

## تعیین قدرت پیش‌بینی بروز سندرم متابولیک توسط سطح سرمی تستوسترون تام، SHBG و نمایه‌ی تستوسترون آزاد در مردان ۲۰ ساله و بیشتر: مطالعه‌ی قند و لیپید تهران

دکتر زری ثابت، دکتر عطیه آموزگار، دکتر مهدی هدایتی، دکتر فریدون عزیزی

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵،

دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** سندرم متابولیک به دلیل ارتباط آن با دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی بسیار مورد توجه است. یافته‌های متناقضی در مورد نقش هورمون‌های جنسی در پاتوژنز سندرم متابولیک وجود دارد. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط تستوسترون تام، نمایه‌ی تستوسترون آزاد و SHBG سرم با بروز سندرم متابولیک بر اساس دو معیار IDF و ATP III بود. **مواد و روش‌ها:** از میان جمعیت شرکت‌کننده در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران، ۸۳۶ مرد ۲۰-۸۰ ساله که بر اساس دو معیار ATP III و IDF فاقد سندرم متابولیک بودند، به مدت ۶/۵ سال پیگیری شدند. شانس بروز سندرم متابولیک بر اساس هر دو معیار به طور جداگانه قبل و بعد از تعدیل عوامل مداخله‌گر اعم از سن، فعالیت بدنی، مصرف سیگار، سطح تحصیلات، قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید و HDL-C سرم، دور کمر و فشارخون سیستولی و دیاستولی با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک در هر دو گروه محاسبه شد و ارتباط آن با سطح سرمی تستوسترون و SHBG و نمایه‌ی تستوسترون آزاد تعیین شد. **یافته‌ها:** سن افراد شرکت‌کننده  $38 \pm 9$  سال بود. پس از ۶/۵ سال، ۱۳۱ مرد (۱۵٪) بر اساس معیار ATP III و ۲۰۷ مرد (۲۴٪) بر اساس معیار IDF به سندرم متابولیک مبتلا شدند. بعد از تعدیل عوامل مداخله‌گر فقط در یک سوم تحتانی غلظت سرمی، تستوسترون تام با سطح سرمی بر اساس هر دو معیار سندرم متابولیک تری‌گلیسرید سرم ارتباط معنی‌دار داشت ( $CI = 1/02-2/5$  و  $OR = 1/6$ ). بر اساس معیار ATP III، همبستگی معنی‌داری بین نمایه‌ی تستوسترون آزاد و SHBG با سندرم متابولیک وجود نداشت و تستوسترون تام در یک سوم تحتانی غلظت هورمون در صورت تعدیل با دور کمر پیش‌بینی‌کننده‌ی سندرم متابولیک نبود ( $CI = 0/9-2/5$  و  $OR = 1/34$ ). بر اساس معیار IDF، SHBG بعد از تعدیل با مؤلفه تری‌گلیسرید در یک سوم تحتانی غلظت هورمونی پیش‌بینی‌کننده سندرم متابولیک نبود ( $CI = 0/9-2/5$  و  $OR = 1/5$ ) و تستوسترون تام هم در صورت تعدیل با مؤلفه‌ی دور کمر پیش‌بینی‌کننده‌ی سندرم متابولیک بر اساس معیار IDF نبود ( $CI = 0/9-2/3$  و  $OR = 1/45$ ). **نتیجه‌گیری:** داده‌های ما، تئوری کمبود آندروژن‌ها در پیش‌بینی سندرم متابولیک بر اساس معیار ATP III و یا IDF را تأیید نکرد. یافته‌ها مؤید آن است که کمبود آندروژن‌ها در سندرم متابولیک ممکن است حاصل کنترل ضعیف تری‌گلیسرید سرم و افزایش دور کمر باشد.

**واژگان کلیدی:** سندرم متابولیک، ATP III، IDF، هورمون‌های جنسی، تستوسترون تام، نمایه‌ی تستوسترون آزاد، SHBG

دریافت مقاله: ۸۸/۳/۱۳ - دریافت اصلاحیه: ۸۸/۴/۲ - پذیرش مقاله: ۸۸/۴/۸

## مقدمه

آگاهی‌های لازم نسبت به اهداف ورود به مطالعه، رضایت کتبی دریافت شد.

همه‌ی شرکت‌کنندگان به صورت خصوصی و چهره به چهره توسط یک فرد آموزش‌دیده مصاحبه شدند و به پرسش‌هایی درباره‌ی سابقه خانوادگی دیابت، فشارخون، اختلال‌های چربی و یا استفاده از داروهای مربوط پاسخ دادند.

وزن افراد با حداقل پوشش و بدون کفش با ترازوی دیجیتال با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری و ثبت شد. قد با متر نواری در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش در حالی که کتف‌ها در شرایط عادی قرار داشتند و با دقت یک سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. دور کمر در باریک‌ترین ناحیه در حالی که فرد در انتهای بازدم طبیعی خود قرار داشت اندازه‌گیری شد. نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)<sup>ii</sup> به صورت خارج قسمت وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد.

فشارخون دو بار بعد از آن که بیمار ۱۵ دقیقه در وضعیت نشسته آرام گرفت، اندازه‌گیری و میانگین هر اندازه‌گیری به عنوان فشارخون بیمار گزارش شد.

از همه‌ی افراد بعد از ۲۴-۱۲ ساعت ناشتایی نمونه‌ی خون بین ساعت‌های ۹-۷ صبح گرفته شد. از دستگاه اتوآنالیزور سلکترامی ۲ (Vital Scientific, Span kerven, هلند) برای اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی استفاده شد. قندخون ناشتا در روز نمونه‌گیری به روش کالریمتری آنزیمی با گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد، تغییرات CV درون و برون آزمون آن ۲/۵٪ درصد بود. برای اندازه‌گیری لیپیدها از کیت‌های کلاسترول تام و تری‌گلیسرید استفاده شد (شرکت پارس آزمون، ایران). با استفاده از روش‌های کالریمتری آنزیمی تری‌گلیسرید با گلیسرول فسفات‌اکسیداز و HDL-C با رسوب دادن لیپوپروتئین‌های  $\beta$  در اثر اسید فسفوتنگستیک اندازه‌گیری شدند. ضریب تغییرات درون و برون آزمون برای HDL-C به ترتیب ۲٪ و ۰/۵٪ و برای تری‌گلیسرید به ترتیب ۱/۶٪ و ۶٪ بود.

هورمون‌های جنسی بر نمونه‌های فریزر شده که در بین سال‌های ۱۳۷۷-۱۳۸۰ نمونه‌گیری و در دمای C ۷۸۰- نگهداری شده بود، در سال ۱۳۷۸-۱۳۷۷ در آزمایشگاه پژوهشکده‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی اندازه‌گیری شد. تستوسترون تام با روش EIA و

سندرم متابولیک به دلیل ارتباط آن با بروز دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی حایز اهمیت است.<sup>۲۱</sup> پاتورژن‌های مطرح آن شامل چاقی، میزان فعالیت بدنی، عوامل تغذیه‌ای و ژنتیک است. با افزایش سن سطح تستوسترون سرم در مردان به تدریج کاهش می‌یابد که ممکن است با افزایش توده‌ی چربی، کاهش توده‌ی بدون چربی، اختلال‌ها چربی، مقاومت به انسولین و اختلال متابولیسم گلوکز همراه باشد.<sup>۲</sup> بعضی مطالعه‌ها اپیدمیولوژیک ارتباط بین هورمون‌های جنسی، دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی - عروقی را مطرح کرده‌اند.<sup>۲۳</sup> تجویز تستوسترون به مردان مسنی که سطح پایین‌تری از تستوسترون نسبت به افراد جوان‌تر داشتند، باعث افزایش توده‌ی بدون چربی و کاهش توده چربی بدن، کلسترول تام و LDL-C بدون تأثیر بر روی HDL-C سرم می‌شود.<sup>۲۴</sup> بعضی مطالعه‌های مقطعی<sup>v</sup> و طولی<sup>h</sup> ارتباط بین تستوسترون و SHBG<sup>i</sup> سرم را با متابولیک سندرم مطرح کرده‌اند اما تاکنون مطالعه‌ای بر اساس دو تعریف ATP III، IDF به طور همزمان انجام نشده است.

با توجه به کوهورت بزرگ قند و لیپید تهران و دسترس بودن تعداد زیاد نمونه، بر آن شدیم تا ارتباط هورمون‌های جنسی با سندرم متابولیک را در جمعیت مردان ایرانی، بررسی کنیم.

## مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی قند و لیپید تهران یک مطالعه‌ی آینده‌نگر است که در منطقه‌ی ۱۳ شهر تهران (شرق تهران) در سال ۱۳۷۷ آغاز شد. فاز اول آن یک مطالعه‌ی مقطعی بود و از اسفند ۱۳۷۷ تا شهریور ۱۳۸۰ به طول انجامید. جامعه‌ی هدف در این مطالعه همه‌ی افراد سه ساله و بالاتر ساکن منطقه‌ی ۱۳ تهران بود که به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای انتخاب شدند. جمعیت شرکت‌کنندگان در مطالعه، ۱۵۰۰۵ نفر بود. درصد خام پاسخ‌گویی ۵۷/۵٪ بود. کمیته‌ی تحقیق پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز دانشگاه شهید بهشتی طراحی مطالعه را مورد تأیید قرار داد و از شرکت‌کنندگان بعد از ارایه‌ی

ii- Body Mass Index

i- Sex Hormone Binding Globulin

ناقص، این تعداد به ۱۶۰۰ نفر کاهش یافت. ۵۵۸ نفر به دلیل عدم احراز معیارهای ورود به مطالعه و ۱۸۸ نفر به دلیل وجود سرم فریز شده‌ی کمتر از دو نمونه و ۱۸ نفر به دلیل ناقص بودن داده‌های سندرم متابولیک در فاز سوم مطالعه حذف شدند و در نهایت، مطالعه در ۸۳۶ مرد با سن بیشتر و مساوی ۲۰ سال انجام شد.

تفاوت بین داده‌های بالینی و آزمایشگاهی پایه و کسانی که طی پیگیری ۶ ساله بر اساس معیارهای ATP III و IDF به طور جداگانه به سندرم متابولیک مبتلا شدند در ابتدا توسط آزمون کولموگروف - اسمیرونوف آزمون شد. برای داده‌هایی که توزیع نرمال داشتند مثل قندخون ناشتا، دور کمر، نمایه‌ی توده‌ی بدن و سن از آزمون تی استفاده شد. برای داده‌هایی که توزیع نرمال نداشتند مثل تری‌گلیسرید و HDL-C سرم، فشارخون سیستولی و دیاستولی، سطح سرمی SHBG، تستوسترون تام و نمایه‌ی تستوسترون آزمون من‌ویتنی انجام شد و به صورت میانه ( $> 75\%$ ) و ( $< 25\%$ ) نمایش داده شد. داده‌هایی که به صورت کیفی تعریف شدند مثل مصرف سیگار، میزان فعالیت بدنی، میزان ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی و سطح تحصیلات با استفاده از آزمون مجذور خی به صورت درصد نمایش داده شد.

با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک برای ارزیابی میزان OR و (CI)  $95\%$  هر یک از عوامل خطر ساز سندرم متابولیک بر اساس معیارهای ATP III و IDF به طور جداگانه استفاده شد. متغیرهای غیروابسته شامل تستوسترون تام، SHBG سرم و نمایه‌ی تستوسترون بود. هر یک از هورمون‌های جنسی به صورت متغیر کیفی در سه سطح غلظت هورمونی گروه‌بندی شدند و یک سوم حداکثر غلظت هورمون به عنوان معرف در نظر گرفته شد. OR به ازای هر یک سوم تغییر در هورمون‌های جنسی ارابه شد. در مدل‌های رگرسیون لجستیک برای سن، مصرف سیگار (گه‌گاه یا روزانه در مقابل عدم مصرف سیگار)، فعالیت بدنی (متوسط و شدید در مقابل عدم فعالیت)، سطح تحصیلات (زیر دیپلم در مقابل بیشتر از دیپلم، دور کمر و نمایه‌ی توده‌ی بدن (کمتر و مساوی ۲۵ در مقابل بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع) و همه‌ی عوامل خطر ساز که در تعریف سندرم متابولیک IDF و ATP III به طور جداگانه

SHBG با روش الایزا با استفاده از کیت Diagnostic Biochem ساخت شرکت کانادا اندازه‌گیری شد. تستوسترون تام به ترتیب ضریب تغییرات درون و برون آزمون کمتر از  $9/6\%$  و  $8/5\%$  داشت و حساسیت در حد  $0/22$  نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. SHBG به ترتیب ضریب تغییرات درون و برون آزمون کمتر از  $8/6\%$  و  $11/6\%$  داشت و حساسیت در حد  $0/1$  نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. نمایه‌ی تستوسترون آزاد از طریق  $100 \times (\text{nmol/L}) / (\text{nmol/L})$  SHBG محاسبه شد.

فعالیت فیزیکی در صورتی که فرد به طور منظم و حداقل یک بار در هفته به ورزش و یا کار جسمی سخت مشغول باشد و علاوه بر آن حداقل سه بار در هفته به ورزش و یا کار سخت پرداخته باشد، به عنوان «فعالیت بدنی شدید» محسوب شد و اگر فرد سه بار در هفته ورزش یا کار سخت نداشت به عنوان «فعالیت بدنی متوسط» و در صورتی که فرد هیچ یک از دو فعالیت بالا را نداشت به عنوان عدم فعالیت بدنی محسوب شد. سطح تحصیلات کمتر و مساوی دیپلم و بیشتر از دیپلم و مصرف سیگار گه‌گاه یا روزانه در مقابل عدم مصرف سیگار تعریف شد.

سندرم متابولیک در معیار ATP III بر اساس حضور سه یا بیشتر از موارد زیر تعریف شد: قندخون ناشتا  $\leq 110$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، تری‌گلیسرید  $\leq 150$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، یا مصرف داروهای پایین‌آورنده‌ی تری‌گلیسرید، HDL-C  $\geq 40$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا مصرف داروهای لیپیدی و فشارخون  $\leq 130/85$  میلی‌متر جیوه بر لیتر یا مصرف داروهای پایین‌آورنده‌ی فشارخون و دور کمر  $\leq 102$  سانتی‌متر تعریف شد و سندرم متابولیک در معیار IDF بر اساس حضور دور کمر  $\leq 94$  سانتی‌متر با حداقل دو مورد از موارد زیر تعریف شد. قند خون ناشتا  $\leq 100$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا مصرف داروهای پایین‌آورنده‌ی قندخون، تری‌گلیسرید  $\leq 150$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا مصرف داروهای پایین‌آورنده‌ی تری‌گلیسرید، HDL-C  $\geq 40$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا مصرف داروهای کاهنده‌ی لیپید و فشارخون  $\leq 130/85$  میلی‌متر جیوه یا مصرف داروهای پایین‌آورنده‌ی فشارخون.

در بین شرکت‌کنندگان مطالعه‌ی قند و لیپید تهران، ۴۳۹۷ مرد با سن بیشتر و مساوی ۲۰ سال حضور داشتند که بر اساس معیارهای ورود به مطالعه و پس از حذف داده‌های

تعریف شد و سپس برای هر یک از تعاریف به طور جداگانه عملیات تعدیل انجام شد.

از بین مردان (۰/۳۴) ۳۳۶ نفر آموزش‌های بهداشتی را در فاصله‌ی زمانی سه سال بعد از شروع مطالعه دریافت کردند سپس ارتباط متغیر آموزش بهداشتی با سندرم متابولیک توسط آزمون Cross-tab ارزیابی شد و به دلیل عدم مشاهده‌ی ارتباط معنی‌دار از مدل تعدیل حذف شد. از طرف دیگر، از آن‌جا که مبتلایان به بیماری‌های قلبی - عروقی چون درصد پایینی را شامل می‌شدند (۰/۷٪) از مدل تعدیل حذف شد و مؤلفه‌ی نمایه‌ی توده‌ی بدن نیز از آن‌جا که در تعدیلات مانند دور کمر عمل می‌کرد، از مؤلفه‌های تعدیل حذف شد. در نهایت، از مدل رگرسیون لجستیک برای ارزیابی اثر هورمون‌های جنسی در پیش‌آگهی سندرم متابولیک بر اساس معیارهای ATP III و IDF به طور جداگانه با استفاده از OR و CI ۹۵٪ استفاده شد.

متغیرهای غیروابسته شامل تستوسترون تام، نمایه‌ی تستوسترون و SHBG سرم بود و برای تعدیل در مدل‌های رگرسیون، پنج مدل طراحی شد که شامل: مدل ۱- بدون تعدیل، مدل ۲- تعدیل با سن، مدل ۳- تعدیل با سن، فعالیت بدنی، مصرف سیگار، سطح تحصیلات، مدل ۴- تعدیل با مدل ۳ به علاوه دور کمر، مدل ۵- تعدیل با مدل ۴ به علاوه تری‌گلیسرید، HDL-C و قندخون ناشتای سرم و فشارخون سیستولی و دیاستولی. داده‌های زمانی با  $P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شدند و همه‌ی آنالیزها با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ انجام شد.

## یافته‌ها

ویژگی‌های ۸۳۶ مرد بیشتر و مساوی ۲۰ ساله که بر اساس معیارهای IDF و ATP III فاقد سندرم متابولیک بودند در جدول ۱ نشان داده شده است. متوسط سن شرکت‌کنندگان ۴۱ سال بود. حدود ۳۶/۴٪ افراد سیگاری بودند ۷۹٪ تحصیلات زیر دیپلم و ۵۶/۵٪ نمایه‌ی توده‌ی بدن  $\geq 25$  کیلوگرم بر متر مربع داشتند. با افزایش سن، سطح تستوسترون تام از سن ۲۰ سالگی به طور پیشرونده‌ای تا سن ۵۰ سالگی و نمایه‌ی تستوسترون آزاد با  $P < 0/001$  به طور معنی‌داری کاهش یافتند. SHBG سرم از سن ۴۰ سالگی با افزایش سن، افزایش نشان داد (نمودار ۱).

جدول ۱- مشخصات مردان با سن بیشتر و مساوی ۲۰ سال، فاقد سندرم متابولیک بر اساس معیار ATP III در شروع مطالعه‌ی قند و لیپید تهران

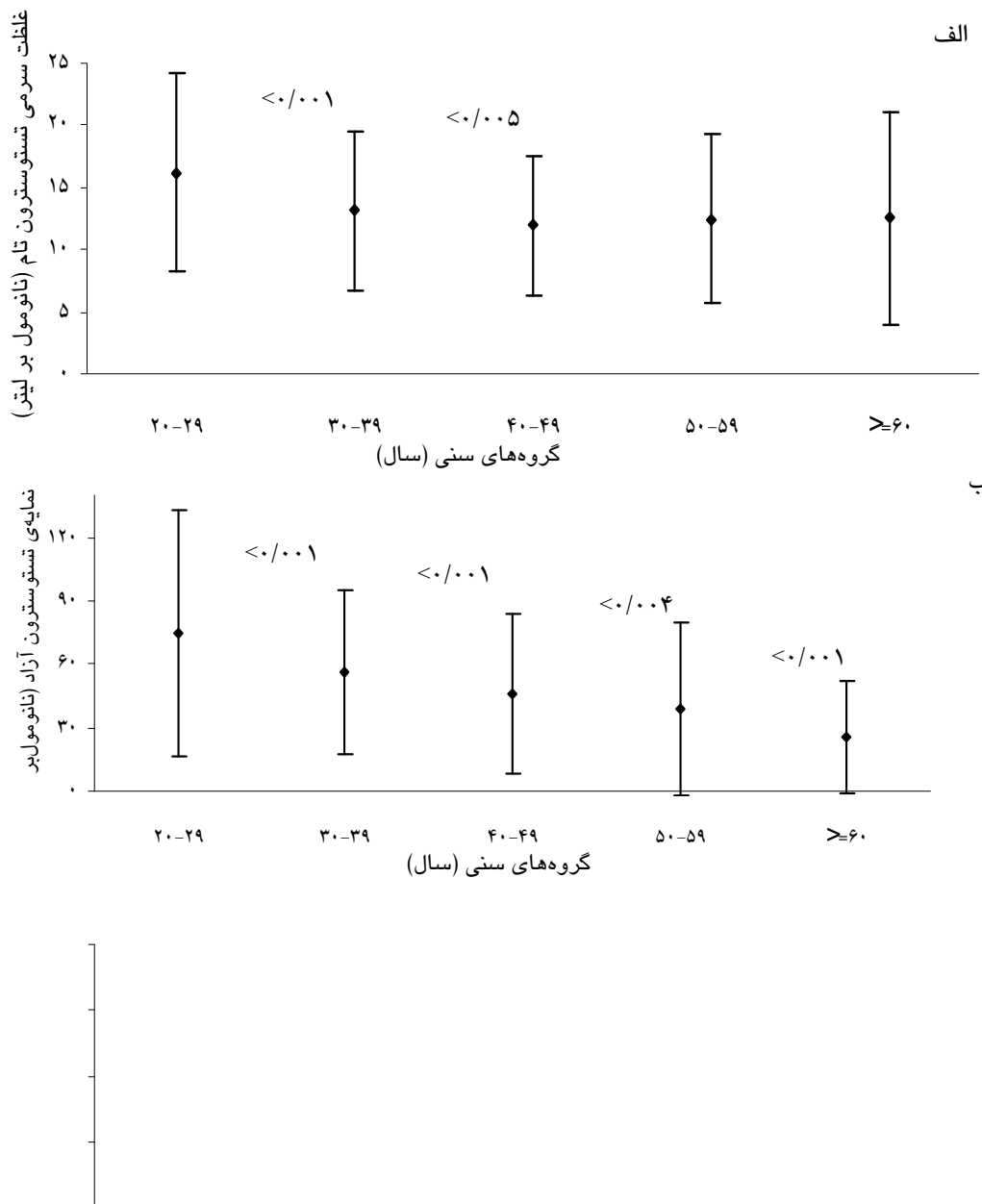
تعداد	۸۳۶
میان‌ه‌ی سن (سال)	۳۸ (۳۱-۵۰)*
فعالیت بدنی (درصد)	
- خیلی فعال	۱۷/۸
- فعالیت متوسط	۱۷/۵
- بدون فعالیت	۶۴/۲
افراد سیگاری (درصد)	۲۶/۴
افراد مبتلا به بیماری قلبی (درصد)	۰/۷
سطح تحصیلات (درصد)	
- کمتر از دیپلم	۷۹/۶
- بیشتر از دیپلم	۲۰/۴
میان‌ه‌ی فشارخون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	(۱۰۵-۱۲۱)
	۱۱۳
میان‌ه‌ی فشارخون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	(۶۹-۸۰)
متوسط دور کمر (سانتی‌متر)	۸۴±۹/۵†
متوسط نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۴/۵±۲/۴†
≥۲۵ (درصد)	۵۶/۸
≥۲۵ (درصد)	۴۳/۲
متوسط قندخون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۸۸±۸/۵†
میان‌ه‌ی سطح سرمی HDL-C (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۳۹ (۳۵-۴۶)
میان‌ه‌ی سطح سرمی تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۲۶ (۹۳-۱۷۳)
میان‌ه‌ی تام تستوسترون سرم (نانومول بر لیتر)	۱۱ (۹-۱۴)
میان‌ه‌ی نمایه‌ی تستوسترون آزاد	۳۹ (۲۵-۶۲)
میان‌ه‌ی سطح سرمی SHBG (نانومول بر لیتر)	۳۱ (۲۰-۴۳)

\* اعداد داخل پرانتز نشان‌دهنده‌ی فاصله‌ی بین چارکی (IQT) است؛ † نماینده‌ی انحراف معیار است.

بعد از ۶/۵ سال پیگیری، ۱۳۱ نفر (۱۵٪) بر اساس معیار ATP III، ۲۰۷ نفر (۲۴٪) بر اساس معیار IDF به سندرم متابولیک مبتلا شدند. بر اساس هر دو معیار، گروهی که به سندرم متابولیک شدند فشارخون سیستولی، دیاستولی، تری‌گلیسرید، HDL-C، دور کمر و نمایه‌ی توده‌ی بدن بالاتری داشتند اما سن، مصرف سیگار، سطح تحصیلات و

دو گروه تفاوت معنی‌دار داشت و بر اساس معیار IDF، سطح سرمی تستوسترون تام ( $P=0/002$ ) و سطح سرمی SHBG ( $P<0/001$ ) بین دو گروه تفاوت معنی‌دار داشت. (جدول ۲).

قندخون ناشتا بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. فقط در گروهی که بر اساس معیار ATP III به سندرم متابولیک مبتلا شدند فعالیت بدنی کمتر بود ( $P=0/04$ ). بر اساس معیار ATP III، فقط سطح سرمی تستوسترون تام ( $P=0/02$ ) بین



نمودار ۱- تغییرات هورمون‌های جنسی با افزایش سن. الف) میانگین  $\pm$  انحراف معیار غلظت سرمی تستوسترون تام به طور پیش‌رونده‌ای از سن ۲۰ سالگی با  $P<0/005$  تا سن ۵۰ سالگی کاهش می‌یابد و بعد از سن ۵۰ سالگی روند کاهش آهسته می‌شود و از نظر آماری معنی‌دار نیست. ب) میانگین  $\pm$  انحراف معیار نمایه‌ی تستوسترون آزاد به طور پیش‌رونده‌ای با  $P<0/001$  از سن ۲۰ سالگی شروع به کاهش می‌کند و این کاهش در تمام گروه‌های سنی از نظر آماری قابل ملاحظه است؛ ج) میانگین  $\pm$  انحراف معیار غلظت سرمی SHBG سرم از سن ۴۰ سالگی با  $P<0/001$  به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد، این افزایش در سن زیر ۴۰ سالگی قابل ملاحظه نیست.

جدول ۲- مقایسه‌ی پایه‌ای مردانی که طی ۶/۵ سال پیگیری بر اساس معیار ATP III و IDF به سندرم متابولیک مبتلا شدند با گروهی که سالم ماندند

ویژگی افراد در فاز ۱	افرادی که بر اساس معیار ATP III در فاز ۳ مبتلا به سندرم متابولیک شدند	افرادی که بر اساس معیار IDF در فاز ۳ مبتلا به سندرم متابولیک شدند
تعداد (درصد)	۱۳۱ (۱۵)	۲۰۷ (۲۴)
میان‌هی سن (سال)	۳۸ (۲۲-۵۰)	۴۰ (۳۲-۴۹)
فعالیت بدنی (درصد)		
- خیلی فعال	۱۲/۴	۱۴/۶
- فعالیت متوسط	۲۱/۷	۱۸/۹
- بدون فعالیت	۶۵/۹	۶۶/۵
افراد سیگاری (درصد)	۲۸/۵	۲۹/۵
افراد مبتلا به بیماری قلبی (درصد)	۰/۸	۰/۵
سطح تحصیلات (درصد)		
- کمتر از دیپلم	۸۰	۸۰/۸
- بیشتر از دیپلم	۱۹/۷	۱۹/۲
میان‌هی فشارخون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۷ (۱۱۰-۱۲۳)†	۱۱۵ (۱۰۷-۱۲۳)‡
میان‌هی فشارخون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۶ (۷۱-۸۲)§	۷۶ (۷۰-۸۲)†
متوسط دور کمر (سانتی‌متر)	۸۹±۹†‡	۸۹±۷/۶†‡
متوسط نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶±۳†‡	۲۶±۳/۵†‡
≥۲۵ (درصد)	۳۹/۷	۵۷
≥۲۵ (درصد)	۶۰/۳	۷/۷
متوسط قندخون ناشتای سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۸۹±۹/۶†	۸۹±۸/۳†
میان‌هی HDL-C سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۳۹ (۳۲-۴۲)‡	۳۵ (۳۲-۴۲)‡
میان‌هی تری‌گلیسرید سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۴۶ (۱۱۲-۲۱۴)‡	۱۴۷ (۱۱۵-۲۲۰)‡
میان‌هی تستوسترون تام سرم (نانومول بر لیتر)	۱۰ (۹-۱۱)¶	۱۰ (۲۳-۳۸)¶
میان‌هی اندکس تستوسترون آزاد	۳۹ (۲۶-۵۷)	۴۱ (۲۷-۶۴)
میان‌هی SHBG سرم (نانومول بر لیتر)	۳۱ (۱۹-۴۰/۸)	۲۷ (۲۷-۶۴)‡

\* اعداد داخل پرانتز نشان‌دهنده‌ی بین چارکی (IQT) است؛ † نماینده‌ی انحراف معیار است. ‡ P ≤ ۰/۰۰۱؛ § P ≤ ۰/۰۵؛ ¶ P ≤ ۰/۰۱؛ †† P ≤ ۰/۰۱.

فعالیت فیزیکی، مصرف سیگار، سطح تحصیلات، تری‌گلیسرید، HDL-C، قندخون ناشتا، فشارخون سیستولی و دیاستولی و دور کمر، حدود ۱/۶ برابر باعث افزایش تری‌گلیسرید سرم می‌شد (OR = ۱/۶ و CI = ۱-۲/۵).

ارتباط هورمون‌های جنسی با هر یک از مؤلفه‌های سندرم متابولیک با رگرسیون لجستیک ارزیابی و در جدول ۳ نشان داده شده است. بر اساس هر دو معیار ATP III و IDF فقط سطح سرمی SHBG در یک سوم تحتانی غلظت هورمون، بعد از تعدیل با کل عامل‌های مداخله‌گر اعم از سن،

جدول ۳- نسبت خطر (Odd's Ratio) با تعدیل\* برای تعیین خطر هر یک از مؤلفه‌های سندرم متابولیک بر اساس معیار ATP III و IDF با یک سوم تحتانی غلظت سرمی هورمون‌های جنسی

یک سوم تحتانی غلظت سرمی SHBG (نانومول بر لیتر)	یک سوم تحتانی سطح نمایه‌ی تستوسترون آزاد	یک سوم تحتانی غلظت سرمی تستوسترون تام (nmol/L)	عوامل خطر ساز بر اساس معیار ATP III
۱/۲ (۰/۷-۱/۹)	۱/۸ (۰/۸-۲)	۱/۱۳ (۰/۶-۲/۱)†	دور کمر $\leq 102$ سانتی‌متر
۱/۶ (۱-۲/۵)‡	۰/۸ (۰/۴-۱/۲)	۱/۳۹ (۰/۹-۲/۱)	تری‌گلیسرید $\leq$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر ۱۵۰ یا مصرف دارو
۱/۳۸ (۰/۸-۲/۲)	۰/۸ (۰/۵-۱/۲۸)	۱/۴۲ (۰/۹-۲/۲)	HDL-C $> 240$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر
۱/۱ (۰/۵-۲/۴)	۰/۸ (۰/۴-۱/۷)	۰/۷ (۰/۳-۱/۶)	قندخون ناشتا $\leq 110$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا مصرف دارو
۰/۶ (۰/۳-۱/۴)	۱/۱ (۰/۵-۲/۲)	۰/۷ (۰/۳-۱/۳)	فشارخون $\leq 130/80$ میلی‌متر جیوه یا مصرف دارو
			<b>عوامل خطر ساز بر اساس معیار IDF</b>
۱/۱۲ (۰/۶-۱/۸)	۰/۸ (۰/۴-۱/۵)	۰/۹ (۰/۶-۱/۵)	دور کمر $\leq 94$ سانتی‌متر
۱/۶ (۱-۲/۵)‡	۰/۸ (۰/۵-۱/۲۸)	۱/۳۹ (۰/۹-۲/۱)	تری‌گلیسرید $\leq 150$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا مصرف دارو
۱/۳۸ (۰/۸-۲/۲)	۰/۸ (۰/۵-۱/۳)	۱/۵ (۰/۸-۲/۶)	HDL-C $> 40$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا مصرف دارو
۱/۱ (۰/۵-۲/۴)	۰/۸ (۰/۴-۱/۷)	۰/۵ (۰/۶-۴/۱)	قندخون ناشتا $\leq 110$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا مصرف دارو
۰/۹ (۰/۵-۱/۷)	۱/۱ (۰/۵-۲/۲)	۰/۷ (۰/۳-۱/۳)	فشارخون $\leq 130/80$ میلی‌متر جیوه یا مصرف دارو

\* تعدیل با سن، فعالیت بدنی، سطح تحصیلات، مصرف سیگار، دور کمر، قندخون ناشتا، تری‌گلیسرید، HDL-C سرم، و فشارخون سیستولی و دیاستولی؛ † اعداد داخل پرانتز ضریب اطمینان را نشان می‌دهند، ‡  $P < 0.01$ .

است. بر اساس معیار ATP III فقط تستوسترون تام در شرایط خام حدود ۱/۷ برابر باعث افزایش خطر می‌شد ولی بعد از تعدیل با مؤلفه‌ی دور کمر در مدل ۴ دیگر پیش‌بینی کننده‌ی سندرم متابولیک نبود ( $CI = 0.9-2.5$  و  $OR = 1.5$ ).

بر اساس معیار IDF، تستوسترون تام در شرایط خام حدود ۱/۷ برابر پیش‌بینی کننده‌ی سندرم متابولیک است ولی بعد از تعدیل با دور کمر، پیش‌بینی کننده‌ی سندرم متابولیک نبود ( $CI = 0.9-2.3$  و  $OR = 1.5$ ).

SHBG سرم در یک سوم تحتانی غلظت هورمون حدود ۱/۸-۲/۳ برابر پیش‌بینی کننده‌ی سندرم متابولیک بود ولی

در حالی که تستوسترون تام در یک سوم تحتانی غلظت هورمونی، بعد از وارد شدن مؤلفه‌ی تری‌گلیسرید در مدل‌های تعدیل، ارتباط معنی‌دار با افزایش تری‌گلیسرید سرم نداشت ( $CI = 0.9-2.1$  و  $OR = 1.4$ ).

تستوسترون تام و SHBG بعد از وارد شدن مؤلفه‌ی دور کمر، دیگر پیش‌بینی کننده‌ی افزایش دور کمر بر اساس هر دو معیار ATP III و IDF نبود.

نمایه‌ی تستوسترون آزاد با هیچ یک از مؤلفه‌های سندرم متابولیک ارتباط معنی‌دار نداشت. ارتباط هورمون‌های جنسی با سندرم متابولیک بر اساس هر دو معیار ATP III و IDF در ۵ مدل رگرسیون لجستیک در جدول ۴ نشان داده شده

بعد از تعدیل با مؤلفه‌ی تری‌گلیسرید در مدل ۵ دیگر  
پیش‌بینی‌کننده‌ی سندرم متابولیک نبود.  
نمایه‌ی تستوسترون آزاد در پیش‌بینی سندرم متابولیک  
دخیل نبود (جدول ۴).

جدول ۴- نسبت خطر (Odd's Ratio)\* برای سندرم متابولیک بر اساس معیار ATP III و IDF طی ۶/۵ سال پیگیری مردان با یک سوم تحتانی سطح سرمی هورمون‌های جنسی در ۸۳۶ مرد که در شروع مطالعه‌ی قند و لیپید تهران فاقد سندرم متابولیک بودند

یک سوم تحتانی غلظت سرمی SHBG (نانومول بر لیتر)	یک سوم تحتانی سطح اندکس تستوسترون آزاد	یک سوم تحتانی غلظت سرمی تستوسترون تام (nmol/L)	
سندرم متابولیک بر اساس معیار ATP III			
۱/۳۲(۰/۸-۲/۱)	۱/۲۳(۰/۷-۱/۹)	۱/۶۹(۱/۰۴-۲/۷)†	مدل اول
۱/۴۴(۰/۸۷-۲/۴۱)	۱/۲۲(۰/۷-۲/۰۷)	۱/۷(۱/۰۳-۲/۸)†	مدل دوم
۱/۴۶(۰/۸-۲/۴)	۱/۳(۰/۷-۲/۱۶)	۱/۷(۱/۱-۲/۹)†	مدل سوم
۰/۹۵(۰/۵-۱/۶)	۱/۵۴(۰/۸-۲/۷)	۱/۳۷(۰/۸-۲/۳)	مدل چهارم
۰/۸۶(۰/۵-۱/۵)	۱/۵۷(۰/۹-۲/۷)	۱/۳۴(۰/۸-۲/۳)	مدل پنجم
سندرم متابولیک بر اساس معیار IDF			
۲/۳(۱/۱۵-۳/۴)§	۰/۸(۰/۵-۱/۱)	۱/۷۷(۱/۱۹-۲/۶)‡	مدل اول
۲/۴۴(۱/۶-۳/۷)§	۰/۸(۰/۵-۱/۲)	۱/۹۳(۱/۳-۲/۹)‡	مدل دوم
۲/۵۸(۱/۶۴-۴/۰۵)§	۰/۸(۰/۵-۱/۲)	۲(۱/۳۴-۳)‡	مدل سوم
۱/۶(۱/۰۲-۲/۶)‡	۰/۹(۰/۶-۱/۵)	۱/۵(۰/۹-۲/۳)	مدل چهارم
۱/۵(۰/۹-۲/۵)	۱(۰/۶-۱/۶)	۱/۴۵(۰/۹-۲/۳)	مدل پنجم

\* داده‌ها بر اساس OR و ضریب اطمینان ۹۵٪ نشان داده شده‌اند. مدل ۱: بدون تعدیل، مدل ۲: تعدیل با سن؛ مدل ۳: تعدیل با فعالیت بدنی، مصرف سیگار، سطح تحصیلات و سن، مدل ۴: مدل ۳ به علاوه دور کمر، مدل ۵: مدل ۴ به علاوه‌ی قندخون ناشتا، HDL-C و تری‌گلیسرید سرم و فشارخون سیستولی و دیاستولی؛ † P<۰/۰۰۵، ‡ P<۰/۰۱، § P<۰/۰۰۱.

## بحث

جنسی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک به علت افزایش دور کمر و تری‌گلیسرید سرم باشد.

مطالعه‌های مقطعی ارتباط معکوس سطح SHBG سرم را با چاقی ثابت کرده‌اند.<sup>۱۰،۹</sup> مطالعه‌ی ماساچوست که در مردان مسن و چاق انجام شد، ثابت کرد که چاقی باعث کاهش تستوسترون تام و آزاد، SHBG سرم طی ۹ سال پیگیری می‌شود.<sup>۹</sup> سؤال این است که چرا در مطالعه‌ی ما، سندرم متابولیک بر اساس معیار IDF با وجود تعدیل با دور کمر همچنان ارتباط معنی‌دار وجود داشت ولی بعد از تعدیل با تری‌گلیسرید سرم این ارتباط از بین می‌رفت.

در مطالعه‌ی کانادا ارتباط هورمون‌های جنسی اعم از تستوسترون، DHEA، آندروستن، آندروستندیون، استرون، استرادیول و SHBG بعد از تعدیل با چربی شکمی که توسط CT-Scan ارزیابی شده بود، به همراه لیپوپروتئین‌های سرم

این مطالعه در گروهی از مردان جمعیت بزرگ مطالعه‌ی قند و لیپید تهران که بر اساس معیار ATP III و IDF فاقد سندرم متابولیک بودند، انجام شد. بر اساس این مطالعه تستوسترون تام بعد از تعدیل با دور کمر پیش‌بینی‌کننده‌ی سندرم متابولیک بر اساس هر دو معیار نبود. SHBG در صورت عدم تعدیل با تری‌گلیسرید سرم فقط پیش‌بینی‌کننده‌ی سندرم متابولیک بر اساس معیار IDF بود. در این مطالعه، ارتباط هورمون‌های جنسی با هر یک از مؤلفه‌های سندرم متابولیک ارزیابی شد. بنابراین، فقط SHBG در یک سوم تحتانی غلظت هورمون باعث افزایش تری‌گلیسرید سرم بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بر اساس هر دو معیار شد. بنابراین، به نظر می‌رسد بخشی از کاهش هورمون‌های



زیرپوستی و به دنبال آن بهبود اختلال‌ها لیپید در این افراد می‌شود.<sup>۱۵،۱۶</sup> برخلاف مطالعه‌ی ما، در مطالعه‌ی فنلاند نشان داده شد که بعد از تعدیل با کل مؤلفه‌ها SHBG با  $2/65-$   $OR=1/67$  و  $CI=1/05$  و  $95\%$  و تستوسترون تام با  $2/7-$   $OR=1/07$  و  $CI=1/07$  و  $95\%$  پیش‌بینی کننده‌ی سندرم متابولیک است.<sup>۸</sup>

به هر حال، یک علت می‌تواند تفاوت‌های نژادی باشد به طوری که مطالعه‌ی بستون نشان داد که میزان شیوع سندرم متابولیک به ازای ۱ SD تغییر در هورمون‌های جنسی در مردان سفید پوست نسبت به سایر نژادها بیشتر پیش‌گویی‌کننده‌ی سندرم متابولیک است.<sup>۱۷</sup> دلیل دوم، شاید تفاوت وضعیت اقتصادی و اجتماعی در این میان مؤثر باشد. به طوری که در مطالعه‌ی در آمریکا اختلال‌ها جنسی در مردان با نژادهای مختلف و وضعیت اجتماعی - اقتصادی متفاوت ارزیابی شد. طبق این مطالعه، اختلال‌ها جنسی در مردان بعد از تعدیل با بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت، افسردگی، مصرف سیگار و الکل، فعالیت بدنی، مرتبط با وضعیت اقتصادی و اجتماعی بود.<sup>۱۸</sup> دلیل سوم، علل این تفاوت شاید حساسیت آزمون‌های آزمایشگاهی باشد که قادر به اندازه‌گیری حداقل تغییرات در سطح هورمون‌های جنسی نباشد. در مطالعه‌ی ما مانند بیشتر مطالعه‌ها هیچ ارتباط بین نمایه‌ی تستوسترون در پیش‌آگهی سندرم متابولیک بر اساس معیار ATP III و IDF مشاهده نشد.<sup>۷،۸</sup> به هر حال یک دلیل که سندرم متابولیک می‌تواند باعث هیپوگنادیسم شود، افزایش شیوع چاقی است. چرا که چاقی به ویژه چاقی شکمی یک عامل مقاومت به انسولین است.

در مطالعه‌های آزمایشگاهی *in vitro* در سلول‌های هپاتوم انسانی مشاهده شد که در صورت افزایش انسولین در محیط کشت، باعث کاهش تولید SHBG توسط سلول‌های کبدی می‌شود.<sup>۱۹</sup> بنابراین حدس زده می‌شود که شاید SHBG سرم یک مارکر مقاومت به انسولین باشد.<sup>۱۹</sup> با مطالعه در موش‌های هیپوگناد دیابتی علت هیپوگنادیسم کاهش ترشحات پایه و پالسی گنادوتروپین‌ها، کاهش پاسخ به GnRH، افزایش حساسیت به کنترل منفی آندروژن‌ها،<sup>۲۰،۲۱</sup> کاهش ترشح تستوسترون از سلول‌های لایدیک،<sup>۲۲</sup> افزایش سطح سیتوکین‌های انتهایی اعم از IL6 و  $TNF\alpha$ <sup>۲۳</sup> و افزایش فعالیت آروماتر در بافت چربی<sup>۲۵،۲۴</sup> مطرح شد.

بر اساس مطالعه‌ی ما که در ۸۳۶ مرد، با طیف سنی ۸۰-۲۰ سال انجام شد، به نظر می‌رسد در نژاد ایرانی با توجه به

(LDL-C، HDL-C، تری‌گلیسرید) بررسی شد و در نهایت، به این نتیجه رسیدند که فقط SHBG سرم حتی بعد از تعدیل با چربی شکم، رابطه‌ی معنی‌دار با لیپیدهای سرم دارد و بقیه‌ی هورمون‌های استروئیدی بعد از تعدیل با چربی دور شکم، همبستگی معنی‌دار با لیپیدهای سرم نداشتند.<sup>۱۱</sup>

در مطالعه‌ی مارتین و همکاران با تجویز اسید اولئیک نشان دار به ۲۷ مرد ۴۰-۶۵ ساله نشان دادند که چرخه‌ی گردشی تری‌گلیسرید در چربی شکمی بیش از ناحیه‌ی چربی زیرپوست ناحیه‌ی فمورال است و با تجویز تستوسترون، چرخه‌ی گردشی تری‌گلیسرید و فعالیت LDL-C در چربی شکمی سرعت زیادتری داشت و نتیجه گرفتند تستوسترون تأثیر قابل ملاحظه‌ای در متابولیسم چربی شکمی دارد.<sup>۱۲</sup>

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط تستوسترون تام بدون مؤلفه‌ی دور کمر حدود  $1/7$  برابر پیش‌بینی کننده‌ی سندرم متابولیک هم بر اساس معیار ATP III و هم بر اساس معیار IDF بود ولی با تعدیل دور کمر این همبستگی مشاهده نشد.

کاپلان و همکاران ثابت کردند که افزایش نمایه‌ی توده‌ی بدن در بیماران با و بدون سندرم متابولیک باعث کاهش قابل ملاحظه‌ی تستوسترون سرم می‌شود و در گروهی که تستوسترون سرم پایینی دارند، شروع دیابت یا اختلال تحمل گلوکز، نمایه‌ی توده‌ی بدن  $\geq 30$  کیلوگرم بر متر مربع و تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد اما با HDL-C سرم و فشارخون همبستگی معنی‌داری مشاهده نکردند. در مطالعه‌ی دیگر<sup>۴۹</sup> با بررسی ۲۱۶۲ مرد با سن بیشتر از ۴۵ سال با سطح تستوسترون سرم کمتر از ۳۰۰ نانوگرم بر دسی‌لیتر نشان دادند که فقط چاقی با  $OR=2/28$  و دیابت با  $OR=2/9$  در مقایسه با دیگر مؤلفه‌های سندرم متابولیک با تستوسترون کمتر از ۳۰۰ نانوگرم بر دسی‌لیتر معنی‌دار.<sup>۱۳</sup>

مولیگان و همکاران با تجویز رژیم کم‌کالری به بیماران مبتلا به سندرم متابولیک نشان دادند با کاهش وزن حدود  $16/3 \pm 4/5$  کیلوگرم، سطح SHBG سرم از  $27/6 \pm 11/9$  به  $48/1 \pm 23/5$  نانومول بر لیتر افزایش می‌یابد و تستوسترون آزاد از  $85 \pm 66$  به  $208 \pm 70$  پیکومول بر لیتر می‌رسد و بعد از گذشت چند ماه از این کاهش وزن سطح تستوسترون تغییری نکرد ولی سطح SHBG به  $23/6 \pm 12/9$  نانومول بر لیتر کاهش یافت اما از سطح پایه هنوز بالاتر بود.<sup>۱۴</sup>

مطالعه‌های دیگر مؤید آن است که تجویز تستوسترون کاهش چاقی شکمی افزایش توده‌ی ماهیچه‌ای و کاهش چربی

متابولیک، بر اساس هورمون‌های جنسی مردانه در ایران است. از دیگر نقاط قوت این مطالعه می‌توان به تعداد زیاد نمونه‌ها و در نظر گرفتن طیف وسیع سنی اشاره کرد. در نهایت، مطالعه‌ی ما نشان داد که علت هیپوگنادیسم در مردان مبتلا به سندرم متابولیک در جمعیت ایرانی افزایش تری‌گلیسرید سرم و افزایش دور کمر است و شاید با تصحیح این دو مؤلفه‌ی سندرم متابولیک، اختلال‌ها جنسی در مردان مبتلا به سندرم متابولیک کاهش یابد، به همین جهت توصیه می‌شود مطالعه‌های بیشتر در این زمینه انجام شود.

مدل‌های تعدیل در جدول ۴، تستوسترون تام کمتر از ۱۰/۲ و SHBG کمتر از ۲۳/۷ نانومول بر لیتر که معادل یک سوم تحتانی غلظت هورمون است به عنوان حد تحتانی هورمون‌های جنسی در نظر گرفته شود. در مطالعه‌های دیگر نیز سطح تستوسترون سرم کمتر از ۱۱ نانومول بر لیتر به عنوان حد تحتانی در نظر گرفته شده است.<sup>۲۶</sup> از کاستی‌های این مطالعه می‌توان عدم امکان اندازه‌گیری مجدد هورمون‌ها را در گروهی که سطح هورمون‌های جنسی در حد یک سوم تحتانی داشتند، عدم امکان تکرار آزمایش‌ها در آزمایشگاهی دیگر و عدم امکان اندازه‌گیری مستقیم تستوسترون آزاد ذکر کرد. با این وجود، این مطالعه‌ی جمعیتی، اولین مطالعه‌ی کوهورت برای پیش‌بینی سندرم

## References

1. Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 90:19G-26G.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
3. Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JH, Grobbee DE. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5076-86.
4. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004; 109 : 2074-9.
5. Page ST, Amory JK, Bowman FD, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, et al. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1502-10.
6. Wu FC, Farley TM, Peregoudov A, Waites GM. Effects of testosterone enanthate in normal men: experience from a multicenter contraceptive efficacy study. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. *Fertil Steril* 1996; 65: 626-36.
7. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2618-23.
8. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036-41.
9. Osuna JA, Gómez-Pérez R, Arata-Bellabarba G, Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch Androl* 2006; 52 :355-61.
10. Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstedt R. 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.
11. Tchernof A, Labrie F, Bélanger A, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, et al. Relationships between endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin and lipoprotein levels in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis* 1997; 133: 235-44.
12. Mårin P, Lönn L, Andersson B, Odén B, Olbe L, Bengtsson BA, et al. Assimilation of triglycerides in subcutaneous and intraabdominal adipose tissues in vivo in men: effects of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1018-22.
13. Kaplan SA, Meehan AG, Shah A. The age-related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J Urol* 2006; 176 :1524-8.
14. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762-9.
15. Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjöström L, Kvist H, Holm G, Lindstedt G, Björntorp P. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 991-7.
16. Marin P. Testosterone and regional fat distribution. *Obes Res* 1995; 3: 609S-12S.
17. Kupelian V, Hayes FJ, Link CL, Rosen R, McKinlay JB. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3403-10.
18. Kupelian V, Link CL, Rosen RC, McKinlay JB. Socioeconomic status, not race/ethnicity, contributes to

- variation in the prevalence of erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *J Sex Med* 2008; 5 :1325-33.
19. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 843-50.
20. Jackson FL, Hutson JC. Altered responses to androgen in diabetic male rats. *Diabetes*. 1984; 33: 819-24.
21. Chandrashekar V, Steger RW, Bartke A, Fadden CT, Kienast SG. Influence of diabetes on the gonadotropin response to the negative feedback effect of testosterone and hypothalamic neurotransmitter turnover in adult male rats. *Neuroendocrinology* 1991; 54 : 30-5.
22. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2636-41.
23. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 89-117.
24. Schneider J, Bradlow HL, Strain G, Levin J, Anderson K, Fishman J. Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 973-8.
25. Gray JM, Nunez AA, Siegel LI, Wade GN. Effects of testosterone on body weight and adipose tissue: role of aromatization. *Physiol Behav* 1979; 23: 465-9.
26. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 28-31.

## Original Article

# Predicting the Metabolic Syndrome According to Serum Total Testosterone, Free Testosterone Index and SHBG in Males Aged Over 20 Years: Tehran Lipid and Glucose (TLGS)

Sabet Z, Amouzegar A, Hedayati M, Azizi F

Endocrine Research Center, Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 03/06/2009, Accepted: 29/06/2009

### **Abstract:**

**Introduction:** In recent years, much attention has been focused on the metabolic syndrome and its association with development of non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and cardiovascular disease. Although androgen deficiency in men is associated with obesity, whether the deficiency predisposes to, or is a consequence of the syndrome is still unclear. This study aimed at assessing the association between low levels of total testosterone, the sex hormone binding globulin (SHBG) and free testosterone index, and development of the syndrome, based on ATP III and IDF criteria. **Materials and Methods:** We assessed 836 men, aged  $\geq 20$  years, participants of the Tehran Lipid Glucose Study, at baseline and over 6.5 years follow-up, according to both definitions for occurrence of metabolic syndrome, following adjustment for confounding factors such as age, physical activity, smoking, education, fasting plasma glucose, triglycerides, serum HDL-C, waist circumference, systolic and diastolic hypertension. Using logistic regression models, the association between serum total, free testosterone index and SHBG and metabolic syndrome was investigated. **Results:** After 6.5 years of follow-up, metabolic syndrome was found to have developed in 131 men and 207 men according to ATP III and IDF criteria respectively. Multiple logistic regression analysis showed an inverse relationship for total testosterone in the lower tertile concentration and serum triglycerides according to both criteria [odds ratio (OR)=1.6; 95% confidence interval (CI), 1.02-2.5]. According to ATP III criteria, adjustment of waist circumference eliminated most of the correlations between total testosterone and metabolic syndrome (OR=1.34, 95% CI (0.8-2.3), while SHBG and free testosterone index were not significantly associated with the syndrome. According to IDF criteria, statistical adjustment of waist circumference eliminated most of the correlations between total testosterone and metabolic syndrome [(OR=1.45, 95% CI (0.9-2.3)], and adjustment with triglycerides eliminated any correlation between SHBG and metabolic syndrome (OR=1.5, 95% CI (0.9-2.5). **Conclusion:** Our data do not support a predictive or causative role androgen deficiency in the development of metabolic syndrome according to ATP III and IDF definitions but do demonstrate that androgen deficiency may be consequence of the effect of poorly controlled triglycerides and increased waist circumference on, rather than a cause of, poor metabolic status.

**Keywords:** Metabolic Syndrome IDF and ATP III, Sex hormones, Total testosterone, SHBG, Free testosterone Index