

TESTOSTERONE VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA NAM GIỚI

Nguyễn Hải Thủy
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Testosterone (T) là nội tiết tố nam quan trọng, có vai trò trong hoạt động tình dục của nam giới và sự phát triển của các đặc điểm giới tính thứ cấp của nam giới (râu, lông, tóc, tinh hoàn và dương vật...). Testosterone cũng còn có tác dụng bảo vệ tổ chức xương, các mô cơ và một số biểu hiện tâm thần kinh. Nồng độ testosterone huyết thanh thấp thường gây ra hội chứng suy sinh dục nam ảnh hưởng với tình trạng sức khỏe lâu dài bao gồm một số bệnh lý liên quan như tim mạch và rối loạn chuyển hóa.

Hội chứng chuyển hóa (HCCH) là một bệnh lý phổ biến hiện nay, là điều kiện đặc trưng bởi một số yếu tố xảy ra đồng thời gây mất cân bằng chuyển hóa thường ở giai đoạn sớm của bệnh tháo đường type 2 cũng liên quan đến thiếu hụt testosterone. Có nhiều bằng chứng ghi nhận nồng độ testosterone thấp là một yếu tố nguy cơ độc lập cho sự phát triển của hội chứng chuyển hóa ở nam giới. Nhiều nghiên cứu lâm sàng cho thấy liệu pháp testosterone thay thế đã được chứng minh sự cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân hội chứng chuyển hóa nam giới.

Từ khóa: Testosterone, hội chứng chuyển hóa.

Summary

TESTOSTERONE AND METABOLIC SYNDROME IN MEN

Nguyen Hai Thuy
Hue University of Medicine and Pharmacy

Testosterone is vital hormone for men's health and a keyplayer in glucose homeostasis, lipid metabolism, and cardiovascular pathology. Testosterone deficiency is associated with age, many chronic health conditions and other metabolic disorders. There is strong evidence that a low testosterone level has a high prevalence in men with metabolic syndrome. Many components of metabolic syndrome are adversely affected especially in relation to cardiovascular risk in the presence of hypogonadism.

Testosterone deficiency is a risk factor in itself for the subsequent development of the metabolic syndrome. The hypothesis suggests that low testosterone as a result of high aromatase activity leads to a cycle which promotes increasing adipocyte number and fat deposition which gradually leads to a lower testosterone level. The hypogonadal-obesity-adipocytokine hypothesis explains why the body cannot respond to low testosterone levels by a compensatory production of the hormone. The interventional studies have shown that testosterone administration on hypogonadal men with metabolic syndrome has beneficial effects. These benefits have not only found that hypogonadal symptoms such as sexual function improve, but key metabolic markers also improve. It must also not be forgotten that testosterone replacement therapy in hypogonadal men with metabolic syndrome can have a major impact on the patient's quality of life and well-being.

Key words: testosterone, metabolic syndrome.

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ TESTOSTERONE

1.1. Đại cương về testosterone

Các androgene sinh dục nam bao gồm testosterone (T), Dihydro-testosterone (DHT), Androstenedione, Dehydroepiandrosterone (DHEA) và Dehydro-epiandrosterone (DHEAS), có cấu

trúc steroid, được sản xuất từ vỏ thượng thận, tuyến sinh dục, hoàng thể và đơn vị thai-nhau thai. Trong số đó testosterone là hormon sinh dục chủ yếu được tổng hợp tại tinh hoàn do tế bào Leydig (95%).

Sự bài tiết testosterone xảy ra ngay từ tuần

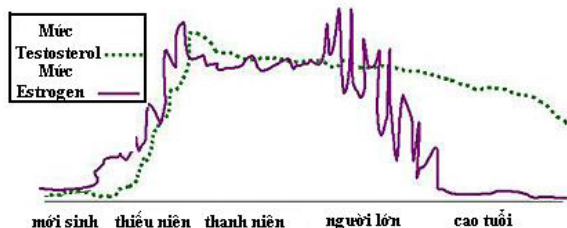
- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Hải Thủy, email: nhthuy52@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2013.5.1

- Ngày nhận bài: 10/7/2013 * Ngày đồng ý đăng: 25/9/2013 * Ngày xuất bản: 30/10/2013

thứ 8 của thai kỳ, tăng dần ở tuổi dậy thì và khác với nữ giới nồng độ estrogen giảm nhanh sau tuổi mãn kinh, trong khi testosterone nam giới được bài tiết suốt cả cuộc đời của người nam giới và chỉ giảm dần khi tuổi cao (sơ đồ 1)

Biến đổi Estrogen và Testosterone theo tuổi đời



Sơ đồ 1. Biến đổi nồng độ estrogen và testosterone của người.

Sự giảm nồng độ testosterone ảnh hưởng đến đời sống tình dục, hệ thống tuần hoàn, chuyển hóa, hệ thống cơ khớp và tinh thần kinh... Sự rối loạn chức năng sinh dục do giảm testosterone là một bệnh mang tính xã hội ảnh hưởng đến chất lượng sống

1.2. Điều hòa của gonadotrophin đối với chức năng tổng hợp testosterone của tinh hoàn

Sự điều hòa chế tiết T của tinh hoàn chịu sự kiểm soát của LH và FSH của tuyến yên được phóng thích ra từng nhịp dưới sự điều khiển của LH releasing hormon (LHRH) tiết ra từ vùng dưới đồi. LHRH có vai trò quan trọng trong sự điều hòa chức năng của tinh hoàn vì thường xuyên có sự trao đổi qua lại nhờ các chất dẫn truyền thần kinh (catecholamine, serotonin), các chất peptid thần kinh hoặc do feedback.

FSH có vai trò chủ yếu là kích thích hoạt động aromatase của các tế bào Sertoli qua đó T được aromat hóa thành estradiol ở hạ đồi có tác dụng kiểm soát ngược trên LH và FSH. Ngoài ra còn có cơ chế điều tiết tại chỗ tác dụng của LH và FSH, các chất tiết của tế bào Sertoli như inhibin, activin, somatomedin tác dụng lên tế bào Leydig và làm thay đổi tác dụng kích thích của LH trên sự tổng hợp T.

Các tế bào Sertoli phụ trách kiểm soát các ống sinh tinh có chức năng sinh tinh trùng, các tế bào này lại phụ thuộc vào hiệu quả của FSH và T. Chất FSH tác động trực tiếp trên các tế bào Sertoli của các ống sinh tinh trong khi testosterone khuếch tán vào các tế bào Sertoli từ các tế bào Leydig nằm cạnh.

Các androgen có tác động phân đầu của quá trình tạo tinh trùng và FSH ảnh hưởng ở giai đoạn cuối để sản xuất các tiền tinh trùng. Các tế bào Sertoli có thể chuyển hóa T thành estradiol và dihydrotestosterone, cũng như inhibin, testosterone, estradiol có khả năng ức chế FSH. LHRH có thể tác động riêng lẻ trên FSH.

Như vậy, LH và FSH của tuyến yên có nhiệm vụ điều hòa hai chức năng của tinh hoàn và ngược lại T và sự tạo tinh trùng cũng có thể có tác động phản hồi để tự điều hòa một cách riêng biệt. T hiện diện trong tinh dịch hoàn với nồng độ khá cao và có ái lực cao với các protein vận chuyển đặc hiệu là androgen binding protein (ABP) do các tế bào Sertoli tiết ra dưới tác dụng FSH.

1.3. Chuyển hóa testosterone huyết tương

Testosterone huyết tương được lưu hành phần lớn được gắn với các protein chủ yếu với albumin khoảng 40-50% và với các sex hormon binding globulin (SHBG) khoảng 50-60%. Chỉ có 1-3% T ở dạng tự do trong huyết tương. Lượng T tác động đến mô đích chiếm 40-50% toàn bộ T trong huyết tương, bao gồm T tự do và T có gắn với albumin. Khi di chuyển ra ngoại vi T được biến đổi thành hai chất có hoạt tính cao để tác động vào tế bào đích. Vì thế T được coi như một tiền hormon, nó khuếch tán vào màng tế bào và được biến đổi thành DHT (Dihydro-testosterone) nhờ enzyme 5 α reductase, sau đó T và DHT gắn với thụ thể đặc hiệu.

Phức hợp Receptor-T và Receptor-DHT được biến đổi và đi vào trong nhân tế bào để gắn vào những vị trí đặc biệt nhằm kích thích sự trưởng thành các mô đích trong quá trình phát triển giới tính và nam hóa. Ở nam giới bình thường lượng DHT khoảng 6-8% lượng T chuyển hóa. Mặt khác, T được biến đổi thành estradiol nhờ men aromatase để có những tác động phù hợp hay đối kháng với T trong khi thực hiện những chức năng khác nhau. T bị thoái giáng chủ yếu ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính và được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng 17 cetosteroid.

1.4. Testosterone và tuổi

Những thay đổi liên quan đến tuổi tác trong hoạt động thần kinh nội tiết dẫn đến giảm sút hiệu quả của LH kích thích tế bào Leydig và suy yếu của quá trình tổng hợp testosterone có thể là những yếu tố vốn có liên quan đến tuổi tác gây ra giảm nồng độ testosterone lưu hành.

Nghiên cứu ban đầu kết luận rằng sự lão hóa là yếu tố chính trong quá trình này. Nhưng sau này ngày càng có cái nhận định nhìn sâu sắc rằng bệnh tật góp phần vào sự suy giảm testosterone liên quan đến tuổi.

Nhiều nghiên cứu ghi nhận liên quan giữa các thành tố HCCH và nồng độ testosterone huyết tương, và những thay đổi trong lối sống (chế độ ăn uống/tập thể dục) một phần có thể ngăn ngừa hoặc khắc phục tình trạng suy giảm nồng độ androgen với lão hóa.

Nồng độ T bắt đầu tăng ở tuổi dậy thì và ổn định đến 50 tuổi rồi sau đó giảm dần nồng độ sinh học khoảng 1,2% mỗi năm, và phát triển chứng suy tuyến sinh dục. Ghi nhận 20-50% nam giới khỏe mạnh ở độ tuổi 50-70 có nồng độ testosterone thấp hơn bình thường. Tuy nhiên lượng T toàn phần giảm không đáng kể cho đến cuối đời người. Một nghiên cứu tại Úc ghi nhận khoảng 1/200 người đàn ông có tình trạng thiếu hụt testosterone, tại Boston (Mỹ) ghi nhận sự thiếu hụt testosterone liên quan đến tuổi, trong đó 1/18 đàn ông trong độ tuổi 30-79 tuổi và 1/8 nam giới trong độ tuổi 60-79. Nam giới có nguy cơ bệnh tim mạch cao hơn nữ giới tiền mãn kinh, hormon sinh dục có liên quan đến giới tính, có sự tương quan giữa yếu tố nguy cơ tim mạch và hormon sinh dục

1.5. Xác định nồng độ testosterone

Lượng T thay đổi trong ngày với đỉnh cao nhất buổi sáng, giảm dần vào buổi trưa và thấp nhất vào lúc chiều tối và nồng độ thay đổi theo tuổi, tuổi càng cao thì sự tổng hợp T càng giảm. Ngoài testosterone, tế bào Leydig cũng còn sản xuất một lượng nhỏ estradiol (15% lượng estradiol trong ngày tương đương 15-45 pg/ml). Sự tổng hợp và bài tiết T xảy ra dưới tác dụng hormone đặc hiệu tại tuyến yên luteinizing hormon (LH). Trong khi đó các tế bào Sertoli không có các enzyme đó nhưng lại có khả năng aromat hóa T thành estradiol (E2) dưới tác dụng follicle stimulating hormon (FSH).

Định lượng testosterone huyết thanh nên thực hiện buổi sáng vì hormon này dao động trong cả ngày và cao nhất vào buổi sáng. Vào buổi sáng khi cơ thể chuyển dần từ trạng thái yên tĩnh sang trạng thái hoạt động, nồng độ cortisol tăng lên (hormone chỉ phối trạng thái thức và ngủ, do tuyến thượng thận tiết ra) và ở nam giới nồng độ testosterone còn tăng lên 30% vào khoảng 9-10 giờ. Lượng T trong huyết tương được sản xuất ở người nam giới bình thường là 3- 5mg mỗi ngày.

Nồng độ T toàn phần huyết thanh cần định lượng vào lúc 7-11 giờ sáng

Nếu trên 12 nmol/l (345 ng/dl) không cần thiết.

Nếu dưới 8 nmol/l (231 ng/dl) cần can thiệp.

Nếu từ 8-12 nmol/l (231-345 ng/dl) cần can thiệp dựa vào độ tuổi và triệu chứng suy giảm sinh dục liên quan.

2. VAI TRÒ TESTOSTERONE TRONG HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

2.1. Hội chứng chuyển hóa và testosterone

Hội chứng chuyển hóa (HCCH) hiện là một trong những vấn đề sức khỏe cộng đồng được quan tâm nhất trong thiên niên kỷ XXI này. HCCH là tập hợp những yếu tố nguy cơ của hai đại dịch lớn đó là bệnh tim mạch và đái tháo đường type 2, ảnh hưởng đến chất lượng sống con người và tốn kém đáng kể ngân sách về y tế toàn dân của nhiều nước trên thế giới. Tulp Nicolaes và cộng sự (1593–1674) ghi nhận mối liên quan giữa tăng lipid máu, béo phì và khuynh hướng chảy máu. Eskil Kylin (1920), người Thụy Điển đề xuất một hội chứng bao gồm “Tăng huyết áp, tăng glucose và tăng acid uric” và Maranon, người Tây Ban Nha sau đó cũng đề cập. Vague (1947) cho rằng béo phì dạng nam là loại béo phì thường phối hợp với những rối loạn chuyển hóa đó là ĐTĐ type 2 và bệnh tim mạch.

Có nhiều định nghĩa và tiêu chí chẩn đoán khác nhau về HCCH từ TCYTTG-1998 và tháng 10 năm 2009 sự ra đời tuyên bố chung tạm thời về HCCH của Liên đoàn Đái tháo đường quốc tế (IDF); Viện Tim, Phổi, Huyết học quốc gia Hoa Kỳ (NHLBI), Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA), Liên đoàn Tim mạch thế giới (WHF), Hội vữa xơ quốc tế (IAS) và Hiệp hội nghiên cứu béo phì quốc tế (IASO).

Nghiên cứu tại Phần Lan qua 1896 đàn ông không ĐTĐ ghi nhận nồng độ testosterone tự do và toàn phần thấp hơn đáng kể ở những người có HCCH [Laaksonen et al. 2003]. Tương tự các nghiên cứu ở Quebec thấy mức độ cao testosterone làm giảm nguy cơ của HCCH và tăng độ nhạy insulin [Blouin et al. 2005]. Ngược lại, một nghiên cứu trên 803 người đàn ông cho thấy rằng suy sinh dục là phổ biến ở những người có HCCH [Corona et al. 2006].

Nồng độ testosterone thấp liên quan chặt chẽ đến HCCH. Đàn ông suy sinh dục có khối lượng mỡ cơ thể tăng. Ví dụ, trong một nghiên cứu của 57 người đàn ông trong độ tuổi từ 70 và 80 tuổi, nồng độ testosterone tương quan với tỷ lệ phần trăm mỡ cơ thể [Vermeulen et al. 1999]. Có một sự tương quan nghịch giữa lượng mỡ cơ thể và nồng độ testosterone ở nam giới [Kapoor et al. 2005].

Ở nam giới, béo bụng liên quan với nồng độ testosterone thấp trong nghiên cứu cắt ngang [Pasquali et al. 1991; Zumoff et al. 1990] và trong nghiên cứu dọc [Gapstur et al. 2002; Khaw và Barrett-Connor, năm 1992].

Vòng eo hoặc tỷ lệ eo/hông cũng tương quan nghịch với nồng độ SHBG [Gapstur et al. 2002; Khaw và Barrett-Connor, năm 1992].

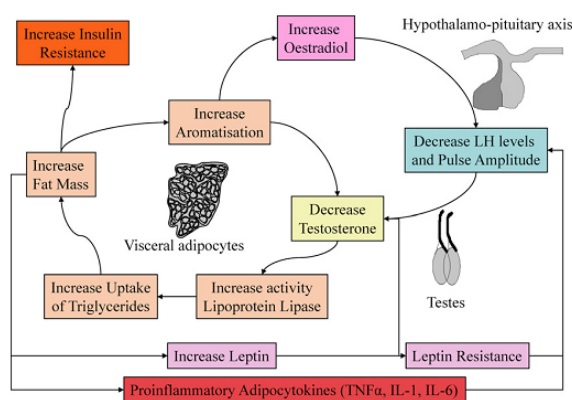
Qua hình ảnh CT hoặc MRI bụng cũng đã ghi nhận nồng độ testosterone thấp tương quan với khối mỡ nội tạng [Tsai et al. 2004; Garaulet et al. 2000; Haffner et al. 1993; Seidell et al. 1990].

2.2. Cơ chế

Hiện tượng lắng đọng mỡ nội tạng làm tăng hoạt động thơm hóa (aromatase) nhằm chuyển đổi testosterone thành estrogen tại chỗ [Vermeulen et al. 2002]. Điều này phần nào giải thích nồng độ cao estrogen được ghi nhận ở nam giới béo phì khỏe mạnh.

Testosterone tác dụng phát triển tế bào cơ (myocyte) nhưng lại ức chế tế bào mỡ (adipocyte) phát triển từ các tế bào gốc đa năng, do đó làm tăng khối lượng cơ bắp, trong khi tình trạng thiếu testosterone lại làm gia tăng khối lượng mỡ nhiều hơn [Singh et al. 2003].

Testosterone còn làm tăng số lượng các thụ thể beta-adrenergic, thúc đẩy sự phân giải lipid và làm giảm tổng hợp axit béo [De Pergola, 2000]. Bằng chứng từ các thụ thể androgen (AR) loại trực tiếp mô hình chuột cho thấy rằng thiếu hụt androgen làm giảm thoái biến mô mỡ và chủ yếu gây béo phì [Yanase et al. 2008].



Sơ đồ 3. Liên quan giữa testosterone và béo phì

Nguồn: T Hugh Jones (2007). *Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome.. European urology supplements 6 (2007):847-857.*

Trong HCCH vai trò mô mỡ hiện được xem là cơ quan nội tiết sản xuất phần lớn các hormone và cytokin, trong đó mô tạng có ái lực mạnh với các thụ thể androgen do ức chế hoạt hóa lipoproteinase và các axit béo vì thế các thụ thể androgen bị tích lũy trong mỡ. Hiện nay có bằng chứng cho rằng T là yếu tố nguy cơ độc lập dẫn đến béo phì. Sản xuất chất leptin từ mô mỡ liên quan chặt chẽ với đề kháng Insulin và đóng vai trò chính trong tổng hợp hormon và giảm nồng độ T huyết tương.

Giả thuyết về chu kỳ béo phì-suy sinh dục ban đầu được đưa ra bởi Cohen (năm 1999), theo đó testosterone ức chế hoạt động các enzyme lipoprotein lipase (enzyme phân hủy và chuyển TG thành axit béo tự do cung cấp vào các tế bào mỡ và chuyển đổi trở lại thành TG dự trữ). Giả thuyết này cho thấy nồng độ testosterone thấp là kết quả của các hoạt động thơm hóa (aromatase) cao dẫn đến một chu kỳ qua đó thúc đẩy gia tăng số tế bào mỡ và lắng đọng chất béo và dần dần dẫn đến giảm nồng độ testosterone.

Giả thuyết suy sinh dục-béo phì-các cytokine của tế bào mỡ (sơ đồ 2) giải thích lý do cơ thể không thể đáp ứng khi nồng độ testosterone thấp thông qua việc sản xuất hormone bù trừ. Oestradiol và yếu tố hoại tử khối u (TNFα), interleukin-6 (IL-6) và leptin (béo phì của người liên quan đến kháng leptin) tất cả đều được biết là ức chế trực tiếp trục hạ đồi-tuyến yên-tinh hoàn và do đó gây ra một tình trạng suy kích thích hướng sinh dục (state of hypogonadotropic hypogonadism).

Ngoài ra, hoạt động aromatase quá mức ở những người đàn ông béo phì là kết quả trong việc ức chế tiết testosterone qua trung gian hormone kích dục (gonadotrophin). Điều này là liên quan tính phản hồi âm tính được thực hiện bởi nồng độ testosterone trên trục hạ đồi-tuyến yên, thực sự qua trung gian hiện tượng aromatase hóa (aromatization) (tổ chức mô mỡ ngoại vi hay trung tâm) chuyển thành oestradiol. Giải thiết này hỗ trợ cho sự liên kết bệnh đái tháo đường type 2 và hội chứng chuyển hóa với gonadotrophin thấp và các báo cáo khác nhau về tăng cường luteinizing hormone (LH), hormone kích thích nang (FSH) và bài tiết testosterone ở nam giới (thường là béo phì) với chất ức chế aromatase và các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc.

Ngoài ra có sự tương quan nghịch giữa nồng độ leptin và nồng độ T huyết tương theo Haffner và cộng sự (1997), Wabitsch và cộng sự (1997), Luka

và cộng sự (1998). Tăng leptin máu liên quan đến sinh bệnh học của rối loạn chức năng tế bào Leydig theo Isidori và cộng sự (1999). Hong và cộng sự (2004) nhận thấy TNF- α gây ức chế sinh tổng hợp của tế bào Leydig và cho rằng cơ chế phân tử do các yếu tố tiền viêm có thể góp phần ức chế sinh tổng hợp androgen.

Khi bình thường hóa tình trạng giảm nồng độ T sẽ cải thiện béo phì và có các lợi ích của nó trên các thành phần của HCCH cũng như các đặc điểm quan trọng như đề kháng insulin, kiểm soát đường máu, có mối tương quan nghịch giữa nồng độ T huyết tương toàn phần và đề kháng insulin, tương quan thuận giữa nồng độ T huyết tương và test luyện tập tối đa. Khả năng luyện tập tối đa được ghi nhận là giảm đường máu và giảm đề kháng insulin do suy chức năng ty thể có thể do nồng độ T huyết tương thấp dẫn đến đề kháng insulin.

Sự liên quan giữa đề kháng insulin và nồng độ SHBG thấp gợi ý giảm nồng độ T huyết tương toàn phần ở bệnh nhân ĐTĐ, phản ánh những thay đổi của SHBG. Nồng độ T huyết tương tự do được đánh giá như một tiêu chuẩn vàng ghi nhận có 33% thấp ở nam ĐTĐ. Gần đây theo một nghiên cứu ở Anh trên 355 nam giới bị ĐTĐ có 50% nồng độ T huyết tương sinh học và T tự do thấp.

Nghiên cứu invitro cho thấy T có vai trò điều chỉnh sự tiết insulin, nồng độ T huyết tương sinh lý tác động lên sự tiết insulin từ tế bào β tuyến tụy, những tác động này xảy ra nhanh gợi ý rằng T hoạt động qua thụ thể màng hơn thụ thể gắn ở nhân tế bào. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng tăng đề kháng insulin góp phần gây giảm tiết nồng độ T huyết tương ở nam giới.

Như vậy, T ức chế tăng insulin máu, điều hòa hoạt động insulin và cả chức năng tế bào Leydig, cải thiện chung cho tất cả các yếu tố nguy cơ, bao gồm làm chậm lại khởi phát ĐTĐ và thậm chí cải thiện kiểm soát ĐTĐ. Nồng độ T huyết tương ảnh hưởng lên sự nhạy cảm insulin máu, ĐTĐ type 2, béo phì, rối loạn lipid, thường kèm giảm nồng độ T huyết tương gây các biến chứng tim mạch với nguy cơ tử vong cao.

Nhiều bằng chứng cho thấy rằng nồng độ T huyết tương, sự nhạy cảm insulin và béo phì có liên quan với nhau, T có lợi ích trên cả 2 tình trạng này. Qua nghiên cứu cho thấy nồng độ T huyết tương thấp hơn ở nam ĐTĐ hoặc trên các đối tượng có giảm dung nạp đường, có mối tương quan nghịch giữa nồng độ T huyết tương và nồng

độ insulin. Hơn nữa nồng độ T huyết tương thấp ở nam giới bình thường sẽ là yếu tố tiên đoán cho sự đề kháng insulin và ĐTĐ type 2 trong tương lai.

Thêm vào đó liệu pháp thay thế T ở suy sinh dục nam làm cải thiện sự nhạy của insulin. Simon và cộng sự nhận thấy điều trị T sinh lý trong 3 tháng làm giảm đáng kể nồng độ insulin huyết tương đói, tỷ Io/Go, chỉ số HOMA và nồng độ leptin khi so sánh với chứng. Marin và cộng sự nhận thấy sử dụng T trên mức sinh lý sẽ giảm rối loạn dung nạp đường ở nam trung niên béo phì, giảm nồng độ insulin và tăng nhạy cảm insulin trên nam giới có nồng độ T huyết tương cơ bản thấp. Kapoor và cộng sự bổ sung thêm trong nghiên cứu cắt ngang đối chứng placebo mù đôi cho thấy có sự giảm đáng kể đề kháng insulin, đường máu đói, HbA1c, cholesterol toàn phần, VB, VB/VM ở bệnh nhân ĐTĐ suy sinh dục khi áp dụng liệu pháp thay thế T.

Đặc điểm của suy sinh dục là giảm khối lượng nạc và tăng khối mỡ, Vermeulen và cộng sự nghiên cứu 57 nam giới tuổi 70-80 cho thấy nồng độ T huyết tương tương nghịch với % lượng mỡ cơ thể, mỡ bụng và nồng độ insulin.

Béo bụng có tương quan nghịch với nồng độ T huyết tương tự do và toàn phần, giảm cân ở nam giới béo sẽ tăng đáng kể nồng độ T huyết tương, tương tự với BMI và béo tạng. Liệu pháp T bằng đường uống được báo cáo làm giảm đáng kể trọng lượng cơ thể, mỡ tạng và đường máu ở nam giới ĐTĐ type 2.

2.3. Testosterone và dự báo hội chứng chuyển hóa

Các dữ liệu từ nghiên cứu dọc ở Baltimore tại 618 cộng đồng ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh có tuổi trung bình của 63 năm đã báo cáo rằng tuổi một mình không dự đoán sự phát triển của HCCH. Testosterone toàn phần và SHBG tương quan nghịch với sự phát triển của HCCH trong một thời gian theo dõi trung bình là 5,8 năm, testosterone tự do và chỉ số khối cơ thể liên quan đến tỷ lệ mắc HCCH [Rodriguez et al. 2007].

Một báo cáo quan trọng khác phân tích 950 người đàn ông không có HCCH từ nghiên cứu tại Massachusetts đã chứng tỏ rằng nồng độ testosterone thấp trong một quần thể không béo phì có thể dự đoán sự khởi đầu HCCH về sau [Kupelian et al. 2006].

Dữ liệu từ nghiên cứu Phần Lan đã nói ở trên cũng báo cáo rằng người đàn ông bị HCCH ở mức

cơ bản là tăng nguy cơ phát triển suy sinh dục dựa trên sự theo dõi 11-năm [Laaksonen et al. 2005].

Một nghiên cứu ngang gần đây từ Úc liên quan đến 2502 cộng đồng ở người đàn ông trên 70 tuổi không biết bị ĐTD ghi nhận rằng những đàn ông thiếu năng sinh dục có tỷ lệ cao về HCCH [Chubb et al. 2008].

2.4. Testosterone và chuyển hóa lipid

Ở nam giới khỏe mạnh và mắc bệnh ĐTD nồng độ testosterone tương quan với HDL-C [Stanworth et al. 2007; Văn Pottelbergh et al. 2003]. Giảm nồng độ testosterone theo tuổi tác liên quan với tăng tương đối nồng độ, estrogen thông qua tăng hoạt động aromatase [Cohen, 2008, 2001]. Tăng nồng độ estrogen có liên quan với cholesterol tăng lên và các lipoprotein gây xơ vữa [TOMASZEWSKI et al. 2009; Vaidya et al. 2008; Yasui et al. 2008]. Một số nghiên cứu đã cho thấy tương quan nghịch giữa nồng độ testosterone và cholesterol toàn phần và LDL-C [Simon et al. Năm 1997; Haffner et al. Năm 1993; Barrettconnor, 1992]. Một phân tích gộp của 19 thử nghiệm lâm sàng ở những đàn ông suy sinh dục được giảm đáng kể cholesterol toàn phần và LDL-C sau TRT [Whitsel et al. 2001].

Testosterone cũng làm giảm TC 0,23 mmol/L (CI: -0,37 đến -0,10), đặc biệt là ở nam giới có nồng độ testosterone ban đầu thấp hơn, không có thay đổi LDL cholesterol. Một sự giảm đáng kể nồng độ HDL cholesterol đã được tìm thấy trong các nghiên cứu với giá trị T cao hơn lúc ban đầu hoặc khi nội tiết tố androgen không bị aromatizable (-0,085 mmol/L, CI: -0,017 -0,003) (18).

Trong một nghiên cứu dịch tễ học lớn (Telecom Study), ghi nhận có sự liên quan giữa testosterone và các yếu tố nguy cơ tim mạch ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh, không bệnh tật. Nồng độ TG, TC, LDL-cholesterol, apolipoprotein B, insulin huyết tương lúc đói và 2-giờ đều cao hơn và giá trị HDL-cholesterol huyết thanh thấp ở nam giới có nồng độ testosterone huyết thanh thấp hơn.

Thực tế là testosterone là một yếu tố quan trọng trong sự khác biệt này được thể hiện khi nam giới được gây ức chế androgen do điều trị ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, dẫn đến một sự suy giảm khá cấp tính và nặng nồng độ testosterone huyết thanh. Trong những người này, có tăng TC, LDL-cholesterol và TG và giảm HDL cholesterol. Vai trò của testosterone là tiếp tục củng cố thêm bởi những tác động thuận lợi của điều trị testosterone trên lipid trong một nghiên cứu về nam giới mới

được chẩn đoán bệnh tiểu đường và HCCH. Tác dụng này liên tục theo thời gian bằng chứng từ một nghiên cứu sử dụng testosterone undecanoate trong 9,5 năm.

Nồng độ HDL-C, tăng LDL-C, tăng TG yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch tương quan với nồng độ SHBG thấp và nồng độ T huyết tương toàn phần thấp. Nồng độ T huyết tương nội sinh đã được nghiên cứu cắt ngang ghi nhận có sự tương quan nghịch với LDL-C và TG, tương quan thuận với HDL-C ở nam giới ĐTD type 2.

Tăng cholesterol là yếu tố nguy cơ mạnh của bệnh tim mạch, trong một nghiên cứu cắt ngang cho thấy nồng độ T huyết tương có tương quan nghịch với nồng độ cholesterol, LDL-C và tương quan thuận với HDL-C, ở nam giới ĐTD cũng tương quan thuận với HDL-C. Mặt khác nồng độ cholesterol giảm sau liệu pháp T thay thế ở nam bệnh nhân suy sinh dục có BMV hoặc ĐTD type 2 đã được điều trị với statins.

Liệu pháp thay thế T sinh lý cho những nam giới bị suy sinh dục cho thấy giảm nồng độ cholesterol và LDL-C, không thay đổi trên HDL-C và cũng giảm cholesterol trên những bệnh nhân đã điều trị với statins.

2.5. Testosterone và huyết áp động mạch

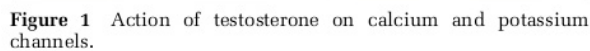
Nghiên cứu dịch tễ học về HCCH ghi nhận có một mối tương quan nghịch giữa nồng độ testosterone và huyết áp. Các nghiên cứu ghi nhận nồng độ testosterone thấp liên quan với kiểm soát tăng huyết áp [Bocchi et al. 2008; Kapoor et al. 2007b; Svartberg et al. 2004; Khaw Barrettconnor, 1988; Messerli et al. 1987]. Nồng độ thấp testosterone ở nam giới thường kết hợp với tăng huyết áp, tăng khối cơ thất trái và phì đại thất trái. Điều này một phần giải thích liên quan tình trạng cứng các động mạch lớn qua quan sát nam giới ung thư tuyến tiền liệt được điều trị ức chế androgen với chất chủ vận GnRH và nam giới giảm nặng testosterone.

Nghiên cứu đầu tiên chứng minh một hiệu quả thuận lợi của điều trị testosterone trên huyết áp động mạch trong những nam giới béo phì dạng nam được công bố bởi Marin và cộng sự.

Một nghiên cứu điều tra những ảnh hưởng của điều trị testosterone cho nam giới bị loãng xương cũng ghi nhận tác dụng có lợi đến tăng huyết áp.

Trong một nghiên cứu của 122 người đàn ông được điều trị với testosterone undecanoate hơn 15 tháng, giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương.

Một nghiên cứu mù đôi về điều trị testosterone cho nam giới có HCC và bệnh ĐTĐ mới mắc ghi nhận testosterone có tác dụng có lợi trên huyết áp nhiều hơn và so với hiệu quả của chế độ ăn uống và tập thể dục. Các hiệu ứng này còn kéo dài trong một nghiên cứu điều trị testosterone ở nam giới lên đến 9,5 năm.



Có bằng chứng từ các nghiên cứu dịch tễ học về hội chứng chuyển hóa rằng có một mối tương quan nghịch giữa nồng độ lưu hành của testosterone và huyết áp. Nồng độ thấp testosterone ở nam giới thường kết hợp với huyết áp cao, khối tâm thất trái, và phì đại thất trái. Một phần giải thích có thể là cứng động mạch lớn, như khi quan sát ở những người đàn ông được điều trị bổ androgen bằng điều trị với chất chủ vận GnRH do ung thư tuyến tiền liệt và những người đã từng sụt giảm mạnh testosterone.

có hội chứng chuyển hóa và khởi phát gần đây của bệnh tiểu đường cũng có tác dụng có lợi của testosterone trên huyết áp cao hơn và so với ảnh hưởng của chế độ ăn uống và tập thể dục. Các hiệu ứng này còn kéo dài trong một nghiên cứu về nam giới được điều trị testosterone lên đến 9,5 năm.

The diagram illustrates the pathogenesis of hypogonadism, showing the interplay between metabolic factors, T deficiency, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

Central Nodes:

- Metabolic Syndrome Vascular damage** (Pentagon)
- T deficiency** (Oval)
- Hypothalamus-pituitary** (Rectangle)
- Visceral Obesity** (Cluster of circles)
- Endocrine/Inflammatory Factors** (Hexagon)

Pathways and Interactions:

- Visceral Obesity** leads to **Metabolic Syndrome Vascular damage** (indicated by a $\oplus$ sign).
- Visceral Obesity** leads to **T deficiency** (indicated by a $\oplus$ sign).
- Visceral Obesity** leads to **Endocrine/Inflammatory Factors** (indicated by a $\uparrow$ FFA arrow).
- Metabolic Syndrome Vascular damage** leads to **T deficiency** (indicated by a $\oplus$ sign).
- Endocrine/Inflammatory Factors** leads to **T deficiency** (indicated by a $\oplus$ sign).
- T deficiency** leads to **Hypothalamus-pituitary** (indicated by a $\oplus$ sign).
- Hypothalamus-pituitary** leads to **↓ GnRH / ↓ LH** (indicated by a $\downarrow$ arrow).
- ↓ GnRH / ↓ LH** leads to **↓ Leydig Cell function** (indicated by a $\downarrow$ arrow).
- ↓ Leydig Cell function** leads to **↓ Estradiol levels / ↑ Aromatase activity in adiposity** (indicated by a $\downarrow$ arrow).
- ↓ Estradiol levels / ↑ Aromatase activity in adiposity** leads to **↑ IL-6, ↑ TNF α , ↑ Insulin, ↑ Leptin** (indicated by a $\uparrow$ arrow).
- ↑ IL-6, ↑ TNF α , ↑ Insulin, ↑ Leptin** leads to **T deficiency** (indicated by a $\oplus$ sign).
- ↓ Leydig Cell function** also has a direct dashed arrow to **T deficiency** (indicated by a $\ominus$ sign).

Clinical relevance:

- Insulin Resistance/ Endothelial Dysfunction
 - diabetes mellitus type 2
 - cardiovascular disease
 - stroke
 - erectile dysfunction
- Classical Hypogonadism

Modulators of Visceral Obesity:

- $\uparrow$ Angiotensinogen
- $\downarrow$ Adiponectin
- $\uparrow$ PAI-1

Modulators of Endocrine/Inflammatory Factors:

- $\uparrow$ IL-6
- $\uparrow$ TNF α
- $\uparrow$ Insulin
- $\uparrow$ Leptin

Nguồn: Christina Wang et al.(2011). 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, volume 34, july 2011:1669-1675

Các cytokin có vai trò chính trong tiến trình xơ vữa động mạch, các cytokin tiền viêm như Interleukin 1β (IL- 1β) và TNF- α làm tăng phân tử kết dính, thúc đẩy tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu, giảm hoạt hóa matrix metalloproteinase. Viêm đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh của sự khởi đầu và tiến triển của xơ vữa mạch vành và những biểu hiện lâm sàng của bệnh.

11

cầu và thrombus xảy ra, kết quả là biểu hiện cơn đau thắt ngực không điển hình trên lâm sàng và nhồi máu cơ tim. Như vậy, các cytokin đóng vai trò trực tiếp trong cơ chế bệnh sinh. Quan sát nhận thấy các cytokin viêm và nồng độ T huyết tương có tác động qua lại, có thể điều trị chống lại các cytokin viêm. Estrogen và T tác động đến điều hòa miễn dịch, đặc biệt T ức chế hoạt động của các cytokin tiền viêm. T ức chế quá trình xơ vữa qua cơ chế viêm (cytokin), làm giảm viêm và giới hạn xơ vữa.

Các cytokines tiền viêm như $\text{TNF}\alpha$, IL-1 và IL-6 có liên quan đến xơ vữa. Ngược lại, IL-10 và adiponectin là chất chống xơ vữa (atheroprotective).

Testosterone có tác dụng ức chế miễn dịch trên hệ thống miễn dịch. Viêm, nhiễm trùng và chấn thương làm giảm nồng độ testosterone như là một kết quả của hoạt động ức chế của các cytokine viêm trên trục hạ đồi-tuyến yên-tinh hoàn. Testosterone cũng tác dụng trực tiếp ức chế sản xuất cytokine từ các tế bào lympho.

Điều trị testosterone trên nam giới suy sinh dục có bệnh mạch vành làm giảm nồng độ huyết thanh $\text{TNF}\alpha$ và IL-1 β , nhưng với IL-6 cấp thì không và tăng nồng độ IL-10. Ở nam giới giảm testosterone do bệnh tiểu đường loại 2, nồng độ testosterone cơ bản tương quan với IL-6 và nồng độ CRP. Đây cũng giống như trường hợp của nam giới không bị tiểu đường.

Nam giới mắc bệnh tiểu đường, sử dụng testosterone thay thế không có ảnh hưởng trên $\text{TNF}\alpha$, IL-6 hoặc nồng độ CRP.

Testosterone làm giảm nồng độ leptin và adiponectin huyết thanh. Tác dụng này có khả năng qua trung gian giảm các mô mỡ. Tác dụng tương tự của testosterone thay thế cũng ghi nhận trong những người không đái tháo đường nhưng suy sinh dục. Trong một nghiên cứu bệnh nhân bệnh mạch vành có suy sinh dục, sử dụng testosterone thay thế gây ức chế $\text{TNF}\alpha$ và IL-1 β và tăng cytokine chống xơ vữa interleukin-10 (19).

Adiponectin là chất chống xơ vữa và sự sụt giảm cytokine này là ngược với các tác dụng của testosterone trên các thành phần khác của cytokine gây xơ vữa. Đây là một nghiên cứu ngắn hạn và có thể phản ánh giảm khối lượng chất mỡ ban đầu. Cần nghiên cứu dài hạn để xác định xem mức độ adiponectin vẫn còn thấp hoặc

tăng. Rõ ràng, tác dụng testosterone trên trạng thái viêm và đông máu cần được điều tra thêm.

2.7. Testosteron và các phân tử kết dính thành mạch

Các phân tử kết dính thành mạch trong quá trình XVDM bao gồm Vascular Adhesion Molecule 1 (VCAM-1), ICAM-1, các tế bào viêm... Các phân tử này được trình diện trên bề mặt các tế bào nội mạc mạch máu ở những vùng có tổn thương xơ vữa động mạch được hình thành, có vai trò quan trọng trong việc tụ tập các tế bào đơn nhân trong quá trình sinh xơ vữa.

Testosterone cũng làm suy yếu sự trình diện protein VCAM-1 do $\text{TNF}\alpha$ và sự suy giảm này đã bị loại bỏ trong sự hiện diện của anastrozole. Trên thực nghiệm ghi nhận testosterone ức chế trình diện mRNA của VCAM-1 và trình diện protein trong tế bào nội mô tĩnh mạch rốn của người bằng chuyển đổi chúng sang estradiol qua đường aromatase trong tế bào nội mô. Kết quả nghiên cứu giúp giải thích cơ chế mà testosterone có thể có tác dụng có lợi trên hệ thống tim mạch.

Tuy nhiên Dihydro-testosterone (DHT) ngoại sinh có tác dụng làm gia tăng kết dính bạch cầu đơn nhân vào tế bào nội mạc mạch máu, cũng như làm gia tăng IL-1 β do các phân tử kết dính tế bào mạch máu 1(VCAM-1).

2.8. Testosteron và yếu tố đông cầm máu

Nồng độ testosterone thấp có liên quan với tình trạng đông máu.

Ở nam giới có nồng độ thấp testosterone tương quan nghịch với nồng độ plasminogen activator inhibitor loại 1 (PAI-1), Factor VII và fibrinogen và tương quan thuận với yếu tố plasminogen activator tổ chức (tPA). Theo đó suy sinh dục có nguy cơ cao về tăng đông. Tuy nhiên cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu được thực hiện ở nam giới mắc bệnh tiểu đường.

Một tác dụng phụ xảy ra nhưng không thường xuyên của testosterone có thể làm gia tăng hematocrit, nhưng điều này phụ thuộc vào liều lượng và cách thức về điều trị testosterone

Các yếu tố liên quan đông cầm máu gồm fibrinogen, yếu tố VII, PAI-1, t-PA và tiểu cầu. Các yếu tố này được xác định như là những yếu tố quyết định của các biến cố tim mạch. Sự tạo thành thrombin và hoạt hóa tiểu cầu đóng vai trò nguyên nhân gây tắc mạch, tiểu cầu kết dính vào các vùng trống và giải phóng các hạt của chúng,

các hạt này có chứa các cytokin và các yếu tố tăng trưởng, cuối cùng sự hoạt hóa các yếu tố về đông cầm máu thúc đẩy sự phát triển của các mảng xơ vữa. Nồng độ testosterone thấp có liên quan với tình trạng đông máu.

Ở nam giới có nồng độ testosterone thấp tương quan nghịch với nồng độ ức chế hoạt hóa plasminogen loại 1 (PAI-1), Factor VII và fibrinogen nhưng tương quan thuận với yếu tố hoạt hóa plasminogen tổ chức (tPA). Theo cách này, một tình trạng suy sinh dục có nguy cơ cao về tăng đông. Không có nghiên cứu nào được thực hiện ở nam giới mắc bệnh tiểu đường cho đến nay. Tuy nhiên tác dụng phụ của testosterone có thể làm gia tăng nồng độ hematocrit, nhưng điều này phụ thuộc vào liều lượng và với cách thức hiện đại về điều trị testosterone tác dụng trên xảy ra không thường xuyên.

2.9. Testosterone và xơ vữa động mạch

Các yếu tố nguy cơ tim mạch chính là hút thuốc lá, tăng huyết áp, tăng LDL-C, chế độ ăn uống, thiếu tập thể dục, béo bụng và bệnh ĐTĐ [Yusuf et al. 2004]. Trong khi không cấu thành một tiêu chuẩn chẩn đoán chính thức HCCH và ĐTĐ týp 2 đều được công nhận là tiền viêm liên quan các cytokine và adipokines tham gia trong sinh lý bệnh của kháng insulin.

Bằng chứng cho thấy rằng các cytokine tiền viêm đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của xơ vữa động mạch [Jones và Saad, 2009]. Các nghiên cứu in vitro cho thấy rằng testosterone có tính chất điều hòa miễn dịch [Jones và Saad, 2009]. Testosterone đã được chứng minh ức chế sự biểu hiện của IL6, IL1b và TNF α trong các dòng tế bào của người [Hatakeyama et al. 2002, D'Agostino et al. Năm 1999; Gornstein et al. Năm 1999; Hofbauer et al. Năm 1999; Li et al. 1993] và kích thích sản xuất chất chống viêm IL10 [Liva và Voskuhl, 2001]. Trong một nghiên cứu liên quan giữa testosterone và cytokines viêm ở nam giới có nồng độ testosterone thấp và bệnh động mạch vành ổn định, IL1 β tương quan nghịch với testosterone [Nettleship et al. 2007b; Malkin et al. 2004a]. Ở nam giới bị bệnh ĐTĐT 2 có C-reactive protein (CRP) và IL6 tương quan nghịch với testosterone [Kapoor et al. 2007c].

Adiponectin là cũng được biết là một chất chống xơ vữa. Trong hai nghiên cứu, một là đàn ông suy sinh dục không và kèm ĐTĐ type 2, cả hai đều thấy rằng trong thay thế testosterone

giảm adiponectin huyết thanh. Không có lời giải thích rõ ràng cho điều này nhưng có thể ủng hộ cho giảm khối lượng tế bào chất béo và sự điều tra thêm là cần thiết [Kapoor et al. 2007c; Lanfranco et al. 2004]. Mô hình động vật đã chứng minh rằng trạng thái thiếu Androgen bao gồm cắt bỏ tinh hoàn hoặc thiếu thụ thể androgen hoạt động, làm phát triển giải xơ vữa trong chế độ ăn hàm lượng cholesterol cao, ngược lại trong khi testosterone đầy đủ thì không [Nettleship et al. 2007a; Alexandersen et al. 1999].

Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng testosterone thấp có liên quan với sự hiện diện của xơ vữa động mạch [Jones và Saad, 2009].

Mức độ xơ vữa động mạch trong động mạch cảnh được đánh giá bởi IMT và chỉ số mảng xơ vữa tương quan với nồng độ testosterone thấp [Svartberg et al. 2006; Demirbag et al. Năm 2005; Muller et al. 2004; Fukui et al. 2003].

Sau 4 năm theo dõi nghiên cứu đã ghi nhận nồng độ testosterone giảm dẫn đến gia tăng IMT [Muller et al. 2004]. Điều này bổ sung bằng chứng hỗ trợ giả thuyết rằng giảm testosterone thúc đẩy sự sinh bệnh học của xơ vữa động mạch. Ngoài ra nồng độ testosterone thấp tương quan với mức độ xơ vữa động mạch chủ [Hak et al. 2002].

3. KẾT LUẬN

Testosteron là một hormon sinh dục quan trọng của nam giới trong đó suy giảm chức năng sinh dục khi tuổi càng cao gây ra do giảm dần nồng độ testosterone. Sự giảm nồng độ testosterone không những ảnh hưởng đến đời sống tình dục, hệ thống tuần hoàn và cơ khớp mà còn liên quan đến rối loạn chuyển hóa và tim mạch.

Nhiều nghiên cứu ghi nhận có sự liên quan giữa giảm nồng độ testosterone huyết thanh ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa. Sự giảm sút nồng độ testosterone cũng là dấu hiệu dự báo hội chứng chuyển hóa. Các biểu hiện lâm sàng và nguy cơ bệnh lý do giảm testosteron ở nam ảnh hưởng đến chất lượng sống tác động như một yếu tố nguy cơ và làm nhanh tiến trình xơ vữa. Nồng độ testosteron thấp có tương quan thuận với sự hiện diện và độ trầm trọng của bệnh lý rối loạn chuyển hóa và tim mạch. Bên cạnh can thiệp các yếu tố nguy cơ, sử dụng hợp lý liệu pháp testosteron thay thế góp phần cải thiện chất lượng sống cho đối tượng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Xuân Hiệp và cộng sự (2007), “Mối liên quan giữa nồng độ testosterone huyết thanh với rối loạn cương dương ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2”, *Báo cáo toàn văn các đề tài khoa học: Hội nghị khoa học toàn quốc chuyên ngành nội tiết và chuyển hóa lần thứ 3*, Nhà xuất bản Y học, tr.299.
2. Nguyễn Hải Thủy (2008), “Tim mạch và Hormone sinh dục nam”, *Bệnh tim mạch trong rối loạn nội tiết và chuyển hóa*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr.319 - 324.
3. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê (2007), “Tình hoàn”, *Nội tiết học đại cương*, Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh, tr.311- 319.
4. Nguyễn Bửu Triều (1995), “Chức năng của tinh hoàn và các biến đổi bệnh lý”, *Bệnh học tiết niệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.616 - 617.
5. Nguyễn Thị Bạch Oanh, Nguyễn Hải Thủy, Nguyễn Cửu Lợi. Nồng độ Testosterone ở bệnh nhân nam ĐTD típ 2. Kỷ yếu toàn văn các bài báo khoa học trong hội nghị nội tiết đái tháo đường toàn quốc 10-12/5/2012 tại Thành phố Huế. Tập chí Nội Tiết-Đái tháo Đường.
6. Abdulmageed M.T. et al (2009), The Dark Side of Testosterone Deficiency:II. Type 2 Diabetes and Insulin Resistance, *Journal of Andrology*, 30, (1), pp.23 - 29.
7. Abdulmageed M.T., Farid S., Robert J.F., Andre G. (2009), The Dark Side of Testosterone Deficiency:III. Cardiovascular disease, *Journal of Andrology*, 30(5).
8. Abdulmageed M.T. (2009), Testosterone deficiency causes heart diseases, diabetes, *Journal of Andrology*.
9. Crook D. (2000), Androgens and the risk of Cardiovascular Disease, *Journal für Urologie und Urogynakol*, (7), pp.21.
10. Dandona P., Dhinda S., Chandel A., Topiwala S. (2009), Low Testosterone Concentrations in Men with Type 2 Diabetes, *Review of Endocrinology*, p p.16
11. Fredrick C.W.W., Arnold von E. (2003), Androgens and Coronary Artery Disease, *Endocrine Reviews*, 24, (2), pp.183.
12. Grossmann M. et al (2008), Low Testosterone Levels Are Common and Associated with Insulin Resistance in Men with Diabetes, *J. Clin Endocrinol Metab*, 93, pp.1834 - 1837.
13. Hugh Jones T. (2007), Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes and the metabolic syndrome, *European urology*, Supplement ISSN, pp.1569 - 9056.
14. Jean M.K., Alex V. (2005), The Decline of Androgen Levels in Elderly Men and Its Clinical and Therapeutic Implications, *Endocrine Reviews*, 26, (6), pp.4 - 8.
15. Joanne E. N. et al (2009), Testosterone and Coronary Artery Disease, *Advances in the Management of Testosterone Deficiency*, *Front Horm Res. Basel, Karger*, 37, pp.93 - 98.
16. Kapoor D., Malkin C.J., Channer K.S., Jones T.H. (2005), Androgens, insulin resistance and vascular disease in men, 63(3), pp.239 - 250.
17. Mahdy H.E.A.E et al (2005), Association between serum lipids, sex hormones and sex hormone-binding globulin in diabetic men, *Sci. Med.J.ESCME*, 17(4).
18. Malkin C.J. et al (2003), Testosterone as a protective factor against atherosclerosis immunomodulation and influence upon plaque development and stability, *Journal of Endocrinology*, (178), pp.373 - 375.
19. Malkin C.J. et al (2003), Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease, *Q.J Med*, (96), pp.524 - 525.
20. Richard D.J. et al (2004), The influence of testosterone upon vascular reactivity, *European Journal of Endocrinology*, 151, pp.36.
21. Roger D. S. et al (2009), Testosterone in Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes, *Advances in the Management of Testosterone Deficiency*, *Front Horm Res. Basel, Karger*, 37, pp.74 - 84.
22. Shape (2008), Testosterone deficiency and Heart Diseases, *Views*, pp.269.
23. Shalender B., Karen H. (2007), Testosterone and Atherosclerosis Progression in men, *Diabetes Care*.
24. Spark R.F. (2007), Testosterone, Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome, *Curr Urol Rep*, 8(6).
25. Nawras Makhida and col. Hypogonadism and metabolic syndrome Implications for testosterone therapy. *The Journal of urology*. Vol. 174 827-834, september, 2005.
26. Farid Saad (2009). The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009 pp 901-907
27. Vakkat Muraleedharan and T.Hugh John. Testosterone and metabolic syndrome. *Therapeutic Advances in endocrinology and Metabolism*. Dec.13.2010. pp 207-223.
28. Christina Wang, Graham Jackson, T Hugh Jones. (2011). Low testosterone associated with obesity and metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes care*, volume 34, july 2011, pp 1669-1675.
29. Chaoyang Li, Earl S. Ford, Benyl. Li. (2010). Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men. *Diabetes Care*, volume 33, number 7, July 2010, pp 1618-1624.