

اثرات تستوسترون بر تست تحمل گلوکز در بیماران هیپوگنادیسم

دکتر مسعود امینی^{*} دکتر مهرداد حسین پور^{**}

* دانشیار رشته داخلی - دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان - مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

** پزشک عمومی - مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

چکیده

تست تحمل گلوکز در انسان تحت تأثیر عوامل و داروهای مختلف می‌باشد. این مطالعه اثرات ناشی از تستوسترون را بر این تست بررسی می‌کند.

۲۰ مرد مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنآدوتروپیک مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انتخاب شدند. موارد تستوسترون سرم بالای ۳ نانوگرم در دسی لیتر از مطالعه خارج شدند. موارد مشکوک ابتلا به بیماریهای سیستمیک از مطالعه خارج شدند. از هر بیمار تست تحمل گلوکز به روش استاندارد در دقایق صفر، ۳۰، ۶۰، و ۱۲۰ بعمل آمد. سپس بیماران یک تزریق عضلانی آمپول تستوسترون انانتات ۲۵۰ میلیگرمی دریافت کردند. یک هفته بعد از تزریق، مجدداً تست تحمل گلوکز و مقادیر تستوسترون بیماران اندازه‌گیری گردید. برای مقایسه از ۲۰ مرد سالم استفاده شد. مقادیر تستوسترون به روش رادیوایمنواسی با کیت کاوشیار و مقادیر قندخون با روش آنزیماتیک بررسی شدند. $P < 0/05$ معنی‌دار محسوب گردیده و مقادیر آزمایشگاهی به صورت خطای معیار \pm میانگین گزارش شدند.

مقادیر تستوسترون قبل و بعد از درمان کاهش معنی‌داری داشت. (قبل از مداخله $1/61 \pm 1/9$ ، بعد از مداخله $2/35 \pm 7/7$ نانوگرم در دسی لیتر، $P < 0/05$). مقادیر AUC نیز کاهش معنی‌داری را نشان داد. (قبل از مداخله: $102/6 \pm 652/5$ ، بعد از مداخله $149/3 \pm 748/9$ میلی مول در لیتر در دقیقه، $P < 0/02$).

تستوسترون در افراد مبتلا به هیپوگنآدوتروپیک باعث تغییر در متابولیسم کربوهیدراتها می‌شود. این اثر می‌تواند به علت افزایش مقاومت به انسولین باشد.

کلید واژه‌ها: آندروژن‌ها/انسولین/تست تحمل گلوکز/تستوسترون

مقدمه

تست تحمل گلوکز به دنبال مصرف تستوسترون، یک مطالعه تجربی - بالینی با استفاده از مردان مبتلا به هیپوگنآدوتروپیک انجام گرفت تا اثرات آندروژن‌ها بر تست تحمل گلوکز مشخص گردد.

مواد و روش بررسی

برای انجام این مطالعه، مردانی که با علائم کم‌کاری گوناد به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان معرفی گردیدند، انتخاب شدند. بیماران در

تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) از متداول‌ترین روشهای کاربردی در جهت سنجش متابولیسم کربوهیدراتها می‌باشد. این آزمایش در وضعیتهای متفاوت بالینی و مصرف داروهای مختلف دارای نتایج متفاوت می‌باشد (۱-۴). از جمله عوامل بررسی شده بر تست تحمل گلوکز اثرات آندروژنیک، بوده که نتایج متناقضی را نشان داده است (۵-۱۰). به نظر می‌رسد که پس از گذشت یک هفته از تزریق عضلانی آمپول تستوسترون، تست تحمل گلوکز دچار تغییر گردد (۱۱). در این راستا و به منظور بررسی فرضیه تغییر

در مرحله بعد به هر بیمار، یک آمپول تستوسترون انانتات (۲۵۰ میلی‌گرم) به صورت عضلانی تزریق گردید و بیماران ترخیص گردیدند. پس از گذشت یک هفته، مجدداً از همان افراد به روش مشابه تست تحمل گلوکز انجام گردید. در این مرحله علاوه بر نمونه‌های قند خون نمونه‌ای نیز جهت اندازه‌گیری تستوسترون جمع‌آوری گردید. نمونه‌های جمع‌آوری شده از لحاظ هورمون تستوسترون قند بررسی شدند. روش اندازه‌گیری تستوسترون رادیوایمنواسی (۱۳) با کیت کاوش‌یار و روش اندازه‌گیری قند خون، متد آنزیماتیک-کالریمتریک GOD-PAP بود. برای مقایسه از افراد سالمی که از لحاظ مشخصات سن، قد و وزن مشابه بیماران بودند به عنوان گروه کنترل استفاده گردید. مقادیر غیرطبیعی OGTT نیز از مطالعه خارج شد. اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم افزار EPI وارد کامپیوتر سازگار با IBM شده و توسط نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردیدند. آزمونهای مورد استفاده شامل Two-tailed t test و Correlation Coefficient بود. مقادیر به صورت «خطای معیار \pm میانگین» گزارش شدند. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار محسوب گردید.

نتایج

در این مطالعه ۲۰ بیمار مرد مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک واجد شرایط وارد مطالعه نهایی شده و تا پایان بررسی همکاری لازم را داشتند. تعداد افراد گروه کنترل نیز ۲۰ نفر بود. خصوصیات هر دو گروه در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول ۱: خصوصیات افراد مورد مطالعه*

P	گروه بیماران	گروه کنترل	
	۲۰	۲۰	تعداد
NS	$16 \pm 2/1$	$17 \pm 1/07$	سن (سال)
NS	$168 \pm 3/31$	$170 \pm 2/28$	قد (cm)
NS	$68 \pm 35/4$	$66 \pm 4/7$	وزن (kg)
NS	$11 \pm 1/3$	$12 \pm 1/03$	SBP (mmhg)
NS	$7/8 \pm 1/34$	$7/7 \pm 1/02$	DBP (mmhg)

* مقادیر بصورت «میانگین \pm انحراف معیار» می‌باشند.

مقادیر قند خون در طی تست تحمل گلوکز و تستوسترون در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. مقادیر AUC در بیماران قبل از درمان $102/6 \pm 652/5$

بدو ورود توسط پزشک متخصص معاینه شده و در صورت نیاز تستهای محور هیپوفیز-گونا در آنها بررسی گردید. مردانی که مقادیر تستوسترون آنها کمتر از ۳ نانوگرم در دسی لیتر و مقادیر هورمونهای FSH و LH آنها کمتر از ۲۰ mIU/mL بود به عنوان بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک وارد مطالعه شدند. سپس این بیماران مجدداً توسط پزشک ارزیابی گردیدند. در این مرحله مقادیر سن، قد و وزن با استفاده از چک لیست جمع‌آوری شد. فشار خون بیماران در وضعیت خوابیده اندازه‌گیری گردید. در صورت وجود هر یک موارد زیر بیمار از مطالعه خارج می‌گردید:

- ۱) بیماریهای کبدی (سیروز، هپاتیت،...)
- ۲) بیماریهای مزمن (نارسایی قلب، بیماریهای پرونکوپولمونر، آرتروز، بیماریهای کلیوی)
- ۳) استرسهای حاد (تب بالا، تروما،...)
- ۴) سوء تغذیه شدید
- ۵) بیماریهای آندوکراین به جز هیپوگنادیسم (دیابت شیرین، آکرومگالی، سندرم کوشینگ، هیپرآلدوسترونیزم، فنوکرومرسیتوما، گلوکوما، گونوما)

به منظور آماده سازی بیماران جهت آزمایش، ابتدا با آنها مصاحبه شده و رضایت ایشان جلب گردید. سپس برای آنها آزمایشات CBC، قند خون ناشتا، عکس قفسه صدری، CRP و ESR انجام گردید و موارد غیرطبیعی از مطالعه خارج گردیدند. برای انجام OGTT (۱۲) به افراد انتخاب شده توصیه گردید که سه روز قبل از انجام آزمایش، اولاً رژیم غذایی طبیعی که در آن کمبود تیدرات کربن وجود نداشته باشد استفاده کنند و ثانیاً از مصرف داروهای مانند تیازیدها، الکل، فورسمید، دیلاتین، داروهای سایکواکتیو مانند فنوتیازینها و ضدافسردگیهای سه حلقه‌ای خودداری کنند. هر فرد مورد آزمایش شب قبل از انجام آزمایش از ساعت ۲۲ شب به بعد غذا نخورده و صبح روز بعد در آزمایشگاه مرکز تحقیقات حاضر می‌گردید. در مرکز، زمان شروع آزمایش مابین ساعات هشت الی نه باامداد تعیین گردید. برای هر بیمار پودر گلوکز (۱/۷۵ گرم به ازای هر کیلوگرم) تهیه گردید تا با آب مصرف نماید. سپس بیماران در حالت خوابیده قرار گرفته و در زمانهای صفر، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف پودر از آنها با استفاده از ورید آرنج دست راست ۳ سی‌سی خون گرفته شد. در بین زمانهای خونگیری بیماران آرام بر روی نیمکت نشستند.

جدول ۳: مقادیر P حاصل از ارتباط AUC با قند خون

AUC		
بعد از درمان	قبل از درمان	
$r = 0.52$ $p < 0.006$	NS	قند ۰
$r = 0.6$ $p < 0.005$	$r = 0.67$ $p < 0.06$	قند ۳۰
$r = 0.86$ $p < 0.05$	$r = 0.9$ $p < 0.06$	قند ۶۰
$r = 0.69$ $p < 0.05$	$r = 0.83$ $p < 0.06$	قند ۱۲۰

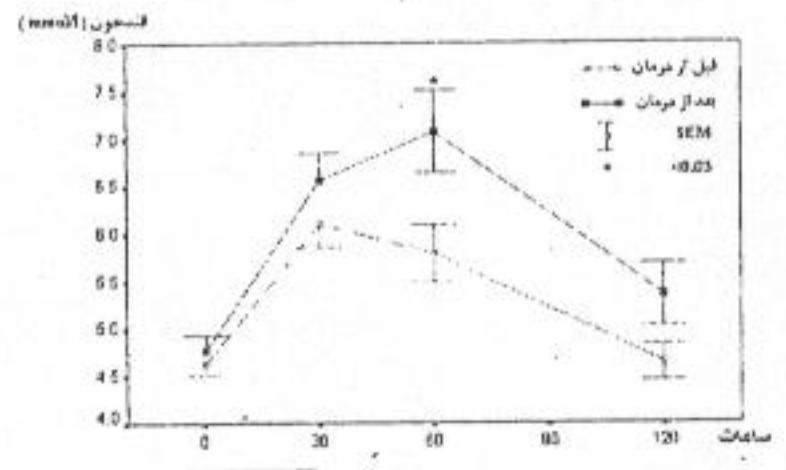
بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر، نشان دهنده افزایش معنی دار منحنی تست تحمل گلوکز خوراکی به دنبال مصرف تستوسترون می باشد. مطالعات انجام شده بر روی ارتباط مابین هورمونهای آندروژنیک و تغییر تست تحمل گلوکز نتایج متفاوتی را نشان می دهند. در سال ۱۹۴۱ McCullough و همکاران (۵) دریافتند که تغییر تحمل گلوکز ناشی از مصرف متیل تستوسترون، با قطع دارو برطرف می شود. نتایج مشابهی نیز در مطالعه Lewis (۱۴) بر روی خرگوش حاصل گردیده است. Landon و همکاران (۶-۷) در بررسی اثرات متاندیون بر متابولیسم کربوهیدراتها در انسان نشان دادند که این عامل آندروژنیک صنایع خوراکی می تواند باعث کاهش تحمل گلوکز و افزایش مقاومت به انسولین گردد. در مطالعه Marin (۱۱) مشخص گردیده که پس از گذشت یک هفته از تزریق عضلانی تستوسترون در مردان هیپوگنادیسم، اولاً مقادیر تستوسترون افزایش قابل توجهی یافته است و ثانیاً منحنی AUC تست تحمل گلوکز کاهش معنی داری داشته است. در مطالعه Anderson (۱۵) مشخص گردیده که آندروژنها در تنظیم میزان حساسیت بدن به انسولین دارای نقش مهمی می باشند. طبق نتایج این محقق، در زنان مبتلا به NIDDM، مقادیر تستوسترون و SHBG (گلوبولین حامل هورمونهای جنسی) بالا است ولی در مردان بیمار هر دو عامل فوق کاهش دارند و در نتیجه افزایش تستوسترون در مردان باعث افزایش مقاومت به انسولین می شود. هرچند ارتباط دیابت ملیتوس و هیپراندرژیسم برای اولین بار در سال ۱۹۰۱ توسط Achard-Thier (۱۶) بیان شده است، لیکن مکانیسم دقیق

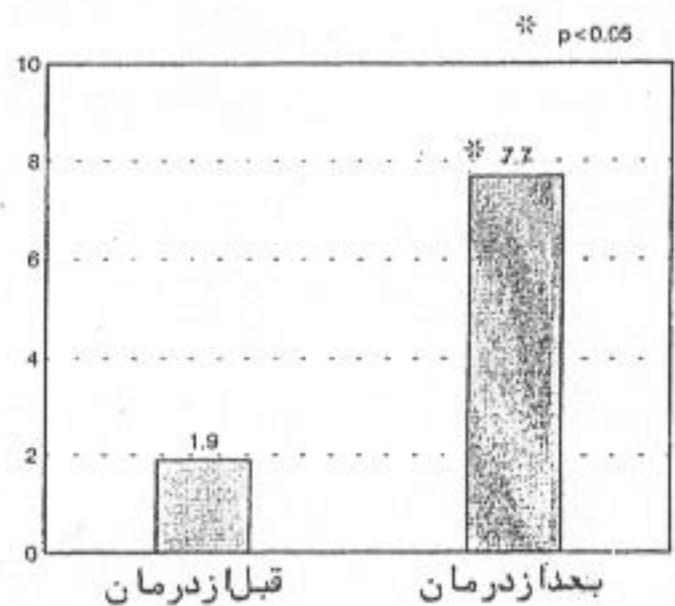
جدول ۲: مقادیر تستوسترون و قندخون و AUC قبل و بعد از درمان

گروه			
P	بعد از درمان	قبل از درمان	
NS	$86/34 \pm 11/73$	$84/15 \pm 9/13$	قند ۰
NS	$118/15 \pm 23/7$	$110 \pm 20/7$	قند ۳۰
0.03	$123/76 \pm 32/6$	$104/19 \pm 23/5$	قند ۶۰
NS	$94/84 \pm 22/31$	$84/19 \pm 16/02$	قند ۱۲۰
0.00	$7/7 \pm 2/35$	$1/9 \pm 1/61$	تستوسترون
0.02	$748/9 \pm 149/3$	$652/5 \pm 102/6$	AUC

در بیماران پس از درمان $748/96 \pm 149/39$ و در گروه کنترل $178 \pm 705/49$ mmol/lit.min بود. بین مقادیر AUC قبل و پس از درمان (نمودار شماره ۱) تفاوت معنی داری دیده شد (P کمتر از ۰/۰۲). بین مقادیر تستوسترون قبل و پس از درمان (نمودار شماره ۲) نیز تفاوت معنی داری دیده شد (P کمتر از ۰/۰۵). مقادیر AUC (قبل و بعد از درمان) با اکثر قندهای خون رابطه معنی دار داشت (جدول ۳).



نمودار شماره ۱: مقادیر تستوسترون در بیماران مورد مطالعه



نمودار شماره ۲: مقادیر تستوسترون در بیماران مورد مطالعه

محیطی (عضلات) بوده و کبد در این امر نقشی ندارد. وی علت این مسئله را تغییر در مرفولوژی فیبرهای عضلانی و متابولیسم عضلات اسکلتی عنوان کرده است. از طرفی در مطالعه Krauth (۲۱) با استفاده از عوامل مشابه تستوسترون که با این هورمون در اتصال به گیرنده‌های داخل سلولی رقابت می‌کنند، کاهش گیرنده‌های انسولین در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است. سایر مکانیسمهای احتمالی شامل تخریب انسولین، افزایش هورمون‌های Counter-Regulatory و یا تولید آنتی بادی علیه گیرنده انسولین می‌باشد (۲۲).

در مجموع به نظر می‌رسد که در بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک به دنبال یک تزریق عضلانی تستوسترون، مقادیر قند خون تغییر می‌نماید که منجر به تغییر AUC گلوکز در این افراد می‌شود.

این ارتباط معلوم نیست. در مطالعه Tibblin (۱۷) در بررسی جنبه‌های مختلف بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم، در یک مطالعه مقطعی مابین مقادیر تستوسترون آزاد و متصل به پروتئین حامل و همچنین SHBG با قند خون رابطه معکوس وجود داشته است.

یافته‌های این تحقیق با نتایج مطالعه Herbert و همکاران (۱۸) در تضاد می‌باشد. طبق نتایج این محقق، مقادیر AUC گلوکز و انسولین در بیماران مبتلا به هیپوآندروژنیسم با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشته است. وی تئوری افزایش مقاومت به انسولین در اثر مصرف آندروژنها را زیر سؤال برده است. در مطالعات Freidl (۱۹) نیز مصرف تستوسترون انانتات باعث تغییر AUC گلوکز در افراد سالم نشده است. طبق مطالعه Peiris (۲۰) مکانیسم احتمالی افزایش مقاومت به انسولین، افزایش مقاومت

منابع:

1. Malin JM. Diabetes in population. *clin Endocrinol Metab* 1972;1:645.
2. Lockwood DH. Insulin Resistance in Obesity. *Hosp Prac* 1979; 11:79.
3. Bar RS, Roth J. Insulin Receptor Status in Disease States of Man. *Arc Intern Med* 1977; 137: 474.
4. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113.
5. McCullagh E. A Note on the Effect of Certain Androgens upon the Red Blood Cell Count and upon the Glucose Tolerance. *Cleve Cli-* 1941; 8: 79.
6. London J, Cooke J. Effects of Anabolic Steroid, Methandione, on Carbohydrate Metabolism in man. *Metabolism* 1962; 11: 501.
7. London J, Wynn V. The Effects of Anabolic Steroids on Blood Sugar and plasma Insulin Level in Man. *Metabolism*. 1963; 12: 924
8. McCullagh E, Lewis L. Carbohydrate Metabolism of Patients Treated with Methyl Testosterone. *J Cli- Endocrinol Metab* 1942; 2: 507.
9. Talaat M, Habib Y. The Effects of Testosterone on the Carbohydrate Metabolism in Normal Subjects. *Arc Int Pharmacodyn Ther* 1957; 111: 215.
10. Cole C, Kitabchi AE. Remission of Insulin Resistance with Orthonovum in a patient with Polycystic Ovarian Disease and Acanthosis Nigricans. *Cli Res* 1978;26: 412A.
11. Marin P, Krotkiewski M. Androgen Treatment of Middle-aged, Obese Men. *Eur J Med* 1992; 1 (6): 329- 36.
12. Duckworth W, Kitabchi AE. The Effect of Age on Plasma Proinsulin-Like Material after Oral Glucose. *J Lab Cli Med* 1976; 88: 359.
13. Furuyama S, Mayes S. Radioimmunoassay for plasma Testosterone. *Steroids* 1970; 16:415.

- wis LA, McCullagh EP. Carbohydrate metabolism of Animals Treated with ethyl Testosterone and Testosterone propionate. *Cler Cli* 1942. 2: 502.
- Andersson B, Marin P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17(5): 405-11.
- Achard C, Thiers J. Le virilisme pileire et son Association a l'insufficance Glycolytique. *Bull Acad Natl Med* 1921: 86: 51.
- Tibblin G, Adlerberth A. The Pituitary-gonadal Axis and Health in Elderly Men. *Diabetes* 1996; 45 (11): 1605-9.
- Herbert CM, Hill GA. The Use of Intravenous Glucose Tolerance Test to Evaluate Nonobese Hyperandrogenemic Women. *Fertil Steril* 1990; 53(4): 647- 53.
- Freidl KE, Jonnes RE. The Administration of Pharmacological Doses of Testosterone or 19- Nortestosterone to Normal Men is not Associated with Increased Insulin Secretion. *J Cli Endocrinol Metab* 1989; 68(5): 971- 5.
20. Peiris AN, Aiman EJ. The Relative Contribution of Hepatic and Peripheral Tissues to Insulin Resistance in Hyperandrogenic Women. *J Cli Endocrinol Metab* 1989;68(4): 715- 20.
21. Krauth M, Schillinger E. Changes in Insulin Receptor Concentration in Rat Fat Cells Following Treatment with the Gestagens Clomegestone Acetate and Cyproterone Acetate. *Acta Endocrinol* 1976; 86: 667.
22. Burghen G, Given J, Kitabchi AE. Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease. *J Cli Endocrinol Mateb* 1980; 50(1): 113-6.