



Współzależność pomiędzy stężeniami androgenów (testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu) a zespołem metabolicznym u starszych, nieotyłych mężczyzn

The relationship between androgens concentrations (testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate) and metabolic syndrome in non-obese elderly men

Michał Rabijewski, Lucyna Papierska, Jarosław Kozakowski, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Wstęp: Zespół metaboliczny charakteryzuje się otyłością wisceralną, zaburzeniami metabolizmu insuliny i lipidów oraz nadciśnieniem tętniczym. Jest on czynnikiem ryzyka miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Postępujące wraz z wiekiem zmiany w wydzielaniu androgenów gonadowych i nadnerczowych prowadzą do ich niedoboru u starszych mężczyzn. Przypuszcza się, że niskie stężenia testosteronu całkowitego i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulfate*) wpływają niekorzystnie na stężenia lipidów i ciśnienie tętnicze, stanowiąc ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Niedobory zarówno testosteronu, jak i DHEA-S są także czynnikami ryzyka otyłości i oporności na insulinę. Nie wiadomo jednak, czy niskie stężenia testosteronu i DHEA-S wpływają na te czynniki niezależnie od siebie. Celem niniejszej pracy jest określenie, czy niskie stężenia hormonów płciowych (testosteronu i DHEA-S) wiążą się z występowaniem zespołu metabolicznego u starszych, nieotyłych mężczyzn, oraz odpowiedź na pytanie, czy wpływ niedoboru tych hormonów jest niezależny od siebie.

Materiał i metody: Analizie poddano łącznie 85 mężczyzn w przedziale wiekowym 60–70 lat (śr. $66,3 \pm 1,5$ lat \pm SEM). Kryteriami, które decydowały o włączeniu do badania były stężenia testosteronu poniżej 4 ng/ml lub DHEA-S poniżej 2000 ng/ml oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) poniżej 30 kg/m². Badanych podzielono na 3 grupy: 52 z niedoborem testosteronu (L-T), 32 z niedoborem DHEA-S (L-DHEA-S) i 67 z niedoborem obu hormonów (L-T/DHEA-S). Oceniano wpływ niedoboru hormonów w poszczególnych grupach na ciśnienie tętnicze, lipidy, obwód talii i glikemię na czczo (wg definicji zespołu metabolicznego — NCEP III/IDF).

Wyniki: Średnie stężenia testosteronu w grupach L-T, L-DHEA-S i L-T/DHEA-S wynosiły odpowiednio: $3,19 \pm 0,23$ ng/ml, $4,89 \pm 0,45$ ng/ml i $3,25 \pm 0,34$ g/ml, różniąc się w sposób istotny ($p < 0,002$). Średnie stężenia DHEA-S wynosiły odpowiednio 2498 ± 98 ng/ml, 1435 ± 1010 ng/ml i 1501 ± 89 ng/ml. Wartości BMI nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Obwód w talii był istotnie większy w grupie L-T/DHEA-S w stosunku do grup L-T i L-DHEA-S (odpowiednio: $99,9 \pm 6,1$ cm, $97,1 \pm 7,1$ cm i $96,2 \pm 6,4$ cm; śr. \pm SD, $p < 0,05$ vs. grupy L-T i L-DHEA-S). Średnie stężenie triglicerydów w grupie L-T/DHEA-S było istotnie wyższe niż obserwowane w grupach L-T i L-DHEA-S i wynosiło odpowiednio: $188,2 \pm 13,3$ mg/dl, $161,7 \pm 14,7$ mg/dl oraz $152,2 \pm 12,8$ mg/dl (śr. \pm SD; $p < 0,02$ vs. grupy L-T i L-DHEA-S). Analizując częstość występowania poszczególnych czynników ryzyka, zaobserwowano, że występowały one częściej w grupie L-T/DHEA-S niż w 2 pozostałych grupach. Najistotniejsza różnica procentowa występowała w przypadku stężenia triglicerydów: stężenie większe lub równe 150 mg/dl wykazano u 31% mężczyzn w grupie L-T, 28% mężczyzn w grupie L-DHEA-S i 42% mężczyzn w grupie L-T/DHEA-S. Według definicji NCEP III/IDF zespół metaboliczny wykazano u 71% pacjentów w grupie L-T/DHEA-S, 67% pacjentów w grupie L-T i 64% pacjentów w grupie L-DHEA-S.

Wnioski: Niedobory testosteronu i DHEA-S są istotnym i niezależnym od siebie czynnikiem ryzyka zespołu metabolicznego u starszych, nieotyłych mężczyzn. Wydaje się, że stężenie triglicerydów oraz obwód talii najlepiej odzwierciedlają wpływ niedoboru androgenów na ryzyko zespołu metabolicznego.

(*Endokrynol Pol* 2007; 58 (6): 496–504)

Słowa kluczowe: testosteron, DHEA-S, mężczyźni, zespół metaboliczny



Dr med. Michał Rabijewski
Klinika Endokrynologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
ul. Cegłowska 80, 00-809 Warszawa
e-mail: mirab@cmkp.edu.pl
Praca finansowana z grantu CMKP nr 501-2-1-08-56/05

Abstract

Introduction: The metabolic syndrome characterized by central obesity, insulin and lipid dysregulation, and hypertension, is a precursor state for atherosclerotic process and, in consequence, cardiovascular disease. Decline of both testicular and adrenal function with aging causes a decrease in androgen concentration in men. It has been postulated that low levels of total testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) are associated with unfavorable levels of several strong cardiovascular disease risk factors, such as lipids and blood pressure, which are components of the metabolic syndrome, and insulin levels. Both testosterone and DHEA-S deficiency are risk factors of obesity and insulin resistance, but it is not clear, whether this possible influence is independent. The aim of this study was to determine whether lower androgens (testosterone and DHEA-S) levels are associated with the development of metabolic syndrome in non-obese elderly men as well as analysis, whether these sex hormones influence on measured parameters separately.

Material and methods: Together 85 men age from 60 to 70 years (mean 66.3 ± 1.5 years; mean \pm SEM) were analyzed. Testosterone levels < 4 ng/ml or DHEA levels < 2000 ng/ml and BMI < 30 kg/m² were including criteria. Patients were divided into three groups: 52 with testosterone deficiency (L-T), 32 with DHEA deficiency (L-DHEA-S) and 67 with deficiency of both sex hormones (L-T/DHEA-S). The influence of sex hormones deficiency in these groups on blood pressure, lipids, visceral obesity and fasting glucose were measured (according to metabolic syndrome definition NCEP III/IDF).

Results: Testosterone levels in L-T, L-DHEA and L-T/DHEA-S groups were respectively 3.19 ± 0.23 ng/ml, 4.89 ± 0.45 ng/ml and 3.25 ± 0.34 ng/ml ($p < 0.002$). While DHEA-S levels were respectively 2498 ± 98 ng/ml, 1435 ± 1010 ng/ml and 1501 ± 89 ng/ml. BMI values do not differ between groups. Waist circumference was significantly higher in L-T/DHEA-S group than in L-T i L-DHEA-S groups (respectively: 99.9 ± 6.1 cm, 97.1 ± 7.1 cm i 96.2 ± 6.4 cm; mean \pm SD, $p < 0.05$ vs. L-T and L-DHEA-S groups). Mean triglycerides concentration in L-T/DHEA-S group was significantly higher than in L-T and L-DHEA-S groups (respectively: 188.2 ± 13.3 mg/dl, 161.7 ± 14.7 mg/dl and 152.2 ± 12.8 mg/dl (mean \pm SD; $p < 0.02$ vs. L-T and L-DHEA-S groups). Analysis of prevalence of risk factors showed, that in L-T/DHEA-S group they were more frequent than in other groups. The most significant percentage difference was observed for triglycerides: concentration ≥ 150 mg/dl was measured in 31% men in L-T group, 28% men in L-DHEA-S group and 42% men in L-T/DHEA-S group. According metabolic syndrome definition NCEP III/IDF prevalence of this syndrome was: 71% patients in L-T/DHEA-S group, 67% patients in L-T group and 64% patients in L-DHEA-S group.

Conclusions: The DHEA-S and testosterone deficiency was a significant and independent risk factor of the metabolic syndrome in non-obese elderly men. It seems, that triglycerides concentration and waist circumference are more sensitive than others parameters to reflect the influence of sex hormones deficiency on risk of the metabolic syndrome in elderly men.

(Pol J Endocrinol 2007; 58 (6): 496–505)

Key words: testosterone, DHEA-S, men, metabolic syndrome

Wstęp

W 1988 roku Reaven zwrócił uwagę na współistnienie u poszczególnych pacjentów objawów nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, otyłości wisceralnej i zaburzeń gospodarki węglowodanowej, które później nazwano zespołem metabolicznym [1]. Zespół ten jest konstelacją różnych zaburzeń metabolicznych (lipidowych i gospodarki węglowodanowej) związanych z opornością insulinową, a więc nieprawidłowym działaniem insuliny [2]. Wykazano, że zespół metaboliczny stanowi istotny czynnik ryzyka cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego [3–4]. Etiopatogeneza tego zespołu jest wieloczynnikowa, ale na pierwszy plan wysuwają się otyłość, nawyki żywieniowe oraz czynniki genetyczne [3].

U mężczyzn androgeny gonadowe (testosteron) i nadnerczowe (dehydroepiandrosteron), obok stylu życia i cech genetycznych, istotnie wpływają na skład ciała i metabolizm [5]. Badania epidemiologiczne wykazały, że ich stężenia mają związek z ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczy-

niowego [6–7]. Hipogonadyzm i niedobór siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulfate*) mają także związek z wieloma zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak: dyslipidemia, insulinoporność, otyłość brzuszna, zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała i wzrost masy tłuszczu [8–12]. Objawy te towarzyszą także hipogonadyzmowi będącemu wynikiem starzenia, czyli zespołowi późno ujawniającego się hipogonadyzmu (LOH, *late-onset hypogonadism*) [13–14]. U około 20–30% mężczyzn w podeszłym wieku występuje niedobór testosteronu, podczas gdy niedobór DHEA-S dotyczy 60–80% populacji mężczyzn po 60. roku życia [15].

Hipotestosteronemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka otyłości brzusznej, oporności na insulinę i hiperinsulinemii związanych z brzuszną akumulacją tkanki tłuszczowej [9]. Kupelian i wsp. wykazali, że również u nieotyłych mężczyzn niedobór testosteronu koreluje z ryzykiem zespołu metabolicznego [16]. Dotychczas jednoznacznie nie potwierdzono związku DHEA-S ze składnikami zespołu metabolicznego. Paolisso i wsp. wykazali [17], że stężenie DHEA-S u mężczyzn ujem-

nie koreluje ze stężeniem insuliny i glukozy, ale Laaksonen i wsp. [18] nie obserwowali korelacji między DHEA-S a stężeniem insuliny. Również związek DHEA-S z ryzykiem zespołu metabolicznego u mężczyzn nie jest jednoznaczny [19–20].

W związku z rozpowszechnieniem zaburzeń hormonalnych będących wynikiem starzenia się u mężczyzn obecnie nie istnieją jednoznaczne poglądy, czy na zmiany metaboliczne wpływa tylko niedobór testosteronu, czy również współistniejący często niedobór DHEA-S. Celem niniejszej pracy jest określenie, czy niskie stężenia hormonów płciowych (testosteronu i DHEA-S) wiążą się z występowaniem zespołu metabolicznego u starszych, nieotyłych mężczyzn oraz odpowiedź na pytanie, czy wpływ niedoboru tych hormonów jest niezależny od siebie.

Materiał i metody

Materiał

Analizie poddano łącznie 84 mężczyzn w przedziale wiekowym 60–70 lat (śr. \pm SEM; $66,3 \pm 1,5$ roku). Badanych rekrutowano spośród pacjentów zgłaszających się do poradni z powodu objawów niedoboru testosteronu będącego wynikiem starzenia. Kryteriami włączenia do badania były kliniczne objawy niedoboru testosteronu, takie jak zaburzenia erekcji, zmniejszenie libido, uderzenia gorąca, obniżenie nastroju i pewności siebie oraz parametry hormonalne — obniżenie stężenia całkowitego testosteronu w surowicy ≤ 4 mg/l [21] lub stężenia DHEA-S ≤ 2000 ng/ml.

Protokół badania

Badanych podzielono na 3 grupy: chorych tylko z niedoborem testosteronu — 52 mężczyzn (grupa L-T), tylko z niedoborem DHEA-S — 29 mężczyzn (grupa L-DHEA-S) oraz 67 mężczyzn z niedoborem obu tych hormonów (grupa L-T/DHEA-S).

Z badania wykluczono pacjentów z zaburzeniami czynności układu podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowego, wcześniej rozpoznaną i leczoną cukrzycą, wcześniej rozpoznany i leczony nadciśnieniem tętniczym, a także leczonych glikokortykoidami oraz przyjmujących leki wpływające na gospodarkę węglowodanową i stężenia hormonów. Próbkę krwi pobierano na czczo w godzinach porannych w celu oznaczenia testosteronu całkowitego, DHEA-S, LH, FSH, glikemii, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów. Chorych poddawano szczegółowemu badaniu klinicznemu z oceną masy ciała i innych wskaźników antropometrycznych. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wyliczono jako iloraz ciężaru wyrażonego w kilogramach do kwadratu wysokości w metrach. Wskaźnik talia-biodro (WHR, *waist-to-hips ratio*) wyliczono jako iloraz obwo-

du w talii w centymetrach do obwodu na poziomie bioder w centymetrach. Ciśnienie tętnicze mierzono około godziny 8.30 na prawej tętnicy ramiennej ciśnieniomierzem rtęciowym metodą Riva-Rocci. Badanie uzyskało akceptację Komisji Etycznej przy CMKP w Warszawie.

Metody oznaczeń hormonalnych i biochemicznych

Testosteron oznaczano metodą radioimmunologiczną (RIA, radioimmunoassay) (Polatom, Otwock-Świerk), norma: 4,0–11,0 ng/ml. Czulość poniżej 0,1 nmol/l, zmienność wewnątrz i międzyseryjna odpowiednio: 6,6% i 4,8%, DHEA-S metodą RIA (Spectria, Orion Diagnostica, Finlandia), norma: 2000–3750 ng/ml, czulość: 0,03 nmol/l, zmienność wewnątrzseryjna: 3,5–6,5%, międzyseryjna: 4,0–8,1%. Hormon luteinizujący (LH, *luteinizing hormone*), hormon folikulotropowy (FSH, *follicle-stimulating hormone*) i estradiol oznaczano metodą immunofluorometryczną przy użyciu zestawów Delfia firmy Wallac (norma dla LH — 1,0–6,0 U/l, dla FSH — 1,0–10,0 U/l i dla estradiolu — do 43 pg/ml). Stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oznaczano metodami enzymatycznymi. Frakcje lipoprotein separowano za pomocą ultrawierowania.

Zespół metaboliczny

Zespół metaboliczny definiowano według Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej III 2001 (NCEP III, *National Cholesterol Education Program III*) [2] w modyfikacji Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej 2005 (IDF, *International Diabetes Federation*) [22]. Do rozpoznania tego zespołu u mężczyzn muszą być spełnione następujące kryteria: obwód talii większy lub równy 94 cm oraz dwa z pozostałych: stężenie triglicerydów większe lub równe 150 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji HDL poniżej 40 mg/dl, glukoza na czczo większa lub równa 110 mg/dl i ciśnienie tętnicze o wartości większej lub równej 130/85 mm Hg.

Analiza statystyczna

Dane analizowano za pomocą testu Kruskala-Wallisa, a następnie testu Manna-Whitney'a w celu oceny istotności różnic pomiędzy grupami oraz testem *t*-Studenta w celu oceny istotności różnic wewnątrz badanych grup. Do analizy użyto programu Statistica 6,0 (StatSoft Corp., Stany Zjednoczone). Wyniki przedstawiono jako średnią (\pm SEM). Za znamienne statystycznie dla wszystkich analiz przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Ogólna charakterystyka badanych

Charakterystykę hormonalną oraz antropometryczną (wiek, BMI) badanych pacjentów przedstawiono w tabeli I.

Tabela I
Charakterystyka badanych grup

Table I
Characteristic of study groups

Parametr	L-T (n = 84)	L-DHEA-S (n = 46)	L-T/DHEA-S (n = 102)
Wiek (lata)	65,1 ± 1,2	67,4 ± 2,1	67,8 ± 1,9
Testosteron [ng/ml]	3,19 ± 0,23	4,89 ± 0,45*	3,25 ± 0,34
DHEA-S [ng/ml]	2498 ± 98**	1435 ± 101	1501 ± 89
LH (IU/l)	5,36 ± 0,33	3,53 ± 0,51***	5,5 ± 0,32
FSH (IU/l)	5,7 ± 0,82	6,9 ± 0,92	6,1 ± 0,67
Estradiol [pg/ml]	25,2 ± 0,91	26,7 ± 1,22	23,2 ± 1,04
BMI [kg/m ²]	26,8 ± 3,1	26,7 ± 2,9	27,1 ± 1,8
WHR [m/m]	0,94 ± 0,05 ^a	0,89 ± 0,05	0,96 ± 0,05*
Obwód talii (cm)	97,1 ± 7,1	96,2 ± 6,4	99,8 ± 6,1 ^b
Glukoza [mg/dl]	98,8 ± 11,1	89,9 ± 12,3	96,5 ± 12,7
Cholesterol całkowity [mg/dl]	219,7 ± 13,5	215 ± 14,9	221,1 ± 15,9
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	49,7 ± 8,4	51,1 ± 9,5	47,8 ± 9,7
Triglicerydy [mg/dl]	161,7 ± 14,7	152,7 ± 12,8	188,2 ± 13,3 ^c
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	145,2 ± 10,7	148,3 ± 11,8	149,8 ± 12,1
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	147,6 ± 19,2	145,4 ± 20,8	148,7 ± 20,8
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	84,4 ± 9,8	83,9 ± 8,7	86,3 ± 9,2
Palenie tytoniu, obecnie (%)	48	50	54
Palenie tytoniu, wcześniej (%)	22	19	14
Palenie tytoniu, nigdy (%)	30	31	32

Dane przedstawione jako średnia ± SD, czynniki ryzyka zespołu metabolicznego — pogrubione

*p < 0,002 vs. L-T i L-T/DHEA-S; **p < 0,001 vs. L-DHEA-S i L-T/DHEA-S; ***p < 0,01 vs. L-T i L-T/DHEA-S; ^ap < 0,005 vs. L-DHEA-S; ^bp < 0,05 vs. L-T i L-T/DHEA-S; ^cp < 0,02 vs. L-T i L-T/DHEA-S

LH (*luteinizing hormone*) — hormon luteinizujący; FSH (*follicle-stimulating hormone*) — hormon folikulotropowy, BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; DHEA-S (*dehydroepiandrosterone sulfate*) — siarczan dehydroepiandrosteronu; WHR (*waist-to-hips ratio*) — wskaźnik talia-biodro

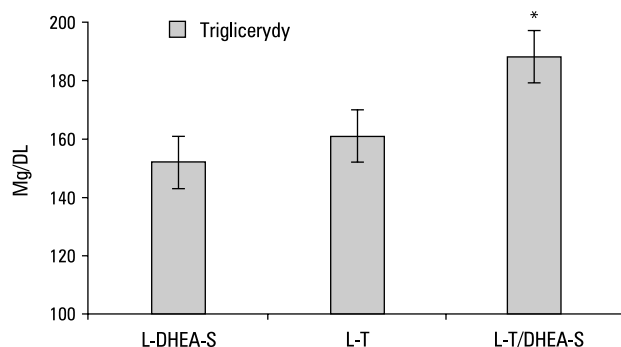
Stężenia testosteronu w grupie L-T, L-DHEA-S i L-T/DHEA-S wynosiły odpowiednio: 3,19 ± 0,23 ng/ml, 4,89 ± 0,45 ng/ml i 3,25 ± 0,34 g/ml, a więc w grupie L-DHEA-S były istotnie wyższe niż w pozostałych grupach (p < 0,002). Natomiast stężenia DHEA-S były znacznie wyższe (p < 0,001) w grupie L-T w stosunku do dwóch pozostałych grup (odpowiednio: 2498 ± 98 ng/ml, 1435 ± 1010 ng/ml i 1501 ± 89 ng/ml). Stężenia LH w grupach L-T i L-T/DHEA-S były istotnie wyższe niż w grupie L-DHEA-S (p < 0,01). Stężenia estradiolu i FSH nie różniły się istotnie pomiędzy grupami (tab. I).

Wskaźnik masy ciała nie różnił się istotnie pomiędzy grupami (tab. I). W analizie korelacji nie wykazano znamienych statystycznie zależności pomiędzy stężeniami testosteronu i DHEA-S a wskaźnikami BMI w żadnej z badanych grup. Natomiast WHR był statystycznie istotnie najwyższy w grupie L-T/DHEA-S (p < 0,05 vs. L-T), istotnie niższy w grupie L-T (p < 0,005 vs. L-DHEA-S) i najniższy w grupie L-DHEA-S (tab. I).

Czynniki ryzyka zespołu metabolicznego

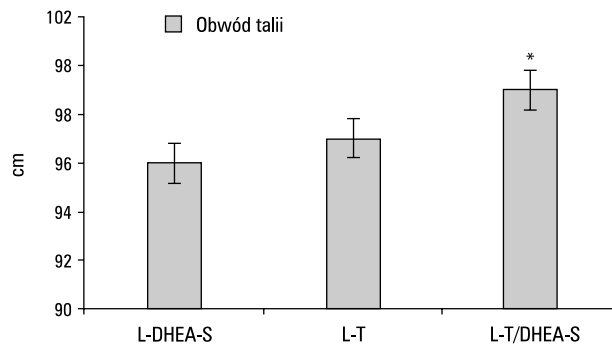
Obwód talii (w cm) był statystycznie istotnie wyższy w grupie L-T/DHEA-S w stosunku do grup L-T i L-DHEA-S (odpowiednio: 99,9 ± 6,1 cm, 97,1 ± 7,1 cm i 96,2 ± 6,4 cm; śr. ± SD, p < 0,05 vs. grupy L-T i L-DHEA-S) (tab. I, ryc. 1). Średnie stężenie triglicerydów w grupie L-T/DHEA-S było istotnie wyższe niż obserwowane w grupach L-T i L-DHEA-S i wynosiło odpowiednio: 188,2 ± 13,3 mg/dl, 161,7 ± 14,7 mg/dl oraz 152,2 ± 12,8 mg/dl (śr. ± SD; p < 0,02 vs. grupy L-T i L-DHEA-S) (tab. I, ryc. 2). Różnice pomiędzy średnimi wartościami pozostałych czynników ryzyka zespołu metabolicznego, takimi jak: stężenie cholesterolu frakcji HDL, glikemia na czczo i ciśnienie tętnicze miały tendencje do wartości najbardziej nieprawidłowych w grupie L-T/DHEA-S, ale różnice te nie osiągnęły znamienności statystycznej (tab. I). W grupie L-T/DHEA-S było najwięcej pacjentów palących w momencie przeprowadzania badania (tab. I).

Analizując częstość występowania poszczególnych czynników ryzyka w badanych grupach, zaobserwo-



Rycina 1. Stężenie triglicerydów (średnia \pm SD) w poszczególnych grupach badanych; * $p < 0,05$ vs. grupy L-T i L-DHEA-S

Figure 1. Triglycerides concentration (mean \pm SD) in study groups; * $p < 0,05$ vs. L-T and L-DHEA-S groups



Rycina 2. Obwód talii (wyrażony w cm, średnia \pm SD) w poszczególnych grupach badanych; * $p < 0,02$ vs. grupy L-T i L-DHEA-S

Figure 2. Waist circumference values (data expressed in cm, mean \pm SD) in study groups; * $p < 0,02$ vs. L-T and L-DHEA-S groups

Tabela II

Częstość czynników ryzyka zespołu metabolicznego w badanych grupach w procentach (%)

Table II

Prevalence of risk factors of the metabolic syndrome in study group, prevalence expressed as %

Czynnik ryzyka	Ustalony próg*	L-T (n = 84)	L-DHEA-S (n = 46)	L-T/DHEA-S (n = 102)
Obwód talii (cm)	≥ 94	76%	70%	80%
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	< 40	20%	18%	22%
Triglicerydy [mg/dl]	≥ 150	31%	28%	42%
Glukoza na czczo [mg/dl]	≥ 100	30%	27%	32%
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]	$\geq 130/85$	60%	58%	63%

*Według definicji NCEP III/IDF

wano, że wszystkie 5 czynników (obwód talii, stężenie cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, glikemii na czczo i wartości ciśnienia tętniczego) występowały częściej w grupie L-T/DHEA-S niż w 2 pozostałych grupach. Najistotniejsza różnica procentowa występowała w przypadku stężenia triglicerydów: stężenie wyższe lub równe 150 mg/dl miało 31% mężczyzn w grupie L-T, 28% mężczyzn w grupie L-DHEA-S i 42% mężczyzn w grupie L-T/DHEA-S (tab. II). Analizując z kolei częstość braku lub występowania 1, 2, 3, 4 lub 5 czynników ryzyka zespołu metabolicznego u poszczególnych pacjentów w badanych grupach obserwowano, że w 4 na 5 grup najwięcej czynników ryzyka występowało u pacjentów w grupie L-T/DHEA-S (tab. III) (wyjątek — pacjenci z 2 czynnikami ryzyka). Uwzględniając definicję zespołu metabolicznego według NCEP III w modyfikacji IDF, wykazano występowanie zespołu metabolicznego u 71% pacjentów w grupie L-T/DHEA-S, 67% pacjentów w grupie L-T i 64% pacjentów w grupie L-DHEA-S (ryc. 3).

Dyskusja

W niniejszej pracy wykazano, że u mężczyzn pomiędzy 60. a 70. rokiem życia z obniżonymi stężeniami testosteronu i DHEA-S w wyniku starzenia, częstość występowania zespołu metabolicznego (wg definicji NCEP III/IDF) wynosiła ponad 70% i była większa niż u pacjentów z niedoborem tylko testosteronu lub DHEA-S, a 94% pacjentów z niedoborem obu tych androgenów miało przynajmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia zespołu metabolicznego. Najczęstszymi anomaliami metabolicznymi u tych chorych były: zwiększony obwód talii (80%), nadciśnienie tętnicze (63%) oraz hipertriglicerydemia (42%). Jednocześnie w grupie pacjentów z niedoborem zarówno testosteronu, jak i DHEA-S, stężenie triglicerydów i obwód talii były istotnie wyższe niż w grupach z niedoborem tylko jednego androgeny. Wartości pozostałych parametrów metabolicznych niezbędnych do rozpoznania zespołu metabolicznego (cholesterolu frakcji HDL, glikemii na czczo oraz ciśnienia

Tabela III

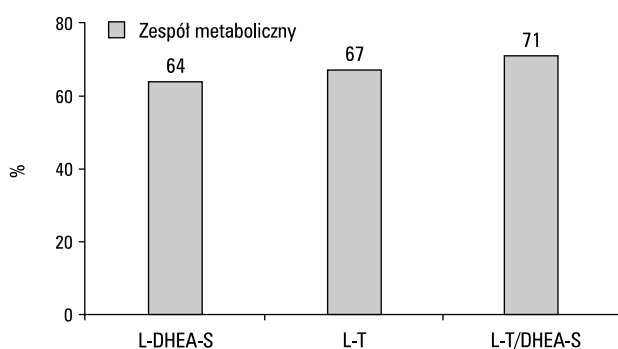
Częstość występowania 0, 1, 2, 3, 4 lub 5 czynników ryzyka zespołu metabolicznego w badanych grupach w procentach

Table III

Prevalence of 0, 1, 2, 3, 4 or risk factors of the metabolic syndrome in study group, prevalence expressed as %

Ilość czynników ryzyka	L-T (n = 84)	L-DHEA-S (n = 46)	L-T/DHEA-S (n = 102)
Brak czynników	8%	11%	6%
1 czynnik	41%	39%	43%
2 czynniki	23%	25%	19%
3 czynniki	17%	15%	19%
4 czynniki	6%	5%	7%
5 czynników	5%	5%	6%

*Według definicji NCEP III/IDF



Rycina 3. Częstość występowania zespołu metabolicznego (w %) w poszczególnych grupach badanych według definicji NCEP III/IDF: obwód talii ≥ 94 cm + 2 z 4 pozostałych kryteriów

Figure 3. Prevalence of the metabolic syndrome (expressed in %) in study group according NCEP III/IDF definition: waist circumference ≥ 94 cm + 2 from 4 next parameters

tętniczego) były u większości pacjentów we wszystkich 3 grupach nieprawidłowe, ale nie różniły się od siebie istotnie statystycznie.

W poprzedniej swojej publikacji autorzy niniejszej pracy wykazali, że niedobory testosteronu i DHEA-S istotnie i niezależnie od siebie wpływają na ryzyko otyłości brzusznej, czego istotnym odzwierciedleniem jest wyższy WHR w grupie pacjentów z niedoborem obydwu hormonów. Ponieważ WHR odzwierciedla akumulację wisceralnej tkanki tłuszczowej, to wydaje się, że niedobory DHEA-S i testosteronu wpływają niezależnie od siebie na ryzyko otyłości brzusznej. Wykazali oni również, że niedobory obu hormonów — także niezależnie — wiążą się z hiperinsulinizmem i opornością na insulinę [23].

Z badania wykluczono pacjentów z BMI powyżej 30 kg/m², a więc chorych z otyłością (wg Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, World Health Organization]). Badani nie różnili się pomiędzy sobą istotnie masą ciała

i BMI. Rozkład tych parametrów w ocenianych grupach był normalny, dlatego prawdopodobnie różnice statystyczne ocenianych wskaźników metabolicznych były niezależne od masy ciała.

Na uzyskane wyniki może wpływać średni wiek pacjentów, który w badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy wynosił średnio 65–67 lat. W polskiej populacji mężczyzn w tym wieku stosunkowo często występują zaburzenia metaboliczne, w tym otyłość centralna, zaburzenia lipidowe oraz gospodarki węglowodanowej. Z jednej strony mogą one wpływać na wartości parametrów metabolicznych w tej grupie chorych, z drugiej natomiast strony mogą one również pogłębiać zaburzenia hormonalne. Bowiem otyłość oraz dyslipidemia i zaburzenia gospodarki węglowodanowej nasilają związany z wiekiem spadek stężeń testosteronu [24]. W omawianym materiale ponad połowa pacjentów paliła tytoń w momencie badania, co również może wpływać na uzyskane wartości zarówno oznaczeń hormonalnych, jak i metabolicznych.

Częstość występowania zespołu metabolicznego zależy od populacji i rasy. W populacji polskiej występuje u około 29,6% kobiet i 33,8% mężczyzn [25], a więc istotnie częściej niż w populacji amerykańskiej (22,65% kobiet i 22,8% mężczyzn) [26]. Częstość ta istotnie wzrasta od 3. dekady życia i występuje u 50% populacji osób w wieku 50–70 lat [26].

Związek pomiędzy niskimi stężeniami endogennych hormonów płciowych a wzrostem ryzyka zespołu metabolicznego koresponduje z obserwowanym związkiem endogennych hormonów płciowych a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego [6, 8, 9, 11, 16–17]. W ponad 13-letnim badaniu epidemiologicznym wykazano, że wysokie stężenia testosteronu korelowały z wyższymi stężeniami cholesterolu frakcji HDL, natomiast obniżenie stężenia testosteronu korelowało z wysokim stężeniem triglicerydów [27]. Wykazano również, że im niższe stężenie testosteronu tym

wyższe wartości ciśnienia tętniczego [6, 28]. Niedobór androgenów również istotnie wpływa na ilość i dystrybucję tkanki tłuszczowej. W badaniu *Massachusetts Male Aging Study* stężenie testosteronu u otyłych mężczyzn było o 25% niższe niż w grupie kontrolnej. Obserwowano również zmniejszenie stężenia DHEA-S o około 50% [29]. Również inni autorzy wykazali ujemną korelację pomiędzy otyłością brzuszną, masą tłuszczu i beztłuszczową masą ciała a stężeniem testosteronu [30, 31]. Z kolei Muller i wsp. [20] oraz Haffner i wsp. [11] zwrócili uwagę na rolę androgenów w etiopatogenezie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, czyli ujemną korelację stężeń testosteronu z wrażliwością na insulinę, insulinemią i stężeniami glukozy na czczo. Przedstawione fakty wskazują na istotny wpływ testosteronu na różne czynniki ryzyka zespołu metabolicznego u mężczyzn. Biorąc pod uwagę ścisłą korelację stężeń testosteronu z ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, wydaje się, że istnieją dowody, zarówno pośrednie, jak i bezpośrednie, wskazujące na rolę prawidłowej testosteronemii w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zespołu metabolicznego i jego konsekwencji.

Badania epidemiologiczne dostarczają również interesujących doniesień na temat roli DHEA-S w patogenezie miażdżycy, zespołu metabolicznego i chorób układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn. Wnioski wypływające z tych prac nie są tak jednoznaczne, jak w przypadku testosteronu. Tchernof i wsp. [12] oraz Ravaglia i wsp. [32] wykazali ujemną korelację pomiędzy stężeniami DHEA-S a otyłością brzuszną ocenianą wartościami BMI, ale Field i wsp. u 1241 starszych mężczyzn obserwowali dodatnią korelację [33]. Badania nad dystrybucją tkanki tłuszczowej, ocenianej wartościami WHR, również nie są jednoznaczne. Wykazano zarówno ujemną [33], jak i dodatnią korelację [12]. Siarczan dehydroepiandrosteronu może wpływać na metabolizm tkanki tłuszczowej, hamując aktywność dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej i dojrzewanie adipocytów [34]. Podkreśla się również możliwość metabolizmu prekursora hormonów steroidowych jakim jest DHEA-S w obrębie adipocytów tkanki tłuszczowej i wpływ na jej metabolizm po konwersji do androgenów i estrogenów [35]. Siarczan dehydroepiandrosteronu może wywierać bezpośredni wpływ na wrażliwość na insulinę, zwiększając jej powinowactwo do receptorów w tkankach insulinozależnych [36, 37]. Z drugiej strony insulina zmniejsza syntezę DHEA-S w nadnerczach, wpływając na aktywność 17,20-liazy [40].

Wielu autorów analizowało korelację DHEA-S ze stężeniami lipidów i lipoprotein. Wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy stężeniami DHEA-S a stężeniami triglicerydów i cholesterolu całkowitego [9, 12, 39]

oraz dodatnią ze stężeniami cholesterolu frakcji HDL [9]. Inni autorzy nie wykazywali korelacji DHEA-S z profilem lipidowym [40]. Podobieństwo korelacji DHEA-S i testosteronu z profilem lipidowym u mężczyzn nasuwa przypuszczenie, że wpływ DHEA-S na lipidy i lipoproteiny odbywa się po konwersji DHEA-S do testosteronu.

Wpływ DHEA-S na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego pozostaje niejasny. Wyniki badań prospektywnych są niejednoznaczne. La Croix i wsp. wykazali niższe stężenia DHEA-S u pacjentów z zawałem serca [41], ale Hautanen i wsp. uzyskali przeciwne wyniki [42]. W badaniach retrospektywnych wykazano ścisły związek DHEA-S z ryzykiem wystąpienia miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Obserwowano kardioprotekcyjny efekt DHEA-S na zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [43, 44]. Analizowano również retrospektywnie stężenia DHEA-S u mężczyzn po zawale serca, wykazując jego obniżone stężenia [45]. W dużym badaniu prospektywnym Hak i wsp. oceniali progresję miażdżycy za pomocą metody radiograficznej (kalcyfikacja ścian aorty) i wykazali tendencje do niższych stężeń DHEA-S u pacjentów z większym zaawansowaniem zmian miażdżycowych [46]. Reasumując, wykazano, że stężenia endogenego DHEA-S są relatywnie słabo związane z ogólnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, ale ściśle korelują z czynnikami ryzyka tych chorób, takimi jak wrażliwość na insulinę i otyłość brzuszna.

Wnioski

W niniejszej pracy autorzy wykazali, że u mężczyzn między 60. a 70. rokiem życia, nieotyłych, z obniżonymi stężeniami testosteronu i DHEA-S w wyniku starzenia, częstość występowania zespołu metabolicznego (wg definicji NCEP III/IDF) wynosiła ponad 70% i była wyższa niż u pacjentów z niedoborem tylko testosteronu lub DHEA-S. W grupie pacjentów z niedoborem zarówno testosteronu, jak i DHEA-S, stężenie triglicerydów i obwód talii były istotnie wyższe niż w grupach z niedoborem tylko jednego androgeny.

Wyniki obserwacji przeprowadzonej przez autorów niniejszej pracy oraz liczne doniesienia innych autorów zwracają uwagę na istotne związki pomiędzy endogenymi androgenami — testosteronem i DHEA-S — a czynnikami ryzyka wystąpienia miażdżycy i zespołu metabolicznego. Koniecznie należy przeprowadzić dalsze badania interwencyjne, aby wyjaśnić czy wyrównywanie niedoborów hormonalnych może modyfikować ryzyko zespołu metabolicznego, miażdżycy i chorób serca u starszych mężczyzn.

Piśmiennictwo

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
3. Lakka HM, Laksonen DE, Lakka TA i wsp. Metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 709–2716.
4. Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 90: 19G–26G.
5. Marin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 441–453.
6. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 1988; 78: 539–545.
7. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM i wsp. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in elder men and women; the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 55–60.
8. Abate N, Haffner SM, Garg A i wsp. Sex steroids hormones, upper obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4522–4527.
9. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L i wsp. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentration in nondiabetic men. *Metabolism* 1994; 43: 599–603.
10. Haffner SA, Valdez RA, Stern MP i wsp. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 37: 643–649.
11. Haffner SM, Karhapaa P, Mykkanen L i wsp. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes* 1994; 43: 212–219.
12. Tchernof A, Labrie F, Belanger A i wsp. Relationship between endogenous steroid hormones, sex-binding globulin and lipoprotein levels in men; contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis* 1997; 133: 235–244.
13. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM i wsp. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 110–116.
14. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM i wsp. Sex hormones, body composition and aging. *The Aging Male* 1999; 2: 8–15.
15. Feldman HA, Longcope C, Derby C i wsp. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589–598.
16. Kupelian V, Page ST, Araujo AB i wsp. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 1: 843–850.
17. Paolisso G, Ammendola S, Rotondi M i wsp. Insulin resistance and advancing age: what role for dehydroepiandrosterone sulfate? *Metabolism* 1997; 46: 1281–1286.
18. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K i wsp. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 601–608.
19. Jankowska EWA, Mędraś M, Rogucka EAA. Body mass index, waist/hip ratio and androgen-estrogen activity in younger versus older Polish men. *Aging Male* 2000; 3: 177–184.
20. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I i wsp. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2618–2623.
21. Zgliczyński S. *Andropauza*. W: Zgliczyński S, Zgliczyński W (red.). *Standardy Endokrynologii*. Narodowa Fundacja Endokrynologii im. W. Hartwiga, Warszawa 2002; 121–124.
22. Athyros GV, Ganotakis ES, Mikhailidis DO. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1157–1164.
23. Rabijewski M, Kozakowski J, Zgliczyński W. Współzależność pomiędzy stężeniami testosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu, insulinoopornością i otyłością brzuszna u starszych mężczyzn. *Endokrynologia Polska* 2005; 6: 897–903.
24. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgens levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 997–1000.
25. Popławska A, Szelachowska M, Zonenberg A, Kinalska I. Zespół metaboliczny. Rozdz. 10. W: Kinalska I (red.). *Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności* 2005; 167–183.
26. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575–581.
27. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A. i wsp. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-age men. A 13-year follow-up of former multiple risk intervention trial participants. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 609–617.
28. Khaw KT, Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men; an inverse relationship. *J Hypertens* 1988; 6: 329–332.
29. Gray A, Feldman HA, McKenley JB i wsp. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men; results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016–1025.
30. Khaw K, Barrett-Connor E. Low endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epi* 1992; 2: 675–682.
31. Seidel J, Bjorntrop P, Sjostrom L i wsp. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism* 1990; 39: 897–901.
32. Ravaglia G, Forti P, Maioli F i wsp. The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Result from an Italian study on healthy free-living over-ninety-year-olds. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1171–1178.
33. Field AE, Colditz GA, Willett WC i wsp. The relationship of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormone binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1310–1316.
34. Gordon DB, Newitt JA, Shantz LM i wsp. Inhibition of the conversion of 3T3 fibroblast clones to adipocytes by dehydroepiandrosterone and related anticarcinogenic steroids. *Can Research* 1986; 46: 13–19.
35. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid concentration reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 3389–3395.
36. Kawano H, Yasue H, Kitagawa A i wsp. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3190–3195.
37. Buffington CK, Givens JR, Kitabchi AE. Opposing actions of dehydroepiandrosterone and testosterone on insulin sensitivity. In vivo and in vitro studies of hyperandrogenic females. *Diabetes* 1991; 40: 693–700.
38. Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN i wsp. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 637–642.
39. Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1992; 117: 807–811.
40. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA i wsp. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1610–1615.
41. LaCroix AZ, Yano K, Reed DM. Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of atherosclerosis in men. *Circulation* 1992; 86: 1529–1533.

42. Hautanen A, Manttari M, Manninen V i wsp. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki heart study. *Atherosclerosis* 1994; 105: 191–200.
43. Adamkiewicz M, Zgliczyński S, Słowińska-Srzednicka J i wsp. The relationship between plasma androgens (dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone) and coronary arteriosclerosis in men: the lower the androgens, the higher the coronary score of arteriosclerosis. *The Aging Male* 1999; 2: 22–32.
44. Herrington DM. Dehydroepiandrosterone and coronary atherosclerosis. *J N York Acad Sci* 1995; 774: 271–280.
45. Słowińska-Srzednicka J, Zgliczyński S, Ciswicka-Sznajderman M i wsp. Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1989; 79: 197–205.
46. Hak AE, Witteman JCM, de Jong FH i wsp. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men; the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3632–3639.