH in Health
Promotion**

Title

Exploring the effect of testosterone on incident cardiovascular
diseases among men:

Results from the Tehran Lipid and Glucose Study

Supervisor

Professor Hossein Hatami

Advisor(s)

Professor Fahimeh Ramezani Tehrani

By

Donna Parizadeh

April 2018