

Znaczenie stężenia testosteronu w zaburzeniach metabolicznych

Influence of testosterone on metabolic disorders

dr hab. n. med. Michał Wiciński, prof. UMK, Mikołaj Czerwiński, lek. Paweł Szandorowski, lek. Jakub Gołębiewski

Katedra Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu; Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Michał Wiciński, prof. UMK

PDF www.lekwpolsce.pl

Abstract: Testosterone beside influencing on male sexual characteristics, impact also on metabolism. It is especially seen in cases, when testosterone level in blood is abnormal. Testosterone deficiency in men leads to metabolic syndrome, including diabetes mellitus and obesity. The same clinical effect can be observed among women with too high testosterone level, e.g. due to polycystic ovary syndrome (PCOS). Incorrect testosterone level cause insulin resistency, what leads to diabetes mellitus type 2. This type of DM is connected with obesity, which development is supported by testosterone deficiency among men and excess of testosterone among women. Another metabolic disorder, which progres is accelerated by abnormal testosterone level is atherosclerosis. In literature were described a lot of testosterone activities, which resist atherosclerosis development. However, excess of testosterone among women with PCOS has oposite effect on atherosclerosis development. Results of researches show, that testosterone replacement in metabolic disorders among men impacts positive effect for patient, what could help include testosterone into therapy of metabolic disorders of male patients.

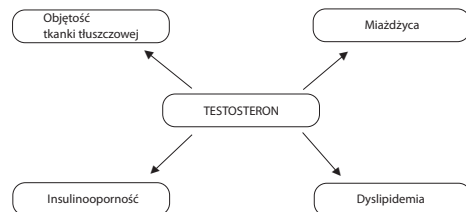
Keywords: testosterone, testosterone deficiency, metabolic disorders.

Słowa kluczowe: testosteron, niedobór testosteronu, choroby metaboliczne.

Wprowadzenie

Testosteron to najważniejszy męski hormon płciowy. Oprócz stymulacji rozwoju męskich cech płciowych, testosteron i inne androgeny wpływają na liczne szlaki metaboliczne w organizmie, w tym te dotyczące przemiany tłuszczów i węglowodanów [1]. Wpływ ten jest szczególnie widoczny w stanach niedoboru lub nadmiaru tych hormonów. Testosteron uczestniczy również w patogenezie chorób metabolicznych na wielu obszarach (ryc. 1).

Zarówno u mężczyzn z niedoborem testosteronu, jak i u kobiet z jego nadmiarem, np. w przebiegu zespołu policystycznych jajników (PCOS), występują liczne schorzenia, w tym otyłość [2] i choroby układu sercowo-naczyniowego [3]. W niniejszym artykule przedstawiono mechanizmy prowadzące do powstawania tych schorzeń.



Rycina 1. Obszary działania testosteronu w chorobach metabolicznych

Testosteron a insulinooporność

Występowanie cukrzycy typu 2 często koreluje z niskim stężeniem testosteronu u mężczyzn [4]. Obniżony poziom testosteronu we krwi występuje u ok. 1/3 mężczyzn z cukrzycą typu 2 [5]. Głównym czynnikiem sprzyjającym niskiemu poziomowi testosteronu jest otyłość, która jednocześnie przyczynia się do rozwoju cukrzycy typu 2 [6].

Niski poziom testosteronu, np. u mężczyzn w trakcie terapii raka prostaty, może prowadzić do insulinooporności [7]. Rozwój insulinooporności przy niedoborze testosteronu wynika z rozrostu tkanki tłuszczowej trzewnej (VAT), która spowodowana jest zwiększoną aktywnością lipazy lipoproteinowej. Niskie stężenie testosteronu zwiększa aktywność lipazy, co powoduje zwiększenie pobierania wolnych kwasów tłuszczowych i tworzenia triglicerydów w adipocytach [14,15]. Warto zwrócić uwagę, że u mężczyzn z cukrzycą typu 2 i prawidłowym stężeniem testosteronu we krwi suplementacja testosteronu nie powoduje zmniejszenia insulinooporności, ale pomaga w **zmniejszeniu masy ciała** [5].

Według badania przeprowadzonego przez Yakibu i wsp. na wykastrowanych myszach, istnieją dwie drogi, przez które testosteron wpływa na metabolizm cukrów:

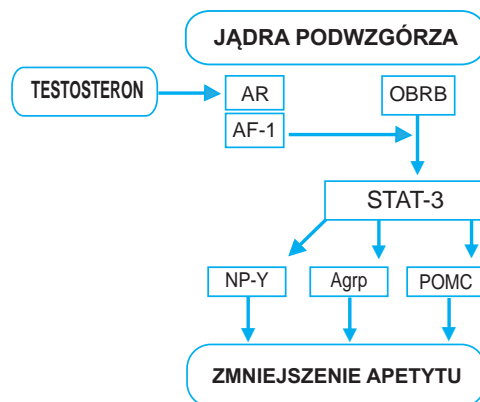
- droga bezpośrednia, niezależna od leptyny [8];
- droga pośrednia leptynozależna [8,9].

Droga bezpośrednia polega na zmniejszaniu objętości tłuszczu wewnątrzwartobowego oraz na hamowaniu enzymu degradującego insulinę (IDE) [8]. Ponadto testosteron aktywuje również kinazę Akt, która znajduje się na szlaku kinaz (PI3K)/(AKT), przez który insulina wywiera działanie w wątrobie [11]. W grupie badawczej suplementowano testosteron w dawkach 1, 10 oraz 100 µg/g na kg masy ciała na dobę. Miały one niższy poziom glikemii na czczo w porównaniu do grupy kontrolnej, co jest jednym z parametrów występowania insulinooporności. Jak wynika z tego samego badania, testosteron nie wpływa na zwiększenie metabolizmu glukozy w mięśniach szkieletowych [8].

Droga leptynozależna wpływa nie tylko na metabolizm węglowodanów, ale uczestniczy w patogenezie otyłości [9]. Główną rolą tego hormonu jest zapobieganie nadmiernej przyrostowi masy ciała [10]. Receptory androgenowe występują licznie w jądrach pod-

wzgorza, w których jednocześnie znajdują się receptory dla leptyny (OBRB) [ryc. 2]. Proces translacji genów zależnych od leptyny przeprowadzany jest przez STAT 3. Zjawisko to zależy od domeny AF-1, występującej jedynie w receptorach androgenowych [9].

Przyłączenie ligandu do receptora powoduje aktywację STAT 3 [10], który m.in. hamuje wy-



Rycina 2. Związek leptyny i testosteronu (szczegóły w tekście)

dzielanie neuropeptydu-Y oraz peptydu Agouti (Agrp), pobudzających apetyt, natomiast samodzielnie zwiększa wydzielanie proopiomelanokortyny (POMC), której działanie zmniejsza chęć przyjmowania pokarmu [9; ryc. 2].

Warto wspomnieć również o opisanym przez Haider A. i wsp. [36] przypadku otyłego mężczyzny z cukrzycą typu 2, u którego występował niedobór testosteronu. Z tego powodu lekarze postanowili rozpocząć u tego pacjenta suplementację testosteronem. W ciągu około 2 lat poziom hemoglobiny glikowanej spadł do poziomu normy, możliwe stało się zmniejszenie dawek leków przeciwcukrzycowych, a ostatecznie ich odstawienie [37]. Zespół badawczy stwierdził „wyleczenie” z cukrzycy typu 2. Jednak we wnioskach podkreślono konieczność szerszych badań w tym kierunku [37].

W literaturze pojawiają się również badania dotyczące wpływu poziomu białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) [4,12] na występowanie cukrzycy typu 2. U mężczyzn z cukrzy-

Tabela 1. Testosteron w patogenezie insulinooporności i cukrzycy

L.p.	Bezpośrednie działanie testosteronu	Mediator	Efekt molekularny	Efekt kliniczny
1	Zmniejszenie insulinemii	Testosteron	Zmniejszenie objętości tłuszczu wewnątrztrętrowego	Zmniejszenie insulinooporności
2	Zmniejszenie glikemii	Enzym degradujący insulinę (IDE)	Spowolnienie degradacji insuliny	Spowolnienie rozwoju cukrzycy
3	Zmniejszenie glikemii	Kinaza Akt	Aktywacja szlaku kinaz (PI3K)/(AKT)	Spowolnienie rozwoju cukrzycy
4	Zmniejszenie glikemii	Leptyna, STAT3	Zwiększenie fosforylacji STAT3	Spowolnienie rozwoju cukrzycy, zmniejszenie insulinooporności
5	Zmniejszenie glikemii	Testosteron	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej	Spowolnienie rozwoju cukrzycy

cą typu 2 oraz niedoborem testosteronu poziom SHBG jest obniżony [13], wynika to również z hiperinsulinemii, korelującej negatywnie z poziomem SHBG [14]. Wyniki badań nie potwierdzają jednak, że niski poziom testosteronu i jednocześnie wysoki poziom SHBG wpływa na śmiertelność pacjentów z cukrzycą [12].

Testosteron a miażdżyca

Wpływ hormonów płciowych na działanie śródbłonna naczyniowego nie jest dokładnie poznany [16]. Estrogeny wywierają liczne korzystne działania w obrębie ścian naczyń, co przekłada się na o wiele niższą zapadalność kobiet w wieku przedmenopauzalnym na choroby układu krążenia w porównaniu z mężczyznami i kobietami w wieku pomenopauzalnym. W tej ostatniej grupie wzrasta poziom androgenów, w tym testosteronu. Jest to uznawane za jeden z czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Warto dodać, że niekorzystny wpływ androgenów u kobiet obserwuje się jedynie w okresie od menopauzy do 65. r.ż. U kobiet w wieku podeszłym wpływ testosteronu na rozwój miażdżycy odgrywa mniejszą rolę [16]. Androgenom często przypisuje się działanie aterogenne [17]. Wynika to z tego, że płęć mę-

ska jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej [18].

Temu pogładowi zaprzeczają m.in. wyniki badania przeprowadzonego przez Ong, Patrizi i wsp. [17], według których podawanie w krótkim czasie dużych dawek testosteronu u mężczyzn powoduje, poprzez wpływ na endotelium, wzrost przepływu w naczyniach wieńcowych u mężczyzn z CAD.

Testosteron zapobiega miażdżycy i CAD poprzez różne mechanizmy (tab. 2). Należą do nich: łagodzenie uszkodzeń śródbłonna, zmniejszenie podatności blaszki miażdżycowej na zakrzepy oraz ograniczanie gromadzenia tłuszczu w intima media [19].

W patogenezie miażdżycy najważniejszą rolę odgrywa dysfunkcja śródbłonna [20]. Androgeny poprzez mechanizm zależny od cyklin powodują wydzielanie czynnika wzrostu naczyń (VEGF) [21], dzięki czemu wzrasta żywotność komórek śródbłonna, a także zdolność do podziałów. Dzięki temu również odnowa uszkodzonego śródbłonna zachodzi w krótszym czasie [19]. Wspomagająco na odbudowę śródbłonna działa również tlenek azotu (NO) [22]; DHEA, pochodna testosteronu uruchamia szlak zależny od kinazy ERK1/2, który aktywuje syn-

Tab 2. Testosteron w patogenezie miażdżycy

L.p.	Bezpośrednie działanie testosteronu	Mediator	Efekt molekularny	Efekt kliniczny
1	Przyspieszona regeneracja śródbłonna	VEGF	Zwiększenie liczby podziałów komórek śródbłonna	Spowolnienie rozwoju miażdżycy
2	Przyspieszona regeneracja śródbłonna	NO	Uruchomienie eNOS przez szlak zależny od ERK1/2	Spowolnienie rozwoju miażdżycy
3	Wazodylatacja	Ca ²⁺ , NO	Rozkurcz mięśni ściany naczynia	Poprawa przepływu krwi przez naczynie
4	Oslabienie działania endoteliny-1	Testosteron	Oslabienie aktywacji receptora ETBR	Zmniejszenie przepływu krwi przez naczynie

tażę tlenu azotu (NOS-3)[19]. Istotnym działaniem androgenów w naczyniach jest **działanie wazodylatacyjne**. Testosteron wywiera to działanie przez tlenek azotu (NO).

Testosteron powoduje uwalnianie z retikulum endoplazmatycznego komórek mięśniowych w ścianie naczynia jonów Ca²⁺, które aktywują NOS-3. Tlenek azotu zwiększa poziom cGMP, co zmniejsza napływ jonów wapnia, a to prowadzi do wazodylatacji [19]. Dodatkowo testosteron uruchamia hiperpolaryzujący czynnik zależny od endotelium [19]. Jego działanie polega na zamykaniu zewnątrzkomórkowych kanałów wapniowych i otwieraniu kanałów potasowych, co prowadzi do hiperpolaryzacji i rozkurczu w komórkach mięśni gładkich, dzięki czemu naczynia ulegają dylatacji [23].

Odwrotne działanie na naczynia wywierają androgeny u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS). W badaniu przeprowadzonym przez Usselman C.W. i wsp. [24] porównywano działanie endoteliny-1 na receptor ETBR, powodujące wazodylatację u kobiet szczupłych i otyłych, zdrowych i cierpiących na PCOS. Na podstawie wyników stwierdzono, że wysokie stężenia androgenów u kobiet z PCOS, bez względu na ich masę ciała, zmniejsza działanie wazodylatacyjne tego szlaku, w którym pośredniczy ETBR [24].

Wpływ testosteronu na otyłość

Pomiędzy testosteronem a otyłością występuje wzajemna relacja [25; tab. 3]. **Otyłość jest najczęstszą pojedynczą przyczyną niedo-**

DEZODORANT SuperDeo

z krystalicznej skały

... Dla **niej** i dla **niego!**

ŚWIETNIE }

pielęgnuje Cię podczas TRENINGU
oraz odświeża przy codziennych

{ czynnościach!

- ✓ Wystarcza na rok
- ✓ Testowany dermatologicznie
- ✓ Bezzapachowy



boru testosteronu u mężczyzn [26]. Z drugiej strony liczne mechanizmy, uruchomione w wyniku niedoboru testosteronu, prowadzą do rozwoju lub nasilenia otyłości [25,27].

Obniżenie stężenia testosteronu u mężczyzn z otyłością wynika z działania kilku mechanizmów [25,26]. Według hipotezy stawianej przez Cohena [29], zbyt duża ilość testoste-

pocyty i utworzyć triglicerydy. Inną drogą jest działanie za pośrednictwem amin katecholowych. Testosteron zwiększa ilość receptorów β -adrenergicznych, przez które aminy katecholowe uruchamiają cyklazę adenylową. Powstały ATP stymuluje lipazy zależne od hormonów do działania, dzięki czemu zmniejsza się objętość tkanki tłuszczowej [25].

Tabela 3. Testosteron w patogenezie otyłości

L.p.	Bezpośrednie działanie testosteronu	Mediator	Efekt molekularny	Efekt kliniczny
1	Zmniejszenie ilości tłuszczu zmagazynowanego w adipocytach	Lipaza lipoproteinowa	Zmniejszenie ilości wolnych kwasów tłuszczowych	Zmniejszenie objętości tkanki tłuszczowej
2	Zmniejszenie ilości tłuszczu zmagazynowanego w adipocytach	Testosteron, aminy katecholowe, ATP	Aktywacja lipaz zależnych od hormonów	Zmniejszenie objętości tkanki tłuszczowej
3	Zwiększenie ilości tłuszczu zmagazynowanego w adipocytach	Testosteron, ACR1C3	Zwiększenie lipogenezy <i>de novo</i> , zmniejszenie β -oksydacji	Zwiększenie objętości tkanki tłuszczowej podskórnej

ronu zostaje przekształcona w 17β -estradiol. Proces ten jest katalizowany przez aromatazę w adipocytach, dlatego w warunkach otyłości, gdy dochodzi do rozrostu tkanki tłuszczowej, większa ilość testosteronu ulega przemianie.

Innym mechanizmem jest zmniejszenia wydzielania kisspeptyny przez neurony podwzgórza. Ten przekaźnik pobudza komórki przysadki mózgowej do wydzielania GnRH, jednak w warunkach leptynooporności i insulinooporności, istniejących w otyłości, jego wydzielanie spada [25].

Dodatkowo będąca w nadmiarze leptyna działa hamująco bezpośrednio na komórki Leydiga, zmniejszając wydzielanie testosteronu [28].

Podstawowym mechanizmem, przez który testosteron wywiera działanie na tkankę tłuszczową, jest hamowanie działania lipazy lipoproteinowej na powierzchni adipocytów [25]. Dzięki temu z lipoprotein uwalnia się mniejsza ilość wolnych kwasów tłuszczowych, które następnie mogą zostać pobrane przez adi-

U kobiet z PCOS, u których występuje nadmiar androgenów, inne mechanizmy mają wpływ na otyłość [30]. U kobiet większość tkanki tłuszczowej jest rozmieszczona podskórnie [31], gdzie jest mniej receptorów androgenowych niż w trzewnej tkance tłuszczowej, która występuje głównie u mężczyzn [32]. U kobiet z PCOS lepiej rozwinięta jest tkanka tłuszczowa trzewna [33]. W adipocytach tkanki podskórnej działa aldo-ketoreduktaza 1C3 (ACR1C3), która przekształca mniej aktywny androstendion do testosteronu. Aktywność ACR1C3 jest zwiększana przez nadmiar insuliny, który istnieje w warunkach insulinooporności. Testosteron z kolei zwiększa lipogenezę *de novo*, a zmniejsza β -oksydację. Rośnie objętość adipocytów, a tym samym tkanki tłuszczowej [30]. W adipocytach występujących w tkance tłuszczowej trzewnej aktywność lipolizy była większa niż w adipocytach tkanki podskórnej [30], co wiąże się ze wspomnianym wcześniej działaniem testosteronu na recepto-

ry adrenergiczne i zwiększaniem aktywności lipazy wrażliwej na hormony (*hormone sensitive lipase* – HSL) [34].

Testosteron a dyslipidemia

Według wyników badań Gupta i wsp. [35], terapia hamująca androgeny (ADT) stosowana u mężczyzn z rakiem prostaty powoduje wzrost poziomu cholesterolu całkowitego, przy czym wzrost poziomu triglicerydów i LDL jest znacznie większy niż wzrost frakcji HDL [35,36]. Z kolei u kobiet z PCOS można zauważyć odwrotny efekt działania androgenów – ich nadmiar prowadzi do wystąpienia dyslipidemii [38].

Nieco inne wyniki dotyczące występowania dyslipidemii uzyskali badacze z zespołu Adorni M.P. i wsp. [39]. Zastosowanie suplementacji testosteronu u mężczyzn z pierwotnym hipogonadyzmem zmniejszyło u nich aktywność antyaterogenną HDL, wyrażaną przez parametr CEC (*cholesterol efflux capacity*) [39]. Parametr ten jest według nowych publikacji uznawany za dokładniejszy wskaźnik działania antyaterogennego HDL niż poziom całkowity HDL-C [39,40]. Również u mężczyzn z wtórnym hipogonadyzmem po suplementacji testosteronu zaobserwowano brak wzrostu CEC pomimo wzrostu poziomu całkowitego HDL [41]. Zjawisko to jest tłumaczone jako skutek przemiany w HDL, występującej w hipogonadyzmie [42]. Ponadto suplementacja testosteronu powoduje wzrost stężenia tylko niektórych frakcji, np. HDL2 [43].

Słabiej zbadane są przyczyny wzrostu poziomu triglicerydów i LDL w niedoborze androgenów, jednak badania potwierdzają, że niski poziom testosteronu prowadzi do wzrostu stężenia tych dwóch frakcji [44,45]. Prawdopodobną przyczyną spadku poziomu LDL przy wysokim stężeniu androgenów jest wykorzystanie cholesterolu do produkcji steroidów jądrowych [46].

Podsumowanie

Przedstawione powyżej wyniki badań pokazują, jak istotną rolę w patogenezie chorób metabolicznych odgrywiają hormony płciowe – w podanych przypadkach androgeny z testosteronem.

Warto zauważyć, że w zależności od płci to samo stężenie hormonów daje zupełnie różny efekt kliniczny, co przekłada się na sposób leczenia.

U mężczyzn ze współwystępowaniem chorób metabolicznych oraz niedoboru testosteronu suplementacja testosteronem może być kluczem do skutecznej terapii [37].



Piśmiennictwo:

1. Jia Y, et al. Testosterone protects high-fat/low-carbohydrate diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in castrated male rats mainly via modulating endoplasmic reticulum stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018 Apr 1; 314(4):E366-E376.
2. Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. The association between obesity and the diagnosis of androgen deficiency in symptomatic ageing men. *Med J.* 2006 Aust; 185: 424-427.
3. Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. The association between obesity and the diagnosis of androgen deficiency in symptomatic ageing men. *Med J. Aust* 2006; 185: 424-427.
4. Perfalk E, Cunha-Bang SD, Holst KK, Keller S, Svarer C, Knudsen GM, Frokjaer VG. Testosterone levels in healthy men correlate negatively with serotonin 4 receptor binding. *Psychoneuroendocrinology.* 2017 Jul; 81: 22-28.
5. Anupam B, et al. Association of total and calculated free testosterone with androgen deficiency symptoms in patients with type 2 diabetes. *Int J Impot Res.* 2019 Apr 18.
6. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 2341-53.
7. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1186-1192.
8. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4448-4456.
9. Yabiku K, Nakamoto K, Koshige A. Reintroducing testosterone in the db/db mouse partially restores normal glucose metabolism and insulin resistance in a leptin-independent manner. *BMC Endocr Disord.* 2018 Jun 13; 18(1):38.
10. Fan W, et al. Functional potentiation of leptin-signal transducer and activator of transcription 3 signaling by the androgen receptor. *Endocrinology.* 2008 Dec; 149(12):6028-36.
11. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395: 763-770.

Całość piśmiennictwa dostępna na: lekwpolsce.pl

Autor korespondujący:

Mikołaj Czerwiński

mczerwinski96@wp.pl

Nadesłano: 29.12.2019; Copyright © Medyk Sp. z o.o.