

## Association of hypogonadism with the severity of chronic obstructive pulmonary disease

MA. Zohal\*

S. Hashemipour\*\*

N. Karamali\*\*\*

SA. Farzam\*\*\*\*

R. Sami\*\*\*\*\*

\*Associate Professor of Pulmonary Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\*\*Associate Professor of Endocrinology, Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\*\*\*Assistant of Internal Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\*\*\*\*Assistant Professor of Pathology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\*\*\*\*\*Assistant Professor of Pulmonary Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

### \*Abstract

**Background:** Advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with weight loss and muscular weakness. Low serum testosterone level (hypogonadism) may contribute to muscle wasting.

**Objective:** The aim of this study was to determine the association of hypogonadism with the severity of COPD.

**Methods:** This cross sectional study was conducted in 57 patients with COPD who had medical records in the lungs clinic of Qazvin during 2012 and 2013. The patients were divided into two groups of mild and severe disease. Total and free testosterone levels and FEV1 were measured. Smoking status and history of taking corticosteroids were assessed. Data were analyzed using Chi-square test and Analysis of covariance (ANCOVA).

**Findings:** Based on free testosterone level, 26.7% of patients with mild disease and 22.2% of patients with severe disease had hypogonadism. Mean total and free serum testosterone levels were not significantly different between the two groups ( $3.2 \pm 1.5$  ng/ml and  $3.9 \pm 1.6$  pg/ml in mild group and  $3.3 \pm 1.1$  ng/ml and  $4.2 \pm 1.7$  pg/ml in severe group). After adjusting for age, body mass index, history of taking corticosteroids and smoking status, the mean total and free testosterone levels were not significantly different between the two groups.

**Conclusion:** With regards to the results, hypogonadism occurs frequently in patients with COPD. It seems that serum testosterone level is not clinically associated with severity of COPD.

**Keywords:** Testosterone, Hypogonadism, Chronic Obstructive Pulmonary Disease

**Citation:** Zohal MA, Hashemipour S, Karamali N, Farzam SA, Sami R. Association of hypogonadism with the severity of chronic obstructive pulmonary disease. J Qazvin Univ Med Sci. 2015; 19 (4): 19-24.

**Corresponding Address:** Sima Hashemipour, Velayat Clinical Research Development Unit, Velayat Hospital, 22 Bahman Blvd., Elahiyeh, Qazvin, Iran

**Email:** Hashemipour.sima@yahoo.com

**Tel:** +98-28-33760620

**Received:** 18 Mar 2015

**Accepted:** 30 May 2015

## رابطه هیپوگنادیسم با شدت بیماری انسدادی مزمن ریه

دکتر رامین سامی<sup>\*\*\*\*\*</sup>دکتر سید امیر فرزاد<sup>\*\*\*\*</sup>دکتر نرگس کرملی<sup>\*\*\*</sup>دکتر سیما هاشمی پور<sup>\*\*</sup>دکتر محمدعلی زحل<sup>\*</sup>

\* دانشیار بیماری‌های ریوی واحد توسعه تحقیقات بالینی ولایت دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران  
 \*\* دانشیار بیماری‌های غدد و متابولیک مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران  
 \*\*\* دستیار بیماری‌های داخلی واحد توسعه تحقیقات بالینی ولایت دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران  
 \*\*\*\* استادیار آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران  
 \*\*\*\*\* استادیار بیماری‌های ریوی واحد توسعه تحقیقات بالینی ولایت دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، الهیه، بلوار ۲۲ بهمن، بیمارستان ولایت، واحد توسعه تحقیقات بالینی، تلفن ۰۲۸-۳۳۷۶۰۶۲۰

Email: Hashemipour.sima@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۹

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۲/۲۷

### \* چکیده

**زمینه:** موارد پیشرفته بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) با کاهش وزن و کاهش قدرت عضلانی همراه است. کاهش تستوسترون سرم (هیپوگنادیسم) می‌تواند در تحلیل عضلانی بیماران نقش داشته باشد.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین رابطه هیپوگنادیسم با شدت بیماری انسدادی مزمن ریه انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مقطعی بر روی ۵۷ بیمار سرپایی مبتلا به شدت‌های مختلف انسداد مزمن ریه انجام شد که بین سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ در درمانگاه فوق تخصصی ریه استان قزوین پرونده داشتند. این افراد در دو گروه خفیف و شدید بررسی و سطح تستوسترون تام و آزاد سرم، حجم هوای بازدمی در ثانیه اول (FEV1)، وضعیت مصرف سیگار و کورتیکواستروئید آن‌ها تعیین شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری کای دو و تحلیل کواریانس مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** براساس میزان تستوسترون آزاد ۲۶/۷٪ افراد گروه خفیف و ۲۲/۲٪ افراد گروه شدید بیماری انسدادی مزمن ریه به هیپوگنادیسم مبتلا بودند. میانگین تستوسترون تام و آزاد سرم در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت (به ترتیب  $3/2 \pm 1/5$  نانوگرم بر میلی‌لیتر و  $3/9 \pm 1/6$  پیکوگرم بر میلی‌لیتر در گروه خفیف و  $3/3 \pm 1/1$  نانوگرم بر میلی‌لیتر و  $4/2 \pm 1/7$  نانوگرم بر میلی‌لیتر در گروه شدید). میانگین تستوسترون تام و آزاد در دو گروه پس از تعدیل با متغیرهای سن، نمایه توده بدنی، مصرف کورتیکواستروئید و سیگار همچنان تفاوت معنی‌داری نداشت.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها، نسبت قابل توجهی از بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریه به هیپوگنادیسم مبتلا هستند. به نظر می‌رسد در بیماران پایدار از نظر بالینی، سطح تستوسترون سرم با شدت بیماری انسدادی مزمن ریه رابطه‌ای ندارد.

**کلیدواژه‌ها:** تستوسترون، هیپوگنادیسم، بیماری انسدادی مزمن ریه

### \* مقدمه

بعضی مطالعه‌ها کاهش توده عضلانی و نمایه توده بدنی عامل پیش‌بینی‌کننده مرگ و میر بیماران بوده و وزن‌گیری مناسب میزان مرگ و میر را کاهش داده است.<sup>(۴)</sup> کاهش تستوسترون سرم (هیپوگنادیسم) نیز می‌تواند در تحلیل عضلانی بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریه نقش داشته باشد. در مطالعه‌های مختلف کاهش میزان تستوسترون در بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریه گزارش شد و در برخی از آن‌ها با شدت علائم و میزان

بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) با مجموعه علائمی مانند تنگی نفس، سرفه و دفع خلط همراه است. کاهش برگشت‌ناپذیر نسبت حجم هوای بازدمی در ثانیه اول (FEV1) به ظرفیت حیاتی با فشار (FVC) از مشخصه‌های این بیماری است.<sup>(۱)</sup> بیماری انسدادی مزمن ریه پیشرفته با کاهش وزن و کاهش قدرت عضلانی همراه است.<sup>(۲)</sup> کاهش دریافت مواد غذایی و افزایش متابولیسم در کاهش وزن این بیماران نقش دارد.<sup>(۳)</sup> در

مصرف گلوکوکورتیکوئید، میزان حجم هوای بازدمی در ثانیه اول و ظرفیت حیاتی با فشار بود که برای تمام شرکت کنندگان، توسط یک فرد واحد تکمیل شد.

داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ۱۶ و آزمون‌های آماری Shapiro wilk، مجذور کای، دقیق فیشر، تی مستقل و من‌ویتنی تحلیل شدند. برای بررسی اختلاف میانگین تعدیل شده سطح سرمی تستوسترون از تحلیل کوواریانس استفاده و سطح معنی داری، کم‌تر از ۵ درصد در نظر گرفته شد.

#### \* یافته‌ها:

محدوده سنی افراد مورد مطالعه ۳۴ تا ۸۵ سال بود. میزان نسبت حجم هوای بازدمی در ثانیه اول به ظرفیت حیاتی با فشار در دو گروه خفیف و شدید به ترتیب  $۶۳/۳ \pm ۷/۷$  و  $۴۸/۹ \pm ۹/۲$  درصد بود (جدول شماره ۱).

جدول ۱- میانگین خصوصیات زمینه‌ای بیماران مورد مطالعه به تفکیک شدت بیماری انسدادی مزمن ریه

گروه	خفیف (۲۰ بیمار)	شدید (۲۷ بیمار)	کل (۵۷ بیمار)	سطح متغیر
سن (سال)	$۶۶/۳ \pm ۹/۷$	$۶۵/۲ \pm ۸/۴$	$۶۶/۵ \pm ۷/۰$	غیرمعنی دار
نمایه توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع (وزن بر مربع قد))	$۲۲/۸ \pm ۳/۴$	$۲۱/۳ \pm ۴/۷$	$۲۲/۱ \pm ۴/۱$	غیرمعنی دار
حجم هوای بازدمی در ثانیه اول (FEV1)	$۷۲۲/۷ \pm ۱۶۹/۷$	$۳۴۸/۹ \pm ۹۹$	$۵۴۵/۶ \pm ۲۱۰/۴$	$< ۰/۰۰۱$
نسبت حجم هوای بازدمی در ثانیه اول به ظرفیت حیاتی با فشار (FEV1/FVC) (%)	$۶۳/۳ \pm ۷/۷$	$۴۸/۹ \pm ۹/۲$	$۵۶/۴ \pm ۱۰/۹$	$< ۰/۰۰۱$
مصرف سیگار (پاکت در سال)	$۴۵/۳ \pm ۲۸/۳$	$۴۶/۳ \pm ۳۱/۳$	$۴۵/۹ \pm ۲۹/۸$	غیرمعنی دار
دوز تجمعی مصرف کورتیکواستروئید خوراکی (گرم)	$۰/۴ \pm ۰/۳$	$۰/۷ \pm ۰/۵$	$۰/۵ \pm ۰/۷$	غیرمعنی دار
مصرف اکسیژن در منزل (%)	۱۰	۲۲/۲	۱۶/۱	غیرمعنی دار

حجم هوای بازدمی در ثانیه اول رابطه داشته است.<sup>(۷-۵)</sup> در حالی که در سایر مطالعه‌ها چنین رابطه‌ای یافت نشده است.<sup>(۸)</sup> با توجه به تفاوت‌های نژادی در میزان تستوسترون سرم<sup>(۹)</sup> این مطالعه با هدف تعیین رابطه هیپوگنادیسم با شدت بیماری انسدادی مزمن ریه انجام شد.

#### \* مواد و روش‌ها:

در این مطالعه مقطعی، نمونه‌ها از بین بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریه انتخاب شدند که بین سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ در درمانگاه فوق تخصصی ریه استان قزوین پرونده داشتند. ابتدا لیستی از این بیماران تهیه و به صورت تلفنی فراخوان داده شدند. معیار تشخیص انسداد مزمن ریه براساس علائم بالینی و کاهش برگشت‌ناپذیر نسبت حجم هوای بازدمی در ثانیه اول به ظرفیت حیاتی با فشار (FEV1/FVC) بود. بیمارانی وارد مطالعه شدند که در یک ماه اخیر تشدید علائم تنفسی نداشتند. بیمارانی دارای سابقه مصرف اخیر داروهای آندروژنی یا ضد آندروژنی و همچنین بیماران با سابقه ناباروری، شیمی درمانی، پرتو درمانی و بیماری بیضه عفونی از مطالعه حذف شدند. حجم و عملکرد ریوی توسط اسپرومتری سنجیده شد. طبقه‌بندی بیماران به انسداد مزمن ریه خفیف و شدید براساس دستور کار جهانی بیماران انسداد مزمن ریه بود.<sup>(۱۰)</sup> بیماران کلاس ۱ و ۲ به عنوان گروه خفیف و بیماران با کلاس ۳ و ۴ بیماری به عنوان گروه شدید در نظر گرفته شدند. در کل ۵۷ بیمار وارد مطالعه شدند که ۳۰ بیمار در گروه خفیف و ۲۷ بیمار در گروه شدید قرار گرفتند.

سطح تستوسترون تام و آزاد سرم در نمونه خون صبحگاهی ناشتا با روش الکتروکمی‌لومینسانس (سوئیس، Roche) اندازه‌گیری شد. میزان مصرف سیگار براساس پاکت در سال محاسبه شد. افرادی که طی ۶ ماه اخیر سیگار نکشیده بودند به عنوان غیرسیگاری تلقی شدند. پرسش‌نامه شامل سن، میزان مصرف سیگار،

### \* بحث و نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد با وجود فراوانی بیش تر هیپوگنادیسم براساس تستوسترون آزاد سرم در گروه خفیف، اما تفاوت معنی داری بین گروه خفیف و شدید مشاهده نشد و سطح تستوسترون سرم رابطه‌ای با شدت انسداد مزمن ریوی نداشت. فراوانی هیپوگنادیسم در انسداد مزمن ریوی در مطالعه‌های مختلف بین ۲۲ تا ۴۱ درصد ذکر شده است.<sup>(۱۱و۷)</sup> تفاوت شیوع هیپوگنادیسم در مطالعه‌های مختلف می‌تواند به علل تفاوت‌های نژادی، سن، نمایه توده بدنی و نیز روش‌های متفاوت سنجش تستوسترون باشد. صرف نظر از تفاوت‌های ذکر شده با توجه به فراوانی هیپوگنادیسم در جمعیت عمومی که حدود ۶ درصد گزارش شده است،<sup>(۱۲)</sup> به نظر می‌رسد شیوع هیپوگنادیسم در بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی به طور معنی داری بیش تر از افراد سالم است.

در مطالعه حاضر میانگین تستوسترون آزاد و تام سرم در دو گروه حتی پس از تعدیل از نظر متغیرهای سن، نمایه توده بدنی، مصرف سیگار و کورتیکواستروئید تفاوت معنی دار نداشت. در مطالعه کاربو و همکاران بر روی ۲۴ بیمار بستری در بیمارستان، سطح تستوسترون تام و آزاد سرم رابطه برعکس با میزان بدحالی بیماران (براساس نمره آپچی) داشت.<sup>(۱۳)</sup> در مطالعه موسوی و همکاران بر روی ۱۴۰ بیمار مبتلا به انسداد مزمن ریوی نیز سطح تستوسترون تام و آزاد سرم با حجم هوای بازدمی در ثانیه اول رابطه مستقیم داشت.<sup>(۱۴)</sup> برعکس در مطالعه لاقی و همکاران که بر روی ۱۰۱ بیمار مبتلا به انسداد مزمن ریوی با وضعیت بالینی پایدار انجام شد، سطح تستوسترون تام و آزاد سرم با حجم هوای بازدمی در ثانیه اول نداشت.<sup>(۸)</sup> همچنین در مطالعه کامیسکی و همکاران بر روی ۳۶ بیمار، سطح تستوسترون تام و آزاد سرم رابطه‌ای با شدت تنگی مجاری هوایی نداشت.<sup>(۱۱)</sup> تفاوت نتایج مطالعه‌های مذکور می‌تواند به علت تفاوت معیارهای انتخاب بیماران مورد مطالعه باشد. زیرا در مطالعه حاضر و همچنین مطالعه‌های لاقی و کامیسکی عدم تشدید علائم تنگی

میانگین تستوسترون تام و آزاد سرم در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری نداشت. فراوانی هیپوگنادیسم (براساس معیار تستوسترون آزاد سرم) در کل بیماران ۲۴/۶ درصد بود. فراوانی هیپوگنادیسم براساس معیارهای تستوسترون تام و آزاد سرم در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (جدول شماره ۲).

**جدول ۲- میانگین تستوسترون تام و آزاد سرم و فراوانی هیپوگنادیسم به تفکیک شدت بیماری انسدادی مزمن ریه**

متغیر	گروه	خفیف (۳۰ بیمار)	شدید (۲۷ بیمار)	کل (۵۷ بیمار)	سطح معنی داری
تستوسترون تام (نانوگرم بر میلی لیتر)	۳/۲±۱/۵	۳/۳±۱/۱	۳/۲±۱/۹	غیرمعنی دار	
تستوسترون آزاد (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۳/۹±۱/۶	۴/۲±۱/۷	۴/۰±۱/۶	غیرمعنی دار	
تستوسترون تام > ۲ (نانوگرم بر میلی لیتر)	۲۱/۸٪	۱۷/۶٪	۱۹/۹٪	غیرمعنی دار	
تستوسترون آزاد > ۲/۶ (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۲۶/۷٪	۲۲/۲٪	۲۴/۶٪	غیرمعنی دار	

پس از تعدیل میانگین تستوسترون تام و آزاد سرم با متغیرهای سن و نمایه توده بدنی (مدل ۱) و مصرف کورتیکواستروئید و سیگار (مدل ۲)، در هیچ یک از مدل‌های مذکور سطوح تستوسترون تام و آزاد سرم تفاوت معنی دار آماری نداشت (جدول شماره ۳).

**جدول ۳- میانگین تعدیل شده تستوسترون تام و آزاد سرم به تفکیک شدت بیماری انسدادی مزمن ریه**

متغیر	مدل ۱			مدل ۲		
	گروه خفیف	گروه شدید	سطح معنی داری	گروه خفیف	گروه شدید	سطح معنی داری
تستوسترون تام	۳/۲±۰/۳	۳/۳±۰/۱	غیرمعنی دار	۳/۴±۰/۵	۳/۴±۰/۳	غیرمعنی دار
تستوسترون آزاد	۴/۰±۰/۳	۴/۳±۰/۳	غیرمعنی دار	۴/۲±۰/۲	۳/۹±۰/۴	غیرمعنی دار

مدل ۱: تعدیل شده با سن و نمایه توده بدنی

مدل ۲: تعدیل شده با سن و نمایه توده بدنی + مصرف سیگار و کورتیکواستروئید

T, Akalin S. The endocrinologic changes in critically ill chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD* 2010 Aug; 7 (4): 240-7.

3. Debigare R, Marquis K, Cote CH, Tremblay RR, Michaud A, LeBlanc P, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003 Jul; 124 (1): 83-9.

4. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jun; 157 (6 Pt 1): 1791-7.

5. Svartberg J, Schirmer H, Medbø A, Melbye H, Aasebø U. Reduced pulmonary function is associated with lower levels of endogenous total and free testosterone. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol* 2007; 22 (2): 107-12.

6. Laghi F, Langbein WE, Antonescu-Turcu A, Jubran A, Bammert C, Tobin MJ. Respiratory and skeletal muscles in hypogonadal men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Mar 15; 171 (6): 598-605.

7. Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G, Kasran A, Pitta F, Herck Van E, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Nov 1; 172 (9): 1105-11.

8. Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E, Segal J, Jubran A, Tobin DE, et al. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Apr 1; 171 (7): 728-33.

9. Ellis L, Nyborg H. Racial/ethnic variations in male testosterone levels: a probable contributor to group differences in health. *Steroids* 1992 Feb; 57 (2): 72-5.

نفس یا بستری در هفته‌های اخیر جزء معیارهای ورود به مطالعه بود، در حالی که مطالعه کاربو بر روی بیماران بستری انجام شده بود و در مطالعه موسوی عدم تشدید اخیر تنگی نفس جزء معیارهای ورود به مطالعه نبود.

تشدید انسداد مزمن ریوی معمولاً با افزایش میانجی‌های التهابی همراه است.<sup>(۱۵)</sup> در مطالعه وان ویلت و همکاران که در مورد ۷۸ بیمار مبتلا به انسداد مزمن ریوی و ۲۳ فرد سالم انجام شد، احتمال بروز هیپوگنادیسم در گروه مورد با میزان پروتئین واکنش‌گر C سرم رابطه مستقیم داشت.<sup>(۷)</sup> همچنین در مطالعه کاپاریانوس سطح تستوسترون سرم با پروتئین واکنش‌گر C سرم رابطه عکس داشت.<sup>(۱۶)</sup> میانجی‌های التهابی می‌توانند با تأثیر بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز باعث مهار گنادوتروپین‌ها شوند و در نهایت تستوسترون سرم را کاهش دهند.<sup>(۱۶)</sup> با این حال عوامل دیگری نیز در بروز هیپوگنادیسم در انسداد مزمن ریوی مؤثرند مانند سن، مصرف سیگار، کاهش فشار اکسیژن خون شریانی (هیپوکسی) و افزایش فشار دی‌اکسید کربن خون شریانی (هیپرکاپنی).<sup>(۱۵)</sup> به طور کلی در مطالعه حاضر هیپوگنادیسم در بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی با وضعیت بالینی پایدار از شیوع نسبتاً بالایی برخوردار بود و سطح تستوسترون سرم رابطه‌ای با شدت بیماری نداشت.

#### \*سپاس‌گزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین در تأمین هزینه‌های این پایان‌نامه مقطع دستیاری و همکاری واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی ولایت در تنظیم مقاله قدردانی می‌شود.

#### \*مراجع:

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. 2151-4.

2. Akbaş T, Karakurt S, Unlüğüzel G, Celikel

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) Updated in: 2014.
11. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Lüthke M, Rolf C, Behre HM, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998 Jan; 11(1): 41-5.
12. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Matsumoto AM, Longcope C, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Dec; 89(12): 5920-6.
13. Corbo GM, Di Marco Berardino A, Mancini A, Inchingolo R, Raimondo S, siSmargias A, et al. Serum level of testosterone, dihydrotestosterone and IGF-1 during an acute exacerbation of COPD and their relationships with inflammatory and prognostic indices: a pilot study. *Minerva Med* 2014 Aug; 105 (4): 289-94.
14. Mousavi SA, Kouchari MR, Samdani-Fard SH, ZN Gilvaeem Arabi . Relationship between serum levels of testosterone and the severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos* 2012; 11 (3): 32-5.
15. Balasubramanian V, Naing S. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects. *Curr Opin Pulm Med* 2012 Mar; 18 (2): 112-7.
16. Kaparianos A, Argyropoulou E, Efremidis GK Spiropoulos., Sex hormone alterations and systemic inflammation in a group of male COPD smokers and their correlation with the +138 insA/delA endothelin-1 gene polymorphism. A case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011 Oct; 15 (10): 1149-57.