

Μεταβολικά οφέλη της τεστοστερόνης



Κωστής Γ. Μιχαλάκης

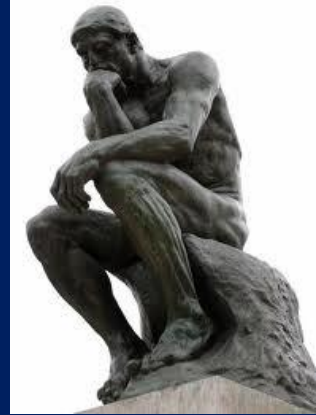
Ενδοκρινολόγος, MD, PhD
SCOPE International Fellow in Obesity

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Καμία σύγκρουση συμφέροντος με φαρμακευτικές εταιρίες

Κ. Μιχαλάκης

Δομή ομιλίας



- ▣ Υπογοναδισμός και τεστοστερόνη
- ▣ Αλλαγές λιπώδους ιστού με ηλικία και τεστοστερόνη
- ▣ Ανδροπενία και τεστοστερόνη
- ▣ Συνέπειες έλλειψης τεστοστερόνης
- ▣ Μεταβολικά οφέλη τεστοστερόνης

Υπογοναδισμός - Ορισμός

Άρρην υπογοναδισμός καλείται το κλινικό ή εργαστηριακό σύνδρομο που προκύπτει από δυσλειτουργία των όρχεων και αδυναμία αυτών να παράγουν τεστοστερόνη, σπέρμα ή και τα δύο.

*Η κατάσταση είναι επίσης γνωστή ως ανεπάρκεια τεστοστερόνης.

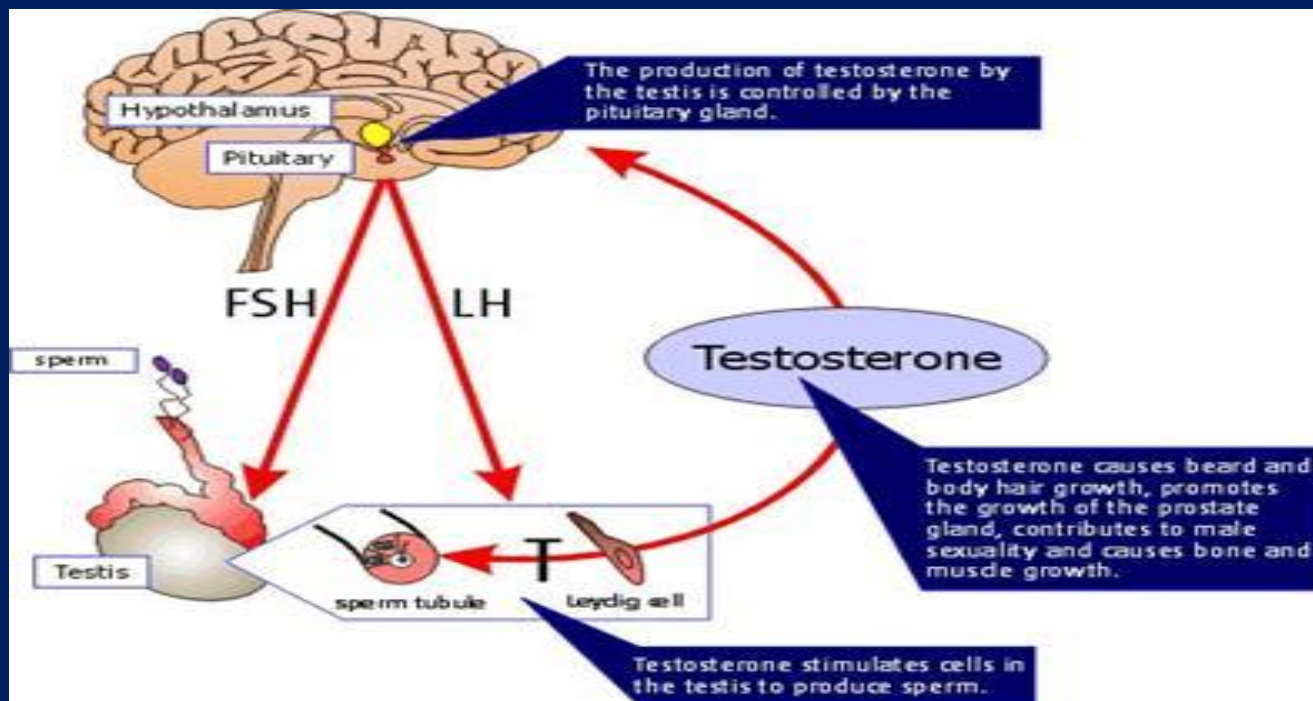
Κούκκου Ε., Αδαμόπουλος Δ., Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής

Τανίδης Δ., Παπαδήμας Ι. (ed), 2004



Υπογοναδισμός - Μηχανισμός

- Οι όρχεις είναι εξωτερικά γεννητικά όργανα που αποτελούν μέρος του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος.
- Βρίσκονται σε μια σακούλα του δέρματος (όσχεο) που κρέμεται κάτω από την κοιλιά και πίσω από το πέος.

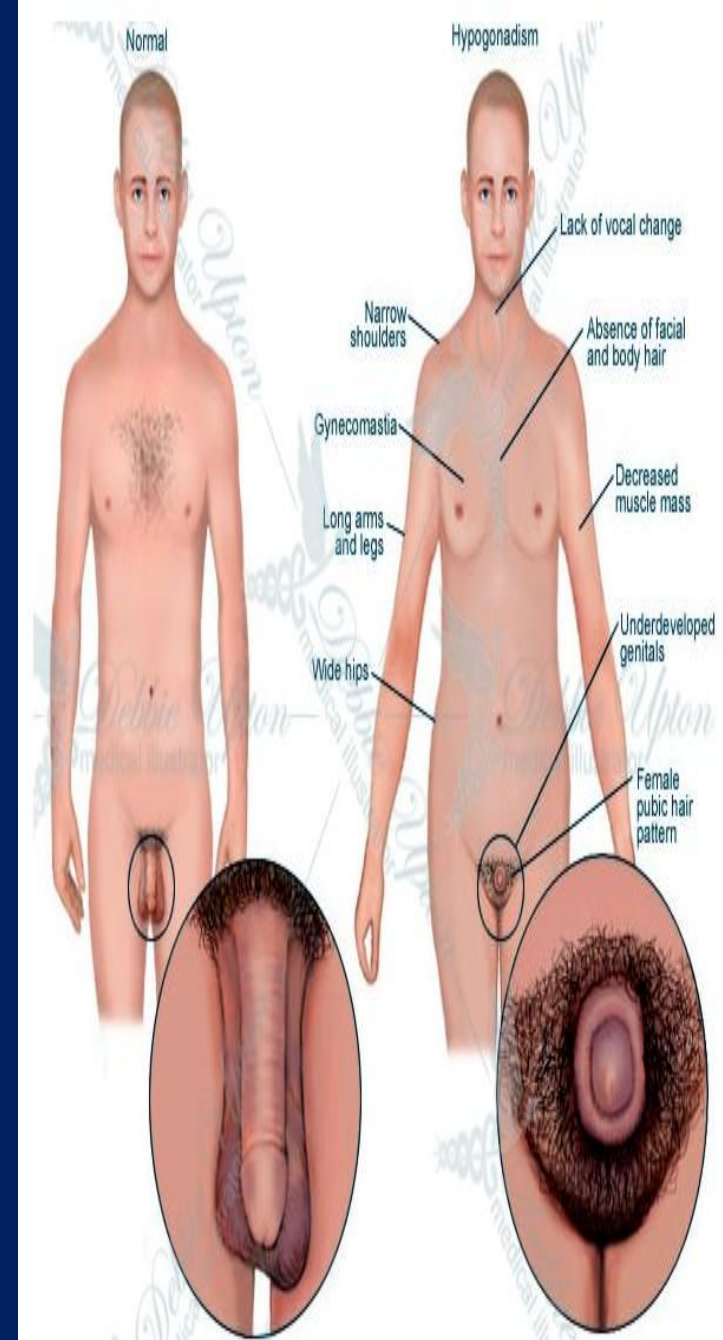


- ▣ Εκτός από την παραγωγή των σπερματοζωαρίων (από τα σπερματικά σωληνάκια) που είναι απαραίτητη για την αναπαραγωγή, οι όρχεις εκκρίνουν την ανδρική ορμόνη τεστοστερόνη από τα κύτταρα Leydig.
- ▣ Αυτή η ορμόνη παίζει σημαντικό ρόλο στην **ανάπτυξη** και τη **συντήρηση** των πρωτογενών και δευτερογενών φυσικών χαρακτηριστικών του άρρενος.



Κούκκου Ε., Αδαμόπουλος Δ., Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής
Πανίδης Δ., Παπαδήμας Ι. (ed), 2004

- ▣ **Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης**, η τεστοστερόνη είναι απαραίτητη για να σχηματιστούν τα ανδρικά γεννητικά όργανα.
- ▣ **Κατά τη διάρκεια της εφηβείας**, η τεστοστερόνη είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των δευτερογενών σεξουαλικών χαρακτηριστικών, όπως τρίχες του προσώπου, μεγαλύτερη μυϊκή μάζα και μια βαθύτερη φωνή.
- ▣ **Σε ενήλικους άνδρες**, η τεστοστερόνη διατηρεί τη μυϊκή μάζα και δύναμη, την κατανομή του λίπους, την οστική μάζα, την παραγωγή σπέρματος, τη σεξουαλική ορμή και δύναμη.



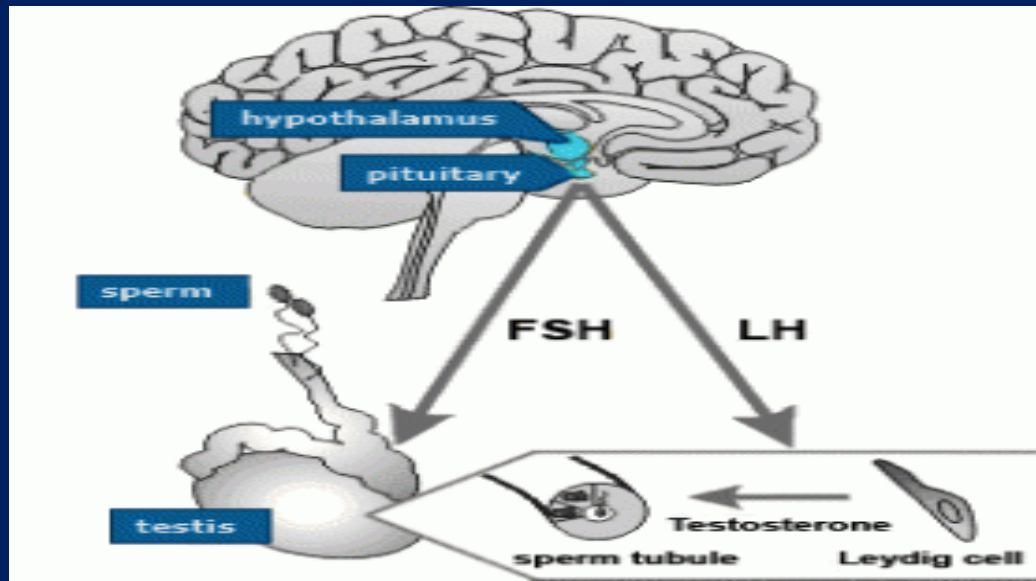
Τύποι ανδρικού υπογοναδισμού

Πρωτοπαθής (υπεργοναδοτροπικός)

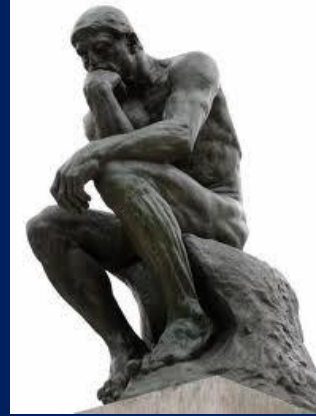
- Αυτό το είδος του υπογοναδισμού - επίσης γνωστό και ως πρωτοπαθής ανεπάρκεια των όρχεων - προέρχεται από μια ανωμαλία στους όρχεις.

Δευτεροπαθής (υπογοναδοτροπικός)

- Αυτό το είδος του υπογοναδισμού υποδεικνύει ένα ελάττωμα στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση. Αν δεν αποστέλλονται χημικά μηνύματα από την υπόφυση στους όρχεις, εμφανίζεται μειωμένη λειτουργία των όρχεων.



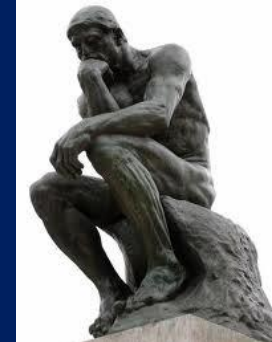
Δομή ομιλίας



- ▣ Υπογοναδισμός και τεστοστερόνη
- ▣ Αλλαγές λιπώδους ιστού με ηλικία και τεστοστερόνη
- ▣ Ανδροπενία και τεστοστερόνη
- ▣ Συνέπειες έλλειψης τεστοστερόνης
- ▣ Μεταβολικά οφέλη τεστοστερόνης



Με νούμερα



- ▣ Αναπτυγμένες χώρες: Βελτίωση των συνθηκών υγείας & διαβίωσης



Αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης & αύξηση του γηράσκοντος πληθυσμού.

- ▣ Το 2030 > 20% του πληθυσμού θα είναι > 65 ετών στις ΗΠΑ (από 15% που είναι σήμερα)
- ▣ Ο ταχύτερα αναπτυσσόμενος πληθυσμός είναι άτομα > 85 ετών (baby boomers, ενήλικες που γεννήθηκαν mid-1946 to mid-1964)
- ▣ Η επίπτωση της παχυσαρκίας (βάσει BMI) συνεχίζει να αυξάνεται στους ηλικιωμένους

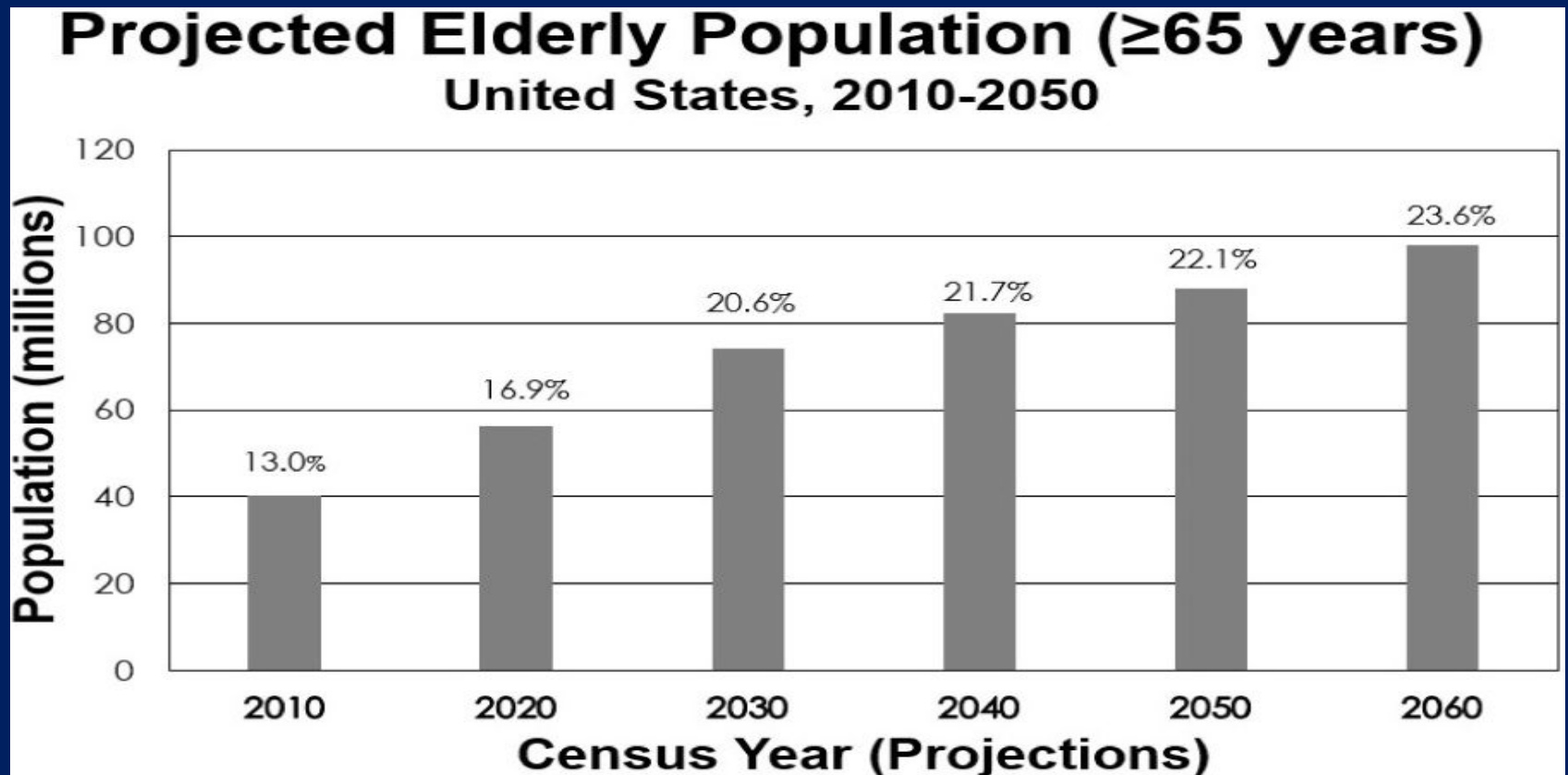
Batsis & Zagaria, Med Clin North Am. 2018

Krassas GE et al, Hormones, 2003

Tzotzas T and Krassas GE, Pediatr Endocrinol Rev., 2004

James WP, J Intern Med., 2008

Πρόβλεψη για ηλικιωμένο πληθυσμό



Data from United States Census Bureau. 2010
Census Data. Available at:
<https://www.census.gov/2010census/data/>.

Πορεία βάρους με ηλικία

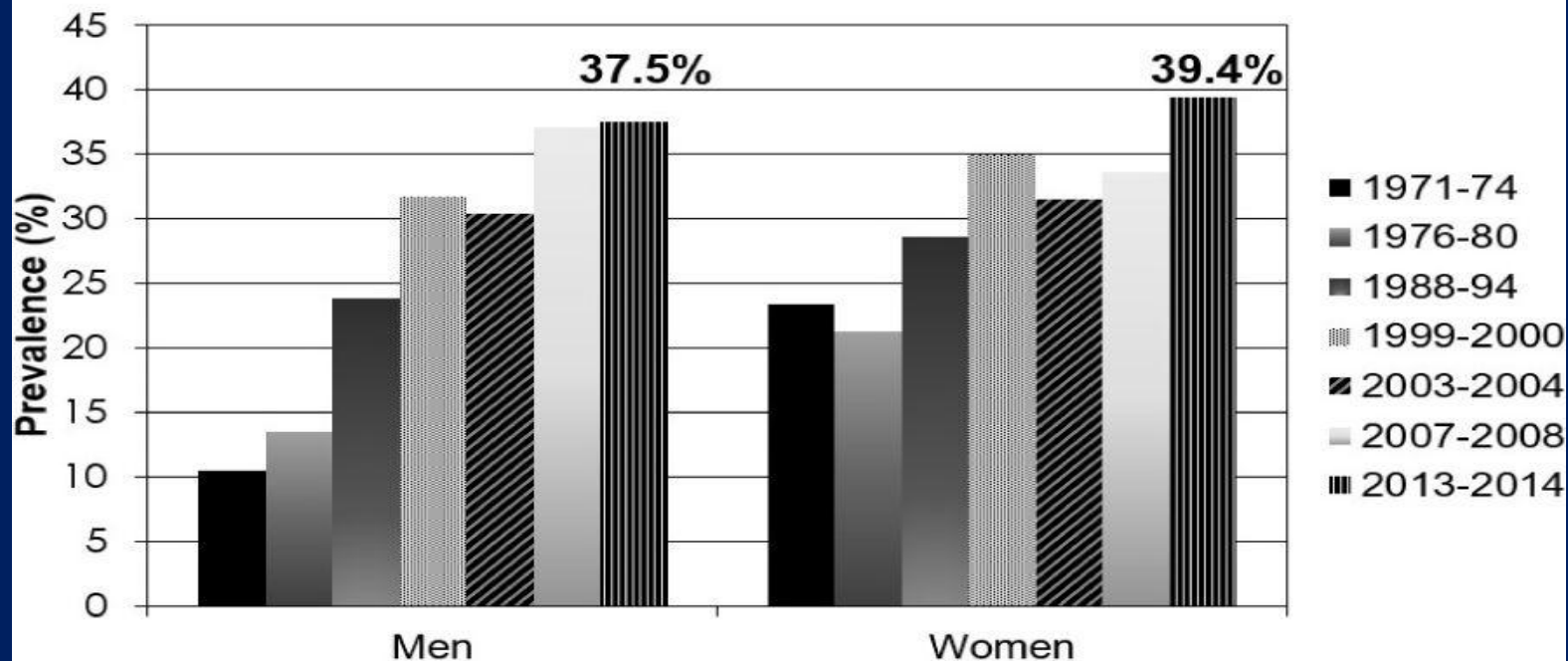
- ▣ Αύξηση λιπώδους ιστού μέχρι τα 80
- ▣ Μείωσή του μετά
- ▣ Αναδιανομή λίπους προς κοιλιακό λίπος και αύξηση Π.Μ.
- ▣ BMI σταθερά, αλλά μείωση ύψους!
- ▣ BMI δεν υπολογίζει αυτήν την αναδιανομή λίπους και κατά συνέπεια μπορεί κάποιος νορμοβαρής να είναι παθολογικός από πλευράς λίπους
- ▣ Επιπλέον, ο ηλικιωμένος που χάνει μυϊκό ιστό έχει τελικά περισσότερο λίπος και κατά συνέπεια μεγαλύτερο καρδιομεταβολικό κίνδυνο λόγω σπλαχνικού λίπους



Gibney J et al., Oxford Textbook of Endocrinol & Diabetes, 2011
Batsis & Zagaria, Med Clin North Am. 2018

Παχυσαρκία σε ηλικίες >60 έτη

Prevalence of Obesity in Ages 60+ National Health & Nutrition Examination Surveys 1971-2014



Data from Flegal KM, et al. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. JAMA 2016.

Ποσοστά παχυσαρκίας σε άνδρες

ΗΠΑ



1991

2000

60-69 ετών-παχυσαρκία 14.7% → 22.9%(56%↑)

>70 ετών-παχυσαρκία 11.4% → 15.5%(36%↑)

Mokdod AM et al., JAMA, 2001

ΕΥΡΩΠΗ (ΑΓΓΛΙΑ)

55-65 ετών –παχυσαρκία 28%

65-75 ετών –παχυσαρκία 18%

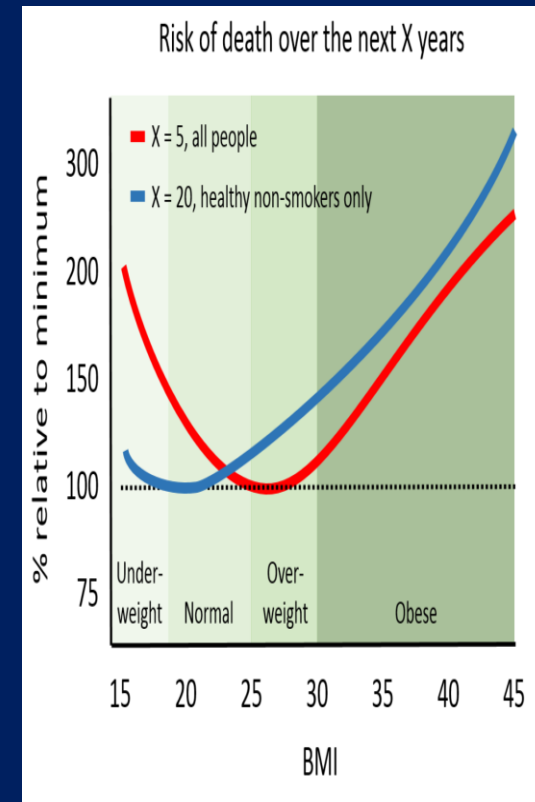
> 75 ετών –παχυσαρκία 12%



Seidell JC, J Endocrinol Invest., 2002

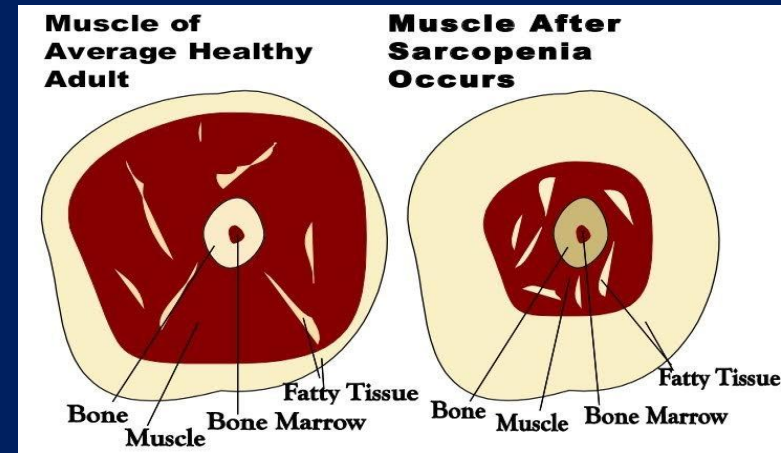
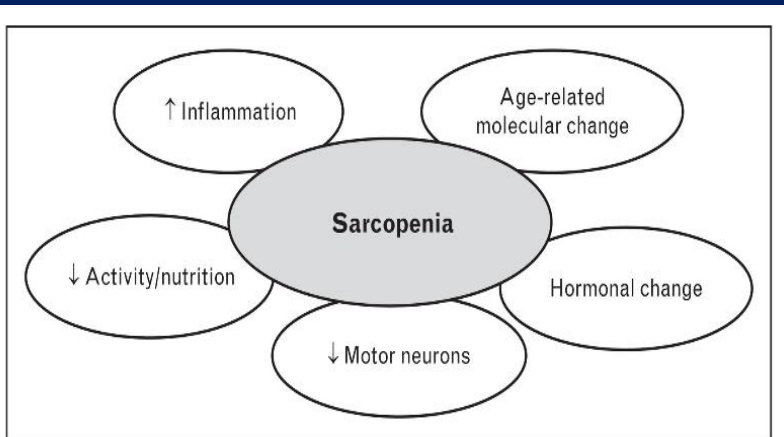
Obesity paradox –U shape curve

- ▣ Ενώ η παχυσαρκία αυξάνει τη θνητότητα στη μέση ηλικία, στους ηλικιωμένους δεν είναι σαφής η εικόνα
- ▣ Φαίνεται ότι πιο προστατευμένοι είναι οι υπερήλικες με BMI 27,5 και ότι αυξημένη θνητότητα παρατηρείται σε BMI >33
- ▣ Obesity paradox
 - Αδυναμία BMI να συμπεριλάβει σπλαχνικό λίπος
 - Καλύτερη καρδιαγγειακή κατάσταση αναξάρτητα από βάρος
 - Μειωμένος κίνδυνος καταγμάτων
 - Εξ'αρχής παθολογικοί πληθυσμοί (καχεξία / αιμοκάθαρση)
 - Καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης γενικά γονιδιακά



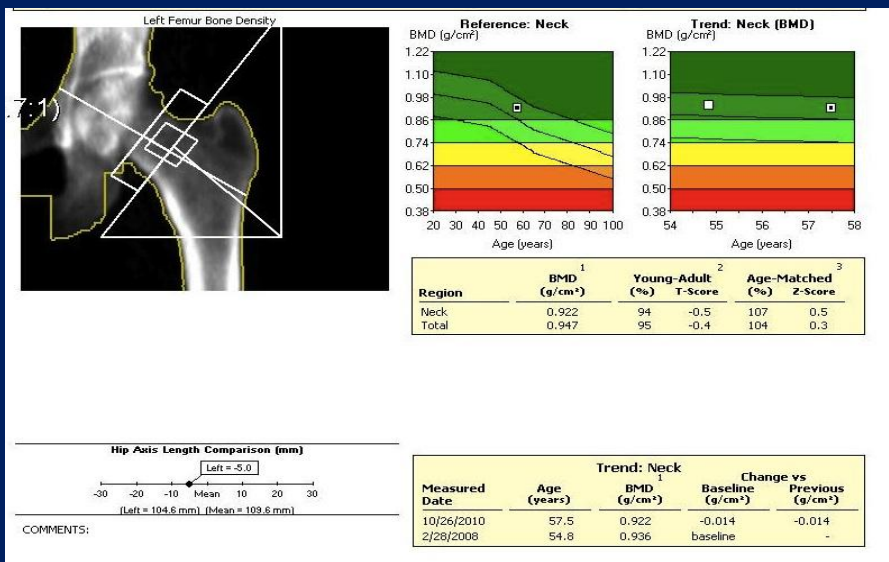
Σαρκοπενία

- ▣ Σαρκοπενία: σάρκα και πενία
- ▣ Ο μυϊκός ιστός διηθείται από λίπος
- ▣ Ένα φυσικό φαινόμενο σχετιζόμενο με την μειωμένη δραστηριότητα και την ενδεχόμενη αναπηρία ενίοτε
- ▣ Δυσλειτουργία φυσιολογικών μυϊκών παραμέτρων
- ▣ Σύμφωνα με το 2014 Foundations for the National Institutes of Health Conference, **σαρκοπενία είναι απλά η απώλεια μυϊκής μάζας και λειτουργικότητας με την ηλικία, με την λειτουργικότητα να είναι πιο ισχυρό κριτήριο**



Κίνδυνοι Απώλειας βάρους σε ηλικιωμένους άνδρες

- Απώλεια μυικού ιστού και σαρκοπενία
- Πιθανή οστεοπόρωση
- Μείωση BMD ισχίου, ιδίως σε >65 ετών
- Αυξημένη πιθανότητα πτώσεων και καταγμάτων ισχίου
- Οποσδήποτε ενδυνάμωση με ασκήσεις αντίστασης για αντிரρόπηση απώλειας μυικού ιστού



areal DT et al, American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. Am J Clin Nutr. 2005

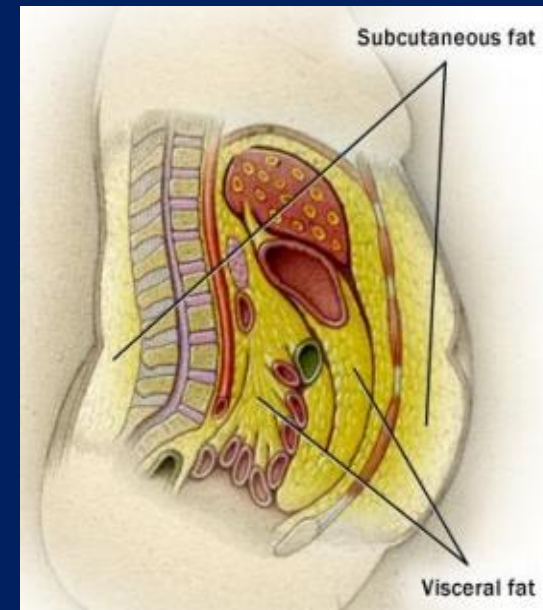
Λιπώδης ιστός και ηλικία ανακατανομή λίπους στον άνδρα

- ▣ 40-65 ετών: αύξηση λιπώδους ιστού και στα 2 φύλα
- ▣ Αποτέλεσμα η μειωμένη ινσουλινοευαισθησία
- ▣ Shift από υποδόριο λίπος σε σπλαγχνικό

Αύξηση:

ενδοκοιλιακού λίπους ↑
ενδομυϊκού λίπους ↑
ενδοηπατικού λίπους ↑

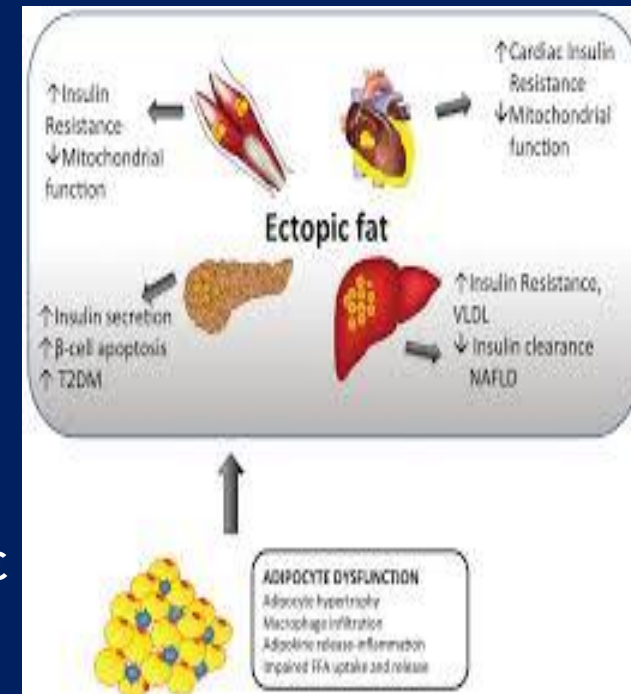
Μείωση του υποδόριου λίπους στην κοιλία,
στον μηρό και στην κνήμη.



- ▣ Μεταβολικός κίνδυνος και αποδυνάμωση άκρων, με ρυτίδες και λέπτυνση δέρματος
- ▣ Ινσουλινοαντίσταση (ήπια) ακόμη και σε νορμοβαρείς με μείωση υποδόριου λίπους

Λιπώδης ιστός και ηλικία έκτοπη εναπόθεση λίπους

- ▣ Τα γηρασμένα λιποκύτταρα έχουν δυσκολία να αποθηκεύσουν λιπίδια και για αυτό ελευθερώνονται λιπαρά οξέα και κάνουν έκτοπη εναπόθεση λίπους
- ▣ **Λιποτοξικότητα** και επιτάχυνση γήρανσης
- ▣ **Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα** και αύξηση γλυκόζης νηστείας και τριγλυκεριδίων
- ▣ Λιποτοξικότητα και απόπτωση β κυττάρων (**ΣΔ2**)
- ▣ Ενδομυϊκό λίπος και αποδυνάμωση μυική με **σαρκοπενία**
- ▣ Έκτοπη εναπόθεση **λίπους κοιλιακά**
- ▣ Διήθηση μυελού οστών από λιποκύτταρα, με **βλάβη αιμοποίησης**

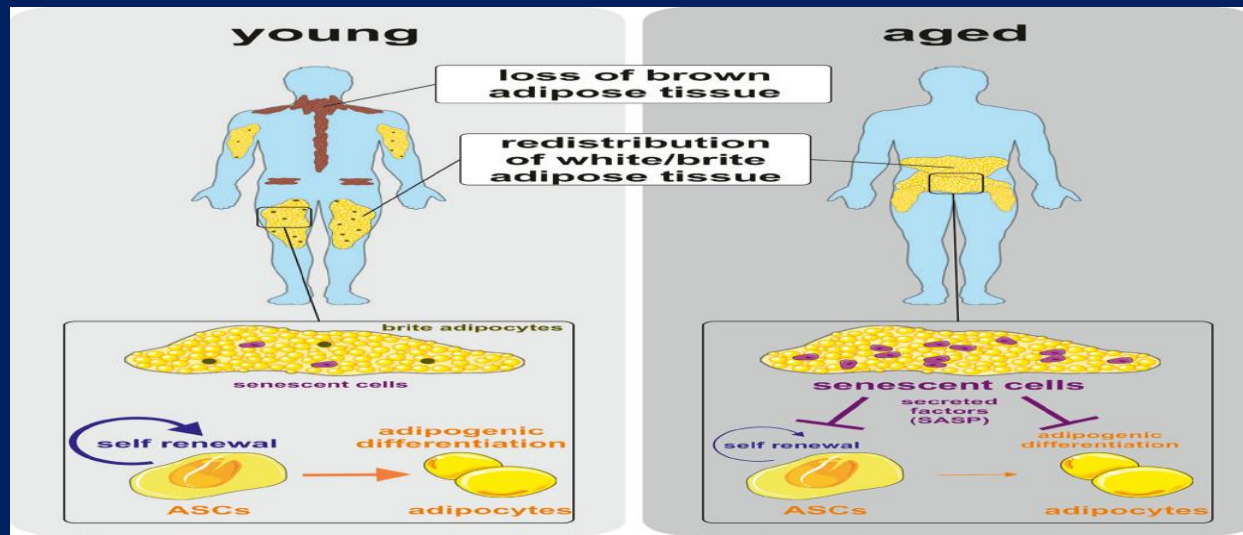


Λιπώδης ιστός και ηλικία αλλαγές λευκού και φαιού λιπώδους ιστού

- ▣ Ο φαιός λιπώδης ιστός αναπτύσσεται από την έκθεση σε ψύχος
- ▣ Μείωσή του με την ηλικία, λόγω μείωσης της πρωτεΐνης UCP1
- ▣ Μείωση και της λειτουργίας του με την ηλικία (μετρήσεις με PET scan δείχνουν μειωμένη ενεργοποίηση)

Schosserer et al, Gerontology 2018

Goto et al, Kor K Obes 2016



Παχυσαρκία και τεστοστερόνη (1)

- Αντίστροφη σχέση λιπώδους ιστού και τεστοστερόνης
- Κοιλιακή παχυσαρκία και σπλαγχνικό λίπος σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης
- Η αρωματάση του λίπους μετατρέπει την τεστοστερόνη σε οιστρογόνα
Τα επίπεδα της αρωματάσης είναι μεγαλύτερα στο σπλαγχνικό από ό,τι στο υποδόριο λίπος
- Κανονικά η τεστοστερόνη μειώνει την αύξηση των λιποκυττάρων και επάγει τη λιπόλυση (φαύλος κύκλος)

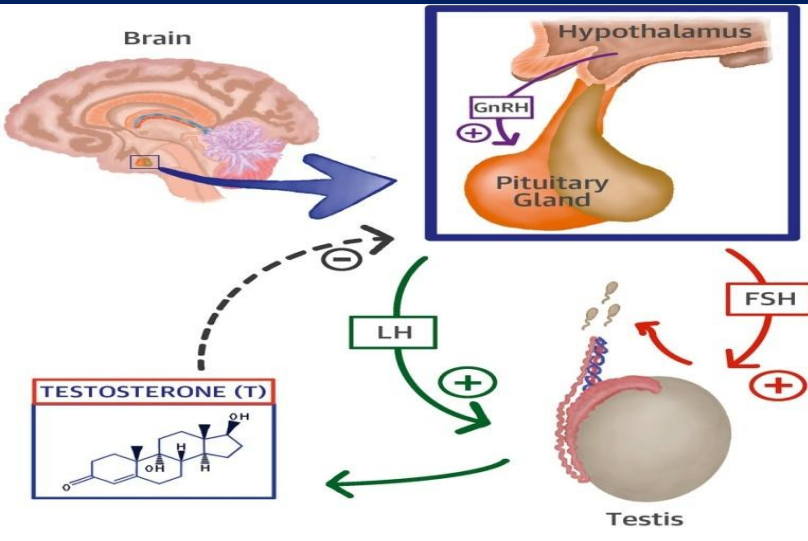
Zitzmann M. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006

Nieschlag E et al., Aging male, 2005



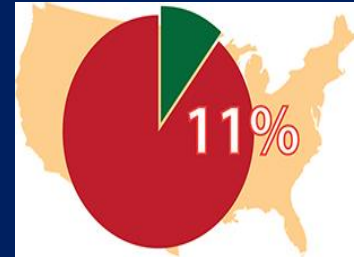
Παχυσαρκία και τεστοστερόνη (2)

- Μειωμένα επίπεδα SHBG από την υπερινσουλιναίμια
Άρα περισσότερη ελεύθερη τεστοστερόνη για μετατροπή σε οιστρογόνα
- Αυξημένα οιστρογόνα δρουν ανασταλτικά στην υπόφυση και μειώνουν τις γοναδοτροπίνες και κατά συνέπεια την παραγωγή τεστοστερόνης
- Αυξημένα επίπεδα λεπτίνης αναστέλλουν παραγωγή τεστοστερόνης
Η λεπτίνη μειώνει την τεστοστερόνη μέσω της LH



Zitzmann M. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006
Nieschlag E et al., Aging male, 2005

Παχυσαρκία και καρκίνος προστάτη



- ▣ Συσχέτιση ενδεχομένως με μικρότερα ποσοστά εμφάνισης
- ▣ Συσχέτιση όμως με αυξημένη επιθετικότητα και μικρότερη ανταπόκριση μετά από ριζική προστατεκτομή, μετά από εξωγενή ακτινοβολή και μετά από χορήγηση LHRH a

Allot et al, Europ Urol 2013

Serum Adiponectin Concentrations and Tissue Expression of Adiponectin Receptors Are Reduced in Patients with Prostate Cancer: A Case Control Study

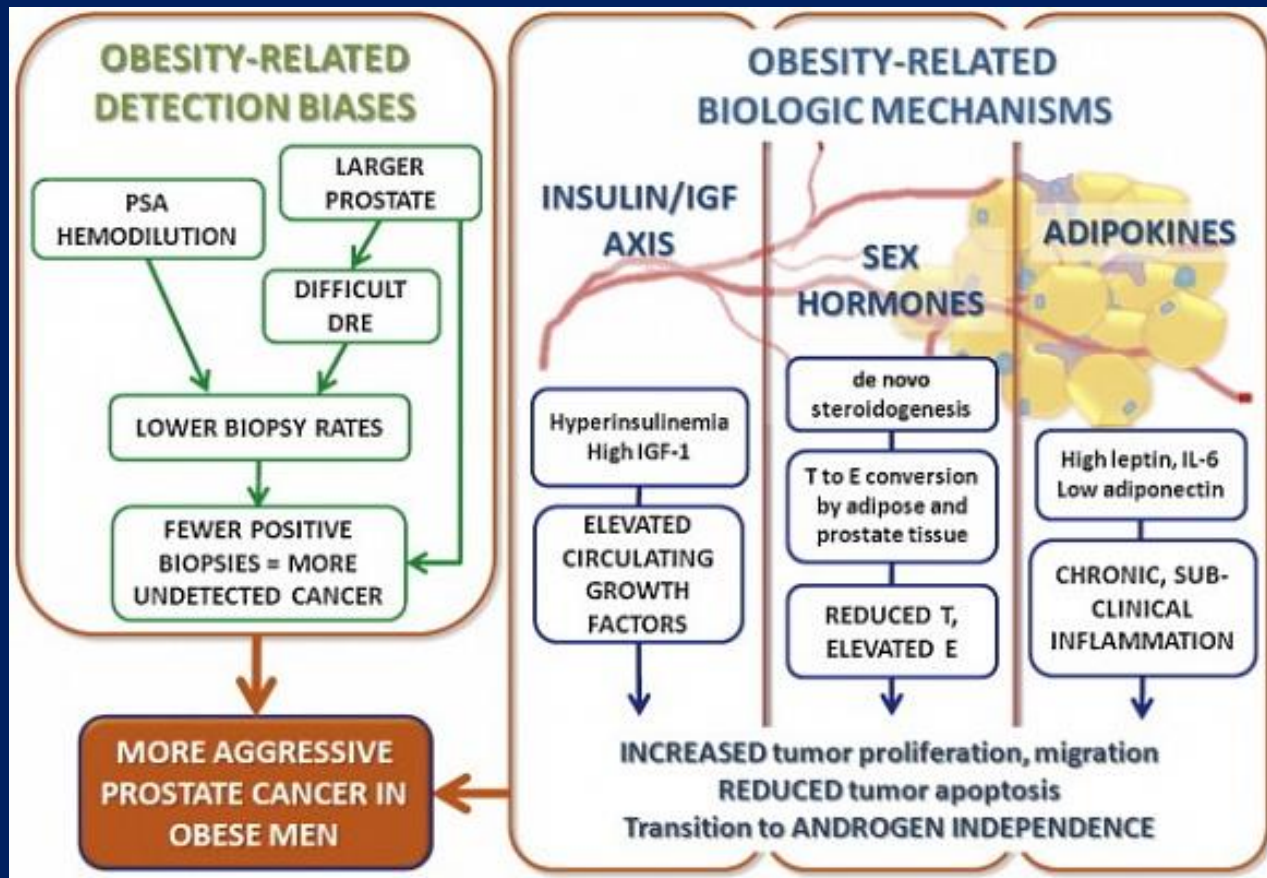
Konstantinos Michalakis,¹ Catherine J. Williams,³ Nicholas Mitsiades,³ Jennifer Blakeman,³ Sofia Balafouta-Tselenis,² Aris Giannopoulos,¹ and Christos S. Mantzoros³

¹Laiko University Hospital; ²Department of Pathology, University of Athens Medical School, Athens, Greece; and

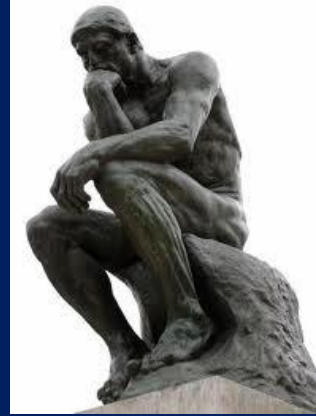
³Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Department of Internal Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Michalakis et al, Biochem Markers & Prev 2007

Παχυσαρκία και καρκίνος προστάτη



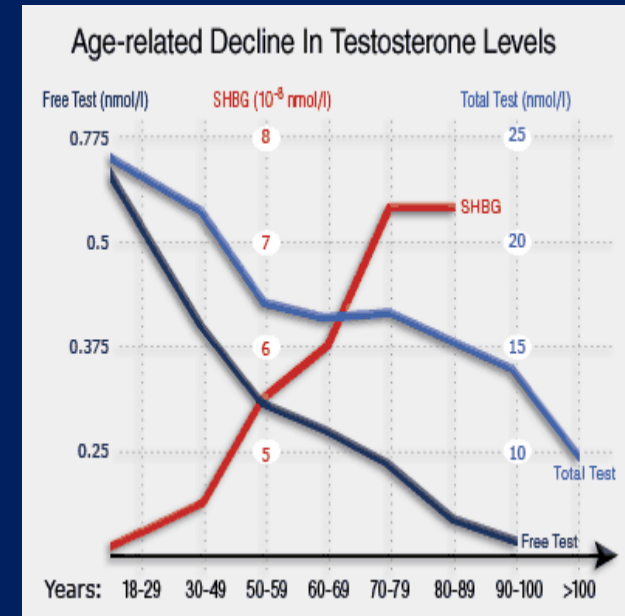
Δομή ομιλίας



- ▣ Υπογοναδισμός και τεστοστερόνη
- ▣ Αλλαγές λιπώδους ιστού με ηλικία και τεστοστερόνη
- ▣ **Ανδροπενία και τεστοστερόνη**
- ▣ Συνέπειες έλλειψης τεστοστερόνης
- ▣ Μεταβολικά οφέλη τεστοστερόνης

Ανδροπενία

Ανδροπενία είναι η προοδευτική μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης με την πάροδο της ηλικίας (> 50 ετών) χωρίς σταθερό σημείο έναρξης ή απότομης διακοπής της παραγωγής της, που συνήθως συνοδεύεται από συμπτωματολογία υποανδρογοναιμίας.



ολική τεστοστερόνη (TT) ↓: 1-2 % /έτος > 40 έτη
ελεύθερη τεστοστερόνη (FT) ± ↓ 2-3 % /έτος > 40 έτη
βιοδραστική τεστοστερόνη (BAT) ↓

Ανδροπενία της τρίτης ηλικίας

Ορολογία: ανδρόπαυση, ανδρική κλιμακτήριος, μερική ανεπάρκεια ανδρογόνων, ανδρογονοπενία τρίτης ηλικίας

Adamopoulos D.A., The Aging Male, 1998

Αιτιοπαθογένεια:

κύτταρα Leydig ελαττώνονται σε αριθμό → ελάττωση ρυθμού παραγωγής T → αύξηση LH.

Συχνότητα: 30% - 40% υγιών ανδρών >65

Lamberts S.W., Science, 1997

Ανδροπενία – μεταβολική σημασία

Η ανδροπενία ($T \downarrow$) προκαλεί:

α. Παχυσαρκία κεντρικού τύπου

β. Μεταβολές της σύστασης του σώματος

- αύξηση λιπώδους μάζας

- μείωση μυϊκής μάζας και μυϊκής ισχύος

- μείωση οστικής πυκνότητας → οστεοπενία

γ. Στυτική δυσλειτουργία, διαταραχή ύπνου, κατάθλιψη

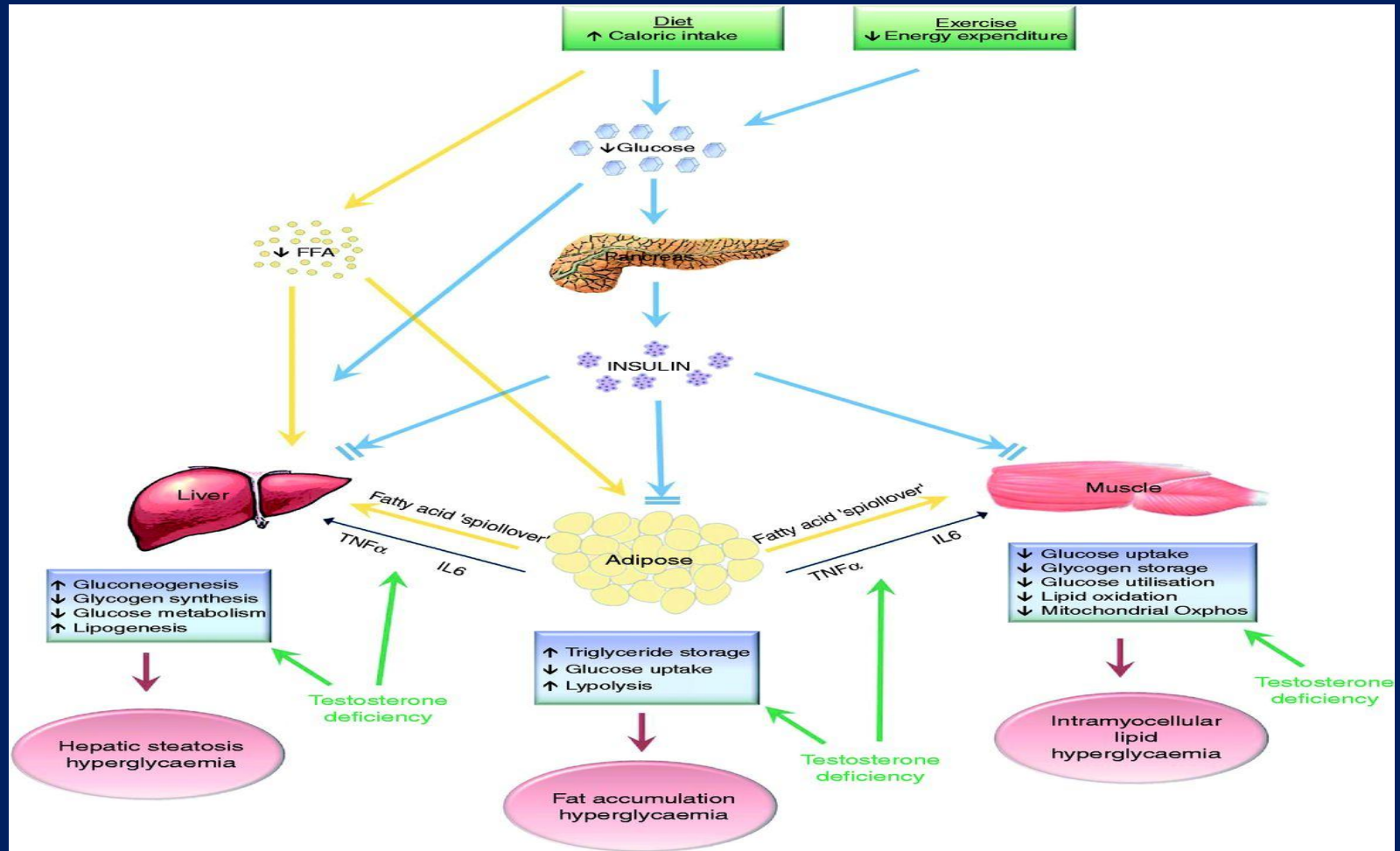
δ. Μεταβολικό σύνδρομο



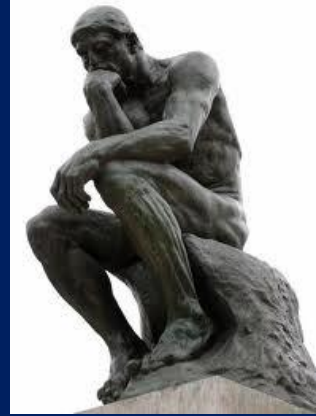
Zitzmann M. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006

Nieschlag E et al., Aging male, 2005

Ανδροπενία – μεταβολική σημασία



Δομή ομιλίας



- ▣ Υπογοναδισμός
- ▣ Αλλαγές λιπώδους ιστού με ηλικία και τεστοστερόνη
- ▣ Ανδροπενία
- ▣ Συνέπειες έλλειψης τεστοστερόνης
- ▣ Μεταβολικά οφέλη τεστοστερόνης

Τεστοστερόνη και μεταβολικός κίνδυνος (1)

- ▣ Η έλλειψη τεστοστερόνης σχετίζεται με ΣΔ2 (40% των ανδρών με ΣΔ2 έχουν έλλειψη τεστοστερόνης)
- ▣ Η χαμηλή τεστοστερόνη σχετίζεται με διαταραγμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, αυξημένο λίπος σώματος, παχυσαρκία κορμού και παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και ΣΝ
- ▣ Αιτίες
 - ▣ - μειωμένα ανδρογόνα στην παχυσαρκία
 - ▣ - παχυσαρκία ως αποτέλεσμα του υπογοναδισμού (άνδρες με ΜΣ έχουν αυξημένο κίνδυνο για υπογοναδισμό στο μέλλον) (Υπόθεση Κύκλου υπογοναδισμού-παχυσαρκίας- Cohen 1999)



Kelly & Jones, J Endocrinol 2013

Τεστοστερόνη και μεταβολικός κίνδυνος (2)

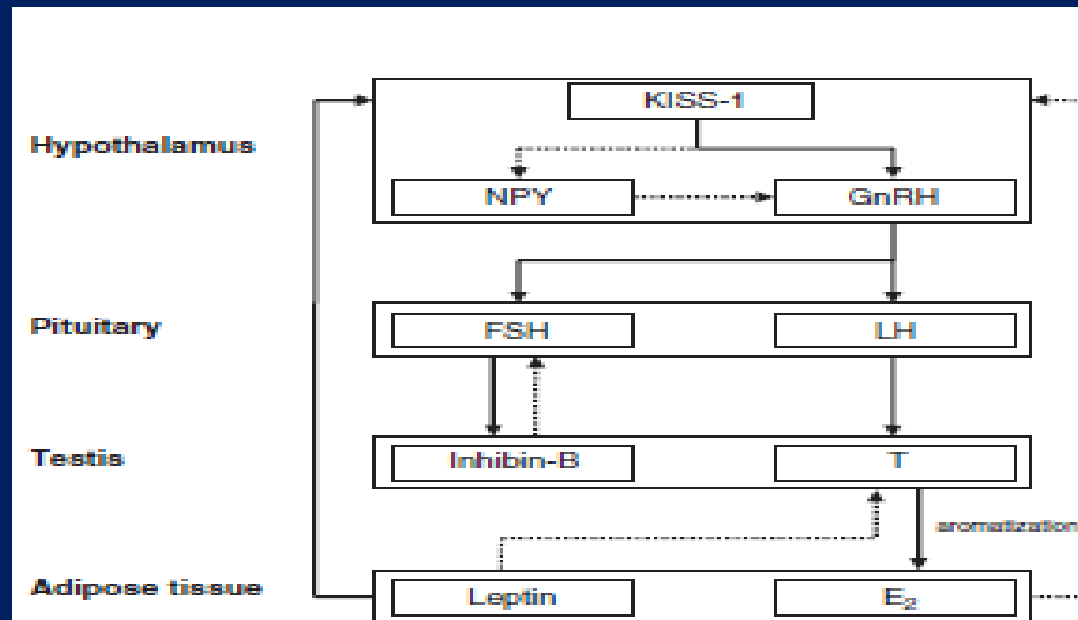


Fig. 1 – Interaction between reproductive axis and obesity in men. Solid arrows denote stimulatory and dotted arrows inhibitory activity. E₂: estradiol; FSH: follicular stimulating hormone; GnRH: gonadotropin-releasing hormone; KISS-1: kisspeptin neuron; LH: luteinising hormone; NPY: neuro-peptide Y; T: testosterone.

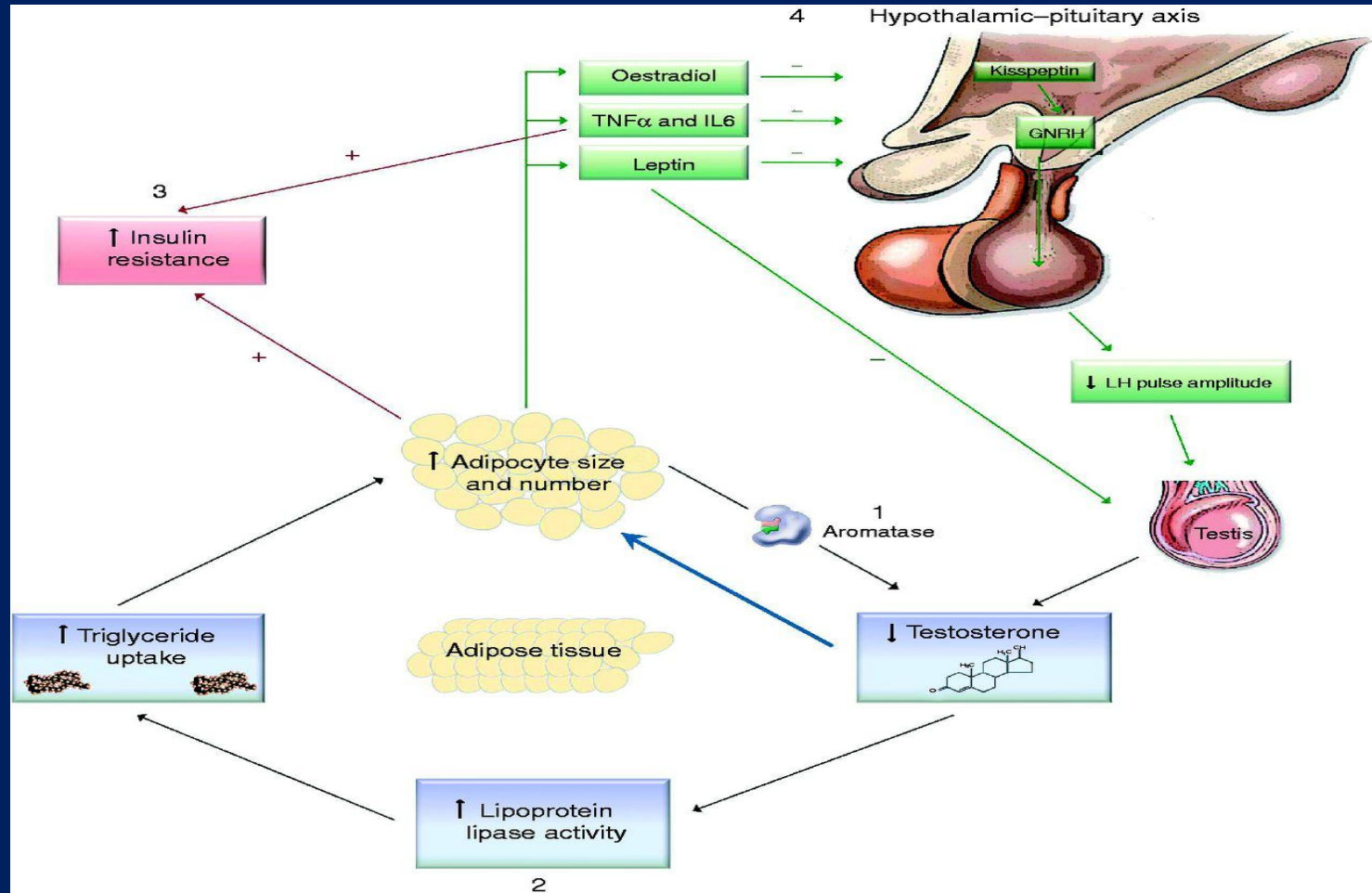
Τεστοστερόνη και μεταβολικός κίνδυνος (3)

- ▣ Η λεπτίνη (που είναι προϊόν του λιπώδους ιστού) προάγει την έκκριση της LH μέσω της έκκρισης της GnRH
- ▣ Αυτό όμως γίνεται κυρίως μέσω της kisspeptin και λιγότερο μέσω της GnRH, αφού οι υποδοχείς για λεπτίνη δεν είναι ισχυροί
- ▣ Ο υποθάλαμος όμως σε συνθήκες παχυσαρκίας είναι ανθεκτικός (αντίσταση) στα αυξημένα και λιγότερο λειτουργικά επίπεδα λεπτίνης
- ▣ Παράλληλα, τα οιστρογόνα (που αυξάνονται στον παχύσαρκο άνδρα από μετατροπή στο λίπος) εμποδίζουν την ανταπόκριση της kisspeptin
- ▣ Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης αναστέλλουν την δράση των κυττάρων Leydig για παραγωγή τεστοστερόνης

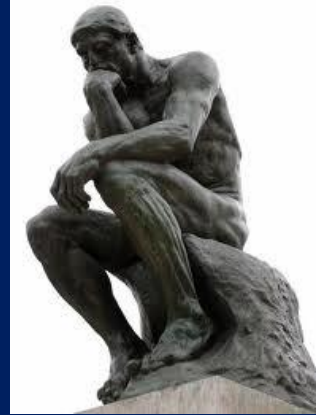


Michalakis et al, Metabolism 2013

Τεστοστερόνη και μεταβολικός κίνδυνος (4)



Δομή ομιλίας



- ▣ Υπογοναδισμός
- ▣ Αλλαγές λιπώδους ιστού με ηλικία και τεστοστερόνη
- ▣ Ανδροπενία
- ▣ Συνέπειες έλλειψης τεστοστερόνης
- ▣ **Μεταβολικά οφέλη τεστοστερόνης**

Τεστοστερόνη, μυς και γλυκόζη (1)

- ▣ Η έλλειψη τεστοστερόνης προκαλεί μείωση του μυικού ιστού
- ▣ 70% ινσουλινοευαισθησίας οφείλεται στον μυικό ιστό
- ▣ Τελικά: μείωση μυικού γλυκογόνου (διάσπασή του και μεταφορά του στο αίμα)
- ▣ Υποκατάσταση με τεστοστερόνη μειώνει τη γλυκόζη αίματος και αυξάνει το μυικό γλυκογόνο και μειώνει τη νεογλυκογένεση
(πρακτικά αυξάνει δράση φωσφορυλάσης γλυκογόνου και μειώνει τη διάσπασή του και κατά συνέπεια τη γλυκόζη αίματος)
- ▣ Παράλληλα με αυτά, η τεστοστερόνη φαίνεται να αυξάνει τον μεταβολικό ρυθμό στον σκελετικό μυ και τελικά να συμβάλλει στη μείωση του λιπώδους ιστού



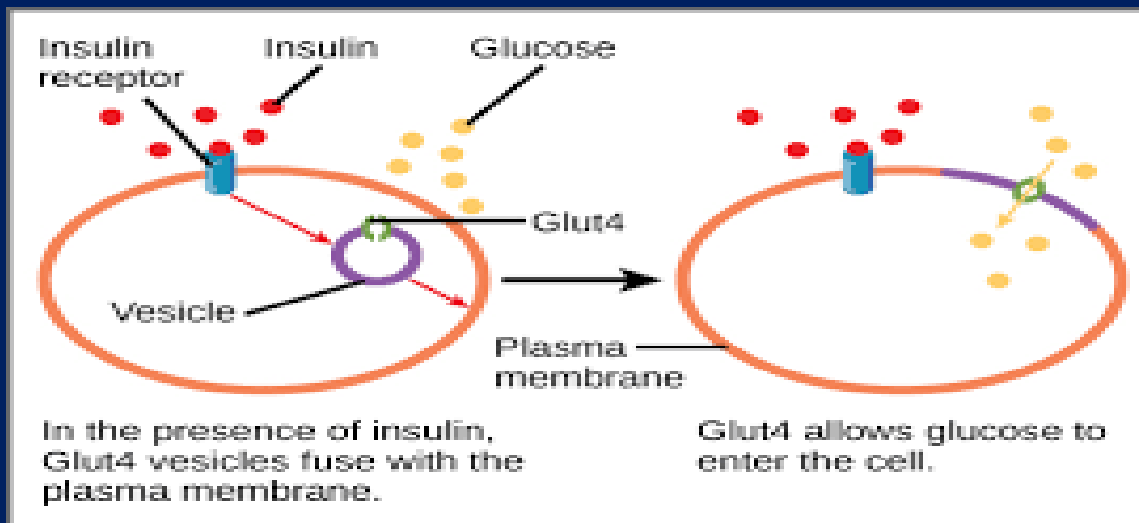
Τεστοστερόνη, μυς και γλυκόζη (2)

- ▣ Υποκατάσταση με τεστοστερόνη αυξάνει την δράση των υποδοχέων GLUT 4 στη μυική μεμβράνη, οι οποίοι ουσιαστικά αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα της ινσουλίνης και προωθούν τη γλυκόζη στο κύτταρο
- ▣ Η τεστοστερόνη αυξάνει τη φωσφορυλίωση της Akt και της πρωτεϊνικής κινάσης C, που ουσιαστικά είναι μονοπάτια – κλειδί στην ενεργοποίηση και ευασθητοποίηση των GLUT4
- ▣ Η τεστοστερόνη παρεμβαίνει στη γλυκόλυση, αυξάνοντας πρακτικά την οξείδωση της γλυκόζης μέσω NADPH

Pessin & Saltiel, 2000

Sato et al, 2008

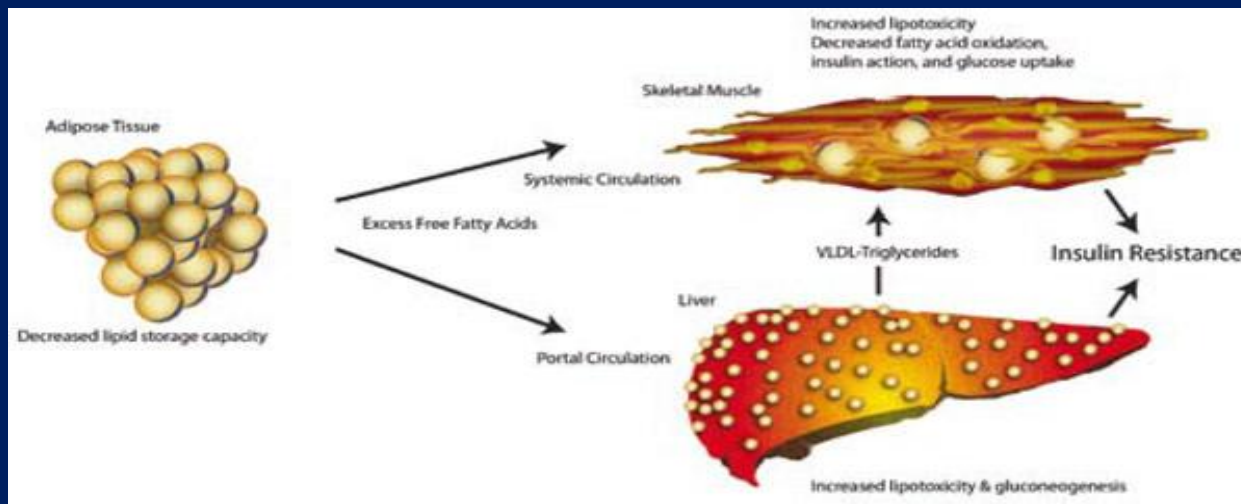
Olorunshola et al, 2012



Τεστοστερόνη, μυς και λιπίδια (1)

- Η μειωμένη οξείδωση των λιπαρών οξέων και η χρόνια αύξησή τους από την ανθυγιεινή διατροφή αυξάνουν τελικά το ενδομυϊκό λίπος
- Αποτέλεσμα είναι η αύξηση των τριγλυκεριδίων και η παρεμπόδιση της δράσης της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα ινσουλινοαντίσταση

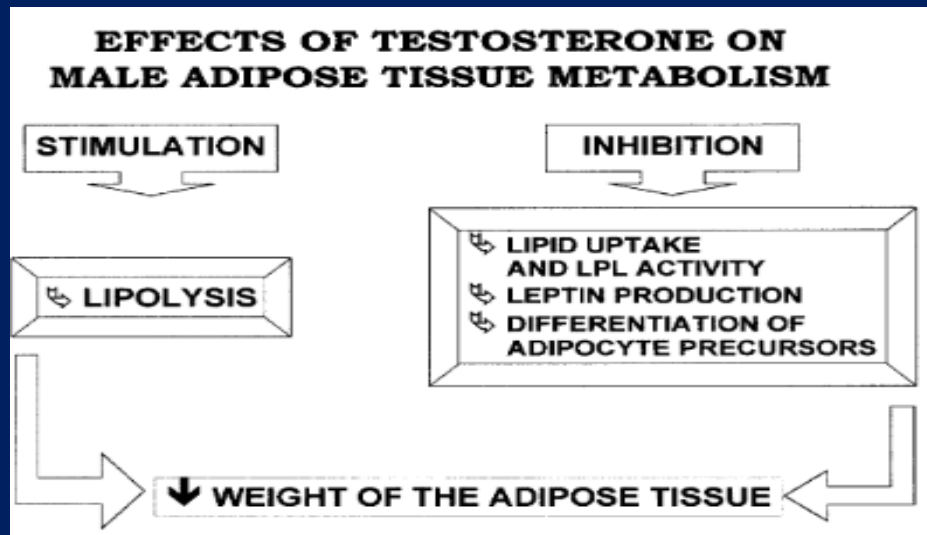
Sigma-Aldrich /Merck facts scientific website



Τεστοστερόνη, μυς και λιπίδια (2)

- Το λίπος οξειδώνεται στο ήπαρ και σε εξω-ηπατικούς ιστούς
- Η έλλειψη τεστοστερόνης μειώνει την οξείδωση του λίπους
- Η χορήγηση τεστοστερόνης προάγει την οξείδωση του λίπους σε όλο το σώμα και μειώνει το λιπώδη ιστό (μέσω μάλλον μείωσης της οξείδωσης της πρωτεΐνης και της γλυκόζης!)

Πρακτικά μειώνει την μεταβολική ανελαστικότητα και την κάνει «μεταβολική ευελιξία»



Kelly & Jones, Journal of Endocrinol 2013

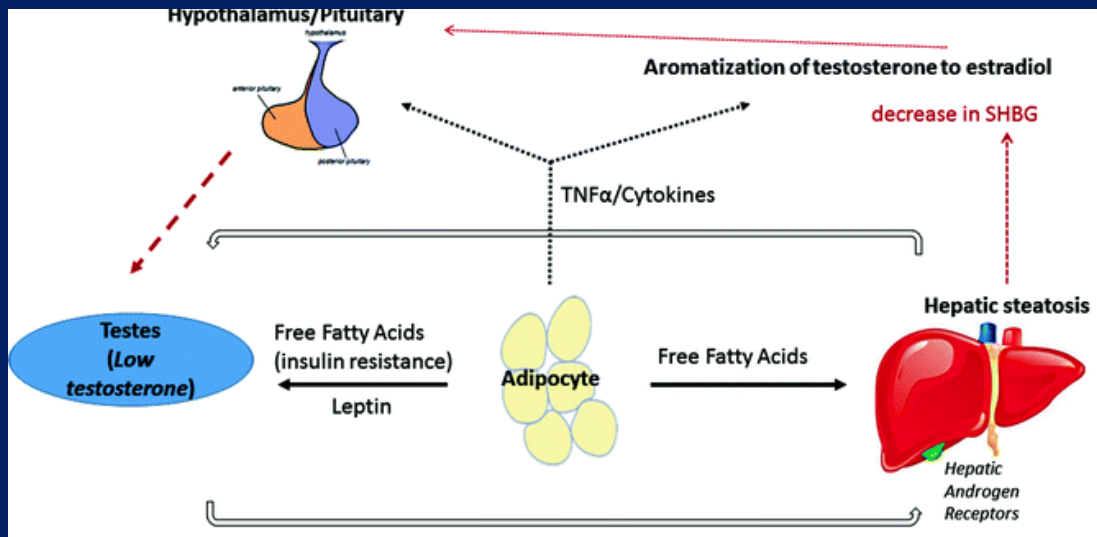
**Metabolic
Flexibility**



Τεστοστερόνη, ήπαρ και γλυκόζη

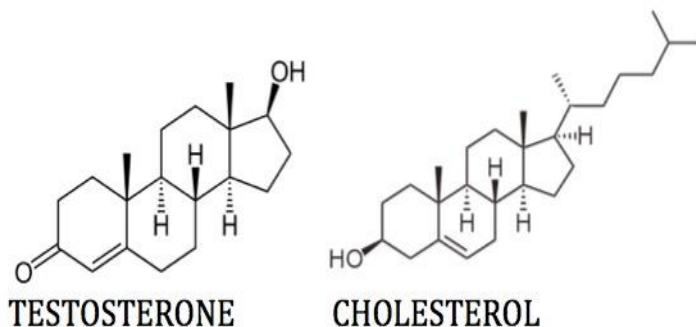
- Η στέρηση τεστοστερόνης μείωνε τη δράση των GLUT 4 στο ήπαρ και το uptake της γλυκόζης στο ήπαρ ήταν μικρότερο, με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλινοαντίστασης στο αίμα
- Η χορήγηση τεστοστερόνης αυξάνει την έκφραση του m RNA του υποδοχέα της ινσουλίνης στο ήπαρ
- Αποτέλεσμα η αυξημένη δέσμευση ινσουλίνης και η αυξημένη οξείδωση γλυκόζης

Muthusami et al, J Endocrinol 2013



Τεστοστερόνη, ήπαρ και λιπίδια

- Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μειώνουν την δέσμευση της ινσουλίνης σε υποδοχείς στο ήπαρ και αυξάνουν την ινσουλινοαντοχή και την ηπατική νεογλυκογένεση και τελικά την στεάτωση
- Η τεστοστερόνη επάγει ένα εκλεκτικό uptake εστέρων HDL, διευκολύνοντας την ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης και μειώνει τη μεταφορά τριγλυκεριδίων και τα επίπεδα της apo-B
- Επίσης αυξάνει τα επίπεδα της apo-E, που συμβάλλει στην μεταφορά (και μείωση) της χοληστερόλης



Michalakis et al, Metabolism 2013

Τεστοστερόνη και λιπίδια

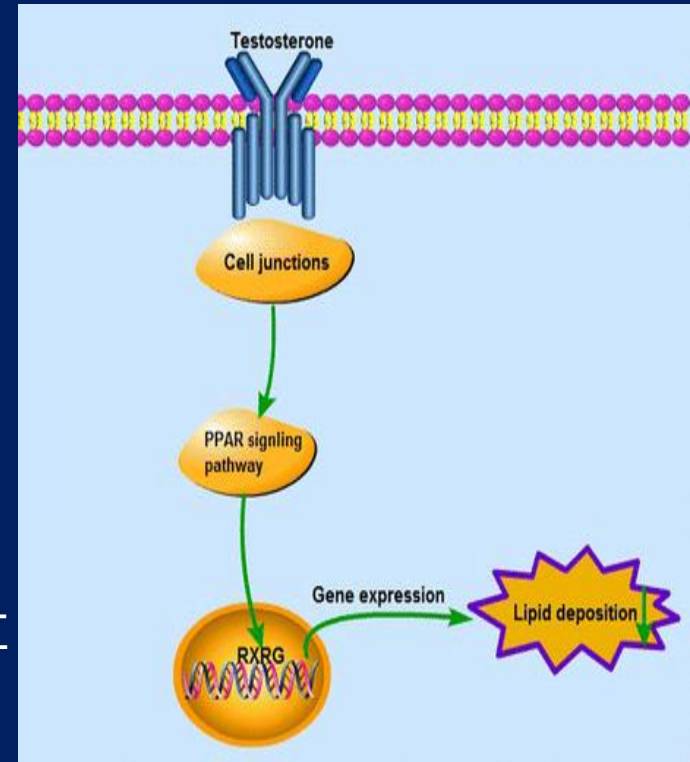
Χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης

- Αθηρογόνο προφίλ
- Αυξημένη LDL
- Αυξημένα τριγλυκερίδια
- Μειωμένη HDL σε υγιείς και σε ασθενείς με ΣΔ2

Χορήγηση τεστοστερόνης

- Επιπλέον μείωση LDL σε σχέση με στατίνες
- Αύξηση HDL σε άνδρες με υπογοναδισμό και ΜΣ
- Προάγει αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης

- ** δεδομένα για υψηλή LDL στα ανώτερα επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης
- ** ελάττωση HDL σε υπερθεραπεία



Haffner et al, 1993
Zitzmann & Nieschlag 2007

Θεραπεία με Τεστοστερόνη – επιλεγμένες μελέτες (1)

- Βελτίωση διαχείρισης γλυκόζης
- Μείωση ινσουλίνης σε 3μηνη χορήγηση σε παχύσαρκους
- Μείωση ινσουλινοαντίστασης μετρημένη με clamps

Marin et al, 1992

- Μείωση HbA1c κατά 0,37% σε 3μηνη χορήγηση, παράλληλα με μείωση περιμέτρου μέσης, ολικής χοληστερόλης και επιπέδων λεπτίνης (υπογοναδικοί άνδρες με ΣΔ2) με IM εστέρα τεστοστερόνης / 15ημέρες

Kapoor et al, 2006

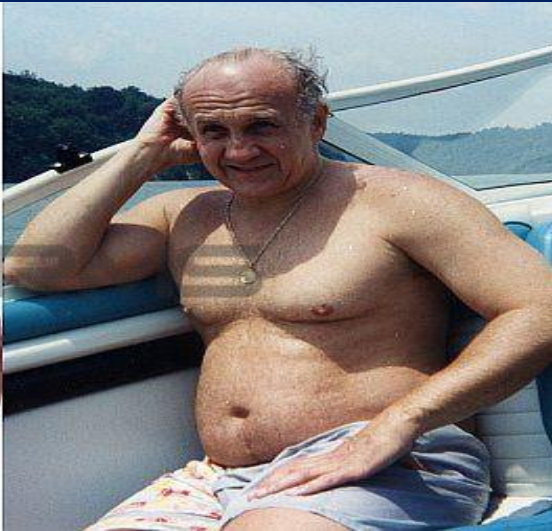
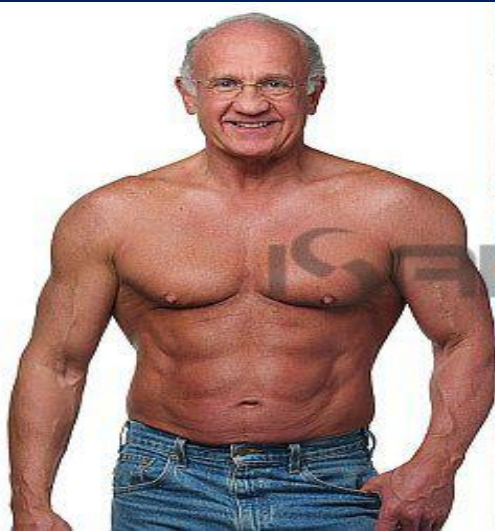
- Βελτίωση ινσουλινοαντίστασης σε 6μηνη και 12μηνη θεραπεία με 2% gel 15 και 16% αντίστοιχα σε υπογοναδικούς άνδρες με ΜΣ / ΣΔ2



Jones et al, 2011

Θεραπεία με Τεστοστερόνη – επιλεγμένες μελέτες (2)

- Βελτίωση αρρύθμιστου ΣΔ2 (χωρίς μάρτυρες) και καλύτερο έλεγχο σε σχέση με δίαιτα και άσκηση σε βάθος 9 μηνών
- Σε Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που εμπλέκεται σε ινσουλινοαντίσταση λόγω χρόνιας φλεγμονής και TNFα, καμία διαφοροποίηση στο βάρος (καχεξία), αλλά βελτίωση ινσουλινοαντίστασης
- Βελτίωση HOMA-IR μετά από χορήγηση τεστοστερόνης
- Μείωση BMI και κοιλιακού λίπους



Haffner et al, 1993
Zitzmann & Nieschlag 2007

Το λιποκύτταρο ως ενδοκρινικό όργανο

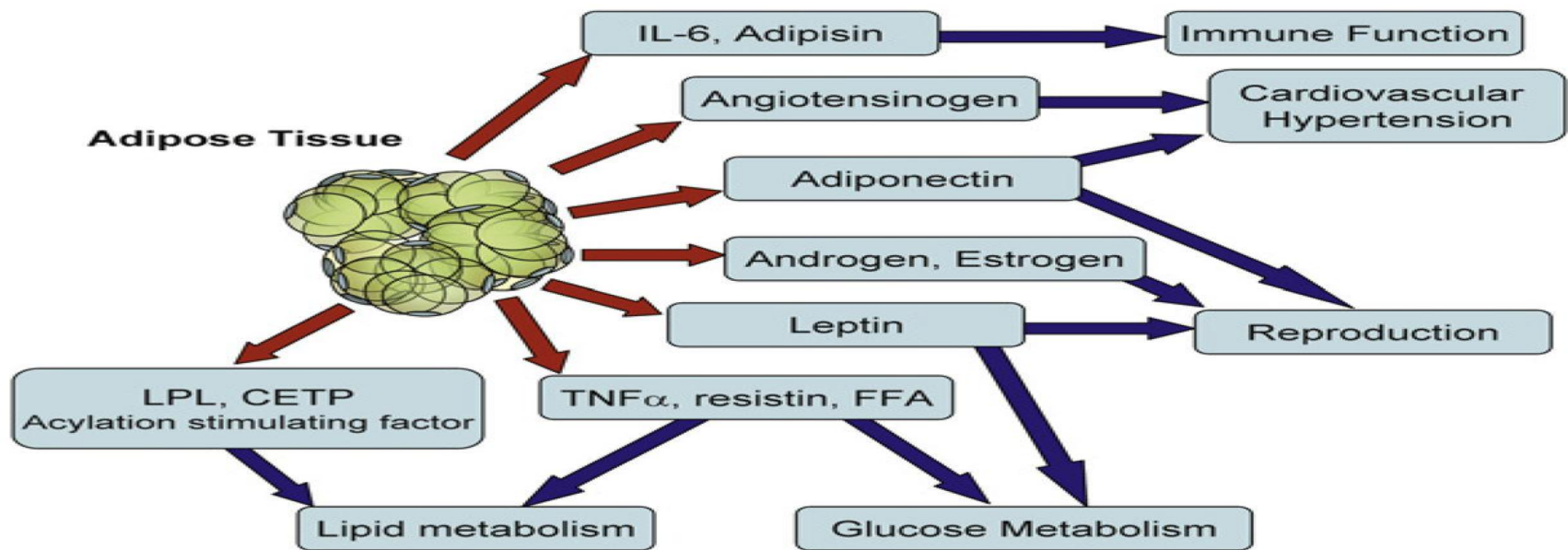
MODERN TRENDS

Edward E. Wallach, M.D.
Associate Editor

The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction

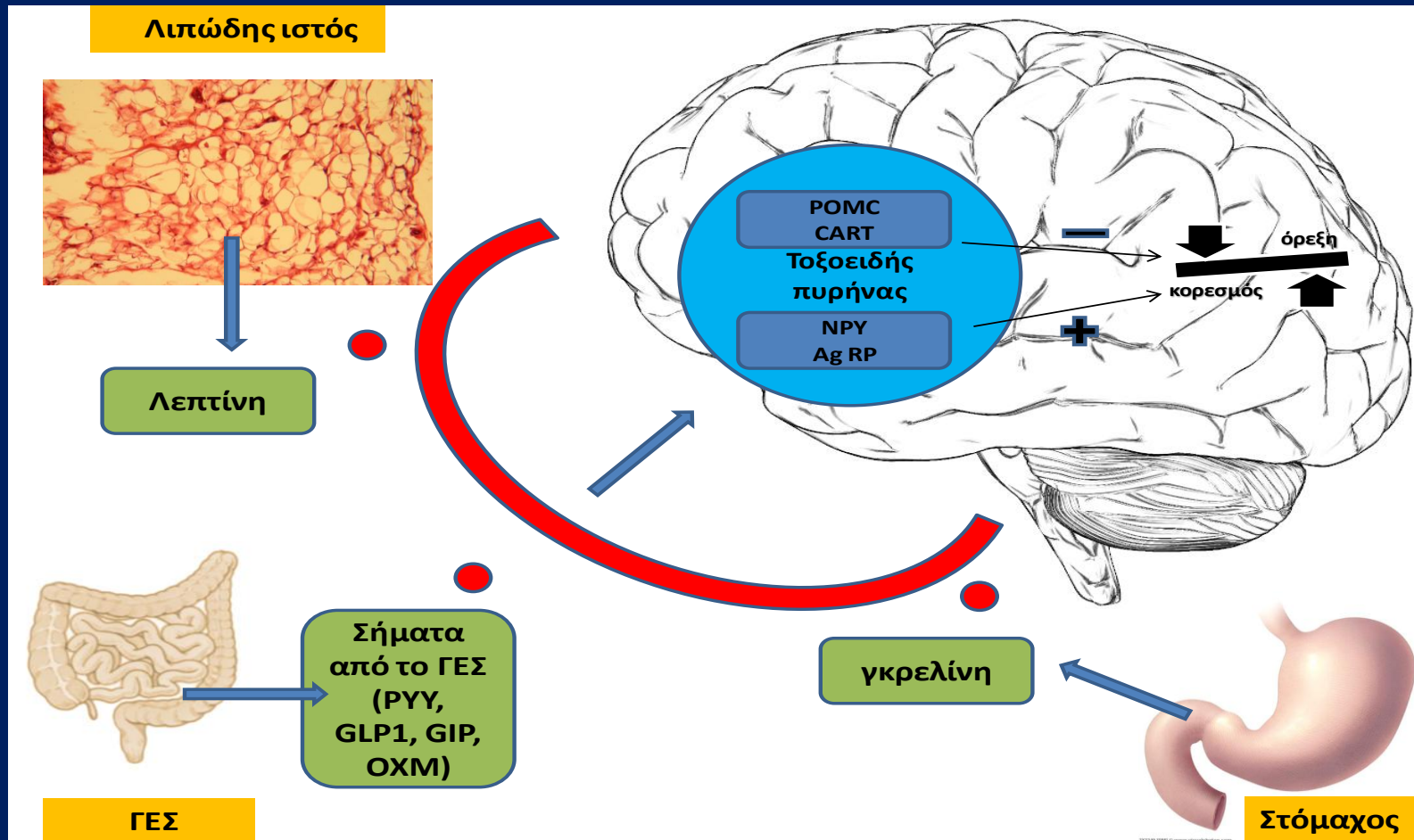
Konstantinos G. Michalakis, M.D., and James H. Segars, M.D.

Reproductive Biology and Medicine Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland



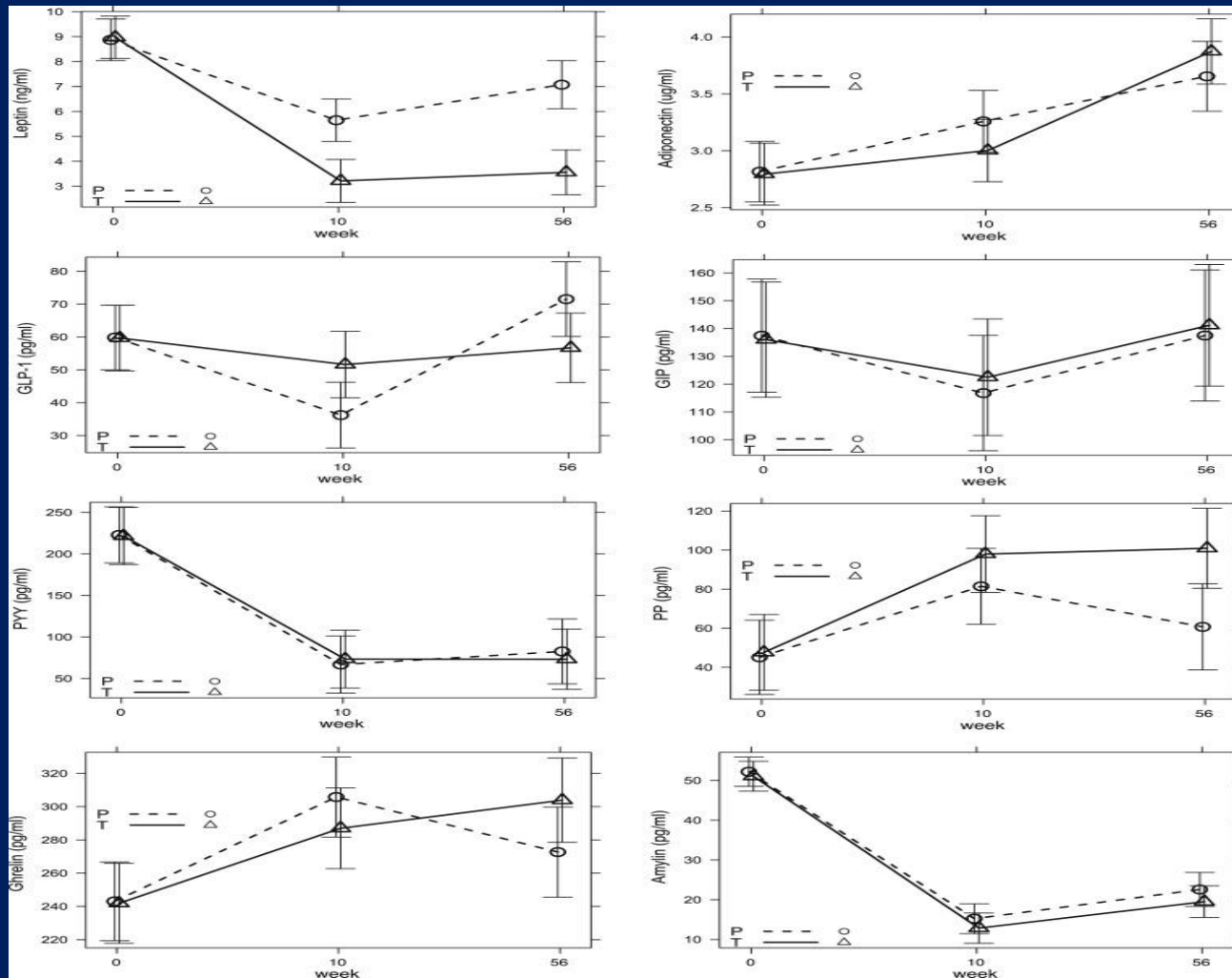
Michalakis & Segars , Adiponectin in Reproduction,
Fertility & sterility Nov 2010

Νευροφυσιολογία όρεξης

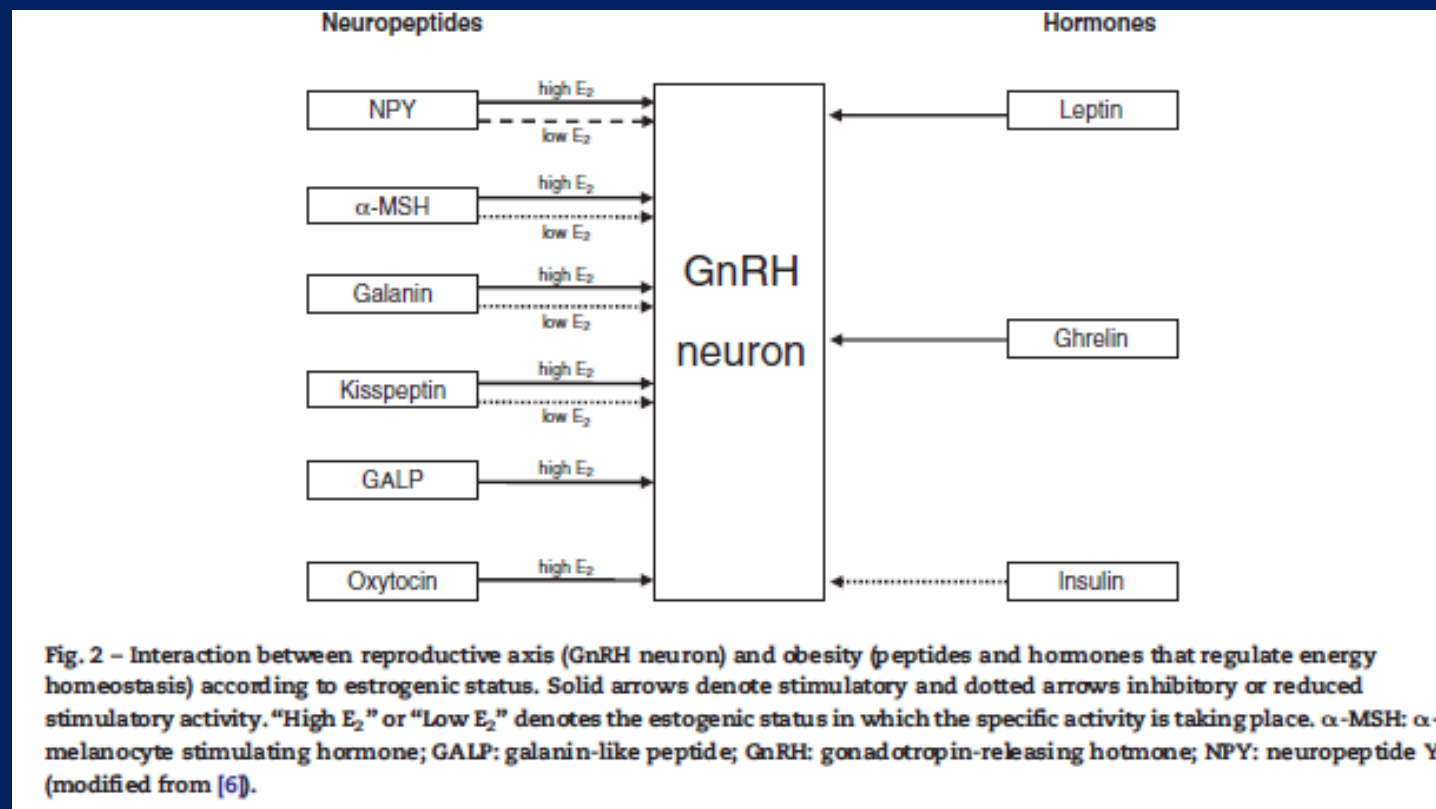


Michalakis & leRoux, Obesity Surgery 2012

Επίδραση χορήγησης τεστοστερόνης στις πεπτιδικές ορμόνες



Νευροπεπτίδια όρεξης και GnRH



In prostate cancer, low adiponectin levels are not associated with insulin resistance

Konstantinos Michalakis^{*†}, Maria Venihaki[†], Christos Mantzoros[‡], Andriani Vazaiou[§], Ioannis Ilias[¶], Alexandros Gryparis^{**} and Andrew N. Margioris[†]

^{*}First Department of Internal Medicine, National and Kapodestrian University of Athens, School of Medicine, 'Laiko' General Hospital, Athens, Greece, [†]Department of Clinical Chemistry, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece, [‡]Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, [§]Second Department of Pediatrics & Diabetes Center, P & A Kyriakou Children's Hospital, Athens, Greece, [¶]Endocrine Department, E. Venizelou Hospital, Athens, Greece, ^{**}Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece

ABSTRACT

Purpose Adiponectin, an adipose tissue-derived hormone with insulin-sensitizing effect, has been inversely associated with several hormonally dependent malignancies. Prostate cancer is associated with low levels of adiponectin, which have been proposed as an independent risk factor for this malignancy. Aim of this study was to examine whether hypoadiponectinaemia in prostate is associated with insulin resistance.

Experimental Design Plasma samples and covariate data in the context of a case-control study of 300 Greek men were evaluated including 75 patients with prostate cancer, 75 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and 150 age-matched healthy controls.

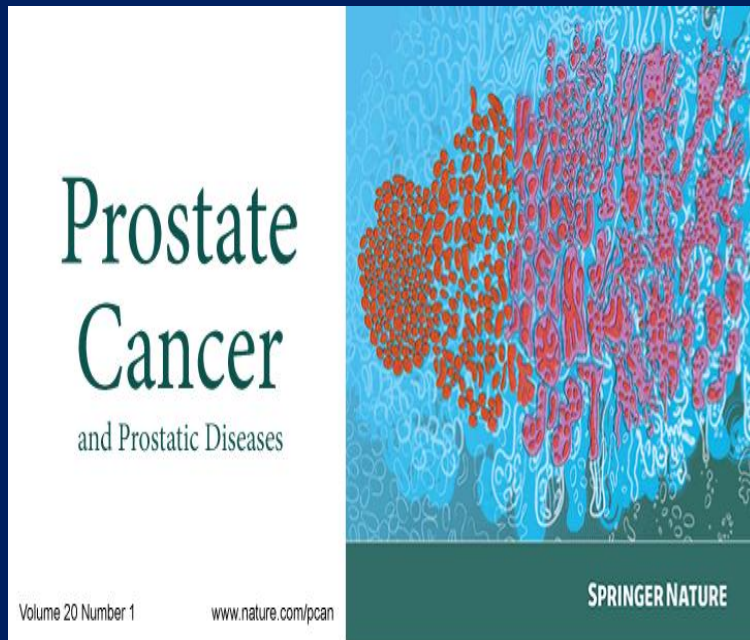
Results Patients with prostate cancer had significantly lower plasma adiponectin levels compared with the other two groups, that is BPH patients and healthy controls (7.4 ± 5 ng/mL vs. 11.5 ± 6.4 ng/mL and 12.8 ± 8 ng/mL, respectively). On the other hand, no statistically significant differences were found between patients with prostate cancer and the other two groups for both HOMA-IR and QUICKI (P -value = 0.551). As expected, in all three groups, the levels of adiponectin correlated negatively with HOMA-IR ($\rho = -0.214$, P -value = 0.006), QUICKI ($\rho = 0.214$, P -value = 0.006) and insulin levels ($\rho = 0.942$, P -value < 0.001).

Conclusion In spite of what would have been expected from the relevant literature, our data suggest that the hypoadiponectinaemia in prostatic cancer does not appear to be associated with insulin resistance.

Keywords Adiponectin, biomarkers, epidemiology, HOMA-IR, insulin resistance, prostate cancer, QUICKI.

Eur J Clin Invest 2015; 45 (6):572–578

Μη αναμενόμενες μεταβολικές συσχετίσεις...



Prostate Cancer and Prostatic Diseases
<https://doi.org/10.1038/s41391-019-0142-5>

CORRESPONDENCE

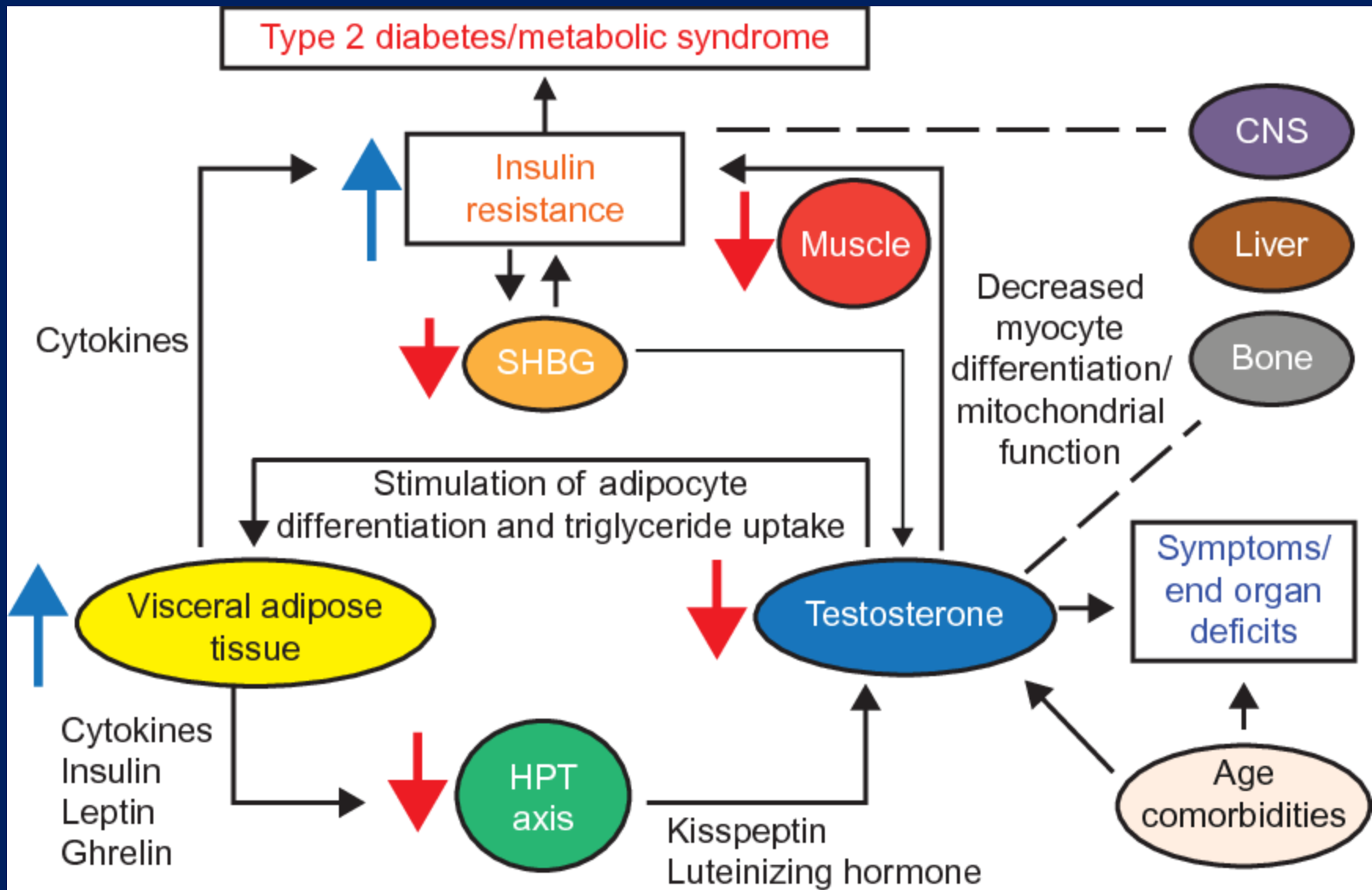
Adiponectin: the “unusual suspect” between insulin resistance and cancer?

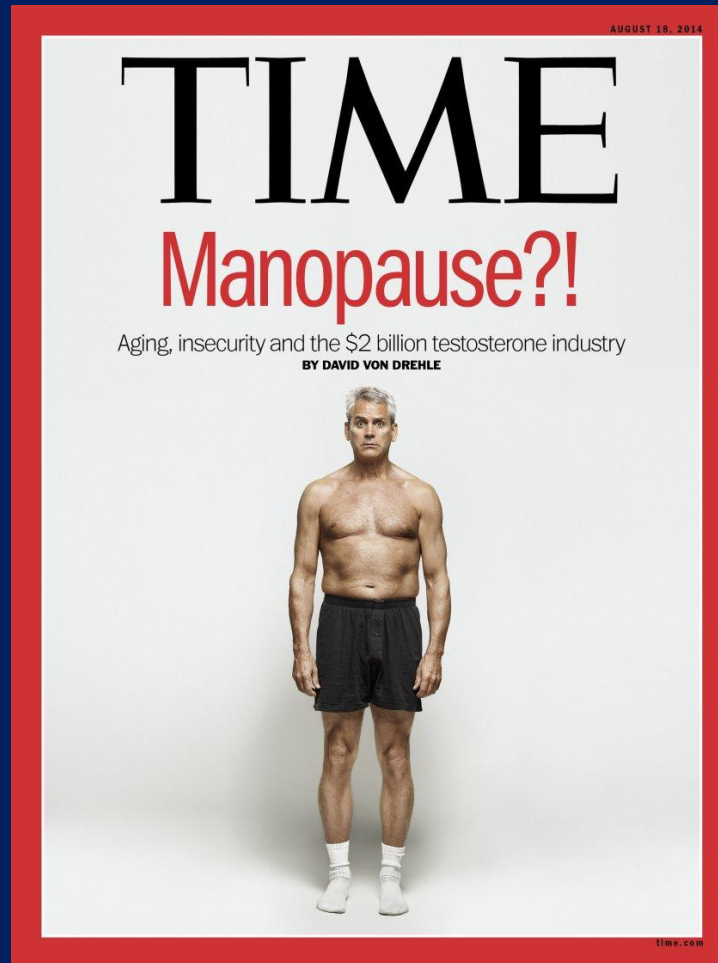
Konstantinos Michalakis¹

Received: 27 January 2019 / Accepted: 22 February 2019
© Springer Nature America, Inc. 2019

Michalakis K., J Prost Cancer and Prost Dis
(Nature) 2019

Με μια ματιά...





Ευχαριστώ