

## Metabolik sendromlu erkeklerde testosteron düzeylerinin değerlendirilmesi

Evaluation of testosterone levels in men with metabolic syndrome

Dr. Kenan İltümür,<sup>1</sup> Dr. Aziz Karabulut,<sup>1</sup> Dr. Gülten Toprak,<sup>2</sup> Dr. Beran Yokuş,<sup>3</sup> Dr. Nizamettin Toprak<sup>1</sup>

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Kardiyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Biyokimya Anabilim Dalı;

<sup>3</sup>Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır

**Amaç:** Erkeklerde düşük testosteron düzeyleri artan ateroskleroz riskine eşlik eder. Bu çalışmada metabolik sendromlu (MS) hastalarda serum testosteron düzeyleri araştırıldı ve bunun MS ve ilgili parametreleriyle ilişkisi değerlendirildi.

**Çalışma planı:** Çalışmaya NCEP (National Cholesterol Education Program) ölçütlerine göre MS tanısı konan 36 erkek hasta (ort. yaş 50.2±7.2) alındı. Benzer yaşta 39 sağlıklı erkek gönüllüden (ort. yaş 48.3±8.1) kontrol grubu oluşturuldu. Serum testosteron ölçümleri elektrokemilüminesans immünoassey yöntemiyle Roche Elecsys system 2010 cihazında yapıldı. Glukoz, insülin ve lipid profili (total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL) için açlık kan örnekleri alındı. Ayrıca, HOMA (Homeostasis Model Assessment) indeksi hesaplandı.

**Bulgular:** Serum testosteron düzeyleri MS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla, 3.6±0.8 ve 4.8±1.9 ng/ml, p=0.001). Serum testosteron düzeyi ile HDL arasında pozitif (r= 0.25, p<0.05); beden kütle indeksi (r= -0.41, p<0.001), bel çevresi (r= -0.40, p<0.001), HOMA indeksi (r= -0.31, p=0.008), insülin (r= -0.28, p<0.05), glukoz (r= -0.29, p<0.05), trigliserid (r= -0.28, p<0.05) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (r= -0.28, p<0.05) arasında negatif ilişki saptandı. Çokdeğişkenli analizde testosteron ile sadece beden kütle indeksinin bağımsız ilişkide olduğu görüldü (β= -0.36, p=0.038).

**Sonuç:** Metabolik sendromlu erkek hastalarda testosteron düzeyinin düşük olduğu görülmektedir. Bu özellik, MS'li erkek hastalarda kardiyovasküler risk değerlendirmesinde yardımcı bir belirleyici olarak kullanılabilir.

**Anahtar sözcükler:** Beden kütle indeksi; insülin direnci/fizyoloji; erkek; metabolik sendrom X/kan; obezite; testosteron/kan.

**Objectives:** Low plasma levels of testosterone in men are associated with increased risk for atherosclerosis. In this study, we assessed plasma testosterone levels in patients with metabolic syndrome (MS) and its relationship with MS parameters.

**Study design:** The study consisted of 36 men (mean age 50.2±7.2 years) with a diagnosis of MS according to the NCEP (National Cholesterol Education Program) criteria. An age-matched control group comprising 39 healthy volunteers (mean age 48.3±8.1 years) was also included. Plasma testosterone levels were determined by electrochemiluminescence immunoassay on the Roche Elecsys 2010 analyzer. Fasting blood samples were analyzed for glucose and insulin levels, and lipid profiles (total cholesterol, triglyceride, LDL, and HDL). In addition, HOMA (Homeostasis Model Assessment) index was calculated.

**Results:** The mean plasma testosterone level was significantly lower in the patient group (3.6±0.8 vs 4.8±1.9 ng/ml, p=0.001). There was a significant correlation between the levels of testosterone and HDL cholesterol (r=0.25, p<0.05). Testosterone levels were inversely correlated with the following: body mass index (r= -0.41, p<0.001), waist circumference (r= -0.40, p<0.001), HOMA index (r= -0.31, p=0.008), insulin (r= -0.28, p<0.05), glucose (r= -0.29, p<0.05), triglyceride (r= -0.28, p<0.05), and very low density lipoprotein (r= -0.28, p<0.05). Multivariate analysis identified only body mass index as an independent correlate of testosterone (β= -0.36, p=0.038).

**Conclusion:** Our results show that plasma testosterone levels are significantly decreased in MS. This may be of clinical importance for the assessment of cardiovascular risks in male patients with MS.

**Key words:** Body mass index; insulin resistance/physiology; male; metabolic syndrome X/blood; obesity; testosterone/blood.

Bu çalışmanın verileri kısmen XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur (27-30 Kasım 2004, Antalya).

Geliş tarihi: 30.06.2005 Kabul tarihi: 27.09.2005

Yazışma adresi: Dr. Kenan İltümür, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır.

Tel: 0412 - 248 80 01 / 4952 Faks: 0412 - 248 82 64 e-posta: kencan@dicle.edu.tr

Metabolik sendrom (MS) santral obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemiyle karakterize bir hastalıktır. Metabolik sendrom görülme sıklığının batılı toplumlarda olduğu gibi ülkemizde de yüksek olduğu Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasından anlaşılmaktadır.<sup>[1,2]</sup> Metabolik sendrom ile ateroskleroz arasında çok yakın bir ilişki vardır ve MS mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.<sup>[3-5]</sup>

Aterosklerotik kalp hastalıklarının erkeklerde daha sık görülmesinin testosterondan kaynaklandığı yönünde yaygın bir inanış vardır. Ancak, çalışmalarda, bu inanışın aksine, düşük testosteron düzeyinin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[6-9]</sup> Ayrıca, testosteron düzeyi ile obezite, dislipidemi ve insülin direnci arasında bir ilişki olduğuna inanılmaktadır.<sup>[10-12]</sup> Ülkemizde önemli bir sorun olan MS konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada testosteron düzeyinin MS ve onun parametreleriyle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

### HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya NCEP (National Cholesterol Education Program) ölçütlerine göre MS tanısı konan 36 erkek hasta (ort. yaş 50.2±7.2) alındı. Yaş uyumlu 39 sağlıklı erkek gönüllüden (ort. yaş 48.3±8.1) kontrol grubu oluşturuldu. Tüm hastalar ve kontrol grubundaki kişiler çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı.

Metabolik sendrom tanısı aşağıdaki ölçütlerden en az üçünün bulunması olarak kabul edildi: (i) Bel çevresinin 102 cm üzerinde olması; (ii) trigliserid düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olması; (iii) serum HDL kolesterol düzeyinin 40 mg/dl'nin altında olması; (iv) sistolik kan basıncının 130 mmHg, diyastolik kan basıncının 85 mmHg üzerinde bulunması veya kişinin antihipertansif tedavi görüyor olması; (v) bozulmuş açlık glukozu (açlık kan şekeri ≥110 mg/dl) olması veya kişide diyabet tanısının konmuş olması.<sup>[13]</sup>

Kontrol grubu MS grubuyla benzer yaşta, her yönüyle sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Bel çevresi, kişi ayakta dururken, göğüs kafesinin en alt kısmı (son kosta) ile iliyak kemiğinin en üst düzeyi esas alınarak inspirasyon ve ekspirasyonda ölçüldü ve ortalaması alındı. Beden kütle indeksi (BKİ), ağırlığın boyun karesine bölünmesiyle elde edildi (kg/m<sup>2</sup>). Kan basıncı, kurallara uygun olarak cıvalı sfigmomanometreyle ölçüldü. Daha önce akut koroner olay geçirenler, kalp, böbrek, akciğer ve karaciğer yetersizliği gibi ek morbidite durumları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Laboratuvar incelemeleri.** Metabolik sendromlu hastalardan ve kontrol grubundan en az 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında total testosteron, lipid parametreleri, glukoz ve insülin için venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumları -70 °C'de saklandı ve toplu olarak çalışıldı. Serum testosteron ölçümleri elektrokemilüminesans immünoassey (ECLIA) yöntemiyle Elecsys system 2010 cihazıyla (Roche Diagnostics) yapıldı (referans değerleri, 2.62-15.9 ng/ml). Serum insülin düzeyleri aynı yöntemle E170 Moduler system cihazında (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ölçüldü. Plazma total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları standart enzim yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. Kolesterol için CHOD-PAP, glukoz için GOD-PAP teknikleri; trigliserid için enzimatik koloromatik, HDL için direkt enzimatik kolorimetrik yöntemleri kullanıldı; ölçümler Abbott AEROSET C8000 otoanalizöründe (Wiesbaden, Almanya) yapıldı. LDL kolesterol Friedwald formülü kullanılarak hesaplandı. Açlık glukoz ve insülin değerleri kullanılarak aşağıdaki formül ile HOMA (Homeostasis Model Assessment) indeksi hesaplandı.  $HOMA = [Açlık\ plazma\ insülin\ (mIU/ml) \times Açlık\ plazma\ glukoz\ (mmol/l)] / 22.5$ .

**İstatistik değerlendirme.** Sürekli değişkenlerin tümü ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler bağımsız gruplarda Student t-testi ile değerlendirildi. Testosteron düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon testi uygulandı. Ayrıca, testosteronun hangi parametreyle bağımsız olarak ilişkili olduğunun ortaya çıkarılması için çokdeğişkenli analiz yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Hastaların ve kontrol grubunun genel özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, serum testosteron düzeyi MS'li grupta daha düşük bulundu (p=0.001) (Tablo 1). Metabolik sendrom grubunda serum glukoz (p<0.0001), insülin (p<0.0001), trigliserid (p<0.05) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) (p<0.05) düzeyleri ve HOMA indeksi (p<0.0001) daha yüksek; HDL kolesterol düzeyi ise daha düşük bulundu (p<0.001). Ayrıca, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile BKİ ve bel çevresi MS'li grupta yüksekti (p<0.0001).

Pearson korelasyon testinde, testosteron düzeyi ile HDL kolesterol arasında pozitif; sistolik ve diyastolik kan basıncı, HOMA indeksi, BKİ, bel çevresi, glukoz, insülin, trigliserid ve VLDL arasında ise anlamlı olarak

**Tablo 1. Metabolik sendromlu hastaların ve kontrol grubunun genel özellikleri**

	Metabolik sendrom n=36	Normal n=39	p
Yaş ortalaması	50.2±7.2	48.3±8.1	AD
Sistolik tansiyon (mmHg)	156±25	122±13	<0.0001
Diyastolik tansiyon (mmHg)	98±13	80±5	<0.0001
Beden kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	34.1±3.3	23.9±2.1	<0.0001
Bel çevresi (cm)	110.7±8.1	88±6.5	<0.0001
Testosteron (ng/ml)	3.6±0.8	4.8±1.9	=0.001
Glukoz (mg/dl)	114±29	95±9	<0.0001
Total kolesterol (mg/dl)	195±41	192±31	AD
Trigliserid (mg/dl)	180±106	136±57	=0.026
HDL (mg/dl)	37±9	44±10	<0.001
LDL (mg/dl)	124±32	122±29	AD
VLDL (mg/dl)	36±22	27±11	=0.03
İnsülin (mg/dl)	14.9±8.2	5.2±2.5	<0.0001
HOMA indeksi	4.3±2.9	1.2±0.6	<0.0001

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein; HOMA: Homeostatis model assessment; AD: Anlamli değil.

negatif korelasyon saptandı (Tablo 2). Testosteron ile yaş, total kolesterol ve LDL kolesterol arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p>0.05$ ). Tekdeğişkenli analizde testosteron düzeyi ile birçok parametre arasında anlamlı bir ilişki varken, çokdeğişkenli analizde bu ilişkinin sadece testosteron ile BKİ arasında olduğu görüldü ( $\beta=-0.36$ ,  $t=-2.12$ ,  $p=0.038$ ).

### TARTIŞMA

Çalışmamızda MS'li erkek hastalarda total testosteron düzeyi, aynı yaş grubundaki normal bireylere göre daha düşük bulundu. Testosteron düzeyi ile MS parametrelerinden bel çevresi, kan basıncı, glukoz, insülin, trigliserid, VLDL ve HDL kolesterol serum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardı. Bu ilişkinin özellikle ateroskleroz risk faktörleriyle birlikte

olması önemlidir. Metabolik sendromda testosteron düzeyindeki düşüşün nedeni tam olarak bilinmemesine karşın, bu durumdan, özellikle MS parametrelerinden olan obezite sorumlu tutulmaktadır. Bazı araştırmacılar obezitenin testosteron düzeyinde düşmeye yol açtığını;<sup>[10,12,14,15]</sup> bazıları da düşük testosteron düzeyinin obeziteye neden olduğunu düşünmektedirler.<sup>[16,17]</sup> Özellikle visceral yağ kitlesi ile testosteron düzeyi arasında negatif bir ilişki vardır.<sup>[14]</sup> Muhtemelen obezite ile testosteron arasında karşılıklı bir etkileşim söz konusudur. Çalışmamızda da testosteron düzeyi ile bel çevresi ve BKİ arasında ters yönlü bir ilişki olduğu görüldü.

Düşük testosteron düzeyi ile obezite arasındaki ilişkinin nedeni tam olarak bilinmese de, 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enziminin bundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Yağ hücrelerinde bu enzim aktivitesinde anormal artış meydana geldiği gösterilmiştir.<sup>[18,19]</sup> Ayrıca, bu enzim aktivitesinin insülin direnci ve hipertansiyon ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İnsülin direnci ile düşük testosteron düzeyi arasındaki ilişki, obezitede testosteronun düşük düzeylerini açıklayabilir. Ayrıca, obezitede artan glukokortikoid üretimi ve değişimi hipotalamus-hipofiz ve adrenal eksenine üzerine etki yaparak testosteron düzeyinin düşmesine katkı sağlamış olabilir.<sup>[20,21]</sup> Metabolik sendromda testosteron düzeyindeki düşmenin bir diğer nedeni de, yağ dokusunda testosteronun östradiole dönüşümünün artışıdır.<sup>[22,23]</sup>

Düşük testosteron düzeylerinin vücut yağ dağılımını etkileyerek kolesterol konsantrasyonunda artışa neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>[24]</sup> Çalışmamızda, tes-

**Tablo 2. Testosteron ile metabolik sendromla ilgili parametreler arasındaki ilişkiler**

	r	p
Yaş	0.035	AD
Sistolik tansiyon (mmHg)	-0.23	=0.044
Diyastolik tansiyon (mmHg)	-0.27	=0.017
Beden kütle indeksi	-0.41	<0.0001
Bel çevresi (cm)	-0.40	<0.0001
Glukoz (mg/dl)	-0.29	=0.011
Total kolesterol (mg/dl)	0.096	AD
Trigliserid (mg/dl)	-0.28	=0.014
HDL (mg/dl)	0.25	=0.029
LDL (mg/dl)	0.11	AD
VLDL (mg/dl)	-0.28	=0.015
İnsülin (mg/dl)	-0.28	=0.015
HOMA indeksi	-0.31	=0.008

AD: Anlamli değil.

tosteron düzeyi HDL ile pozitif; trigliserid ve VLDL ile negatif bir korelasyon gösterdi. Orta yaşta erkeklerde yapılan kesitsel araştırmalarda, serum testosteron düzeyi ile HDL arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>[25]</sup> Başka çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da düşük testosteron düzeyinin aterojenik dislipidemiye eşlik ettiği görüldü. Bu durum, düşük testosteron düzeyi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Her ne kadar testosteron düzeyi ile dislipidemi arasında ilişki olduğu gösterilse de, erkeklerde testosteron uygulamasının lipidler üzerinde anlamlı bir etki göstermediği bildirilmiştir. Testosteron uygulananlarda total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinin çok az etkilendiği; ancak, LDL partikül büyüklüğünde önemli azalma meydana geldiği bildirilmiştir.<sup>[26,27]</sup>

Testosteron düzeyi ile insülin direnci ve serum glukoz düzeyi arasında negatif bir ilişki olduğu bilinmektedir.<sup>[10-12]</sup> Çalışmamızda da testosteron düzeyi insülin ve glukoz ile ters yönlü bir ilişki gösterdi. Testosteronun lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek insülin direnci patogenezinde rol alabileceği ileri sürülmüştür.<sup>[27]</sup> Testosteronun *in vivo* ve *in vitro* olarak pankreatik dokuda insülin mRNA'sında artışa neden olduğu gösterilmiştir.<sup>[28]</sup> Santral obeziteli orta yaşlı erkeklere verilen testosteron yağ hacminde, glukoz ve insülin konsantrasyonu ile kan basıncında azalmaya yol açmıştır.<sup>[17]</sup> Testosteronun yağ hücresinde lipolizi artırarak santral obezitede azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Ateroskleroz ve aterotromboz ile MS arasında önemli bir ilişki vardır. Metabolik sendromda tromboza eğilim artmıştır. Testosteron ile plazminojen aktivatör etkinliği arasında pozitif, plazminojen aktivatör inhibitörü ve fibrinojen arasında ise negatif korelasyon saptandığından, testosteronun antitrombotik etkisinin olduğuna inanılmaktadır.<sup>[29-31]</sup> Testosteronun ateroskleroz ile ilişkisinden yola çıkılarak yapılan hayvan çalışmalarında, testosteronun aterosklerozu geriletmediği gösterilmiştir.<sup>[32]</sup> Hayvan modellerinde testosteronun koroner vazodilatatör etkinliği saptanmış<sup>[33]</sup> ve bazı klinik çalışmalarda angina şikayetlerini azalttığı ileri sürülmüştür.<sup>[34]</sup> Deneysel ve klinik çalışmalar testosteron uygulamasının yararını gösterse de, klinik kullanım için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, MS'li erkeklerde testosteron düzeyinin normal erkeklere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Düşük testosteron düzeyi ile ateroskleroz arasındaki ilişki göz önüne alındığında, MS için risk değerlendirmesinde testosteron ölçümü yardımcı bir parametre olarak düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364-76.
2. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165:285-92.
3. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
4. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-4.
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
6. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Mogami S, Hirata C, et al. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1869-73.
7. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:701-6.
8. English KM, Steeds R, Jones TH, Channer KS. Testosterone and coronary heart disease: is there a link? *QJM* 1997;90:787-91.
9. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:682-5.
10. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssonen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:601-8.
11. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, Stern MP, Katz MS. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 1994;43:599-603.
12. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism* 2003;52: 784-90.



13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
14. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism* 1990;39:897-901.
15. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:485-91.
16. Xu X, De Pergola G, Bjorntorp P. The effects of androgens on the regulation of lipolysis in adipose precursor cells. *Endocrinology* 1990;126:1229-34.
17. Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjostrom L, Kvist H, Holm G, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:991-7.
18. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001;294:2166-70.
19. Dotsch J, Rascher W. The role of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in the metabolic syndrome: lessons learned from the animal model. *Eur J Endocrinol* 2002;146:603-5.
20. Walker BR. Steroid metabolism in metabolic syndrome X. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:111-22.
21. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1418-21.
22. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:633-8.
23. Corbould AM, Judd SJ, Rodgers RJ. Expression of types 1, 2, and 3 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in subcutaneous abdominal and intra-abdominal adipose tissue of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:187-94.
24. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3469-75.
25. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 1988;78:539-45.
26. Tan KC, Shiu SW, Kung AW. Alterations in hepatic lipase and lipoprotein subfractions with transdermal testosterone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1999;51:765-9.
27. Bhasin S, Herbst K. Testosterone and atherosclerosis progression in men. *Diabetes Care* 2003;26:1929-31.
28. Morimoto S, Fernandez-Mejia C, Romero-Navarro G, Morales-Peza N, Diaz-Sanchez V. Testosterone effect on insulin content, messenger ribonucleic acid levels, promoter activity, and secretion in the rat. *Endocrinology* 2001;142:1442-7.
29. Anderson RA, Ludlam CA, Wu FC. Haemostatic effects of supraphysiological levels of testosterone in normal men. *Thromb Haemost* 1995;74:693-7.
30. Glueck CJ, Glueck HI, Stroop D, Speirs J, Hamer T, Tracy T. Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyperlipidemic men. *J Lab Clin Med* 1993;122:412-20.
31. De Pergola G, De Mitrio V, Sciaraffia M, Pannacciulli N, Minenna A, Giorgino F, et al. Lower androgenicity is associated with higher plasma levels of prothrombotic factors irrespective of age, obesity, body fat distribution, and related metabolic parameters in men. *Metabolism* 1997;46:1287-93.
32. Nathan L, Shi W, Dinh H, Mukherjee TK, Wang X, Lusic AJ, et al. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3589-93.
33. Yue P, Chatterjee K, Beale C, Poole-Wilson PA, Collins P. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta. *Circulation* 1995;91:1154-60.
34. Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Collins P. Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;83:437-9, A9.