

EVENTO VIRTUAL CIENTÍFICO CULTURAL

“PROFESOR ANDUX in MEMORIAM” 2020,

TITULO: RELACION ENTRE NIVELES DE TESTOSTERONA ENDOGENA Y COMPLICACIONES EN PACIENTES TRATADOS POR INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTANEO.

Autores: Dra. Yuditza Lores Abreu.¹

Dr. Luzbeily Castro Matos.²

Dra. Dorisel Isolina González Williams.³

1. Especialista en 1er grado en M.G.I.,

Especialista en 1er grado de Laboratorio Clínico.

Máster en Enfermedades Infecciosas.

Departamento de fármaco-endocrinología del laboratorio clínico.

Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

2. Especialista en 1er grado de MGI.

Especialista en 1er grado de cuidados intensivos y emergencias.

Hospital Freyre de Andrade. La Habana. Cuba.

3. Especialista de primer grado en Laboratorio Clínico.

Profesora Instructora de la Facultad Calixto García.

Sección de Orina-Nefrología. Hospital Hermanos Ameijeiras.

La Habana. Cuba.

Correspondencia: E mail: luzbeily@infomed.sld.cu

Resumen

Para determinar la relación entre niveles de testosterona endógena y complicaciones en pacientes masculinos con enfermedad arterial coronaria tratados mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en el servicio de cardiología intervencionista del hospital "Hermanos Ameijeiras", se realizó un estudio observacional de cohorte prospectivo a 110 pacientes durante el período comprendido entre octubre de 2016 a enero de 2018. Las variables estudiadas fueron clínicas, angiográficas, humorales y complicaciones principales. Los datos obtenidos de las historias clínicas se procesaron mediante el programa SPSS versión 20.0. Predominaron los pacientes con edades comprendidas entre la sexta y séptima década de la vida, con angina estable crónica, hipertensión arterial e hipotestosteronemia. La arteria coronaria derecha y descendente anterior fueron las más frecuentemente abordadas. La necesidad de nueva revascularización constituyó el evento adverso más frecuente durante el seguimiento. Los hombres con niveles reducidos de testosterona total presentaron una peor evolución durante el seguimiento, mayores concentraciones de colesterol total y LDLc y estas variables se asociaron de forma independiente a la ocurrencia de eventos cardíacos adversos mayores combinados. La sobrevida libre de eventos cardíacos adversos combinados en hombres tratados mediante ICP se redujo significativamente en presencia de bajas concentraciones de testosterona.

Palabras claves: intervencionismo coronario percutáneo

Hipotestosteronemia

Abstract

In order to determinate relationship between endogenous testosterone and complications in male patients with coronary artery disease, treated by percutaneous coronary interventionism (PCI) at the interventionist cardiology service of the "Hermanos Ameijeiras" hospital, an observational prospective cohort study was realized to 110 patients from October/2016 to January/2018. Studied variables were Clinical, angiographic, humoral and main complications. Obtained data from patient charts were processed using the software SPSS v.20.0. Patients within sixth and seventh decades of life, with stable cronic angina, hypertension and hypotestosteronemia, prevail. Right coronary and anterior descending arteries were the most frequently boarded. Need of new revascularization was the most frequently adverse event. Men with low levels of testosterone showed a worst evolution, higher concentration of total cholesterol and LDLc; those variables were associated independently to the occurence of combined major cardiac adverse events. Survival free of combined cardiac adverse events in men treated by PCI was significantly reduced in presence of low testosterone concentrations.

Key Words: percutaneous coronary interventionism (PCI)
hypotestosteronemia

INTRODUCCIÓN

En la última década, las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han convertido en la causa individual de muerte más importante en todo el mundo, calculándose que causaron 16 millones de fallecimientos en el 2015, lo que representa cerca del 30% de todos los fallecimientos ^[1].

En Cuba con una población actual de 11 215 344 habitantes las enfermedades isquémicas del corazón fueron las responsables de 24 497 defunciones, de ellas 7 183 (64 cada 100 000 habitantes) correspondió al Infarto Agudo de Miocardio (IMA), 8682 (77,4 por 100000 habitantes) a Cardiopatía Isquémica (CI) y 874 (7,8 por cada 100000 habitantes) a otras enfermedades isquémicas agudas del corazón; esto representó 11,3 años de vida potencialmente perdidos por cada 1000 habitantes en ese año por solo esta causa ^[2,3].

En todo el mundo, las ECV están impulsadas, en gran medida, por factores de riesgo modificables, como el tabaquismo, ausencia de actividad física, y dietas ricas en grasas y sal. El estudio INTERHEART mostró que tabaquismo, hipertensión, obesidad abdominal, inactividad física y una dieta de alto riesgo eran responsables de una parte importante del riesgo de infarto de miocardio (IM) ^[4].

Dos avances significativos han contribuido al declive de las tasas de mortalidad por EAC: nuevas estrategias terapéuticas como el ICP y medidas de prevención dirigidas a personas con esta enfermedad o en riesgo de sufrirlas ^[5,6].

Existe evidencia creciente que sugiere una relación inversa entre el grado de deficiencia de testosterona y la severidad de la enfermedad arterial coronaria; niveles más bajos de

testosterona endógena son asociados a un estado proinflamatorio y aterogénico, a formas más severas de la enfermedad ^[8,9] y constituye un predictor independiente de mortalidad cardiovascular y de todas las causas cuando los niveles de testosterona están por debajo de 2.6nmol/L, siendo esta relación género- específica ^[10,13].

Debido a que las ECV siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo en hombres mayores de 45 años, el análisis minucioso de los factores que influyen en la evolución de los pacientes que se realizan la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), ocupa los principales protocolos de investigación en esta área de la medicina, siendo imprescindibles para garantizar la supervivencia libre de eventos cardiacos adversos en este sector de la población.

Planteamiento del problema

En hombres con enfermedad arterial coronaria tratados mediante intervencionismo coronario percutáneo no se ha establecido la relación de las concentraciones reducidas de testosterona con la evolución a mediano plazo.

¿Tendrán los hombres con niveles más bajos de testosterona peor evolución luego del intervencionismo coronario percutáneo?

Hipótesis:

Los niveles bajos de testosterona en hombres con enfermedad arterial coronaria tratados mediante ICP se asocian a una peor evolución durante el seguimiento.

Justificación del estudio:

No se ha establecido la influencia de las concentraciones endógenas de testosterona en los resultados a mediano plazo luego del ICP, no existen reportes en la literatura nacional e internacionalmente no se encontraron antecedentes. De ser

verificada la hipótesis, la medición de los niveles de testosterona en hombres que van a ser tratados mediante el ICP, permitiría adecuar estrategias más agresivas de prevención secundaria; incluso el uso de suplementos de testosterona que pudieran tener un positivo impacto en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

OBJETIVOS

General:

Evaluar la influencia de los niveles de testosterona en la evolución a mediano plazo del intervencionismo coronario percutáneo en pacientes masculinos con cardiopatía isquémica.

Específicos:

Caracterizar la muestra de estudio en función de variables clínicas y humorales.

Identificar la presencia de eventos cardiacos mayores durante el seguimiento.

Estimar la supervivencia libre de eventos cardiacos adversos mayores durante el seguimiento, en función de las concentraciones de testosterona endógena.

Identificar los factores que influyen en el tiempo hasta que ocurren los eventos cardiacos combinados.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio: observacional de cohorte prospectivo

Universo y muestra: 110 pacientes masculinos con Cardiopatía Isquémica a los que se le realizó una ACTP en el departamento

Relación entre niveles de testosterona endógena y complicaciones en pacientes tratados por intervencionismo coronario percutáneo.

de cardiología intervencionista en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en el período comprendido entre octubre del 2016 a enero del 2018 teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Inclusión: Pacientes masculinos con enfermedad cardíaca isquémica crónica estable tratados mediante ICP con resultado final exitoso, definido como: estenosis residual inferior a 20% luego de implantado un stent o menor de 50% post tratamiento con balón y flujo TIMI III en el vaso tratado en ausencia de complicaciones mayores intrahospitalarias que estén de acuerdo en participar en la investigación.

Exclusión: Pacientes con datos clínicos y angiográficos basales incompletos, los que residían lejos de la ciudad y no podían acudir a nuestras consultas de seguimientos, que se le habían realizado estudios angiográficos anteriormente o pacientes con cualquier proceso inflamatorio agudo o crónico, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada o cualquier condición asociada a la supresión de la producción de testosterona o terapia con hormonas sexuales o en aquellos donde no se cumplan los criterios de inclusión.

Delimitación y operacionalización de las variables:

Edad: Se tuvo en cuenta valor absoluto en años cumplidos desde la fecha de nacimiento.

Índice de masa corporal (IMC): Resultado del peso corporal en kg dividido en la altura en metros al cuadrado y se clasificó en obesos mayor o igual a 30 y no obeso menor de 30 kg/m².

Diagnóstico clínico: Se recogieron datos en la historia clínica del paciente que justifican el ICP según criterios clínicos, imagenológicos, electrocardiográficos, enzimáticos de la AHA y la ACC:

Angina Estable de Esfuerzo Crónica (AEEC): Dolor precordial opresivo, desencadenado o empeorado por el esfuerzo físico, el estrés emocional o ambos, cuyos síntomas empeoran típicamente con el frío ambiental o tras las comidas con duración de 3-15 min, y mejoran con el reposo o la toma de nitroglicerina sublingual y cuyas características del cuadro no han variado en los últimos 2 meses ^[14].

Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST (SCASEST): Pacientes con angina de reposo, recurrente: más de 3 al día, prolongada por más de 20 minutos, que aparece en las últimas 48 horas, o que se hace de empeoramiento progresivo, pero al menos CF III-IV o la que es de reciente comienzo, pero con CF al menos III. Se considera angina inestable aguda (AIA) si no existe elevación de marcadores de daño miocárdico, en el caso contrario se corresponde con un infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) ^[14,15].

Síndrome Coronario Agudo con Elevación del ST: Pacientes con síntomas isquémicos y elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma ^[14,15].

Factores de riesgo coronario y otras condiciones de riesgo: Se operacionalizó cada categoría como una variable según presencia o ausencia.

Tabaquismo: Si el paciente fumó en forma habitual cigarrillos, tabaco o pipa independientemente de la magnitud.

Hipertensión arterial (HTA): Cifras de tensión arterial, medidas como promedio en tres tomas separadas que se encuentran igual o mayor de 140 mmHg de tensión arterial sistólica (TAS) y 90 mmHg de tensión arterial diastólica (TAD) o historia de tratamiento antihipertensivo.

Diabetes mellitus (DM): glucemia plasmática de 11 mmol/l o más en cualquier momento, independientemente del tiempo

pasado de la última ingesta y síntomas de poliuria, polidipsia y pérdida de peso o detecta a las 2 horas después de una prueba de tolerancia a la glucosa o Glucemia en ayunas superior a 7 mmol/l o más. Historia de tratamiento para la diabetes.

Dislipidemia: Si las cifras de colesterol sérico en ayunas de 12 horas presentaran alguna de las siguientes características: Colesterol total >6.1 mmol/l, colesterol – HDL <0.9 mmol/l, colesterol – LDL: >3.75 mmol/l, triglicéridos: > 3.75 mmol/l, historia de tratamiento hipolipemiente.

Obesidad: Pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m².

Antecedentes de infarto de miocárdio (IM): Historia de infarto agudo de miocárdio previo. Se operacionalizó: si o no.

Hipotestosteronemia: Por debajo del rango normal (9.9-27.8) según resultados de determinación sérica previa a la ICP expresada en nmol/L.

Variables humorales: Según resultados de determinación sérica previa a la ICP expresada en nmol/L o mmol/L.

Testosterona: VR: 9.9-27.8 nmol/L

Colesterol total: VR: 3.6-6.1 mmol/L

Lipoproteínas de baja densidad (LDLc): VR: 0- 3.75 mmol/L

Lipoproteínas de alta densidad(HDLc): VR: 0.9- 1.5 mmol/L

Variable de respuesta:

Eventos cardíacos adversos mayores (ECAM): definida por la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos durante el seguimiento:

Muerte: todo deceso atribuible a cualquier causa relacionada con la ICP, la cual se determinó por el certificado de defunción y por la historia clínica del paciente.

Infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal: clínica típica de IAM o isquemia miocárdica junto con la aparición de nuevas ondas Q patológicas en el electrocardiograma basal en derivaciones que se correspondan con el vaso tratado o elevación patológica de marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica (MBN) durante el seguimiento.

Necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (NNR): nueva revascularización percutánea o quirúrgica del segmento previamente tratado.

Eventos combinados: la presencia de dos o más ECAM en un mismo paciente ya sea muerte, infarto agudo de miocardio no fatal o nuevo proceder de vascularización de la lesión diana.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La investigación que se presenta tuvo una muestra de 110 pacientes masculinos, con enfermedad arterial coronaria y a los que se le realizó un ICP; los valores promedios de la edad y el IMC fueron de $62,5 \pm 9,9$ años y $28,0 \pm 3,1$ Kg/m² respectivamente. Si bien, todos los pacientes tenían una EAC isquémica establecida como antecedente patológico personal, la mayor cantidad presentaba diagnóstico previo de AEEC (80) lo que representó el 72,7 % y en menor frecuencia el SCACEST con 9,1 %; en cuanto a los factores de riesgo, predominó la HTA con un 86,4 %, seguida de la hipotestosteronemia con el 61,8 % y el tabaquismo con un 49,1%. La dislipidemia, la diabetes, la obesidad y el IMA previo fueron menos frecuentes. (Tabla 1)

Tabla 1. Características iniciales de los pacientes según variables clínicas.

Variables clínicas	Número (%)
	N = 110
Edad (media \pm DE años)	62,5 \pm 9,9
IMC (media \pm DE Kg/m ²)	28,0 \pm 3,1
AEEC	80 (72,7%)
SCASEST	20 (18,2 %)
SCACEST	10 (9,1 %)
Factores de riesgo	
Tabaquismo	54 (49,1 %)
HTA	95 (86,4 %)
DM	32 (29,1 %)
Dislipidemia	39 (35,5 %)
Obesidad	25 (22,7 %)
I MA previo	29 (26,4 %)
Hipotestosteronemia	68 (61,8 %)

Fuente: Base de datos e historia clínica

Tabla 2. Pacientes según presencia de eventos cardíacos mayores.

Eventos cardíacos mayores	Número (%) n=110
Muerte	7 (6,4 %)
I MA no fatal	9 (8,2 %)
NNR	16 (14,5 %)
Combinados	30 (27,3 %)

Al analizar las variables humorales se pudo apreciar que la presencia de eventos combinados (N=30) se hizo manifiesto en los pacientes con niveles bajos de testosterona (4.1 \pm 0.9) mostrando diferencias significativas (p<0.001) respecto al grupo que no lo presentó; igual comportamiento lo tuvo la presencia

de LDLc elevados (3.3 ± 1.4) y en menor grado, niveles promedios más elevados de colesterol. (tabla 4)

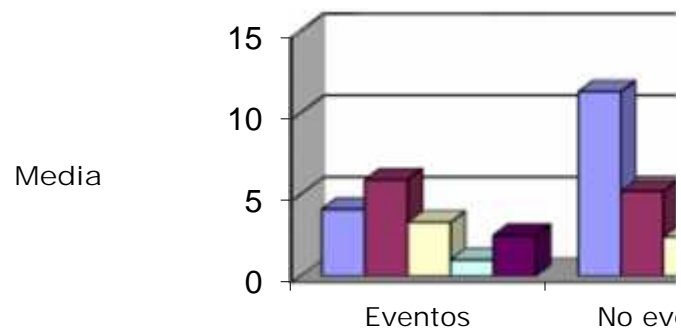
Fuente: Base de datos e historia clínica.

Tabla 3. Características iniciales de los pacientes según variables humorales y la presencia de eventos combinados.

VARIABLES HUMORALES	Eventos N= 30	No eventos N=80	p*
Testosterona (nmol/l)(media ± DE)	4.1 ± 0.9	11.3 ± 7.1	<0.001
Colesterol(mmol/l) (media ± DE)	5.9 ± 1.4	5.2 ± 1.5	0.025
LDLc(mmol/l) (media ± DE)	3.3 ± 1.4	2.4 ± 1.1	<0.001
HDLc(mmol/l) (media ± DE)	1.0 ± 0.4	1,0 ± 0,4	0.915
Triglicéridos(mmol/l)	2.5 ± 1.2	2.2 ± 1.9	0.209

*Prueba U de Mann-Whitney

Gráfico 1. Valores de las medias de las variables



Fuente: Base de datos e historia clínica.

Relación entre niveles de testosterona endógena y complicaciones en pacientes tratados por intervencionismo coronario percutáneo.

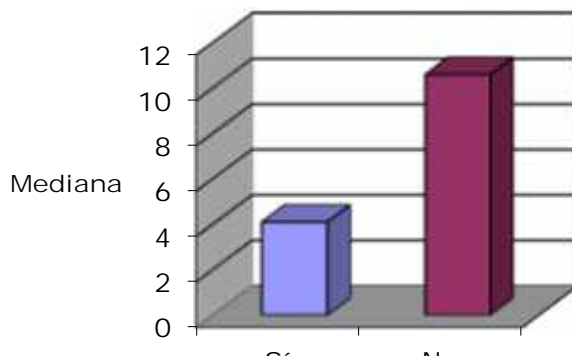
Se demostró que existieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los pacientes que tuvieron ECAM y los que no lo presentaron en cuanto a los valores promedios de la testosterona (4,1 vs 10,6). (Tabla 6)

Tabla 4. Estadísticos descriptivos de la testosterona según la presencia de ECAM.

Eventos	Mediana/RI	Mínimo	Máximo	p
Muerte				
Sí (n=7)	3,9/1,0	2,6	4,9	0,001
No (n=103)	6,0/10,7	2,4	30,1	
I MA no fatal				
Sí (n=9)	4,4/1,2	2,7	5,3	0,001
No (n=101)	6,2/10,8	2,4	30,1	
NNR				
Sí (n=16)	4,3/1,3	3,2	6,6	<0,00
No (n=94)	6,4/10,9	2,4	30,1	1
Combinados				
Sí (n=30)	4,1/1,5	2,7	5,5	<0,00
No (n=80)	10,6/11,3	2,4	30,1	1

*Prueba U de Mann-Whitney.

Gráfico 2. Valores de la mediana de testosterona según ECAM.



Fuente: Tabla 4

Relación entre niveles de testosterona endógena y complicaciones en pacientes tratados por intervencionismo coronario percutáneo.

Crece la evidencia de que hombres con bajos niveles de testosterona son más propensos a desarrollar enfermedad cardiovascular durante su vida ^[17-21].

Un total de 7 estudios analizaron la asociación entre mortalidad secundaria a enfermedad cardíaca y niveles de testosterona total, tres de ellos encontraron significación estadística y mayor mortalidad asociada con bajos niveles de testosterona ^[19-21].

El mecanismo exacto a través del cual bajo nivel de testosterona aumentan la mortalidad es actualmente desconocido.

Los resultados de la regresión de Cox evidenciaron que existe un efecto independiente de la edad, el diámetro del Stent y los niveles de testosterona sobre el tiempo hasta que ocurre un evento cardíaco combinado ($p < 0,05$). El riesgo relativo (RR) para la edad fue de 1,051 (IC de 95 %: 0,997 – 1,108), a medida que aumenta la edad se incrementa el riesgo de que ocurran eventos cardíacos combinados, cuando las demás variables se mantienen constantes. La testosterona se comportó como un factor protector (RR=0,390; IC de 95 %: 0,232 – 0,656) porque a medida que se elevan los niveles séricos de testosterona, disminuye el riesgo de que aparezcan eventos cardíacos combinados, hasta un tiempo determinado. (Tabla 7)

Tabla 5. Resultados de la regresión de Cox para la ocurrencia de eventos cardíacos combinados.

Variables	P	RR	IC 95 % RR	
			LI	LS
Edad	0,060	1,051	0,997	1,108
DM	0,838	1,093	0,466	2,561
Diagnóstico	Dummy ^a			
SCASEST	0,852	1,121	0,338	3,716
Número de stent	0,139	1,619	0,856	3,061

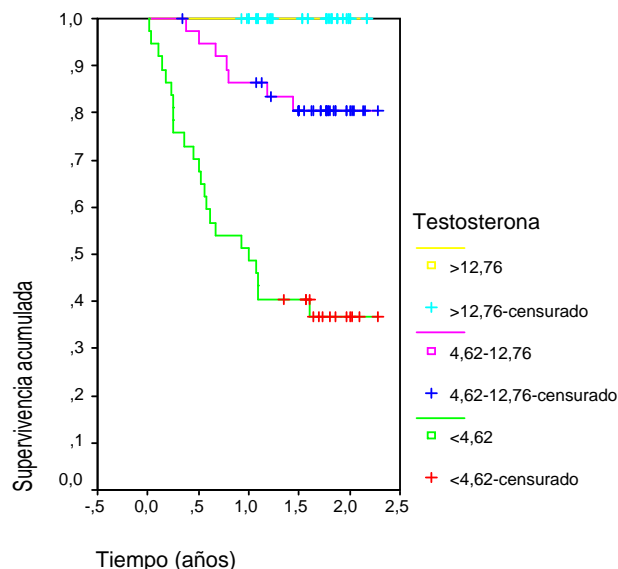
Relación entre niveles de testosterona endógena y complicaciones en pacientes tratados por intervencionismo coronario percutáneo.

Longitud del segmento	0,359	1,017	0,980	1,056
Diámetro del stent ^b	0,003	4,099	1,592	10,553
Testosterona	<0,001	0,390	0,232	0,656

a: Categoría de referencia: AEEC

b: Categoría de referencia: Stent <3m

La supervivencia global, según valores de testosterona en terciles se muestra en el gráfico 6, los pacientes con valores de testosterona mayores que 12,76 nmol/l no tuvieron ningún evento, los que están entre 4,62 nmol/l – 12,76 nmol/l tienen una mayor supervivencia para los eventos en cuestión con respecto a los que tuvieron niveles séricos menores que 4,62 nmol/l. En los pacientes con valores de testosterona menores que 4,62 nmol/l se produjeron 23 eventos combinados con una probabilidad de supervivencia acumulada aproximadamente al año y medio (1,60 años) de 36,9 % y en los que tuvieron niveles de dicha hormona entre 4,62 nmol/l y 12,76 nmol/l se observaron solo siete con una probabilidad acumulada de 80,6 % aproximadamente al año y medio (1,45 años). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,00$).



Relación entre niveles de testosterona endógena y complicaciones en pacientes tratados por intervencionismo coronario percutáneo.

CONCLUSIONES

1. Predominaron los pacientes con edades comprendidas entre la sexta y séptima década de la vida, con angina estable crónica y alta prevalencia de hipertensión arterial e hipotestosteronemia.
2. La necesidad de nueva revascularización constituyó el evento adverso más frecuente durante el seguimiento.
3. Los pacientes con eventos cardíacos adversos mayores combinados tuvieron de forma significativa menores niveles de testosterona total y mayores concentraciones de colesterol total y LDL colesterol con respecto a los hombres libres de eventos.
4. La sobrevida libre de eventos cardíacos adversos combinados en hombres tratados mediante ICP se redujo significativamente durante el seguimiento en presencia de concentraciones deficientes de testosterona total.
5. Los hombres con niveles reducidos de testosterona total presentaron una peor evolución durante el seguimiento, menores concentraciones de testosterona total se asociaron de forma independiente a la ocurrencia de eventos cardíacos adversos mayores combinados.

RECOMENDACIONES

1. Divulgar los resultados alcanzados como fundamento cognoscitivo para la realización de investigaciones más detalladas.
2. Realizar investigaciones similares en otras instituciones, ampliando el número de casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Global Burden of Disease: 2012 update, 2013.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet* 380:2095, 2012.
3. Oficina Nacional de Estadísticas e Información.principales causas de muerte en todas las edades. 2015. ONEI. Provincia La Habana.
4. Anand SS, Islam S, Rosengren A: Risk factors for myocardial infarction in women and men: Insights from the INTERHEART study, *Eur Heart J* 29:932, 2008.
5. Grech DE. ABC of Interventional Cardiology. London: BMJ Publishing Group 2006.
6. Kern MJ. Manual de Cateterismo cardíaco e intervencionista. Editorial Científica Interamericana S.C.A.I, 2013.
7. Li L, Guo CY, Jia EZ, Zhu TB, Wang LS, Cao KJ, et al. Testosterone is negatively associated with the severity of coronary atherosclerosis in men. *Asian J Androl.* 2012; 14:875–878.
8. Makinen J, Jarvisalo M, Pollanen P, Perheentupa A, Irjala K, Koskenvuo M, et al. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1603 –1608.
9. Menke A, Guallar E, Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, Kanarek N, et al. Sex steroid hormone concentrations and risk of death in US men. *Am J Epidemiol.* 2010; 171:583–592.
10. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:68–75.
11. 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.

12. Tharp DL, Masseau I, Ivey J, Ganjam VK, Bowles DK. Endogenous testosterone attenuates neointima formation after moderate coronary balloon injury in male swine. *Cardiovascular Research*. 2009; 82: 152–160.
13. Delcán JL. *Cardiopatía isquémica*. Servicio de cardiología. Hospital General Universitario, Gregorio Marañón. Madrid, 1999
14. Yiadom MY: Acute coronary syndrome clinical presentations and diagnostic approaches in the emergency department, *Emerg Med Clin North Am* 29:689,2011
15. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, et al: Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease, *Chest* 131:446, 2007.
16. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, Welch A, Day N. 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; 116:2694–2701.
17. 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.
18. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation*. 1988; 78:539–545.
19. 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.
20. 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.
21. 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.