



The relationship between testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations, insulin resistance and visceral obesity in elderly men

Michał Rabijewski, Jarosław Kozakowski, Wojciech Zgliczyński

Department of Endocrinology Medical Center of Postgraduate Education, Warsaw, Poland

Abstract

Introduction. Sex hormones deficiency - hypotestosteronemia (20-30% of men) and dehydroepiandrosterone sulfate deficiency (60-70% of men) are often observed in elderly men. In these men also changes of body composition (visceral obesity, increasing of fat mass), and metabolic disturbances (hypercholesterolemia, hyperinsulinism and insulin resistance) are common disorders. Visceral obesity and insulin resistance may be either reasons or effects of testosterone deficiency. Probably also DHEA-S deficiency is the risk factor of visceral obesity and insulin resistance, but it is not clear, whether this possible influence is independent from testosterone deficiency.

Objectives. The aim of this study was to analyze the association between testosterone and DHEA deficiency and waist/hip ratio (WHR), levels of glucose and insulin resistance (HOMA and FG/FI) in elderly men as well as analysis, whether these sex hormones influent on measured parameters separately.

Material and methods. Together 85 men with age from 60 to 70 years men (mean 66,3±1,5 years; mean±SEM) was analyzed. Testosterone levels <4 ng/ml or DHEA levels <2000 ng/ml and BMI<30kg/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). Statistical analysis was made using Student-t, Kruskal-Wallis, and Mann-Whitney tests.

Results. Testosterone levels in L-T, L-DHEA and L-T/DHEA groups were respectively 3,19 ± 0,23 ng/ml, 4,89 ± 0,45 ng/ml and 3,25 ± 0,34 g/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. WHR ratio values were the highest in L-T/DHEA-S group (p<0,05 vs. L-T) group, significant lower in L-T group (p<0,005 vs. L-DHEA-S) and the lowest in L-DHEA-S group. Insulin fasting levels were lowest in L-DHEA-S group, higher in L-T group (p<0,01) and the highest in L-T/DHEA-S group (p<0,001 vs. L-T group). FG / FI values were the highest in L-DHEA-S group, lower in L-T group (NS) and lowest in L-T/DHEA group (p<0,002 vs. L-T group). HOMA ratio values similarly did not change significantly between L-T (6,6 ± 3,21) and L-DHEA-S group (5,5 ± 2,92), although tendency to higher values in L-T group was noticed, while WHR ratio values were significantly higher in L-T/DHEA group (7,3 ± 2,45; p<0,002 vs. L-T group).

Conclusions. DHEA-S and testosterone deficiency were independently associated with higher insulin resistance and obesity. WHR ratio seems to be more sensitive then BMI ratio to reflect the androgen deficiency on obesity and body composition in elderly men.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 6(56): 897-903)

Key words: hypogonadism, DHEA-S, men, obesity, insulin resistance



Michał Rabijewski, M.D., PhD.
Department of Endocrinology
Medical Center of Postgraduate Education
Ceglowska str. 80
01-809 Warsaw, Poland
e-mail: mirab@cmkp.edu.pl



Współzależność pomiędzy stężeniami testosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu, insulinoopornością i otyłością brzusznią u starszych mężczyzn

Michał Rabijewski, Jarosław Kozakowski, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Wstęp. U 20-30% mężczyzn w starszym wieku występują niedobory testosteronu a u 60-70% siarczanu dehydroepiandrosteronu – DHEA-S. Wiążą się one ze zmianami składu ciała - otyłością brzusznią i zwiększeniem masy tłuszczu oraz zaburzeniami metabolicznymi – hipercholesterolemią, hiperinsulinemią i insulinoopornością. Jednocześnie otyłość brzuszna i insulinooporność mogą być zarówno skutkiem jak i przyczyną niedoboru testosteronu. Prawdopodobnie również niedobór DHEA-S jest czynnikiem ryzyka otyłości brzusznej i insulinooporności. Nie wiadomo jednak, czy obniżenie stężenia DHEA-S wpływa na te parametry niezależnie od niedoboru testosteronu.

Cel pracy. Celem pracy było określenie współzależności pomiędzy niedoborem testosteronu i obniżeniem stężenia DHEA-S a wskaźnikami talia-biodro (WHR), stężeniem glukozy i insuliny oraz wskaźnikami insulinooporności - HOMA i FG/FI u mężczyzn w starszym wieku a także udzielenie odpowiedzi 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 (średnio 66,3±1,5 lat ±SEM). Kryteriami włączenia były stężenia testosteronu poniżej 4 ng/ml lub DHEA-S poniżej 2000 ng/ml oraz BMI<30 kg/m². Badanych podzielono na trzy 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). W analizie statystycznej użyto testów t-Studenta, Kruskala-Wallisa i Manna-Whitneya.

Wyniki. Stężenia testosteronu w grupach 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, (p<0,002). Natomiast stężenia DHEA-S wynosiły odpowiednio 2498 ± 98 ng/ml, 1435 ± 1010 ng/ml i 1501 ± 89 ng/ml). Wartości

wskaźnika BMI nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Wskaźnik talia/biodro (WHR) był 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. Stężenie insuliny na czczo było najniższe w grupie L-DHEA-S, wyższe w grupie L-T (p<0,01 vs. L-DHEA-S) i najwyższe w grupie L-T/DHEA-S (p<0,001 vs. grupa L-T). Wskaźnik FG/FI był najwyższy w grupie L-DHEA-S, niższy w grupie L-T (NS) i najniższy w grupie L-T/DHEA-S (p<0,002 vs. grupa L-T). Natomiast wskaźnik HOMA podobnie nie różnił się istotnie pomiędzy grupą L-T (6,6 ± 3,21) i grupą L-DHEA-S (5,5 ± 2,92), chociaż obserwowano tendencję do wyższych wartości w grupie L-T. Natomiast był on istotnie wyższy w grupie L-T/DHEA-S (7,3 ± 2,45; p<0,002 vs. grupa L-T).

Wnioski. Niedobory siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) i testosteronu są niezależnie związane z otyłością brzusznią i insulinoopornością u starszych mężczyzn. Wskaźnik talia/biodro (WHR) lepiej odzwierciedla wpływ niedoboru androgenów u mężczyzn na otyłość i skład ciała niż wskaźnik masy ciała (BMI)

(Endokrymol Pol 2005; 6(56): 897-903)

Słowa kluczowe: hipogonadyzm, DHEA-S, mężczyźni, otyłość, oporność insulinowa



Dr med. Michał Rabijewski
Klinika Endokrynologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
ul. Ceglowska 80, 00-809 Warszawa
e-mail: mirab@cmkp.edu.pl

Praca finansowana z grantu CMKP nr 501-2-1-08-56/05

Wstęp

Androgeny u mężczyzn, obok stylu życia i cech genetycznych, istotnie wpływają na skład ciała i metabolizm [1]. Hipogonadyzm związany jest z wieloma zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak: dyslipidemia, insulinooporność, otyłość brzuszna, zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała i wzrost masy tłuszczu [2]. Objawy te towarzyszą także andropauzie - hipogonadyzmowi będącemu wynikiem starzenia. [3-4]. Około 20-30% mężczyzn w starszym wieku ma niedobór testosteronu, podczas gdy niedobór dehydroepiandrosteronu dotyczy 60-80% populacji mężczyzn po 60 roku życia. [5] Skład ciała i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej oraz zaburzenia metabolizmu węglowodanów są niezwykle istotne dla zdrowia mężczyzn. Korelują z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych będących wynikiem miażdżycy [6-7]. W 1988 roku Reaven zaproponował połączenie tych objawów oraz dodatkowo nadciśnienia tętniczego w jeden zespół metaboliczny [8]. Związany jest on z większym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego a także cukrzycy typu 2 [9]. Zespół metaboliczny charakteryzuje się nadwagą i insulinoopornością. Jego etiopatogeneza jest złożona. Głównymi elementami są hiperinsulinizm, oporność insulinowa i otyłość brzuszna (trzewna) [10].

Otyłość brzuszna, oporność na insulinę i hiperinsulinemia związane są z brzuszną akumulacją tkanki tłuszczowej, ale wykazano, że hipotestosteronemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka tych zaburzeń [11]. Związek DHEA-S ze składnikami zespołu metabolicznego nie został jednoznacznie potwierdzony. Paolismo i wsp. wykazali [12], że stężenie DHEA-S u mężczyzn ujemnie koreluje ze stężeniem insuliny i glukozy, ale Laaksonen i wsp. [13] nie obserwowali korelacji pomiędzy DHEA a poziomem insuliny. Również związek DHEA z otyłością brzuszną i składem ciała u mężczyzn nie jest jednoznaczny [14].

Wzajemne relacje pomiędzy zaburzenia hormonalnymi występującymi w starszym wieku, a zmianami składu ciała i insulinoopornością są złożone. U mężczyzn otyłość z jednej strony jest przyczyną obniżenia stężenia androgenów [15], z drugiej zaś strony niedobory hormonalne przyczyniają się do wystąpienia lub nasilenia zaburzeń metabolicznych i otyłości. Obserwujemy zatem swoiste „błędne koło” – obniżanie się stężeń androgenów powoduje wzrost masy tłuszczu, z kolei zwiększona masa tłuszczu nasila niedobory hormonalne.

W związku z rozpowszechnieniem zaburzeń hormonalnych będących wynikiem starzenia się powstaje pytanie, czy u starszych mężczyzn najistotniejszy wpływ na zmiany metaboliczne ma tylko niedobór testosteronu, czy również niedobór DHEA. Celem pracy jest ocena wpływu niedoboru

testosteronu i DHEA-S u mężczyzn w starszym wieku na wskaźnik talia-biodro (WHR), stężenie glukozy i insuliny na czczo oraz wskaźniki insulinooporności - HOMA i FG/FI. Pozwoliłoby to odpowiedzieć na pytanie, czy niedobory testosteronu i DHEA-S są niezależnymi czynnikami wystąpienia otyłości i insulinooporności.

Materiał i metody

Analizie poddano łącznie 84 mężczyzn w przedziale wiekowym od 60 do 70 lat (śr.±SEM; 66,3±1,5 lat). Badanych rekrutowano spośród pacjentów zgłaszających się do poradni z powodu objawów andropauzy. 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 $\leq 4 \mu\text{g/l}$ lub stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) $\leq 2000 \text{ ng/ml}$.

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

Z badania wykluczono pacjentów z zaburzeniami czynności układu podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowego, cukrzycą, a także leczonych glikokortykoidami oraz przyjmujących leki wpływające na gospodarkę węglowodanową i stężenia hormonów. Próbkę krwi pobierano na czczo w godzinach porannych celem oznaczenia testosteronu całkowitego, DHEA-S, LH, FSH, glikemii i insuliny. Chorzy poddawani byli szczegółowemu badaniu klinicznemu z oceną masy ciała i innych wskaźników antropometrycznych. Wskaźnik masy ciała (BMI) wyliczono jako iloraz ciężaru wyrażonego w kilogramach do kwadratu wysokości w metrach. Wskaźnik talia/biodro (WHR) wyliczono jako iloraz obwodu w talii w centymetrach do obwodu na poziomie bioder w centymetrach. Oporność insulinową obliczono w oparciu o wskaźnik HOMA – $I_0 \times G_0$ w $\text{mmol/l} / 22,5$ [15]. Oceniano również iloraz stężeń glukozy do insuliny na czczo (Fasting Glucose to Insulin Ratio – FG/FI) jako przesiewowy test oporności insulinowej [16].

Testosteron oznaczano metodą RIA (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%, siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA) metodą RIA (Spectria, Orion Diagnostica, Finlandia), norma: 2000-3750 ng/ml, czulość 0,03 $\mu\text{mol/l}$, zmienność wewnątrz-seryjna: 3,5-6,5%, międzyseryjna: 4,0-8,1%. LH, FSH 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). Insulinę oznaczano metodą RIA (zestawy firmy Polatom), norma 2-25 μ IU/ml. Prolaktyna oznaczana była metodą RIA (Spectria-Orion Diagnostica).

Dane były analizowane testem Kruskala-Wallisa a następnie testem Manna-Whitneya w celu oceny istotności różnic pomiędzy grupami oraz testem t-Studenta w celu oceny istotności różnic wewnątrz badanych grup. Wyniki zostały przedstawione jako średnia (\pm SEM). Za istotną statystycznie dla wszystkich analiz przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Ogólna charakterystyka badanych

Charakterystykę hormonalną oraz antropometryczną (wiek, BMI) badanych chorych przedstawiono w tabeli 1. Stężenia testosteronu w grupie 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, a więc w grupie L-DHEA-S były istotnie wyższe niż w pozostałych grupach ($p < 0,002$). Natomiast stężenia DHEA-S były istotnie 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 – tabela 1.

Wskaźniki masy ciała (BMI) i biodro/talia (WHR)

Wskaźnik masy ciała (BMI) nie różnił się istotnie pomiędzy grupami – tabela 1. Analiza korelacji nie wykazała istotnych statystycznie zależności pomiędzy stężeniami T i DHEA-S a wskaźnikiem BMI w żadnej z badanych grup. Natomiast

wskaźnik talia/biodro (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 – tabela 1 i rysunek 1. Wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy stężeniem T a WHR w grupie L-T ($r = -0,47$; $p < 0,04$) i L-T/DHEA-S ($r = -0,52$; $p < 0,04$). Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem DHEA-S a wskaźnikiem WHR w żadnej z badanych grup.

Insulina i insulinooporność

Stężenia glukozy na czczo nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Natomiast stężenie insuliny na czczo było najniższe w grupie L-DHEA, wyższe w grupie L-T ($p < 0,01$) i najwyższe w grupie L-T/DHEA-S ($p < 0,001$ vs. grupa L-T). Wskaźnik FG / FI był najwyższy w grupie L-DHEA-S, niższy w grupie L-T (NS) i najniższy w grupie L-T/DHEA-S ($p < 0,002$) – tabela 2. Natomiast wskaźnik HOMA podobnie nie różnił się istotnie pomiędzy grupą L-T ($6,6 \pm 3,21$) i grupą L-DHEA-S ($5,5 \pm 2,92$), chociaż obserwowano tendencję do wyższych wartości w grupie L-T. Natomiast był istotnie wyższy w grupie L-T/DHEA-S ($7,3 \pm 2,45$; $p < 0,002$ vs. grupa L-T) – rysunek 2.

Omówienie

W omawianej pracy wykazaliśmy, że u mężczyzn pomiędzy 60 a 70 rokiem życia z obniżonymi stężeniami testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) będącymi wynikiem starzenia, niedobory obu androgenów - niezależnie od siebie – związane są ze zwiększeniem wartości wskaźnika WHR. Natomiast masa ciała i BMI nie różniły się

Tabela 1. Charakterystyka hormonalna badanych grup.

Table 1. Hormonal characteristic of study groups.

Parametr Parameter	L-T (n=84)	L-DHEA-S (n=46)	L-T/DHEA-S (n=102)
Wiek/ Age (years)	$65,1 \pm 1,2$	$67,4 \pm 2,1$	$67,8 \pm 1,9$
Testosterone (ng/ml)	$3,19 \pm 0,23$	$4,89 \pm 0,45$ *	$3,25 \pm 0,34$
DHEA-S (ng/ml)	2498 ± 98 **	1435 ± 101	1501 ± 89
LH (IU/L)	$5,36 \pm 0,33$	$3,53 \pm 0,51$ ***	$5,5 \pm 0,32$
FSH (IU/L)	$5,7 \pm 0,82$	$6,9 \pm 0,92$	$6,1 \pm 0,67$
Estradiol (pg/ml)	$25,2 \pm 0,91$	$26,7 \pm 1,22$	$23,2 \pm 1,04$

* $p < 0,002$ vs. grupy L-T oraz L-T/DHEA-S

** $p < 0,001$ vs. grupy L-DHEA-S oraz L-T/DHEA-S

*** $p < 0,01$ vs. grupy L-T oraz L-T/DHEA-S

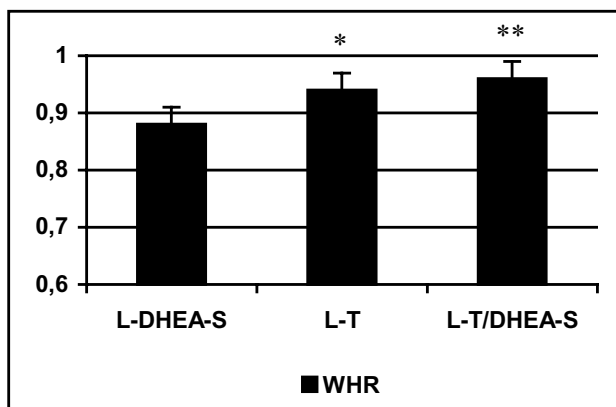
Tabela 2. Zależności pomiędzy stężeniami hormonów a wskaźnikami masy ciała (BMI), wskaźnikiem talia/biodro (WHR) oraz parametrami gospodarki węglowodanowej w badanych grupach

Table 2. The relationships between hormonal parameters and body mass index (BMI), waist/hip ratio (WHR) values and parameters of carbohydrates metabolism in study groups

Kategoria Category	L-T (n=84)	L-DHEA-S (n=46)	L-T/DHEA-S (n=102)
BMI (kg/m^2) \pm SD	$26,8 \pm 3,1$	$26,7 \pm 2,9$	$27,1 \pm 1,8$
WHR (m/m) \pm SD	$0,94 \pm 0,05^a$	$0,89 \pm 0,05$	$0,96 \pm 0,05^*$
Glucose (mg/dL) \pm SD	$98,8 \pm 11,1$	$89,9 \pm 12,3$	$96,5 \pm 12,7$
Insulin (μ IU/mL) \pm SD	$29,4 \pm 9,4^b$	$25,6 \pm 8,5$	$34,5 \pm 9,8^{**}$
HOMA \pm SD	$6,6 \pm 3,21^c$	$5,5 \pm 2,92$	$7,3 \pm 2,45$ ***
FG / FI \pm SD	$3,4 \pm 1,45^d$	$3,5 \pm 1,35$	$2,9 \pm 1,63^{***}$

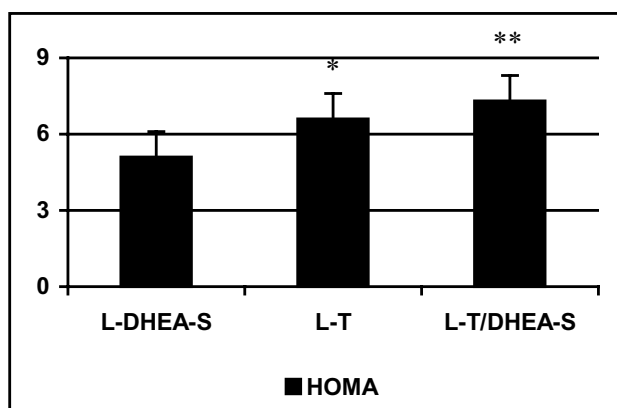
^a $p < 0,005$; ^b $p < 0,01$; ^{c/d} NS vs. grupa L-DHEA-S

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,002$ vs. grupa L-T



Rysunek 1. Wartości wskaźnika WHR (średnia \pm SD w poszczególnych grupach badanych; * $p < 0,005$ vs. grupa L-DHEA-S; ** $p < 0,002$ vs. grupa L-T

Figure 1. WHR ratio values (mean \pm SD) in study groups; * $p < 0,005$ vs. L-DHEA-S group; ** $p < 0,002$ vs. L-T group



Rysunek 2. Wartości wskaźnika HOMA \pm SD w poszczególnych grupach badanych; * NS vs. grupa L-DHEA-S; ** $p < 0,002$ vs. grupa L-T

Figure 2. HOMA index values (mean \pm SD) in study groups; * NS vs. L-DHEA-S group; ** $p < 0,002$ vs. L-T group

istotnie pomiędzy badanymi grupami. Ponieważ WHR odzwierciedla akumulację wisceralnej tkanki tłuszczowej, to wydaje się, że niedobory DHEA i testosteronu wpływają niezależnie od siebie na ryzyko otyłości brzusznej, bez wyraźnej korelacji z masą ciała.

Wykazaliśmy również, że niedobory obu hormonów - także niezależnie - związane są z hiperinsulinizmem i insulinoopornością. Analiza wartości wskaźnika FG/FI (stosowanego głównie w badaniach przesiewowych) oraz wskaźnika HOMA wykazała, że w badanej grupie mężczyzn oba wskaźniki podobnie odzwierciedlały oporność insulinową u mężczyzn z niedoborem androgenów będącym wynikiem starzenia.

Z badania wykluczono pacjentów z BMI > 30 kg/m², a więc chorych z otyłością (wg. WHO). Badani

nie różnili się pomiędzy grupami istotnie masą ciała i BMI. Rozkład tych parametrów w ocenianych grupach był normalny, dlatego też wydaje się, że różnice statystyczne ocenianych wskaźników metabolicznych i antropometrycznych były niezależne od masy ciała.

W ocenie otyłości i akumulacji tkanki tłuszczowej w obrębie tułowia stosowano dwa parametry - wskaźnik masy ciała (BMI) i wskaźnik talia/biodro (WHR). BMI lepiej odzwierciedla masę ciała, natomiast WHR - brzuszną akumulację tkanki tłuszczowej. Oba jednak korelują ściśle z otyłością i masą tłuszczu [17]. Dlatego też, obok stężeń HDL i triglicerydów oraz wartości ciśnienia tętniczego i upośledzenia tolerancji glukozy znalazły się w definicji zespołu metabolicznego według WHO z 1999 roku - WHR $> 0,9$ i/lub BMI ≥ 30 kg/m².

Wskaźnik BMI charakteryzuje otyłość, ale nie odzwierciedla w pełni rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Ma to istotne znaczenie, ponieważ otyłość brzuszna jest niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy. Jej nadmiar ma istotniejszy wpływ na ryzyko miażdżycy niż masa całkowita tkanki tłuszczowej. Wskaźnik WHR uwzględnia rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, co sprawia, że lepiej oddaje zmiany składu ciała, zwłaszcza w aspekcie czynników ryzyka miażdżycy [18]. Wykazano, że trzewna tkanka tłuszczowa silnie koreluje z opornością insulinową i hiperinsulinizmem, podwyższonymi stężeniami triglicerydów i obniżonymi Lp(a) [19-20].

Starzenie się mężczyzn jest nierozzerwalnie związane z postępującym zmniejszeniem stężenia testosteronu oraz DHEA-S. [5]. Powoduje to wiele nieprawidłowości: pogorszenie jakości życia, obniżenie nastroju, zaburzenia erekcji i zmniejszenie libido. Jednak z punktu widzenia wpływu na przewidywaną długość życia i śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, najistotniejsze są postępujące wraz z wiekiem zmiany składu ciała oraz metabolizmu lipidów i węglowodanów [2-4].

Najbardziej charakterystyczne zmiany składu ciała to postępujący wzrost masy tkanki tłuszczowej - otyłość brzuszna, zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała (LBM), hiperlipidemia, hiperinsulinizm i oporność insulinowa [3]. Są one niezależnymi i istotnymi czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2 i miażdżycy, a w konsekwencji zawałów serca i udarów.

Mężczyźni mają większą tendencję do gromadzenia brzusznej tkanki tłuszczowej. Ponieważ lokalizacja tkanki tłuszczowej jest drugorzędą cechą płciową, hormony płciowe odgrywają rolę w jej rozmieszczeniu i metabolizmie.

Wykazano istotne korelacje pomiędzy stężeniami endogennych androgenów a składem ciała. W badaniu *Massachusetts Male Aging Study* wykazano, że u otyłych mężczyzn (BMI > 30 kg/m²) stężenie

testosteronu całkowitego było o 25% niższe niż w grupie kontrolnej. Obserwowano również zmniejszenie stężenia dehydroepiandrosteronu (DHEA) o około 50% [21]. Również w innych badaniach obserwowano ujemną korelację pomiędzy otyłością brzusznią, masą tłuszczu i beztłuszczową masą ciała - określaną przez BMI, QCT i DXA - a stężeniem testosteronu [22-23]. Obecnie autorzy są zgodni, że im niższe stężenie testosteronu całkowitego, wolnego i biodostępnego, tym wyższa masa tkanki tłuszczowej oraz większy procentowy udział trzewnej tkanki tłuszczowej [24-25]. Jednakże z drugiej strony, im wyższa masa tłuszczu, tym niższe stężenia androgenów. Giagulli i wsp. wykazali [15], że u otyłych mężczyzn zmniejsza się stężenie SHBG oraz amplituda pulsów LH, co powoduje zmniejszenie stężenia testosteronu.

Doniesienia na temat korelacji stężeń DHEA-S z masą i rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej oraz otyłością są kontrowersyjne. Wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniami DHEA-S i masą tkanki tłuszczowej oraz jej brzusznią lokalizacją [3,24]. Hsieh i wsp. [26] wykazali prawie 50% niższe stężenia DHEA-S u mężczyzn z BMI >30, w stosunku do mężczyzn z prawidłową masą ciała. Natomiast inni autorzy nie wykazali korelacji pomiędzy DHEA-S a masą tkanki tłuszczowej [14,28]. W większości cytowanych badań zastosowano wskaźnik BMI do oceny składu ciała.

Oceniano również korelację WHR ze stężeniami androgenów. Wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem testosteronu a WHR [2,3,19,27]. Ponieważ testosteron jest aromatyzowany do estradiolu głównie w obrębie adipocytów brzusznej tkanki tłuszczowej, przesunięcie równowagi testosteron-estradiol na korzyść estrogenów warunkuje hipogonadyzm u pacjentów z otyłością brzuszną. Opinie dotyczące związku DHEA-S z WHR są niejednoznaczne. Wykazano zarówno ujemną korelację [29] jak i brak korelacji [14,28].

Sprzeczne doniesienia dotyczące wpływu stężeń androgenów na skład ciała i masę tłuszczu mogą być spowodowane różnymi czynnikami. Do oceny androgenizacji używa się różnych wykładników (wolny, biodostępny i całkowity testosteron). Zwłaszcza oznaczenia wolnego testosteronu różnią się zasadniczo między badaniami w zależności od zastosowanej metody oznaczeń. Dodatkowo u mężczyzn z otyłością i cukrzycą oznaczenia wolnego testosteronu są szczególnie niemiarodajne [30]. Również metody oceny składu ciała różnią się pomiędzy poszczególnymi badaniami.

Postępujący wraz z wiekiem wzrost częstości zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz cukrzyca typu 2 zwróciły uwagę na potencjalny udział niedoborów androgenów w etiopatogenezie tych zaburzeń [2-4,25-27]. Wykazano ujemną korelację stężeń testosteronu z wrażliwością na insulinę, insulinemią i stężeniami glukozy na czczo

[28-29]. Korelacje te są niezależne od masy ciała, wieku badanych i składu ciała. Podobne korelacje udało się wykazać w odniesieniu do DHEA-S [11-12], ale Haffner i wsp. [28] i Nestler i wsp. [31] nie obserwowali istotnego statystycznie wpływu niedoboru DHEA-S na metabolizm węglowodanów.

Korzystny wpływ testosteronu na insulinooporność został potwierdzony w badaniach obserwacyjnych [11,13] a także prawdopodobnie w badaniach prospektywnych oceniających skutki wyrównywania niedoboru testosteronu [32]. Istotny udział DHEA-S w regulacji metabolizmu węglowodanów jest problematyczny [33-34]. U mężczyzn DHEA-S jest aromatyzowane do estrogenów a jego oddziaływanie na receptory androgenowe w wątrobie i mięśniach jest niewielkie. Zatem wpływ DHEA-S na metabolizm węglowodanów i stężenie insuliny prawdopodobnie jest mało istotny. [35]. Wykazano jednak, że wyrównywanie niedoboru DHEA może mieć korzystny wpływ na insulinooporność u mężczyzn [36,37], ale doniesienia te wymagają weryfikacji w dużych badaniach prospektywnych.

Na podstawie dostępnych badań wydaje się, że zmiany składu ciała i insulinooporność są zarówno przyczyną jak i skutkiem zaburzeń hormonalnych. Niedobór androgenów powoduje wzrost masy tłuszczu, a w związku z nasileniem aromatyzacji do estrogenów pogłębia się hipogonadyzm. Z drugiej strony niedobór DHEA nasila hiperinsulinyzm, natomiast insulina zmniejsza syntezę DHEA w nadnerczach i pogłębia jego niedobór [38].

Wnioski

1. Niedobory siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) i testosteronu są niezależnie związane z otyłością i insulinoopornością u mężczyzn
2. Wskaźnik talia/biodro (WHR) lepiej odzwierciedla u mężczyzn wpływ niedoboru androgenów na otyłość i skład ciała niż wskaźnik masy ciała (BMI)

Piśmiennictwo

1. Marin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;12:441-453
2. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM et al. Testosterone, body composition and aging *J Endocrinol Invest* 1999;22:110-116
3. Abate N, Haffner SM, Garg A et al. Sex steroids hormones, upper obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4522-4527
4. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM et al. Sex hormones, body composition and aging *The Aging Male* 1999;2:8-15
5. Feldman HA, Longcope C, Derby C et al. 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
6. Philips OB. Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease. *Am J Med* 1978;65:7-11
7. Vermeulen A, Kaufman JM. Androgens and cardiovascular disease in men and women. *The Aging Male* 1998;1:35-50.

8. Reaven GM, Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
9. Lakka HM, Laksonen DE, Lakka TA et al. Metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:709-2716
10. Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002;90:19G-26G
11. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L et al. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentration in nondiabetic men. *Metabolism* 1994;43:599-603
12. Paolisso G, Ammendolas S, Rotondi M et al. Insulin resistance and advancing age: what role for dehydroepiandrosterone sulfate? *Metabolism* 1997;46:1281-1286
13. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:601-608
14. 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
15. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A Pathogenesis of the decreased androgens levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:997-1000
16. Haffner SM, Kennedy E, Gonzales C et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996;19:1138-41
17. Legro RS, Finegoot D, Dunaif A et al. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698
18. Schroeder ET, Zheng L, Ong MD et al. Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4863-4872
19. Wajchenberg BL, Gianello-Neo D, da Silva et al. Depot-specific hormonal characteristic of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2002;34:616-621
20. Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C et al. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. *Atherosclerosis* 1996;125:1-13
21. Kopelman PG Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-643
22. Gray A, Feldman HA, McKenley JB et al. 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
23. Fiels AE, Colitz GA, Willett WC et al. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1310-1316
24. Seidel J, Bjorntrop P., Sjostrom L et al. 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
25. Khaw K, Barrett-Connor Low endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epi* 1992;2:675-682
26. Bagatell CJ, Bremner WJ The effects of aging and testosterone on lipids and cardiovascular risk w: Bhasin A, Bagatell CJ, Bremner WJ Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3435-3448
27. Hsieh CC, Sogmorello LB, Lipworth L et al. Predictors of sex hormone levels among the elderly *J Clin Epidemiol* 1998;51: 837-841
28. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2618-2623
29. Haffner SM, Karhapaa P, Mykkanen L et al. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes* 1994;43:212-219
30. Haffner SA, Valdez RA, Stern MP et al. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;37:643-649
31. Vermeulen A, Verdonck I, Kaufman JM et al. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672
32. Nestler JE, Whitfield, JB, Williams TY et al. Genetics of serum dehydroepiandrosterone sulfate and its relationship to insulin in a population-based cohort of twin subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:682-686
33. Rabijewski M, Kubuj M, Zgliczyński S. Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem. *Endokrynologia Polska* 2003;3(54):293-300
34. Jędrzejuk D, Mędraś M, Milewicz A et al. Dehydroepiandrosterone replacement in healthy men with age-related decline of DHEA-S: effects on fat distribution, insulin sensitivity and lipid metabolism. *The Aging Male* 2003;6:151-156
35. Morales AJ, Lolan JJ, Nelson JC et al. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women in advanced age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1360-1367
36. Arlt W, Haas J, Callies F et al. Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 2170-2176
37. Kawano H, Yasue H, Kitagawa A et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3190-3195
38. Rabijewski M, Zgliczyński W Positive effects of dhea therapy on insulin resistance and lipids in men with angiographically verified coronary heart disease – preliminary study
39. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG et al. Dehydroepiandrosterone: the „missing link“ between hyperinsulinemia and atherosclerosis? *FASEB J* 1992;6:3073-3075