

The Relationship Between Plasma Total Testosterone And Metabolic Syndrome In Male Patients

Dr. Ruba Salman*
Dr. Ahmad Chreitah.**
Muhtadi Mansour***

(Received 29 / 4 / 2019. Accepted 9 / 6 / 2019)

□ ABSTRACT □

Introduction: The prevalence of metabolic syndrome (Mets) is 20-25% of adults worldwide. Hypogonadism is associated with Mets and it may be a risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular diseases.

Aim: To study Hypogonadism prevalence in male patients with Mets and study the relationship between plasma total testosterone levels(TT) and the Mets components.

Materials and Methods: This is a cross-sectional study included 157 patients. Body mass index(BMI), waist circumference(WC), Blood Pressure(BP) and (TT), High density lipoprotein cholesterol(HDL-c), Triglycerides (TG) and Glucose(Glu) were assessed.

Results: Prevalence of Hypogonadism was 38.6%. There was statistically significant correlation between TT and WC, BMI, Glu and decreased HDL-c. The relationships were not statistically significant between TT and TG or BP.

Conclusion: It is important to screen for hypogonadism in metabolic syndrome patients

Keywords: Metabolic Syndrome, Hypogonadism, Plasma Total Testosterone.

*Assistant Professor -Endocrinology department-faculty of medicine-Tishreen University-Lattakia-Syria

** Professor –Pediatric department- faculty of medicine-Tishreen University-Lattakia-Syria.

***Postgraduate student - Endocrinology department(M.D.)-faculty of medicine-Tishreen University-Lattakia- Syria.

العلاقة بين التستوستيرون الكلي في البلازما والمتلازمة الاستقلابية لدى المرضى الذكور

الدكتورة ربا سلمان*

الدكتور أحمد شريتح**

مهدي منصور***

(تاريخ الإيداع 29 / 4 / 2019. قُبِلَ للنشر في 9 / 6 / 2019)

□ ملخص □

مقدمة: تبلغ نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية في العالم بنحو ب 20 - 25 % من البالغين. إن قصور الأفتاد مرتبط بالمتلازمة الاستقلابية، وقد يكون عامل خطر لتطور الداء السكري نمط 2 والأمراض القلبية الوعائية.

هدف البحث: دراسة شيوع قصور الأفتاد لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية الذكور ودراسة العلاقة بين مستويات التستوستيرون ومكونات المتلازمة الاستقلابية.

طرائق البحث: هذه الدراسة مقطعية عرضانية شملت 157 مريضاً مصاباً بالمتلازمة الاستقلابية تم حساب مشعر كتلة الجسم (BMI)، قياس محيط الخصر (WC)، قياس الضغط الشرياني (BP) ومعايرة التستوستيرون الكلي في المصل (TT)، الشحوم الثلاثية (TG)، كوليسترول البروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL-C)، سكر الدم (Glu).

النتائج: بلغت نسبة انتشار قصور الأفتاد 38.6 % وتبين وجود علاقة عكسية هامة بين التستوستيرون ومحيط الخصر ومشعر كتلة الجسم وسكر الدم ووجود علاقة ايجابية هامة بين مستويات التستوستيرون وكوليسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة. لم تكن العلاقة هامة مع مستويات الشحوم الثلاثية أو الضغط الشرياني.

الخلاصة: من الضروري التحري عن قصور الأفتاد لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية الذكور.

الكلمات المفتاحية: قصور الأفتاد، المتلازمة الاستقلابية، التستوستيرون الكلي في البلازما.

* مدرس - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الغدد الصم) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ - قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالب دراسات عليا - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الغدد الصم) (ماجستير) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

إنّ المتلازمة الاستقلابية هي مجموعة من عوامل الخطورة القلبية الهامة (اضطراب الشحوم، ارتفاع الضغط الشرياني، ارتفاع سكر الدم والبدانة الحشوية) التي قد تتواجد معاً عند مريض ويُقدر عدد المصابين بها في العالم حسب احصائيات الاتحاد الدولي للسكري عام 2002م (IDF) بنحو 20-25% من البالغين. وتعتبر عامل خطورة هام للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية والداء السكري نمط 2. [1] إن السبب الكامن وراء تطور هذه المتلازمة ما يزال يشكل تحدياً للخبراء حيث يعتقد أن المقاومة على الإنسولين والبدانة الحشوية هما العاملان الرئيسان في تطورها ولكن يبدو أن العوامل الجينية والنشاط البدني والتقدم بالعمر والتبدلات الهرمونية بما فيها مستويات الهرمونات الجنسية تلعب دوراً في حدوث هذه المتلازمة ويختلف دور هذه العوامل بين المجموعات العرقية. [1] ورد أول وصف للمتلازمة الاستقلابية في الأدب الطبي المنشور من قبل الطبيب السويدي Kylin عام 1923م حيث وصفها كترافق بين داء النقرس وارتفاع الضغط الشرياني. وتم تعديل التعريف عام 1947م من قبل Vague ليضاف إليه تراكم الشحوم في الجزء العلوي من الجسم. وبقي الوضع كذلك حتى عام 1988 حيث تم وصف المتلازمة الاستقلابية ولأول مرة من قبل الطبيب Reaven بالمتلازمة X والتي وصفها ولأول مرة في الأدب الطبي بوجود المقاومة على الإنسولين، ارتفاع سكر الدم، ارتفاع الضغط الشرياني، انخفاض كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL-C) وارتفاع كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداً (VLDL-C) وارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية (TG). [2] ثم تم تطوير عدد من التعاريف للمتلازمة الاستقلابية من قبل منظمات دولية وعالمية مثل منظمة الصحة العالمية (WHO) والاتحاد الدولي للسكري (IDF) والمجموعة الأوروبية لدراسة المقاومة على الإنسولين (EGIR) والبرنامج الوطني للتثقيف حول الكوليسترول (NCEP ATP III) وجمعية أطباء الغدد الصم الأمريكية (AACE) [3,4,5] لقد قمنا باعتماد معايير الـ NCEP-ATP III في هذه الدراسة لأنها الأكثر شيوعاً والأكثر استخداماً. ووفقاً لها يتم تشخيص المتلازمة بوجود ثلاثة معايير من المعايير الخمسة التالية:

1. محيط الخصر ≤ 102 سم عند الذكور و ≤ 88 سم عند الإناث. (في المرضى الآسيويين محيط الخصر ≤ 90 سم عند الذكور و ≤ 80 سم عند الإناث).
2. ارتفاع شحوم ثلاثية: ≤ 150 mg/dl أو تناول دواء خافض للشحوم.
3. انخفاض الـ HDL: > 40 mg/dl عند الرجال، و > 50 mg/dl عند النساء أو تناول دواء لعلاج انخفاض الـ HDL-C.
4. ارتفاع الضغط الشرياني: الضغط الشرياني $\leq 130/85$ mmHg أو تناول علاج خافض للضغط الشرياني.
5. ارتفاع سكر البلازما الصيامي: ≤ 100 mg/dl أو العلاج بدواء خافض لسكر الدم.

قصور الأفتاد عند الذكور هو متلازمة سريرية تتجم عن فشل الخصيتين في إنتاج مستويات طبيعية من التستوستيرون و/أو عدد طبيعي من النطاف بسبب اضطراب في مكان واحد أو أكثر من محور الوطاء- نخامي - أفتاد. [6] يُشخص القصور القندي عند البالغين الذكور بتواجد أعراض قصور الأفتاد مع المستويات المنخفضة للتستوستيرون ولتقييم الأعراض هناك عدة استبيانات حيث تم وضع نظام نقط لتقدير شدة وعدد الأعراض ولكن هذه الاستبيانات بحاجة لتقييم درجة فعاليتها من الناحية الانذارية الايجابية والسلبية ومن ناحية التكلفة والفعالية لدى المقارنة مع عيار مستويات التستوستيرون البلازمي من أجل كشف الحالات الجديدة من قصور الأفتاد. ومازالت التوصيات الصادرة

مؤخراً عام 2018 م بالنسبة لتشخيص القصور القندي توصي بغيار التستوستيرون لتقصي قصور الأفتاد دون العودة إلى هذه الاستبيانات. إن مستويات تستوستيرون كلي في البلازما أقل من 300 ng/dl تتماشى مع تشخيص قصور الأفتاد [7,8]

إن قصور الأفتاد أكثر شيوعاً مما كنا نظن، وإن العلاقة بين قصور الأفتاد والمتلازمة الاستقلابية تستقطب الاهتمام حالياً نظراً للشيوع المزاد لكل منهما وللتأثيرات المتبادلة المحتملة فقد وجدت العديد من الدراسات أن قصور الأفتاد مرتبط بشدة بالمتلازمة الاستقلابية، وقد يكون عامل خطر لتطور الداء السكري نمط 2 والأمراض القلبية الوعائية [9] درست العلاقة بين مستويات التستوستيرون ومكونات المتلازمة الاستقلابية حيث لوحظ أن الرجال الذين يملكون مستويات تستوستيرون أعلى لديهم أقل من ثلاثة من مكونات المتلازمة الاستقلابية بالمقارنة مع المرضى مع مستويات التستوستيرون الأقل [10] كما أن العلاج بالتستوستيرون يعدل من مكونات المتلازمة الاستقلابية وله دور في تحسين نوعية الحياة لدى هؤلاء المرضى. [11] لكن نتائج هذه الدراسات متباينة ولا يوجد اتفاق عالمي بعد حولها.

إن استقصاء مستويات التستوستيرون الكلي بشكل باكر عند مرضى المتلازمة الاستقلابية يسمح بالتشخيص الباكر لقصور الأفتاد وبالتالي تقديم العلاج المناسب مما قد يكون ذو أهمية في تحسن المرضى وابطاء التطور نحو السكري نمط 2 وحدوث الـ CVD. حاولنا في هذا البحث تقدير نسبة شيوع قصور الأفتاد لدى مجموعة من مرضى المتلازمة الاستقلابية الذكور ضمن الشريحة العمرية (40-60) سنة المراجعين لعيادات الأمراض الباطنة في مشفى تشرين الجامعي عن طريق معايرة التستوستيرون الكلي في البلازما ودراسة العلاقة بين مستويات التستوستيرون ومكونات المتلازمة الاستقلابية لدى هؤلاء المرضى.

طرائق البحث:

هذه الدراسة هي دراسة رصدية وصفية مقطعية عرضانية. شملت عينة البحث 157 مريضاً مصاباً بالمتلازمة الاستقلابية من المراجعين عيادات الأمراض الباطنة في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الممتدة من 1/3/2018 ولغاية 1/2/2019 تضمنت معايير الادخال مرضى المتلازمة الاستقلابية بناءً على التعريف البيولوجية والسريرية الذكور بعمر (40-60) عاماً. وأستبعد مرضى قصور النخامى وقصور وفرط نشاط الدرق، القصور الكلوي المزمن أو قصور الكبد، الأدوية الالتهابية المزمنة، الأحماج، المرضى الموضوعون على علاجات هرمونية. العلاج بمضادات الفطور، الكحوليون.

تم سحب عينات الدم لمرضى المتلازمة الاستقلابية ضمن الشريحة العمرية المستهدفة بعد أخذ الموافقة المستنيرة. حيث تم عيار سكر الدم الصيامي والكرياتينين والـ ALT والشحوم الثلاثية والـ HDL-C والـ TSH في عينة دم وريدية صباحية بعد صيام 12 ساعة في المخبر المركزي في مشفى تشرين الجامعي. تم عيار مستويات التستوستيرون الكلي في البلازما باستخدام جهاز Immulite 1000 الذي يستخدم طريقة المقايسة المناعية في المعايرة وقمنا بحساب BMI المرضى وقياس محيط الخصر باستخدام متر قياس حيث تم أخذ محيط الخصر على الخط الابطي المتوسط بوضعية الزفير بمنتصف المسافة بين الشوك الحرقفي العلوي والحافة الضلعية. وتم تعبئة استمارة خاصة بكل مريض.

طرق التحليل الاحصائي:

تم التعبير عن المتغيرات الكيفية باستخدام التكرارات والنسب مئوية والتعبير عن المتغيرات الكمية باستخدام مقاييس النزعة المركزية. لكن قمنا بالتعامل مع متغيرات ارتفاع الضغط الشرياني وسكر الدم الصيامي والشحوم الثلاثية والـ

HDL-C كمتغيرات كمية وليس كمية بسبب طبيعية معايير المتلازمة الاستقلابية فبالنسبة لارتفاع الضغط الشرياني تم اعتبار المعيار محقق في حال وجود ارتفاع في الضغط الشرياني بالقياس أو أن يكون لدى المريض قيم ضغط طبيعية لكنه موضوع على علاج بدواء خافض للضغط الشرياني ففي حال قمنا بدراسة المتغير كمتغير كمي فعدد من مرضى المتلازمة الاستقلابية ستكون قيم الضغط لديهم ضمن الطبيعي وبالتالي لا يمكن تمييز المرضى الموضوعين على علاج عن غير الموضوعين على علاج أو الموضوعين على علاج مع ضبط جيد للضغط عن مرضى سبب الضبط ولهذا قمنا بدراسة ارتفاع الضغط كمتغير كمي حيث تم دراسة العلاقة بين مستويات التستوستيرون وتحقق معيار ارتفاع الضغط من معايير المتلازمة الاستقلابية وبشكل مماثل تم التعامل مع سكر الدم الصيامي والشحوم الثلاثية وال-HDL-C أما بالنسبة لمحيط الخصر ومشعر كتلة الجسم فدرسناها كمتغيرات كمية. بالنسبة للإحصاء استدلالاً فقد قمنا باستخدام اختبار (Independent T student Or Mann-Whitney U) لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين فبسبب وجود قيم طرفية وانحراف معياري واسع في مستويات كل من التستوستيرون الكلي في البلازما ومستويات السكر الصيامي والشحوم الثلاثية تم اعتماد اختبار Mann-Whitney U في دراسة الفروق بين متوسطات المجموعات المستقلة بينما تم استخدام اختبار Independent T student في دراسة الفروق بين المتوسطات في القيم ذات التوزيع الطبيعي مثل TSH والكرياتينين (Crea) واستخدام معامل الارتباط (Pearson correlation) لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية. مع اعتبار النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$ ، وتم اعتماد برنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج .

النتائج والمناقشة

النتائج:

شملت عينة البحث 157 مريضاً مصاباً بالمتلازمة الاستقلابية تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 40 و 60 سنة، بلغ متوسط أعمارهم 52.8 ± 6.2 سنة. بلغ عدد المرضى مع قصور أفتاد (مستوى تستوستيرون كلي أقل أو يساوي 300 ng/dl) 61 مريضاً مما شكل نسبة 38.6% من عينة الدراسة. بعد تقسيم المرضى إلى مجموعتين من حيث قصور الأفتاد (مجموعة قصور الأفتاد هم مرضى المتلازمة الاستقلابية مع مستويات تستوستيرون أقل أو تساوي 300 ng/dl) ومجموعة غير المصابين بقصور الأفتاد (مجموعة مرضى المتلازمة الاستقلابية مع مستويات تستوستيرون أعلى من 300 ng/dl) تم دراسة التوزيع الديموغرافي من حيث العمر ومحيط الخصر ومشعر كتلة الجسم (BMI) حيث تبين أن متوسط أعمار مرضى المتلازمة مع قصور الأفتاد كان 52.06 ± 6.8 سنة في حين متوسط أعمار مرضى المتلازمة دون قصور أفتاد بلغ 53.7 ± 5.9 دون أهمية احصائية ($p\text{-value} = 0.6$). أما بالنسبة لمحيط الخصر فقد بلغ متوسط القيم عند مرضى المتلازمة مع قصور أفتاد (105.6 ± 12.4) في حين كان أقل عند مرضى المتلازمة دون قصور أفتاد حيث بلغ (98.6 ± 10.1) مع فارق هام احصائياً ($p\text{-value} = 0.002$). وبالنسبة لمشعر كتلة الجسم بلغ عند مرضى المتلازمة مع قصور الأفتاد (30.4 ± 4.9) بينما كان أقل عند مرضى المتلازمة دون قصور أفتاد (28.1 ± 4.1) مع فارق هام احصائياً ($p\text{-value} = 0.01$). بين الجدول (1) فروقات التوزيع الديموغرافية بين المجموعتين.

جدول (1) فروقات التوزع الديموغرافية لمرضى عينة الدراسة وتبعاً لحدوث قصور الأفتاد المراجعين عيادات الامراض الباطنة في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2018-2019 .

	قصور الأفتاد	طبيعي	p-value	Significance
العدد (n)	61	96		
العمر (سنة)	52.06±6.8	53.7±5.9	0.6	N.S
محيط الخصر	105.6±12.4	98.6±10.1	0.002	S
BMI	30.4±4.9	28.1±4.1	0.01	S

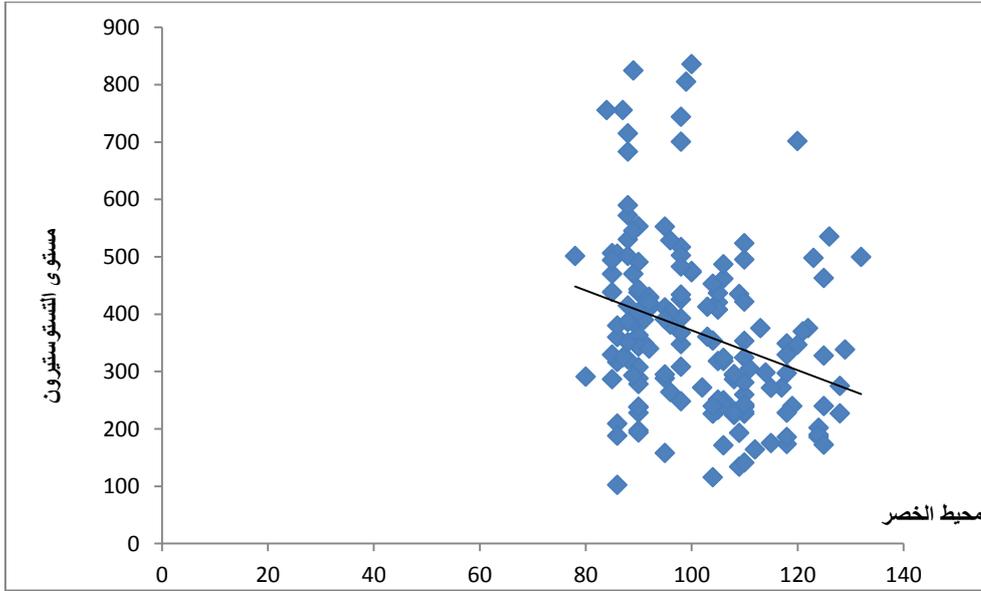
كما يبين الجدول (2) توزع القيم المخبرية لدى مرضى عينة الدراسة تبعاً لحدوث قصور الأفتاد.

جدول (2) التوزع وفقاً للقيم المخبرية لمرضى عينة الدراسة وتبعاً لحدوث قصور الأفتاد.

المعالم المخبرية	U-Value	p-value	Significance
Testosterone	31.5	0.0001	S
FGLU	2376	0.03	S
TG	2729	0.4	N.S
HDL	2151	0.004	S
TSH	2942	0.9	N.S
Crea	2775	0.5	N.S

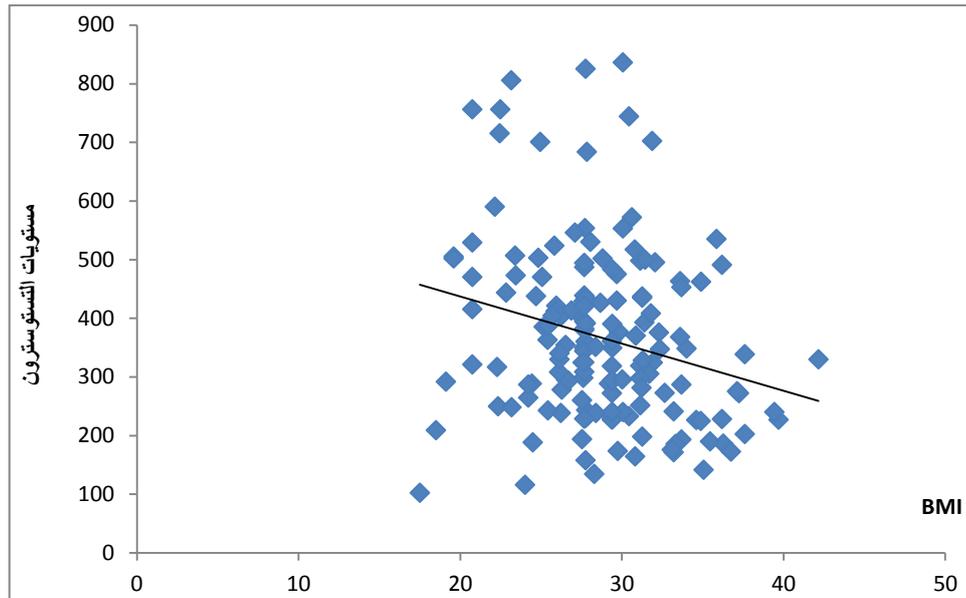
وجدنا اختلاف احصائي هام جداً بين مجموعتي مرضى المتلازمة الاستقلابية فيما يتعلق بمستويات التستوستيرون الكلي حيث كانت مستويات التستوستيرون الكلي في البلازما أخفض لدى مجموعة مرضى المتلازمة الاستقلابية مع قصور الأفتاد (231.97 ± 49.6) بالمقارنة مع مستويات التستوستيرون الكلي في مجموعة مرضى المتلازمة دون قصور أفتاد (449.05 ± 122.75) مع قيمة (p-value =0.0001) كما كانت مستويات سكر الدم أعلى لدى مرضى قصور الأفتاد (171.37 ± 85.06) بالمقارنة مع مستويات سكر الدم لدى مرضى المتلازمة دون قصور أفتاد (153,77 ± 77.61) مع قيمة (p-value =0.03) أما مستويات الـ HDL فقد كانت لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية مع قصور أفتاد (37.85 ± 16.3) مقابل (49.5 ± 45) لدى مرضى المتلازمة دون قصور أفتاد مع قيمة (p-value =0.004). أما مستويات الشحوم الثلاثية فقد بلغت لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية مع قصور أفتاد (187,93 ± 93) مقابل (186.28 ± 106.08) عند مرضى المتلازمة من دون قصور أفتاد مع قيمة (p-value =0.4) غير هامة احصائياً وكذلك الأمر بالنسبة لمستويات الـ TSH والـ Crea حيث بلغت عند مرضى قصور الأفتاد (1.51 ± 0.7) و (1.54 ± 0.8) على التوالي بينما بلغت عند مرضى المتلازمة دون قصور أفتاد (1.01 ± 0.7)

العلاقة بين التستوستيرون الكلي و (1.02 ± 0.2) مع قيم ($p\text{-value} = 0.9$) و ($p\text{-value} = 0.5$) على التوالي. درست العلاقة ما بين مستويات التستوستيرون الكلي ومحيط الخصر باستخدام معامل الارتباط (Pearson correlation) وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.4$ مع $p\text{-value} = 0.0001$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية أي ارتفاع محيط الخصر يترافق معه انخفاض مستويات التستوستيرون مع وجود فرق ذو قيمة إحصائية هامة جداً. والشكل (1) يوضح توزيع قيم التستوستيرون ومحيط الخصر.



الشكل (1) العلاقة بين مستويات التستوستيرون الكلي ومحيط الخصر

كما تمت دراسة العلاقة ما بين مستويات التستوستيرون الكلي ومشعر كتلة الجسم باستخدام معامل الارتباط Pearson (correlation) وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.24$ مع $p\text{-value} = 0.002$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية أي ارتفاع مشعر كتلة الجسم يترافق معه انخفاض مستويات التستوستيرون مع وجود فرق ذو قيمة إحصائية هامة جداً. والشكل (2) يوضح توزيع قيم التستوستيرون ومشعر كتلة الجسم.



الشكل (2) العلاقة بين مستويات التستوستيرون الكلي ومشعر كتلة الجسم.

وعند دراسة العلاقة بين مستويات التستوستيرون الكلي ومكونات المتلازمة الاستقلابية تم تحويل البيانات الكمية إلى بيانات كيفية حيث قمنا بدراسة العلاقة بين مستويات التستوستيرون وتحقق معيار المتلازمة الاستقلابية المعني وعليه تمت دراسة العلاقة بين تبدلات الضغط الشرياني (ارتفاع الضغط الشرياني أو تناول دواء خافض للضغط الشرياني) وقيم التستوستيرون باستخدام اختبار Mann-Whitney بسبب وجود قيم طرفية وعدم توزع القيم بتوزع طبيعي ولم نجد فروقات دالة احصائياً لتبدلات الضغط الشرياني تبعاً لقيم التستوستيرون مع $p\text{-value}=0.4$. درست العلاقة بين تغيرات سكر الدم الصيامي (ارتفاع سكر الدم الصيامي أو تناول دواء خافض لسكر الدم) وقيم التستوستيرون حيث تبين وجود فروقات دالة احصائياً لتغيرات سكر الدم الصيامي تبعاً لقيم التستوستيرون مع $p\text{-value}=0.03$ حيث كانت مستويات التستوستيرون اخفض ممن كان لديهم سكر دم صيامي مرتفع حيث بلغت مستويات التستوستيرون لديهم (357 ± 139.2) مقارنة مع مستويات التستوستيرون لدى مرضى المتلازمة دون قصور أفتاد حيث بلغت مستويات التستوستيرون (422.6 ± 186.1) كما تمت دراسة العلاقة بين تغيرات الشحوم الثلاثية (ارتفاع الشحوم الثلاثية أو تناول دواء خافض للشحوم الثلاثية) ومتوسطات قيم التستوستيرون وجدنا أنه لا يوجد فروقات دالة احصائياً لتغيرات الشحوم الثلاثية تبعاً لقيم التستوستيرون مع $p\text{-value}=0.2$ حيث بلغت مستويات التستوستيرون الكلي عند مرضى قصور الأفتاد مع تحقق معيار الشحوم (362.2 ± 148.8) مقابل مستويات تستوستيرون كلي (379.85 ± 131.3) عند المرضى دون قصور أفتاد ودرست العلاقة بين تغيرات الـ HDL-c وقيم التستوستيرون ووجد فروقات دالة احصائياً لتغيرات الـ HDL-c تبعاً لقيم التستوستيرون الكلي مع $p\text{-value}=0.01$ حيث كانت مستويات التستوستيرون أخفض ممن كان لديهم الـ HDL-c منخفض أو يتناولون دواء رافع للـ HDL-c بقيم (385.78 ± 143.72) مقابل (385.78 ± 143.72) لدى المرضى مع مستويات HDL-c طبيعي. في الجدول (3) نجد العلاقة بين مستويات التستوستيرون الكلي في البلازما ومكونات المتلازمة الاستقلابية.

جدول (3) العلاقة بين مستويات التستوستيرون الكلي في البلازما ومكونات المتلازمة الاستقلابية.

المتغير المدروس	Significance	U-Value	P-value
الضغط الشرياني	N.S	1543	0.4
سكر الدم الصيامي	S	987	0.03
الشحوم الثلاثية	N.S	1340	0.2
HDL- c	S	2443	0.01

المناقشة:

بلغت نسبة انتشار قصور الأفتاد وفقاً لدراستنا 38.6 % من عينة الدراسة وهي أعلى من نسب الدراسات الأخرى ففي دراسة Rafael Rios بلغت النسبة 17.8 % وفي دراسة Varant Kueplian بلغت 29 % قد يعود الاختلاف في نسب الشبوع إلى اختلاف المجالات العمرية بين هذه الدراسات وحجم العينة ففي دراسة Rafael Rios درس 101 مريض بأعمار 18 - 60 سنة وفي دراسة Varant Kueplian درس 1885 مريض بأعمار 30 - 70 سنة. [12,13] ودراسة العلاقة بين مستويات التستوستيرون ومكونات المتلازمة الاستقلابية تبين وجود علاقات هامة احصائياً بين مستويات التستوستيرون الكلي في البلازما ومحيط الخصر حيث تراكفت مستويات التستوستيرون الأقل مع قيم مرتفعة لمحيط الخصر والذي يعتبر مشعر لكمية النسيج الشحمي الحشوي حيث أن هذا النسيج الفعال حيويًا يمتلك فعالية تعطير عالية (Aromatase) تقوم بتحويل التستوستيرون إلى استروجين كما يُنتج العديد من السيوكينات والأديوكينات مثل الـ TNF- α والـ IL-6 التي تمارس تأثيرها على المحور الوطائي النخامي القندي مما يسبب حالة من قصور الأفتاد المركزي بالإضافة إلى تأثيرها المباشر على الخلايا البيئية في الخصيتين (Leydig Cells) حيث تُثبّط بشكل مباشر إنتاج التستوستيرون وهذا يفسر انخفاض مستويات التستوستيرون لدى المرضى مع محيط خصر أعلى [14,15,16] وهذا يتماشى مع نتائج Savrtberg حيث وجد أن الارتباط بين محيط الخصر والتستوستيرون بعد أخذ العمر بالحسبان كان (- 0.34) ($P < 0.001$) فالرجال مع محيط خصر ≤ 102 سم كان لديهم مستويات تستوستيرون كلي أقل بالمقارنة مع الرجال مع محيط خصر > 94 سم [17]

وجدنا أن مستويات التستوستيرون أقل عند المرضى مع قيم BMI أعلى وبشكل هام احصائياً علماً أن الـ BMI لا يعتبر مشعراً دقيقاً لتقدير كمية النسيج الشحمي في منطقة البطن والذي يقاس بسهولة بقياس محيط الخصر أو نسبة الخصر/الورك فهو يعتمد على الطول والوزن دون الأخذ بعين الاعتبار نسبة الشحوم والكتلة العضلية ولهذا محيط الخصر بشكل عام ذو دلالة أكثر أهمية في المتلازمة الاستقلابية وتقدير كمية النسيج الشحمي من قيم الـ BMI [18] وجدنا علاقة هامة بين مستويات التستوستيرون المنخفضة وانخفاض الـ HDL ومع ارتفاع سكر الدم الصيامي، قد يعود ذلك إلى أن انخفاض مستويات التستوستيرون يزيد من المقاومة على الانسولين وبشكل خاص على مستوى العضلات بسبب اضطراب الفسفرة التأكسدية على مستوى المنقدرات في العضلات مما يجعل الخلايا أكثر مقاومة للإنسولين [19,20] أما العلاقة بين مستويات التستوستيرون والشحوم الثلاثية فقد كانت عكسية ولكن غير هامة

احصائياً حيث أنّ انخفاض مستويات التستوستيرون يترافق عادة مع ارتفاع في الشحوم الثلاثية وقد يكون ذلك بسبب التقلّب المحيطي للتستوستيرون إلى استروجين والذي بدوره يزيد من الشحوم الثلاثية [21] إنّ البدانة الحشوية تنتج عدد من المواد مثل طليعة الأنجيوتنسين والـ $IL1\beta$ و PA1، VEGF، والـ Amyloid. إنّ هذه الوسائط تزيد من التعبير عن جزيئات الالتصاق في الخلايا البطانية والعضلات الملساء وتقلّل من افراز أكسيد النترتيد مما يحرض التقبض الوعائي وارتفاع الضغط الشرياني [22] في دراستنا لم نجد علاقة هامّة احصائياً بين مستويات التستوستيرون والضغط الشرياني بينما Savertberg وجد في دراسته علاقة عكسية وهامّة بين مستويات التستوستيرون الكلي والضغط الشرياني حيث وجد أنّ الرجال مع ضغط شرياني $\leq 140/90$ لديهم مستويات تستوستيرون أقل وبشكل هام احصائياً. [23]

قمنا في دراستنا بتحويل متغيرات ارتفاع الضغط الشرياني وسكر الدم الصيامي والشحوم الثلاثية والمستويات البلازمية للـ HDL من متغيرات كمية إلى متغيرات كيفية بسبب طبيعية معايير المتلازمة الاستقلابية. فبالنسبة لارتفاع الضغط الشرياني أعتبر المعيار محقق في حال وجود ارتفاع في الضغط الشرياني بالقياس أو يمكن أن يكون لدى المريض قيم ضغط طبيعية لكنه موضوع على علاج بدواء خافض للضغط الشرياني فإذا قمنا بدراسة المتغير كمتغير كمي فعدد من مرضى المتلازمة الاستقلابية ستكون قيم الضغط لديهم ضمن الطبيعي وبالتالي لا يمكن تمييز المرضى الموضوعين على علاج عن غير الموضوعين على علاج أو الموضوعين على علاج مع ضبط جيد للضغط عن مرضى الضبط السيء ولهذا قمنا بدراسة ارتفاع الضغط كمتغير كمي حيث تمّ دراسة العلاقة بين مستويات التستوستيرون وتحقق معيار ارتفاع الضغط من معايير المتلازمة الاستقلابية وبشكل مماثل تمّ التعامل مع سكر الدم الصيامي والشحوم الثلاثية والـ HDL أما بالنسبة لمحيط الخصر ومشعر كتلة الجسم فدرسناها كمتغيرات كمية.

تعود الأهمية السريرية لنتائج دراستنا إلى أنّ قصور الأفتاد أكثر شيوعاً عند مرضى المتلازمة الاستقلابية والسكري نمط 2 [2] وأنّ العديد من مكونات المتلازمة الاستقلابية مثل البدانة وارتفاع الضغط الشرياني واضطراب الشحوم تُشاهد في قصور الأفتاد كما أنّ المتلازمة الاستقلابية والداء السكري نمط 2 يترافقان مع مستويات منخفضة من التستوستيرون ومعظم المرضى يبدو لديهم تظاهرات قصور الأفتاد [24] مما قد يؤدي لتأخير في تشخيص قصور الأفتاد وبالتالي التأخر في اعطاء العلاج المناسب، إنّ علاج مكونات المتلازمة الاستقلابية يحسن من مستويات التستوستيرون الكلي حيث أنّ خفض الوزن والمحافظة عليه ترافق مع زيادة في مستويات التستوستيرون الكلي والـ SHBG في مرضى المتلازمة الاستقلابية كما وجد Niskaneau في دراسته عن التبدلات المشاهدة في مستوى الغلوبين الرابط للهرمونات الجنسية والتستوستيرون خلال فترة فقد الوزن والمحافظة عليه في الرجال البدينين المصابين بالمتلازمة الاستقلابية حيث لوحظ تحسن المقاومة على الانسولين وارتفاع مستويات الـ HDL والشحوم الثلاثية وحافظت مستويات الـ HDL على ارتفاعها خلال فترة المحافظة على الوزن بينما ارتفعت قليلاً مستويات الشحوم الثلاثية ولكنها بقيت أقل من القيم القاعدية. في نهاية الأسابيع التسعة تبين وجود ارتفاع هام احصائياً في مستويات التستوستيرون الكلي. [25]

إنّ علاج قصور الأفتاد يؤثر على مكونات المتلازمة الاستقلابية. وجد Boyanov بدراسة أجراها عام 2003م أنّ اعطاء التستوستيرون الفموي لمرضى الداء السكري نمط 2 مع أعراض قصور الأفتاد لمدة 3 أشهر أدى إلى انخفاض مهم في الوزن ونسبة الخصر للورك ونسب الشحم في الجسم. كما انخفضت مستويات سكر الدم الصيامي وبعد الطعام ومستويات الخضاب الغلوكوزي لكن لم تلاحظ نتائج مهمة على مستويات الشحوم. [26] بالإضافة إلى تحسن أعراض

قصور الأفتاد فإن العلاج بالتستوستيرون أدى إلى تحسن عوامل الخطورة القلبية مثل انخفاض مهم في قيم السكر الصيامي والشحوم الثلاثية ومحيط الخصر. [27,28]

بالمقارنة مع الدراسات الأخرى نجد:

قامت Halina Grosman عام 2014 م بدراسة العلاقة بين مستويات التستوستيرون والمتلازمة الاستقلابية في الذكور بعمر أكبر من 45 سنة. شارك في الدراسة 660 رجل بأعمار تتراوح بين 45 سنة و 70 سنة تم اختيارهم من 2906 مشارك من جمهرة التحري عن سرطان البروستات المشتملين في دراسة مسحية أكبر. تم تقسيم المرضى بناء على مستويات التستوستيرون إلى أربع مجموعات (مجموعة التستوستيرون المنخفض، مجموعة التستوستيرون الطبيعي المنخفض، مجموعة التستوستيرون الطبيعي المتوسط، ومجموعة التستوستيرون الطبيعي المرتفع) حيث تم تحديد المجالات السابقة بتقسيم قيم التستوستيرون للجمهرة ضمن أربع مجموعات متساوية. ثم درست انتشار المتلازمة الاستقلابية ضمن هذه المجموعات بالاعتماد على معايير الـ (NCEP-ATPIII) حيث تبين أن أكثر من 50 % من المشاركين في الدراسة في مجموعتي التستوستيرون المنخفض والطبيعي المنخفض يعانون من المتلازمة الاستقلابية ومن ثم قامت بتقييم العلاقة بين مستويات التستوستيرون الكلي ومكونات المتلازمة الاستقلابية. تبين أن وجود المتلازمة الاستقلابية كان مترافقاً بشكل عكسي مع قيم التستوستيرون الكلي وبشكل مستقل عن العمر. وعند دراسة العلاقة بين مستويات التستوستيرون الكلي ومكونات المتلازمة الاستقلابية توصلت Grosman إلى نتائج مشابهة لدراستنا رغم الاختلاف الكبير في حجم العينة بين الدراستين حيث ترافقت مستويات التستوستيرون بشكل سلبي وهام احصائياً مع مشعر كتلة الجسم ومحيط الخصر وسكر الدم الصيامي أما مع مستويات الـ HDL فقد ارتبطت مستويات التستوستيرون بشكل ايجابي وهام احصائياً حيث كانت مستويات التستوستيرون الكلي أعلى عند المرضى مع قيم الـ HDL طبيعية أما بالنسبة للشحوم الثلاثية فقد كانت العلاقة عكسية مع مستويات التستوستيرون في دراسة Grosman مع قيمة ($p < 0.0001$) وهذا يخالف نتائج دراستنا حيث لم تكن العلاقة ذات أهمية احصائية ربما يعود ذلك إلى استثناء Grosman للمرضى الموضوعين على علاجات تؤثر على استقلاب الشحوم من مجموعة الدراسة [29]

وفي دراسة قام بها Rafael Rios عام 2015 م حول انتشار قصور الأفتاد عند جمهرة الذكور بعمر أقل من 60 سنة المصابين بالمتلازمة الاستقلابية درس 101 من البالغين الأصحاء بعمر 18 - 60 سنة مُشخص لديهم المتلازمة الاستقلابية مع $BMI > 40$ كغ/م² وتم تشخيص قصور الأفتاد بوجود مستويات تستوستيرون كلي في البلازما أقل من 300 ng/dl بلغت نسبة قصور الأفتاد 17.8 % من عينة الدراسة ولم تكن العلاقات هامة احصائياً بين مستويات التستوستيرون الكلية ومحيط الخصر أو مشعر كتلة الجسم كما لم تكن هامة مع مستويات الـ HDL أو سكر الدم أو الشحوم الثلاثية خلافاً لدراستنا وقد يعود الاختلاف بين نتائج دراستنا ونتائج هذه الدراسة إلى المجال العمري الواسع المشمول في دراسة Rios حيث تراوحت أعمار المشاركين بين 18 - 60 سنة واستثناء مرضى الداء السكري إلا أنه وجد علاقة هامة احصائياً بين كميات الشحم الحشوية والانسولين والحساسية على الانسولين مع مستويات التستوستيرون الكلي في البلازما ولم يتم تقييمها في دراستنا لعدم توفرها. [12]

وبالمقارنة مع دراسة M. Naifar عام 2014 حيث قام بدراسة الاضطرابات الاستقلابية بين مرضى قصور الأفتاد التونسيين ومقارنتها مع الأصحاء. شارك 40 مريض مصاب بقصور الأفتاد و80 شاهد. قام الباحث بمعايرة سكر الدم، الخضاب الغلوكوزي، hs CRP، بروفيل الشحوم، التستوستيرون الكلي، والحامات القندية وتقييم المقاومة على الانسولين من خلال (Homa IR) ومن ثم المقارنة بين الحالات والشواهد وقام باستثناء مرضى السكري. وجد أن

محيط الخصر ومشعر كتلة الجسم والضغط الشرياني كانوا أعلى بشكل هام في المرضى بالمقارنة مع الشواهد. سكر الدم، الخضاب السكري، عيار انسولين المصل الصيامي، و Homa IR كانوا مرتفعين بشكل هام عند مرضى قصور الأبناد. في (univariate analysis) مستويات التستوستيرون كانت مرتبطة بشكل عكسي وهام مع مشعر كتلة الجسم، ومع محيط الخصر، وهذا يتوافق مع دراستنا ودرس الباحث العلاقة بين مستويات التستوستيرون وكل من الضغط الشرياني الانقباضي ($r = -0.294$) مع ($P = 0.017$) والضغط الشرياني الانبساطي ($r = -0.374$) مع ($P = 0.003$)، ومع ارتفاع سكر الدم كانت العلاقة عكسية وهامة احصائياً وكذلك كانت العلاقات هامة احصائياً مع الخضاب الغلوكوزي، الانسولين، Homa IR وال hs CRP. ولم تكن العلاقة مع الشحوم الثلاثية أو ال HDL هامة احصائياً. قد تعود الاختلافات إلى الشريحة العمرية في الدراسة حيث تراوحت أعمار المرضى بين 27 - 42 سنة. [64] لكن دراسة قام بها Haffner أيضاً استثنى مرضى السكري ووجد علاقة عكسية وهامة بين مستويات التستوستيرون وال TG وانخفاض ال HDL. وبالتالي تختلف الدراسات العالمية من حيث درجة العلاقة بين التستوستيرون الكلي ومكونات المتلازمة الاستقلابية وقد يعود ذلك لكون طبيعة المتلازمة الاستقلابية والآلية الامراضية خلفها غير واضحة بعد وقد تكون متعددة العوامل [30]

أما في دراسة Chuang عام 2018م عن العلاقات بين مستويات التستوستيرون الكل في المصل مع قياسات الجسم البشري والمشعرات الاستقلابية في المرضى الذكور الشباب والمتقدمين في العمر المصابين بالداء السكري نمط 2 تم دراسة 240 رجل مصاب بالسكري حيث تم تقسيم العينة حسب العمر إلى مجموعة العمر أقل من 65 سنة (184 مشارك) بمتوسط عمر (52.90 ± 8.16) ومجموعة العمر أكبر من 65 سنة (56 مشارك) وقام بدراسة العلاقة بين مستويات التستوستيرون والمشعرات الاستقلابية تبين وجود علاقات ارتباط عكسية وهامة بين مستويات التستوستيرون ومحيط الخصر وال BMI والشحوم الثلاثية كما وجد علاقة ارتباط عكسية لكن غير هامة احصائياً مع مستويات السكر الصيامي ($P = 0.347$) ووجد علاقة ارتباط ايجابية بين مستويات التستوستيرون وال HDL. لم يتم دراسة تأثير مدة العلاج أو الاصابة بالسكري على مستويات التستوستيرون في الدراستين قد يكون سبب الاختلاف بين دراستنا ودراسة Chuang اشتمال دراسته على بعض المرضى بعمر أقل من 40 سنة واستثناء مرضى السكري واضطراب الشحوم المعالجين لمدة أقل من 6 أشهر. [31]

قام Varant Kueplian عام 2008م بدراسة العلاقة بين مستويات الهرمونات الجنسية ومكونات المتلازمة الاستقلابية عند الرجال في الولايات المتحدة الأمريكية مع الأخذ بعين الاعتبار الاختلاف في الاثنية والعرق تراوحت أعمار المشاركين في الدراسة بين 30 و 79 سنة وتم تحليل بيانات 1885 مشارك من عدة مراكز وتبين معه نسبة شيوع المتلازمة الاستقلابية بمقدار 29 % وتبين وجود علاقة ارتباط عكسية قوية بين مستويات الهرمونات الجنسية والمتلازمة الاستقلابية. لم تكن الاختلافات هامة احصائياً بين المجموعات العرقية والاثنية لكن كانت العلاقة عكسية وهامة احصائياً بين مستويات التستوستيرون الكلي في البلازما وكل من الشحوم الثلاثية ومحيط الخصر وارتفاع سكر الدم وانخفاض ال HDL وبشكل أقل أهمية بالنسبة لارتفاع الضغط الشرياني. [13]

إن دراستنا هي دراسة مقطوع مستعرض غير كافية لإثبات وجود علاقة سببية بين انخفاض مستويات التستوستيرون وحصول المتلازمة الاستقلابية. كما أن اعتماد عينة دم واحدة لمعايرة مستويات التستوستيرون قد يغفل كشف بعض حالات قصور الأبناد بسبب تبدلات الافراز رغم أن عيار التستوستيرون الصباحي يكفي للتقييم ولكن يفضل أخذ عينتين قبل وضع التشخيص. لم نقم بمعايرة التستوستيرون الحر أو ال SHBG أو ال LH ولم نقم خلال البحث بالتقييم

السريري لعلامات وأعراض قصور الأفتناد وإنما اعتمدنا فقط على التشخيص المخبري من خلال عيار مستويات التستوستيرون الكلي في البلازما وذلك لعدم وجود استبيان موحد لتقييم الأعراض ومازالت التوصيات الصادرة مؤخراً عام 2018 م بالنسبة لتشخيص القصور القندي توصي بعيار التستوستيرون لتقصي قصور الأفتناد دون العودة إلى هذه الاستبيانات. [24] ولهذا لم نقم بإدراج التقييم السريري للمرضى ضمن الدراسة الاحصائية واقتصرنا على عيار مستويات التستوستيرون الكلي في البلازما.

نتيجة لارتفاع نسبة شيوع قصور الأفتناد لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية ووجود علاقة هامة بين مستويات التستوستيرون ومكونات المتلازمة الاستقلابية (محيط الخصر، سكر الدم، انخفاض الـ HDL) نوصي بمعايرة التستوستيرون لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية ونفي قصور الأفتناد لديهم؛ كما نقترح تقييم قصور الأفتناد السريري من خلال اعتماد استبيان محدد ودراسة تأثير العلاج بالتستوستيرون عند هؤلاء المرضى على مكونات المتلازمة.

المراجع:

1. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome.” Consensus Statements, www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html.
2. MURALEEDHARAN, V, JONES, T.J. *Testosterone and the metabolic syndrome. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.* Ther Adv Endocrinol Metab UK. VOL 1, N°. 5, 2010, 207-223.
3. ALBERTI K.G, ECKEL R.H, GRUNDY S.M, et al. *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.* Int J Cardiol U.S.A. Vol.120, N°. 16, 2009, 1640–1645.
4. Meigs J. *Metabolic syndrome and risk for type 2 diabetes.* Expert Rev Endocrin Metab USA. Vol.1 N°. 1, 2006, 57-66.
5. GRUNDY S.M, CLEEMAN J.I, DANIELS S.R et al. *Diagnosis and management of metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood institute scientific statement circulation* U.S.A. Vol. 112, N°. 17, 2005, 2735-2752.
6. NIESCHLAG E, et al. *Andrology: male reproductive health and dysfunction.* 3rd edn. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2010, 629.
7. LUNENFELD B., MSKHALAYA G, ZITZMANN M. et al. *Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men.* Aging Male USA. Vol. 18, N°. 1, 2015, 5–15.
8. KELLEHER S, CONWAY AJ, HANDELSMAN DJ. *Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms.* J Clin Endocrinol Metab USA. Vol. 89, N°. 1, 2004, 3813– 3817.
9. MINER MM, SEFTEL AD. *Testosterone and aging: what we have learned since the Institute of Medicine and what lies ahead.* Int J Clin Prac USA. Vol. 61, N°. 4, 2007, 622–632.
10. BLOUIN K, RICHARD C, BROCHU G, HOULD FS, LEBEL S, Marceau S, BIRON S, LUU-THE V, TCHERNOF A. *Androgen inactivation and steroid-converting*

- enzyme expression in abdominal adipose tissue in men. *J Endocrinol Canada*. Vol. 191, N° .1, 2006, 637–649.
11. JONES T. H. *Effects of testosterone on Type 2 diabetes and components of the metabolic syndrome*. *J Diabetes UK*, Vol.2, N° .3,2010,146–156.
 12. RÍOS R. JARA N. *Prevalence of Hypogonadism in a Male Population below 60 Years of Age with Metabolic Syndrome*. Hindawi Publishing Corporation *Advances in Andrology Chile*. Volume 2015, Article ID 613259, 7 pages.
 13. Kupelian V, Hayes F.J., Link C.L., Rosen R, and McKinlay J.B. *Inverse Association of Testosterone and the Metabolic Syndrome in Men Is Consistent across Race and Ethnic Groups*. *J Clin Endocrinol Metab USA*, Vol. 93, N° .9,2008, 3403–3410.
 14. COHEN P.G. *The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt—a major factor in the genesis of morbid obesity*. *Med Hypoth USA*, Vol.52,N° .1, 1999, 49-51.
 15. Jones, T.H. ,*Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome*. *Eur Urol Suppl. UK*, Vol.6, N° .16,2007, 847-857.
 16. KALYANI RR, DOBS AS. *Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes USA*. Vol.14, N° .3, 2007, 226–234
 17. Svartberg J, von M. D, Sundsfjord J, Jorde R. *Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso Study*. *Eur J Epidemiol Norway*.Vol.19 N° .7, 2004,657–663.
 18. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S. *Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women*. *Am J Cardiol Canada*. Vol.1, N° .73, 1994,460-468.
 19. KUPELIAN, V., PAGE, S.T., ARAUJO, A.B., TRAVISON, T.G., BREMNER, W.J. and MCKINLAY, J.B. *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 USA* .Vol.91, N. 3,2006, 843-850.
 20. Pitteloud, N., Mootha, V.K., Dwyer, A.A., Hardin, M., Lee, H., Eriksson, K.F. et al. *Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men*. *Diabetes Care USA*. Vol. 28, N° .7, 2005,1636-1642.
 21. Tomaszewski, M., Charchar, F.J., Maric, C., Kuzniewicz, R., Gola, M., Grzeszczak, W. et al. *Association between lipid profile and circulating concentrations of estrogens in young men*. *Atherosclerosis UK*.Vol.203 ,N° .1, 2009, 257-262.
 22. CHRISTINA W., et al. *Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes*. *DIABETES CARE USA*.VOL.34,N° .7,2011,1669-1675.
 23. Svartberg J, von Muhlen D, Schirmer H, et al. *Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study*. *Eur J Endocrinol Norway*, Vol. 150 , N° .1, 2004. 65–71
 24. Bruno Lunenfeld, et al. *Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men*. *Aging Male Russian Federation*. Vol. 18, N° .1, 2015,5–15.
 25. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, et al. *Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally*

- obese men with the metabolic syndrome*. Diabetes Obes Metab Finland. Vol.6,N° .3, 2004,208–215.
26. Boyanov, M.A., Boneva, Z. and Christov, V.G. *Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency*. Aging Male Bulgaria. Vol. 6, N° .1,2003,1-7.
27. Traish AM, et al. *Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study*. Int J Clin Pract USA . Vol. 68, N° .3,2014,314-29.
28. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. *Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone*. J Androl Germany .VOL. 30, N° .6, 2009,726–733.
29. GROSMAN H, ROSALES M, FABRE B, NOLAZC C, MAZZA O, BERG G, and MESCH V. *Association between testosterone levels and the metabolic syndrome in adult men*. Aging Male Argentina. Vol. 17, N° .3, 2014,161-165.
30. NAIFAR M., REKIK N., MESSEDI M., CHAABOUNI K., LAHIANI A., TURKI M.,et al. *Male hypogonadism and metabolic syndrome*. Andrologia Tunisia. Vol. 47, N° .5, 2015, 47, 579–586.
31. CHUANG S, LEE C. et al. *The Associations between Serum total Testosterone Levels, Anthropometric Measurements and Metabolic Parameters in Elderly and Young Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan*. International Journal of Gerontology Taiwan. Vlo.11, N° .4 ,2017,220-224.